

Даний винахід відноситься до композицій модафінілу і способів їх отримання. Даний винахід відноситься до композицій, які включають модафініл і, один або більше, розріджувачів, дезінтегруючих речовин, зв'язувальних речовин і мастильних речовин. Даний винахід додатково відноситься до способів отримання твердої лікарської форми модафінілу шляхом мокрого змішування модафінілу і ексципієнтів з водою.

Модафініл, $C_{15}H_{15}NO_2S$, також відомий як 2-(бензгідрилсульфініл)ацетамід або 2-(дифенілметил)[сульфініл]ацетамід, являє собою синтетичне ацетамідне похідне з активністю, стимулюючою пробудження, структура якого була описана в патенті Франції №7805510 і в патенті США №4177290 ('290), і який був дозволений Управлінням по контролю за продуктами і ліками Сполучених Штатів для використання для лікування надмірної денної сонливості, асоційованої з нарколепсією. Модафініл був перевірений при лікуванні деяких поведінкових станів в комбінації з різними агентами, включаючи апоморфін, амфетамін, резерпін, оксотреморин, снотворні засоби, йохимбін, 5-гідрокситриптофан і інгібітори моноаміноксидази, як описано в патентах, що цитуються. Спосіб отримання рацемічної суміші описаний в патенті '290, а спосіб отримання лівообертального ізомеру описаний в патенті США №4927855 (обидва включені в опис як посилання). Повідомлялося, що лівообертальний ізомер підходить для лікування підвищеної сонливості, депресії, хвороби Альцгеймера і володіє активністю відносно симптомів деменції і втрати пам'яті, особливо в старості.

Основною фармакологічною активністю модафінілу є стимуляція неспання. Модафініл стимулює неспання у щурів (Touret et al., 1995; Edgar and Seidel, 1997), кішок (Lin et al., 1992), собак (Shelton et al., 1995) і приматів, що не належать до людського роду (Hemant et al., 1991), а також на моделях, що імітують клінічні ситуації, такі як апное у сні (модель порушення дихання у сні на англійському бульдогові) (Panckeri et al., 1996) і нарколепсія (нарколептичний собака) (Shelton et al., 1995).

Модафініл також був описаний як агент, що володіє впливом на центральну нервову систему і як відповідний агент для лікування хвороби Паркінсона (патент США №5180745); для захисту тканини головного мозку від ішемії (патент США №5391576); для лікування нетримання сечі і калу (патент США №5401776) і для лікування апное уві сні і порушень центрального генезу (Патент США №5612379). Патент США №5618845 описує препарати модафінілу з певним розміром частинок, приблизно менше 200 мікрон. Крім того, модафініл може бути використаний для лікування порушень харчування або для активізації збільшення маси тіла або стимуляції апетиту у людей або тварин (Патентна заявка США №09/640824, включена в описі як посилання), або для лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD), або втоми, особливо втоми, пов'язаної з розсіяним склерозом (Патент США №6346548, включений в описі як посилання).

Модафініл був відомий в формі лікувальної упаковки, що продається під назвою Provigil®. Provigil® являє собою фармацевтичний продукт, що виробляється фірмою Cephalon, Inc., West Chester, PA і також продається фірмою Cephalon Inc. Provigil® постачається у вигляді таблеток, що містять 100мг або 200мг модафінілу з декількома ексципієнтами, включаючи силікат магнію і тальк. При комерційному використанні лікувальні упаковки, що містять модафініл, в попередньому рівні техніки позначали або інакше вказували застосування для лікування пацієнтів, які страждають на нарколепсію.

Доцільно оптимізувати тверду препаративну форму модафінілу і способи його отримання в комерційному масштабі. Зокрема, були розкриті нові препаративні форми модафінілу, які виявляють порівнянну з препаратом Provigil® стабільність, швидкість розчинення, твердість, крихкість, щільність, розкладання, розмір і форму, і різні показники маси. Додатково було описано, що можуть бути отримані тверді лікарські форми модафінілу, що володіють властивостями, схожими з властивостями Provigil®, без включення силікату магнію або тальку.

Крім того, у знову відкритих препаративних формах переважно використовується мінімальне число ексципієнтів і використовуються ексципієнти фармацевтичної категорії, які є недорогими, легко доступними і які забезпечують економічно вигідне виробництво в комерційному масштабі.

Крім того, існує необхідність в удосконаленні процесу виробництва таблетованої форми модафінілу. Удосконалення комерційного отримання включає зведення до мінімуму числа ексципієнтів, виключення використання органічних розчинників, зменшення числа стадій і скорочення часу і вартості виробництва. Даний винахід спрямований на отримання цих і інших важливих результатів.

Даний винахід відноситься до нових композицій модафінілу і способів їх виробництва. Зокрема, модафініл змішують з різними ексципієнтами з отриманням твердої форми модафінілу. У деяких варіантах здійснення тверда форма являє собою таблетовану форму, в інших варіантах здійснення це капсула.

Додатковий аспект даного винаходу включає спосіб отримання препаративних форм модафінілу. Зокрема, даний спосіб передбачає отримання твердої лікарської форми модафінілу, переважно шляхом мокрого змішування модафінілу і ексципієнтів з водою, з подальшим висушуванням і подрібненням гранульованої суміші.

Інші аспекти даного винаходу включають застосування цих композицій для лікування захворювання або порушення у пацієнта, потребуючого цього, яке включає введення даному пацієнту терапевтично ефективної кількості композицій згідно з даним винаходом.

Термін «приблизно» відноситься до інтервалу значень $\pm 10\%$ від вказаного значення. Наприклад, «приблизно 20» включає в себе $\pm 10\%$ від 20, або від 18 до 22, включно.

Термін «модафініл» відноситься до модафінілу, його рацемічних сумішей, окремих ізомерів, кислотно-адитивних солей, таких як метаболічна кислота модафінілу, бензгідрилсульфінілоцтової кислоти і її сульфонових форм, гідроксильованих форм, поліморфних форм, аналогів, похідних, споріднених сполук і його проліків. Проліки відомі в даній галузі як сполуки, які перетворюються в активну речовину (модафініл)

в організмі пацієнта.

Термін «фармацевтично прийнятні» відноситься до тих сполук, матеріалів, композицій і/або лікарських форм, які в медичному значенні придатні для контакту з тканинами людей і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем або ускладнень відповідно до прийнятного співвідношення користь/ризик.

Термін «пацієнт» відноситься до теплокровної тварини, такої як ссавець, переважно до дорослої людини або дитини, яка страждає одним або більше захворюваннями або має стан, описані вище, або має можливість зазнати їх.

Термін «терапевтично ефективна кількість» відноситься до кількості, яка є ефективною для зменшення, елімінації, лікування, профілактики або регуляції симптомів описаних захворювань і станів. Термін «регуляція» відноситься до всіх процесів, при яких може бути сповільнення, переривання, затримка або зупинка розвитку захворювань і станів, описаних тут, але не обов'язково вказує на повне усунення всіх захворювань і симптомів станів і включає в себе профілактичне лікування.

Термін «стандартна доза» означає разову дозу, яку можна ввести пацієнту і яку можна легко тримати і упаковувати, що залишається як фізично, так і хімічно стабільною стандартною дозою, що містить або модафініл, або фармацевтично прийнятну композицію, яка містить модафініл.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує композиції модафінілу, що не містять силікат магнію або тальк. Інші варіанти здійснення включають композиції модафінілу з, одним або більше, розріджувачами, дезінтегруючими агентами, зв'язувальними речовинами і мастильними речовинами. Переважно, ексципієнти відповідають стандартам Національного формуляра («NF») або Фармакопії Сполучених Штатів («USP»). У конкретному варіанті здійснення пропонується композиція, що складається з модафінілу з одним або більше розріджувачами, дезінтегруючими агентами, зв'язувальними речовинами і мастильними речовинами.

У деяких переважних варіантах здійснення дана композиція містить модафініл, один або більше розріджувачів, кожний незалежно вибраний з крохмалю, моногідрату лактози або мікрокристалічної целюлози, однієї або більше дезінтегруючих речовин, кожна незалежно вибрана із заздалегідь желатинізованого крохмалю або поперечно-зшитої карбоксиметилцелюлози натрію, зв'язувальну речовину і мастильну речовину. В інших переважних варіантах здійснення, зв'язувальна речовина являє собою полівінілпіролідон, а мастильна речовина являє собою стеарат магнію. У деяких більш переважних варіантах здійснення розріджувач являє собою Fast Flo® #316, інший розріджувач являє собою Avicel® PH 102; дезінтегруюча речовина являє собою Starch 1500®, інша дезінтегруюча речовина являє собою Ac-Di-Sol®, а зв'язувальна речовина являє собою Povidone K-29/32. В інших переважних варіантах здійснення розріджувач являє собою моногідрат лактози (Lactose Monohydrate, NF), дезінтегруюча речовина являє собою кроскармеллозу натрію (Croscarmellose Sodium, NF) або Ac-Di-Sol®, а зв'язувальна речовина являє собою Povidone, USP.

Ексципієнти вибирають для забезпечення доставки відповідної кількості модафінілу в звичайній одиничній лікарській формі і для оптимізації вартості, полегшення і стабільностей процесу виробництва. Всі ексципієнти повинні бути інертними, прийнятними органолептично і сумісними з модафінілом. Ексципієнти, що використовуються в твердих препаративних формах для перорального застосування, звичайно включають наповнювачі або розріджувачі, зв'язувальні речовини, дезінтегруючі речовини, мастильні речовини, антиадгезивні речовини, ковзні, зволожуючі і поверхнево-активні речовини, барвники і пігменти, ароматизатори, підсолоджувачі, адсорбенти і речовини, що маскують смак.

Розріджувачі звичайно додають до невеликої кількості активної лікарської речовини для збільшення розміру таблетки. Найбільш поширеним розріджувачем є лактоза, яка існує в двох ізомерних формах, альфа-лактози або бета-лактози, і може бути або кристалічною, або аморфною. Різні типи лактози включають в себе моногідрат лактози, висушений розпиленням (такий як Super-Tab™), моногідрат альфа-лактози (такий як Fast Flo®), безводну альфа-лактозу, безводну бета-лактозу і агломеровану лактозу. Інші розріджувачі включають в себе цукор, такий як цукор NF, що стискається, декстрозний ексципієнт NF і декстрати NF. Переважним розріджувачем є моногідрат лактози (такий як Fast Flo®). Інші переважні розріджувачі включають в себе мікрокристалічну целюлозу (таку як Avicel® PH і Celulose™), і мікрочастки целюлози (як, наприклад Eicema®).

Розріджувачі можуть включати крохмаль і похідні крохмалю. Крохмаль включає природний крохмаль, отриманий з пшениці, кукурудзи, рису і картоплі. Інші крохмалі включають заздалегідь желатинізований крохмаль NF і крохмаль, модифікований гліколятом натрію NF. Крохмаль і похідні крохмалю також діють як дезінтегруючі речовини. Інші розріджувачі включають в себе неорганічні солі, такі як двохосновний фосфат кальцію USP (такий як Di-Tab® і Emcompress®), триосновний фосфат кальцію NF (такий як Tri-Tab® і Tri-Cafos®), і сульфат кальцію NF (такий як Compactrol®). Розріджувачами також можуть служити такі поліоли, як маніт USP, сорбіт NF і ксиліт NF. Багато які розріджувачі також діють як дезінтегруючі речовини і зв'язувальні речовини і ці додаткові властивості повинні бути враховані при розробці складу.

Дезінтегруючі речовини включають в таблетовані склади для розкладення таблеток на частинки активного фармацевтичного компонента і ексципієнти, що буде полегшувати розчинення активного компонента і збільшувати біодоступність активного компонента. Крохмаль і похідні крохмалю, в тому числі поперечно-зшита натрієва сіль карбоксиметилового ефіру крохмалю (як наприклад крохмаль, модифікований гліколятом натрію NF, Explotab® і Primogel®) є прийнятними дезінтегруючими речовинами. Переважною дезінтегруючою речовиною є заздалегідь желатинізований крохмаль, такий як Starch1500®. Іншою переважною дезінтегруючою речовиною є поперечно-зшита карбоксиметилцелюлоза натрію (як наприклад Croscarmellose Sodium NF, Ac-Di-Sol®). Інші дезінтегруючі речовини включають поперечно-

зшитий полівінілпіролідон (такий як Croscopovidone NF), мікрокристалічну целюлозу (як наприклад Avicel® PH).

Зв'язувальні речовини використовують як ексципієнти для вологої грануляції для агломерації активного фармацевтичного компонента і інших ексципієнтів. Зв'язувальну речовину вибирають для поліпшення текучості порошку і для поліпшення пресованості. Зв'язувальні речовини включають в себе похідні целюлози, такі як мікрокристалічна целюлоза NF, метилцелюлоза USP, карбоксиметилцелюлоза натрію USP, гідроксипропілметилцелюлоза USP, гідроксietилцелюлоза NF і гідроксипропілцелюлоза NF. Інші зв'язувальні речовини включають полівідон, полівінілпіролідон, желатин NF, природні камеді (як, наприклад акацієва, трагакантова, гуарова і пектинова), крохмальну пасту, заздалегідь желатинізований крохмаль NF, сахарозу NF, кукурудзяну патоку, поліетиленгліколи і альгінат натрію, амонійний альгінат кальцію, алюмосилікат магнію, поліетиленгліколи. Переважною зв'язувальною речовиною є полівінілпіролідон, зокрема, Povidone USP, і, переважно, повідон K-29/32.

Мастильні речовини використовують в твердих лікарських формах для запобігання склеюванню таблетки з ударною поверхнею і для зменшення тертя під час стадій пресування. Мастильні речовини звичайно включають в себе рослинні олії (як, наприклад, кукурудзяна олія), мінеральні масла, поліетиленгліколи (як наприклад PEG-4000 і PEG-6000), солі стеаринової кислоти (як, наприклад, стеарат кальцію, стеарат магнію і стеарилфумарат натрію), мінеральні солі (як, наприклад, тальк), неорганічні солі (як, наприклад, хлорид натрію), органічні солі (як, наприклад, бензоат натрію, ацетат натрію і олеат натрію) і полівінілові спирти. Переважною мастильною речовиною є стеарат магнію.

Ковзні речовини використовують в твердих лікарських формах для поліпшення текучості, головним чином шляхом зниження тертя між частинками. Ковзні речовини, що звичайно використовуються, включають мікрокристалічну целюлозу (як, наприклад, Avicel® PH і Ceolus™), стеарати лужних металів (як, наприклад, стеарат магнію або стеарат кальцію), силікатні солі (як, наприклад, силікат магнію, трисилікат магнію, безводний силікат магнію, силікат кальцію), крохмаль, мінеральні солі (як, наприклад, тальк), і колоїдний діоксид кремнію (як, наприклад, Cab-O-Sil®, Syloid®, Aerosil®). Ковзні речовини також діють як розріджувачі, мастильні речовини і твердний реагент.

В інших варіантах здійснення модафініл складає приблизно від 30-50% від маси композиції. Переважно, дана композиція містить розріджувач, який являє собою моногідрат лактози, другий розріджувач, який являє собою мікрокристалічну целюлозу, дезінтегруючу речовину, яка являє собою заздалегідь желатинізований крохмаль, другу дезінтегруючу речовину, яка являє собою поперечно-зшити карбоксиметилцелюлозу натрію, зв'язувальну речовину, яка являє собою полівінілпіролідон, і мастильну речовину, яка являє собою стеарат магнію.

У деяких інших переважних варіантах здійснення моногідрат лактози складає приблизно від 25-40% від маси композиції, мікрокристалічна целюлоза складає приблизно від 5-15%, заздалегідь желатинізований крохмаль складає приблизно від 5-15%, поперечно-зшита карбоксиметилцелюлоза натрію складає приблизно від 1-10%, полівінілпіролідон складає приблизно від 1-10% і стеарат магнію складає приблизно від 0,2-2,0%. У деяких більш переважних варіантах здійснення моногідрат лактози являє собою Fast Flo® #316, мікрокристалічна целюлоза являє собою Avicel® PH 102, заздалегідь желатинізований крохмаль являє собою Starch 1500®, поперечно-зшита карбоксиметилцелюлоза натрію являє собою Ac-Di-Sol® і полівінілпіролідон являє собою Povidone K-29/32.

В особливо переважному варіанті здійснення модафініл становить приблизно 40,0% від маси композиції, Fast Flo® #316 становить приблизно 28,7%, Avicel® PH 102 становить приблизно 10,4%, Starch 1500® становить приблизно 10,9%, Ac-Di-Sol® становить приблизно 4,0%, Povidone K-29/32 становить приблизно 5,2% і стеарат магнію становить приблизно 0,8%.

В інших варіантах здійснення модафініл складає приблизно від 70-80% від маси композиції. Переважно дана композиція містить розріджувач, такий як моногідрат лактози, переважно приблизно від 3-20% від маси композиції; дезінтегруючу речовину, як, наприклад, поперечно-зшити карбоксиметилцелюлозу натрію, переважно приблизно від 2-10% від маси композиції; зв'язувальну речовину як, наприклад, полівінілпіролідон, переважно приблизно від 2-10% від маси композиції; і мастильну речовину, як, наприклад, стеарат магнію, переважно приблизно від 0,2-2,0% від маси композиції. У деяких більш переважних варіантах здійснення розріджувач являє собою моногідрат лактози (Lactose Monohydrate, NF), дезінтегруюча речовина являє собою кроскармелозу натрію (Croscarmellose Sodium, NF), зв'язувальна речовина являє собою Povidone, USP і мастильна речовина являє собою стеарат магнію (Magnesium Stearate, NF).

У наступних варіантах здійснення модафініл складає близько 80% від маси композиції, розріджувач являє собою моногідрат лактози, який складає близько 8-15% від маси композиції; дезінтегруюча речовина являє собою поперечно-зшити карбоксиметилцелюлозу натрію, яка складає близько 1-10% від маси композиції; зв'язувальна речовина являє собою полівінілпіролідон, який складає близько 1-10% від маси композиції; і зв'язувальна речовина являє собою стеарат магнію, який складає близько 0,2-2,0% від маси композиції. У деяких більш переважних варіантах здійснення, розріджувач являє собою моногідрат лактози (Lactose Monohydrate, NF), і він може становити приблизно 9,5% від маси композиції, дезінтегруюча речовина являє собою кроскармелозу натрію (Croscarmellose Sodium, NF), і вона може становити приблизно 5% від маси композиції, зв'язувальна речовина являє собою Povidone, USP, і вона може становити приблизно 5% від маси композиції, і мастильна речовина являє собою стеарат магнію (Magnesium Stearate, NF) і вона може становити приблизно 0,5% від маси композиції.

В інших варіантах здійснення модафініл складає приблизно від 90% від маси композиції. Переважно, дана композиція містить розріджувач, такий як моногідрат лактози, переважно приблизно від 3-10% від

маси композиції; дезінтегруючу речовину, як, наприклад, поперечно-зшити карбоксиметилцелюлоза натрію, переважно приблизно від 2-5% від маси композиції; зв'язувальну речовину, як наприклад, полівінілпіролідон, переважно приблизно від 2-5% від маси композиції; і мастильну речовину, як наприклад, стеарат магнію, переважно приблизно від 0,2-2,0% від маси композиції. У деяких більш переважних варіантах здійснення, розріджувач являє собою моногідрат лактози (Lactose Monohydrate, NF), і він може становити приблизно 3,5% від маси композиції, дезінтегруюча речовина являє собою кроскармелозу натрію (Croscarmellose Sodium, NF), і вона може становити приблизно 3% від маси композиції, зв'язувальна речовина являє собою Povidone, USP, і вона може становити приблизно 3% від маси композиції, і мастильна речовина являє собою стеарат магнію (Magnesium Stearate, NF), і вона може становити приблизно 1% від маси композиції.

Ще в одному варіанті здійснення даний винахід передбачає композиції модафінілу, що містять 100 або 200мг модафінілу, де модафініл складає приблизно від 45-90%) від маси композиції. В інших варіантах здійснення модафініл складає приблизно від 60-90%) або приблизно від 70-80%) композиції.

В іншому варіанті здійснення дані композиції містять, один або більше з крохмалів, таких як кукурудзяний крохмаль, моногідрат лактози, мікрокристалічну целюлозу, заздалегідь желатинізований крохмаль, поперечно-зшити карбоксиметилцелюлозу натрію; поперечно-зшити натрієву сіль карбоксиметилового ефіру крохмалю; полівінілпіролідон, гідроксипропіл метил целюлозу; силікатну сіль, таку як силікат магнію; сіль стеаринової кислоти, таку як стеарат магнію; і мінеральну сіль, таку як тальк.

У додатковому варіанті здійснення дані композиції містять моногідрат лактози, кукурудзяний крохмаль, поперечно-зшити карбоксиметилцелюлозу натрію, полівінілпіролідон, силікат магнію, тальк і стеарат магнію.

У наступному варіанті здійснення дані композиції містять моногідрат лактози, мікрокристалічну целюлозу, заздалегідь желатинізований крохмаль, поперечно-зшити карбоксиметилцелюлозу натрію, полівінілпіролідон і стеарат магнію.

В іншому варіанті здійснення дані композиції містять моногідрат лактози, поперечно-зшити карбоксиметилцелюлозу натрію, полівінілпіролідон і стеарат магнію.

У деяких переважних варіантах здійснення моногідрат лактози являє собою Lactose Monohydrate, NF, або Fast Flo® #316; мікрокристалічна целюлоза являє собою Microcrystalline cellulose, NF, або Avicel® PH 102; заздалегідь желатинізований крохмаль являє собою Pregelatinized Starch, NF, або Starch 1500®; поперечно-зшита карбоксиметилцелюлоза натрію являє собою Croscarmellose Sodium, NF, або Ac-Di-Sol®; полівінілпіролідон являє собою Povidone K-29/32 або Povidone K90D, USP і стеарат магнію являє собою Magnesium Stearate, NF.

В інших варіантах здійснення дані композиції містять, щонайменше, одну стандартну дозу модафінілу. У наступних варіантах здійснення дані композиції містять одну стандартну дозу модафінілу. Переважно стандартна доза знаходиться у вигляді твердої лікарської форми, такої як таблетка або капсула, і, більш переважно, являє собою таблетку. Зокрема, дана таблетка може включати в себе 10, 25, 50 і, переважно, 100мг модафінілу в таблетці 250мг. В інших варіантах здійснення дана таблетка може містити 200мг модафінілу в таблетці 500мг, 300мг модафінілу в таблетці 750 і 400мг модафінілу в таблетці 1000мг. У наступних варіантах здійснення, дана таблетка може містити 100мг модафінілу в таблетці 125мг, 200мг модафінілу в таблетці 250мг, 300мг модафінілу в таблетці 375мг і 400мг в таблетці 500мг. В інших варіантах здійснення, дана таблетка може містити 100мг модафінілу в таблетці 112мг, 200мг модафінілу в таблетці 224мг, 300мг модафінілу в таблетці 336мг і 400мг в таблетці 448мг. Подібним чином, капсула може містити 10, 25, 50 або 100мг модафінілу в капсулі 125мг або 200мг модафінілу в капсулі 250мг. Капсула також може містити 100мг модафінілу в капсулі 112мг або 200мг модафінілу в капсулі 225мг.

В іншому варіанті здійснення даний винахід передбачає спосіб отримання твердої лікарської форми модафінілу шляхом мокрого перемішування модафінілу і ексципієнтів з водою, висушування і подрібнення гранульованої, суміші. У деяких варіантах здійснення кінцеву суміш пресують в таблетку. В інших варіантах здійснення кінцеву суміш інкапсулюють. Зокрема, даний спосіб включає в себе стадії:

- (a) сухого перемішування модафінілу і, одного або більше ексципієнтів з утворенням сухої суміші;
- (b) змочування сухої суміші водою, переважно дистильованою водою, з отриманням вологої грануляційної суміші;
- (c) висушування вологої грануляційної суміші з отриманням сухої грануляційної суміші;
- (d) подрібнення сухої грануляційної суміші з отриманням подрібненої грануляційної суміші;
- (e) змішування мастильної речовини з подрібненою грануляційною сумішшю з отриманням остаточної перемішаної суміші;
- (f) отримання з остаточної перемішаної суміші твердої лікарської форми, прийнятної для перорального застосування.

У деяких переважних варіантах здійснення остаточно перемішану суміш пресують в таблетки. В інших переважних варіантах здійснення остаточно перемішану суміш беруть в капсули.

Особливо на стадії (a), модафініл змішують з всіма ексципієнтами в кінцевому складі, крім мастильної речовини. Зокрема, модафініл ретельно сухо змішують з розріджувачем(ами), дезінтегруючою речовиною (речовинами) і зв'язувальною речовиною з отриманням однорідної сухої суміші. Змішувачі, прийнятні для великомасштабного сухого перемішування включають в себе здвоєні раковинні змішувачі, барабанні змішувачі двоконусної конфігурації і змішувачі з гвинтовою мішалкою. Змішувачі з гвинтовою мішалкою мають перевагу використання в процесах безперервного виробництва. Також можуть бути використані високошвидкісні мішалки з великими зусиллями зсуву, які здатні давати перевагу більш короткого часу перемішування. Суха суміш також може бути гранульована, подрібнена в дрібний порошок, пропущена

через сито або мікроподрібнена за необхідності. Переважно дане сухе змішування проводять в грануляторах з великим зусиллям зсуву.

Отриману в результаті суху суміш потім зволожують зволожуючим агентом з отриманням вологої грануляційної суміші зі стадії (b). Зволожуючий агент звичайно додають за період часу, звичайно приблизно від 1 приблизно до 15 хвилин при безперервному перемішуванні. Звичайно зволожуючий агент додають в змішувач, що використовується на стадії сухого перемішування. Переважно мокру грануляцію проводять в грануляторі з великим зусиллям зсуву. У деяких варіантах здійснення зволожуючий агент являє собою розчин на водній основі. Переважно зволожуючим агентом є вода без яких-небудь додаткових розчинників і, особливо, без органічних розчинників. Більш переважно, вода є дистильованою водою. Тип і кількість зволожуючого агента, швидкість додавання зволожуючого агента і час перемішування впливають на структуру гранул. Різні типи гранул, як, наприклад, краплеподібні, канатні, капілярні і т.д., можуть бути оброблені для досягнення бажаної щільності, пористості, структури і характеру розчинення гранул, що, в свою чергу, визначає пресованість, твердість, характеристики розкладаності і твердіння сухої суміші.

Вологу грануляційну суміш потім сушать на стадії (c) з отриманням сухої грануляційної суміші з відповідною мірою вологості. У деяких варіантах здійснення висушування означає включення псевдозріджене шару або відцентрової сушарки. Сушіння в псевдозріджене шарі дає більш короткий час сушіння, в інтервалі від 1 до 3 годин, тоді як відцентрове сушіння в середньому складає від 10 до 13 годин. Переважно вологу грануляційну суміш сушать в псевдозріджене шарі переважно протягом приблизно 1-3 годин.

Сушіння в псевдозріджене шарі має додаткові переваги кращого температурного контролю і знижених витрат. Спосіб сушіння, час сушіння і вміст води є ключовими для запобігання розкладанню, хімічній міграції і іншим небажаним фізичним властивостям сухої суміші, які можуть впливати на властивості лікарської форми.

Сушу грануляційну суміш далі подрібнюють на стадії (d) з отриманням подрібненої грануляційної суміші. Розмір частинок сухої грануляційної суміші зменшують для досягнення відповідного розподілу частинок по розмірах для подальшої обробки. У деяких варіантах здійснення подрібнення досягається використанням відцентрової дробарки з великими зусиллями зсуву (такої як Fitzpatrick) або просівальної дробарки з малими зусиллями зсуву (такої як Comil). Суха грануляційна суміш також може бути просіяна для відбору гранул бажаного розміру.

На наступній стадії (e) мастильну речовину змішували з сухою грануляційною сумішшю з отриманням остаточної перемішаної суміші. У деяких варіантах здійснення використовують V-подібний змішувач або змішувачі з резервуаром. Переважним змішувачем є РК змішувач з V-подібним корпусом. Переважним є обережне перемішування, так, щоб кожна гранула, покривалася мастильною речовиною, при зведенні до мінімуму руйнування гранул. Підвищене руйнування гранул в результаті приводить до дрібного порошку, або «дрібноти». Високий вміст дрібних частинок в результаті приводить до коливань маси і щільності під час пресування в таблетки, а також збільшує необхідність очищення компресійного обладнання.

З остаточної перемішаної суміші потім готують тверду лікарську форму, прийнятну для перорального застосування. Тверді лікарські форми включають таблетки, капсули, драже, пастилки, крохмальні капсули і подібне. В одному варіанті здійснення остаточної перемішаної суміш пресують в таблетку. Компресійне обладнання звичайно містить два сталіх пуансонів всередині сталіх прес-форми. Таблетка формується коли здійснюють тиск на суху грануляційну суміш дією пуансонів в гнізді прес-форми або осередку. Таблетувальні машини включають таблетувальні машини з одним пуансоном, ротаційні таблетувальні машини, машини з гравітаційною подачею і powder assisted machines. Переважно використовують машини з гравітаційною подачею або powder assisted machines. Ротаційні таблетувальні машини, працюючі при високих швидкостях, відповідні для великомасштабного виробництва, включають в себе подвійні ротаційні таблетувальні машини і одинарні ротаційні таблетувальні машини. Таблетки також можуть включати в себе таблетки з цукровим покриттям, таблетки з плівковим покриттям, таблетки з кишково-розчинним покриттям, багато разів пресовані таблетки, таблетки з контрольованим вивільненням, таблетки для розчину, шипучі таблетки або таблетки для зачічного і під'язичного застосування.

Пресовані таблетки можуть характеризуватися рядом параметрів, в тому, числі, розміром діаметра, формою, товщиною, масою, твердістю, крихкістю, часом розпаду і характеристиками розчинення. Композиції згідно з даним винаходом переважно володіють властивостями, схожими з властивостями Provigil®. Дані таблетки переважно мають масу, крихкість і швидкості розчинення відповідні стандартам USP. Переважні діапазони твердості і товщина таблеток різного розміру показані в Таблиці 1, приведеній нижче:

Таблиця 1

| Кількість модафінілу (мг) | Твердість (Кр) | Товщина (дюйми) |
|---------------------------|----------------|-----------------|
| 100 | 4-14 | 0,132-0, 171 |
| 200 | 7-21 | 0,163-0,219 |
| 300 | 9-22 | 0,197-0,248 |
| 400 | 10-22 | 0,268-0,249 |

В іншому варіанті здійснення, остаточну перемішану суміш беруть в капсули, переважно в тверді желатинові капсули. Тверді желатинові капсули є комерційно доступними і, як правило, їх виготовляють з желатину, барвників, вони необов'язково включають опалесцюючий компонент, такий як діоксид титану, і звичайно містять 12-16% води. Тверді капсули можуть бути приготовані шляхом заповнення довгого кінця капсули остаточною перемішаною сумішшю і насаджування кришечки на верхівку, використовуючи mG2, Zanasi або Hofliger і Karg (H&K) машини.

В альтернативному варіанті здійснення даний винахід передбачає спосіб отримання твердої лікарської форми модафінілу шляхом сухого змішування модафінілу з ексципієнтами. У деяких варіантах здійснення дану суміш пресують в таблетки. В інших варіантах здійснення дану суміш інкапсулюють, зокрема, даний спосіб включає в себе стадії:

- (а) сухого перемішування модафінілу і одного або більше ексципієнтів з утворенням сухої суміші;
- (b) змішування мастильної речовини з сухою сумішшю з отриманням остаточної перемішаної суміші;
- (с) приготування з твердої лікарської форми, відповідної для перорального застосування остаточної перемішаної суміші.

У деяких переважних варіантах здійснення остаточну перемішану суміш пресують в таблетки. В інших переважних варіантах здійснення остаточну перемішану суміш беруть в капсулу.

Зокрема, на стадії (а), модафініл перемішують з всіма ексципієнтами, крім мастильної речовини, в кінцеву препаративну форму. Переважно, модафініл ретельно сухо перемішують з розріджувачем(ами), дезінтегруючою речовиною(ами) і зв'язувальною речовиною з утворенням однорідної сухої суміші. Змішувачі, прийнятні для великомасштабного сухого перемішування включають здвоєні раковинні змішувачі, барабанні змішувачі двоконусної конфігурації, V-подібні змішувачі або змішувачі з резервуаром. Переважним змішувачем є РК змішувач з V-подібним корпусом. Також можуть бути використані високошвидкісні мішалки з великими зусиллями зсуву. Суха суміш також може бути гранульована, подрібнена в дрібний порошок, пропущена через сито або мікронізована, за необхідності.

На наступній стадії (b), мастильну речовину перемішували з сухою сумішшю з отриманням остаточної перемішаної суміші. У деяких варіантах здійснення, використовують V-подібну мішалку або мішалки з резервуарами. Переважна мішалка являє собою РК мішалку з V-подібним корпусом.

З остаточної перемішаної суміші потім готують тверду лікарську форму, прийнятну для перорального застосування. Тверді лікарські форми включають таблетки, капсули, драже, пастилки, крохмальні капсули, і подібне. В одному варіанті здійснення остаточну перемішану суміш пресують в таблетку. В іншому варіанті здійснення остаточну перемішану суміш беруть в капсули, переважно в тверді желатинові капсули.

Інші аспекти даного винаходу також включають застосування цих композицій для лікування захворювань або порушень у пацієнта, потребуючого лікування, що включає введення даному пацієнту терапевтично ефективної кількості композицій за даним винаходом. Зокрема, дані композиції підходять для лікування сонливості, стимуляції бадьорості, лікування хвороби Паркінсона, ішемії головного мозку, удару, апное уві сні, порушень харчування, стимуляції апетиту і збільшення маси тіла, лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю і втоми, а також коректування порушення пізнавальної функції.

Приклади

Представлені матеріали, способи і приклади призначені для ілюстрації і їх не треба тлумачити як такі, що обмежують об'єм або зміст даного винаходу. Якщо не обумовлено особливо, всі технічні і наукові терміни мають значення, загальновідомі в даній галузі.,

Приклад 1: Склад таблеток модафінілу 100мг

| Компоненти | Кількість на таблетку (мг) |
|--|----------------------------|
| Модафініл | 100,0 |
| Моногідрат лактози, NF (Fast Flo #316) | 71,75 |
| Мікрокристалічна целюлоза, NF (Avicel PH 102) | 26,0 |
| Заздалегідь желатинізований крохмаль, NF (Starch 1500) | 27,25 |
| Повідон K29/32, USP | 13,0 |
| Кроскармелоза натрію, NF (Ac-Di-Sol) | 10,0 |
| Стеарат магнію, NF | 2,0 |
| Загальна маса таблетки | 250,0 |

Приклад 2: Склад таблеток модафінілу 200мг

| Компоненти | Кількість на таблетку (мг) |
|--|----------------------------|
| Модафініл | 200,0 |
| Моногідрат лактози, NF (Fast Flo #316) | 143,5 |

| | |
|--|-------|
| Мікрокристалічна целюлоза, NF (Avicel PH 102) | 52,0 |
| Заздалегідь желатинізований крохмаль, NF (Starch 1500) | 54,5 |
| Повідон K29/32, USP | 26,0 |
| Кроскармелоза натрію, NF (Ac-Di-Sol) | 20,0 |
| Стеарат магнію, NF | 4,0 |
| Загальна маса таблеток | 500,0 |

Приклад 3: Препаративний синтез (250кг) композиції модафінілу

Стадія (а): Суха суміш

Модафініл (100,00кг), моногідрат лактози NF (71,75кг), заздалегідь желатинізований крохмаль NF (27,25кг), мікрокристалічну целюлозу NF (26,00кг), кроскармелозу натрію NF (10,00кг) і повідон K29/32 USP (13,00 кг) пропускають через сито №10. Просіяний матеріал додають в Collette міксер на 600 літрів. Перемішують протягом 6 хвилин при низькій швидкості без подрібнювача.

Стадія (b): Волога грануляційна суміш

У чан з нержавіючої сталі наливають дистильовану воду USP (100,00кг). При перемішуванні сухої суміші при низькій швидкості в Collette міксер накачують дистильовану воду з швидкістю 14кг/хв. Після додання води продовжують перемішувати вологу грануляційну суміш з низькою швидкістю і невеликим подрібнювачем протягом ще 30 секунд. Може бути потрібне додаткове перемішування і/або додаткова кількість води для досягнення бажаної консистенції. Вивантажують вологу грануляційну суміш з Collette резервуара у відповідний транспортний носій.

Стадія (с): сушіння вологої грануляційної суміші

Вологу грануляційну суміш розподіляють рівномірно не перевищуючи в товщину 2 дюймів на 2 сушильні рами, оббиті крафт-папером 40 lb. Вміщують рами в парову сушарку G&G Steam Heated Oven. Сушать вологу грануляційну суміш при 60°C±2°C до досягнення L.O.D. 1,0-2,1%.

Стадія (d): подрібнення висушеної грануляційної суміші

Сушу грануляційну суміш пропускають через шнековий механізм подачі Fitzmill (Модель DAS06), з передніми ножами, із середньою швидкістю, через 2A сито.

Стадія (е): домішування мастильної речовини

Сушу грануляційну суміш з попередньої стадії додають в РК змішувач з V-подібним корпусом об'ємом 20 кубічних футів (Модель C266200). Стеарат магнію NF (2,00кг) пропускають через сито 10 меш у відповідно підготовлений контейнер. Додають приблизно половину стеарату магнію на кожну сторону РК змішувача і перемішують протягом 5 хвилин.

Стадія (f): пресування в таблетки

Перемішану грануляційну суміш з попередньої стадії додають в таблетувальний прес Kikusui для пресування в таблетки в формі капсул. Компресійне обладнання може бути оснащено пристосуванням для виготовлення таблетки 100мг (0,496 x 0,218 дюймів), таблетки 200мг (0,625 x 0,275 дюймів, двосекційної), таблетки 300мг (0,715 x 0,315 дюймів) і таблеток 400мг (0,750 x 0,330 дюймів).

Альтернативна стадія (f): заповнення капсул

Перемішану грануляційну суміш з попередньої стадії додають в пристрій H&K 400 для заповнення капсул відповідного розміру.

Приклад 4: Склад капсул модафінілу

| Компоненти | Кількість на капсулу (мг) | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Модафініл | 12,5 | 25,0 | 50,0 | 100,0 | 200,0 |
| Моногідрат лактози, NF | 99,38 | 86,88 | 61,88 | 11,88 | 23,75 |
| Повідон K90D, USP | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 12,5 |
| Кроскармелоза натрію, NF (Ac-Di-Sol®) | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 12,5 |
| Стеарат магнію, NF | 0,625 | 0,625 | 0,625 | 0,625 | 1,25 |
| Загальна маса капсули | 125,0 | 125,0 | 125,0 | 125,0 | 250,0 |

Приклад 5: Склади з високою дозою модафінілу

| Компоненти | Кількість (мг) | | |
|---------------------------------------|----------------|-------|-------|
| Модафініл | 99,79 | 100,0 | 200,0 |
| Моногідрат лактози, NF | 12,47 | 4,2 | 8,4 |
| Повідон K90 D, USP | 6,24 | 3,46 | 6,92 |
| Кроскармелоза натрію, NF (Ac-Di-Sol®) | 6,24 | 3,46 | 6,92 |
| Стеарат магнію, NF | 1,26 | 1Д2 | 2,24 |
| Загальна маса | 126,0 | 112,2 | 224,5 |

Хоча даний винахід був описаний досить детально, фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що можуть бути проведені численні зміни і модифікації варіантів здійснення і переважних варіантів здійснення

даного винаходу і що такі зміни і модифікації можуть бути зроблені без відхилення від суті даного винаходу. Отже, передбачається, що прикладена формула винаходу охоплює всі еквівалентні варіанти, що підпадають під об'єм даного винаходу.