

Даний винахід відноситься до ацетамідного похідного модафінілу. Модафініл ($C_{15}H_{15}NO_2S$) являє собою 2-(бензгідрилсульфініл)ацетамід, він також відомий як 2-[(дифенілметил)сульфініл]ацетамід.

Було описано, що модафініл має «ряд нейропсихофармакологічних ефектів, що характеризуються наявністю збудження з гіперфункцією і гіперкінезією; і відсутністю стереотипії (за винятком випадків застосування високих доз) і потенційної можливості вияву ефектів апоморфіну і амфетаміну» (патент США №4177290, що далі згадується як «патент '290», який включений в даний опис як посилання). Однократне введення модафінілу приводить до підвищеної рухової активності у мишей і підвищеної нічної активності у мавп (Duteil et al., Eur. J. Pharmacol. 180:49 (1990)). Профіль нейропсихофармакологічних ефектів модафінілу відрізняється від профілю ефектів амфетамінів (Saletu et al., Int. J. Clin. Pharm. Res. 9:183 (1989)). Вважають, що модафініл модулює центральний постсинаптичний альфа-адренергічний рецептор без участі допамінергічної системи (Duteil et al., supra). Випробування показали, що за допомогою модафінілу можна успішно лікувати ідіопатичну гіперсомнію і нарколепсію (Bastuji et al., Prog. Neuro-Psych. Biol. Psych. 12:695(1988)).

Нарколепсія являє собою хронічне захворювання, що характеризується періодичними приступами сонливості, такими виявами сонливості, як стійка надмірна сонливість в денний час і патологічно швидкі рухи очних яблук («REM - rapid eye movement»), наприклад, REM-періоди при настанні сну, катаплексія, нездатність рухатися і говорити при пробудженні і гіпнагогічні галюцинації, або і те і інше (Assoc. of Sleep Disorders Centers, Sleep 2:1(1979)). У більшості пацієнтів, що страждають на нарколепсію, також спостерігається переривання нічного сну (Montplaisir, in Guilleminault et al. eds., Narcolepsy, Spectrum Pub., New York, pp. 43-56). Патологічна сонливість, зумовлена нарколепсією або іншими причинами, може позбавляти людей працездатності і є потенційно небезпечною. Причини патологічної сонливості, відмінні від нарколепсії, включають хронічне безсоння (Carskadon et al., Sleep, 5:S73 (1982); Carskadon et al., Psychophysiology, 18:107 (1981)); тимчасову зупинку дихання під час сну апное (Kryger et al., Principles and Practice of Sleep Medicine, W. B. Saunders Co., Philadelphia, Pa. (1989)); і інші порушення сну (International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, American Sleep Disorder Association, Rochester, Minn. (1990)). Патологічна сонливість, зумовлена нарколепсією або іншими причинами, викликає приступи ненавмисного сну, зниження уваги і призводить до помилок в роботі. Як наслідок, вона пов'язана з різними дорожньо-транспортними аваріями і нещасними випадками на виробництві (Mitler et al., Sleep 11:100 (1988)). Терапевтичний засіб, що зменшує або усуває патологічну сонливість, має велике значення не тільки для окремих пацієнтів, але також для охорони здоров'я і громадської безпеки.

Описані інші застосування модафінілу. У патенті США № 5180745 розкривається застосування модафінілу як засобу, що справляє на людей нейропротективну дію, особливо, для лікування хвороби Паркінсона. Лівообертальна форма модафінілу, тобто, (-)-бензгідрилсульфінацетамід, потенційно може застосовуватися для лікування депресії, гіперсомнії і хвороби Альцгеймера (патент США № 4927855). У опублікованій європейській заявці 547952 (опублікованій 23 червня 1993р.) розкривається застосування модафінілу як протиішемічного засобу. У опублікованій європейській заявці 594507 (опублікованій 27 квітня 1994р.) розкривається застосування модафінілу для лікування нетримання сечі.

У патенті США № RE37516 розкриваються фармацевтичні композиції, що містять частинки певного розміру, а в окремих композиціях 95% від загального вмісту ефективної кількості частинок модафінілу мають діаметр менший приблизно 200 мікрон.

Даний винахід розкриває композицію, що включає, але істотно обмежується тільки нею, фармацевтичну композицію модафінілу у вигляді суміші частинок, що складається з «дрібних частинок», «великих частинок» і, необов'язково, «дуже великих частинок». Шляхом відповідного регулювання розподілу і кількісного вмісту в суміші дрібних частинок, великих частинок і дуже великих частинок можна оптимізувати розчинення і абсорбцію фармацевтичної композиції після прийому всередину, і таким чином забезпечити композицію, що впливає ефективний чином на стан сонливості у суб'єкта.

У одному варіанті втілення даний винахід включає фармацевтичну композицію, що містить дві або більше фракції твердих частинок модафінілу з вихідної партії модафінілу.

Кожна фракція модафінілу має обмежений діапазон розмірів частинок, причому один або декілька діапазонів розмірів частинок, присутніх в вихідній партії, відсутні в фармацевтичній композиції.

У іншому варіанті втілення даний винахід включає фармацевтичну композицію, також що містить дві або більше фракції твердих частинок модафінілу. Однак кожна фракція має обмежений діапазон розмірів частинок, і існує діапазон розмірів частинок, що знаходиться між діапазонами розмірів, представленими в двох або більше фракціях, який відсутній в фармацевтичній композиції.

У одному варіанті втілення даний винахід пропонує фармацевтичну дозовану форму, що містить кількість модафінілу, ефективну для зміни стану сонливості у свавця при пероральному введенні. Лікарську форму готують з фармацевтичної композиції даного винаходу, яка містить, щонайменше, першу фракцію і другу фракцію модафінілу, що знаходиться у вигляді твердих частинок, кожна з яких має обмежений розподіл частинок за розмірами. Перша і друга фракції можуть бути отримані з однієї вихідної партії або з різних вихідних партій. Після об'єднання першої і другої фракцій отримують суміш з обмеженим розподілом частинок за розміром, який відрізняється від розподілу частинок за розміром в вихідній партії.

Фармацевтична композиція також може включати другу фракцію модафінілу, що знаходиться у вигляді твердих частинок, в якій розподіл частинок за розміром відрізняється від розподілу частинок за розміром в першій фракції.

В іншому варіанті втілення спосіб отримання фармацевтичної композиції на основі модафінілу включає стадії отримання партії модафінілу, в якій частинки мають розподіл по діаметрах. Наступна стадія включає розділення частинок, присутніх в партії модафінілу, щонайменше на дві окремі фракції, де кожна окрема фракція містить частинки модафінілу з обмеженим діапазоном діаметрів, в результаті чого отримують, щонайменше, першу окрему фракцію і другу окрему фракцію. Чергова стадія включає змішування частини першої фракції з всією другою фракцією або з частиною другої фракції і потім отримання фармацевтичної

композиції на основі модафінілу з суміші частин першої і другої фракцій.

У іншому варіанті втілення даний винахід включає фармацевтичну дозовану форму, що містить ефективну кількість модафінілу, де, щонайменше, приблизно 10% від загального вмісту частинок модафінілу мають діаметр, що складає менше, ніж приблизно 25 мікрон, і більше, ніж приблизно 5% від загального вмісту частинок мають діаметр, що складає більш, ніж 220 мікрон.

У ще одному варіанті втілення даний винахід пропонує спосіб отримання фармацевтичної композиції на основі модафінілу, який включає стадії отримання першої партії і другої партії модафінілу, де частинки в кожній партії мають розподіл по діаметрах; розділення частинок модафінілу першої партії, щонайменше, на дві окремі фракції, де кожна окрема фракція містить частинки модафінілу з певним діаметром, в результаті чого отримують, щонайменше, першу окрему фракцію і другу окрему фракцію; повторного об'єднання, щонайменше, однієї з окремих фракцій з другою партією; і подальшої зміни розподілу частинок другої партії по діаметрах.

У ще одному варіанті втілення даний винахід включає спосіб зміни стану сонливості у ссавця, такого як людина, шляхом введення ссавцеві ефективної кількості композиції даного винаходу.

На фіг. 1 представлений графік, що показує розподіл частинок за розміром в шести партіях модафінілу.

На фіг. 2 представлений графік, що показує розподіл частинок за розміром в змішаній композиції на основі модафінілу, яка може бути отримана відповідно до даного винаходу.

На фіг. 3 представлений графік, що показує профілі розчинення чотирьох таблеток, які можуть бути отримані відповідно до даного винаходу.

У основі даного винаходу лежить відкриття, яке полягає в тому, що розподіл частинок модафінілу за розміром і сукупність розмірів частинок, які складають розподіл, впливають на ефективне розчинення і абсорбцію модафінілу з лікарської форми, що містить частинки модафінілу. А саме, шляхом орієнтування на споживача і регулювання розподілу частинок за розміром в суміші дрібних, великих і, необов'язково, дуже великих частинок модафінілу, можна оптимізувати розчинення і абсорбцію лікарської форми модафінілу після прийому всередину. На основі оптимізованого модафінілу можна отримати лікарські продукти, які: 1) можуть мати по суті такі ж профілі розчинення, як у тих, що є в продажу в цей час і схвалених FDA продуктів на основі модафінілу; і 2) можуть бути біоеквівалентні до тих, що є в продажу в цей час і схвалених FDA продуктів на основі модафінілу. Щоб показати, що лікарські продукти мають профілі властивостей, по суті подібні до описаних в керівництві FDA/CDER «Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (Aug 1997)», яке включене в даний опис як посилання, були розроблені методи порівняльного вивчення лікарських засобів. Інші відповідні посилання включають «In Vitro Dissolution Profile Comparison-Statistics and Analysis of the Similarity Factor, f2» by V. P. Shah et al. in Volume 15, No. 6, pages 889-896 of Pharmaceutical Research (1998), а також інше керівництво FDA/CDER під назвою «Immediate Release Solid Dosage Forms: Scale-up and Post Approval Changes (SUPAC-IR): Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation (Nov 1995)», зміст яких включений в даний опис як посилання. Вихідні партії модафінілу, які звичайно використовують для отримання лікарських форм, що містять модафініл, таких як Provigil® (модафініл), можуть бути отримані за допомогою способів, зрозумілих рядовому фахівцеві в даній галузі, таких як описані в патенті '290. Вказані вихідні партії модафінілу можуть містити частинки, що мають розподіл по діаметрах від менш ніж 10 мікрон до більш ніж 1500 мікрон. На фіг. 1 показаний розподіл частинок за розміром в шести вихідних партіях модафінілу, які можна використати для отримання композицій даного винаходу. Крім того, на фіг. 1 показано, що кожна з шести вихідних партій містить дрібні, великі і в деяких випадках дуже великі частинки, і що всі вихідні партії мають різний розподіл частинок за розміром. З цього виходить, що вказані вихідні партії і отримані з них лікарські форми мають схожі криві розподіли частинок за розміром. З шести вихідних партій L-2 і L-1 мають розподіл частинок за розміром, що найбільш наближається до розподілу частинок за розміром у тих, що є в цей час в продажу і затверджених FDA продуктів на основі модафінілу, таких як Provigil® (модафініл). Як розкрито в даному описі і як використовується в композиції і способах даного винаходу, модафінільна сполука може включати рацемічну суміш і може необов'язково знаходитися в кислій формі, такий як метаболічна кислота модафінілу, або бензгідрилсульфінілоцтова кислота, в сульфоновій формі, гідроксильованій формі, кон'югованій формі, такий як модафінільна сполука, кон'югована з білком, полісахаридом, глюкуронідом або сульфатом, або в поліморфній формі, вона може включати сполуки, що містять ізостеричні замісники фенільних груп модафінілу, і поліморфні різновиди або аналоги модафінілу, або похідні родинних сполук і пролікарських форм. У переважних варіантах втілення модафінільна сполука являє собою модафініл. Пролікарські форми відомі в даній галузі як сполуки, які перетворюються в активний засіб (модафініл) в організмі суб'єкта.

Як описано вище, один аспект даного винаходу оснований на відкритті, яке полягає в тому, що сукупність розмірів частинок, які складають розподіл частинок модафінілу за розміром, може впливати на розчинення і абсорбцію лікарської форми, яка містить модафініл. Відповідно, даний винахід направлений на більш відповідний розподіл за розміром частинок фармацевтичної композиції і/або лікарських форм, що містять модафініл. З цією метою частинки в вихідній партії можна розділити на окремі фракції, що мають більш вузький і/або більш відповідний розподіл за розмірами, ніж вихідна партія.

Фракції, які розрізняються за розміром частинок модафінілу

Для досягнення більш прийнятного розподілу частинок модафінілу за розміром для застосування в отриманні фармацевтичної композиції і/або лікарської форми даного винаходу, частинки вихідної партії пропускають через ряд сепараційних сит або фільтрів. Кожне сепараційне сито має отвори з діаметром, що складає приблизно від 500 мікрон або більше до 10 мікрон або менше. Переважно, щоб кожне сепараційне сито мало отвори відповідного розміру і щоб практично всі отвори сита мали однаковий розмір.

Спочатку частинки можна пропустити через сито, що має найбільші отвори. Діаметр отворів наступних сепараційних сит може поступово зменшуватися на 5 мікрон, 10 мікрон, 20 мікрон або 50 мікрон. Однак для фахівця в даній галузі буде очевидно, що в залежності від конкретних потреб діаметр отворів сепараційного сита можна зменшити (в порівнянні з попереднім сепараційним ситом) на будь-яке відповідне значення.

Далі, в іншому варіанті втілення частинки спочатку можна пропустити через сепараційне сито, що має найменші отвори, щоб відсіяти частинки з найменшим діаметром і зберегти більш великі частинки. Потім більш великі частинки можна перенести у друге сито (або в інші сита), що має отвори дещо більшого розміру, ніж попереднє сито, щоб відсіяти більш великі частинки. Як правило, діаметр отворів наступних сепараційних сит поступово збільшується на 5 мікрон, 10 мікрон, 20 мікрон або 50 мікрон. Хоч розділення партії модафінілу на окремі фракції можна здійснити з використанням отворів, що поступово збільшуються, і фахівець в даній галузі може його реалізувати на основі роз'яснень, приведених в даному описі, інша частина опису відноситься до частинок, що послідовно розділяються на окремі фракції з використанням сит, що мають поступово зменшувані в розмірах отвори.

Таким чином, на сепараційному ситі залишаються частинки, діаметр яких більший за діаметр отворів сепараційного сита або дорівнює йому, але менший за діаметр отворів попередніх сепараційних сит.

Частинки модафінілу, які залишаються на кожному сепараційному ситі, потім вміщують в прийнятний контейнер, отримуючи окремі фракції частинок різного розміру (далі згадуються як «окремі фракції») з обмеженим діапазоном діаметрів частинок. Отримання окремих фракцій більш детально описане в прикладі 1. Контейнери переважно мають ярлик, на якому вказаний діаметр частинок модафінілу, що містяться в контейнері; діаметр визначають по діаметрах отворів втримуючого і попередніх сит і за допомогою цього встановлюють межі діаметрів наявних частинок. Наприклад, на одному контейнері може бути вказано, що діаметр частинок модафінілу «менший або дорівнює 200 мікрон, більший або дорівнює 180 мікрон» або « $180 \leq P \leq 200$ »; як детально описано нижче. Загальна кількість частинок і діаметр кожної частинки в окремій фракції можна також виміряти за допомогою відомих в даній галузі методів з отриманням більш докладної статистичної інформації, такою як, але що не обмежується тільки нею, інформації про середній розмір частинок і стандартні відхилення від середнього розміру частинок. Окрема фракція також може характеризуватися «прогнозованим середнім діаметром частинок», який розраховують як середнє від діаметрів отворів двох сепараційних сит, що використовуються для розділення модафінілу окремої фракції. Відповідно, якщо на контейнері вказано, що діаметр частинок «менший 200 мікрон, більший або дорівнює 180 мікрон», то прогнозований середній діаметр частинок буде становити 190 мікрон. Прогнозований середній діаметр частинок може дорівнювати, або він може не дорівнювати фактичному середньому діаметру частинок окремої фракції.

Крім того, за допомогою даного способу можна легко обробити декілька вихідних партій разом і одночасно розділити їх на окремі фракції. Окремі фракції, кожна з яких містить частинки модафінілу з обмеженим діапазоном діаметрів частинок, можна потім використати, як описано в даному документі, і за допомогою цього зменшити труднощі, пов'язані з неоднорідністю розміру частинок серед вихідних партій, виникаючі при отриманні фармацевтичних композицій і лікарських форм.

Окремі фракції можна розділити на окремі фракції дрібних частинок, окремі фракції великих частинок і окремі фракції дуже великих частинок. Як правило, окремі фракції дрібних частинок можуть містити частинки (P), що знаходяться приблизно в наступних обмежених діапазонах («P» означає діаметр частинок в мікронах): $0,01 \leq P \leq 200$, $0,01 \leq P \leq 40$, $40 \leq P \leq 80$, $80 \leq P \leq 120$, $120 \leq P \leq 160$, $160 \leq P \leq 200$, $0,01 \leq P \leq 10$, $10 \leq P \leq 20$, $20 \leq P \leq 30$, $30 \leq P \leq 40$, $40 \leq P \leq 50$, $50 \leq P \leq 60$, $60 \leq P \leq 70$, $70 \leq P \leq 80$, $80 \leq P \leq 90$, $90 \leq P \leq 100$, $100 \leq P \leq 110$, $110 \leq P \leq 120$, $120 \leq P \leq 130$, $130 \leq P \leq 140$, $140 \leq P \leq 150$, $150 \leq P \leq 160$, $160 \leq P \leq 170$, $170 \leq P \leq 180$, $180 \leq P \leq 190$, $190 \leq P \leq 200$ і їх поєднання.

Як правило, до діапазонів великих частинок відносяться частинки (P), що знаходяться приблизно в наступних обмежених діапазонах (в мікронах): $220 \leq P \leq 400$, $220 \leq P \leq 310$, $310 \leq P \leq 400$, $220 \leq P \leq 230$, $230 \leq P \leq 240$ і $240 \leq P \leq 250$. Обмежений діапазон також включає в себе, приблизно: $250 \leq P \leq 260$, $260 \leq P \leq 270$, $270 \leq P \leq 280$, $280 \leq P \leq 290$, $290 \leq P \leq 300$, $300 \leq P \leq 310$, $310 \leq P \leq 320$, $330 \leq P \leq 340$, $340 \leq P \leq 350$, $350 \leq P \leq 360$, $360 \leq P \leq 370$, $370 \leq P \leq 380$, $380 \leq P \leq 390$, $390 \leq P \leq 400$ і їх поєднання.

Як правило, до діапазонів дуже великих частинок відносяться частинки (P), що знаходяться приблизно в наступних обмежених діапазонах (в мікронах): $400 \leq P \leq 410$, $410 \leq P \leq 420$, $420 \leq P \leq 430$, $430 \leq P \leq 440$, $440 \leq P \leq 450$, $450 \leq P \leq 460$, $460 \leq P \leq 470$, $470 \leq P \leq 480$, $480 \leq P \leq 490$, $490 \leq P \leq 500$ і їх поєднання.

У деяких випадках розмір частини втриманих на сепараційному ситі частинок модафінілу може бути меншим за розмір отворів сепараційного сита. Так, діаметр частини частинок модафінілу, що містяться в окремій фракції, може бути меншим, ніж діаметр частинок, визначений по сепараційному сити. Таке втримання може бути результатом багатьох чинників, таких як статичний заряд на частинках модафінілу. Як правило, менш ніж приблизно 15% від загальної кількості всіх частинок модафінілу, втриманих на сепараційному ситі, мають діаметр менший, ніж діаметр отворів сепараційного сита. Переважно, менш ніж приблизно 5%, і, найбільш переважно, менш ніж приблизно 2% від загальної кількості всіх частинок модафінілу, втриманих на сепараційному ситі, мають діаметр менший, ніж діаметр отворів сепараційного сита.

Подібним чином, через неправильну форму частинок модафінілу і через те, що частинки насправді не є сферичними, в деяких випадках на сепараційному ситі можуть утримуватися частинки, у яких теоретичний діаметр більший діаметра отворів попереднього сепараційного сита. По суті, більш великі частинки модафінілу проходять через сито, у якого діаметр отворів менший, ніж теоретичний діаметр частинок модафінілу. Відповідно, наступне сепараційне сито може втримувати частинки, діаметр яких більший діаметра отворів попереднього сепараційного сита. Як правило, менш ніж приблизно 15% від загальної кількості всіх частинок модафінілу, втриманих на сепараційному ситі, мають діаметр більший, ніж діаметр отворів попереднього сепараційного сита. Переважно, менш ніж приблизно 5%, і, найбільш переважно, менш ніж приблизно 2% від загальної кількості всіх частинок модафінілу, втриманих на сепараційному ситі, мають діаметр більший, ніж діаметр отворів попереднього сепараційного сита.

У деяких варіантах втілення переважно, щоб частинки модафінілу в кожній окремій фракції, наскільки це можливо, відповідали іншим частинкам в окремій фракції. З цією метою окремі фракції можна піддати повторному розділенню, фільтруванню і просіюванню описаним вище способом.

Для отримання фракцій із заданими або обмеженими розмірами частинок, також можна використати інші

методи, такі як розмелювання, мікронізація, розділення по масі, розділення по щільності і інші. Потім частинки можна вмістити у відповідний контейнер для окремої фракції. Альтернативно, дрібні, великі і дуже великі частинки можуть бути ущільнені в більш великі частинки. Ущільнені частинки потім можна вмістити у відповідний контейнер для окремої фракції.

Суміші окремих фракцій

Після розділення частинок модафінілу на окремі фракції по діаметру частинок, вміст однієї або декількох окремих фракцій можна використати для отримання фармацевтичних композицій даного винаходу. У одному варіанті втілення для створення фармацевтичної композиції даного винаходу можна об'єднати, щонайменше, дві окремі фракції. Модафініл з окремих фракцій можна об'єднувати або по масі, або по числу частинок, як більш детально описано нижче.

Відповідно до даного винаходу оптимальне співвідношення (по масі або по загальній кількості частинок) дрібних частинок модафінілу до великих (і необов'язково дуже великих) в суміші даного винаходу також залежить від розміру частинок, що використовуються в кінцевій фармацевтичній композиції. Шляхом відповідного змішування дрібних, великих і необов'язково дуже великих частинок, можна отримати профіль розчинення змішаної фракції, який моделює профіль розчинення композиції на основі модафінілу, в якій не менше 95% частинок від ефективної кількості являють собою дрібні частинки, тобто, частинки, розмір яких менш, ніж приблизно 200 мікрон. Наприклад, якщо в фармацевтичній композиції використовується більше частинок зі середнім діаметром менш, ніж приблизно 100 мікрон, то діаметр частинок модафінілу, які складають баланс фармацевтичної композиції, може бути більшим, ніж у разі використання дрібних частинок, наприклад, не більше 200 мікрон в діаметрі.

У одному варіанті втілення даного винаходу частинки модафінілу з, щонайменше, однією окремою фракцією обробляють з отриманням фармацевтичної композиції і лікарських форм, що має такий же профіль розчинення, як і PROVIGIL® (модафініл), 100 міліграм (мг) або 200 міліграм (мг) фармацевтичних композицій, і в конкретних фармацевтичних композиціях, які вивільняють, щонайменше, 80% модафінілу протягом 45 хвилин в розчині 0,1 N HCl.

Даний винахід також охоплює композиції, які є біоеквівалентними доступним композиціям на основі модафінілу як по швидкості, так і по мірі абсорбції, що визначаються Управлінням по контролю за продуктами і ліками США (US Food and Drug Administration - FDA), які описані в так званій «Оранжевій книзі» (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, US Dept of Health and Human Services, 22nd edn., 2002), зміст якої включений в даний опис як посилання. У одному варіанті втілення частинки модафінілу з, щонайменше, однією окремою фракцією обробляють з отриманням фармацевтичної композиції, біоеквівалентною PROVIGIL® (модафініл), 100 міліграм або 200 міліграм фармацевтичних композицій. Переважно, варіант втілення даного винаходу включає частинки модафінілу, змішані так, щоб вони мали такий же профіль розчинення і були біоеквівалентними PROVIGIL® (модафініл), 100 міліграм або 200 міліграм фармацевтичних композицій.

У іншому варіанті втілення даний винахід включає фармацевтичну композицію на основі модафінілу або лікарську форму, що містить модафініл в кількості, ефективній для зміни стану сонливості ссавця при пероральному введенні.

Ефективна кількість модафінілу включає модафініл, щонайменше, з однією окремою фракцією вихідної партії, і, як правило, щонайменше, з двох окремих фракцій. У деяких варіантах втілення компоненти включають:

а) першу фракцію модафінілу, що знаходиться у вигляді твердих частинок, з вихідної партії, що має обмежений розподіл частинок за розміром, і середній розмір частинок (який може дорівнювати або не дорівнювати прогнозованому середньому діаметру); і

б) необов'язково, другу фракцію модафінілу, ще/знаходиться у вигляді твердих частинок, яка може бути взята з тієї ж вихідної партії, що і перша фракція, що має обмежений розподіл частинок за розміром, або з іншої вихідної партії.

У одному варіанті втілення поєднання першої фракції і другої фракції дає обмежений розподіл за розміром, який відрізняється від розподілу за розміром однієї вихідної партії і іншої вихідної партії, якщо першу і другу фракції отримують з різних вихідних партій.

У одному варіанті втілення фармацевтична композиція включає дві або більше фракції твердих частинок модафінілу з вихідної партії модафінілу. У композиції кожна фракція має обмежений діапазон розмірів частинок, причому один або декілька діапазонів розмірів частинок, присутніх в вихідній партії, не представлені в фармацевтичній композиції.

У іншому варіанті втілення фармацевтична композиція включає дві або більше фракції твердих частинок модафінілу. У даному конкретному варіанті втілення кожна фракція має обмежений діапазон розмірів частинок і існує діапазон розмірів частинок серед представлених в двох або більше фракціях, який не присутній в фармацевтичній композиції.

У одному варіанті втілення даного винаходу більш ніж приблизно 5% частинок в композиції мають діаметр, що перевищує приблизно 200 мікрон. У іншому варіанті втілення композиція має приблизно такий же профіль розчинення, як і композиція на основі модафінілу, в якій, щонайменше, приблизно 95% частинок в ефективній кількості модафінілу має діаметр, менший ніж приблизно 200 мікрон. У ще одному варіанті втілення композиція має приблизно такий же профіль розчинення, як і PROVIGIL® (модафініл), і, переважно, щонайменше, 80% модафінілу розчиняється через 45 хвилин в 0,1 N розчині HCl.

У іншому варіанті втілення композиція даного винаходу біоеквівалентна композиції на основі модафінілу, де, щонайменше, приблизно 95% частинок в ефективній кількості модафінілу мають діаметр, що складає менше, ніж приблизно 200 мікрон, і, переважно, композиція даного винаходу біоеквівалентна PROVIGIL® (модафініл).

У деяких варіантах втілення суміші даного винаходу менше, ніж приблизно 85% частинок, можуть бути дрібними частинками, тобто, які мають діаметр, що складає менше ніж приблизно 200 мікрон. У інших

варіантах втілення менше, ніж приблизно 75% частинок можуть бути дрібними частинками. У наступних варіантах втілення менше, ніж приблизно 65% частинок, можуть бути дрібними частинками. У інших варіантах втілення менше, ніж приблизно 50% частинок, можуть бути дрібними частинками.

У деяких варіантах втілення дрібні частинки можуть мати діаметр, що складає менше, ніж приблизно 175 мікрон, як правило, менше, ніж приблизно 150 мікрон, і, більш переважно, менше, ніж приблизно 125 мікрон. У інших варіантах втілення дрібні частинки можуть мати діаметр, що складає менше, ніж 75 мікрон. У чергових варіантах втілення дрібні частинки можуть мати діаметр, що складає менше, ніж приблизно 50 мікрон, як правило, менше, ніж приблизно 25 мікрон, і можуть становити приблизно 10 мікрон або 0,01 мікрон або менше в діаметрі.

Фармацевтична композиція даного винаходу може включати модафініл, отриманий за способом, що полягає в змішуванні першої і другої фракції твердих частинок модафінілу, де перша фракція має заданий діапазон розмірів частинок і друга фракцію має заданий діапазон розмірів частинок, але ці діапазони відрізняються один від одного.

Також можна використовувати додаткові фракції модафінілу, що знаходиться у вигляді твердих частинок, які можуть бути додані до першої і другої фракцій. Кожна додаткова фракція також має обмежений розподіл частинок за розміром, її вибирають з окремої фракції, відмінної від окремих фракцій, що використовуються для отримання першої і/або другої фракцій. Після об'єднання композиція може мати розподіл частинок за розміром, який відрізняється від розподілу частинок за розміром однієї або декількох вихідних партій.

В іншому варіанті втілення даного винаходу фармацевтична композиція або лікарська форма включають кількість модафінілу, ефективну для зміни стану сонливості у ссавця при пероральному введенні, і їх отримують шляхом видалення з вихідної партії, щонайменше, однієї окремої фракції частинок, що має обмежений діапазон розмірів частинок.

Крім отримання фармацевтичних композицій на основі модафінілу з окремих фракцій, як описано вище, модафініл, що знаходиться у вигляді твердих частинок, що мають розподіл частинок за розміром, і вибраний з однієї або декількох окремих фракцій, може бути об'єднаний з модафінілом з вихідної партії для отримання розподілу за розміром вихідної партії. Особливо, одну або декілька окремих фракцій можна додати до вихідної партії модафінілу, що має розподіл частинок за розміром, щоб збільшити розподіл частинок за розміром вихідної партії.

Альтернативно, модафініл з вихідної партії можна обробити, використовуючи описані вище методи так, щоб видалити з вихідної партії частинки, що мають певний діаметр. А саме, вихідну партію спочатку розділяють на окремі фракції, після чого фракції, що містять небажані частинки, видаляють. Окремі фракції, що залишилися, можна об'єднати з отриманням суміші, що має розподіл за розміром, який відрізняється від розподілу за розміром первинної вихідної партії.

У деяких варіантах втілення частинки можна видалити з вихідної партії за допомогою описаного вище способу і потім до вихідної партії додати частину окремої фракції, яка містить частинки, що мають інший обмежений діапазон діаметрів. Таким чином, в деяких варіантах втілення фармацевтична композиція даного винаходу містить частинки, яких немає у фракції, присутній в вихідній партії.

Після об'єднання проводять аналіз частинок, що входять до складу фармацевтичної композиції даного винаходу, і отримують сумарну криву розподілу частинок за розміром, таку як крива, зображена на фіг. 2 (нижче описано більш детально). В результаті механічного розділення і пересортування частинок можна отримати фармацевтичні композиції даного винаходу, що мають такі криві розподіли частинок за розміром, які не можна отримати для сполук, хімічно синтезованих звичайними способами. Це ілюструється порівнянням кривих, приведених на фіг. 1 і фіг.2. Крім того, фармацевтична композиція даного винаходу може мати криву розподілу за розміром, яка відрізняється, щонайменше, від однієї, і, переважно, від всіх кривих розподілу частинок за розміром, відповідних одній або декільком (якщо використовується більше однієї вихідної партії) вихідним партіям, що використовуються для отримання окремих фракцій.

Наповнювачі і інші інгредієнти

Хоч композиції і способи, розкриті в даному описі, були описані в світлі конкретних переважних варіантів втілення, потрібно розуміти, що модафінільні сполуки, описані в даному документі можна вводити перорально, наприклад, разом з інертним розріджувачем або харчовим носієм, який засвоюється. Композиції також можуть бути взяті в оболонку твердої або м'якої желатинової капсули, спресовані в таблетки або безпосередньо включені в їжу, що використовується в дієті. Для перорального введення в терапевтичних цілях активні сполуки, такі як модафініл, можна використовувати разом з наповнювачами у вигляді таблеток, що проковтуються, трансбуккальних таблеток, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, облаток і т. п., хоч переважним в способі введення модафінілу є таблетки. Такі композиції і препарати повинні містити, щонайменше, 0,1% активної сполуки. Процентний вміст композицій і препаратів, звичайно, може варіюватися, звичайно він складає приблизно від 2 до 60% по відношенню до маси форми.

Таблетки, пастилки, пілюлі, капсули, порошки, рідкі суспензії або емульсії і т. п. можуть також містити будь-який з наступних інгредієнтів: зв'язувальний засіб, такий як трагакантова камедь, гуміарабік, кукурудзяний крохмаль або желатин; наповнювач, такий як дикальцій фосфат; дезінтегруючий засіб, такий як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінова кислота і змашувальний засіб, такий як стеарат магнію; також можна додати підсолоджувальний засіб, такий як сахароза, лактоза або сахарин, або ароматизуючий засіб, такий як перцева м'ята, вінтергринове масло, або, наприклад, вишневий ароматизатор. Якщо дозована лікарська форма являє собою капсулу, на додання до вищеповисаних інгредієнтів вона може містити рідкий носій. Також можуть бути присутніми інші речовини, наприклад покриття, або речовини, що інакше змінюють фізичну форму дозованої лікарської форми. Наприклад, таблетки, пілюлі або капсули можуть бути покриті шелаком, цукром, або і тим і іншим. Сироп або еліксир може містити активні сполуки, сахарозу як підсолоджувальний засіб і метил- або пропілпарабени як консерванти, барвник і ароматизатор, наприклад, вишневий або апельсиновий ароматизатор. Звичайно, будь-яка речовина, що застосовується для отримання будь-якої дозованої лікарської форми, повинна бути фармацевтично чистою і практично не токсичною в

кількостях, що використовуються. Крім того, активні сполуки можуть бути включені в препарати і композиції з пролонгованим вивільненням.

У деяких варіантах втілення розкриті композиції можна отримувати у вигляді форм, призначених для введення за допомогою шкірних пластирів або черезшкірних систем доставки. Черезшкірне введення композицій на основі модафінілу, описаних в даному документі, можна здійснювати з використанням будь-якої кількості систем, відомих в даній галузі.

Дані способи, як правило, включають застосування липкої матриці або системи резервуара для лікарського засобу, які можуть містити засіб, що посилює проникнення через шкіру, такий як етанол, дилаурат поліетиленгліколю 200, ізопропілміристат, триолеат гліцерину, ліноленова кислота, насичена етанолом, моноолеат гліцерину, монолаурат гліцерину, n-дециловий спирт, капринова кислота і деякі насичені і ненасичені жирні кислоти і їх ефір, спирти, моногліцериди, ацетати, діетаноламіді і N,N-диметиламіді.

Дослідження фармацевтичних композицій, які повторюються

Як описано вище, оптимальне співвідношення дрібних частинок модафінілу до великих (і необов'язково дуже великих) в суміші даного винаходу залежить від розміру частинок, що використовуються в кінцевій фармацевтичній композиції. Фармацевтична композиція даного винаходу після обробки з отриманням лікарської форми (такої як таблетка) може мати такий же профіль розчинення, як і Provigil® (модафініл), і, переважно, дозована лікарська форма даного винаходу біоеквівалентна Provigil® (модафініл), комерційній формі модафінілу. Однак фахівцеві в даній галузі ясно, що всі поєднання дрібних, великих і дуже великих частинок в фармацевтичній композиції мають одну або обидві з вказаних характеристик. Відповідно, для визначення оптимального розміру частинок, що складають суміші, і їх співвідношень в сумішах, що мають такі ж профілі розчинення, як і Provigil® (модафініл), або біоеквівалентних Provigil® (модафініл), треба провести традиційні аналізи.

У деяких варіантах втілення в композицію додають дезінтегруючі засоби, щоб полегшити руйнування таблетки і вивільнення активних інгредієнтів після прийому всередину. Деякі традиційні дезінтегруючі засоби включають похідні модифікованої целюлози, такі як кроскармелоза натрію, і модифіковані похідні крохмалю, такі як натрієва сіль гліколятокрохмалю. Фахівцеві в даній галузі також потрібно розуміти, що інші інгредієнти, зв'язувальні і зм'ягчувальні засоби також можуть впливати на профіль розчинення дозованої лікарської форми.

Крім того, в даний винахід можуть бути включені поверхнево-активні речовини, такі як іонні, неіонні і/або солі жовчних кислот. Аніонні поверхнево-активні речовини включають, не обмежуючись ними, алкілсульфати натрію (Sodium Lauryl Sulphate®), а також сульфосукцинатні похідні, такі як докзат натрію. Неіонні поверхнево-активні речовини включають, не обмежуючись ними, ефір поліоксіетиленсорбітану і жирних кислот (полісорбати), такі як Tween 20®, Tween 80®, Tween 40®, Span 20®, ефіри жирних кислот і поліетиленгліколі, такі як Gelucire 44/14®, Gelucire 50/13®, насичені полігліколізовані (в тому числі, моно-, ди- або три-) гліцериди, середньооланцюжкові моногліцериди (довжиною від 6 до 10 атомів вуглецю), такі як гліцерилмонокаприлат (Imwitor 308®), гліцерилмонокапроат (Capmul MCM C-8®), гліцерилкаприлат/капрат (Capmul MCM®), поліоксіетиленгліцерилкаприлат і поліоксіетиленгліцерилкапроат (Labrasol®), ефіри середньооланцюжкових жирних кислот, такі як гліцерилтрикапрат і гліцерилтрикаприлат (Miglyol 612®), блок-полімери етиленоксиду і пропіленоксиду, блок-сополімери поліоксіетилен-поліоксіпропілен, такі як Poloxamer 188 (Pluronic F-68®), Poloxamer 237 (Pluronic F-87®), Poloxamer 338 (Pluronic F-108®), Poloxamer 407 (Pluronic F-127®), Poloxamer 124 (Pluronic L-44®), поліоксістеарат-поліетоксильована (40) стеаринова кислота (Murf 52®), етоксильоване касторове масло-поліетоксильоване (60) гідроване касторове масло (Cremophor EL®), етоксильована гідростеаринова кислота-поліетиленгліколь 660 гідроксистеарат (Solutol® HS 15), простий ефір алкілів (довжиною від 12 до 18 вуглецевих атомів) і поліоксіетилену, такі як поліоксил 20 цетостеариловий простий ефір (Atlas G 3713®), поліоксил 10 олеїловий простий ефір (Brij 96®, Brij 97®, Oleth 10®), прості ефіри поліетиленгліколю (Triton X-100®, Triton X-114®, Triton X-405®, Triton N-101®), і лецитини, такі як фосфоліпіди (диміристоїл-БЕ-альфа-фосфатидилхолін). Солі жовчних кислот як поверхнево-активні речовини включають, не обмежуючись ними, дезоксихолеву кислоту, дезоксихолат натрію, холеву кислоту, таурохолат натрію.

Композиція і введення

Прийнятна доза модафінілу, що має певний розмір частинок, знаходиться в інтервалі від приблизно 10 міліграм до приблизно 800 міліграм, частіше приблизно від 15 міліграм до 800 міліграм модафінілу.

Фармацевтичну композицію, описану в даному документі, найбільш переважно вводити перорально в носії, що використовуються для таких форм, як таблетки, капсули, порошки, пілюлі, рідкі суспензії або емульсії. Носій для введення може містити фармацевтично-прийнятний наповнювач. Наповнювач може містити засоби, що полегшують розчинення, абсорбцію, що додають аромату, кольору, поліпшуючі структуру носія або його складових частин. Однак також можна використати місцеве введення за допомогою епідермального пластиру або т. п., або введення шляхом безпосередньої ін'єкції лікарського засобу.

Вміст частинок модафінілу в носії може коливатися в інтервалі + або - 10-15% в результаті існування таких чинників, як допустиме відхилення від стандартного розміру носія при промисловому отриманні і очікуваний граничний термін зберігання модафінілу. Наприклад, носій, який повинен містити 50 міліграм модафінілу, спочатку може містити 55 або 58 міліграм модафінілу, з врахуванням того, що в процесі зберігання, наприклад, протягом періоду від одного місяця до двох років, активна кількість модафінілу може поменшати. Носії, отримані з такими допущеннями, щоб компенсувати очікуване руйнування лікарського засобу, входять в об'єм даного винаходу.

Конкретні ілюстративні варіанти втілення фармацевтичних композицій дозованих лікарських форм

Щоб отримати продукти на основі модафінілу, які мають такі ж профілі розчинення, як і затверджені FDA модафінільні продукти, наприклад, Provigil® (модафініл), і біоеквіваленти до них, і/або які містять, щонайменше, мінімальну кількість модафінілу, ефективну для лікування стану сонливості, треба розробити відповідні суміші модафінілу. В одному варіанті втілення всі фракції модафінілу беруть з окремих фракцій, що мають середній діаметр частинок, що не перевищує 200 мікрон (дрібні частинки). В іншому варіанті втілення, щонайменше, 95% від загальної кількості частинок модафінілу у всій фармацевтичній композиції являють

В іншому варіанті втілення, щонайменше, від 25% до 100% від загальної кількості частинок першої фракції мають діаметри, що не перевищують приблизно 20 мікрон. У ще одному варіанті втілення перша фракція містить модафініл у вигляді твердих частинок, де, щонайменше, від 50% до 100% частинок першої фракції мають діаметри, що не перевищують приблизно 30 мікрон. В іншому варіанті втілення перша фракція містить модафініл у вигляді твердих частинок, де, щонайменше, від 70% до 100% частинок першої фракції мають діаметри, що не перевищують приблизно 40 мікрон. У інших варіантах втілення перша фракція містить модафініл у вигляді твердих частинок, де, щонайменше, від 75% до 100% частинок першої фракції мають діаметри, що не перевищують приблизно 50 мікрон. У наступному варіанті втілення перша фракція містить модафініл у вигляді твердих частинок, де, щонайменше, від 80% до 100% частинок першої фракції мають діаметри, що не перевищують приблизно 60 мікрон. У наступному варіанті втілення перша фракція містить модафініл у вигляді твердих частинок, де, щонайменше, від 85% до 100% частинок першої фракції мають діаметри, що не перевищують приблизно 70 мікрон. У іншому варіанті втілення перша фракція містить модафініл у вигляді твердих частинок, де, щонайменше, від 90% до 100% частинок першої фракції мають діаметри, що не перевищують приблизно 80 мікрон.

У одному варіанті втілення фармацевтичної композиції даного винаходу перша фракція дрібних частинок складе менш ніж 90% від загальної кількості частинок модафінілу в фармацевтичній композиції. У іншому варіанті втілення фармацевтичної композиції даного винаходу друга фракція (і будь-яка додаткова фракція) великих або дуже великих частинок складе більш ніж 10% від загальної кількості частинок модафінілу в фармацевтичній композиції, так що перша і друга фракції (і будь-яка додаткова фракція) разом складають до 100% від загальної кількості частинок модафінілу в фармацевтичній композиції.

В одному варіанті втілення фармацевтична дозована форма даного винаходу містить ефективну кількість модафінілу, де, щонайменше, приблизно від 5% до 30% від загальної кількості частинок модафінілу мають діаметр, що не перевищує приблизно 15 мікрон, і більш, ніж приблизно 5% від загальної кількості частинок мають діаметр більший ніж 220 мікрон. У іншому варіанті втілення, щонайменше, приблизно від 10% до 30% від загальної кількості частинок модафінілу мають діаметр, що не перевищує приблизно 15 мікрон. У наступному варіанті втілення, щонайменше, приблизно від 15% до 30% від загальної кількості частинок модафінілу мають діаметр, що не перевищує приблизно 15 мікрон. У наступному варіанті втілення, щонайменше, приблизно від 20% до 30% від загальної кількості частинок модафінілу мають діаметр, що не перевищує приблизно 15 мікрон. У іншому варіанті втілення, щонайменше, приблизно від 25% до 30% від загальної кількості частинок модафінілу мають діаметр, що не перевищує приблизно 15 мікрон.

В іншому варіанті втілення фармацевтична дозована форма даного винаходу містить ефективну кількість модафінілу, де, щонайменше, приблизно від 5% до 30% від загальної кількості частинок модафінілу мають діаметр, що не перевищує приблизно 25 мікрон, і більш, ніж приблизно 5% від загальної кількості частинок мають діаметр більший ніж 220 мікрон. У іншому варіанті втілення, щонайменше, приблизно від 10% до 30% від загальної кількості частинок модафінілу мають діаметр, що не перевищує приблизно 25 мікрон. У наступному варіанті втілення, щонайменше, приблизно від 15% до 30% від загальної кількості частинок

модафінілу мають діаметр, що не перевищує приблизно 25 мікрон. У наступному варіанті втілення, щонайменше, приблизно від 20% до 30% від загальної кількості частинок модафінілу мають діаметр, що не перевищує приблизно 25 мікрон. У іншому варіанті втілення, щонайменше, приблизно від 25% до 30% від загальної кількості частинок модафінілу мають діаметр, що не перевищує приблизно 25 мікрон.

У наступному варіанті втілення даного винаходу, фармацевтична дозована форма (що включає таблетки, пілюлі або капсули модафінілу) містить частинки модафінілу, де приблизно від 5% до 35% від загальної кількості частинок мають діаметр більший 220 мікрон. У інших варіантах втілення, як правило, приблизно від 10% до 30%, частіше від 15% до 30%, в деяких варіантах втілення від 20% до 30%, і навіть від 25% до 30% від загальної кількості частинок мають діаметр більший 220 мікрон. Крім того, в таких дозованих формах загальна кількість модафінілу може складати приблизно від 10 до 800 міліграм, частіше, приблизно від 15 до 800 міліграм, і в деяких варіантах втілення загальна кількість модафінілу в дозованій формі може складати, щонайменше, приблизно від 100 до 200 міліграм. У переважних варіантах втілення дозована форма містить від 100 до 200 міліграм модафінілу.

Загальна маса модафінілу в фармацевтичній композиції, що містить, щонайменше, першу фракцію і, необов'язково, інші фракції модафінілу з окремих фракцій, як описано вище, може містити приблизно від 10 до 800 міліграм модафінілу, частіше, приблизно від 15 до 800 міліграм, переважно, приблизно від 50 до 400 міліграм, і, найбільш переважно, приблизно від 100 до 200 міліграм модафінілу.

У варіантах втілення, де модафініл міститься в дозованій лікарській формі, фармацевтична композиція даного винаходу може містити приблизно від 10 до 800 міліграм модафінілу, частіше, приблизно від 15 до 800 міліграм, переважно, приблизно від 50 до 400 міліграм, і, найбільш переважно, приблизно від 100 до 200 міліграм модафінілу. У дозованій лікарській формі, у разі варіантів втілення, де використовують першу і, щонайменше, другу фракції, як описано вище, перша фракція твердих частинок може становити, щонайменше, 15%, як правило, щонайменше, 50%, частіше, щонайменше, 90%, і в деяких варіантах втілення, щонайменше, 99% модафінілу по відношенню до загальної маси стандартної лікарської форми.

Хоча спочатку в даному описі проценти приводилися по відношенню до «загальної кількості частинок», фахівець в даній галузі зможе отримувати суміші на основі масових співвідношень фракцій, взятих з кожної з окремих фракцій, як детально описано вище. Зокрема, щільність модафінілу становить приблизно 0,50 грам на кубічний сантиметр (об'ємна щільність) і приблизно 0,60 грам на кубічний сантиметр (щільність утруски). Використовуючи значення щільності, приведену в даному описі статистичну інформацію, і прийнявши форму частинок модафінілу за сферичну, можна точно визначити відповідну масу частинок в кожній окремій фракції. Подібні розрахунки можна зробити по відношенню до площі поверхні частинок.

Незважаючи на схожі профілі розчинення і/або біоеквівалентність в порівнянні із затвердженими модафінільними продуктами, композиції, що містять більш ніж приблизно 5% великих або дуже великих частинок, потрібно піддати ретельним випробуванням, переважно клінічним випробуванням, щоб пересвідчитися в їх безпеці для людини.

Способи лікування

Хоч конкретні приклади, приведені в даному описі, направлені на застосування модафінілу з певним розміром частинок, в даній галузі відомі інші приклади застосування модафінілу (наприклад, для лікування хвороби Паркінсона, нетримання сечі, хвороби Альцгеймера і інш.), які можна здійснювати спільно з використанням даного винаходу, як розкрито в даному описі.

Відповідно, даний винахід також включає спосіб зміни стану сонливості у ссавця, такого як людина, шляхом введення ссавцеві ефективної кількості композиції даного винаходу.

Крім того, даний винахід включає спосіб збільшення активності або підвищення регулярності ритмів сну шляхом введення ефективної кількості композиції даного винаходу.

У об'єм даного винаходу також входить спосіб лікування ссавця, у якого виявлене захворювання або стан, чутливий до модафінілу, що включає, але що не обмежується тільки ними, нарколепсію, пов'язані з нарколепсією сонливість, надмірну сонливість і надмірну сонливість в денний час, пов'язану з нарколепсією, хворобу Паркінсона, нетримання сечі, стомлюваність при розсіяному склерозі, ADHD, хворобу Альцгеймера, тимчасову зупинку дихання під час сну (апноє), обструктивне апноє, депресію і ішемію, шляхом введення кількості модафінілу у вигляді однієї або декількох пероральних разових доз, де разові дози містять ефективну кількість композиції даного винаходу.

Приклади

Приклад 1. Розділення партії модафінілу на окремі фракції

Вихідну партію модафінілу з розподілом частинок за розміром приблизно від 10 мікрон до 500 мікрон отримують звичайним способом. Частинки вихідної партії пропускають через ряд сит для розділення частинок з отворами діаметром 440 мікрон, 300 мікрон, 220 мікрон, 100 мікрон, 30 мікрон, 20 мікрон і 10 мікрон. Після сита з діаметром отворів 10 мікрон знаходиться контейнер, в який збирають частинки модафінілу, які проходять через сито 10 мікрон. Модафініл пропускають через сита, щоб зменшити діаметр частинок. Сита конструюють так, щоб втримати фракцію модафінілу, яка не проходить через отвори сита.

Потім фракції вміщують у відповідний контейнер. Кожний контейнер має ярлик, на якому вказаний діаметр частинок. На ярлику першого контейнера вказано, що діаметр частинок «більший або дорівнює 440 мікрон». На другому контейнері вказано, що діаметр частинок «менший 440 мікрон і більший або дорівнює 300 мікрон». На ярлику третього контейнера вказано, що діаметр частинок «менший 300 мікрон і більший або дорівнює 220 мікрон». На ярлику четвертого контейнера вказано, що діаметр частинок «менший 220 мікрон і більший або дорівнює 100 мікрон». На ярлику п'ятого контейнера вказано, що діаметр частинок «менший 100 мікрон і більший або дорівнює 30 мікрон». На ярлику шостого контейнера вказано, що діаметр частинок «менший 30 мікрон і більший або дорівнює 20 мікрон». На ярлику сьомого контейнера вказано, що діаметр частинок «менший 20 мікрон і більший або дорівнює 10 мікрон». На ярлику восьмого контейнера вказано, що діаметр частинок «менший 10 мікрон».

Приклад 2. Фармацевтичні композиції з окремих фракцій

Об'єднують першу фракцію з восьмого контейнера прикладу 1, другу фракцію з шостого контейнера прикладу 1, третю фракцію з четвертого контейнера прикладу 1 і четверту фракцію з другого контейнера прикладу 1, отримуючи фармацевтичну композицію даного винаходу.

Перша фракція становить приблизно 40% від загальної кількості частинок модафінілу в фармацевтичній композиції. Друга фракція становить приблизно 30% від загальної кількості частинок модафінілу в фармацевтичній композиції. Третя фракція становить приблизно 27% від загальної кількості частинок модафінілу в фармацевтичній композиції. Четверта фракція становить приблизно 3% від загальної кількості частинок модафінілу в фармацевтичній композиції. Відповідно, приблизно 97% від загальної кількості частинок в фармацевтичній композиції мають діаметр, що не перевищує приблизно 200 мікрон. Крива розподілу частинок за розміром даного прикладу даного винаходу приведена на фіг. 2.

Приклади 3-42

У даному винаході не використовуються, або практично не використовуються, частинки, діаметр яких перевищує інтервал від 600 до 1500 мікрон. Конкретні ілюстративні приклади даного винаходу включають, не обмежуючись ними, таблетки, що містять приблизно 100 міліграм модафінілу, де частинки модафінілу мають наступний розподіл за розмірами:

Розмір частинок (Мкм)	Пр.3 (%)	Пр.4 (%)	Пр.5 (%)	Пр.6 (%)	Пр. 7 (%)	Пр. 8 (%)	Пр.9 (%)	Пр. 10 (%)	Пр. 11 (%)	Пр. 12 (%)
<=10	10	10	85	50	20	20	30	40	20	75
>=200	5	5	15	50	10	10	20	5	60	25
<=400	100	95-100	100	100	100	95-100	95-100	95-100	95-100	100
	Пр. 13 (%)	Пр. 14 (%)	Пр.15 (%)	Пр. 16 (%)	Пр. 17 (%)	Пр. 18 (%)	Пр. 19 (%)	Пр. 20 (%)	Пр.21 (%)	Пр. 22 (%)
<=15	10	10	85	50	20	20	30	40	20	75
>=200	5	5	15	50	10	10	20	5	60	25
<=400	100	95-100	100	100	100	95-100	95-100	95-100	95-100	100
	Пр. 23 (%)	Пр. 24 (%)	Пр. 25 (%)	Пр. 26 (%)	Пр. 27 (%)	Пр. 28 (%)	Пр. 29 (%)	Пр. 30 (%)	Пр. 31 (%)	Пр. 32 (%)
<=20	10	10	85	50	20	20	30	40	20	75
>=200	5	5	15	50	10	10	20	5	60	25
<=400	100	95-100	100	100	100	95-100	95-100	95-100	95-100	100
	Пр. 33 (%)	Пр. 34 (%)	Пр.35 (%)	Пр. 36 (%)	Пр. 37 (%)	Пр. 38 (%)	Пр. 39 (%)	Пр. 40 (%)	Пр.41 (%)	Пр. 42 (%)
<=25	10	10	85	50	20	20	30	40	20	75
>=200	5	5	15	50	10	60	15	30	60	5
<=400	100	95-100	100	100	100	90	50	70	95	90

Приклад 43. Розчинення

Модафініл розділяють на дві окремі фракції, одна з яких містить частинки, діаметр яких більший або дорівнює приблизно 250 мікрон, а друга містить частинки, діаметр яких менший або дорівнює приблизно 200 мікрон. Частину другої окремої фракції (діаметр менший або дорівнює 200 мікрон) додатково розділяють на три окремі фракції, діаметр яких складає: (a) від 0 мікрон до 10 мікрон, (b) від 10 мікрон до 100 мікрон, і (c) від 100 мікрон до 200 мікрон.

Використовуючи окремі фракції, отримують дві суміші, одна з яких містить 80% частинок з діаметром від 10 мікрон до 100 мікрон і 20% частинок з діаметром більше, ніж приблизно 250 мікрон. Друга суміш містить 60% частинок, діаметр яких менший або дорівнює приблизно 200 мікрон, і 40% частинок, діаметр яких більший або дорівнює приблизно 250 мікрон. Потім порції сумішей об'єднують з SDS (додецилсульфат натрію), як детально описано нижче, і потім формують з отриманням таблеток. Аналіз порівняльного розчинення *in vitro* проводять на таблетках.

Як показано на фіг. 3, профіль розчинення затвердженої FDA таблетки Provigil® (модафініл) масою 100 міліграм порівнюють з профілем розчинення таблеток модафінілу, в яких 80% частинок мають діаметр приблизно від 10 мікрон до 100 мікрон, а 20% частинок мають діаметр більший, ніж приблизно 250 мікрон. Три таблетки порівняння містять різну кількість SDS: SDS відсутній, 0,2% SDS або 0,5% SDS за масою, як показано на фіг. 3. Результати аналізу розчинення, приведені на фіг. 3, показують, що в деяких варіантах втілення чим більша кількість SDS в таблетці, тим ближче наближаються криві розчинення сумішей до кривої розчинення затвердженої FDA таблетки Provigil® (модафініл).

Визначення

Термін «частинка» в даному описі відноситься до первинного фізичного елемента або до агрегованого фізичного елемента ацетамідної сполуки, тобто, до частини або гранули ацетаміду.

У даному описі термін «середній» при використанні по відношенню до розміру частинок модафінілу, відноситься до суми значень розмірів всіх частинок, що вимірюються, поділеної на загальне число частинок, що вимірюються. Наприклад, якщо визначено, що діаметри п'яти частинок, що вимірюються, становлять 20 мікрон, 23 мікрони, 20 мікрон, 35 мікрон і 20 мікрон, середній діаметр буде становити 23,6 мікрон. У даному описі статистичний термін «середній» є синонімом терміну «усереднений».

У даному описі термін «діаметр» відноситься до волюметричних вимірювань, здійснюваних на основі

теоретичного допущення, що частинки модафінілу мають сферичну форму. А саме, об'єм теоретично сферичної частинки модафінілу можна визначити за формулою: Об'єм (V) = $(4/3) \times \pi \times r^3$. Отже, діаметр можна визначити за формулою: Діаметр (D) = $2 \times (3 \times V / 4 \times \pi)^{1/3}$. Подібним чином, площу поверхні також можна визначити виходячи з діаметра теоретично сферичної частинки за формулою: Площа поверхні (SA) = $4 \times \pi \times (0,5 \times D)^2$.

У даному описі термін «приблизно» означає, що допускається плюс або мінус десять процентів від вказаного значення, наприклад, вираз «приблизно 20 мікрон» означає, що розмір може складати від 18 до 22 мікрон. Розмір частинки можна визначити, наприклад, за допомогою методів, приведених нижче, або за допомогою інших традиційних методів, відомих фахівцям в даній галузі.

У даному описі термін «дрібні частинки» відноситься до частинок, діаметр яких не перевищує 200 мікрон. У даному описі термін «великі частинки» відноситься до частинок, діаметр яких більший 220 мікрон і менший або дорівнює приблизно 400 мікрон. У даному описі термін «дуже великі частинки» відноситься до частинок, діаметр яких більший ніж 440 мікрон.

У даному описі термін «що складається по суті з» означає, що інші активні інгредієнти виключені, але включені наповнювачі і додаткові кількості активного інгредієнта з урахуванням деградації і інших умов.

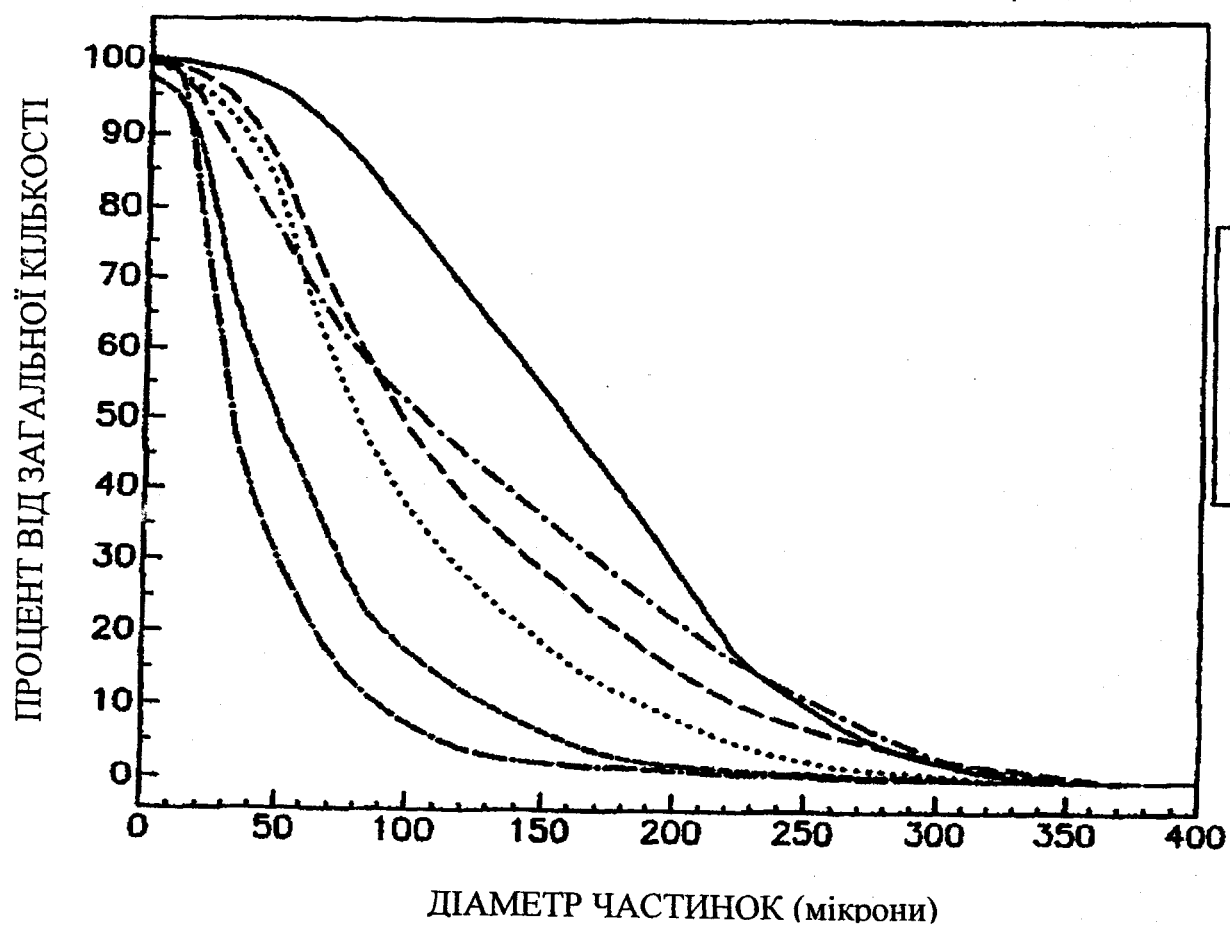
Вираз «біоеквівалентний» або «біоеквівалентність» являє собою відомий в даній галузі термін і має на увазі, що він визначається відповідно до Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 22nd Edition, яке було опубліковане Міністерством охорони здоров'я і соціального забезпечення США і широко відоме як «Оранжева книга». Як правило, біоеквівалентність може бути визначена як відсутність істотних відмінностей в швидкості і ступені, з яким активний інгредієнт або активний фрагмент в фармацевтичних еквівалентах або фармацевтичних альтернативах стає доступним в ділянці дії лікарського засобу при введенні в такий же дозі, що і засіб порівняння, в таких же умовах і у відповідним чином організованому дослідженні. Біоеквівалентність різних композицій однієї і тієї ж лікарської речовини включає еквівалентність швидкості і ступеню абсорбції лікарського засобу. Щоб визначити, чи є дві композиції біоеквівалентними, ступінь і швидкість абсорбції композиції, що аналізується, порівнюють зі ступенем і швидкістю абсорбції композиції порівняння. Стандартний аналіз біоеквівалентності проводять перехресним способом шляхом екстенсивного тестування, яке включає введення однократних доз лікарського засобу, що аналізується, і лікарського засобу порівняння певній кількості добровольців, як правило, це від 12 до 24 нормальних здорових дорослих людей, і потім вимірювання в плазмі крові рівнів лікарського засобу з плином часу. Фармакокінетичні характеристики кривої залежності концентрація-час, такі як максимальна концентрація, що спостерігається в плазмі (C_{max}), час досягнення C_{max} і площа під кривою залежності концентрації в плазмі від часу (AUC), визначають за допомогою статистичних методів, добре відомих в галузі фармакокінетики. Дві композиції, у яких швидкість і ступінь абсорбції відрізняються на -20%/+25% або менше, як правило, вважаються біоеквівалентними. Докладне керівництво по визначенню біоеквівалентності композицій і композицій порівняння було опубліковане FDA Office of Generic Drugs, Division of Bioequivalence.

Термін «ефективна кількість» в даному описі означає кількість модафінілу, ефективну для лікування стану сонливості, тобто, кількість модафінілу, яка може зменшити або усунути симптоми стану сонливості. Ефективна кількість фармацевтичної композиції даного винаходу може використовуватися для підвищення активності або для збільшення регулярності ритмів сну.

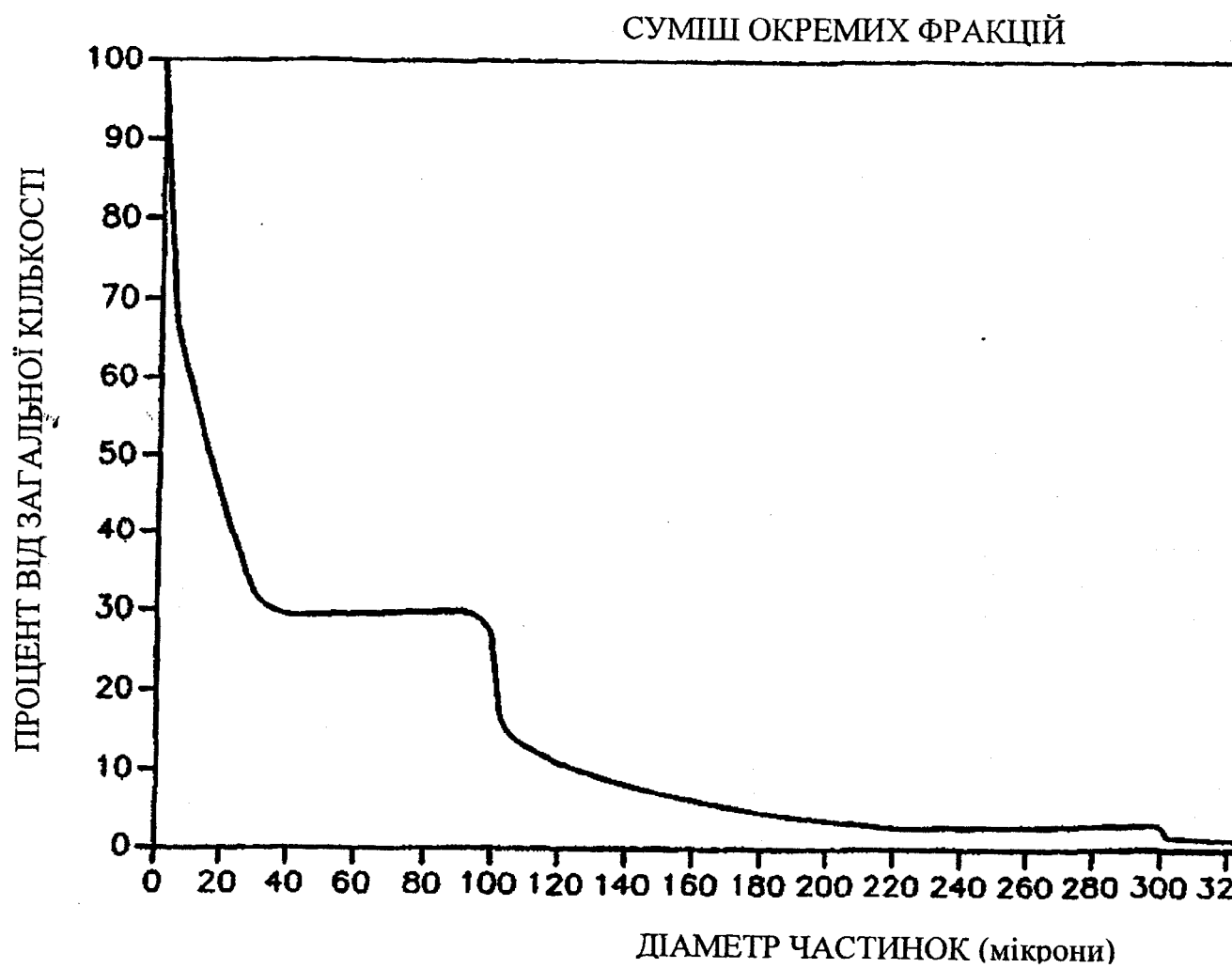
Термін «фармацевтична композиція» в даному описі означає лікарський засіб, призначений для застосування в лікуванні ссавця, який містить модафініл, приготований таким чином, що він підходить для введення ссавцеві. Фармацевтична композиція даного винаходу також може, але не обов'язково, містити нетоксичний фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтична композиція також може містити масу частинок модафінілу даного винаходу для застосування у виробництві дозованих лікарських форм.

У даному описі термін «обмежений» відноситься до верхніх і нижніх меж діаметрів частинок модафінілу. Наприклад, окрема фракція частинок модафінілу, в якій по суті всі частинки мають діаметр від 10 до 50 мікрон, має обмежений діапазон розмірів частинок від 10 до 50 мікрон.

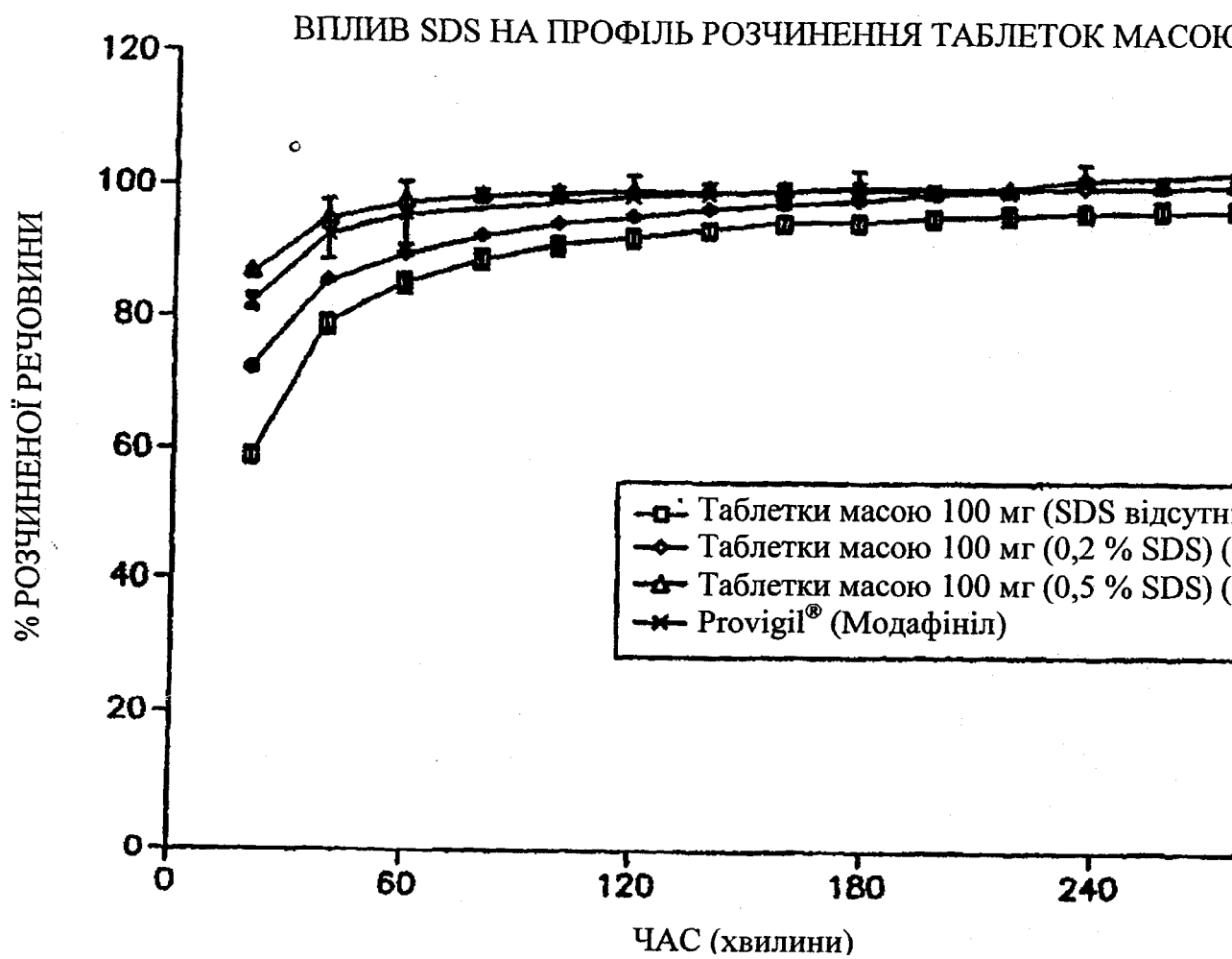
Хоча даний винахід був розкритий з посиланням на конкретні варіанти втілення, очевидно, що фахівці в даній галузі можуть розробити інші варіанти втілення і варіанти, не відступаючи від суті і об'єму даного винаходу. Прикладену формулу винаходу потрібно розглядати як таку, що включає всі такі варіанти втілення і еквівалентні варіанти. Крім того, зміст всіх публікацій, що цитуються в даному описі, включений в даний опис як посилання.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3