

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4094428号
(P4094428)

(45) 発行日 平成20年6月4日 (2008.6.4)

(24) 登録日 平成20年3月14日 (2008.3.14)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 C 317/28 (2006.01)
A 6 1 K 9/08 (2006.01)
A 6 1 K 9/10 (2006.01)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)
A 6 1 K 9/48 (2006.01)

F I
 C O 7 C 317/28
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 9/10
 A 6 1 K 9/20
 A 6 1 K 9/48

請求項の数 33 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-557422 (P2002-557422)
 (86) (22) 出願日 平成13年12月19日 (2001.12.19)
 (65) 公表番号 特表2004-525104 (P2004-525104A)
 (43) 公表日 平成16年8月19日 (2004.8.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/049189
 (87) 国際公開番号 W02002/056915
 (87) 国際公開日 平成14年7月25日 (2002.7.25)
 審査請求日 平成16年7月28日 (2004.7.28)
 (31) 優先権主張番号 60/256,681
 (32) 優先日 平成12年12月19日 (2000.12.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 10/023,441
 (32) 優先日 平成13年12月18日 (2001.12.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 599133646
 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 1 9 3 5
 5 フレーザー・ピーオーボックス 4 0 1 1
 ・ムーアズロード 4 1
 (74) 代理人 100060782
 弁理士 小田島 平吉
 (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 1 9 3 8
 0 ウェストチエスター・パターソンレーン
 1 4 4 7
 (72) 発明者 パテル, ピュシュ・アール
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 8
 6 ウォーリングフォード・スコットレーン 7
 1 6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 モダフィニルおよびシクロデキストリンの複合体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

モダフィニル化合物およびシクロデキストリンの包接複合体を含んでなる経口投与のための製薬学的組成物であって、

(a) 該製薬学的組成物が、最低 3 0 m g / m l のモダフィニル化合物の水溶解性をもたらし、

(b) 該モダフィニル化合物が、モダフィニルおよびモダフィニルの個々の異性体から選択され、そして、

(c) モダフィニル化合物に対するシクロデキストリンのモル比が、1 0 : 1 から 0 . 8 : 1 までである、
 上記製薬学的組成物。

【請求項 2】

シクロデキストリンが、α-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、γ-シクロデキストリン、ジメチル-β-シクロデキストリン、トリメチル-β-シクロデキストリン、2-ヒドロキシメチル-β-シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、3-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン硫酸、β-シクロデキストリンスルホン酸、もしくはβ-シクロデキストリンスルホブチルエーテルである、請求項 1 記載の製薬学的組成物。

【請求項 3】

モダフィニル化合物がモダフィニルであり、かつ、シクロデキストリンがβ-シクロデ

キストリンである、請求項 1 記載の製薬学的組成物。

【請求項 4】

モダフィニル化合物が左旋性形態のモダフィニルであり、かつ、シクロデキストリンがβ-シクロデキストリンである、請求項 1 記載の製薬学的組成物。

【請求項 5】

シクロデキストリンが2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンである、請求項 3 または 4 記載の製薬学的組成物。

【請求項 6】

モダフィニル化合物に対するシクロデキストリンのモル比が4：1である、請求項 1 記載の製薬学的組成物。

【請求項 7】

モダフィニル化合物に対するシクロデキストリンのモル比が1：1である、請求項 6 記載の製薬学的組成物。

【請求項 8】

製薬学的組成物が溶液中にある、請求項 1 記載の製薬学的組成物。

【請求項 9】

製薬学的組成物が固体である、請求項 1 記載の製薬学的組成物。

【請求項 10】

モダフィニル化合物が被験体への経口投与に際して生物学的に利用可能である、請求項 1 記載の製薬学的組成物。

【請求項 11】

モダフィニル化合物に対するシクロデキストリンのモル比が4：1である、請求項 5 記載の組成物。

【請求項 12】

モダフィニル化合物に対するシクロデキストリンのモル比が3：1から1：1までである、請求項 1 記載の製薬学的組成物。

【請求項 13】

モダフィニル化合物がS-モダフィニルであり、かつ、シクロデキストリンがβ-シクロデキストリンである、請求項 1 記載の製薬学的組成物。

【請求項 14】

モダフィニル化合物に対するシクロデキストリンのモル比が3：1から1：1までである、請求項 3、4 または 13 記載の製薬学的組成物。

【請求項 15】

シクロデキストリンが、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンである、請求項 14 記載の製薬学的組成物。

【請求項 16】

モダフィニル化合物に対するシクロデキストリンのモル比が1：1である、請求項 15 記載の製薬学的組成物。

【請求項 17】

製薬学的組成物が、固体である、請求項 16 記載の製薬学的組成物。

【請求項 18】

製薬学的組成物が、固体である、請求項 15 記載の製薬学的組成物。

【請求項 19】

水性50%2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン溶液中の左旋性形態のモダフィニルを含んで成る、請求項 1 記載の製薬学的組成物。

【請求項 20】

組成物が錠剤もしくはカプセル剤の形態である、請求項 1 記載の製薬学的組成物。

【請求項 21】

モダフィニル化合物の1もしくはそれ以上の単位用量を含んで成る、請求項 1 記載の製薬学的組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 2】

1 単位用量のモダフィニル化合物を含んで成る、請求項 2 1 記載の製薬学的組成物。

【請求項 2 3】

単位用量が 2 0 0 m g のモダフィニル化合物である、請求項 2 2 記載の製薬学的組成物。

【請求項 2 4】

単位用量が 1 0 0 m g のモダフィニル化合物である、請求項 2 2 記載の製薬学的組成物。

【請求項 2 5】

モダフィニル化合物が味遮蔽される、請求項 1 記載の製薬学的組成物。

10

【請求項 2 6】

組成物がシロップ剤もしくはエリキシル剤である、請求項 2 5 記載の製薬学的組成物。

【請求項 2 7】

眠気、疲労、パーキンソン病、脳虚血、卒中、睡眠時無呼吸、摂食障害、注意欠陥多動障害、認識機能不全もしくは疲労感の治療；および覚醒状態の促進、食欲の刺激もしくは体重増加の刺激のため、請求項 1 記載の製薬学的組成物。

【請求項 2 8】

(a) モダフィニル化合物に対するシクロデキストリンのモル比が、1 0 : 1 から 0 . 8 : 1 までである、シクロデキストリンとモダフィニル化合物を水性媒体中で混合すること、および、

20

(b) 該混合物を凍結乾燥させて、固体複合体を形成させること、
の工程を含んでなる、モダフィニル化合物とシクロデキストリンの固体複合体の製造方法。

【請求項 2 9】

モダフィニル化合物に対するシクロデキストリンのモル比が、3 : 1 から 1 : 1 までである、請求項 2 8 記載の方法。

【請求項 3 0】

モダフィニル化合物に対するシクロデキストリンのモル比が、1 : 1 である、請求項 2 8 記載の方法。

【請求項 3 1】

30

(a) モダフィニル化合物に対するシクロデキストリンのモル比が、1 0 : 1 から 0 . 8 : 1 までである、シクロデキストリンとモダフィニル化合物を水性媒体中で混合すること、

(b) 該混合物を凍結乾燥させて、固体複合体を形成させること、および、

(c) 該固体複合体を、1 以上の製薬学的に許容できる賦形剤と混合して製薬学的に許容できる固体組成物を形成させること、
の工程を含んでなる、製薬学的に許容できる固体組成物の製造方法。

【請求項 3 2】

モダフィニル化合物に対するシクロデキストリンのモル比が、3 : 1 から 1 : 1 までである、請求項 3 1 記載の方法。

40

【請求項 3 3】

モダフィニル化合物に対するシクロデキストリンのモル比が、1 : 1 である、請求項 3 2 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

(発明の分野)

本発明は、シクロデキストリンとのモダフィニル化合物の複合体、それらの使用方法、およびそれらの組成物に関する。とりわけ、本発明は、経口投与に適する水性溶液中にモダフィニル化合物およびシクロデキストリンを含んで成る複合体に関する。

【0 0 0 2】

50

(発明の背景)

モダフィニル ($C_{15}H_{15}NO_2S$) は 2- (ベンズヒドリルスルフィニル) アセトアミドであり、そしてまた 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自発運動過剰の存在；ならびに常同行動（高用量を除く）ならびにアポモルヒネおよびアンフェタミンの効果の増強の非存在を特徴とする神経心理薬理学的スペクトル」（米国特許第 4, 177, 290 号明細書；下で「290 特許」（そっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる））を提示するとして記述されている。モダフィニルの単回投与は、マウスにおける増大された歩行活動およびサルにおける増大された夜間活動をもたらす。Duteil ら、Eur. J. Pharmacol.、1990、180、49。モダフィニルは、特発性睡眠過剰およびナルコレプシーの治療のためヒトにおいて成功裏に試験されている。Bastuji ら、Prog. Neuro-Psych. Biol. Psych.、1988、12、695。

10

【0004】

モダフィニルの他の用途が提示されている。米国特許第 5, 180, 745 号明細書（そっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる）は、ヒトにおいて神経保護効果を提供するため、およびとりわけパーキンソン病の治療のためのモダフィニルの使用を開示する。モダフィニルの左旋性の形態、すなわち（-）ベンズヒドリルスルフィニル-アセトアミドは、うつ、睡眠過剰およびアルツハイマー病の治療に潜在的利益を有する化合物かもしれない（米国特許第 4, 927, 855 号明細書（そっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる））。欧州特許出願公開第 547952 号明細書（1993 年 6 月 23 日公開）は抗虚血剤としてのモダフィニルの使用を開示する。欧州特許出願公開第 594507 号明細書（1994 年 4 月 27 日公開）は、尿失禁を治療するためのモダフィニルの使用を開示する。

20

【0005】

規定された固体粒子径を有するモダフィニルの製剤が米国特許第 5, 618, 845 号明細書（そっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる）に開示されており、また、モダフィニルの左旋性異性体の製造法は米国特許第 4, 927, 855 号明細書に記述された。モダフィニルの複素環誘導体は米国特許出願第 60/204, 789 号明細書（そっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる）に開示される。

30

【0006】

モダフィニルは、米国において 100 mg および 200 mg の固体の単位投与剤形でヒトにおける使用について承認されている。モダフィニルを液体組成物に処方することもまた望ましい。しかしながら、液体組成物中のモダフィニルの製剤は、モダフィニル化合物の低い溶解性および不快な味により妨げられる。モダフィニル化合物を効果的に味遮蔽し（taste-mask）かつその治療上有効な量を提供する組成物を処方することが望ましい。複合体形成剤の使用がこれらの最終目標を達成して、それによりモダフィニル化合物の組成物の薬理学的特性を高めることができることが見出されている。シクロデキストリンの使用は、経口投与に適する水性溶液中のモダフィニル化合物の製剤を見込み、かつ、身体による該薬物のより効率的な吸収を提供する。

40

【0007】

シクロデキストリン（「CD」）は公知でありかつ多くの総説の主題である。例えば、J. Szejtli, Cyclodextrins and their Inclusion Complexes ブダペスト：Akademiai Kiado (1982)；Loftson, T., Pharm. Technol. Eur. 1999、11 (10)、2032 および J. S. Pagington, Chemistry in Britain, 1987、5、455-458 を参照されたい。それらは環の形状に連結されたブドウ糖単位よりなり、そしてより具体的には、それらは α - (1, 4) - 連結された D

50

ーグルコピラノシル単位から構成される環状オリゴ糖である。シクロデキストリン分子は、内部の親油性空洞および親水性の外部を伴う、本質的にトロイド形もしくはドーナツ形状を有する。最も普遍的なシクロデキストリンは天然に存在する α 、 β および γ の形態であり、それらはそれぞれ6、7および8個のグルコピラノース単位よりなり、それぞれの空洞は5.7 Å、7.8 Åおよび9.5 Åの直径を有する。包接複合体は、ゲスト分子がシクロデキストリンの親油性空洞内に部分的にもしくは完全にはまる場合に形成される。複合体形成のための駆動力は、より疎水性のゲスト分子による水分子の置換である。複合体形成の程度および安定性は、シクロデキストリンの空洞内にゲスト分子もしくはその部分がどのくらい良好にはまるかに依存する。シクロデキストリン分子の外部は親水性であり、これは複合体の水溶解性、およびそれによりゲスト分子の溶解性を高めることができる。

10

【0008】

シクロデキストリン組成物は製薬工業でいくつかの応用を見出している。Uekama, K, ら、CRC Critical Reviews in therapeutic Drug Carrier Systems, 1987, 3 (1), 1-40; Duchene, D, ら、Drug Dev. Ind. Pharm., 1986, 12 (11-13) 2193-2215を参照されたい。例えば、多様なシクロデキストリン中のドロキシフェンの組成物が米国特許第6,077,871号明細書に記述される。シクロデキストリン溶液中でのイブプロフェンの可溶化は、米国特許第5,024,997号、米国特許第4,727,064号および米国特許第5,866,162号明細書を包含する多様な特許に記述されている。ピルプロフェンおよびシクロデキストリンの組成物は米国特許第4,565,807号明細書に開示された。シクロデキストリンおよびモダフィニルの溶液は、Rambert, F. A. ら、Neuropsychopharmacology, 1994, 10 (3S), 2部、169Sに報告されている。1%および2%水性ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリン溶液がラットにおける脳室内注入のため調製されたことが報告された。しかしながら、これらの溶液は比較的希薄であり、低濃度のモダフィニルを含有し、そして脳中への直接注入によりかつ経口手段によってでなく投与された。

20

【0009】

シクロデキストリンは製薬学的応用を有しかつ多くの化合物を可溶化もしくは安定化するのに使用されている一方、これらの用途は治療薬に対するより制限された応用可能性を有し、また、シクロデキストリン複合体形成が可能でないかもしくはそれらを製薬学的使用に適しなくする欠点を提示するかのいずれかである多くの化合物が存在する。J. Szejtli, Pharmaceutical Technology, 1991, 24-38; および米国特許第5,362,860号明細書を参照されたい。とりわけ、薬物：シクロデキストリン混合物の生物学的利用性はしばしば予測不可能であり、そして実際、薬物：シクロデキストリン複合体の形成は、しばしば、低下された薬物の生物学的利用性をもたらす。T. Loftsson, Pharmaceutical Technology, 1999, 12, 40-50; およびUekama, K, ら、CRC Critical Reviews in therapeutic Drug Carrier Systems, 1987, 3 (1), 1-40を参照されたい。

30

40

【0010】

モダフィニル化合物：シクロデキストリン混合物がモダフィニル化合物の生物学的に利用可能な送達を提供することが発明者により見出された。シクロデキストリンは薬物の溶解性を増大させる可能性がある一方、薬物の生物学的利用性の増大、もしくはとりわけ経口投与による生物学的利用性と直接の相関が必ずしも存在しない。これらの系における薬物吸収の機構は、薬物- β -シクロデキストリン複合体の形成が低下された薬物の生物学的利用性をしばしばもたらすという事実により明示されるとおり、可溶化プロフィールとの単純な相関より複雑である。複合体それ自身は膜障壁を浸透することができず、従って薬物は障壁を横断する前に複合体から解離しなくてはならない。薬物の解離は薬物：複合体平

50

衡の安定性定数に反映される。複合体形成に一般に至る安定性定数はまた、過剰不安定性および未熟な薬物放出にもつながるかもしれない一方、非常に安定な複合体は薬物の遅延されたもしくは不完全な放出をもたらす可能性がある。さらに、高シクロデキストリン濃度、もしくは賦形剤の存在は、複合体の解離、および従って薬物の吸収を付加的に妨害するかもしれない。

【0011】

本発明は、製薬学的に有用な濃度でのモダフィニル化合物の高められた水溶解性を提供し、かつ高められた薬理学的特性を提供する、モダフィニル化合物およびシクロデキストリンの複合体、とりわけ包接複合体を提供する。こうした複合体が、モダフィニル化合物の生物学的利用性、とりわけ経口の生物学的利用性を提供することができ、ならびに、モダフィニル化合物を効果的に味遮蔽してそれにより味のよい液体組成物を提供することができるが見出された。

10

【0012】

(発明の要約)

本発明の一目的は、モダフィニル化合物およびシクロデキストリンの複合体を提供することである。好ましくは、シクロデキストリンの存在下でのモダフィニル化合物は最低10 mg/mlの水溶解性を有する。好ましくは、モダフィニル化合物はモダフィニルであり、シクロデキストリンはβ-シクロデキストリンであり、そして複合体は包接複合体である。ある態様において、複合体は固体であることができるか、もしくは、複合体は溶液中にあることができる。

20

【0013】

別の目的は、モダフィニル化合物が被験体への経口投与に際して生物学的に利用可能である、モダフィニル化合物およびシクロデキストリンの複合体を提供することである。

【0014】

本発明の付加的な一目的は、モダフィニル化合物およびシクロデキストリンの組成物を提供することである。好ましくは、シクロデキストリンの存在下でのモダフィニル化合物は最低10 mg/mlの水溶解性を有する。好ましい態様において、該組成物は製薬学的に許容でき、そして1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容できる賦形剤をさらに含んでよい。他の好ましい態様において、モダフィニル化合物はモダフィニルであり、シクロデキストリンはβ-シクロデキストリンであり、そして組成物は複合体、好ましくはモダフィニルおよびシクロデキストリンの包接複合体を含んで成る。別の好ましい態様において、組成物は水性でありかつ経口消費に適する。

30

【0015】

本発明の別の目的は、シクロデキストリンとモダフィニル化合物を接触させることによるモダフィニル化合物およびシクロデキストリンの複合体の製造方法を提供することである。ある態様において、複合体は水性媒体中で製造する。ある好ましい態様において、複合体はモダフィニルおよびβ-シクロデキストリンの包接複合体を含んで成る。他の態様において、複合体は乾燥されかつ固体として単離される。

【0016】

本発明のさらなる一目的は、治療上有効な量のモダフィニル化合物およびシクロデキストリンの組成物をその必要な被験体に投与することによる、疾患もしくは障害の治療方法を提供することである。好ましくは、該組成物はモダフィニルおよびシクロデキストリンの包接複合体を含んで成り、かつ、経口投与に適する。

40

【0017】

本発明の付加的な一目的は、シクロデキストリンを伴わないモダフィニル化合物の固体用量に関して哺乳動物における血液血清レベルの最低10%の増大を提供する、モダフィニル化合物およびシクロデキストリンの組成物を提供することである。ある好ましい態様において、該組成物は溶液であり、そしてより好ましくは水性溶液である。他の好ましい態様において、モダフィニル化合物はモダフィニルであり、かつ、被験体は哺乳動物、好ましくはラットもしくはヒトである。

50

【0018】

本発明の別の目的は、シクロデキストリンを伴わないモダフィニル化合物の固体用量に関して投与の最初の1時間に哺乳動物における血液血清レベルの最低25%の増大を提供する、モダフィニル化合物およびシクロデキストリンの組成物を提供することである。ある好ましい態様において、組成物は溶液であり、そしてより好ましくは水性溶液である。他の好ましい態様において、モダフィニル化合物はモダフィニルであり、かつ、哺乳動物はラットもしくはヒトである。

【0019】

本発明のなお別の目的は、モダフィニル化合物が味遮蔽される、モダフィニル化合物およびシクロデキストリンの組成物を提供することである。ある好ましい態様において、該組成物は味がよくかつ哺乳動物、好ましくはヒトでの経口投与に適する。

10

【0020】

なお別の目的は、哺乳動物、好ましくはラットもしくはヒトにおいて、経口投与に際して実質的に図1の血液血清プロファイルを提供する、モダフィニル化合物およびシクロデキストリンの組成物を提供することである。

【0021】

(発明の詳細な記述)

本発明はシクロデキストリンとのモダフィニル化合物の混合物を提供し、そして、好ましくは、シクロデキストリンの存在下でのモダフィニル化合物は最低10mg/mlの水溶解性を有する。本発明の一面はモダフィニル化合物：シクロデキストリン複合体を必要とし、また、別の局面はモダフィニル化合物：シクロデキストリン複合体の製薬学的組成物を必要とする。好ましくは、該複合体は包接複合体である。

20

【0022】

本明細書で使用されるところの「複合体」は、分子間の非共有相互作用により形成される分子の会合を指す。これは、典型的には溶液中の平衡過程であり、そして固体状態でもまた存在する可能性がある。好ましい一態様において、複合体は包接複合体である。

【0023】

本明細書で使用されるところの「包接複合体」は、ゲスト分子がホスト大環状分子の空洞内に部分的にもしくは完全にのいずれかで含有されるいかなる構造も指す。本発明において、ゲスト分子はモダフィニル化合物、好ましくはモダフィニルであり、そしてホスト大環状分子はシクロデキストリンである。

30

【0024】

本明細書で使用されるところの「モダフィニル化合物 (a modafinil compound)」もしくは「モダフィニル化合物 (modafinil compound)」などは、モダフィニル、そのラセミ混合物、個々の異性体、モダフィニルの代謝性酸 (metabolic acid)、ベンズヒドリルスルフィニル酢酸のような酸付加塩、およびそのスルホンの形態、ヒドロキシル化された形態、多形の形態、類似物、誘導体、cogenerおよびそれらのプロドラッグを指す。プロドラッグは、被験体の身体中で有効成分 (モダフィニル化合物) に転化される化合物として当該技術分野で既知である。好ましい態様において、モダフィニル化合物はモダフィニルである。

40

【0025】

本明細書で使用されるところの「シクロデキストリン」は、天然のシクロデキストリン、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリンおよび γ -シクロデキストリン、ならびにそれらのそれぞれの誘導体を指す。好ましくは、シクロデキストリンは β -シクロデキストリンであり、それは β -シクロデキストリンおよびその誘導体を包含する。より好ましくは、シクロデキストリンは β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリンおよび β -シクロデキストリンスルホブチルエーテルである。

【0026】

本明細書で使用されるところの「モダフィニル化合物：シクロデキストリン混合物」は、モダフィニル化合物およびシクロデキストリンの組合せ剤を指す。とりわけ、該混合物は

50

、モダフィニル化合物およびシクロデキストリンの複合体、もしくはモダフィニル化合物およびシクロデキストリンを含んで成る組成物のいずれかを指す。ある態様において、該混合物は固体としてもしくは液体中のいずれかのモダフィニル化合物：シクロデキストリン複合体を含んで成る。

【0027】

本明細書で使用されるところの「製薬学的に許容できる」という用語は、正常な医学的判断の範囲内で、理にかなった利益／危険の比と釣り合った過度の毒性、刺激、アレルギー応答もしくは他の問題の合併症を伴わずにヒトおよび動物の組織との接触に適する、化合物、物質、組成物および／もしくは投薬形態を指す。

【0028】

本明細書で使用されるところの「治療上有効な量」は、本明細書に記述される疾患および病状の症状を低下、排除、治療、予防もしくは制御することにおいて有効である量を指す。「制御すること」という用語は、本明細書に記述される疾患および病状の進行の減速、中断、停止 (arresting) もしくは停止 (stopping) が存在してよい全部の過程を指すが、しかし、全部の疾患および病状の症状の完全な除外を必ずしも示さず、そして予防的治療を包含することを意図している。

【0029】

本明細書で使用されるところの「生物学的に利用可能な」は、血流中に吸収されかつ例えば化合物の血液血清レベルを測定することによる、およびとりわけ血液血清プロファイルにおける曲線下面積を計算することによるような当該技術分野で既知の技術により容易に決定することができる、投与された用量の一部を指す。

【0030】

本明細書で使用されるところの「被験体」という用語は、本明細書に記述される1種もしくはそれ以上の疾患および病状に苦しめられるもしくは苦しめられる潜在性を有する哺乳動物のような温血動物、好ましくはヒトもしくはヒトの子を指す。

【0031】

本明細書で使用されるところの「単位用量」は、患者に投与されることが可能であり、かつ、容易に取扱いかつ包装することができ、モダフィニル化合物もしくはモダフィニル化合物を含んで成る製薬学的に許容できる組成物のいずれかを含んで成る物理的および化学的に安定な単位用量のままである、単一用量を意味する。

【0032】

本明細書で使用されるところの「賦形剤」は、製薬学的組成物の処方において使用され、かつ、独力で一般にほとんどもしくは全く治療的価値を有しない物質を指す。典型的な賦形剤は、抗酸化剤、抗菌剤および他の保存剤；キレート剤；緩衝剤；毒性を調節する作用物質；着色剤、着香料および希釈剤；乳化剤および懸濁化剤；ならびに製薬学的応用において普遍的に使用される他の物質を包含する。

【0033】

本明細書で使用されるところの「約」という用語は、明記された値の±10%の値の範囲を指す。例えば、「約20」という句は20の±10%、もしくは18から22までを包含する。

【0034】

第一の態様において、本発明はモダフィニル化合物およびシクロデキストリンの複合体、および好ましくはモダフィニルおよびβ-シクロデキストリンの複合体を提供する。より好ましい一態様において、該複合体は包接複合体である。複合体もしくは包接複合体は固体もしくは溶液中であってよい。固体の複合体は被験体に直接投与してよい、もしくは水性環境中で再構成してよい。固体の複合体はインビトロで水性媒体と接触させることができ、それは被験体への投与前に前希釈にかけられるか、もしくは、インビボでそれは消化管中のような被験体の水性環境と接触される。該複合体はまた、液体の溶液、好ましくは水性溶液中でも存在することができ、そして被験体に直接投与してよい。

【0035】

別の態様において、本発明はモダフィニル化合物およびシクロデキストリンを含んで成る組成物を提供する。好ましくは、該組成物は製薬学的に許容でき、そして1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容できる賦形剤を場合によってはさらに含んで成る。別の態様において、該組成物はモダフィニル化合物およびシクロデキストリンの複合体を含んで成る。好ましくは、該複合体は包接複合体である。さらに、該組成物は固体もしくは溶液、好ましくは水性溶液であってよい。

【0036】

モダフィニル化合物の水溶解性を高めかつ／もしくは生物学的に利用可能な送達を提供するいかなるシクロデキストリンも、本発明で使用してよい。好ましいシクロデキストリンは、モダフィニル化合物と複合体を生じる、そしてより好ましくは包接複合体を生じるものである。好ましくは、シクロデキストリンはモダフィニル化合物の生物学的利用性を見込み、そしてより好ましくは、固体の錠剤の形態のものに等しいかもしくはより大きな生物学的利用性を見込む。別の局面において、適切なシクロデキストリンはモダフィニル化合物を味遮蔽する。

【0037】

本発明のシクロデキストリンは、天然に存在するシクロデキストリンおよびそれらの誘導体を包含することができる。天然のシクロデキストリンは α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリンおよび γ -シクロデキストリンを包含し、好ましいものは β -シクロデキストリンである。誘導体は、典型的には、シクロデキストリンの外部もしくは親水性側に配置されるヒドロキシ基を修飾することにより調製する。該修飾は、複合体の水溶解性および安定性を増大させるように行うことができ、そして複合体の形成および解離を包含する複合体の物理的特徴を改変することができる。修飾の型および程度、ならびにそれらの製造法は当該技術分野で公知である。例えば、Szejtli, J., Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes, Akademiai Kiado: ブダペスト, 1982; 米国特許第5,024,998号; 米国特許第5,874,418号および米国特許第5,660,845号明細書、ならびにその中に含有される参考文献（その全部はそっくりそのまま本明細書に組み込まれる）を参照されたい。

【0038】

天然のシクロデキストリンのいずれも誘導体化することができ、 β -シクロデキストリンの誘導体が好ましい。シクロデキストリン誘導体は、アルキル化シクロデキストリン、好ましくはメチル、ジメチル、トリメチルおよびエチルー β -シクロデキストリン; ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルおよびジヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリンを包含するヒドロキシアルキル化シクロデキストリン; エチルカルボキシメチルシクロデキストリン; シクロデキストリン硫酸、スルホン酸およびスルホアルキル、好ましくは β -シクロデキストリン硫酸、 β -シクロデキストリンスルホン酸および β -シクロデキストリンスルホブチルエーテル; ならびにポリマー性シクロデキストリンを包含する。グルコシルおよびマルトシルー β -シクロデキストリンのような他のシクロデキストリン誘導体は、糖でのヒドロキシ基の置換により作成することができる。

【0039】

好ましいシクロデキストリンは、天然に存在するシクロデキストリン、メチルー β -シクロデキストリン、ジメチルー β -シクロデキストリン、トリメチルー β -シクロデキストリン、2-ヒドロキシメチルー β -シクロデキストリン、ヒドロキシエチルー β -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリン、3-ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン硫酸、 β -シクロデキストリンスルホン酸もしくは β -シクロデキストリンスルホブチルエーテルを包含する。これらの大部分は、アルドリッチ ケミカル カンパニー (Aldrich Chemical Company)、ウィスコンシン州ミルウォーキーおよびワッカー ケミカルズ (Wacker Chemicals)、コネチカット州ニューヘーナンのような供給元から商業的に入手可能である。より好ましいシクロデキストリンは、 β -シクロデキストリン、

ヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリンおよびβ-シクロデキストリンスルホブチルエーテルを包含する。

【0040】

好ましいシクロデキストリンは、0.44mg/mlのモダフィニル化合物の水溶解性を改善する、およびより好ましくはモダフィニル化合物の製薬学的に有用な濃度を見込むものである。好ましくは、モダフィニル化合物の水溶解性は最低約10mg/mlであり、そしてより好ましくは最低20mg/mlである。ある態様において、モダフィニル化合物の溶解性は約10もしくは20から約10mg/mlまで、より好ましくは約10から約50mg/mlまでである。他の態様において、モダフィニル化合物の溶解性は約20から約50mg/mlまでである。

10

【0041】

モダフィニル化合物の水溶解性は、シクロデキストリンとの複合体、好ましくは包接複体の形成により高めることができる。複合体形成の程度は変動する可能性があり、そして薬物の大きさ、包接の程度、シクロデキストリンの型およびシクロデキストリンの濃度に依存する。薬物：シクロデキストリン包接複体のモル比は変動することができる。発明者らは、モダフィニル：シクロデキストリンが1：1のモル比を有する、すなわち1分子の薬物が1個のシクロデキストリン分子の空洞内にはまることを見出した。本発明は、約0.8：1から10：1まで、好ましくは約1：1から約3：1までの範囲にある、および最も好ましくは約1：1のモダフィニル化合物に対するシクロデキストリンのモル比を企図する。該モル比は、飽和シクロデキストリン溶液を調製すること、および薬物を混合して複合体を形成させることにより容易に決定することができる。その後、複合体を、本明細書に記述される多様な手段により単離することができ、そして複合体を分析して適正な比を決定することができる。

20

【0042】

薬物：シクロデキストリン複合体を製造するための、溶液法、共沈殿法、スラリー法、混練法および練磨法を包含する多様な方法が当該技術分野で既知である。T. Loftson, Pharmaceutical Technology, 1999, 12, 41-50を参照されたい。溶液法においては、固体としてもしくは溶液中の薬物を、過剰量のシクロデキストリンを含有する溶液に添加する。過剰の薬物を水性シクロデキストリン溶液に添加することもまた可能である。混合物を攪拌し、そして平衡に達するまで場合によっては加熱してよく、それには数時間もしくは数日かかるかもしれない。その後、平衡に達せられた溶液を濾過もしくは遠心分離して、薬物-シクロデキストリン複合体の澄明な溶液を生じる。該澄明な溶液を被験体に直接投与することができるか、または、蒸発（噴霧乾燥のような）、昇華（凍結乾燥のような）もしくは当該技術分野で公知の他の乾燥手段による水の除去により固体の複合体を得ることができる。

30

【0043】

固体の複合体はまた沈殿法により得てもよい。しばしば、シクロデキストリン複合体は溶液の冷却に際して沈殿する。さもなければ、複合体が最大の溶解性を有する溶媒（典型的には有機溶媒）を使用して固体の複合体を沈殿させる。その後、複合体を含有する沈殿物を濾過もしくは遠心分離して、固体の薬物-シクロデキストリン複合体を得ることができる。固体の複合体混合物の一般により少なく有効な製造方法は、封止された容器中で薬物およびシクロデキストリンの乾燥混合物を練磨し、それをその後60～140℃の間の温度に穏やかに加熱することである。

40

【0044】

薬物が乏しく水溶性である場合、スラリーもしくは混練法を使用することができる。薬物およびシクロデキストリンを水に懸濁してスラリーを形成させることができ、それを同様に平衡まで攪拌かつ／もしくは加熱する。複合体は濾過もしくは水の蒸発により収集することができる。混練法はスラリー法に類似であり、それにより薬物およびシクロデキストリンが最小量の水と混合されてペーストを形成する。複合体は上で論考されたものに類似の方法により単離することができる。

50

【0045】

溶液中の包接複合体の形成を測定するための、UV、円二色性および蛍光分光法を包含する多様な物理化学的方法が存在する。核磁気共鳴および電位差測定法もまた複合体形成を示すことができる。固体のシクロデキストリン複合体は粉末X線回折法、示差走査熱量測定もしくは熱重量分析により研究することができる。

【0046】

上の方法は、一般に、シクロデキストリン：薬物複合体の平衡を最大化するために過剰量のシクロデキストリンを利用する。所望の処方中のシクロデキストリンの量は、所望の薬物濃度の量および複合体中のシクロデキストリン：薬物のモル比に直接関係する。発明者らは、モダフィニルが典型的にはβ-シクロデキストリンと1：1の複合体を形成することを見出した。であるから、2%ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン（「HPβCD」）溶液はその場合、約4.4mg/mlのモダフィニル化合物を可溶化することができる。20%HPβCD溶液は約39.5mg/mlのモダフィニルを可溶化することができる。40%HPβCD溶液は約78.4mg/mlのモダフィニルを可溶化する。水中のHPβCDの典型的な飽和点は約50%である。約30%以上のHPβCDを含む溶液は同等量のモダフィニルと1：1の包接複合体を形成することができるが、しかし、一般に室温への冷却に際して濁る。これゆえに、1モル等量未満のモダフィニルを、これらのより高濃度のシクロデキストリンで典型的に使用する。

10

【0047】

本発明のモダフィニル化合物：シクロデキストリン混合物は、慣習的方法を使用して当業者により容易に製造してよいモダフィニル化合物を含んで成る。モダフィニルおよび多様な誘導体の製造方法は、米国特許第4,177,290号明細書に出ており、また、他のモダフィニル化合物の製造方法は米国特許第4,927,855号、同第5,719,168号明細書および米国特許出願第60/204,789号明細書に出ている。

20

【0048】

治療上有効な量のモダフィニル化合物：シクロデキストリン混合物を、疾患もしくは障害の治療のため投与することができる。とりわけ、該混合物は、ナルコレプシーに関連する過度の昼間の眠気、もしくは睡眠時無呼吸に関連する眠気、疲労、パーキンソン病、脳虚血、卒中、睡眠時無呼吸、摂食障害、注意欠陥多動障害、認識機能不全、または多発性硬化症由来の疲労感（「MS疲労感」）のような疲労感の治療において；および覚醒状態の促進、食欲の刺激もしくは体重増加の刺激のために使用することができる。

30

【0049】

ある態様において、モダフィニル化合物：シクロデキストリン混合物は最低1単位用量のモダフィニル化合物を含んで成る。あるより好ましい態様において、該混合物は1単位用量のモダフィニルを含んで成る。モダフィニルの好ましい1日用量は約0.01から100mg/kg体重までの範囲にわたる。一般的手引きとして、ヒトの1日用量は約0.1mgから約2000mgまでの範囲にわたる。好ましくは、単位用量範囲は、1日1ないし4回投与される約1から約500mgまで、およびなおより好ましくは約10mgから約400mgまで1日1ないし2回である。ある好ましい態様において、単位用量は100もしくは200mgである。他の好ましい態様において、単位用量は、被験体において約0.05ないし30μg/ml、およびより好ましくは約1ないし約20μg/mlの血液血清レベルを達成するのに必要であるものである。

40

【0050】

他の態様において、シクロデキストリンの添加がモダフィニル化合物の生物学的利用性を高める可能性がある。好ましくは、モダフィニル化合物は経口投与に際して生物学的に利用可能である。モダフィニル化合物の生物学的利用性は、時間にわたって被験体におけるモダフィニル化合物の血液血清レベルをたどることにより測定することができる。固体の錠剤の形態のモダフィニル化合物を比較の基礎として使用する。ある一態様において、モダフィニル化合物：シクロデキストリン混合物は、被験体に投与される場合に、実質的に図1に示される血液血清レベルのプロフィールを提供する。いかなる血液血清レベルのプロ

50

フィルも、該プロフィルが図1の50%シクロデキストリン：モダフィニル曲線、もしくは表2に示されるところの0.25、0.5、1、2、4および6時間のモダフィニルの血液血清濃度のいずれかの±15%以内にある場合は、実質的に図1のものである。好ましくは、血液血清レベルのプロフィルは、ヒトもしくはラットへの投与に際して得られる。

【0051】

他の態様において、モダフィニル化合物：シクロデキストリン混合物は、固体用量のモダフィニル化合物に関して血液血清レベルの最低25%の増大を提供する。とりわけ、モダフィニル化合物：シクロデキストリン混合物は、長時間に血液血清レベルの約25から500%の増大、好ましくは約25から200%の増大、およびより好ましくは25～100%の増大を提供する。ある態様において、血液血清レベルのプロフィルはヒトもしくはラットへの投与に際して得た。好ましくは、モダフィニル化合物：シクロデキストリン複合体は溶液中にある。

10

【0052】

加えて、モダフィニル化合物：シクロデキストリン混合物は、投与の最初の1時間以内の血液血清中のモダフィニル化合物の急な増大を提供することができる。ある態様において、モダフィニル化合物：シクロデキストリン混合物は、固体用量のモダフィニルに関して投与の最初の1時間以内に血液血清レベルの最低約50%の増大を提供する。とりわけ、該増大は、固体用量のモダフィニルに関して投与の最初の1時間以内に血液血清レベルの約50から400%、好ましくは約50から200%の増大、およびより好ましくは50～100%の増大の範囲にわたる。ある態様においては、血液血清レベルのプロフィルはヒトもしくはラットへの投与に際して得る。好ましくは、モダフィニル化合物：シクロデキストリン複合体は溶液中にある。

20

【0053】

さらなる一態様において、シクロデキストリンはモダフィニル化合物の苦味を遮蔽し、それによりモダフィニル化合物をより味よくする。顆粒の形態もしくは溶液中のモダフィニル化合物は苦い金属味を有し、それらを経口投与により少なく望ましくする。本発明の組成物はモダフィニル化合物およびシクロデキストリンを含んで成り、ここでモダフィニル化合物は効果的に味遮蔽される。好ましくは、モダフィニル化合物はシクロデキストリンと複合体形成される。ある態様において、味遮蔽される組成物は溶液、好ましくは水性溶液である。他の態様において、味遮蔽される組成物は固体である。ある好ましい態様において、シクロデキストリンの存在下でのモダフィニル化合物は最低10mg/mlの濃度を有し、そしてより好ましくは最低20mg/mlの濃度を有する。

30

【0054】

なお別の態様において、本発明は、被験体への経口もしくは非経口投与に適するモダフィニル化合物：シクロデキストリン混合物を提供する。好ましい一投与様式は経口であり、そして、溶液、シロップ剤もしくはエリキシル剤のような液体組成物の形態で；あるいは、錠剤、カプセル剤、または直接投与もしくは水性溶液中での再構成のための散剤もしくは顆粒剤の形態のような固体としての摂取を包含する。

【0055】

ある態様において、該混合物はカプセル中に含有される。とりわけ、水性混合物は一般に、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（「セルロース」）もしくはデンプンを含んで成る硬カプセル中に含有される一方、一般に、固体もしくは主に非水性の混合物は一般に軟ゼラチンカプセル中に含有される。他の態様において、混合物はシロップ剤もしくはエリキシル剤中にある。シロップ剤は、典型的には水中に85%ショ糖を含んで成り、また、エリキシル剤は、典型的には約25%のアルコールを含んで成る。シロップ剤およびエリキシル剤は、場合によっては、甘味料および着香料、ならびに当該技術分野で既知の他の賦形剤をさらに含んで成る。

40

【0056】

該組成物はまた、有効な治療的使用をさらに促進するために付加的な製薬学的に許容でき

50

る賦形剤と混合状態でも製造してよい。賦形剤は、脂質、例えば粒子径を変えるのに有用であるもの；ベンジルアルコールもしくはメチルパラベンのような抗菌剤；アスコルビン酸、重亜硫酸ナトリウム、およびアスコルビルパルミテートのようアスコルビン酸の脂肪酸エステルのような抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸のようなキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩もしくはリン酸塩のような緩衝剤、ならびに塩化ナトリウムもしくはD-ブドウ糖のような張性の調節のための作用物質；多様なデンプンおよびセルロース、アガー、アラビアゴムならびにトラガカントガムのような結合剤；タルク、ステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウム、またはケイ酸アルミニウムのような滑沢剤；あるいは着香料、甘味料および着色剤のような他の賦形剤を包含してよい。それらの形態に適切な他の適切な賦形剤は、当業者により容易に決定することができ、そして、The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第2版；ザファーマシューティカルプレス（The Pharmaceutical Press）：ロンドン、1994に見出されるものをさらに包含してよい。

10

【0057】

本明細書に提示される材料、方法および実施例は具体的に説明することを意図しており、そして本発明の範囲もしくは内容を制限するとして解釈されるべきでない。別の方法で定義されない限り、全部の技術的および科学的用語はそれらの技術認識された意味を有することを意図している。

【0058】

実施例

20

A. 材料：

以下の実施例における全部の材料は商業的に入手可能であるか、または既知のもしくは容易に入手可能な文献の方法により当業者により容易に製造することができる。ヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリンは、セレストーUSAインク（Cerestar USA, Inc.）、インディアナ州ハモンドからC*カビトロン（Cavitron）82005として購入した。味遮蔽剤、ベルビターブロッカー（Bell Bitter Blocker）はベルフレイバーズアンドフレグランスーズ（Bell Flavors and Fragrances）、イリノイ州ノースブルックから購入した。甘味料ファルマスウィート（Pharmasweet）粉末は、クロンプトンアンドノールズ（Crompton and Knowles）、ニュージャージー州マーワーから購入した。溶媒はUSP/NF等級もしくはより良好であった。

30

B. 方法：

1. モダフィニル濃度のHPLC測定

以下のHPLC法を使用して、組成物中のモダフィニル化合物の含量を測定してよい。モダフィニル化合物で飽和された溶液を1.2 μmシリンジフィルターを通して濾過する。10 μLの澄明な溶液を990 μLのジメチルスルホキシド（フィッシャー（Fischer）保証されたACS等級）で1 mLに希釈する。10 μLの希釈された溶液を、以下の代表的カラム条件を用いるHPLC分析のため採取する：

流速：1.2 mL/分。

カラム：ODS、4.6 × 20 mm、カラム温度：30 °C

40

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

分析時間：5分

波長：222 nm

濃度は、適切な希釈を伴い、0.4 mg/mLで使用されるモダフィニル化合物標準品からの面積との比較により計算することができる。

2. モダフィニル溶液を投与されたラットにおける血液レベルの測定方法

成体雄性シュプラグドレーイ（Sprague-Dawley）ラットを投与前に一夜絶食させた。各製剤は経口強制栄養を介してラットに投与し、モダフィニル化合物の用量は3.3 mL/kgの投与容量中で100 mg/kgであった。投与後0.25、0.5、1、2、4および6時間に血液を側方尾静脈から収集した。血液を氷上に置き、そして

50

13,000RPMで10分間遠心分離した。上清（血漿）を収集しかつドライアイス上で凍結させ、そして分析まで -70°C で保存した。これらの実験におけるモダフィニル化合物の血液血清レベルをLC/MSにより測定した。

【0059】

実施例1：水性50%ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリン溶液中のモダフィニルの調製

3.54グラムの水中のヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリン（3.53グラム）の溶液を $60\sim 70^{\circ}\text{C}$ で加温しつつ攪拌して、澄明なわずかに粘性の溶液を生じた。この溶液に、モダニフィル（微粉にされた）（0.1815グラム）を一部分で添加し、そして微粒子物質が残存しなくなるまで攪拌した。室温への冷却は、沈殿物形成を伴わずかつおよそ30mg/mLのモダフィニル濃度を伴う6mL近くの容量を生じた。

【0060】

実施例2：モダフィニル：HP β CD混合物のシロップ製剤

以下の製剤を、下に列挙された成分を組み合わせて、および該溶液を $65\sim 70^{\circ}\text{C}$ に加温することにより製造した。該製剤は室温への冷却に際して澄明である。

【0061】

【表1】

表1:
例示的モダフィニル：HP β CDシロップ製剤

実施例	成分	量/グラム
2-A	1) モダフィニル	0.38
	2) 70%マルチール	8.38
	3) 40%(w:w)水性C*カビトロン(Cavitron)82005	35.32
2-B	1) モダフィニル	0.11
	2) 85%マルチール	2.72
	3) 50%(w:w)水性C*カビトロン(Cavitron)82005	9.39
	4) ヘルビターブロッカー(Bell Bitter Blocker)	0.36
	5) ファルマスイート(Pharmasweet)粉末	0.01
2-C	1) モダフィニル	0.10
	2) 50%(w:w)水性C*カビトロン(Cavitron)82005	7.97
	3) ショ糖	2.36
	4) 67%(w:w)水性ショ糖シロップ	2.12
	5) サッカリンナトリウム	0.08
	6) ファルマスイート(Pharmasweet)粉末	0.01
2-D	1) モダフィニル	0.10
	2) 50%(w:w)水性C*カビトロン(Cavitron)82005	8.53
	3) 67%(w:w)水性ショ糖シロップ	0.40
	4) コーンシロップ	2.77
	5) ファルマスイート(Pharmasweet)粉末	0.01

【0062】

実施例3：ラットにおけるモダフィニルの血液血清レベル

実施例1の組成物の投与に際してのラットにおけるモダフィニル血液血清レベルを下に表2に示す。オラプラス[Oraplus]（商標）組成物は、錠剤のような経口の様式で投与される固体のモダフィニルの生物学的利用性を、しかしラットに錠剤を投与することの困難を伴わずに模倣することを意図している。オラプラス[Oraplus]（商標）は、商業的に入手可能である（パドック ラボラトリーズ（Paddock Laboratories）、ミネソタ州ミネアポリス）経口懸濁ベヒクルであり、かつ、主として精製水、微晶質セルロース、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、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（消泡剤

）、ならびにソルビン酸カリウムおよびメチルパラベン（保存剤）より構成される。

【0063】

【表2】

表2:
ラットにおけるモダフィニルの血液血清レベル

モダフィニル 溶液	実施例1	オラプラス (Oraplus)
時間 (時間)		
0.25	11.65	3.4
0.5	21.3	4.9
1	19.7	3.0
2	7.1	1.9
4	1.8	0.4
6	0.5	0.2

10

20

【0064】

このデータは図1にグラフで表す。

【0065】

当業者が認識するであろうとおり、本発明の多数の改変および変形物が、上の教示に照らして可能である。付属として付けられる請求の範囲の範囲内で、本発明は本明細書にとりわけ記述されたとおりと別の方法で実施してよく、また、本発明の範囲は全部のこうした変形物を包含することを意図していることが、従って、理解される。

30

【図面の簡単な説明】

【図1】発明にかかる、実施例3に示されるところのラットにおける経口投与に際しての、50%シクロデキストリン：モダニフィル溶液およびモダフィニルのオラプラス [Oraplus]（商標）懸濁液の血液血清プロフィルを示す。

【図 1】

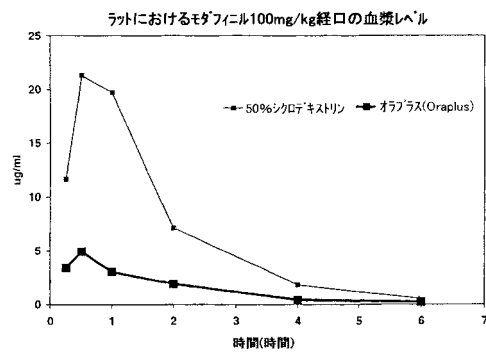


Figure 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I			
A 6 1 K	31/165	(2006.01)	A 6 1 K	31/165
A 6 1 K	47/40	(2006.01)	A 6 1 K	47/40
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	3/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/02
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	11/16	(2006.01)	A 6 1 P	11/16
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/26	(2006.01)	A 6 1 P	25/26
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
C 0 8 B	37/16	(2006.01)	C 0 8 B	37/16

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特開昭62-190160 (JP, A)
 特開昭50-116617 (JP, A)
 特開昭62-281855 (JP, A)
 特開平02-243649 (JP, A)
 特開平03-005438 (JP, A)
 特表平08-507940 (JP, A)
 特表平04-506212 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 317/00
 A61K 9/00
 A61K 31/00
 A61K 47/00
 C08B 37/00
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)