

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-507300

(P2006-507300A)

(43) 公表日 平成18年3月2日(2006.3.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/165 (2006.01)	A 6 1 K 31/165	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-550141 (P2004-550141)	(71) 出願人	505158024 セファロン・インコーポレーテッド アメリカ合衆国ペンシルベニア州1935 5フレージャー・ピーオーボックス4011 ・ムーアズロード41
(86) (22) 出願日	平成15年10月24日(2003.10.24)	(74) 代理人	100060782 弁理士 小田島 平吉
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月27日(2005.4.27)	(72) 発明者	ジャコブス, マーティン・ジェイ アメリカ合衆国ペンシルベニア州1938 0ウエストチエスター・パターソンレーン 1447
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/034098	(72) 発明者	マツキンタイア, ブラドリー・テイ アメリカ合衆国ペンシルベニア州1937 2ソーンデイル・ノーマドライブ3316
(87) 国際公開番号	W02004/041245		
(87) 国際公開日	平成16年5月21日(2004.5.21)		
(31) 優先権主張番号	10/286, 573		
(32) 優先日	平成14年11月1日(2002.11.1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 モダフィニル化合物を含んでなる薬剤溶液およびさまざまな疾患を処置するための薬剤の製造のためのそれらの使用

## (57) 【要約】

モダフィニル化合物を含んでなる薬剤組成物、および有機溶剤中のモダフィニル化合物を含んでなる薬剤非水性、ならびに疾患の処置における薬剤の製造のためのそれらの使用が開示される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

モダフィニル化合物の固体分散物を含んでなる薬剤組成物。

## 【請求項 2】

組成物がモダフィニルを含んでなる、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 3】

組成物が、少なくとも 1 種の固体状態キャリアを含んでなる、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 4】

固体状態キャリアが、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマー、デキストラン、およびラクトースから選択される、請求項 3 の組成物。

10

## 【請求項 5】

固体状態キャリアが、約 600 ~ 約 35,000 ドルトンの平均分子量を有するポリエチレングリコールである、請求項 4 の組成物。

## 【請求項 6】

ポリエチレングリコールが約 1,000 ~ 約 20,000 ドルトンの平均分子量を有する、請求項 5 の組成物。

## 【請求項 7】

ポリエチレングリコールが約 3,000 ~ 約 8,000 ドルトンの平均分子量を有する、請求項 6 の組成物。

20

## 【請求項 8】

ポリエチレングリコールが PEG - 1000、PEG - 3350、および PEG - 8000 から選択される、請求項 7 の組成物。

## 【請求項 9】

ポリエチレングリコールが PEG - 1000 および PEG - 8000 である、請求項 8 の組成物。

## 【請求項 10】

追加の固体状態キャリアがポリビニルピロリドンである、請求項 5 の組成物。

## 【請求項 11】

固体状態キャリアが PEG - 1000、PEG - 8000 およびポリビニルピロリドンである、請求項 10 の組成物。

30

## 【請求項 12】

さらに少なくとも 1 種の界面活性剤を含んでなる、請求項 3 の組成物。

## 【請求項 13】

界面活性剤がドデシル硫酸ナトリウム、ポリエチレン/プロピレングリコールコポリマー、飽和ポリグリコール化グリセリドエステル、ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、およびレシチンから選択される、請求項 12 の組成物。

## 【請求項 14】

組成物がさらに少なくとも 1 種の界面活性剤を含んでなる、請求項 10 の組成物。

40

## 【請求項 15】

界面活性剤がドデシル硫酸ナトリウム、ポリエチレン/プロピレングリコールコポリマー、飽和ポリグリコール化グリセリドエステル、ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、およびレシチンから選択される、請求項 14 の組成物。

## 【請求項 16】

界面活性剤がドデシル硫酸ナトリウムである、請求項 15 の組成物。

## 【請求項 17】

モダフィニル化合物が重量基準で組成物の約 1% ~ 約 50% を構成する、請求項 1 の組

50

成物。

【請求項 18】

モダフィニル化合物が重量基準で組成物の約 3% ~ 約 40% を構成する、請求項 17 の組成物。

【請求項 19】

モダフィニル化合物が重量基準で組成物の約 3% ~ 約 40% を構成する、請求項 18 の組成物。

【請求項 20】

モダフィニル化合物が重量基準で組成物の約 5% ~ 約 25% を構成する、請求項 19 の組成物。

10

【請求項 21】

モダフィニル化合物が重量基準で組成物の約 7% ~ 約 12% を構成する、請求項 20 の組成物。

【請求項 22】

1 以上の単位投与量のモダフィニル化合物を含んでなる、請求項 1 の組成物。

【請求項 23】

1 単位投与量のモダフィニル化合物を含んでなる、請求項 22 の組成物。

【請求項 24】

単位投与量が 200 mg である、請求項 23 の組成物。

【請求項 25】

単位投与量が 100 mg である、請求項 23 の組成物。

20

【請求項 26】

単位投与が錠剤またはカプセルである、請求項 22 の組成物。

【請求項 27】

モダフィニル化合物の固体分散物を含んでなる組成物の治療有効量をそれを必要とする患者に投与することを含んでなる、患者内の疾患または障害を処置する方法。

【請求項 28】

組成物が、眠気、疲れ、パーキンソン病、脳虚血、卒中、睡眠時無呼吸症、摂食障害、注意欠陥多動障害、認知不全または疲労の処置のため、および覚醒の促進、食欲の刺激、または体重増加の刺激のために投与される、請求項 27 の方法。

30

【請求項 29】

患者への組成物の投与に伴って、モダフィニル化合物が該患者内で約 0.05 ~ 約 30  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の血清レベルを有する、請求項 1 の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、溶液中のモダフィニル(modafinil)化合物を含んでなる薬剤組成物、そして具体的には、少なくとも一種の有機溶剤を含んでなる非水性溶液に関する。本発明は、モダフィニル化合物の固体分散物を含んでなる薬剤組成物にも関する。本発明は、さらに疾患の処置における組成物の使用の方法にも関する。

40

【背景技術】

【0002】

モダフィニル( $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  S)は、2-(ベンズヒドリル-スルフィニル)アセトアミドであり、そして2-[(ジフェニルメチル)スルフィニル]アセトアミドとしても知られる。

【0003】

モダフィニルは活動亢進を伴う興奮および運動過剰の存在、および常同症(高投与量を除く)およびアポモルヒネおよびアンフェタミンの効果の増強性の欠如を特徴とする「神経心理的薬理学」スペクトルを示すとして記載されている(特許文献1、以後'290特許と称し、それは引用することにより本明細書にすべて編入される)。モダフィニルの単

50

回投与は、マウスにおける運動活性の上昇およびサルにおける夜間活動性の上昇をもたらす（非特許文献1）。モダフィニルは特発性過剰睡眠および睡眠発作の処置のためにヒトにおいて試験して成功している（非特許文献2）。

【0004】

モダフィニルの他の使用も提示されている。特許文献2（引用することにより本明細書内にすべて編入される）は、ヒトにおけるニューロン保護作用を提供するため、および特にはパーキンソン病の処置のためのモダフィニルの使用を開示している。モダフィニルの左旋形、すなわち（-）ベンズヒドリルスルフィニル-アセトアミドは、鬱病、睡眠過剰およびアルツハイマー病の処置のために潜在的な利益を有するであろう（特許文献3、引用することにより本明細書内にすべて編入される）。特許文献4は、抗虚血薬剤としてのモダフィニルの使用を開示している。特許文献5は、尿失禁の処置のためのモダフィニルの使用を開示している。

10

【0005】

所定の固体粒径を有するモダフィニルの製剤は、特許文献6（引用することにより本明細書内にすべて編入される）中に記載され、そしてモダフィニルの左旋性異性体の製剤は特許文献3中に記載された。モダフィニルの複素環誘導体は、特許文献7（引用することにより本明細書内にすべて編入される）中に開示されている。

【0006】

モダフィニルは、米国において100mgおよび200mg固体単位投与剤型としてヒトへの使用が承認されている。液体組成物にモダフィニルを調剤することも望ましい。モダフィニルは非常に低い水および脂質溶解度を有することが観察され、従って製薬学的に許容できる組成物内にモダフィニルを可溶化することは困難である。モダフィニルを含む慣用の固体および液体調剤は、特許文献1中に記載されている。モダフィニルの液体懸濁液または乳化液は、特許文献6中に述べられている。モダフィニルの懸濁液は、特許文献2中で報告された。

20

【特許文献1】米国特許（US）第4,177,290号

【特許文献2】米国特許（US）第5,180,745号

【特許文献3】米国特許（US）第4,927,855号

【特許文献4】欧州特許出願公開第547952号（1993年6月23日公開）

【特許文献5】欧州特許出願公開第594507号（1994年4月27日公開）

30

【特許文献6】米国特許（US）第5,618,845号

【特許文献7】米国特許出願番号60/204,789号

【非特許文献1】デュテイルら（Duteil et al., Eur. J. Pharmacol. 180:49 (1990)）

【非特許文献2】バスツジら（Bastuji et al., Prog. Neuro-Psych. Biol. Psych. 12:695 (1988)）

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

製薬学的に許容できる溶剤中のモダフィニル化合物の溶解が困難でありそして予測不能なことが発見された。本発明者らは、多数の可溶化剤がUSP/NFに表示されていないかまたはそれらが数分の1パーセントより高いレベルでのそれらの使用を許容しないほどの毒性プロフィールを有することを発見した。本発明の目的は、それらの問題を克服しそしてモダフィニル化合物の製薬学的に許容できる組成物を調剤しそしてそれらを必要とする患者へのモダフィニル化合物の有効な生物学的利用可能な送達を提供することにある。

40

【0008】

従って、本発明の一つの目的は、溶液中にモダフィニル化合物を含んでなる薬剤組成物を提供することにある。具体的には、本発明の組成物は、非水性でありそして場合によりその他の賦形剤を含む。好ましくは、組成物は少なくとも1種の有機溶剤を含んでなる。

【0009】

50

本発明の別の目的は、本発明の組成物の治療有効量を患者に投与することを含んでなる、患者内の疾患または障害を処置する方法を提供することにある。

【0010】

本発明の別の目的は、固体分散物中のモダフィニル化合物を含んでなる薬剤組成物を提供することにある。具体的には、本発明の組成物は、少なくとも1種の固体状態キャリアを含んでなる。

【0011】

モダフィニル化合物の固体分散組成物の治療有効量を患者に投与することを含んでなる、患者内の疾患または障害を処置する方法を提供することが本発明の他の目的である。

【発明を解決するための手段】

【0012】

以下の詳細な説明の間に明らかになるそれらおよびその他の目的は、その低い溶解度にもかかわらず、モダフィニル化合物がそれを必要とする患者への投与に基づいて生物学的利用可能である薬剤組成物としてモダフィニル化合物が調剤できるという発明者の発見により達成された。

【0013】

このように、第一の態様では、本発明は溶液内にモダフィニル化合物を含んでなる薬剤組成物を提供する。好ましくは薬剤組成物是非水性である。好ましくは薬剤組成物はモダフィニルを含んでなる。

【0014】

本明細書中に使用される場合に、「薬剤組成物」は、製薬学的に許容できる組成物を指す。

【0015】

本明細書中に使用される場合に、用語「製薬学的に許容できる」は、健全な医学判断の範囲内で、合理的な利益/リスク比に相応して過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題ある合併症を発生することなく人間および動物の組織との接触に適するそれらの化合物、物質、組成物、および/または投与剤型を指す。

【0016】

本明細書中に使用される場合に、用語「一種のモダフィニル化合物」または「モダフィニル化合物」などは、モダフィニル、そのラセミ混合物、個々の異性体、酸付加塩、例えばモダフィニルの代謝酸、ベンズヒドリルスルフィニル酢酸、およびそのスルホン形、ヒドロキシル化形、多型形、類似体、誘導體、同種物およびそれらのプロドラッグを指す。プロドラッグは、患者の身体内で活性薬剤（モダフィニル化合物）に変換される化合物として当該技術分野では公知である。それらおよびその他のモダフィニル化合物、およびそれらの製剤は、米国特許第4,177,290号、第4,927,855号、第5,719,168号および米国特許出願番号60/204,789号中に開示されている。好ましい態様では、モダフィニル化合物はモダフィニルである。

【0017】

本明細書中に使用される場合に、「溶液」は、二種またはそれを越える物質の化学的および物理学的に均一な混合物を指す。溶液は、液体、固体または半固体媒体内に分散された固体を含んでなってもよい。好ましくは、溶液は、液体媒体内に固体を含んでなる。さらに好ましい態様では、可溶化された固体は、分子の大きさの粒子である。本出願の範囲内で、溶液は包接錯体、例えばシクロデキストリンとの薬剤の錯体化は含まない。

【0018】

本明細書中に使用される場合に、「固体分散物」は、固体状態キャリア中への薬剤の分散物を指す。固体分散物は、結晶性または無定形でキャリア中に分散した固相として薬剤が分離するような、薬剤の濃度が室温でのその飽和溶解度を越えている分散系も含むことができる。好ましくは、固体分散物は水溶性でありそして製薬学的に許容できる。

【0019】

本明細書中に使用される場合に、「固体状態キャリア」は、室温で固体状態で、または

10

20

30

40

50

固体マトリックスとして存在するビヒクルを指す。固体状態キャリアは、有機溶剤、そして特にポリマー性有機溶剤を含むことができる。典型的には、固体状態キャリアは、生理学的に不活性であり、そして水溶性また非水溶性であることができる。好ましくは、固体状態キャリアは、ポリマー性、水溶性、そして製薬学的に許容できる。

【0020】

本明細書中に使用される場合に、「非水性」組成物は、0～10重量%の水を含む組成物を指す。

【0021】

本明細書中に使用される場合に、「ポリオール」は、1個を越えるヒドロキシ基を有するアルコールを指す。その例は、それらに限定はされないが、グリコール、例えばエチレングリコールおよびプロピレングリコール、およびその他のジオール、グリセロール、およびその他のトリオール誘導体、および糖アルコールを含む。

10

【0022】

本明細書中に使用される場合に、「低級アルキルアルコール」は、1個のヒドロキシ基を含む分枝状または直鎖状 $C_1 - C_6$ アルキル基、例えばエタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブチルアルコール、*sec*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール、ペンタノール、ヘキサノールなどを指し、好ましい低級アルコールはエタノール、プロパノールおよびイソプロパノールを含む。

【0023】

本明細書中に使用される場合に、用語「アリールアルキルアルコール」は、1個のヒドロキシ基を含みアリール置換された $C_1 - C_6$ アルキル基、例えばベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ジフェニルメチルアルコール（ベンズヒドロール）などを指し、好ましいアリールアルキルアルコールはベンジルアルコール、 $\alpha$ -フェネチルアルコールおよび $\beta$ -フェネチルアルコールを含む。

20

【0024】

本明細書中に使用される場合に、「治療有効量」は、本明細書中に記載の疾患および病状の症状を軽減、消失、処置、予防または制御するために有効である量を指す。用語「制御」は、本明細書中に記載の疾患および病状の進行を遅延、中断、阻止、または停止できるが、しかしすべての疾患および病状症状の完全消失を必ずしも示すものではないすべての過程を指すことを意図し、そして多元的（*prophylactic*）処置を含むことを意図する。

30

【0025】

本明細書中に使用される場合に、「生物学的利用能」は、血流中に吸収されそして当該技術分野で公知の技術により、例えば化合物の血清レベルを測定することにより容易に決定できる投与量の一部を指す。

【0026】

本明細書中に使用される場合に、用語「患者」は、本明細書中に記載の1種またはそれ以上の疾患および症状に悩まされるかまたは悩まされる可能性がある温血動物、例えば哺乳類動物、好ましくはヒトまたはヒトの子供を指す。

【0027】

本明細書中に使用される場合に、「単位投与（量）」は、患者に投与が可能であり、そして容易に取り扱いおよび包装でき、物理的および化学的に安定な単位投与量として存続し、モダフィニル化合物またはモダフィニル化合物を含んでなる製薬学的に許容できる組成物のいずれかを含んでなる単一投与量を意図する。

40

【0028】

本明細書中に使用される場合に、「賦形剤」は、薬剤組成物の調剤に使用され、そして、それ自体が一般的に治療的価値をほとんどまたは全く持たない物質を指す。典型的な賦形剤には、抗酸化剤、抗菌剤およびその他の保存剤、キレート剤、緩衝剤、毒性を調節する薬剤、着色、調味および希釈剤、乳化および懸濁剤、および薬剤的用途を有するその他の物質が含まれる。

50

## 【0029】

本明細書中に使用される場合に、用語「約」は、指定の値の±10%を値の範囲を指す。例えば、「約200」の用語は、200の±10%、すなわち180~220を含む。

## 【0030】

ある好ましい態様では、組成物はいずれかの製薬学的に許容できる溶剤中のモダフィニル化合物を含んでなる。適当な溶剤の選択は、少なくとも1mg/mlの量のモダフィニル化合物を可溶化するものである。「適当な溶剤」または「適当な溶解度」は、少なくとも1mg/mlの溶解度を与える組成物を指すと理解される。「不良な溶剤」または「不良な溶解度」は、1mg/ml以下の溶解度を与える組成物を指す。

## 【0031】

好ましくは、モダフィニルの溶解度は、少なくとも約1mg/mlである。ある態様では、モダフィニル化合物の溶解度は約1~約500mg/mlである。あるさらに好ましい態様では、モダフィニル化合物は約1~約200mg/mlで存在する。他のさらに好ましい態様ではモダフィニル化合物の溶解度は約5~約100mg/mlであり。そして最も好ましい態様では、約5~約80mg/mlである。

## 【0032】

本発明のある態様では、組成物は少なくとも1種の有機溶剤を含んでなる。適当な有機溶剤は、当該技術分野の熟練者には容易に決定でき、そして製薬学的に許容できそしてモダフィニル化合物の適当な溶解度を与えるものである。ある好ましい態様では、三種の溶剤が存在し、そして他のさらに好ましい態様は一種または二種の溶剤を含む。ある好ましい態様では、いずれの追加の溶剤の量も組成物の約0.5~約50%(v/v)、さらに好ましくは約1%~約50%の量、そして最も好ましくは約5%~約20%(v/v)の量を構成する。

## 【0033】

ある好ましい態様では、有機溶剤はジエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレン炭酸エステル、ジメチルイソソルビド、1-メチル-2-ピロリジノン("NMP")、中鎖長モノグリセリド、またはポリオールである。高度に精製されたジエチレングリコールモノエチルエーテルはトランスクトール(Transcutol)<sup>TM</sup>である。中鎖長モノグリセリドは、グリセリルモノカプリラート(イムビトール(Imwitor)<sup>(R)</sup>)、グリセリルカプリラート/カプラート(例えばカプムル(Capmul)<sup>(R)</sup>)およびポリオキシエチレングリセリルカプロアート(例えばラブラソール(Labrasol)<sup>(R)</sup>)を含む。ポリオールは、グリセリン、プロピレングリコール、1,4-ブタンジオール、1,3-ブタンジオール、ヘキシレングリコール、テトラグリコール(グリコフラノールとしても知られる)、またはポリエチレングリコールを含む。好ましいポリオールは、ポリエチレングリコールすなわち"PEG"を含み、これは一般式H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH(ここでnは少なくとも4である)の液体または固体ポリマーを指す。好ましいPEGは、約200~約5000ドルトン、さらに好ましいPEGは約300~約2000ドルトン、そして最も好ましいPEGは約300~約1500ドルトンの平均分子量を有する。市場で入手できるPEG物質は、PEG-200、PEG-300、PEG-400、PEG-540、PEG-600、PEG-800、PEG-1000およびPEG-1450を含む。すべてが市場で入手できる形であり、例えばユニオンカーバイド社(Union Carbide Corporation)からは食品用および医薬用の両者が入手できる。本組成物内に使用するために特に好ましいPEG溶剤は、PEG-300、PEG-400およびPEG-1450を含み、ここでPEG-300およびPEG-400がさらに特に好ましい。

## 【0034】

他の好ましい態様において、組成物はモダフィニル化合物を適当に可溶化するいずれかの有機溶剤であることができる追加の溶剤を含んでなる。適当な追加の溶剤は、当該技術分野の熟練者には容易に決定できそして製薬学的に許容できそしてモダフィニル化合物の溶解度を改善するものである。好ましくは、追加の溶剤は有機溶剤を含んでなる、追加の

10

20

30

40

50

溶剤は、上記の有機溶剤から選択されてもよく、ここで好ましい溶剤はポリオールである。ある好ましい態様では、追加、すなわち第二の溶剤は低級アルキルアルコールまたはアルキルアリアルアルコール、そしてさらに好ましくはアルキルアリアルアルコール、例えばベンジルアルコール、 $\alpha$ -フェネチルアルコール、または $\beta$ -フェネチルアルコールを含んでなる。

#### 【0035】

さらに好ましい態様では、溶剤系は、ポリエチレングリコールとアリアルアルコールとの混合物を含む。さらに好ましい態様は、好ましいポリエチレングリコールとアルキルアリアルアルコール、例えばPEG-400とベンジルアルコール、PEG-400と $\alpha$ -フェネチルアルコール、PEG-400と $\beta$ -フェネチルアルコール、およびPEG-300とベンジルアルコールとの混合物などを含む。他のさらに好ましい態様では、組成物は約80%~約99%のPEG-400と約1%~約20%のベンジルアルコールとを含んでなる(v/v)。別の好ましい態様では、組成物は約90%~約99%のPEG-400と約1%~約10%のベンジルアルコールとを含んでなる。最も好ましい態様では、組成物は95:5(v/v)のPEG-400:ベンジルアルコールを含んでなる。

10

#### 【0036】

ある好ましい態様では、組成物はモダフィニル化合物、または好ましくは、モダフィニルを約1~約100mg/ml、好ましくは約1~約60mg/ml、そして最も好ましくは約20~約50mg/mlの濃度で、グリセリン、プロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレン炭酸エステル、中鎖長モノグリセリド、ジメチルイソソルビド、およびポリエチレングリコールから選択される第一の有機溶剤、および低級アルキルアルコールおよびアリアルアルコールから選択される第二の有機溶剤を含んでなる。

20

#### 【0037】

ある別の好ましい態様では、第一の有機溶剤はポリエチレングリコールであり、そして第二の有機溶剤はアルキルアリアルアルコールである。さらに好ましい態様では、第一の有機溶剤はPEG-300またはPEG-400であり、そしてアルキルアリアルアルコールはベンジルアルコールである。

#### 【0038】

別の態様では、本発明はモダフィニル化合物の固体分散物を含んでなる組成物を提供する。好ましくは組成物は製薬学的に許容できる。好ましくは薬剤組成物は少なくとも1種の固体状態キャリアを含んでなる。好ましくは薬剤組成物はモダフィニルを含んでなる。

30

#### 【0039】

ある態様では、有機溶剤は固体分散物を形成するための固体状態キャリアとして追加的に機能できる。ポリマー状であるかまたは室温で固体状態で存在する上記の有機溶剤のいずれも、固体状態キャリアとして機能できる。適当な固体状態キャリアは、モダフィニル化合物、および場合により他のキャリア、界面活性剤、またはその他の賦形剤と混合された場合に、固体分散物となるものである。当該技術分野の熟練者は、適当な固体状態キャリアもしくは固体状態キャリアの組み合わせ、およびそれらの相対量、および他の望ましい界面活性剤とそれらの相互作用、またはその他の賦形剤を慣用の技術の利用および得られた組成物の特性を観察して容易に決定できる。

40

#### 【0040】

固体状態キャリアとして追加的に機能する有機溶剤は、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレン炭酸エステル、ジメチルイソソルビド、1-メチル-2-ピロリジノン("NMP")、中鎖長モノグリセリド、またはポリオールを含む。高度に精製されたジエチレングリコールモノエチルエーテルはトランスクトール(Transcutol)<sup>TM</sup>である。中鎖長モノグリセリドは、グリセリルモノカプリラート(イムビトール(Imwitor)<sup>(R)</sup>)、グリセリルカプリラート/カプラート(例えばカプムル(Capmul)<sup>(R)</sup>)およびポリオキシエチレングリセリルカプロアート(例えばラブ

50

ラソール (Labrasol)<sup>(R)</sup> ) を含む。ポリオールは、グリセリン、プロピレングリコール、1,4-ブタンジオール、1,3-ブタンジオール、ヘキシレングリコール、テトラグリコール (グリコフラノールとしても知られる)、またはポリエチレングリコールを含む。

【0041】

固体分散物中に使用するために好ましいPEGは、室温で固体状態で存在するものを含む。それらは典型的には約600~約35,000ドルトンの平均分子量を有し、さらに好ましいPEGは約1,000~約20,000ドルトンそして最も好ましいPEGは約3,000~約8,000ドルトンを有するPEGを含む。市場で入手できる固体状態PEG材料は、PEG-600、PEG-900、PEG-1000、PEG-1450、PEG3350、PEG-4500、およびPEG-8000を含む。

10

【0042】

他のキャリアは、これらに限定はされないが、有機酸、例えばクエン酸およびコハク酸、ゼラチン、糖類、例えばキシリトール、D-マンニトール、デキストロース、ガラクトース、スクロース、ソルビトール、ラクトース、シクロデキストリン、ポリビニル誘導体、例えばポリビニルピロリドン (PVP)、ポリビニルアルコール (PVA)、および (ポリ塩化ビニル)、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレン、ポリオルトエステル、ポリ無水酸、カルボポール (Carbopol)<sup>TM</sup>、アルブミン (Albumin)<sup>TM</sup>、キトサン (Chitosan)<sup>TM</sup>、デキストラン、デキストリン (アミロデキストリン)、セルロース誘導体、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸酪酸セルロース、コ (乳酸/グリコイド) コポリマー、シリコンエラストマー、タルク、脂質、例えばトリストアリン、ベータシトステロール、コレステロール、天然グリセリド、およびポリ (L-乳酸) を含む。

20

【0043】

好ましい固体状態キャリアは、ポリエチレングリコールのエーテル単独、他のポリエチレングリコールとの組み合わせ、またはポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマー、デキストラン、およびラクトースの1種またはそれ以上との組み合わせである。

30

【0044】

他の態様では、本発明の組成物は、少なくとも1種の界面活性剤を含んでなる。ある種の界面活性剤、特にポリマー性界面活性剤は、固体状態キャリアとして機能してもよい。好ましくは、界面活性剤は製薬学的に許容できる。適当な界面活性剤は、モダフィニル化合物、および場合により溶剤、賦形剤または固体状態キャリアと混合された場合に、溶液、または固体分散物をもたらすものである。当該技術分野の熟練者は、適当な界面活性剤または界面活性剤の組み合わせ、およびそれらの相対量、およびその他の望ましし溶剤、賦形剤または固体状態キャリアとのそれらの相互作用を、慣用の技術の利用および得られた組成物の特性を観察して容易に決定できる。

40

【0045】

界面活性剤は、これらに限定はされないが、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールエーテル、飽和ポリグリコール化グリセリド、ポリエチレングリコールの脂肪酸エステル、中鎖長モノグリセリド、中鎖脂肪酸エステル、D-トコフェリルポリエチレングリコールコハク酸エステル、ポリエチレン/ポリプロピレングリコールコポリマー、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマー、ポリオキシルステアラート、ポリオキシエチレンステアラート、エトキシル化ヒマシ油、およびエトキシル化ヒドロキシステアリン酸を含む。その他の界面活性剤は、当該分野の一般的テキストであり、引用することによりそのすべてを本明細書に編入する「薬剤賦

50

形剤のハンドブック」第二版 (The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Ed., The Pharmaceutical Press, London and American Pharmaceutical Association (1994)) 中に見いだすことができる。

【0046】

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル (ポリソルベート) は、脂肪酸の混合物を含んでなっている非イオン界面活性剤 (合成洗剤) である。市場で入手できる例は、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノラウレート (例えばトウイーン (Tween) <sup>(R)</sup> 20)、ポリオキシエチレン (40) ソルビタンモノパルミタート (例えばトウイーン (Tween) <sup>(R)</sup> 40)、ポリオキシエチレン (80) ソルビタンモノオレアート (例えばトウイーン (Tween) <sup>(R)</sup> 80) およびソルビタンモノラウレート (例えばスパン (Span) <sup>(R)</sup> 20) である。好ましいポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルは、ポリオキシエチレン (80) ソルビタンモノオレアート (特に、トウイーン (Tween) <sup>(R)</sup> 80) およびソルビタンモノラウレート (特に、スパン (Span) <sup>(R)</sup> 20) である。ポリエチレングリコールエーテルは、トリトン (Triton) x - 100、トリトン (Triton) <sup>T M</sup> x - 114、トリトン <sup>T M</sup> x - 405、トリトン <sup>T M</sup> N - 101 を含む。飽和ポリグリコール化グリセリドは、例えば、モノ -、ジ -、またはトリグリセリドを含む。ポリエチレングリコールの二脂肪酸エステルは、例えばジェルシア (Gelsire) <sup>(R)</sup> 44 / 14 (主として PEG - 1500 の脂肪酸エステル、ガッテフォッス (Gattefosse, Saint - Pr 20  
iest、フランス、から入手可能) およびジェルシア <sup>(R)</sup> 50 / 13 を含む。鎖長が炭素原子 6 ~ 10 個である中鎖長モノグリセリドは、例えば、グリセリルモノカプリレート (イムビトル (Imwitor) <sup>(R)</sup> 308)、グリセリルモノカプロアート (カプムル (Capmul) <sup>(R)</sup> MCM C - 8) およびグリセリルカプリレート / カプリアート (カプムル (Capmul) <sup>(R)</sup> MCM) およびポリオキシエチレングリセリルカプリレートとポリオキシエチレングリセリルカプロアートとの混合物 (ラブラソール (Labrasol) <sup>(R)</sup> ) を含む。中鎖長脂肪酸エステルは、中鎖長トリグリセリド、例えばグリセリルトリカプラートとグリセリルトリカプリレートとの混合物 (ミグリオール (Miglyol) <sup>(R)</sup> 612) を含む。エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマーは、例えば、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブ 30  
ックコポリマー (プルロニック (Pluronic) <sup>(R)</sup> F - 68) を含む。ポリオキシルステアレートは、ポリエトキシル化 (40) ステアリン酸 (ミリー (Myrj) <sup>(R)</sup> 52) を含む。エトキシル化ヒマシ油は、例えばポリエトキシル化 (60) 水素化ヒマシ油 (クレモファー (Cremophor) <sup>(R)</sup> EL) を含む。エトキシル化ヒドロキシステアリン酸は、例えばポリエチレングリコール 660 ヒドロキシステアレート (ソルトール (Solutol) <sup>(R)</sup> HS15) を含む。ある種の界面活性剤は室温で固体または半固体、例えばグリセリルモノカプリレート、ジェルシア (Gelsire) <sup>(R)</sup> 44 / 14 およびジェルシア (Gelsire) <sup>(R)</sup> 50 / 13 である。

【0047】

その他の界面活性剤は、レシチン、例えばリン脂質、ジミリストイル DL - アルファ - 40  
ホスファチジルコリン、およびヒドロキシル化レシチン (例えばセントロレン (Centrolene) A)、他のイオン性界面活性剤、例えばドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、およびドデシルトリメチルアンモニウム (DTAB)、および胆汁酸塩、例えばコール酸、デオキシコール酸、コール酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウムおよびデオキシコール酸ナトリウムなどを含む。

【0048】

好ましい界面活性剤は、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、ポリエチレン / プロピレングリコールコポリマー (例えばポロキサマー (Poloxamer) <sup>(R)</sup> )、飽和ポリグリコール化グリセリドエステル (例えばジェルシア (Gelsire) <sup>(R)</sup> )、ド 50  
デシルトリメチルアンモニウム (DTAB)、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エス

テル（例えばポリオキシエチレン（80）ソルビタンモノオレアート、特にはトウイーン（Tween）<sup>(R)</sup> 80、ポリエトキシ化（40）ステアリン酸、特にはミリー（Myrij）<sup>(R)</sup> 52、ソルビタンモノラウラート、特にはスパン（Span）<sup>(R)</sup> 20、およびレシチンを含む。

【0049】

本発明のある態様では、モダフィニル化合物は重量基準で組成物の約1～50%を構成する。あるさらに好ましい態様では、モダフィニル化合物は重量基準で組成物の約3～40%を構成し、さらに好ましい範囲は重量基準で組成物の約5～25%である。他のさらに好ましい態様では、モダフィニル化合物は重量基準で組成物の約7～12%を構成する。

10

【0050】

ある好ましい態様では、組成物は、モダフィニル化合物の少なくとも1個の単位投与量を含んでなる。あるさらに好ましい態様では、組成物はモダフィニル化合物の1個の単位投与量を含んでなる。好ましくは、モダフィニル化合物はモダフィニルである。モダフィニルの一日投与量は、好ましくは体重kgあたりに約0.01～100mgの範囲である。一般的な目安として、ヒトへの一日投与量は、約0.1mg～約2000mgの範囲である。好ましくは、単位投与量範囲は、一日1～4回投与されて約1～約500mgであり、そしてさらに好ましくは一日1～2回投与されて約10mg～約400mgである。ある好ましい態様では、単位投与量は100または200mgである。他の好ましい態様では、単位投与量は、患者内で約0.05～約30μg/ml、そしてさらに好ましくは約1～約20μg/mlの血清レベルを達成するために必要な量である。

20

【0051】

本発明の別の態様では、モダフィニル化合物、または好ましくはモダフィニル化合物の治療有効量を非水性の薬剤組成物としてそれを必要とする患者に投与することを含んでなる、患者内の疾患または障害を処置する方法を提供する。好ましい態様では、組成物は溶液である。

【0052】

本発明の別の態様では、モダフィニル化合物、または好ましくはモダフィニルの固体分散物を含んでなる組成物の治療有効量をそれを必要とする患者に投与することを含んでなる、患者内の疾患または障害を処置する方法を提供する。

30

【0053】

ある別の態様では、本明細書中に記載の薬剤組成物は、眠気、例えば睡眠発作と関連する過剰な昼間の眠気、または睡眠時無呼吸と関連する眠気、疲れ、パーキンソン病、脳虚血、卒中、睡眠時無呼吸症、摂食障害、注意欠陥多動障害、認知不全または疲労、例えば多発性硬化症よりもたらされる疲労（「MS疲労」）の処置、および覚醒の促進、食欲刺激、または体重増加の刺激のために有用である。

【0054】

組成物の治療有効量の投与は、当該技術分野の専門家のような臨床診断者により、慣用の技術の利用によりまたは類似した環境下で得られた結果を考察することにより容易に決定できる。治療有効量を決定する際に、患者の種、その大きさ、年齢、および全般的な健康、関係する特定の疾患、疾患の関与の程度およびその重症度、個別患者の反応、投与される特定の化合物、投与の方法、投与される製剤の生物学的利用能特性、選定された投与方式、併用投薬の使用、およびその他の関係する環境を含み、しかしこれらの限定はされない多数の因子が臨床診断者により考慮される。

40

【0055】

モダフィニル化合物の治療有効量は、投与される薬剤の投薬量、使用される化合物の化学特性（例えば疎水性）、化合物の効力、疾患の種類、患者の病状、および投与の経路を含む多数の因子に依存して変化するであろう。一般的に、処置は少量の投薬量で開始し、次いでその環境下での最適な望ましい効果が到達されるまで少量の増加量で増加できる。

【0056】

50

さらなる態様では、本発明は、患者への組成物の投与により、モダフィニル化合物が該患者内で約0.05~約30 $\mu$ g/mlの血清レベルを有する、モダフィニル化合物を含んでなる製薬学的に許容できる組成物を提供する。好ましい態様では、モダフィニル化合物は該患者内で約1~約20 $\mu$ g/mlの血清レベルを有する。他の好ましい態様では、所望の血清レベルを達成するために投与される組成物は、モダフィニル化合物を含んでなる非水性の薬剤組成物である。さらに好ましい態様では、モダフィニル化合物はモダフィニルである。

**【0057】**

さらなる態様では、本発明は患者への経口投与に適する組成物を提供する。経口投与は、シロップ剤、エリキシル剤、または乳剤を含む液状組成物の形、またはカプセル剤としての摂取を含む。

10

**【0058】**

主題の組成物は、カプセル剤型、例えば硬質および軟質カプセルおよびデンプンカプセル中で投与するために適すると期待される。硬質および軟質ゼラチンカプセルは、ラクマンら「工業的薬学の理論と実際」第三版(The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3d Ed. Lachman et al.,) 374~408ページ(Lea & Febiger, 1986)(これは引用することによりすべて本明細書に編入される)中に詳細に考察されているように、ゼラチンブレンドから作製される。ゼラチンは、可塑化剤、例えばグリセリンUSPおよびソルビトールUSP、および水と混合できる。ゼラチンカプセルは、例えば保存剤、着色料、調味料などの添加剤を含むこともできる。市場で入手できるゼラチンカプセルは、ウォーナー-ランバート社(Warner-Lambert Co.)の事業部であるCAPSUGELにより製作されたものであり、それは約0.1~約1.4mlの容積を有する#5~#000のサイズの共通カプセルサイズ範囲で入手できる。さらに、本組成物のカプセルは、胃の酸性環境内でカプセルの崩壊を阻止する腸溶被覆で被覆してもよい。かかる腸溶被覆は、例えば米国特許(US)第5,206,219号(その開示は引用することによりすべて本明細書に編入される)から当該技術分野では周知である。

20

**【0059】**

ある態様では、組成物は場合により他の賦形剤を含んでなる。適当な賦形剤は、当該技術分野の熟練者により容易に決定でき、そして抗菌剤、例えばメチルパラベン、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、およびアスコルビン酸の脂肪酸エステル、例えばパルミチン酸アスコルビル、キレート剤、例えばエチレンジアミン四酢酸、緩衝剤、例えば酢酸塩、クエン酸塩またリン酸塩、毒性の調整のための薬剤、例えば塩化ナトリウムまたはデキストロース、調味料、甘味料および着色料、希釈剤および結合剤、乳化剤および懸濁剤、および当該技術分野の熟練者により有用と考えられるであろうその他の賦形剤、例えば引用することによりそのすべてを本明細書に編入する「薬剤賦形剤のハンドブック」第二版(The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Ed., The Pharmaceutical Press, London and American Pharmaceutical Association, 1994)中に見いだすことができるものを含んでもよい。

30

40

**【0060】**

本発明の組成物は、慣用の方法を用いて当該技術分野の熟練者により容易に調製できるモダフィニル化合物を含んでなる。モダフィニルおよび種々の誘導体を調製するための方法は、米国特許(US)第4,177,290号中に記載され、そして他のモダフィニル化合物を調製するための方法は、米国特許(US)第4,927,855号、第5,719,168号および米国特許出願番号60/204,789号中に記載されている。

**【0061】**

本発明の組成物の調剤には広い許容範囲がある。本発明の組成物は、室温で液体、半固体、または固体であってもよい。例えば、高めの分子量のPEG、例えばPEG-600は室温で固体であり、そしてPEGを液化しそしてモダフィニルを溶解するために加熱が

50

必要である。それらのPEG溶液は、投与の所望の方法から要求されるようにして温かいままかまたは室温まで冷却してもよい。例えば、ゼラチンカプセルの剤型の経口調剤は、PEG-600の冷却した溶液を用いてもよい。本発明による組成物が室温で液体、半固体または固体のいずれであるかは、成分、またはその他の関係、例えば市場での可能性、投与等の選択に依存してもよい。

#### 【0062】

その不活性または非活性成分（例えばモダフィニル以外の成分）が室温ですべて液状である組成物は、加熱することなく成分を単に混合して調製できる。モダフィニル化合物の所望の量を秤量して取り出し、そして加熱することなく不活性成分の混合物中に溶解できる。好ましくは60未満の温和な加熱は、不活性成分の完全な混合を促進するため、モダフィニル化合物の溶解を促進するため、またはそれら両者のために適用できる。

10

#### 【0063】

室温で固体である1種またはそれ以上の成分を含んでなる組成物の調剤は、適度な高温、好ましくは60未満で実行される。例えば、室温のPEG-1450は固体でありそして約40～約60の穏やかな加熱が溶剤としてのその使用のためのPEG-1450を液化させる。次いで、モダフィニル化合物は、溶解するまで加熱した液状PEG溶液中で攪拌できる。室温に冷却すると、溶液は固化し、そして40～45への温和な加熱はPRG-1450内のモダフィニル化合物の透明な溶液をもたらす。調剤の1種またはそれ以上の成分の分解に導くおそれがある過剰な加熱を避けるように注意しなければならない。

20

#### 【0064】

本発明の固体分散物の調剤の方法は、当該技術分野の熟練者には周知の方法を含む。例えばサラジャッチン(Sarajuddin, A. T. M. J. Pharm. Sci. 1999, 88(10), 1058~1066)参照。二種の一般的技術は、「融解(melt)」または「溶融(fusion)」法、および「溶剤」法を含む。いずれの方法でも、モダフィニル化合物を微粉の形まで磨砕すると有利である。

#### 【0065】

融解法では、モダフィニル化合物およびキャリヤを最高融解固体の融点の僅か上の温度で透明な液体が形成されるまで融解させる。モダフィニル化合物をキャリヤと一緒に混合しそして得られたスラリーを加熱するか、またはキャリヤをまず融解し次いでモダフィニル化合物を液化したキャリヤ中に混入するかのいずれかで混合できる。いずれの方法でも、液化した混合物を迅速に冷却して凝固した物質を作製でき、次いでそれは錠剤またはカプセル内に調剤するための粉末を製造するために磨砕できる。

30

#### 【0066】

溶剤法では、共通の有機溶剤中に成分を溶解しそして混合物を完全に混合してキャリヤ内にモダフィニル化合物を分散させる。次いで溶剤を蒸発して除去し、得られた固体組成物は慣用の方法を用いて容易に同様に調剤できる。

#### 【0067】

本明細書中に提示した物質、方法および実施例は、説明を意図し、本発明の範囲または内容を限定するものと考えてはならない。別途に定義しない限り、すべての技術的および科学的用語は、それらの当該技術分野で認められた意味を有すると考える。

40

#### [実施例]

##### A. 物質

下記の実施例中のすべての物質は市場で入手できるかまたは公知または容易に利用できる文献の方法により当該技術分野の熟練者により容易に調製できる。溶剤はUSP/NFグレードまたはそれ以上である。

##### B. 方法

##### 1. HPLC

組成物中のモダフィニル化合物含有量を測定するために下記のHPLC法を使用してもよい。モダフィニル化合物で飽和した溶液を1.2µmシリンジフィルターを通して濾過

50

する。透明溶液の10 $\mu$ Lをジメチルスルホキシド(フィシャー認証ACSグレード(Fischer Certified ACS Grade))の990 $\mu$ Lを用いて1mLに希釈する。下記の代表的カラム条件を有するHPLC分析のために希釈溶液の10 $\mu$ Lを採取する。

【0068】

流量：1.2 mL / 分

カラム：ODS、4.6 x 20 mm、カラム温度：30

移動相：80% (65%アセトニトリル / 35% 1Mリン酸塩緩衝液)  
20%水

分析時間：5分間

波長：222ナノメートル

10

濃度は、適当な希釈度をもって、0.4 mg / mLで使用したモダフィニル化合物標準からの面積との比較により算出できる。

2. モダフィニル溶液を与えられたラット中の血液レベルの測定方法

成体雄スプラグ-ドーリー(Sprague-Dawley)ラットを投与前に一晩絶食させた。経口胃管栄養を介してラットにそれぞれの調剤を与え、ここでモダフィニル化合物の投与量は3.3 mL / kgの投与体積中に100 mg / kgである。投与の0.25、0.5、1、2、4および6時間後に尾部側面血管から血液を採取する。湿った氷上の血液を採取しそして13,000 rpmで10分間遠心分離する。上清(血漿)を採取して乾燥した氷上で凍結させ、そして分析まで-70 で保存する。これらの実験におけるモダフィニル化合物の血清レベルは、LC / MSで測定できる。

20

【実施例1】

【0069】

95 : 5 (v / v) PEG - 400 : ベンジルアルコールの調製

PEG - 400の95 mLとベンジルアルコールの5 mLとの混合物を室温で均一となるまで攪拌した。別の容器に、モダフィニルの0.1 gを秤量しそして混合溶剤の1 mLを攪拌しながら加えそして55 ~ 60 に加熱した。溶液を室温まで放冷しそして溶液を濾過してすべての不溶解固体を除いた。室温で粘度が高い溶液または固化する溶液の場合には、自由に流動する溶液が得られるまで加熱し次いで濾過して粒子状物質を含まない溶液を得た。

30

【0070】

モダフィニルの溶解度は、HPLCで測定して61 mg / mLであった。

【実施例2】

【0071】

ラット内のモダフィニルの血清レベル

実施例1の組成物の投与に基づく、ラット内のモダフィニルの血清レベルを下記の表1に示す。オラプラス(Oraplus)<sup>(R)</sup>組成物は、例えば錠剤として経口法で投与した固体モダフィニルの生物学的利用能を模擬することを意図するが、しかしラットへ錠剤を投与することの困難さはない。オラプラス<sup>(R)</sup>は、市場で入手できる(パドックラボラトリーズ(Paddock Laboratories, Minneapolis, MN))経口懸濁ビヒクルであり、そして主として純水、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、カラギーナン(carrageenan)、クエン酸およびリン酸ナトリウム(緩衝剤として)、シメチコン(simethicone)(消泡剤)、およびソルビン酸カリウムおよびメチルパラベン(保存剤)から成る。

40

【0072】

【表 1】

表 1 :  
ラット内のモダフィニルの血清レベル

モダフィニル 溶液	血清レベル (ng/ml)	
	実施例1	オラプラス
時間 (時間)		
0.25	2.4	3.4
0.5	1.4	4.9
1	1.4	3.0
2	1.2	1.9
4	1.2	0.4
6	0.5	0.2

10

20

【実施例 3】

【0073】

固体分散組成物

【0074】

【表 2】

表 2 :

組成物番号	モダフィニル% (微粉化)	PEG 1000 %	PEG 8000 %	PVP %	方法
1	10	90	-	-	A
2	10	50	40	-	B
3	10	70	20	-	B
4	10	65	20	5	C
5	7	63	30	-	D
6	10	70	20	-	D
7	7	63	25	5	C
8	10	65	20	5	C
9	10	20	70	-	D
10	10	45	40	-	D
11	10	45	40	5	C
12	12	70	18	-	D

30

40

【0075】

表中、組成物は下記の方法の一つにより調製された。

A . モダフィニルと PEG - 1000 とを混合しそして高周波オープン中で混合物が液化するまで加熱する (加熱時間は約 13 秒間)。

B . モダフィニルと PEG - 1000 とを混合してスラリーを形成し、次いで溶融 PEG - 8000 を加え、そして高周波オープン中で混合物が液化するまで加熱する (加熱時間は約 17 秒間)。

C . モダフィニルと PEG - 1000 とを混合してスラリーを形成し、次いで PVP をス

50

ラリーに加え、次いで溶融 PEG - 8000 を加え、そして高周波オーブン中で混合物が液化するまで加熱する（加熱時間は約 10 秒間）。

D. PEG - 1000 を高周波オーブン中で液化するまで加熱し（約 20 秒間）、熱水浴上で、モダフィニルを PEG - 1000 中に入れて攪拌してスラリーを形成し、次いで溶融 PEG - 8000 を加える。

E. 当該技術分野の熟練者が認めるように、本発明の多数の変形および変更が上記の教示を利用して可能である。従って、別記の特許請求範囲の範囲内で、本発明は、本明細書中に特定して記載したとは異なる方法で実施できるであろうし、そして本発明の範囲は、すべてのかかる変更を包含すると考える。

【手続補正書】

【提出日】平成 16 年 6 月 14 日 (2004.6.14)

【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】

モダフィニル化合物の固体分散物を含んでなる薬剤組成物。

【請求項 2】

組成物がモダフィニルを含んでなる、請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

組成物が、少なくとも 1 種の固体状態キャリアを含んでなる、請求項 1 の組成物。

【請求項 4】

固体状態キャリアが、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマー、デキストラン、およびラクトースから選択される、請求項 3 の組成物。

【請求項 5】

固体状態キャリアが、約 600 ~ 約 35,000 ドルトンの平均分子量を有するポリエチレングリコールである、請求項 4 の組成物。

【請求項 6】

ポリエチレングリコールが約 1,000 ~ 約 20,000 ドルトンの平均分子量を有する、請求項 5 の組成物。

【請求項 7】

ポリエチレングリコールが約 3,000 ~ 約 8,000 ドルトンの平均分子量を有する、請求項 6 の組成物。

【請求項 8】

ポリエチレングリコールが PEG - 1000、PEG - 3350、および PEG - 8000 から選択される、請求項 7 の組成物。

【請求項 9】

ポリエチレングリコールが PEG - 1000 および PEG - 8000 である、請求項 8 の組成物。

【請求項 10】

追加の固体状態キャリアがポリビニルピロリドンである、請求項 5 の組成物。

【請求項 11】

固体状態キャリアが PEG - 1000、PEG - 8000 およびポリビニルピロリドンである、請求項 10 の組成物。

【請求項 12】

さらに少なくとも 1 種の界面活性剤を含んでなる、請求項 3 の組成物。

## 【請求項 13】

界面活性剤がドデシル硫酸ナトリウム、ポリエチレン/プロピレングリコールコポリマー、飽和ポリグリコール化グリセリドエステル、ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、およびレシチンから選択される、請求項 12 の組成物。

## 【請求項 14】

組成物がさらに少なくとも 1 種の界面活性剤を含んでなる、請求項 10 の組成物。

## 【請求項 15】

界面活性剤がドデシル硫酸ナトリウム、ポリエチレン/プロピレングリコールコポリマー、飽和ポリグリコール化グリセリドエステル、ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、およびレシチンから選択される、請求項 14 の組成物。

## 【請求項 16】

界面活性剤がドデシル硫酸ナトリウムである、請求項 15 の組成物。

## 【請求項 17】

モダフィニル化合物が重量基準で組成物の約 1% ~ 約 50% を構成する、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 18】

モダフィニル化合物が重量基準で組成物の約 3% ~ 約 40% を構成する、請求項 17 の組成物。

## 【請求項 19】

モダフィニル化合物が重量基準で組成物の約 3% ~ 約 40% を構成する、請求項 18 の組成物。

## 【請求項 20】

モダフィニル化合物が重量基準で組成物の約 5% ~ 約 25% を構成する、請求項 19 の組成物。

## 【請求項 21】

モダフィニル化合物が重量基準で組成物の約 7% ~ 約 12% を構成する、請求項 20 の組成物。

## 【請求項 22】

1 以上の単位投与量のモダフィニル化合物を含んでなる、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 23】

1 単位投与量のモダフィニル化合物を含んでなる、請求項 22 の組成物。

## 【請求項 24】

単位投与量が 200 mg である、請求項 23 の組成物。

## 【請求項 25】

単位投与量が 100 mg である、請求項 23 の組成物。

## 【請求項 26】

単位投与が錠剤またはカプセルである、請求項 22 の組成物。

## 【請求項 27】

モダフィニル化合物の固体分散物を含んでなる組成物の治療有効量をそれを必要とする患者に投与することを含んでなる、患者内の疾患または障害を処置する方法。

## 【請求項 28】

組成物が、眠気、疲れ、パーキンソン病、脳虚血、卒中、睡眠時無呼吸症、摂食障害、注意欠陥多動障害、認知不全または疲労の処置のため、および覚醒の促進、食欲の刺激、または体重増加の刺激のために投与される、請求項 27 の方法。

## 【請求項 29】

患者への組成物の投与に伴って、モダフィニル化合物が該患者内で約 0.05 ~ 約 30  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の血清レベルを有する、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 30】

モダフィニル化合物がモダフィニルである、請求項 27 または 28 の方法。

【請求項 31】

モダフィニル化合物がモダフィニルの左旋形である、請求項 27 または 28 の方法。

【請求項 32】

モダフィニル化合物がモダフィニルである、請求項 3 ~ 26 または 29 のいずれかの組成物。

【請求項 33】

モダフィニル化合物がモダフィニルの左旋形である、請求項 1、3 ~ 26 または 29 のいずれかの組成物。

【手続補正書】

【提出日】平成16年11月15日(2004.11.15)

【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】

モダフィニル化合物の固体分散物を含んでなる薬剤組成物。

【請求項 2】

組成物がモダフィニルを含んでなる、請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

組成物が、少なくとも 1 種の固体状態キャリアを含んでなる、請求項 1 の組成物。

【請求項 4】

固体状態キャリアが、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマー、デキストラン、およびラクトースから選択される、請求項 3 の組成物。

【請求項 5】

固体状態キャリアが、約 600 ~ 約 35,000 ドルトンの平均分子量を有するポリエチレングリコールである、請求項 4 の組成物。

【請求項 6】

ポリエチレングリコールが約 1,000 ~ 約 20,000 ドルトンの平均分子量を有する、請求項 5 の組成物。

【請求項 7】

ポリエチレングリコールが約 3,000 ~ 約 8,000 ドルトンの平均分子量を有する、請求項 6 の組成物。

【請求項 8】

ポリエチレングリコールが PEG - 1000、PEG - 3350、および PEG - 8000 から選択される、請求項 7 の組成物。

【請求項 9】

ポリエチレングリコールが PEG - 1000 および PEG - 8000 である、請求項 8 の組成物。

【請求項 10】

追加の固体状態キャリアがポリビニルピロリドンである、請求項 5 の組成物。

【請求項 11】

固体状態キャリアが PEG - 1000、PEG - 8000 およびポリビニルピロリドンである、請求項 10 の組成物。

【請求項 12】

さらに少なくとも 1 種の界面活性剤を含んでなる、請求項 3 の組成物。

## 【請求項 13】

界面活性剤がドデシル硫酸ナトリウム、ポリエチレン/プロピレングリコールコポリマー、飽和ポリグリコール化グリセリドエステル、ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、およびレシチンから選択される、請求項 12 の組成物。

## 【請求項 14】

組成物がさらに少なくとも 1 種の界面活性剤を含んでなる、請求項 10 の組成物。

## 【請求項 15】

界面活性剤がドデシル硫酸ナトリウム、ポリエチレン/プロピレングリコールコポリマー、飽和ポリグリコール化グリセリドエステル、ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、およびレシチンから選択される、請求項 14 の組成物。

## 【請求項 16】

界面活性剤がドデシル硫酸ナトリウムである、請求項 15 の組成物。

## 【請求項 17】

モダフィニル化合物が重量基準で組成物の約 1% ~ 約 50% を構成する、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 18】

モダフィニル化合物が重量基準で組成物の約 3% ~ 約 40% を構成する、請求項 17 の組成物。

## 【請求項 19】

モダフィニル化合物が重量基準で組成物の約 3% ~ 約 40% を構成する、請求項 18 の組成物。

## 【請求項 20】

モダフィニル化合物が重量基準で組成物の約 5% ~ 約 25% を構成する、請求項 19 の組成物。

## 【請求項 21】

モダフィニル化合物が重量基準で組成物の約 7% ~ 約 12% を構成する、請求項 20 の組成物。

## 【請求項 22】

1 以上の単位投与量のモダフィニル化合物を含んでなる、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 23】

1 単位投与量のモダフィニル化合物を含んでなる、請求項 22 の組成物。

## 【請求項 24】

単位投与量が 200 mg である、請求項 23 の組成物。

## 【請求項 25】

単位投与量が 100 mg である、請求項 23 の組成物。

## 【請求項 26】

単位投与が錠剤またはカプセルである、請求項 22 の組成物。

## 【請求項 27】

モダフィニル化合物の固体分散物を含んでなる組成物の治療有効量をそれを必要とする患者に投与することを含んでなる、患者内の疾患または障害を処置する方法。

## 【請求項 28】

組成物が、眠気、疲れ、パーキンソン病、脳虚血、卒中、睡眠時無呼吸症、摂食障害、注意欠陥多動障害、認知不全または疲労の処置のため、および覚醒の促進、食欲の刺激、または体重増加の刺激のために投与される、請求項 27 の方法。

## 【請求項 29】

患者への組成物の投与に伴って、モダフィニル化合物が該患者内で約 0.05 ~ 約 30  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の血清レベルを有する、請求項 1 の組成物。

## 【請求項 30】

モダフィニル化合物がモダフィニルである、請求項 27 または 28 の方法。

【請求項 31】

モダフィニル化合物がモダフィニルの左旋形である、請求項 27 または 28 の方法。

【請求項 32】

モダフィニル化合物がモダフィニルである、請求項 3 ~ 26 または 29 のいずれかの組成物。

【請求項 33】

モダフィニル化合物がモダフィニルの左旋形である、請求項 1、3 ~ 26 または 29 のいずれかの組成物。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						Int. Application No. PCT/US 03/34098
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>						
IPC 7	A61K31/165	A61P25/16	A61P25/20	A61P9/10	A61P25/28	
	A61P1/14	A61P43/00	A61K47/10	A61K47/32	A61K9/14	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>						
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)						
IPC 7 A61K						
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched						
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)						
EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE						
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages					Relevant to claim No.
X	US 2002/099097 A1 (JACOBS MARTIN J ET AL) 25 July 2002 (2002-07-25) claims 1-15, 22-25, 32, 36 paragraphs '0014!'-'0018!', '0028!'-'0034!', '0038!', '0039!', '0063! example 1					1-4, 8, 9, 22-28
X	WO 02 30414 A (CEPHALON INC) 18 April 2002 (2002-04-18)  claims 1, 2, 5-7, 10-15, 19-22, 41-44 page 4, line 31 -page 5, line 5 page 6, line 19 -page 8, line 24 page 9, line 2 -page 12, line 23 page 13, line 3 -page 14, line 11  -/-					1, 2, 4, 12-15, 22-28
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.						
* Special categories of cited documents :						
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention			
*E* earlier document but published on or after the international filing date			*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone			
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)			*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.			
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			*&* document member of the same patent family			
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed						
Date of the actual completion of the international search				Date of mailing of the international search report		
2 March 2004				14/04/2004		
Name and mailing address of the ISA				Authorized officer		
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016				Schifferer, H		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No  
 PCT/US 03/34098

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 346 548 B1 (SCANNELL THOMAS E ET AL) 12 February 2002 (2002-02-12) claims 1-3,6-12 column 4, line 50 -column 4, line 65 column 5, line 9 -column 5, line 67 -----	1-4, 22-28
E	WO 2004 006905 A (CEPHALON INC) 22 January 2004 (2004-01-22) claims 1-7,48,52-55,59 page 14, line 25 -page 15, line 13 page 19, line 1 -page 19, line 26 page 20, line 7 -page 20, line 25 -----	1-3, 22-28
E	WO 2004 010979 A (KUMAR PANANCHUKUNNATH MANOJ ;NAGAPRASAD VISHNUHOTLA (IN); ROY SUN) 5 February 2004 (2004-02-05) claims 1,8-15,17,18,22,23,26,51,54 page 8, line 4 -page 8, line 18 -----	1-3, 26-28

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.  
PCT/US 03/34098**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 27, 28 are directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2.  Claims Nos.: 29  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US 03 /34098

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 29

Present claim 29 relates to a composition defined by reference to a desirable characteristic or property, namely

"wherein ... the modafinil compound has a blood serum level of about 0.05 to about 30 micrograms / ml in said subject".

The claims cover all compositions having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compositions. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the composition by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the claims 1-28.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Info	Patent Application No
	PCT/US 03/34098

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 2002099097	A1	25-07-2002	AU 9678501 A 22-04-2002	
			CA 2425218 A1 18-04-2002	
			CN 1468096 T 14-01-2004	
			CZ 20030966 A3 17-09-2003	
			EP 1324755 A1 09-07-2003	
			HU 0302478 A2 28-11-2003	
			NO 20031648 A 04-06-2003	
			SK 4402003 A3 11-09-2003	
			WO 0230413 A1 18-04-2002	
			US 2003125391 A1 03-07-2003	
WO 0230414	A	18-04-2002	AU 1167702 A 22-04-2002	
			CA 2425338 A1 18-04-2002	
			CN 1468097 T 14-01-2004	
			EP 1330244 A1 30-07-2003	
			HU 0302437 A2 28-11-2003	
			NO 20031647 A 04-06-2003	
			SK 4392003 A3 07-10-2003	
			WO 0230414 A1 18-04-2002	
			US 2002098240 A1 25-07-2002	
			US 6346548	B1
CA 2380673 A1 22-02-2001				
EP 1253918 A2 06-11-2002				
JP 2003527320 T 16-09-2003				
NO 20020772 A 15-02-2002				
WO 0112170 A2 22-02-2001				
US 2002082301 A1 27-06-2002				
US 2003069313 A1 10-04-2003				
ZA 200200807 A 04-06-2003				
WO 2004006905	A	22-01-2004	WO 2004006905 A1	22-01-2004
WO 2004010979	A	05-02-2004	WO 2004010979 A1	05-02-2004

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 47/14 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/14	
<b>A 6 1 K 47/18 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/18	
<b>A 6 1 K 47/20 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/20	
<b>A 6 1 K 47/24 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/24	
<b>A 6 1 K 47/32 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/32	
<b>A 6 1 K 47/34 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/34	
<b>A 6 1 K 47/36 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/36	
<b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38	
<b>A 6 1 P 1/14 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/14	
<b>A 6 1 P 3/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/02	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	
<b>A 6 1 P 13/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/10	
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00	
<b>A 6 1 P 25/14 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/14	
<b>A 6 1 P 25/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/16	
<b>A 6 1 P 25/24 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/24	
<b>A 6 1 P 25/26 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/26	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 パリク, アルバ  
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 1 1 エイボンデイル・ポートマーノックドライブ 1 2 0  
 (72) 発明者 パテル, ピュシユ・アール  
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 8 6 ウオリングフオードスコットレーン 7 1 6

F ターム(参考) 4C076 AA13 AA17 AA22 AA36 AA53 BB01 CC01 CC11 CC15 CC16  
 CC17 CC21 DD01F DD05F DD08F DD09F DD19F DD26Z DD37 DD43Z  
 DD46 DD59 DD63F DD67 EE16 EE23 EE27 EE30 EE31 EE32  
 EE38 FF01 FF02 FF11 FF12 FF14 FF16 FF39 FF43 FF61  
 GG01 GG02 GG16 GG41  
 4C206 AA01 AA02 JA19 KA17 MA02 MA03 MA05 MA37 MA42 MA43  
 MA57 MA72 NA14 ZA01 ZA02 ZA11 ZA12 ZA15 ZA16 ZA36  
 ZA60 ZA69 ZA81 ZC21