

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年1月24日(2008.1.24)

【公表番号】特表2006-511588(P2006-511588A)

【公表日】平成18年4月6日(2006.4.6)

【年通号数】公開・登録公報2006-014

【出願番号】特願2004-564285(P2004-564285)

【国際特許分類】

C 0 7 C 315/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/165 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 11/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/26 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

B 0 1 D 9/02 (2006.01)

C 0 7 C 317/50 (2006.01)

C 0 7 B 57/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 315/06 C S P

A 6 1 K 31/165

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 11/16

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/26

A 6 1 P 25/28

B 0 1 D 9/02 6 0 1 H

B 0 1 D 9/02 6 0 2 B

B 0 1 D 9/02 6 0 4

B 0 1 D 9/02 6 0 8 A

B 0 1 D 9/02 6 0 9 A

B 0 1 D 9/02 6 1 9 A

B 0 1 D 9/02 6 2 0

B 0 1 D 9/02 6 2 5 A

B 0 1 D 9/02 6 2 5 E

C 0 7 C 317/50

C 0 7 B 57/00 3 8 0

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成19年12月3日(2007.12.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の各段階：

i) エタノール以外の溶媒に、モダフィニルの光学異性体の一つを溶解する段階、

i i) モダフィニルの前記異性体を結晶化させる段階、そして

i i i) そのようにして得られたモダフィニルの前記異性体の前記結晶形を回収する段階、
を含む、モダフィニルの前記光学異性体の結晶形を調製する方法。

【請求項2】

前記モダフィニルの異性体が、左旋性の異性体である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記モダフィニルの異性体が、右旋性の異性体である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

得られた前記結晶形が、多形体である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

動力学的又は熱力学的条件下で晶出を行う、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

場合により所望の結晶形の種結晶の存在下で、析出により晶出を行う、請求項5に記載の調製方法。

【請求項7】

晶出が、段階i)で得られた前記溶液を冷却することからなる、請求項5に記載の調製方法。

【請求項8】

冷却が徐冷である、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

冷却が急冷である、請求項7に記載の方法。

【請求項10】

段階i)で用いる前記溶媒を、アセトン、1,4-ジオキサン、エチルアセテート、オルト,メタ若しくはパラキシレン、又はオルト,メタ又はノ若しくはパラキシレンの混合物から選択する、請求項4及び8に記載の方法(そのようにして得られた前記多形体を、以下、形態Iとして記述する)。

【請求項11】

段階i)で用いる前記溶媒を、メタノール、水、又はアルコール/水の混合物から選択する、請求項4及び9に記載の方法(得られた前記結晶形を、以下、形態IIとして記述する)。

【請求項12】

段階i)で用いる前記溶媒が、イソプロパノール、n-プロパノール、エチルアセテート又はトルエン変性エタノールである、請求項4及び9に記載の方法(そのようにして得られた前記多形体を、以下、形態IIIとして記述する)。

【請求項13】

段階 i) で用いる前記溶媒がイソプロパノールである、請求項 4 及び 8 に記載の方法 (そのようにして得られた前記多形体を、以下、形態 I Iとして記述する) 。

【請求項 1 4】

段階 i) で用いる前記溶媒がアセトンである、請求項 4 及び 9 に記載の方法 (そのようにして得られた前記多形体を、以下、形態 I I Iとして記述する) 。

【請求項 1 5】

段階 i) で用いる前記溶媒を、テトラヒドロフラン、クロロホルム、メチルエチルケトンから選択する、請求項 4 及び 8 の方法 (そのようにして得られた前記多形体を、以下、形態 I Vとして記述する) 。

【請求項 1 6】

得られた前記結晶形が、前記モダフィニルの光学異性体の溶媒和物である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

段階 i) で用いる前記溶媒がジメチルカーボネートである、請求項 8 及び 1 6 に記載の方法 (そのようにして得られた溶媒和物を、前記モダフィニルの光学異性体のジメチルカーボネート溶媒和物として記述する) 。

【請求項 1 8】

格子間隔：8 . 5 4、7 . 5 7、7 . 4 4、4 . 5 6、3 . 7 8、3 . 7 1 () に強度ピークを含む X 線回折スペクトルを作り出すことを特徴とする、形態 I Iとして記述される、モダフィニルの左旋性又は右旋性異性体の多形体。

【請求項 1 9】

格子間隔：1 1 . 3 3、8 . 5 4、7 . 5 7、7 . 4 4、5 . 6 7、5 . 3 3、4 . 8 3、4 . 5 9、4 . 5 6、4 . 4 5、4 . 0 5、3 . 8 8、3 . 7 8、3 . 7 1、3 . 3 4、2 . 8 3、2 . 5 3 () に強度ピークを含む X 線回折スペクトルを作り出すことを特徴とする、請求項 1 8 に記載の多形体。

【請求項 2 0】

格子間隔：1 2 . 2 8、8 . 5 4、5 . 0 1、4 . 1 0、3 . 9 7、3 . 2 0 () に強度ピークを含む X 線回折スペクトルを作り出すことを特徴とする、形態 I I Iとして記述される、モダフィニルの左旋性又は右旋性異性体の多形体。

【請求項 2 1】

格子間隔：1 3 . 4 0、1 2 . 2 8、8 . 5 4、7 . 3 2、6 . 1 7、5 . 1 1、5 . 0 1、4 . 6 5、4 . 6 0、4 . 4 8、4 . 4 4、4 . 2 7、4 . 1 9、4 . 1 0、4 . 0 2、3 . 9 7、3 . 8 3、3 . 6 6、3 . 5 4、3 . 4 2、3 . 2 0、2 . 9 1、2 . 5 8 () に強度ピークを含む X 線回折スペクトルを作り出すことを特徴とする、請求項 2 0 に記載の多形体。

【請求項 2 2】

格子間隔：1 2 . 3 8、8 . 5 8、7 . 3 4、5 . 0 0、4 . 0 9 () に強度ピークを含む X 線回折スペクトルを作り出すことを特徴とする、形態 I Vとして記述される、モダフィニルの左旋性又は右旋性異性体の多形体。

【請求項 2 3】

格子間隔：1 3 . 8 8、1 2 . 3 8、1 0 . 2 7、8 . 5 8、7 . 3 4、6 . 1 6、5 . 6 6 0、5 . 1 2 0、5 . 0 0、4 . 6 4、4 . 4 8、4 . 2 6、4 . 1 8、4 . 0 9、3 . 8 2、3 . 6 6、3 . 5 3、3 . 4 2、3 . 2 8、3 . 2 0 () に強度ピークを含む X 線回折スペクトルを作り出すことを特徴とする、請求項 2 2 に記載の多形体。

【請求項 2 4】

格子間隔：9 . 6 3、5 . 2 3、5 . 0 3、4 . 7 4、4 . 6 6、4 . 2 2、4 . 1 0、3 . 7 7 () に強度ピークを含む X 線回折スペクトルを作り出すことを特徴とする、形態 Vとして記述される、モダフィニルの左旋性又は右旋性異性体の多形体。

【請求項 2 5】

格子間隔：1 3 . 2 7、1 2 . 2 1、9 . 6 3、8 . 5 1、7 . 2 0、6 . 1 7、5

. 6 0、5 . 2 3、5 . 0 3、4 . 7 4、4 . 6 6、4 . 4 2、4 . 2 2、4 . 1 0、3 . 9 7、3 . 7 7、3 . 6 1、3 . 5 0、3 . 4 0、3 . 3 1 () に強度ピークを含む X 線回折スペクトルを作り出すことを特徴とする、請求項 2 4 に記載の多形体。

【請求項 2 6】

格子間間隔：1 2 . 3 1、9 . 6 9、9 . 0 9、8 . 5 4、7 . 2 7、6 . 2 1、5 . 4 5、5 . 1 0、5 . 0 0、4 . 8 3、4 . 6 3、4 . 4 6、4 . 2 2、4 . 1 3、4 . 0 9、3 . 7 8、3 . 6 2、3 . 5 3、3 . 4 2、3 . 3 2、3 . 2 4、3 . 2 1、3 . 1 0 () に強度ピークを含む X 線回折スペクトルを作り出すことを特徴とする、モダフィニルの左旋性又は右旋性異性体のジメチルカーボネート溶媒和物。

【請求項 2 7】

モダフィニルの異性体の一つの第一結晶形を、当該第一結晶形とは異なる異性体の第二結晶形へ転化する方法であって、次の各段階：

i) 前記モダフィニル異性体の前記第一結晶形を、適切な溶媒中に懸濁させる段階、そして

ii) 得られた前記第二結晶形を回収する段階、を含む方法。

【請求項 2 8】

用いる前記異性体が、(-) - モダフィニルである、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記第一結晶形が形態 I である、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

段階 ii) で用いる溶媒がアセトニトリルであり、その結果、アセトニトリル溶媒和物が得られる、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

格子間間隔：1 6 . 1 7、1 4 . 1 4、1 2 . 3 2、1 0 . 6 6、9 . 7 9、9 . 2 9、8 . 5 4、8 . 1 5、7 . 8 0、7 . 0 9、6 . 3 1、5 . 8 3、5 . 6 2、5 . 4 1、5 . 1 0、4 . 9 0、4 . 6 6、4 . 5 8、4 . 4 6、4 . 3 3、4 . 2 0、4 . 0 2、3 . 9 2、3 . 8 3 5、3 . 7 2、3 . 6 0、3 . 5 7、3 . 4 5、3 . 3 3、3 . 2 4、3 . 1 9、3 . 0 9、3 . 0 3 () に強度ピークを含む X 線回折スペクトルを作り出すことを特徴とする、(-) - モダフィニル又は (+) - モダフィニル異性体のアセトニトリル溶媒和物。

【請求項 3 2】

モダフィニル酸から光学活性モダフィニルを調製する方法であって、次の各段階：

i) (±) - モダフィニル酸の 2 つの光学異性体を分割し、そして少なくとも一方の前記異性体を回収する段階、

ii) アルコール又は有機塩基の存在下で、得られた異性体のうち一つを低級アルキルハロホルメートと接触させて置く段階、

iii) 得られた生成物を回収する段階、

iv) 得られたエステルをアミドに転換する段階、

v) 段階 iv) で得られた生成物を回収する段階、を含む方法。

【請求項 3 3】

前記ハロホルメートが低級アルキルクロロホルメートである、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記低級アルキルクロロホルメートがメチルクロロホルメートである、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

段階 ii) で用いる前記塩基を、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジエチルメチルアミン又は DBU から選択する、請求項 3 2 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

段階 i i) で用いる溶媒が、低級脂肪族アルコール、好ましくはメタノールである、請求項 32 ~ 35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

段階 i v) で用いる溶媒が、低級脂肪族アルコール、好ましくはメタノールである、請求項 32 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

段階 i) において (±) - モダフィニル酸の前記光学異性体の分割を、優先晶出法により行う、請求項 32 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

(±) - モダフィニル酸又はその塩類の 2 つの光学異性体を分割する方法がシード化法であり、前記方法が次の各段階：

a) ラセミ混合物の形の、モダフィニル酸の第一異性体結晶のラセミ体及び溶媒を含む配合物を、温度 T_D において均一化する段階、

ここで濃度及び温度 T_D の変数によって規定される規定ポイント E は、希釈溶液の単相領域内に存在する、

b) 段階 a) において調製された前記溶液を、初期温度 T_D から温度 T_F まで急冷させる段階、

c) 冷却 (T_F) の最中か又は終わりに、前記第一異性体の純粋な種結晶を用いて、段階 b) の溶液をシーディングさせる段階、

d) 前記第一異性体の結晶を集める段階

e) ラセミ混合物の形の前記ラセミ体の結晶を、段階 d) 内で実施した前記収集に由来する母液に添加し、そして温度 T_D まで加熱することで前記新配合物を均一化する段階、

ここで規定ポイント E' は、溶媒、鏡像体 (-)、鏡像体 (+) 系のラセミ混合物の平面に関して E に対称であり、前記ポイント E' は希釈溶液の単相領域内に存在する、

f) 段階 e) において調製された前記溶液を、初期前記温度 T_D から前記温度 T_F まで急冷させる段階、

g) 第二異性体の純粋な種結晶を用いて、段階 f) で得た前記溶液をシーディングさせる段階、

h) 前記第二異性体の結晶を集める段階、

i) ラセミ混合物の形の前記ラセミ体の結晶を、段階 h) 内で実施した前記結晶収集に由来する前記母液に添加し、そして前記初期規定ポイント E を有する配合物の組成と同一の組成を得るため、温度 T_D まで加熱することで新配合物を均一化させる段階、

j) 前記第一体、次いで前記第二体の 2 つの異性体を連続して得るために、a), b), c), d), e), f), h) 及び j) の各段階を繰り返す段階、
を含む、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

優先晶出によって、(±) - モダフィニル酸又は (±) - モダフィニル酸塩を前記 2 つの光学異性体に分割する前記方法が、自己シード化 A S 3 P C 法であり、前記方法が、次の各段階：

a) ラセミ混合物の形の、モダフィニル酸の第一異性体のラセミ体の結晶及び溶媒を含む配合物を作る段階、

ここで、濃度及び温度変数 T_B によって規定される規定ポイント E は、過剰の異性体の 2 相領域内にあり、かつその飽和溶液と平衡にある、

b) 段階 a) で調製した前記 2 相混合物の温度から、冷却プログラミング関数を適用する段階、

前記プログラミング関数は、前記溶液中に存在する第二異性体の自発的な核形成を防止しながら、母液をわずかに過飽和にしたままで、結晶の形で存在する前記異性体の成長を促進する、

c) 段階 b) の結晶成長段階中の全ての時間にわたって、わずかに増していく攪拌速度

を採用する段階、

ここで、全ての時間において、前記攪拌速度は、制御されていない核形成をもたらす過度に大きな剪断力の発生を防止しながら、前記第一異性体の成長を促進するには十分に遅く、そして均一な懸濁液と前記第一異性体のそれぞれの微結晶周りの前記母液の一新とをもたらすには十分に速い様式である、

d) 前記第一異性体の結晶を集める段階、

e) 段階 d) で実施された前記収集に由来する前記母液に、ラセミ混合物の形の前記ラセミ体の結晶を添加し、そして規定ポイント E' が、前記溶媒、鏡像体 (-)、鏡像体 (+) 系の前記ラセミ体の平面に関して E と対称であり、前記ポイント E' が、過剰でかつそれらの飽和溶液と平衡にある前記第二異性体の前記 2 相領域内に位置するように、熱力学的平衡を達成するのに必要な時間、前記新配合物を温度平坦域 T_B まで導く段階、

f) 前記溶液内に存在する前記第一異性体の自発的な核形成を防止しながら、前記第二異性体を含む段階 e) で調製された前記 2 相混合物に、段階 b) と同じ冷却プログラミング関数を適用する段階、

ここで、結晶の形で存在する前記異性体の成長を促進するため、晶出の間、前記母液をわずかに過飽和にしたままとする、

g) 段階 f) の結晶成長段階中の全ての時間にわたって、わずかに増していく攪拌速度を採用する段階、

ここで、全ての時間において、前記攪拌速度は、制御されていない核形成をもたらす過度に大きな剪断力の発生を防止しながら、前記第二異性体の成長を促進するには十分に遅く、そして均一な懸濁液と前記第二異性体のそれぞれの微結晶周りの前記母液の一新とを達成するには十分に速い様式である、

h) 前記第二異性体の結晶を集める段階、

i) 前記初期配合物 E の組成と同一の組成の配合物を得るため、段階 g) で実施した前記結晶の収集に由来する前記母液に、ラセミ混合物の形の前記ラセミ体の結晶を添加する段階、

j) 前記第一体、次いで前記第二体の 2 つの異性体を連続して得るために、a), b), c), d), e), f), g), h) 及び i) の各段階を繰り返す段階、

を含む、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 41】

段階 a) において、一種又は複数種の前記溶媒及び作用温度範囲の選択を、下記記載：

- ラセミ混合物を形成し、そして任意のラセミ化合物が前記作用温度範囲内において準安定である鏡像体であること、
- 十分に濃縮されるが、低粘度及び低蒸気圧である溶液であること、
- 加溶媒分解及びラセミ化がないこと、
- 溶媒和物が平衡状態で存在し、かつ分割可能な異性体の状態である場合に、溶媒和物に安定性があること、

を同時に満たす様式で規定することを特徴とする、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

段階 a) 及び段階 e) において、初期懸濁液中に存在する多量のラセミ体の均一化に関して、温度 T_B が温度 T_L より高いこと、そして過剰の異性体に関する T_{HOMO} の変化と、ラセミ体 X_L の一定濃度とに関する曲線から、前記温度 T_B を規定することを特徴とし、

ここで段階 a) 及び i) の第一異性体並びに段階 e) 内の第二異性体の純粋結晶の質量が、それらの飽和溶液との平衡内において、期待される収集物の多くても 50% で、好ましくは約 25 ~ 40% で存在する、

請求項 40 又は 41 に記載の方法。

【請求項 43】

段階 b) 及び段階 f) において、実験用アセンブリに適している温度 T_B ~ 温度 T_F へ冷却するためのプログラミング関数を、下記の様式：

- それぞれのサイクルのはじめに、結晶の形で存在する異性体の晶出のための段階中の全てにおいてわずかな過飽和を達成すること、このわずかな過飽和によって、穏やかな成長及び第二核形成が生じる、

- 最初に核を形成することなく、 T_F において他の異性体の過飽和の上限を達成すること、

- 段階 d) 及び段階 h) において結晶の収集物を得ること、その後、段階 e) 及び段階 i) において前記ラセミ体を添加及び補充することによって、サイクル操作の実施が可能になる、

によって規定する、請求項 40 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

初期の過剰の異性体の 2 倍の収集を可能としながら、最初に核を形成することなく安定な飽和溶液を得るため、前記冷却プログラミング関数が、濃度 X_L の溶液を $T_L + 1 \sim T_F$ に冷却させることによって $T_L \sim T_F$ の部分を定めること、

ここで、 T_F は $T_L - (T_{HOMO} - T_L)$ より低く、そして前記冷却プログラミング関数が、 $T_L + 1 \sim T_F$ で決定される同一の関数を外挿することによって $T_B \sim T_L$ の部分を定める、

を特徴とする請求項 43 に記載の方法。

【請求項 45】

前記 b) 及び f) の 2 段階において、前記第一異性体及び前記第二異性体の析出に付随する熱放出を、前記冷却プログラミング関数に組込むことを特徴とする、請求項 40 ~ 44 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

段階 e) 及び段階 i) において、溶媒の不足分を補充することを特徴とする、請求項 40 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

段階 a) , 段階 e) 及び段階 i) において、添加されるラセミ混合物の形のラセミ体の微細結晶を、導入前に、前記溶解段階を促進する前処理（粉碎及び分級、超音波処理、又は部分的な凍結乾燥等）にかけることを特徴とする、請求項 40 ~ 46 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

段階 a) 、段階 e) 及び段階 i) において、前記攪拌速度を上げることを特徴とする、請求項 40 ~ 47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

段階 a) で用いる前記溶媒が、エタノール、2 - メトキシエタノール又はメタノールである、請求項 39 又は 40 ~ 48 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

前記温度 T_F が $0 \sim 40$ に存在する、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

段階 a) において、前記ラセミ体が $2 \sim 50$ 質量% で存在する、請求項 49 又は 50 のいずれかに記載の方法。

【請求項 52】

段階 a) において、前記過剰の異性体が $1 \sim 50$ 質量% で存在する、請求項 49 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 53】

前記温度 T_B が $25 \sim 50$ の間に存在する、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

温度平坦域 T_B の持続時間が、 $15 \sim 60$ 分の間に存在する、請求項 49 ~ 53 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

次の各段階：

a) 請求項 3 6 ~ 5 4 のいずれか一項に規定する優先晶出法により、(±) - モダフィニル酸又は (±) - モダフィニル酸塩の前記 2 つの光学異性体を分割する段階、
b) 前記異性体をアミドに転換する段階、
c) 得られた前記モダフィニル異性体を回収する段階、
を含む、モダフィニルの前記異性体のうちの一つを調製する方法。

【請求項 5 6】

段階 b) を、次の 2 段階：

b 1) 前記異性体を低級アルキルエステルに転換する段階、

b 2) 段階 b 1) で得られた生成物をアミドに転換する段階、

で実施する、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

医学的に許容されるビヒクルと共に、形態 (I I) として記述される (-) - モダフィニル又は (+) - モダフィニルの多形体を含む医薬組成物。

【請求項 5 8】

医学的に許容されるビヒクルと共に、形態 (I I I) として記述される (-) - モダフィニル又は (+) - モダフィニルの多形体を含む医薬組成物。

【請求項 5 9】

医学的に許容されるビヒクルと共に、形態 (I V) として記述される (-) - モダフィニル又は (+) - モダフィニルの多形体を含む医薬組成物。

【請求項 6 0】

医学的に許容されるビヒクルと共に、形態 (V) として記述される (-) - モダフィニル又は (+) - モダフィニルの多形体を含む医薬組成物。

【請求項 6 1】

睡眠過剰、特に、痛みを和らげるためモルヒネ鎮痛薬を用いるがんの治療によって影響を受けた患者の睡眠過剰及び特発性睡眠過剰；睡眠時無呼吸、疾患に関連する過度の傾眠、閉塞性睡眠時無呼吸、睡眠発作、傾眠、過度の傾眠、睡眠発作に関連する過度の傾眠；パーキンソン病等の中樞神経系の障害；虚血に対する脳組織の保護、覚醒障害、特にシュタインルト病に関連する覚醒障害、多動性障害 (A D H D) に関連する等の注意障害、疲労状態、特に多発性障害及び他の変性疾患に関する疲労状態；うつ病、低日光暴露、統合失調症、交代性労働、タイム・シフトに関連するうつ状態；摂食障害から選択する疾患の予防又は治療を目的とする医薬を製造するために、形態 I I として記述され、モダフィニルが食欲刺激剤、低用量の認知機能刺激剤として作用する、(-) - モダフィニル又は (+) - モダフィニル多形体の使用。

【請求項 6 2】

睡眠過剰、特に、痛みを和らげるためモルヒネ鎮痛薬を用いるがんの治療によって影響を受けた患者の睡眠過剰及び特発性睡眠過剰；睡眠時無呼吸、疾患に関連する過度の傾眠、閉塞性睡眠時無呼吸、睡眠発作、傾眠、過度の傾眠、睡眠発作に関連する過度の傾眠；パーキンソン病等の中樞神経系の障害；虚血に対する脳組織の保護、覚醒障害、特にシュタインルト病に関連する覚醒障害、多動性障害 (A D H D) に関連する等の注意障害、疲労状態、特に多発性障害及び他の変性疾患に関する疲労状態；うつ病、低日光暴露、統合失調症、交代性労働、タイム・シフトに関連するうつ状態；摂食障害から選択する疾患の予防又は治療を目的とする医薬を製造するため、形態 I I I として記述され、モダフィニルが食欲刺激剤、低用量の認知機能刺激剤として作用する、(-) - モダフィニル又は (+) - モダフィニル多形体の使用。

【請求項 6 3】

睡眠過剰、特に、痛みを和らげるためモルヒネ鎮痛薬を用いるがんの治療によって影響を受けた患者の睡眠過剰及び特発性睡眠過剰；睡眠時無呼吸、疾患に関連する過度の傾眠、閉塞性睡眠時無呼吸、睡眠発作、傾眠、過度の傾眠、睡眠発作に関連する過度の傾眠；パーキンソン病等の中樞神経系の障害；虚血に対する脳組織の保護、覚醒障害、特にシュタインルト病に関連する覚醒障害、多動性障害 (A D H D) に関連する等の注意障害、疲

労状態、特に多発性障害及び他の変性疾患に関する疲労状態；うつ病、低日光暴露、統合失調症、交代性労働、タイム・シフトに関連するうつ状態；摂食障害から選択する疾患の予防又は治療を目的とする医薬を製造するため、形態ⅠⅤとして記述され、モダフィニルが食欲刺激剤、低用量の認知機能刺激剤として作用する、(-) - モダフィニル又は(+) - モダフィニル多形体の使用。

【請求項 6 4】

睡眠過剰、特に、痛みを和らげるためモルヒネ鎮痛薬を用いるがんの治療によって影響を受けた患者の睡眠過剰及び特発性睡眠過剰；睡眠時無呼吸、疾患に関連する過度の傾眠、閉塞性睡眠時無呼吸、睡眠発作、傾眠、過度の傾眠、睡眠発作に関連する過度の傾眠；パーキンソン病等の中樞神経系の障害；虚血に対する脳組織の保護、覚醒障害、特にシュタインルト病に関連する覚醒障害、多動性障害(A D H D)に関連する等の注意障害、疲労状態、特に多発性障害及び他の変性疾患に関する疲労状態；うつ病、低日光暴露、統合失調症、交代性労働、タイム・シフトに関連するうつ状態；摂食障害から選択する疾患の予防又は治療を目的とする医薬を製造するため、形態Ⅴとして記述され、モダフィニルが食欲刺激剤、低用量の認知機能刺激剤として作用する、(-) - モダフィニル又は(+) - モダフィニル多形体の使用。

【請求項 6 5】

格子間間隔：9 . 4 5、7 . 1 5、5 . 1 3、4 . 1 5、3 . 6 7 () に強度ピークを含む X 線回折スペクトルを作り出すことを特徴とする、(-) - モダフィニル又は(+) - モダフィニル異性体の酢酸溶媒和物。

【請求項 6 6】

格子間間隔：1 3 . 3 0、1 2 . 3 5、9 . 4 5、8 . 4 8、7 . 1 5、6 . 1 6、5 . 4 1、5 . 1 3、4 . 9 7、4 . 8 6、4 . 6 8、4 . 6 1、4 . 4 2、4 . 1 5、3 . 9 4、3 . 8 0、3 . 6 7、3 . 5 7、3 . 5 3、3 . 4 0、3 . 3 3、3 . 3 0、3 . 1 4、3 . 1 0 () に強度ピークを含む X 線回折スペクトルを作り出すことを特徴とする、(-) - モダフィニル又は(+) - モダフィニル異性体の酢酸溶媒和物。

【請求項 6 7】

請求項 6 5 又は 6 6 に記載の酢酸溶媒和物を、1 2 0 で 3 時間加熱することを含む方法により得ることができる、非晶質形態として記述される(-) - モダフィニル又は(+) - モダフィニル異性体の多形体。

【請求項 6 8】

モダフィニルの左旋性又は右旋性異性体の非晶質多形体。

【請求項 6 9】

医学的に許容される賦形剤と共に、請求項 6 7 又は 6 8 に記載のモダフィニルの左旋性又は右旋性異性体を含む医薬組成物。

【請求項 7 0】

格子間間隔：8 . 5 4、4 . 2 7、4 . 0 2、3 . 9 8 () に強度ピークを含む粉末 X 線回折スペクトルを作り出す、形態Ⅰとして記述される、多形体におけるモダフィニルの左旋性又は右旋性異性体。

【請求項 7 1】

前記多形体が、格子間間隔：1 3 . 4 0、6 . 3 4、5 . 0 1、4 . 6 8、4 . 6 2、4 . 4 4、4 . 2 0、4 . 1 5、3 . 9 0、3 . 8 0、3 . 4 3 () に強度ピークをさらに含む粉末 X 線回折スペクトルを作り出す、請求項 7 0 に記載のモダフィニルの左旋性又は右旋性異性体。

【請求項 7 2】

2 : 1 5 . 4、3 1 . 1、3 3 . 1 及び 3 3 . 4 (度) に反射を含む粉末 X 線回折スペクトルを作り出す、形態Ⅰとして記述される、多形体におけるモダフィニルの左旋性又は右旋性異性体。

【請求項 7 3】

前記多形体が、2 : 9 . 8、2 0 . 8、2 6 . 4、2 8 . 3、2 8 . 7、2 9 . 9、

31.6、32、34.1、35.1及び39(度)に反射をさらに含む粉末X線回折スペクトルを作り出す、請求項72に記載のモダフィニルの左旋性又は右旋性異性体。

【請求項74】

医学的に許容される賦形剤と共に、請求項70～73のいずれか一項に記載されるモダフィニルの左旋性又は右旋性異性体を含む医薬組成物。

【請求項75】

医学的に許容される賦形剤と共に、請求項70～73のいずれか一項に記載されるモダフィニルの左旋性又は右旋性異性体から本質的に成る医薬組成物。

【請求項76】

(-) - モダフィニルの形態Iの多形体。

【請求項77】

(+) - モダフィニルの形態Iの多形体。

【請求項78】

医学的に許容される賦形剤と共に、請求項76又は77に記載の(-) - モダフィニルの形態Iの多形体又は(+) - モダフィニルの形態Iの多形体を含む医薬組成物。

【請求項79】

医学的に許容される賦形剤と共に、請求項76又は77に記載の(-) - モダフィニルの形態Iの多形体又は(+) - モダフィニルの形態Iの多形体から本質的に成る医薬組成物。

【請求項80】

次の段階を含む、(-) - モダフィニルの形態Iの多形体又は(+) - モダフィニルの形態Iの多形体の調製方法；

a) 加熱した溶媒に溶解させた(-) - モダフィニル又は(+) - モダフィニルの溶液を準備する段階；

b) 段階(a)に由来する溶液を急冷し、結晶を生成させる段階；

c) 上記結晶をろ過する段階；

d) 上記結晶を乾燥させる段階；そして

e) (-) - モダフィニルの形態Iの多形体又は(+) - モダフィニルの形態Iの多形体の結晶を得る段階；

ここで、段階(a)の溶媒は、水、無水エタノール、3%の水(V/V)を含む無水エタノール、及びトルエン(2.5%)で変性しそして3%の水(V/V、エタノール及びトルエンの総体積に基づく)を含むエタノールから選択される。

【請求項81】

睡眠過剰、特に、痛みを和らげるためモルヒネ鎮痛薬を用いるがんの治療によって影響を受けた患者の睡眠過剰及び特発性睡眠過剰；睡眠時無呼吸、疾患に関連する過度の傾眠、閉塞性睡眠時無呼吸、睡眠発作、傾眠、過度の傾眠、睡眠発作に関連する過度の傾眠；パーキンソン病等の中樞神経系の障害；虚血に対する脳組織の保護、覚醒障害、特にシュタインルト病に関連する覚醒障害、多動性障害(ADHD)に関連する等の注意障害、疲労状態、特に多発性障害及び他の変性疾患に関する疲労状態；うつ病、低日光暴露、統合失調症、交代性労働、タイム・シフトに関連するうつ状態；摂食障害から選択する疾患の予防又は治療を目的とする医薬を製造するため、請求項67又は68に記載の非晶質形態として記述され、モダフィニルが食欲刺激剤、低用量の認知機能刺激剤として作用する、(-) - モダフィニル又は(+) - モダフィニル多形体の使用。

【請求項82】

睡眠過剰、特に、痛みを和らげるためモルヒネ鎮痛薬を用いるがんの治療によって影響を受けた患者の睡眠過剰及び特発性睡眠過剰；睡眠時無呼吸、疾患に関連する過度の傾眠、閉塞性睡眠時無呼吸、睡眠発作、傾眠、過度の傾眠、睡眠発作に関連する過度の傾眠；パーキンソン病等の中樞神経系の障害；虚血に対する脳組織の保護、覚醒障害、特にシュタインルト病に関連する覚醒障害、多動性障害(ADHD)に関連する等の注意障害、疲労状態、特に多発性障害及び他の変性疾患に関する疲労状態；うつ病、低日光暴露、統合

失調症、交代性労働、タイム・シフトに関連するうつ状態；摂食障害から選択する疾患の予防又は治療を目的とする医薬を製造するため、請求項70～73のいずれか一項に記載の形態Iとして記述され、モダフィニルが食欲刺激剤、低用量の認知機能刺激剤として作用する、(-) - モダフィニル又は(+) - モダフィニル多形体の使用。