

(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2004-510816

(P2004-510816A)

(43) 公表日 平成16年4月8日(2004.4.8)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/165

A 6 1 K 31/165

4 C O 7 6

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/08

4 C 2 O 6

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 47/08

A 6 1 K 47/08

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/10

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-533856 (P2002-533856)

(86) (22) 出願日 平成13年10月11日 (2001.10.11)

(85) 翻訳文提出日 平成15年4月10日 (2003.4.10)

(86) 国際出願番号 PCT/US2001/031685

(87) 国際公開番号 W02002/030413

(87) 国際公開日 平成14年4月18日 (2002.4.18)

(31) 優先権主張番号 60/239,488

(32) 優先日 平成12年10月11日 (2000.10.11)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 09/974,473

(32) 優先日 平成13年10月10日 (2001.10.10)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 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1938

Oウエストチエスター・ブランデイワイン

パークウェイ145

(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1938

Oウエストチエスター・パターソンレーン

1447

(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

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 モダフィニル化合物の製薬学的溶液

(57) 【要約】

モダフィニル化合物の製薬学的組成物、及び有機溶媒におけるモダフィニル化合物の製薬学的非水性組成物が、疾病の処置におけるそれらの使用と一緒に開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

モダフィニル化合物を溶液で含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 2】

組成物が非水性である請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

モダフィニル化合物がモダフィニルである請求項 1 の組成物。

【請求項 4】

場合により他の賦形剤を含む請求項 1 の組成物。

【請求項 5】

モダフィニル化合物の溶解度が約 5 ~ 約 100 mg / ml である請求項 1 の組成物。

【請求項 6】

モダフィニル化合物の溶解度が約 10 ~ 約 80 mg / ml である請求項 5 の組成物。

【請求項 7】

少なくとも一つの有機溶媒を含んでなる請求項 1 の組成物。

【請求項 8】

有機溶媒がジエチレングリコールモノエチルエーテル、炭酸プロピレン、ジメチルイソソルビド、中鎖長モノグリセリドもしくはポリオールである請求項 7 の組成物。

【請求項 9】

有機溶媒が 1 - メチル - 2 - ピロリジノンである請求項 7 の組成物。

【請求項 10】

ポリオールがグリセリン、プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコールである請求項 8 の組成物。

【請求項 11】

ポリエチレングリコールが約 200 ~ 約 5000 ダルトンである請求項 10 の組成物。

【請求項 12】

ポリエチレングリコールが約 300 ~ 約 2000 ダルトンである請求項 11 の組成物。

【請求項 13】

ポリエチレングリコールが約 300 ~ 約 1500 ダルトンである請求項 12 の組成物。

【請求項 14】

ポリエチレングリコールが PEG - 300、PEG - 400 もしくは PEG - 1450 である請求項 13 の組成物。

【請求項 15】

ポリエチレングリコールが PEG - 400 である請求項 14 の組成物。

【請求項 16】

低級アルキルアルコール及びアルキルアリアルアルコールから選択される追加溶媒をさらに含んでなる請求項 7 の組成物。

【請求項 17】

追加溶媒がベンジルアルコールである請求項 16 の組成物。

【請求項 18】

追加溶媒が組成物の約 1 % ~ 約 50 % (v / v) を含んでなる請求項 17 の組成物。

【請求項 19】

ポリエチレングリコール及びアルキルアリアルアルコールを含んでなる請求項 18 の組成物。

【請求項 20】

ポリエチレングリコールが PEG - 400 であり、そしてアルキルアリアルアルコールがベンジルアルコールである請求項 19 の組成物。

【請求項 21】

組成物が 95 : 5 (v / v) PEG - 400 : ベンジルアルコールである請求項 20 の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 22】

モダフィニル化合物が約 1 ~ 約 100 mg / ml の濃度で存在し；第一の有機溶媒がグリセリン、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、炭酸プロピレン、中鎖長モノグリセリド、ジメチルイソソルビド及びポリエチレングリコールであり；そして第二の有機溶媒が低級アルキルアルコールもしくはアルキルアリアルアルコールである請求項 1 の組成物。

【請求項 23】

第一の有機溶媒がポリエチレングリコールであり、そして第二の有機溶媒がアルキルアリアルアルコールである請求項 22 の組成物。

【請求項 24】

第一の溶媒が PEG - 400 であり、そして第二の溶媒がベンジルアルコールである請求項 23 の組成物。

10

【請求項 25】

組成物が 95 : 5 (v / v) PEG - 400 : ベンジルアルコールである請求項 24 の組成物。

【請求項 26】

1 もしくはそれ以上の単位用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 27】

1 単位用量のモダフィニル化合物を含んでなる請求項 26 の組成物。

【請求項 28】

単位用量が 200 mg である請求項 27 の組成物。

20

【請求項 29】

単位用量が 100 mg である請求項 28 の組成物。

【請求項 30】

処置を必要とする被験体にモダフィニル化合物の治療的に有効な量を投与することを含んでなる、被験体における疾病もしくは疾患を処置する方法。

【請求項 31】

処置を必要とする被験体にモダフィニル化合物の非水性の製薬学的組成物の治療的に有効な量を投与することを含んでなる、被験体における疾病もしくは疾患を処置する方法。

【請求項 32】

組成物を眠気、疲れ、パーキンソン病、脳虚血、発作、睡眠時無呼吸、摂食障害、注意欠陥過活動性障害、認知機能障害もしくは疲労の処置；及び覚醒の促進、食欲の刺激もしくは体重増加の刺激のために投与する請求項 31 の方法。

30

【請求項 33】

被験体への組成物の投与の際に、モダフィニル化合物が該被験体における約 0.05 ~ 約 30 µg / ml の血清レベルを有する請求項 30 の組成物。

【請求項 34】

モダフィニル化合物の血清レベルが約 1 ~ 約 20 µg / ml である請求項 33 の組成物。

【請求項 35】

組成物が被験体への経口投与に適している請求項 1 の組成物。

40

【請求項 36】

組成物をカプセル内に被包する請求項 35 の組成物。

【請求項 37】

カプセルが軟ゼラチンカプセルである請求項 36 の組成物。

【請求項 38】

カプセルが硬カプセルである請求項 37 の組成物。

【請求項 39】

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 35 の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

50

発明の分野

本発明は、モダフィニル化合物を溶液で含んでなる製薬学的組成物、特に、少なくとも一つの有機溶媒を含んでなる非水性溶液に関する。本発明はさらに、疾病の処置におけるこれらの組成物の使用方法に関する。

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ている。

【0002】

モダフィニルは、「多動を有する興奮そして運動過多症の存在；並びに常同症（高用量においてを除く）そしてアポモルフィン及びアンフェタミンの効果をも可能にすること（*potentiation*）の欠如を特徴とする神経精神薬理学スペクトル」を示すと記述されている（引用することによりその全部が本明細書に組み込まれる米国特許 4, 177, 290；以下「' 290 特許」）。モダフィニルの単一投与は、マウスにおける増大した運動活動及びサルにおける増大した夜行性活動をもたらす（*Duteil et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 180: 49 (1990)）。モダフィニルは、特発性睡眠過剰及びナルコレプシーの処置のためにヒトにおいて成功裏に試験されている（*Bastuji et al.*, *Prog. Neuro-Psych. Biol. Psych.* 12: 695 (1988)）。

10

【0003】

モダフィニルの他の使用が提示されている。引用することによりその全部が本明細書に組み込まれる米国特許 5, 180, 745 は、ヒトにおける神経保護作用を提供するため、特に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する。モダフィニルの左旋性形態、すなわち、(-) ベンズヒドリルスルフィニル - アセトアミドは、鬱病、睡眠過剰及びアルツハイマー病の処置に潜在的利益を有することができる（引用することによりその全部が本明細書に組み込まれる米国特許 4, 927, 855）。欧州公開出願 547 952（1993年6月23日公開）は、抗虚血薬（*anti-ischemic agent*）としてのモダフィニルの使用を開示する。欧州公開出願 594 507（1994年4月27日公開）は、尿失禁を処置するためのモダフィニルの使用を開示する。

20

【0004】

特定の固体粒子サイズを有するモダフィニルの製造は、引用することによりその全部が本明細書に組み込まれる米国特許第 5, 618, 845 号に記述されており、そしてモダフィニルの左旋性異性体の製造は、米国特許第 4, 927, 855 号に記述された。モダフィニルの複素環式誘導体は、引用することによりその全部が本明細書に組み込まれる米国特許出願第 60 / 204, 789 号に開示されている。

30

【0005】

モダフィニルは、米国において 100 mg 及び 200 mg の固体単位用量形態でヒトにおける使用に対して承認されている。液体組成物においてモダフィニルを調合することもまた望ましい。モダフィニルは、非常にわずかな水及び液体溶解度を有し、従って、製薬学的に許容しうる組成物においてモダフィニルを可溶化することは困難であることが認められている。モダフィニルを含む通常の固体及び液体製剤は、「' 290 特許」に記述されている。モダフィニルの液体懸濁剤もしくは乳剤は、米国特許第 5, 618, 845 号に記載された。モダフィニルの懸濁剤は、米国特許第 5, 180, 745 号に報告された。

40

【0006】

製薬学的に許容しうる溶媒におけるモダフィニル化合物の可溶性は困難でありそして予測できないことが見出されている。本発明者等は、可溶化剤の多くが USP / NF 記載でなかったか、もしくはそれらが 10 分の数パーセントより高いレベルでのそれらの使用を可能にしない毒性プロファイルを有したことを見出している。本発明の目的は、こ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しうる組成物を調合すること及びモダフィニル化合物の有効な生物学的に利用可能な送達をそれを必要とする被験体に提供

50

することである。

発明の要約

従って、本発明の一つの目的は、モダフィニル化合物を溶液で含んでなる製薬学的組成物を提供することである。特に、本発明の組成物は非水性であり、そして場合により他の賦形剤を含んでなる。好ましくは、組成物は少なくとも一つの有機溶媒を含んでなる。

【0007】

本発明の組成物の治療的に有効な量を被験体に投与することを含んでなる被験体における疾病もしくは疾患を処置する方法を提供することは、本発明の別の目的である。

【0008】

以下の詳細な記述の間に明らかになるこれら及び他の目的は、モダフィニル化合物をそのわずかな溶解度にもかかわらず製薬学的組成物として調合できるという本発明者等の発見により達成されており、ここで、モダフィニル化合物は、それを必要とする被験体への投与の際に生物学的に利用可能である。

発明の詳細な記述

従って、第一の態様として、本発明は、モダフィニル化合物を溶液で含んでなる製薬学的組成物を提供する。好ましくは、製薬学的組成物は非水性である。好ましくは、製薬学的組成物はモダフィニルを含んでなる。

【0009】

本明細書において用いる場合、「製薬学的組成物」は、製薬学的に許容しうる組成物をさす。

【0010】

本明細書において用いる場合、「製薬学的に許容しうる」という用語は、適切な医学判断 (sound medical judgment) の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、もしくは適当な利益/危険率に相応する他の問題の多い合併症なしにヒト及び動物の組織との接触に適している化合物、材料、組成物及び/もしくは剤形をさす。

【0011】

本明細書において用いる場合、「一つのモダフィニル化合物」もしくは「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、及びそのスルホン形態、ヒドロキシ化形態、多型形態、類似体、誘導体、同族体及びそのプロドラッグをさす。プロドラッグは、被験体の体において活性薬剤 (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において既知である。これら及び他のモダフィニル化合物、並びにそれらの製造は、米国特許第4,177,290号、第4,927,855号、第5,719,168号に、そして米国特許出願第60/204,789号に開示されている。好ましい態様として、モダフィニル化合物はモダフィニルである。

【0012】

本明細書において用いる場合、「溶液」は二種もしくはそれ以上の物質の化学的及び物理的に均質な混合物をさす。溶液は、液体、固体もしくは半固体の媒質に分散した固体を含んでなることができる。好ましくは、溶液は、液体媒質における固体を含んでなる。より好ましい態様として、可溶化する固体は、分子の大きさの粒子である。本願の文脈上、溶液は、シクロデキストリンと薬剤との錯形成のような包接錯体を含まない。

【0013】

本明細書において用いる場合、「非水性」組成物は、0 - 10重量%の水を含有する組成物をさす。

【0014】

本明細書において用いる場合、「ポリオール」は、1個より多くのヒドロキシ基を有するアルコールをさす。例には、エチレングリコール及びプロピレングリコールのようなグリコール及び他のジオール；グリセロール及び他のトリオール誘導体；並びに糖アルコールが包含されるが、これらに限定されるものではない。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 5 】

本明細書において用いる場合、「低級アルキルアルコール」は、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、*tert*-ブチルアルコール、ペンタノール、ヘキサノールなどのような、1個のヒドロキシ基を含有する分枝状もしくは直鎖状の $C_1 - C_6$ アルキル基をさし；好ましい低級アルキルアルコールには、エタノール、プロパノール及びイソプロパノールが包含される。

【 0 0 1 6 】

本明細書において用いる場合、「アリールアルキルアルコール」という用語は、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）などのような、1個のヒドロキシ基を含有するアリール置換された $C_1 - C_6$ アルキル基をさし；好ましいアリールアルキルアルコールには、ベンジルアルコール、*p*-フェネチルアルコール及び*m*-フェネチルアルコールが包含される。

10

【 0 0 1 7 】

本明細書において用いる場合、「治療的に有効な量」は、本明細書において記述する疾病及び疾患の症状を減少、除去、処置、防止もしくは制御することにおいて有効な量をさす。「制御すること」という用語は、本明細書において記述する疾病及び疾患の進行の減速、遮断、抑止もしくは停止があり得る全てのプロセスをさすものとするが、必ずしも全ての疾病及び疾患症状の完全な除去を示さず、そして予防処置を包含するものとする。

【 0 0 1 8 】

本明細書において用いる場合、「生物学的に利用可能な」は、血流において吸収されそして例えば化合物の血清レベルを測定することによるような当該技術分野において既知である技術により容易に決定することができる投与用量の部分をさす。

20

【 0 0 1 9 】

本明細書において用いる場合、「被験体」という用語は、本明細書において記述する一つもしくはそれ以上の疾病及び疾患に悩む、もしくは悩む可能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子供をさす。

【 0 0 2 0 】

本明細書において用いる場合、「単位用量」は、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なる製薬学的に許容しうる組成物のいずれかを含んでなる、物理的及び化学的に安定な単位用量のままである、患者に投与することができ、そして容易に取り扱い及び包装することができる単一用量を意味する。

30

【 0 0 2 1 】

本明細書において用いる場合、「賦形剤」は、製薬学的組成物の調合において使用するそして単独で一般にほとんどもしくは全く治療的価値をもたない物質をさす。典型的な賦形剤には、酸化防止剤、抗菌剤及び他の防腐剤；キレート化剤；緩衝剤；毒性を調整するための薬剤；着色剤、香料及び希釈剤；乳化剤及び沈殿防止剤；並びに製薬学的用途を有する他の物質が包含される。

【 0 0 2 2 】

本明細書において用いる場合、「約」という用語は、特定の値の値 $\pm 10\%$ の範囲をさす。例えば、「約200」という語句には、200の $\pm 10\%$ 、すなわち、180~220が包含される。

40

【 0 0 2 3 】

ある好ましい態様として、組成物は任意の製薬学的に許容しうる溶媒におけるモダフィニル化合物を含んでなる。適当な溶媒の選択は、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。「適当な溶媒」もしくは「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さすと理解される。「乏しい溶媒」もしくは「わずかな溶解度」は、1mg/ml未満の溶解度を与える組成物をさす。

【 0 0 2 4 】

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。ある態様とし

50

て、モダフィニル化合物の溶解度は、約 1 ~ 約 500 mg / ml である。あるより好ましい態様として、モダフィニル化合物は約 1 ~ 約 200 mg / ml で存在する。別のより好ましい態様として、モダフィニル化合物の溶解度は約 5 ~ 約 100 mg / ml であり、そして最も好ましい態様として、約 5 ~ 約 80 mg / ml である。

【0025】

本発明のある態様として、組成物は少なくとも一つの有機溶媒を含んでなる。適当な有機溶媒は、当業者により容易に決定することができ、製薬学的に許容しうる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。ある好ましい態様として、3種の溶媒があり、そして別のより好ましい態様は1もしくは2種の溶媒を含む。ある好ましい態様として、任意の追加溶媒の量は、組成物の約 0.5% ~ 約 50% (v/v)、約 1% ~ 約 50% のより好ましい量、そして約 5% ~ 約 20% (v/v) の最も好ましい量を含んでなる。

10

【0026】

ある好ましい態様として、有機溶媒はジエチレングリコールモノエチルエーテル、炭酸プロピレン、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もしくはポリオールである。非常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、TranscutolTMである。中鎖長モノグリセリドには、モノカプリル酸グリセリル(Imwitor^R)、カプリル酸ノカプリン酸グリセリル(Capmul^Rのような)及びカプロン酸ポリオキシエチレングリセリル(polyoxyethylene glyceryl caproate)(Labrasol^Rのような)が包含される。ポリオールには、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ている)もしくはポリエチレングリコールが包含される。好ましいポリオールには、ポリエチレングリコールもしくは「PEG」が包含され、これは一般式 $H(OCH_2CH_2)_nOH$ の液体もしくは固体ポリマーをさし、ここで、nは少なくとも4である。好ましいPEGは約200~約5000ダルトン、より好ましいPEGは約300~約2000ダルトン、そして最も好ましいPEGは約300~約1500ダルトンの平均分子量を有する。市販されているPEG材料には、PEG-200、PEG-300、PEG-400、PEG-540、PEG-600、PEG-800、PEG-1000及びPEG-1450が包含される。全て、食品もしくは製薬学的等級の両方において例えばUnion Carbide Corporationから市販されている。本発明の組成物における使用のために特に好ましいPEG溶媒には、PEG-300、PEG-400及びPEG-1450が包含され、PEG-300及びPEG-400がより特に好ましい。

20

30

【0027】

別の好ましい態様として、組成物は追加溶媒を含んでなり、これはモダフィニル化合物を適切に可溶化する任意の有機溶媒であることができる。適切な追加溶媒は当業者により容易に決定することができ、そして製薬学的に許容しうるそしてモダフィニル化合物の溶解度を向上するものである。好ましくは、追加溶媒は有機溶媒を含んでなる。追加溶媒は上記の有機溶媒から選択することができ、好ましい溶媒はポリオールである。ある好ましい態様として、追加もしくは第二の溶媒は、低級アルキルアルコールもしくはアルキルアリールアルコール、そしてより好ましくはベンジルアルコール、 α -フェネチルアルコールもしくは α -フェネチルアルコールのようなアルキルアリールアルコールを含んでなる。

40

【0028】

より好ましい態様として、溶媒系は、ポリエチレングリコール及びアリールアルキルアルコールの混合物を含む。より好ましい態様は、好ましいポリエチレングリコール及びアリールアルキルアルコールの混合物、例えばPEG-400及びベンジルアルコール、PEG-400及び α -フェネチルアルコール、PEG-400及び α -フェネチルアルコール、並びにPEG-300及びベンジルアルコールなどを含む。別のより好ましい態様として、組成物は約80%~約99%のPEG-400及び約1%~約20%のベンジルア

50

ルコール (v/v) を含んでなる。さらに好ましい態様として、組成物は約 90% ~ 約 99% の PEG-400 及び約 1% ~ 約 10% のベンジルアルコール (v/v) を含んでなる。最も好ましい態様として、組成物は 95 : 5 (v/v) PEG 400 : ベンジルアルコールを含んでなる。ある好ましい態様として、組成物は約 1 ~ 約 100 mg/ml、好ましくは約 1 ~ 約 60 mg/ml、そしてより好ましくは約 20 ~ 約 50 mg/ml のモダフィニル化合物もしくは好ましくはモダフィニル ; 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、炭酸プロピレン、中鎖長モノグリセリド、ジメチルイソソルビド及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媒 ; 並びに低級アルキルアルコールもしくはアリールアルキルアルコールから選択される第二の有機溶媒を含んでなる。

10

【0029】

あるさらに好ましい態様として、第一の有機溶媒はポリエチレングリコールであり、そして第二の有機溶媒はアルキルアリールアルコールである。より好ましい態様として、第一の有機溶媒は PEG-300 もしくは PEG-400 であり、そしてアリールアルキルアルコールはベンジルアルコールである。

【0030】

ある好ましい態様として、組成物は少なくとも 1 単位用量のモダフィニル化合物を含んでなる。あるより好ましい態様として、組成物は 1 単位用量のモダフィニル化合物を含んでなる。好ましくは、モダフィニル化合物はモダフィニルである。モダフィニルの日量は、好ましくは、約 0.01 ~ 100 mg/kg 体重の範囲である。一般的なガイダンスとして、ヒトの日量は約 0.1 mg ~ 約 2000 mg の範囲である。好ましくは、単位用量範囲は、1 日に 1 ~ 4 回投与する約 1 ~ 約 500 mg、そしてさらにより好ましくは 1 日に 1 ~ 2 回投与する約 10 mg ~ 約 400 mg である。ある好ましい態様として、単位用量は 100 mg もしくは 200 mg である。別の好ましい態様として、単位用量は、被験体における約 0.05 ~ 約 30 µg/ml、そしてより好ましくは約 1 ~ 約 20 µg/ml の血清レベルを達成するために必要なものである。

20

【0031】

本発明のさらなる態様として、処置を必要とする被験体にモダフィニル化合物、もしくは好ましくは非水性の製薬学的組成物におけるモダフィニル化合物の治療的に有効な量を投与することを含んでなる、被験体における疾病もしくは疾患を処置する方法を提供する。好ましい態様として、組成物は溶液である。

30

【0032】

ある別の態様として、製薬学的組成物は、ナルコレプシーと関連する過度の昼間の眠気もしくは睡眠時無呼吸と関連する眠気のような眠気、疲れ、パーキンソン病、脳虚血、発作、睡眠時無呼吸、摂食障害、注意欠陥過活動性障害、認知機能障害、または多発性硬化症に起因する疲労 (「MS 疲労」) のような疲労の処置 ; 及び覚醒の促進、食欲の刺激もしくは体重増加の刺激に有用である。

【0033】

組成物の治療的に有効な量の投与は、通常の技術の使用によりそして類似した状況下で得られる結果を観察することにより、当業者のように、主治医である診断医により容易に決定することができる。治療的に有効な量を決定することにおいて、被験体の種 ; そのサイズ、年齢、及び一般的な健康 ; 関与する特定の疾病 ; 疾病の関与の程度もしくは重さ ; 個々の被験体の応答 ; 投与する特定の化合物 ; 投与の形態 ; 投与する製剤に特有の生物学的利用能 ; 選択する用量処方計画 ; 付随する薬剤の使用 ; 並びに他の関連状況が包含されるがこれらに限定されるものではない多数の因子が主治医である診断医によって考慮される。

40

【0034】

モダフィニル化合物の治療的に有効な量は、投与する薬剤の投与量、用いる化合物の化学的性質 (例えば疎水性)、化合物の効力、疾病のタイプ、患者の罹病状態、及び投与の経路を包含する多数の因子により変わる。一般に、処置は少量の投与量で開始し、それを次

50

に状況下で最適な所望の効果が得られるまでわずかな増加で増やすことができる。

【0035】

さらなる態様として、本発明は、モダフィニル化合物を含んでなる製薬学的に許容しうる組成物を提供し、ここで、被験体への組成物の投与の際に、モダフィニル化合物は該被験体における約0.05～約30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血清レベルを有する。好ましい態様として、モダフィニル化合物は、該被験体における約1～約20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血清レベルを有する。別の好ましい態様として、所望の血清レベルを達成するために投与する組成物は、モダフィニル化合物を含んでなる非水性の製薬学的組成物である。より好ましい態様として、モダフィニル化合物はモダフィニルである。

【0036】

さらなる態様として、本発明は、被験体への経口投与に適している組成物を提供する。経口投与には、シロップ剤、エリキシル剤もしくは乳剤を包含する液体組成物の形態；またはカプセル剤としての摂取が包含される。

【0037】

本発明の組成物は、硬及び軟ゼラチンカプセル剤並びに澱粉カプセル剤のようなカプセル形態における投与に適していると考えられる。硬及び軟ゼラチンカプセル剤は、引用することによりその全部が本明細書に組み込まれる The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3d Ed., Lachman et al., p. 374 - 408 (Lea & Febiger, 1986) に十分に説明されているようなゼラチンブレンドから製造する。ゼラチンは、グリセリンUSP及びソルビトールUSPのような可塑剤及び水とブレンドすることができる。ゼラチンカプセル剤はまた、防腐剤、着色剤、香料などのような添加剤を含有することもできる。市販されているゼラチンカプセル剤は、約0.1～1.4 mlの容量を有する#5～#000の一般的なカプセルサイズ範囲において利用可能な、Warner-Lambert Co.の部門、CAPSUGELにより製造されるものである。さらに、本発明の組成物のカプセル剤は、胃の酸性環境におけるカプセルの分解を防ぐ腸溶コーティングで被覆することができる。そのような腸溶コーティングは、米国特許第5,206,219号におけるような当該技術分野において一般に既知であり、この開示は引用することにより本明細書に組み込まれる。

【0038】

ある態様として、組成物は場合により他の賦形剤を含んでなる。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、そしてメチルパラベンのような抗菌剤；アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、及びパルミチン酸アスコルビルのようなアスコルビン酸の脂肪酸エステルのような酸化防止剤；エチレンジアミン四酢酸のようなキレート化剤；酢酸塩、クエン酸塩もしくはリン酸塩のようなバッファー；塩化ナトリウムもしくはデキストロースのような毒性の調整のための薬剤；香料；甘味料及び着色料；希釈剤及び結合剤；乳化剤及び沈殿防止剤；並びに引用することによりその全部が本明細書に組み込まれる The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Ed., (The Pharmaceutical Press, London and American Pharmaceutical Association, 1994)に見出されるもののような当業者により有用とみなすことができる他の賦形剤を含むこともできる。

【0039】

本発明の組成物は、常法を用いて当業者により容易に製造することができるモダフィニル化合物を含んでなる。モダフィニル及び様々な誘導体を製造する方法は、米国特許第4,177,290号に記載されており、そして他のモダフィニル化合物を製造する方法は、米国特許第4,927,855号、第5,719,168号及び米国特許出願第60/204,789号に記載されている。

【0040】

本発明の組成物の調合には広い幅がある。本発明の組成物は、室温で液体、半固体もしくは

10

20

30

40

50

は固体であることができる。例えば、PEG-600のようなより高分子量のPEGは室温で固体であり、そしてPEGを液化するため及びモダフィニル化合物を溶解するために加熱を必要とする。これらのPEG溶液は、所望の投与形態の必要に応じて、温かいままであるか、もしくは室温に冷却することができる。例えば、経口製剤はゼラチンカプセル剤の形態であり、PEG-600の冷却溶液を利用することができる。本発明による組成物が室温で液体、半固体もしくは固体であるかは、成分の選択、もしくは商業実行化、投与などのような他の事柄によることができる。

【0041】

不活性もしくは非活性成分（すなわち、モダフィニル以外の成分）が室温で全て液体である組成物は、加熱せずに単に成分を混合することにより製造することができる。モダフィニル化合物の所望の量を量り出し、そして加熱せずに不活性成分の混合物に溶解することができる。不活性成分の完全な混合を早めるため、モダフィニル化合物の溶解を早めるため、もしくは両方のために適度の加熱、好ましくは60未満を加えることができる。

10

【0042】

室温で固体である一つもしくはそれ以上の成分を含んでなる組成物の製造は、適度に高い温度、好ましくは60未満で実施する。例えば、室温でPEG-1450は固体であり、そして約40～約60の間の穏やかな加熱はPEG-1450を溶媒としてのその使用のために液化する。次に、加熱した液体PEG溶液にモダフィニル化合物を溶解するまで攪拌することができる。室温に冷却すると、溶液は凝固し、そして40-45に穏やかに温めるとPEG-1450におけるモダフィニル化合物の清澄溶液が得られる。製剤の一つもしくはそれ以上の成分の分解を引き起こす可能性がある過度の加熱を防ぐために注意を払わなければならない。

20

【0043】

本明細書において提示する材料、方法及び実施例は、例示であるものとし、そして本発明の範囲もしくは内容を限定すると解釈されるべきではない。他に特定しない限り、全ての技術及び科学用語は、それらの当該技術分野で認められる意味を有するものとする。

実施例

A. 材料：

以下の実施例における全ての材料は市販されているか、または既知のもしくは容易に利用可能な文献方法により当業者により容易に製造することができる。溶媒はUSP/NF等級もしくはさらに高級であった。

30

【0044】

B. 方法：

1. HPLC

組成物におけるモダフィニル化合物含有量を測定するために以下のHPLC法を用いることができる。モダフィニル化合物を飽和した溶液を1.2 μ mの注射器フィルターを通して濾過する。10 μ Lの清澄溶液を990 μ Lのジメチルスルホキシド（Fischer Certified ACS等級）で1mLに希釈する。10 μ Lの希釈溶液を以下の代表的なカラム条件でのHPLC分析用にする：

流速：1.2 mL / 分

40

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リン酸バッファー）20%水

分析時間：5分

波長：222ナノメートル

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

【0045】

2. モダフィニル溶液を与えたラットにおける血液レベルの測定方法

成体オスSprague-Dawleyラットを投与の前に一晩断食させる。3.3 mL / kgの用量体積において100 mg / kgであるモダフィニル化合物の用量で、各製剤

50

をラットに経口胃管補給により投与する。投与後 0.25、0.5、1、2、4 及び 6 時間で外側尾静脈から血液を集める。血液を湿性の氷上に集め、そして 13,000 RPM で 10 分間回転させる。上清（血漿）をドライアイス上に集めて凍結し、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 により測定することができる。

実施例 1 : 95 : 5 (v/v) PEG - 400 : ベンジルアルコールの製造

95 mL の PEG - 400 及び 5 mL のベンジルアルコールの混合物を均質になるまで室温で攪拌した。別個の容器に、0.1 グラムのモダフィニルを量り、そして攪拌及び 55 - 60 に加熱しながら 1 mL の混合溶媒を加えた。溶液を室温に冷却させ、そして溶液を濾過することによりあらゆる溶解していない固体を除いた。粘性溶液もしくは室温で凝固する溶液の場合、自由に流れる溶液が得られるまで温め、そして次に濾過して粒状物質のない溶液を得た。

10

【0046】

モダフィニルの溶解度は、HPLC により測定した場合に、61 mg/ml であった。

実施例 2 : ラットにおけるモダフィニルの血清レベル

実施例 1 の組成物の投与の際の、ラットにおけるモダフィニルの血清レベルを以下に表 1 において示す。Oraplus^R 組成物は、錠剤のような経口様式で投薬する固体モダフィニルの生物学的利用能によく似るものとするが、ラットに錠剤を投与することの困難がない。Oraplus^R は、市販されている (Paddock Laboratories, Minneapolis, MN) 経口懸濁賦形剤 (oral suspending vehicle) であり、そして主として精製水、微晶質セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、キサンタンゴム、カラギーナン、クエン酸及びリン酸ナトリウム（バッファーとして）、シメチコン（消泡剤）、並びにソルビン酸カリウム及びメチルパラベン（防腐剤）からなる。

20

【0047】

表 1 :

ラットにおけるモダフィニルの血清レベル

血清レベル (ng/ml)

モダフィニル溶液 時間 (時間)	実施例 1	Oraplus
---------------------	-------	---------

30

当業者が理解するように、本発明の多数の改変及び変形が上記の教示を考慮に入れて可能である。従って、添付の請求項の範囲内で、本明細書において特に記述するのは別のやり方で本発明を実施できると理解され、そして本発明の範囲は全てのそのような変形を包含するものとする。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/30413 A1(51) International Patent Classification: **A61K 31/165**,
47/10, 47/22, 9/00, 9/48SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(21) International Application Number: PCT/US01/31685

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

(22) International Filing Date: 11 October 2001 (11.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/239,488 11 October 2000 (11.10.2000) US
09/974,473 10 October 2001 (10.10.2001) US(71) Applicant: CEPHALON, INC. (US/US); 145 Brandy-
wine Parkway, West Chester, PA 19380 (US).(72) Inventors: JACOBS, Martin, J., 1447 Patterson Lane,
West Chester, PA 19380 (US); MCINTYRE, Bradley, T.,
3516 Norma Drive, Thornedale, PA 19372 (US); PATEL,
Piyush, R., 716 Scott Lane, Wallingford, PA 19086 (US).(74) Agents: MILLER, Suzanne, E. et al., Woodcock Wash-
burn Kurtz Mackiewicz & Norris LLP, 46th Floor, One Lib-
erty Place, Philadelphia, PA 19103 (US).(81) Designated States (national): 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, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/30413 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL SOLUTIONS OF MODAFINIL COMPOUNDS

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions of modafinil compounds, and pharmaceutical, non-aqueous compositions of modafinil compounds in organic solvents are disclosed, along with their use in the treatment of diseases.

WO 02/30413

PCT/US01/31685

PHARMACEUTICAL SOLUTIONS OF MODAFINIL COMPOUNDS**FIELD OF THE INVENTION**

The invention relates to pharmaceutical compositions comprising a modafinil compound in solution, and in particular, to non-aqueous solutions
5 comprising at least one organic solvent. The invention is further directed to methods of using of the compositions in the treatment of diseases.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Modafinil ($C_{15}H_{15}NO_2S$), is 2-(benzhydryl-sulfinyl)acetamide, and is also known as 2-[(diphenylmethyl) sulfinyl] acetamide.

10 Modafinil has been described as presenting a "neuropsychopharmacological spectrum characterized by the presence of excitation with hyperactivity and of hypermotility; and by the absence of stereotypy (except in high doses) and of potentialization of the effects of apomorphine and amphetamine" (U.S. Patent 4,177,290; hereinafter the " '290 patent," which is incorporated in its entirety herein by
15 reference). A single administration of modafinil results in increased locomotor activity in mice and increased nocturnal activity in monkeys (Duteil et al., Eur. J. Pharmacol. 180:49 (1990)). Modafinil has been successfully tested in humans for treatment of idiopathic hypersomnia and narcolepsy (Bastuji et al., Prog. Neuro-Psych. Biol. Psych. 12:695 (1988)).

20 Other uses of modafinil have been presented. U.S. Patent 5,180,745, incorporated in its entirety herein by reference, discloses the use of modafinil for providing a neuroprotective effect in humans, and in particular for the treatment of Parkinson's disease. The levorotatory form of modafinil, i.e., (-)-benzhydrylsulfinyl-acetamide, may have potential benefit for treatment of depression, hypersomnia and
25 Alzheimer's disease (U.S. Patent 4,927,855, incorporated in its entirety herein by reference). European Published Application 547952 (published June 23, 1993) discloses the use of modafinil as an anti-ischemic agent. European Published

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-2-

Application 594507 (published April 27, 1994) discloses the use of modafinil to treat urinary incontinence.

Preparations of modafinil having a defined solid particle size have been described in U.S. Pat. No. 5,618,845, incorporated in its entirety herein by reference, and preparations of a levorotatory isomer of modafinil was described in U.S. Patent No. 4,927,855. Heterocyclic derivatives of modafinil are disclosed in U.S. Patent Application No. 60/204,789, incorporated in its entirety herein by reference.

Modafinil has been approved for use in humans in 100 mg and 200 mg solid unit dose forms in the U.S. It is also desirable to formulate modafinil in liquid compositions. It has been observed that modafinil has very poor water and lipid solubility and it is therefore difficult to solubilize modafinil in pharmaceutically-acceptable compositions. Conventional solid and liquid formulations that include modafinil are described in the '290 patent. Liquid suspensions or emulsions of modafinil were mentioned in U.S. Pat. No. 5,618,845. A suspension of modafinil was reported in U.S. Pat. No. 5,180,745.

It has been discovered that the solubility of a modafinil compound in pharmaceutically acceptable solvents is difficult and unpredictable. The inventors have discovered that many of the solubilizing agents were either not USP/NF listed, or they had toxicity profiles which did not allow their use at levels higher than a few tenths of a percent. The purpose of this invention is to overcome these problems and formulate a pharmaceutically acceptable composition of a modafinil compound and to provide for effective bioavailable delivery of a modafinil compound to a subject in need thereof.

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, one object of the present invention is to provide pharmaceutical compositions comprising a modafinil compound in solution. Particularly, the compositions of the present invention are non-aqueous and optionally comprise other excipients. Preferably, the compositions comprise at least one organic solvent.

It is another object of the invention to provide a method of treating a disease or disorder in a subject which comprises administering to the subject a therapeutically

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-3-

effective amount of the compositions of the present invention.

These and other objects, which will become apparent during the following detailed description, have been achieved by the inventors' discovery that despite its poor solubility, a modafinil compound can be formulated as a pharmaceutical composition, wherein the modafinil compound is bioavailable upon administration to a subject in need thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Thus, in a first embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a modafinil compound in solution. Preferably the pharmaceutical composition is non-aqueous. Preferably the pharmaceutical composition comprises modafinil.

As used herein, a "pharmaceutical composition" refers to a composition that is pharmaceutically acceptable.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable" refers to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem complications commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

As used herein, "a modafinil compound" or "modafinil compound" and the like, refers to modafinil, its racemic mixtures, individual isomers, acid addition salts, such as a metabolic acid of modafinil, benzhydrylsulfinylacetic acids, and its sulfone forms, hydroxylated forms, polymorphic forms, analogs, derivatives, congeners and prodrugs thereof. Prodrugs are known in the art as compounds that are converted to the active agent (a modafinil compound) in the body of a subject. These and other modafinil compounds, and their preparation, have been disclosed in U.S. Pat. Nos. 4,177,290, 4,927,855, 5,719,168 and in U.S. Patent Application No. 60/204,789. In preferred embodiments, the modafinil compound is modafinil.

As used herein, a "solution" refers to a chemically and physically homogeneous mixture of two or more substances. The solution may comprise a solid dispersed in a liquid, solid or semi-solid medium. Preferably the solution comprises a

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-4-

solid in a liquid medium. In more preferred embodiments, the solid that is solubilized is a particle of molecular dimensions. In context of the present application, a solution does not include inclusion complexes, such as those complexations of a drug with cyclodextrins.

5 As used herein, a "non-aqueous" composition refers to a composition that contains from 0-10% water by weight.

As used herein, a "polyol" refers to an alcohol with more than one hydroxy group. Examples include, but are not limited to glycols, such as ethylene glycol and propylene glycol, and other diols; glycerol, and other triol derivatives; and sugar
10 alcohols.

As used herein, a "lower alkyl alcohol" refers to a branched or straight-chained C₁-C₆ alkyl group containing one hydroxy group, such as ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutyl alcohol, sec-butyl alcohol, t-butyl alcohol, pentanol, hexanol, etc; with preferred lower alkyl alcohols including ethanol, propanol and
15 isopropanol.

As used herein, the term "arylalkyl alcohol" refers to an aryl-substituted C₁-C₆ alkyl group containing one hydroxy group, such as benzyl alcohol, phenethyl alcohol, diphenylmethyl alcohol (benzhydrol), etc.; with preferred arylalkyl alcohols including benzyl alcohol, α -phenethyl alcohol and β -phenethyl alcohol.

20 As used herein, "therapeutically effective amount" refers to an amount which is effective in reducing, eliminating, treating, preventing or controlling the symptoms of the herein-described diseases and conditions. The term "controlling" is intended to refer to all processes wherein there may be a slowing, interrupting, arresting, or stopping of the progression of the diseases and conditions described herein, but does
25 not necessarily indicate a total elimination of all disease and condition symptoms, and is intended to include prophylactic treatment.

As used herein, "bioavailable" refers to a portion of the administered dose that is absorbed in the blood stream and can readily be determined by techniques known in the art, such as, for example, by measuring the blood serum level of a compound.

30 As used herein, the term "subject" refers to a warm blooded animal such as a mammal, preferably a human or a human child, which is afflicted with, or has the

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-5-

potential to be afflicted with one or more diseases and conditions described herein.

As used herein, "unit dose" means a single dose which is capable of being administered to a patient, and which can be readily handled and packaged, remaining as a physically and chemically stable unit dose, comprising either a modafinil compound or a pharmaceutically acceptable composition comprising a modafinil compound.

As used herein, "excipients" refers to substances that are used in the formulation of pharmaceutical compositions, and, by themselves, generally have little or no therapeutic value. Typical excipients include antioxidants, anti-bacterial agents and other preservatives; chelating agents; buffering agents; agents for adjusting toxicity; coloring, flavoring and diluting agents; emulsifying and suspending agents; and other substances with pharmaceutical applications.

As used herein, the term "about" refers to a range of values $\pm 10\%$ of a specified value. For example, the phrase "about 200" includes $\pm 10\%$ of 200, or from 180 to 220.

In certain preferred embodiments, the compositions comprise a modafinil compound in any pharmaceutically acceptable solvent. The selection of a suitable solvent is one that solubilizes a modafinil compound in an amount of at least 1 mg/ml. It is understood that "adequate solvent", or "adequate solubility" refers to a composition which gives a solubility of at least 1 mg/ml. A "poor solvent" or "poor solubility" refers to a composition which gives a solubility of less than 1 mg/ml.

Preferably, the solubility of modafinil is at least about 1 mg/ml. In certain embodiments, the solubility of a modafinil compound is from about 1 to about 500 mg/ml. In certain more preferred embodiments, a modafinil compound is present from about 1 to about 200 mg/ml. In other more preferred embodiments, the solubility of a modafinil compound is from about 5 to about 100 mg/ml, and in most preferred embodiments, from about 5 to about 80 mg/ml.

In certain embodiments of the invention, the compositions comprise at least one organic solvent. A suitable organic solvent can readily be determined by one skilled in the art, and is one which is pharmaceutically acceptable and imparts adequate solubility of a modafinil compound. In certain preferred embodiments,

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-6-

there are three solvents, and other more preferred embodiments include one or two solvents. In certain preferred embodiments, the amounts of any additional solvents comprise from about 0.5% to about 50% (v/v) of the composition, with a more preferred amount of about 1% to about 50%, and a most preferred amount about 5% to about 20% (v/v).

In certain preferred embodiments, the organic solvent is diethylene glycol monoethyl ether, propylene carbonate, dimethyl isosorbide, 1-methyl-2-pyrrolidinone ("NMP"), medium chain length monoglycerides, or a polyol. A highly purified diethylene glycol monoethyl ether is Transcutol™. Medium chain length monoglycerides include glyceryl monocaprylate (Imwitor®), glyceryl caprylate/caprate (such as Capmul®) and polyoxyethylene glyceryl caproate (such as Labrasol®). Polyols include glycerin, propylene glycol, 1,4-butane diol, 1,3-butane diol, hexylene glycol, tetraglycol (also known as glycofuranol), or polyethyleneglycols. Preferred polyols include polyethylene glycols or "PEG", which refer to a liquid or solid polymer of the general formula $H(OCH_2CH_2)_nOH$, wherein n is at least 4. The preferred PEG has an average molecular weight of from about 200 to about 5000 Daltons, with a more preferred PEG from about 300 to about 2000 Daltons and a most preferred PEG from about 300 to about 1500 Daltons. Commercially available PEG materials include PEG-200, PEG-300, PEG-400, PEG-540, PEG-600, PEG-800, PEG-1000 and PEG-1450. All are commercially available from, for example, from Union Carbide Corporation in both food or pharmaceutical grades. Particularly preferred PEG solvents for use in the present composition include PEG-300, PEG-400 and PEG 1450, with PEG-300 and PEG-400 being more particularly preferred.

In other preferred embodiments, the compositions comprise additional solvents, which can be any organic solvent that adequately solubilizes a modafinil compound. Appropriate additional solvents can be readily determined by one skilled in the art and are ones which are pharmaceutically acceptable and improve the solubility of a modafinil compound. Preferably, the additional solvents comprise an organic solvent. The additional solvents may be selected from the organic solvents enunciated above, with a preferred solvent being a polyol. In certain preferred

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-7-

embodiments, an additional, or second solvent comprises a lower alkyl alcohol or an alkylaryl alcohol, and more preferably an alkylaryl alcohol, such as benzyl alcohol, α -phenethyl alcohol or β -phenethyl alcohol.

In more preferred embodiments, the solvent system includes mixtures of a polyethylene glycol and an arylalkyl alcohol. More preferred embodiments include mixtures of the preferred polyethylene glycols and arylalkyl alcohols, for example PEG-400 and benzyl alcohol, PEG-400 and α -phenethyl alcohol, PEG-400 and β -phenethyl alcohol, and PEG-300 and benzyl alcohol, etc. In other more preferred embodiments, the compositions comprise from about 80% to about 99% PEG-400, and from about 1% to about 20% benzyl alcohol (v/v). A further preferred embodiment, the compositions comprise from about 90% to about 99% PEG-400, and from about 1% to about 10% benzyl alcohol (v/v). In most preferred embodiments, the compositions comprise 95:5 (v/v) PEG-400:benzyl alcohol. In certain preferred embodiments, the compositions comprise a modafinil compound, or preferably, modafinil, at a concentration of about 1 to about 100 mg/ml, preferably from about 1 to about 60 mg/ml and more preferably from about 20 to about 50 mg/ml; a first organic solvent selected from glycerin, propylene glycol, diethylene glycol monoethyl ether, propylene carbonate, a medium chain length monoglyceride, dimethyl isosorbide, and a polyethyleneglycol; and a second organic solvent selected from a lower alkyl alcohol and an arylalkyl alcohol.

In certain further preferred embodiments, the first organic solvent is a polyethyleneglycol, and the second organic solvent is an alkylaryl alcohol. In more preferred embodiments, the first organic solvent is PEG-300 or PEG-400, and the arylalkyl alcohol is benzyl alcohol.

In certain preferred embodiments, the compositions comprise at least one unit dose of a modafinil compound. In certain more preferred embodiments, the compositions comprise one unit dose of a modafinil compound. Preferably, the modafinil compound is modafinil. Daily doses of modafinil preferably range from about 0.01 to 100 mg/kg of body weight. By way of general guidance, daily doses for humans range from about 0.1 mg to about 2000 mg. Preferably the unit dose range is from about 1 to about 500 mg administered one to four times a day, and even more

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-8-

preferably from about 10 mg to about 400 mg, administered one to two times a day. In certain preferred embodiments, the unit dose is 100 or 200 mg. In other preferred embodiments, a unit dose is one that is necessary to achieve a blood serum level of about 0.05 to about 30 µg/ml, and more preferably, of about 1 to about 20 µg/ml in a subject.

In a further embodiment of the present invention, there is provided a method of treating a disease or disorder in a subject, comprising administering a therapeutically effective amount of a modafinil compound, or preferably a modafinil compound, in a non-aqueous, pharmaceutical composition to a subject in need thereof. In preferred embodiments, the composition is a solution.

In certain other embodiments, the pharmaceutical compositions are useful for treatment of sleepiness, such as excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy, or sleepiness associated with sleep apneas, tiredness, Parkinson's disease, cerebral ischemia, stroke, sleep apneas, eating disorders, attention deficit hyperactivity disorder, cognitive dysfunction or fatigue, such as fatigue resulting from multiple sclerosis ("MS fatigue"); and for promotion of wakefulness, stimulation of appetite, or stimulation of weight gain.

The administration of a therapeutically effective amount of the composition can be readily determined by the attending diagnostician, as one skilled in the art, by the use of conventional techniques and by observing results obtained under analogous circumstances. In determining the therapeutically effective amount, a number of factors are considered by the attending diagnostician, including, but not limited to: the species of subject; its size, age, and general health; the specific disease involved; the degree of involvement or the severity of the disease; the response of the individual subject; the particular compound administered; the mode of administration; the bioavailability characteristic of the preparation administered; the dose regimen selected; the use of concomitant medication; and other relevant circumstances.

A therapeutically effective amount of a modafinil compound will vary depending upon a number of factors, including the dosage of the drug to be administered, the chemical characteristics (e.g., hydrophobicity) of the compounds employed, the potency of the compounds, the type of disease, the diseased state of the

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-9-

patient, and the route of administration. Generally, treatment is initiated with small dosages, which can then be increased by small increments until the optimum desired effect under the circumstances is achieved.

In a further embodiment, the present invention provides for pharmaceutically acceptable compositions comprising a modafinil compound, wherein upon administration of the compositions to a subject, the modafinil compound has a blood serum level of about 0.05 to about 30 µg/ml in said subject. In a preferred embodiment, the modafinil compound has a blood serum level of about 1 to about 20 µg/ml in said subject. In another preferred embodiment, the composition being administered to achieve the desired blood serum levels is a non-aqueous, pharmaceutical composition comprising a modafinil compound. In more preferred embodiments, the modafinil compound is modafinil.

In a further embodiment, the present invention provides for compositions that are suitable for oral administration to a subject. Oral administration includes ingestion in the form of a liquid composition, including a syrup, elixir, or emulsion; or as a capsule.

The subject compositions are contemplated to be suitable for administration in capsule form, such as hard and soft gelatin capsules and starch capsules. The hard and soft gelatin capsules are made from gelatin blends as fully discussed in The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3d Ed., Lachman et al., p. 374-408 (Lea & Febiger, 1986), which is hereby incorporated by reference in its entirety. The gelatin can be blended with plasticizers, such as glycerin USP and sorbitol USP, and water. The gelatin capsules can also contain such additives as preservatives, colorants, flavorants, etc. Commercially available gelatin capsules are these made by CAPSUGEL, a division of Warner-Lambert Co., which are available in a general capsule size range of from #5 to #000 having volumes of from about 0.1 to about 1.4 ml. Furthermore, the capsules of the present compositions may be coated with an enteric coating which inhibits degradation of the capsule in the acidic environment of the stomach. Such enteric coatings are widely known in the art, such as in U.S. Pat. No. 5,206,219, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

In certain embodiments, the compositions optionally comprise other

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-10-

excipients. The appropriate excipients can readily be determined by one skilled in the art, and may also include antibacterial agents, such as methyl paraben; antioxidants, such as ascorbic acid, sodium bisulfite, and fatty acid esters of ascorbic acid, such as ascorbyl palmitate; chelating agents, such as ethylene diaminetetraacetic acid; buffers, 5 such as acetates, citrates or phosphates; agents for the adjustment of toxicity, such as sodium chloride or dextrose; flavorings; sweetening agents and coloring agents; diluents and binders; emulsifying and suspending agents; and other excipients which may be deemed useful by one skilled in the art, such as those found in The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Ed., (The Pharmaceutical Press, London and 10 American Pharmaceutical Association, 1994), which is hereby incorporated by reference in its entirety.

The compositions of the present invention comprise modafinil compounds, which may be readily prepared by one skilled in the art using conventional methods. Methods for preparing modafinil and various derivatives appear in U.S. Pat. No. 15 4,177,290, and methods for preparing other modafinil compounds appear in U.S. Pat. No. 4,927,855, 5,719,168 and in U.S. Patent Application No. 60/204,789.

There is wide latitude in formulation of the compositions of the present invention. The compositions of the present invention may be a liquid, semi-solid, or solid at room temperature. For example, higher molecular weight PEGs, such as 20 PEG-600 are solid at room temperature, and would require heating to liquefy the PEG and to dissolve the modafinil compound. These PEG solutions may remain warm, or cooled to room temperature, as is required for the desired mode of administration. For example, an oral formulation in the form of a gelatin capsule may utilize a cooled solution of PEG-600. Whether a composition according to the invention is a liquid, 25 semi-solid, or solid at room temperature, may depend upon the selection of components, or other concerns such as commercial viability, administration and the like.

Compositions whose inert or non-active components (i.e., components other than modafinil) are all liquid at room temperature can be prepared by simply mixing 30 the components without heating. The desired amount of a modafinil compound can be weighed out and dissolved in the mixture of inert components, without heating.

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-11-

Moderate heating, preferably less than 60° C, can be applied to hasten complete mixing of the inert components, to hasten dissolution of a modafinil compound, or both.

Preparation of compositions comprising one or more components that are solid at room temperature is carried out at a moderately elevated temperature, preferably less than 60° C. For example, PEG-1450 at room temperature is a solid and gentle heating from between about 40 to about 60° C liquefies PEG-1450 for its use as a solvent. A modafinil compound can then be stirred into the heated liquid PEG solution until dissolved. Upon cooling to room temperature, the solution solidifies, and gentle warming to 40-45° C yields a clear solution of a modafinil compound in PEG-1450. Care must be taken to avoid excessive heating, which can lead to decomposition of one or more components of the formulation.

The materials, methods, and examples presented herein are intended to be illustrative, and not to be construed as limiting the scope or content of the invention. Unless otherwise defined, all technical and scientific terms are intended to have their art-recognized meanings.

Examples

A. Materials:

All the materials in the following examples are commercially available or can be readily prepared by one skilled in the art by known or readily available literature methods. The solvents were USP/NF grade or better.

B. Methods:

1. HPLC

The following HPLC method may be used to measure the modafinil compound content in the compositions. Filter a solution saturated with a modafinil compound through a 1.2 µm syringe filter. Dilute 10µL of the clear solution to 1mL

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-12-

with 990 μ L of dimethylsulfoxide (Fischer Certified ACS grade). Take 10 μ L of the diluted solution for the HPLC analysis, with the following representative column conditions:

- 5 Flow rate: 1.2mL/min.
 Column: ODS, 4.6 x 20mm, Column Temp: 30 °C
 Mobil phase: 80%(65% Acetonitrile/35%1M phosphate buffer)
 20% water
 Analysis time: 5 minutes
 Wavelength: 222 nanometers
- 10 Concentration can be calculated by comparison to area from a modafinil compound standard used at 0.4mg/mL with appropriate dilution.

2. Method for Measurements of Blood Level in Rats Given Modafinil

Solutions

- 15 Allow adult male Sprague-Dawley rats to fast overnight prior to administration. Administer each formulation to the rats via oral gavage, with the dose of a modafinil compound being 100 mg/kg in a dose volume of 3.3 ml/kg. Collect blood from the lateral tail vein at 0.25, 0.5, 1, 2, 4 and 6 hours post dose. Collected the blood on wet ice and spin at 13,000RPM for 10 minutes. Collect and freeze the supernatant (plasma) on dry ice, and store at -70 °C until analysis. The blood serum
- 20 levels of the modafinil compound in these experiments can be measured by LC/MS.

Example 1: Preparation of 95:5 (v/v) PEG-400:benzyl alcohol.

- A mixture of 95 mL of PEG-400 and 5 ml of benzyl alcohol was stirred at room temperature until homogeneous. To a separate container, 0.1 gram of modafinil was weighed and 1 mL of the mixed solvent was added with stirring and heating to
- 25 55-60 °C. The solution was allowed to cool to room temperature and any undissolved solid was removed by filtering the solution. In the case of a viscous solution or a solution that solidifies at room temperature, warming until a freely flowing solution was obtained and then filtration gave a solution free of particulate matter.

 The solubility of modafinil was 61 mg/ml, as measured by HPLC.

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-13-

Example 2: Blood Serum Levels of Modafinil in Rats

The blood serum levels of modafinil in rats, upon administration of compositions of Example 1 is shown below in Table 1. The Oraplus® composition is intended to mimic the bioavailability of solid modafinil dosed in an oral fashion such as a tablet, but without the difficulty of administering a tablet to the rat. Oraplus® is an oral suspending vehicle that is commercially available (Paddock Laboratories, Minneapolis, MN), and is primarily composed of purified water, microcrystalline cellulose, sodium carboxymethylcellulose, xanthan gum, carrageenan, citric acid and sodium phosphate (as buffers), simethicone (antifoaming agent), and potassium sorbate and methyl paraben (preservatives).

Table 1:
Blood Serum Levels of Modafinil in Rats

	BLOOD SERUM LEVEL (ng/ml)	
Modafinil Solutions	Example 1	Oraplus
TIME (Hrs.)		
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

As those skilled in the art will appreciate, numerous modifications and variations of the present invention are possible in light of the above teachings. It is therefore understood that within the scope of the appended claims, the invention may be practiced otherwise than as specifically described herein, and the scope of the invention is intended to encompass all such variations.

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-14-

CLAIMS:

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition comprising a modafinil compound in solution.
- 5 2. The composition of claim 1, wherein the composition is non-aqueous.
3. The composition of claim 1, wherein the modafinil compound is modafinil.
4. The composition of claim 1, optionally with other excipients.
5. The composition of claim 1, wherein the solubility of the modafinil
10 compound is from about 5 to about 100 mg/ml.
6. The composition of claim 5, wherein the solubility of the modafinil compound is from about 10 to about 80 mg/ml.
7. The composition of claim 1, comprising at least one organic solvent.
8. The composition of claim 7, wherein the organic solvent is diethylene
15 glycol monoethyl ether, propylene carbonate, dimethyl isosorbide, a medium chain length monoglyceride, or a polyol.
9. The composition of claim 7, wherein the organic solvent is 1-methyl-2-pyrrolidinone.
10. The composition of claim 8, wherein the polyol is glycerin, propylene
20 glycol, or a polyethyleneglycol.

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-15-

11. The composition of claim 10, wherein the polyethylene glycol is from about 200 to about 5000 Daltons.
12. The composition of claim 11, wherein the polyethylene glycol is from about 300 to about 2000 Daltons.
- 5 13. The composition of claim 12, wherein the polyethylene glycol is from about 300 to about 1500 Daltons.
14. The composition of claim 13, wherein the polyethylene glycol is PEG-300, PEG-400, or PEG-1450.
- 10 15. The composition of claim 14, wherein the polyethylene glycol is PEG-400.
16. The composition of claim 7, further comprising an additional solvent selected from a lower alkyl alcohol and an alkylaryl alcohol.
17. The composition of claim 16, wherein the additional solvent is benzyl alcohol.
- 15 18. The composition of claim 17, wherein the additional solvent comprises from about 1% to about 50% (v/v) of the composition.
19. The composition of claim 18, comprising a polyethylene glycol and an alkylaryl alcohol.
- 20 20. The composition of claim 19, wherein the polyethylene glycol is PEG-400 and the alkylaryl alcohol is benzyl alcohol.

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-16-

21. The composition of claim 20, wherein the composition is 95:5 (v/v) PEG-400:benzyl alcohol.
22. The composition of claim 1, wherein the modafinil compound is present at a concentration of about 1 to about 100 mg/ml; a first organic solvent is glycerin, propylene glycol, diethylene glycol monoethyl ether, propylene carbonate, a medium chain length monoglyceride, dimethyl isosorbide, and a polyethyleneglycol; and a second organic solvent is a lower alkyl alcohol or an alkylaryl alcohol.
23. The composition of claim 22, wherein the first organic solvent is a polyethyleneglycol, and the second organic solvent is an alkylaryl alcohol.
24. The composition of claim 23, wherein the first solvent is PEG-400 and the second solvent is benzyl alcohol.
25. The composition of claim 24, wherein the composition is 95:5 (v/v) PEG-400:benzyl alcohol.
26. The composition of claim 1, comprising one or more unit doses of a modafinil compound.
27. The composition of claim 26, comprising one unit dose of a modafinil compound.
28. The composition of claim 27, wherein the unit dose is 200 mg.
29. The composition of claim 28, wherein the unit dose is 100 mg.
30. A method of treating a disease or disorder in a subject, comprising administering a therapeutically effective amount of a modafinil compound to a subject in need thereof.

WO 02/30413

PCT/US01/31685

-17-

31. A method of treating a disease or disorder in a subject, comprising administering a therapeutically effective amount of a non-aqueous, pharmaceutical composition of a modafinil compound to a subject in need thereof.

5 32. The method of claim 31, wherein the composition is administered for the treatment of sleepiness, tiredness, Parkinson's disease, cerebral ischemia, stroke, sleep apneas, eating disorders, attention deficit hyperactivity disorder, cognitive dysfunction or fatigue; and for the promotion of wakefulness, stimulation of appetite, or stimulation of weight gain.

10 33. The composition of claim 30, wherein upon administration of the composition to a subject, the modafinil compound has a blood serum level of about 0.05 to about 30 µg/ml in said subject.

34. The composition of claim 33, wherein the blood serum level of the modafinil compound is from about 1 to about 20 µg/ml.

15 35. The composition of claim 1, wherein the composition is suitable for oral administration to a subject.

36. The composition of claim 35, wherein the composition is encapsulated within a capsule.

37. The composition of claim 36, wherein the capsule is a soft gelatin capsule.

20 38. The composition of claim 37, wherein the capsule is a hard capsule.

39. The composition of claim 35, wherein the composition is a syrup or elixir.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/31685
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/165 A61K47/10 A61K47/22 A61K9/00 A61K9/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED 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) WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 25329 A (INSTITUT CURIE) 27 May 1999 (1999-05-27) claims 1-8 page 4, line 8 page 4, line 21 page 5, line 7 - line 20	1-39
A	US 4 177 290 A (L. LAFON) 4 December 1979 (1979-12-04) claims 1,4,5 column 2, line 65 - line 68 column 9, line 44 - line 45 -- -/-	1-39
<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; "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 March 2002		Date of mailing of the international search report 22/03/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5518 Palantien 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scarponi, U

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 01/31685

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 233 106 A (LABORATOIRE L. LAFON) 19 August 1987 (1987-08-19) cited in the application claims 1-4 page 4, line 23 - line 30 page 12, line 12 - line 13 -----	1-39
A	WO 96 11001 A (CEPHALON) 18 April 1996 (1996-04-18) cited in the application claims page 6, line 33 -page 7, line 12 page 19, line 13 -----	1-39
A,P	WO 01 58439 A (CEPHALON) 16 August 2001 (2001-08-16) claims 1,2,8,10,13,15,16,22,29,34,42,55,56 page 7, line 23 - line 27 page 8, line 6 - line 12 -----	1-39

Form PCT/ISA/210 (continuation of issued sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No.
 PCT/US 01/31685

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9925329 A	27-05-1999	FR 2771004 A1	21-05-1999
		AU 743915 B2	07-02-2002
		AU 1245199 A	07-06-1999
		EP 1032376 A1	06-09-2000
		WO 9925329 A1	27-05-1999
US 4177290 A	04-12-1979	GB 1584462 A	11-02-1981
		BE 865468 A1	02-10-1978
		CA 1091679 A1	16-12-1980
		CH 628026 A5	15-02-1982
		DE 2809625 A1	05-10-1978
		DK 140878 A, B,	01-10-1978
		ES 468378 A1	16-12-1978
		FR 2385693 A1	27-10-1978
		IE 46566 B1	27-07-1983
		IT 1094041 B	26-07-1985
		JP 1400453 C	28-09-1987
		JP 53121724 A	24-10-1978
		JP 62009103 B	26-02-1987
		LU 79335 A1	28-09-1978
		LU 90153 A9	16-02-1998
		NL 7803432 A, C	03-10-1978
EP 233106 A	19-08-1987	FR 2593809 A1	07-08-1987
		AT 43582 T	15-06-1989
		CA 1274543 A1	25-09-1990
		DE 3760201 D1	06-07-1989
		DK 49687 A, B,	01-08-1987
		EP 0233106 A1	19-08-1987
		GR 3000128 T3	29-11-1990
		IE 59832 B	06-04-1994
		JP 1980171 C	17-10-1995
		JP 6102623 B	14-12-1994
		JP 62190160 A	20-08-1987
		LV 5819 B4	20-08-1997
		LV 5819 A4	20-04-1997
		US 4927855 A	22-05-1990
WO 9611001 A	18-04-1996	US 5618845 A	08-04-1997
		AT 188607 T	15-01-2000
		AT 199216 T	15-03-2001
		AU 3509099 A	19-08-1999
		AU 703087 B2	18-03-1999
		AU 3951495 A	02-05-1996
		BG 62952 B1	29-12-2000
		BG 101389 A	30-12-1997
		BR 9509257 A	07-07-1998
		CA 2201967 A1	18-04-1996
		CZ 9701032 A3	17-09-1997
		DE 69514497 D1	17-02-2000
		DE 69514497 T2	10-08-2000
		DE 69520161 D1	29-03-2001
		DE 69520161 T2	02-08-2001
		DK 966962 T3	19-03-2001
		DK 731698 T3	08-05-2000
		EE 9700082 A	15-10-1997
		EP 1088549 A1	04-04-2001
		EP 0731698 A1	18-09-1996

Form PCT/ISA/E10 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 - Information on patent family members

 International Application No.
PCT/US 01/31685

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9611001 A		EP 0966962 A1	29-12-1999
		ES 2142499 T3	16-04-2000
		ES 2156457 T3	16-06-2001
		FI 971417 A	04-04-1997
		GB 2293103 A ,B	20-03-1996
		GR 3033152 T3	31-08-2000
		HK 1003561 A1	30-10-1998
		HU 77778 A2	28-08-1998
		JP 2915146 B2	05-07-1999
		JP 9511754 T	25-11-1997
		KR 249360 B1	01-04-2000
		LT 97060 A ,B	27-10-1997
		LV 11852 A	20-10-1997
		LV 11852 B	20-03-1998
		NO 971541 A	04-06-1997
		NZ 295869 A	26-02-1998
		PL 319480 A1	04-08-1997
		PT 731698 T	31-05-2000
		PT 966962 T	29-06-2001
		SI 9520106 A	28-02-1998
		SK 44597 A3	10-09-1997
		WO 9611001 A1	18-04-1996
		US RE37516 E1	15-01-2002
WO 0158439 A	16-08-2001	US 2001034373 A1	25-10-2001
		AU 3686901 A	20-08-2001
		WO 0158439 A1	16-08-2001

Form PCT/ISA/EIC (patent family annex) (July 1999)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/42	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/26	A 6 1 P 25/26	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,NO,NZ,PH,PL,PT,R O,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(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 ウォーリングフオード・スコットレーン 7 1 6

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA13 AA54 BB01 CC01 CC11 DD36 DD37 DD38 DD39
DD46 DD60 EE23 EE42 FF11 FF12
4C206 AA01 AA02 GA07 GA22 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA37
MA57 MA72 NA12 NA14 ZA02 ZA11 ZA15 ZA22