



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94380 (13) C2

(51) МПК (2011.01)
A61K 31/165 (2011.01)
A61K 9/22 (2011.01)
A61K 9/52 (2011.01)
A61P 25/00
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ МОДАФІНІЛУ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

1

2

(21) а200604285
(22) 20.09.2004
(24) 10.05.2011
(86) РСТ/US2004/030815, 20.09.2004
(31) 10/944,528
(32) 17.09.2004
(33) US
(31) 60/504,028
(32) 18.09.2003
(33) US
(46) 10.05.2011, Бюл.№ 9, 2011 р.
(72) ПАРИКХ АЛПА, US, ПЕЙТЕЛ ПІОШ Р., US
(73) СЕФАЛОН, ІНК., US
(56) UA 20021210094 A, 17.03.2003
UA 2003076747 A, 15.09.2003
WO 02/096401 A1, 05.12.2002
WO 03/007919 A1, 30.01.2003
US 2001/038863 A1, 08.11.2001
UA 2001010653 A, 17.09.2001
UA а200501268 A, 15.04.2005
UA а200503450 A, 15.06.2005
WO 2004/024134 A1, 25.03.2004
(57) 1. Фармацевтична композиція у стандартній дозованій формі, де при введенні пацієнту композиція вивільняє дві або більше кількості сполуки модафінілу, що містить:
а) частинку, яка являє собою ядро, що містить ефективну кількість сполуки модафінілу;
б) першу мембрану, що містить водонерозчинний полімер, який знаходиться в складі щонайменше двох оперізувальних смуг;
с) другу мембрану, що містить ентросолюбільний полімер;
де частинка, яка являє собою ядро, покрита першою і другою мембранами, формуючи частинку з активним лікарським засобом; і
d) склад сполуки модафінілу з негайним вивільненням.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій частинка, яка являє собою ядро, містить сполуку модафінілу і полімерне зв'язуюче.
3. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій частинка, яка являє собою ядро, отримана преципітацією, грануляцією і розмелюванням або екструзією/сферонізацією.
4. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій ентросолюбільний полімер вибраний з групи, яка складається з ефірів целюлози, полівінілацетатфталату, рН-чутливого співполімеру метакрилової кислоти і метилметакрилату, і шелаку.
5. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій водонерозчинний полімер вибраний з групи, яка складається з етилцелюлози; полівінілацетату; нейтральних співполімерів на основі етилакрилату і метилметакрилату; і співполімерів ефірів акрилової і метакрилової кислот з четвертинними амонієвими групами.
6. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій щонайменше одна з мембран додатково містить пластифікатор.
7. Фармацевтична композиція за п. 6, в якій пластифікатор вибраний з групи, яка складається з триацетину, трибутилцитрату, триетилцитрату, ацетил три-н-бутилцитрату, діетилфталату, рицинової олії, дибутилсебацинату, ацетильованих моногліцеридів і їх сумішей.
8. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій друга мембрана має достатню товщину, щоб запобігти істотному вивільненню сполуки модафінілу в період від 3 до 6 годин після перорального введення пацієнту.
9. Фармацевтична композиція за п. 1, де стандартна дозована форма представлена у вигляді капсули.
10. Фармацевтична композиція за п. 9, де капсула являє собою тверду желатинову капсулу.

(19) UA (11) 94380 (13) C2

11. Фармацевтична композиція за п. 9, де сполука модафінілу вивільняється з частинки з активним лікарським засобом в період від 3 до 6 годин після перорального введення пацієнту.

12. Фармацевтична композиція за п. 9, де капсула включає складну дозовану форму, яка забезпечує контрольоване за часом пульсуюче вивільнення сполуки модафінілу при пероральному введенні пацієнтові.

13. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій кількість сполуки модафінілу в складі з негайним вивільненням складає від 60 до 90 % від маси складу з негайним вивільненням.

14. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій склад з негайним вивільненням містить приблизно 79,9 % рацемічного модафінілу, приблизно 9,9 % моногідрату лактози, приблизно 5 % полівінілпіролідону 90, приблизно 5 % зшитого карбоксиметилцелюлози натрію і приблизно 0,5 % стеарату магнію за масою.

15. Фармацевтична композиція за п. 1, де профіль концентрації модафінілу в крові пацієнта, якому

введена композиція, по суті, відповідає профілю, представленому на Фіг. 2.

16. Фармацевтична композиція за п. 1 або 9, що додатково містить ефективну кількість антидепресанту.

17. Фармацевтична композиція за п. 1 або 9, де сполука модафінілу є рацемічним модафінілом.

18. Фармацевтична композиція за п. 1 або 9, в якій сполука модафінілу є лівообертальною формою модафінілу.

19. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-18 для виготовлення лікарського засобу для лікування стану, вибраного з групи, що складається з нарколепсії, сонливості, надмірної сонливості, надмірної сонливості у денний час, пов'язаної з нарколепсією, хвороби Паркінсона, нетримання сечі, стомлення при розсіяному склерозі, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, хвороби Альцгеймера, апное уві сні, обструктивного апное уві сні, депресії та ішемії.

За даною заявкою вимагається пріоритет на основі американської попередньої заявки № 60/504,028, поданої 18 вересня 2003 року.

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

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

Попередній рівень техніки

1. Модафініл

Модафініл описаний як такий, що представляє "нейропсихофармакологічний спектр, який характеризується присутністю збудження з гіперактивністю, гіперрухливістю і відсутністю стереотипії (за винятком високих доз) і потенціювання ефектів апоморфоліну та амфетаміну" [Патент США № 4,177,290; тут і далі "патент 290", який включений до даного опису за допомогою посилання]. Однократне застосування модафінілу викликає підвищену локомоторну активність у мишей і підвищену нічну активність у мавп [Duteil із співавт., Eur. J. Pharmacol. 180:49 (1990)]. Нейропсихофармакологічний профіль модафінілу відрізняється від такого для амфетамінів [Saletu із співавт., Int. J. Clin. Pharm. Res. 9:183 (1989)]. Вважають, що модафініл регулює центральний постсинаптичний альфа₁-адренергічний рецептор без участі допамінергічної системи [Duteil із співавт., вище]. Модафініл був успішно тестований на людях при лікуванні ідіопатичної гіперсонливості та нарколепсії [Bastuji із співавт. Prog. Neuro-Psych. Biol. Psych. 12:695 (1988)].

Було показано, що модафініл ефективний при лікуванні нарколепсії, сонливості, надмірної сонливості (наприклад, сонливості, пов'язаної з порушеннями сну та безсонням), надмірної сонливості у денний час, пов'язаної з нарколепсією, хвороби Паркінсона, нетримання сечі, стомлення при роз-

сіяному склерозі, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, хвороби Альцгеймера, апное у сні, обструктивного апное у сні, депресії та ішеміях.

Нарколепсія - це хронічний розлад, що характеризується періодичними приступами сну, постійною надмірною сонливістю у денний час і аномальними проявами швидкого сну, такими як настання періодів швидкого сну, катаплексія, сонний параліч і гіпнагогічні галюцинації, або і те і інше [Assoc. of Sleep Disorders Centers, Sleep 2:1 (1979)]. Більшість пацієнтів з нарколепсією також мають порушений нічний сон [Montplaisir, in Guilleminault et al. Eds., Narcolepsy, Spectrum Pub., New York, pp.43-56]. Патологічна сонливість внаслідок нарколепсії або з інших причин є втратою працездатності і потенційно небезпечна. Причини патологічної сонливості, крім нарколепсії, включають хронічне безсоння [Carskadon із співавт. Sleep, 5:S73 (1982); Carskadon із співавт. Psychophysiology, 18:107 (1981)], апное у сні [Kruger із співавт. Principles and Practice of Sleep Medicine, W.B. Saunders Co., Philadelphia, Pa. (1989)] та інші порушення сну [International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, American Sleep Disorder Association, Rochester, Minn. (1990)]. Чи завдяки нарколепсії, або з інших причин, патологічна сонливість викликає приступи невольного сну, послабленої уваги та помилки у виконанні роботи. Отже, це пов'язано з різноманітними транспортними і виробничими нещасними випадками [Miler із співавт. Sleep 11:100 (1988)]. Терапевтичний засіб, який знижує або усуває патологічну сонливість, мав би важливі наслідки не тільки для окремих пацієнтів, але і для суспільного здоров'я і безпеки.

Були представлені інші приклади використання модафінілу. У патенті США № 5,180,745 розкрито застосування модафінілу для забезпечення

нейропротекторного ефекту у людини, і, зокрема, для лікування хвороби Паркінсона. Лівообертальна форма модафінілу, тобто (-) бензилгідрисульфінілацетамід, може мати потенційну користь при лікуванні депресії, гіперсонливості та хвороби Альцгеймера [Патент США № 4,927,855]. В європейській опублікованій заявці 547952 (опублікована 23 червня 1993 р.) розкрито застосування модафінілу як антиішемічний агент. У європейській опублікованій заявці 594507 (опублікована 27 квітня 1994 р.) розкрито використання модафінілу для лікування нетримання сечі.

У патенті США № RE37,516 розкриті фармацевтичні композиції, що мають певний розмір частинок, і, зокрема, композиції, де 95% суми наростаючим підсумком ефективної кількості частинок модафінілу в композиції має діаметр менше, ніж приблизно 200 мікронів.

Частинки модафінілу можуть бути утворені преципітацією, грануляцією і розмелюванням або екструзією/сферонізацією.

2. Альтернативні лікарські форми: у загальних рисах

Контроль за вивільненням може бути важливий, коли традиційні оральні або ін'єкційні форми не можуть бути використані. Особливості контрольованого вивільнення можуть включати в себе, але не обмежуватися, перерахованим:

- а. повільне вивільнення водорозчинних лікарських засобів;
- б. швидке вивільнення лікарських засобів з низькою розчинністю;
- в. доставка у специфічні ділянки;
- г. доставка двох або більше активних компонентів в одному препараті; і
- д. системи, основані на носіях, які можуть розчинятися або руйнуватися і бути такими, що легко видаляються з організму.

Контрольована доставка лікарських засобів може також давати наступні переваги:

- а. виключати пере- або недостатнє дозування;
- б. підтримувати рівень лікарського засобу в бажаних межах;
- в. зменшувати необхідність повторного дозування;
- г. посилювати дотримання пацієнтом схеми лікування;
- д. брати участь у переадресуванні або запобіганні побічних ефектів.

Відомі оральні лікарські форми, які забезпечують нульовий або перший порядок вивільнення, в яких ліки вивільняються по суті з постійною швидкістю вивільнення за одиницю часу. Ці лікарські форми відповідають вимогам для застосування фармацевтичних лікарських форм більшості лікарських засобів. Такі лікарські форми забезпечують підвищення рівня лікарського засобу в крові, який досягає максимуму, а потім починає падати, оскільки лікарський засіб метаболізується або екскретується іншим чином.

Однак, за певних обставин бажаний більш постійний рівень лікарського засобу у крові або багаторазові максимуми. Такі лікарські форми, які забезпечують такий ефект, зазвичай відносяться до "лікарських форм з пролонгованим вивільненням".

Лікарські форми з пролонгованим вивільненням, що використовуються тут, які забезпечують постійний за часом рівень лікарського засобу в крові, відносяться до "форм з уповільненим вивільненням", а лікарські форми, які забезпечують окремі піки рівня лікарського засобу в крові за часом, відносяться до "лікарських форм з пульсуючим вивільненням". Обидві ці форми описані в загальному вигляді нижче.

А. Форми з уповільненим вивільненням

Лікарський склад з уповільненим вивільненням здатний забезпечити негайне вивільнення лікарського засобу, крім того, пролонгувати вивільнення лікарського засобу таким чином, що рівень лікарського засобу в крові підтримується в межах відносно вузького діапазону протягом часу.

Лікарські склади з уповільненим вивільненням зазвичай виготовляються у вигляді пресованих таблеток, наприклад, за гідрогельною технологією виробництва таблеток. Серед інших альтернатив в лікарській індустрії зазвичай готують капсульовані лікарські склади, які забезпечують властивості уповільненого вивільнення. У цій ситуації лікарські форми у вигляді капсули з уповільненим вивільненням можуть бути створені шляхом змішування лікарського засобу з одним або декількома зв'язувальними агентами для утворення рівномірної суміші, яка потім зволожується водою або розчинником, таким, як етанол, для формування екструдованої пластичної маси, з якої екструдуються циліндри, лікарський засіб / матриця невеликого діаметра, зазвичай 1 мм, розрізаються на фрагменти відповідної довжини і перетворюються на сфероїди з використанням стандартного обладнання для сферонізації. Після висушування сфероїди можуть потім бути вкриті плівкою для уповільнення розчинення. Вкриті плівкою сфероїди можуть потім бути упаковані у фармацевтично прийнятні капсули, такі як крохмальні або желатинові капсули, у кількості, необхідній для досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Сфероїди, що вивільняють лікарський засіб з різними швидкостями, можуть бути об'єднані в одній капсулі для отримання бажаної швидкості вивільнення та рівня в крові. Патент США № 4,138,475 розкриває фармацевтичну композицію пролонгованої дії, що складається з твердої желатинової капсули, заповненої вкритими плівкою сфероїдами, що містять пропанол як домішку до мікрокристалічної целюлози, де плівкове покриття складається з етилцелюлози, необов'язково з гідроксипропілметилцелюлозою і/або пластифікатором.

В. Форми з пульсуючим вивільненням

Як описано вище, оральна лікарська форма, що забезпечує нульовий або перший порядок вивільнення, яка вивільняє лікарський засіб по суті з постійною швидкістю вивільнення за одиницю часу може бути прийнятною для застосування лікарського засобу в певних ситуаціях, залежно від потреб людини.

Однак в окремих випадках, форма з пульсуючим вивільненням може бути використана для забезпечення введення двох або декількох доз лікарського засобу, зазвичай із заздалегідь встановленим періодом часу між введенням кож-

ної дози, або у специфічні ділянки по ходу шлунково-кишкового тракту, без необхідності у другому або подальших оральних введеннях. Однак існує тільки декілька таких пероральних систем з пульсуючим вивільненням через потенційне обмеження розмірів або матеріалів, що використовуються для лікарських форм.

Термін "форми з пульсуючим вивільненням" (далі у деяких випадках такий, що згадується як "пульсуючі форми") є синонімом терміну "системи з модульованою доставкою" і, згідно з Peppas [N. A. Peppas, Preface in R. Gurny; H. E. Junginger; N. A. Peppas (Eds.) *Pulsatile Drug Delivery, Current Applications and Future Trends*, 1 Ed., page 5-5, Wiss. Verlagsges., Stuttgart 1993] означає систему доставки у лікарській терапії, яка здатна до доставки медичного засобу, що міститься, у задані інтервали.

Досі переважною галуззю застосування пульсуючих форм у лікарській терапії були хвороби, такі як ішемічна хвороба серця, астма, артрит, запобігання розвитку толерантності до нітрату, антибіотиків і стероїдних контрацептивів, де існують вікна всмоктування, ВІЛ/СНІД і станів болю [H. E. Junginger, *Oral Applications of Pulsatile Drug Delivery in R. Gurny; H. E. Junginger; N. A. Peppas (Eds.) Pulsatile Drug Delivery, Current Applications and Future Trends*, Ed. 1, pages 113-134, Wiss. Verlagsges., Stuttgart 1993]. Ці хвороби або стани болю схильні до змін у часі, таким чином, вони можуть зазнавати лікування при використанні форм лікарської терапії, які адаптовані до періодичного (пульсуючого) вивільнення лікарського засобу, співпадаючи з настанням приступів хвороби або болю. Ясно, що у таких випадках "система, що контролюється за часом" з пульсуючим вивільненням лікарського засобу може бути більш переважна. Існують також приклади, в яких "позиційно керована" система вивільнення лікарського засобу (наприклад, лікування хвороби товстої кишки або використання товстої кишки як місця адсорбції для пептидів і продуктів на основі білків) може виявлятися більш дієвою.

Типові форми пульсуючої лікарської терапії доставляють лікарський засіб, що міститься, в одну стадію (одноімпульсна система), у дві стадії (бімодальна, двоімпульсна система). Крім того, однак, описані більш складні системи і змішані системи, які можливо можуть доставляти лікарську речовину у декілька стадій.

Junginger [H. E. Junginger, *Oral Applications of Pulsatile Drug Delivery in R. Gurny; H. E. Junginger; N. A. Peppas (Eds.) Pulsatile Drug Delivery, Current Applications and Future Trends*, Ed. 1, pages 113-134, Wiss. Verlagsges., Stuttgart 1993] дає приклади пульсуючих форм лікарських засобів і перелічує, зокрема: таблетки, вкриті оболонкою, пілюлі або мікрокульки, осмотичні системи, спеціальні капсули, регульовані за часом системи направленої експлозії та таблетки зі спеціальним шаром.

3. Дозування модафінілу

Зазвичай модафініл вводять у вигляді 100 мг і/або 200 мг доз один раз на день або двічі на день людині, у якої є стан, чутливий до лікування модафінілом. Переважно однократна доза, що міс-

тить ефективну кількість модафінілу, вводиться пацієнту при прокиданні. Однак, в окремих випадках друга доза, що також містить ефективну кількість модафінілу, може бути введена через шість-дванадцять годин після першої дози для підвищення рівня модафінілу в крові до рівня, достатнього для продовження лікування стану або станів, чутливого до модафінілу.

При традиційному дозуванні бажано, щоб рівень лікарського засобу в крові залишався між максимальним рівнем у крові, який може являти собою токсичний рівень, і мінімальною величиною, нижче за яку лікарський засіб більше не ефективний. Однак підтримка рівня у крові може бути важкою. Наприклад, традиційні лікарські форми можуть забезпечувати непостійний профіль концентрації у крові. Після введення першої дози рівень у крові може підвищитися і перевищити максимально бажаний рівень, потім впасти до рівня нижче мінімально ефективного рівня, перш ніж будуть введені друга або наступні дози. Той самий цикл може бути небажано повторюваний при наступних введеннях доз модафінілу.

Короткий опис винаходу

В одному з варіантів здійснення даного винаходу профіль рівня лікарського засобу в крові може підтримуватися вище мінімального ефективного рівня і нижче максимального бажаного рівня у межах тривалого періоду часу. Відповідно, в одному з варіантів здійснення даний винахід включає лікарську форму, що містить модафініл, яка забезпечує уповільнену дію протягом періоду часу від 6 до 12 годин.

В іншому з варіантів здійснення даного винаходу описана композиція, включаючи, без обмеження, фармацевтичну композицію модафінілу, що характеризується механізмом вивільнення, відмінним від механізму вивільнення Провігилу® (модафінілу), і забезпечуючу композицію, яка ефективна при лікуванні стану сонливості у людини, а також інших нейрологічних станів, які лікуються модафінілом, такі як синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD).

В одному з варіантів здійснення даний винахід включає фармацевтичну композицію в єдиній лікарській формі, такий, що після введення єдина лікарська форма вивільняє два або декілька ефективних кількостей модафінілу, в якій вивільненню щонайменше однієї ефективної кількості модафінілу передують годинний інтервал, протягом якого не відбувається вивільнення істотної кількості лікарського засобу з лікарської форми.

В іншому варіанті здійснення даний винахід включає фармацевтичну композицію в єдиній лікарській формі, такий, що після введення єдина лікарська форма вивільняє першу ефективну кількість модафінілу, за якою іде годинний інтервал, протягом якого не відбувається істотного вивільнення лікарського засобу з лікарської форми, і після якого друга кількість модафінілу вивільняється з фармацевтичної композиції.

В іншому варіанті здійснення даний винахід включає фармацевтичну композицію в єдиній лікарській формі, такий, що після введення єдина лікарська форма може негайно вивільнити ефек-

тивну кількість модафінілу, а також забезпечити другу кількість модафінілу, яка вивільняється більш повільно, де вивільнення другої кількості модафінілу відбувається протягом заданого періоду часу, протягом якого рівень модафінілу в крові підтримується на загальному постійному рівні, зазвичай на мінімальному рівні або вище мінімального рівня, необхідного, щоб бути ефективним для лікування хвороби або стану, чутливого до модафінілу.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід включає метод зміни стану сонливості ссавців, таких як людина, за допомогою введення ссавцеві ефективної кількості модафінілу у лікарській формі з пролонгованим вивільненням згідно з даним винаходом.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід включає спосіб зміни стану сонливості ссавців, таких як людина, за допомогою введення ссавцеві ефективної кількості композиції за даним винаходом.

Короткий опис фігур

Фіг.1 показує профіль вивільнення модафінілу згідно з одним з варіантів втілення лікарської форми з пролонгованим вивільненням за даним винаходом.

Фіг.2 показує передбачений профіль концентрації модафінілу в плазмі крові згідно з одним з варіантів втілення лікарської форми з пролонгованим вивільненням за даним винаходом.

Фіг.3 показує профілі розчинності шести ілюстративних складів модафінілу.

Фіг.4 показує профілі розчинності трьох ілюстративних складів модафінілу.

Фіг.5 показує таблетку зі смугами, приготовану відповідно до даного винаходу.

Фіг.6 показує профіль розчинності ілюстративного складу модафінілу з Таблиці 1, у порівнянні з таблеткою зі смугами, що містить склад модафінілу з Таблиці 1.

Фіг.7 показує профіль розчинності ілюстративних складів модафінілу з уповільненим вивільненням у кислому середовищі.

Фіг.8 показує профіль розчинності ілюстративних складів модафінілу з уповільненим вивільненням у кислому середовищі.

Фіг.9 показує профіль розчинності "таблетованої капсули", "каплетти з гранулятом" і "таблетки з шарами", а також одношарової таблетки з уповільненим вивільненням.

Докладний опис

Як розкрито в даному описі і як використано в композиціях і способах згідно з даним винаходом, сполука модафінілу може включати рацемічну суміш і може бути, але необов'язково, кислою формою, такою як метаболічна кислота модафінілу або бензгідрилсульфінілоцтова кислота, сульфоновною формою, гідроксильованою формою, кон'югованою формою, такою як сполука модафінілу, кон'югована з білком, полісахаридом, глюкуронідом або сульфатом, або поліморфною формою, вона може включати сполуки, що містять ізостеричні замісники фенільної групи модафінілу та поліморфні зразки аналогів модафінілу, енантіомери або похідні аналогів і проліків. У переважних варі-

антах здійснення, сполука модафінілу є такою сполукою модафінілу, яка міститься у препараті Провігіл® (модафініл). Однак потрібно зазначити, що інші форми модафінілу також можуть бути придатними для використання у даному винаході, наприклад, стабілізований поліморф модафінілу, який є біоеквівалентом Провігіл® (модафінілу). Проліки відомі у даній галузі як сполуки, які перетворюються на активний засіб (модафініл) в організмі людини.

Відповідно до даного винаходу, модафініл може виготовлятися у лікарській формі з модифікованим вивільненням, такий як лікарська форма з пульсуючим вивільненням і/або лікарська форма з уповільненим вивільненням, як описано більш детально у нижченаведених розділах.

Лікарські форми модафінілу з пульсуючим вивільненням

В одному з варіантів здійснення, форма з пульсуючим вивільненням модафінілу за даним винаходом може включати активне ядро модафінілу, що має одне або декілька покриттів, що згадується тут як "вкрите ядро модафінілу". Вкрите ядро модафінілу також може бути використане у комбінації з кількістю модафінілу, придатною до негайного вивільнення, включаючи, без обмеження, Провігіл® (модафініл), як описано нижче.

В іншому варіанті здійснення даний винахід може включати кількість модафінілу, придатну для негайного вивільнення у комбінації з щонайменше другою кількістю модафінілу, складеною так, що друга кількість модафінілу має затримку перед початком вивільнення і вивільнення другої порції модафінілу може бути подовжене у часі. Такий варіант здійснення згадується тут як "пролонговане вивільнення модафінілу". Кожна з лікарських форм з пульсуючим вивільненням описана нижче.

А. Вкрите ядро модафінілу

В одному з варіантів здійснення, активне ядро лікарської форми за даним винаходом може включати інертну частинку, таку як комерційно доступну гранулу цукрової глазури. Кількість модафінілу в ядрі залежить від бажаної дози. У загальному випадку, ядро може містити від 5 до 90%, більш типово 5-60% ліків за масою, у перерахунку на загальну масу ядра. Фахівець у даній галузі здатний підібрати придатну кількість модафінілу для покриття або введення всередину ядра, для досягнення бажаної лікарської форми. Зазвичай вкрите ядро може включати 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 або приблизно 400 мг модафінілу.

Водне або фармацевтично прийнятне середовище розчинника може бути використане для приготування частинок ядра. Тип інертного зв'язувального агента, який використовується для зв'язування водорозчинного лікарського засобу з інертними частинками не є вирішальним, але зазвичай використовують водорозчинні або спирторозчинні зв'язувальні агенти. Зв'язувальні агенти, такі як полівінілпіролідон (ПВП), карбоксилцелюлози, поліетиленоксид, полісахариди, такі як декстран, кукурудзяний крохмаль, гідроксипропілметилцелюлоза ("ГПМЦ" за старою номенклатурою скорочень, нова скорочена назва "гіпромело-

за"), гідроксипропілцелюлоза, можуть бути використані для диспергування у воді в концентраціях від приблизно 0,5 до 5 масових %. Модафініл може бути присутнім у складі для покриття, у розчинній формі або може бути суспендований. Концентрація лікарського засобу може варіюватися від 10 до 30 масових % залежно від в'язкості покривного складу.

В одному з варіантів здійснення, активне ядро може бути приготоване шляхом грануляції або шляхом екструзії і сферонізації. Модафініл, зв'язувальний агент, такий як ПВП, полімер, що не є обов'язковим, який контролює швидкість розчинення, такий як ГПМЦ (або "гіпромелоза") з високою в'язкістю та інші, що не є обов'язковими, фармацевтично прийнятні наповнювачі (описані нижче) можуть бути змішані разом у високошвидкісному ножицевому грануляторі, такому як Fielder® гранулятор, або грануляторі з псевдозрідженим шаром, такому як Glatt GPCG гранулятор і гранульовані для утворення агломератів шляхом додавання/зрошування гранулюючої рідини, такої як вода або спирт і висушені. Волога маса може бути екструдована та сферонізована для отримання сферичних частинок (кульок) за допомогою екструдера. У цих варіантах здійснення вміст лікарського засобу може бути таким високим, як 90% за масою, у перерахунку на загальну масу екструдованого або гранульованого ядра.

Один з шарів мембрани, що вкриває частинку, яка містить лікарський засіб, може включати пластифікований ентросолюбильний полімер, у той час як інший шар може включати суміш водонерозчинного полімеру і пластифікованого диспергованого у воді/ентросолюбильного полімеру, в якому водонерозчинний полімер і диспергований у воді полімер можуть бути присутнім у масових відношеннях від 10:1 до 1:1, зазвичай близько від 4:1 до 1:1, і загальна маса покриттів дорівнює приблизно від 15 до 80 масових %, більш зазвичай, приблизно від 20 до 60 масових % у перерахунку на загальну масу лікарської форми, що складається з множини частинок.

Проміжна мембрана, що не є обов'язковою, що містить кислоту, може включати органічну кислоту, таку як фумарова кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, винна кислота, яблучна кислота та малеїнова кислота і зв'язувальний агент, такий як ПВП. Потрібно зазначити, що зазвичай використовуються водо- або спироторозчинні полімери. Маса цього кислотовмісного покриття дорівнює приблизно від 5 до 20%, у перерахунку на загальну масу вкритих частинок. Кислота у цій мембрані затримує розчинення ентросолюбильного полімеру у внутрішньому шарі, збільшуючи таким чином період затримки, а також знижуючи швидкість вивільнення активного інгредієнта з вкритої частинки. Склад зовнішнього шару полімерної мембрани, а також індивідуальна маса внутрішнього, проміжного і зовнішнього мембранних шарів може бути далі оптимізована для досягнення пульсуючого профілю вивільнення модафінілу, ґрунтуючись на передбачених *in vitro/in vivo* кореляціях. Відповідно, лікарська форма з пульсуючим вивільненням за даним винаходом може бути оп-

тимізована для вивільнення кількості модафінілу, переважно ефективною кількістю модафінілу, після визначеного заздалегідь періоду часу і/або у певній точці шлунково-кишкового тракту індивідуума, якому введена лікарська форма.

Характерні приклади ентросолюбильних полімерів, що використовуються у винаході, включають ефір целюлози та її похідних (ацетатфталат целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетат-сукцинат гідроксипропілметилцелюлози), полівініл ацетатфталат, рН-чутливий співполімер метакрилової кислоти і метилметакрилату, і шеллак. Ці полімери можуть використовуватися як сухі порошки або водні дисперсії. Деякими комерційно доступними матеріалами, які можуть використовуватися, є співполімери метакрилової кислоти, що продаються під торговою маркою Eudragit (L100, S100, L30D), що виробляються Rhom Pharma, Cellacelate (ацетатфталат целюлози) від Eastman Chemical Co., Aquateric (водна дисперсія ацетатфталату целюлози) від FMC Corp. і Acoat (водна дисперсія ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози) від Shin Etsu K.K.

Характерні приклади водонерозчинних полімерів, що використовуються у даному винаході, включають похідні целюлози (наприклад, етилцелюлозу), полівінілацетат (Kollicoat SR30D від BASF) нейтральні співполімери на основі етилакрилату та метилметакрилату, співполімери ефіру акрилової і метакрилової кислот з четвертинними амонієвими групами, такі як Eudragit NE, RS, RS30D, RL або RL30D, і подібні.

Як ентросолюбильні, так і водонерозчинні полімери, що використовуються для формування мембран, зазвичай пластифікуються. Характерні приклади пластифікаторів, які можуть бути використані для пластифікації мембран, включають триацетин, трибутилцитрат, триетилцитрат, ацетил три-*n*-бутилцитрат діетилфталат, рицинова олія, дибутилсебацінат, ацетиловані моногліцериди та подібні, або їх суміші. Пластифікатор може міститися у кількості приблизно від 3 до 30 мас. %, більш зазвичай, приблизно від 10 до 25 мас. %, у перерахунку на полімер. Тип пластифікатора та його вміст залежить від полімеру або полімерів і від природи покривної системи, (наприклад, водної або основаної на розчиннику, основаної на розчині або дисперсії і цілком твердої).

Взагалі бажано заґрунтувати поверхню частинки перед нанесенням мембранних покриттів з пульсуючим вивільненням або розділити різні мембранні шари тонкою плівкою гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ або гіпромелози) (Opadry Clear®). Незважаючи на те, що зазвичай використовується ГПМЦ (або гіпромелоза), інші ґрунтовки, такі як гідроксипропілцелюлоза (HPC), також можуть бути використані.

Мембранні покриття можуть бути нанесені на ядро, використовуючи будь-якої з технологій формування покриттів, які зазвичай застосовуються у фармацевтичній індустрії, але найбільш придатним є покриття, що наноситься у псевдозрідженому шарі.

Даний винахід також передбачає спосіб виготовлення лікарської форми з пульсуючим вивіль-

ненням, регульованим за часом, що включає наступні кроки:

1) покривання інертної частинки, такої як частинка цукрової глазурі (цукрова сфера), лікарським засобом і полімерним зв'язувальним агентом або виготовлення частинки, що містить лікарський засіб за допомогою грануляції і/або екструзії/сферонізації для формування частинки активного лікарського засобу;

2) покривання вищезазначеної частинки активного лікарського засобу пластифікованим ентérosолюбільним покриттям, яке формує пластифіковану ентérosолюбільну частинку лікарського засобу;

3) покривання вищезазначеної пластифікованої ентérosолюбільної частинки лікарського засобу сумішшю водонерозчинного полімеру та ентérosолюбільного полімеру.

У даному винаході друга і третя операції можуть бути взаємозамінні, і ця характеристика надає додаткову гнучкість у модулюванні профілю вивільнення з частинки лікарського засобу. Інше доповнення, що розширює рамки даного винаходу, полягає у можливості застосування мембрани, що містить органічну кислоту (таку як фумарова або бурштинова кислоти), між другою і третьою операціями покривання для подальшого модулювання періоду затримки і профілю вивільнення лікарського засобу з частинки. Лікарські форми, що включають до складу, вкриті мультишарами частинки, що містять лікарський засіб, відповідно до винаходу можуть мати різноманітні форми.

В одному з варіантів здійснення склад може використовувати просту форму макрочастинки для забезпечення пульсуючого вивільнення лікарського засобу, що контролюється за часом протягом декількох годин після орального застосування або для націлювання у конкретні ділянки всмоктування. В іншому варіанті здійснення лікарські форми, що включають вкриті мультишарами частинки, що містять лікарський засіб, відповідно до винаходу можуть бути об'єднані в композитну лікарську форму з кількістю модафінілу, придатною для негайного вивільнення (наприклад, у желатиновій капсулі), забезпечуючи таким чином композитну лікарську форму, що містить як порцію модафінілу для негайного вивільнення, так і порцію модафінілу для пульсуючого вивільнення, яке контролюється за часом.

Оскільки можлива порція модафінілу для негайного вивільнення та порція модафінілу вкритого ядра можуть кожна включати приблизно 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 або приблизно 400 мг модафінілу, то лікарська форма з вкритим ядром за даним винаходом може містити приблизно від 10 до 800 мг модафінілу.

Б. Лікарські форми модафінілу з пролонгованим вивільненням

У ще одному варіанті здійснення, лікарська форма модафінілу, здатна до забезпечення щонайменше бімодального профілю модафінілу в крові (наприклад, профілю, показаного на Фіг.2) може бути передбачена. Зокрема, даний винахід може включати лікарську форму, де лікарська форма містить щонайменше одну порцію модафінілу,

придатного для негайного вивільнення, і другу кількість модафінілу, придатного для пролонгованого вивільнення.

У такому варіанті здійснення, і як показано на Фіг.1, перша порція модафінілу вивільняється негайно, як показано вертикальним стовпчиком при годині 1 на Фіг.1. Зокрема, протягом першої години після введення порція модафінілу (наприклад, 100 мг, як показано на Фіг.1) може бути вивільнена з лікарської форми за даним винаходом. Також як показано на Фіг.1, існує перехідний часовий період, протягом якого модафініл 1) істотним чином не вивільняється, і/або 2) не здатний до потрапляння у кровотік і/або 3) не стає біодоступним з другої порції введенного модафінілу, як показано відсутністю стовпців розчинності у години 2 і 3 на Фіг.1. Однак після приблизно від 0 до 3 годин, більш переважно, після 4 годин, додатковий модафініл може бути вивільнений з лікарської форми за даним винаходом, і вивільнення другої порції може продовжуватися приблизно від 3 до 12 годин або довше після первинного введення.

Вивільнення другої порції модафінілу відбувається за тривалий період часу, як показано вертикальними стовпчиками на Фіг.1, протягом від 4 до 10 годин, і зазвичай відбувається після періоду затримки, протягом якого модафініл не вивільняється. Відповідно, такі лікарські форми, які можуть мати затримку перед початком вивільнення кількості модафінілу, переважно ефективної кількості модафінілу, відносять тут до лікарських форм або складів з "пролонгованим вивільненням". Такі лікарські форми можуть застосовуватися окремо або у комбінації з іншими лікарськими формами.

Дія таких лікарських форм або композицій за даним винаходом на рівень у крові може бути описана з посиланням на Фіг.1 і 2. По відношенню до модафінілу зазвичай бажано, щоб рівень модафінілу в крові збільшився щонайменше приблизно до 2 мкг/мл. Ця концентрація у крові відповідає кількості модафінілу, який біодоступний після негайного вивільнення модафінілу у першу годину після застосування, як показано на Фіг.1 і описано вище. Однак після приблизно від 2 до 4 годин рівень модафінілу в крові може знизитися і у деяких прикладах знизитися нижче бажаних рівнів, як показано на Фіг.2. Даний винахід розроблено таким чином, що друга порція модафінілу може вводитися в кровотік зазвичай після того, як вивільнилася порція модафінілу, що вивільняється негайно і, у деяких переважних варіантах здійснення, після того, як рівень модафінілу в крові починає знижуватися, таким чином, бажано збільшуючи і/або підтримуючи рівень в крові приблизно 2 мкг/мл або вище без необхідності застосовувати другу дозу модафінілу.

Відповідно, в одному з варіантів здійснення даного винаходу перша порція модафінілу може мати первинний фармакокінетичний профіль, який, по суті, відповідає профілю комерційно доступних форм модафінілу, зокрема, препарату Провігил® (модафініл). Таким чином, даний винахід може включати приблизно 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 275, 300 або приблизно 400 мг модафінілу, що має профіль негайного вивільнення.

Порція з негайним вивільненням може містити модафініл, зазвичай приблизно від 60 до 90% за масою порції з негайним вивільненням. Наповнювачі та інші ексципієнти можуть відповідати за кінцевий масовий процент. В особливо переважних варіантах здійснення для використання з пролонгованими лікарськими формами за даним винаходом, порція для негайного вивільнення містить близько 79,9% модафінілу, 9,9% лактози моногідрату, 5% полівінілпіролідіду 90, 5% Ac-Di-Sol® (зшити натрійкарбоксиметилцелюлоза) і 0,5% за масою стеарату магнію.

У деяких варіантах здійснення модафініл, що негайно вивільняється, може бути модафінілом, описаним у Патенті США № RE 37,516, вміст якого включений сюди за допомогою посилання. Склад для негайного вивільнення може бути об'єднаний з певною кількістю складу з пролонгованим вивільненням модафінілу, описаним далі нижче, і потім об'єднаний у лікарську форму, таку як желатинова капсула, переважно у тверду желатинову капсулу, формуючи, таким чином, композитну лікарську форму.

Нижче описана композиція з пролонгованим

вивільненням модафінілу для використання у лікарських формах, придатних для застосування пацієнтом.

Б1. Склади, придатні для відстроченого пролонгованого вивільнення

Деякі склади модафінілу, які можуть показувати відстрочене пролонговане вивільнення, описані у Таблиці 1.

Як показано у Таблиці 1, модафініл може бути сполучений з поліспиртами, такими як маніт, коагулянтами, такими як Роіуох® коагулянт, і мастильними речовинами, такими як стеаринова кислота, даючи грануляти, які можуть забезпечувати композиції модафінілу з пролонгованим вивільненням. У деяких варіантах здійснення даного винаходу порція лікарської форми з пролонгованим вивільненням за даним винаходом може включати приблизно 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 275, 300 або приблизно 400 мг модафінілу. У деяких особливих варіантах здійснення, описаних у Таблиці 1 нижче, 100 мг модафінілу може бути використано, доводячи, таким чином, загальну масу складу з пролонгованим вивільненням до 150 мг.

Таблиця 1

Склади з пролонговою дією								
	Формула 1	Формула 2	Формула 3	Формула 4	Формула 5	Формула 6	Формула 8	Формула 9
Модафініл	66,7%	66,7%	66,7%	66,7%	66,7%	66,7%	66,7%	72,0%
Маніт	18,3%	20,3%	22,3%	24,3%	26,3%	28,3%	13,0%	13,0%
Роіуох® коагулянт	13,0%	11,0%	9,0%	7,0%	5,0%	3,0%	13,0%	13,0%
Стеаринова кислота	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%
Avicel® PH200	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5,3%	0%
Разом	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

З використанням складів, описаних вище, можуть бути створені таблетки, пілюлі та інші лікарські форми зі складами з пролонгованим вивільненням, використовуючи стандартні методи, включаючи, без обмеження, методи капсулювання. Однак потрібно зазначити, що такі лікарські форми зазвичай показують профілі з уповільненим вивільненням у крові, наприклад, лікарські форми, що негайно вивільняють модафініл після прийому і продовжують вивільняти модафініл з плином часу, як показано на Фіг.3 і 4. Ці композиції також можуть бути перетворені на лікарську форму і можуть показувати пролонговані профілі, вивільняючи модафініл за період від 3 до 12 годин, зазвичай від 4 до 12 годин, більш зазвичай 6-12 годин після прийому.

Лікарські форми, сформовані з композицій, описаних у Таблиці 1, можуть, але не обов'язково, бути вкриті базовим покриттям, для ізолювання таблетки для подальшої обробки. Придатні ізолюючі засоби включають, без обмеження, ГПМЦ (або гіпромелозу), ГПЦ, ПЕГ і їх комбінації.

Таким чином, лікарські форми, створені з композицій, приготованих відповідно до опису, викладеного вище у Таблиці 1, зазвичай характеризуються профілем з уповільненим вивільненням і можуть також бути використані для виготовлення

інших лікарських форм з модифікованим вивільненням модафінілу, включаючи, без обмеження, інші лікарські форми, включаючи, без обмеження, лікарські форми з уповільненим вивільненням у вигляді таблетованої капсули, каплет з гранулятом і таблетки з шарами, які далі описані нижче. Однак для цілей даного винаходу переважно, щоб композиції модафінілу, які показують пролонговане вивільнення, були б приготовані відповідно до опису, викладеного вище в таблиці 1.

Як показано шляхом порівняння розчинності композицій, вироблених відповідно до опису, викладеного у Таблиці 1 (розчинність була тестована в 0,1 N HCl), де розчинність складів згодом викладена на Фіг.3 і 4, у міру того як збільшується масовий процент поліолу і коагулянту, також збільшується затримка у часі перед початком вивільнення модафінілу. Як також показано на Фіг.4, коли збільшується кількість модафінілу і/або кількість целюлозного компонента (тобто Avicel PH200) вплив на вивільнення модафінілу може бути мінімальним по відношенню до складу 1, наведеного і описаного у Таблиці 1.

Відповідно, для того, щоб далі сповільнити вивільнення модафінілу і, у деяких варіантах здійснення, запобігти вивільненню модафінілу в період часу зазвичай від 0,5 до 4 годин після введення,

лікарська форма модафінілу і, переважно, лікарська форма, що містить композицію, охарактеризовану у Таблиці 1, може бути нанесена однією або декількома смугами з одного або декількох полімерних матеріалів, як описано більш детально нижче.

Б2. Смуги полімерних матеріалів

У тих варіантах здійснення даного винаходу, де лікарська форма модафінілу наноситься смугами, переважно оперізувальними смугами, смуги полімерних матеріалів можуть бути зроблені з будь-якого полімерного матеріалу, переважно з відносно нерозчинного полімерного матеріалу і, більш переважно, з того, який не руйнує тканини і не деградує протягом періоду диспергування. Типові нерозчинні полімери включають водонерозчинні полімери, наведені тут вище.

У таких варіантах здійснення кількість смуг, розташування і товщина можуть контролювати швидкість вивільнення модафінілу. У даному винаході проміжок у 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 і 3 мм може бути присутнім між смугами, якщо використовується декілька смуг. Кожна смуга може бути в 0,5, 1,0, 1,5 або 2,0 мм шириною і мати товщину від приблизно 0,1 до 100 мкм, більш зазвичай, від 0,1 до 50 мкм і, у деяких переважних варіантах здійснення, від 0,1 до 20 мкм.

Як показано на Фіг.5, в одному з варіантів здійснення даного винаходу, каплету, сформовану зі складу F1, описаного вище, має на собі дві оперізувальні полімерні смуги. Кожна смуга 20 і 30 має ширину приблизно 1 мм і проміжок 40 між ними в 2 мм.

Розчинення каплету зі смугами проводилося таким самим чином, як описано 1 вище (тобто в 0,1N HCl). Розчинення каплету зі смугами складу F1 по відношенню і до каплету складу F1 без полімерних смуг показано на Фіг.6. Як показано на Фіг.6, склад зі смугами далі уповільнює вивільнення модафінілу і подовжує період часу, протягом якого модафініл може вивільнятися і/або вводиться у кровотік, і/або робиться біодоступним. У деяких варіантах здійснення смуги можуть затримати початок вивільнення модафінілу таким чином, що з'явиться період затримки (що також згадується як "затримка початку" або "затримане (відстрочене) вивільнення"), протягом якого модафініл не вивільняється. Зазвичай затримка початку вивільнення модафінілу може бути від 0 до 4 годин, більш зазвичай від 0,5 до 4 годин і, у деяких варіантах здійснення, від 1 до 2 годин після введення.

Щоб далі затримати початок вивільнення модафінілу з лікарської форми зі смугами, лікарська форма зі смугами може бути вкрита, але не обов'язково, ентросолюбільним покриттям. Придатні ентросолюбільні покриття доступні у готовому вигляді фахівцям у цій галузі і включають, без обмеження, Eudragit L30D-55 і ПЕГ, придатні покриття викладені у відношенні до вкритого плівкою ядра модафінілу вище, а також один або декілька полімерів, викладених у Таблиці 2 нижче. Ентросолюбільні покриття можуть також включати інші домішки, такі як тальк. Лікарська форма зі смугами може бути вкрита на рівні приблизно від 2 до 10 мкг/см², зазвичай приблизно 7 мкг/см². У пере-

важному варіанті здійснення, ентросолюбільне покриття затримує початок вивільнення модафінілу таким чином, що після застосування лікарської форми з'являється час, протягом якого модафініл не вивільняється. Зазвичай після покриття придатним ентросолюбільним покриттям, затримка початку вивільнення модафінілу з вкритої лікарської форми зі смугами (наприклад, з ентросолюбільно вкритої каплету зі смугами) може складати від 0,5 до 4 годин, більш зазвичай від 1 до 2 годин.

Відповідно, у деяких варіантах здійснення даного винаходу, доза модафінілу для негайного вивільнення та ентросолюбільно вкрита каплету зі смугами можуть бути об'єднані, використовуючи придатний метод, в єдиній композитній лікарській формі (наприклад, в єдиній желатиновій капсулі). Оскільки порція для негайного вивільнення і порція з пролонгованим вивільненням можуть кожна включати приблизно 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 або приблизно 400 мг модафінілу, то композитна лікарська форма з пролонгованим вивільненням за даним винаходом може містити приблизно від 10 до 800 мг модафінілу. Такі лікарські форми можуть давати профілі модафінілу, аналогічні профілю, наведеному на Фіг.2.

Лікарські форми модафінілу з уповільненим вивільненням

У доповнення до складів з пролонгованим вивільненням, описаним вище, які можуть включати тип складів з уповільненим вивільненням, інші придатні варіанти здійснення складів з уповільненим вивільненням модафінілу описані тут нижче. Кожний з композитних складів, описаних нижче, включає щонайменше склад з негайним вивільненням і склад з уповільненим вивільненням (що описується нижче). Відповідно, у даному винаході варіанти здійснення лікарських форм, що згадуються як форми "з уповільненим вивільненням", зазвичай не показують затримки початку вивільнення модафінілу, такі лікарські форми також дійсно не характеризуються значним тимчасовим періодом після введення лікарської форми, протягом якого лікарський засіб не стає біодоступним.

В одному з варіантів здійснення, що відноситься до "таблетованої капсули", даний винахід може включати капсулу, яка містить першу порцію модафінілу у вигляді таблетки, що складена для негайного вивільнення і щонайменше другу порцію, у формі таблетки, яка призначена для уповільненого вивільнення.

В іншому варіанті здійснення, що відноситься до "каплету з гранулятом", даний винахід може включати капсулу або каплету, що містить першу порцію грануляту модафінілу, який складений для негайного вивільнення і щонайменше другу порцію, що може бути у формі таблетки, яка призначена для уповільненого вивільнення.

У ще одному варіанті здійснення, що відноситься до "таблетки з шарами", даний винахід може включати таблетку, яка має два або декілька шарів. У такому варіанті здійснення таблетка може містити модафініл, який призначений для негайного вивільнення. Цей варіант здійснення може також включати другий шар модафінілу, який приз-

начений для уповільненого вивільнення.

Кожний з вищеописаних варіантів здійснення буде описаний більш детально у розділах з С1 по С3. Далі, кожний з описаних вище варіантів здійснення може містити приблизно 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 або 400 мг або більше загального модафінілу у першій порції (порції для негайного вивільнення) і додаткову кількість 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 або 400 мг або більше модафінілу у другій порції. Таким чином, композитна лікарська форма з уповільненим вивільненням даного винаходу може включати приблизно від 10 до 800 мг модафінілу або більше.

С1. Таблетована капсула

У варіанті здійснення "таблетована капсула" даного винаходу таблетована капсула містить кількість модафінілу, придатну для негайного вивільнення після прийому і щонайменше другу порцію модафінілу, яка може продовжити вивільнення модафінілу на 6-12 годин після прийому таблетованої капсули.

У цьому варіанті здійснення даного винаходу щонайменше 50-95% модафінілу знаходиться у складі для негайного вивільнення, у таблетованій формі і може являти собою Провігіл® (модафініл). Переважно, щоб щонайменше приблизно 80% таблетованої капсули включало композицію модафінілу, придатну для негайного вивільнення. Хоча залишок за масою таблетованої капсули даного варіанту здійснення може включати склад для уповільненого вивільнення модафінілу, деталізований вище в Таблиці 1, з посиланням на склад з "пульсуючим вивільненням", переважно, щоб таблетована капсула включала порцію складу модафінілу з уповільненим вивільненням, який описаний нижче у розділі С4.

Таблетка, що містить склад з постійним вивільненням модафінілу, і таблетка з уповільненим вивільненням можуть бути об'єднані в єдину лікарську форму, наприклад, желатинову капсулу, за допомогою відповідного методу.

С2. Каплетта з гранулятом

Один з варіантів даного винаходу включає каплету з гранулятом, в якій щонайменше 50-95% модафінілу знаходиться у складі для негайного вивільнення і може бути гранулятом (який відрізняється від таблетки) Провігіла® (модафінілу). Переважно, щоб щонайменше приблизно 80% каплетти з гранулятом включало композицію модафінілу, придатну для негайного вивільнення у гранульованій формі, що зазвичай міститься в окремій каплеті. Хоча залишок за масою гранульованої каплетти згідно з даним варіантом здійснення може включати склад модафінілу для уповільненого вивільнення, деталізований вище у Таблиці 1 з посиланням на склад з "пульсуючим вивільненням", переважно, щоб гранульована каплетта включала порцію складу модафінілу з уповільне-

ним вивільненням, який описаний нижче у розділі С4.

Каплетта, що містить склад модафінілу з постійним вивільненням, і склад з уповільненим вивільненням можуть бути об'єднані в єдину лікарську форму, наприклад, желатинову капсулу, за допомогою відомого методу.

С3. Таблетка з шарами

У варіанті здійснення "таблетка з шарами" даного винаходу, таблетка з шарами містить кількість модафінілу, придатну для негайного вивільнення після прийому і щонайменше другу порцію модафінілу, яка може негайно забезпечити кількість модафінілу на 6-12 годин після прийому таблетованої капсули.

У цьому варіанті здійснення даного винаходу щонайменше 50-95% модафінілу знаходиться у складі для негайного вивільнення і може являти собою Провігіл® (модафініл). Переважно, щоб щонайменше приблизно 80% таблетки з шарами включало композицію, придатну для негайного вивільнення модафінілу. Хоча залишок за масою таблетованої капсули даного варіанту здійснення може включати склад модафінілу для уповільненого вивільнення, деталізований вище у Таблиці 1 з посиланням на склад з "пульсуючим вивільненням", переважно, щоб таблетка з шарами включала порцію складу модафінілу з уповільненим вивільненням, який описаний нижче у розділі С4.

Два склади можуть бути об'єднані за допомогою відповідного методу, наприклад у таблетуючому пресі, так, що після обробки кінцева лікарська форма мала два або декілька шарів щонайменше перший шар, що містить склад з постійним вивільненням модафінілу, і другий шар, що містить склад з уповільненим вивільненням.

С4. Склад з уповільненим вивільненням

Як відмічалось вище, кожний зі складів з уповільненим вивільненням включає кількість модафінілу, складену таким чином, щоб вивільняти модафініл протягом періоду від 4 до 12 годин, зазвичай від 6 до 12 годин. Хоча склади, описані у Таблиці 1, і навпаки, переважно, щоб склади, описані у цьому розділі нижче були використані для виготовлення складів з уповільненим вивільненням за даним винаходом.

Як відмічалось вище, склад з уповільненим вивільненням за даним винаходом може включати кількість модафінілу зазвичай приблизно 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 або 400 мг. Зазвичай склад з уповільненим вивільненням додатково містить щонайменше один придатний полімер, включаючи, без обмеження, один або декілька полімерів, описаних у Таблиці 2 нижче, в якій також в крайній правій колонці описані масові проценти.

Таблиця 2

Полімер	Тип	Рівень (%)
Eudragit PSPO PLPO NE30D-суспензія*	Акрилат-метакрилатні полімери Нерозчинний, з високою проникністю Нерозчинний, з низькою проникністю Нерозчинний, проникний	10 10,15,30 20
Carbopol 971P 934P 974P	Зшиті полімери поліакрилової кислоти Слабкозшитий, повільне вивільнення в SGF Сильнозшитий, вивільнення через GIT Жорсткозшитий, швидке вивільнення лікарського засобу у SIF	10,15 10 10,20
Methocel K4M*	Водорозчинний ГПМЦ, в'язкість: 4000 міліпаскаль-секунда	15,18,30
Methocel: Avicel K4M K100M K15M K4M*	Водорозчинний: нерозчинний MCC K4M, в'язкість: 4000 міліпаскаль-секунда K100M, в'язкість: 100000 міліпаскаль-секунда K15M, в'язкість: 15000 міліпаскаль-секунда	10, 14, 14.5, 15,16.5, 18, 30 5 10 7,10,12
Polyox Коагулянт WSRN301 WSRN60K	Водорозчинний, Полі(етиленоксид) полімер MW: 5000000 MW: 4000000 MW: 2000000	5,8,9,9.5,10,20 10, 12.5,15,20 20, 30, 40
Keltone HVCR	Альгінатна сіль Висока в'язкість	10
Етилцелюлоза Ethocel 100FP	Водонерозчинна етилцелюлоза Розмір частинок 40 мкм	5-15
Kolidon SR	80% Полівінілацетату і 20% повідону, Частково розчинний у воді	20

Потрібно зазначити, що полімери, відмічені "*" можуть додаватися як вологий гранулят.

Наповнювачі включають без обмежень, лактозу і дикальцій фосфат, а мастильні засоби включають, без обмежень, стеарат магнію.

У деяких варіантах здійснення модафінілу може міститися у кількості приблизно від 20% до 30%, від 30% до 60% або 70% за масою композиції з уповільненим вивільненням. Залишком за масою композиції можуть бути наповнювачі, мастильні засоби і полімери, описані вище. У переважних варіантах здійснення полімер може представляти від 5% до 20% за масою композиції з уповільненим вивільненням, більш переважно, від 7% до 10% або від 10% до 16,5%. У найбільш переважних варіантах здійснення, полімер є целюлозним полімером, наприклад, Methocel K4M, і його процент дорівнює приблизно 10% за масою. Склад з уповільненим вивільненням може бути виготовлений шляхом безпосереднього пресування вологого гранулята.

Фіг.7 і 8 показують профілі розчинення тільки різних таблеток з уповільненим вивільненням окремо. Таблетки з уповільненим вивільненням були приготовані зі складу з уповільненим вивільненням, що має загальну масу 100 мг, а загальна маса таблетки становила 250 мг. Фіг.7 показує розчинення таблетки, приготованої прямим пресуванням, а Фіг.8 показує розчинення таблетки, приготованої з вологого гранулята. Обидва склади

були приготовані відповідно до того, як указано в даному описі.

Профілі розчинності таблетованої капсули, каплетти з гранулятом і таблетки з шарами, і склади з уповільненим вивільненням, використані для них, показані на Фіг.9. Лікарські форми включають порцію для негайного вивільнення і порцію для уповільненого вивільнення. Порція для уповільненого вивільнення містить Methocel K4M як полімер від 7 до 16,5% за масою порції для уповільненого вивільнення. Як показано на Фіг.9, варіант здійснення "таблетована капсула" розчиняється більш швидко за показаний період часу, у той час як сам склад з уповільненим вивільненням розчиняється найбільш повільно.

Експієнти та інші інгредієнти

Хоча склади і методи, розкриті тут, були описані у світлі певних варіантів здійснення, зрозуміло, що описані тут лікарські форми модафінілу можуть застосовуватися орально, наприклад, з інертним розчинником або їстівними носіями, що асимілюються. Композиції можуть також бути взяті у желатинову капсулу з твердою або м'якою оболонкою, спресовані у таблетки або включені до складу дієтичного харчування. Такі композиції і препарати повинні містити щонайменше 0,1% активної сполуки. Процент композицій або препаратів може, зазвичай, варіюватися і може бути між 2 і 60% від маси одиниці.

Таблетки, каплетти, капсули і тому подібне мо-

жуть також містити будь-яке з наступного: зв'язувальний агент, такий як трагакантова камедь, гумі-арабік, кукурудзяний крохмаль або желатин; наповнювачі, такі як дикальцій фосфат, розпушувальні агенти, такі як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінова кислота і тому подібне; мастильні засоби, такі як стеарат магнію, і підсолоджувачі, такі як сахароза, лактоза або сахарин, можуть бути додані, також як і ароматизатори, такі як перцева м'ята, вінтергренове масло або вишневий ароматизатор, наприклад. Коли лікарська форма є капсулою, вона може також містити у доповнення до матеріалів вищезгаданого типу, рідкий носій. Різноманітні інші матеріали можуть бути присутнім як покриття, або щоб іншим чином модифікувати фізичну форму лікарської форми. Наприклад, таблетки, каплетти або капсули можуть бути вкриті шелаком або цукром, або ними обомо. Сироп або еліксир можуть містити активні компоненти, сахарозу як підсолоджувач і метил- і пропілпарабени як консервуючі агенти, барвник і смаковий агент, такий як смак вишні або апельсина. Зазвичай, будь-який матеріал, що використовується для приготування лікарської форми, повинен бути фармацевтично чистим і істотним чином не токсичним у кількостях, що використовуються. У доповнення до цього, активні речовини можуть бути об'єднані в препарати або складі з уповільненням вивільненням.

У деяких варіантах здійснення, до складу додаються розпушувальні засоби для того, щоб допомогти всій або частині лікарської форми розділитися після вживання, вивільняючи, таким чином щонайменше порцію активних інгредієнтів. Деякі звичайні розпушувальні засоби включають деякі похідні модифікованої целюлози, такі як натрій кроскармелоза та інші похідні модифікованого крохмалю, такі як крохмальгліколят натрію. Фахівцві в даній галузі також зрозуміло, що інші інгредієнти, зв'язувальні агенти і мастильні засоби можуть далі впливати на профіль розчинення лікарської форми.

Далі, поверхнево-активні речовини, такі як іонні, неіонні і/або поверхнево-активні речовини солей жовчної кислоти, також можуть бути включені до даного виноходу. Аніонні поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються, алкілсульфат натрію (лаурил сульфат® натрію), а також похідні сульфосукцинату такі як докюзат натрію. Неіонні поверхнево-активні речовини включають, без обмеження, ефіри жирних кислот поліоксіетиленсорбітану (полісорбати), такі як Твін 20®, Твін 80®, Твін 40®, Спан 20®, ефіри жирних кислот поліетиленгліколей, такі як Gelucire 44/14®, Gelucire 50/13®, насичені полігліколізовані (включаючи моно-, ди- і три-) гліцериди, моногліцериди з середньою довжиною ланцюга (від 6 до 10 атомів вуглецю), такі як гліцерилмонокаприлат (Imwitor 308), гліцерил монокапроат (Capmul MCM C-8®), гліцерилкаприлат/капрат (Capmul MCM®), поліоксіетилен гліцерилкаприлат і поліоксіетилен гліцерилкапроат (Labrasol), ефіри жирних кислот тригліцеридів з середньою довжиною ланцюга, такі як гліцерилтрикапрат і гліцерилтрикаприлат (Migliol 612), блокспівполімери етиленоксиду і

пропіленоксиду, поліоксіетилен-поліоксіпропілен блокспівполімери, 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®), поліоксил стеарат-поліоксильована(40) стеаринова кислота (Myrj 52®), етоксильована рицинова олія-поліетоксильована(60)гідрогенована рицинова олія (Cremophor EL®), етоксильована гідростеаринова кислота-поліетиленгліколь 660 гідроксистеарат (Solutol® HS 15), алкілові ефіри поліоксіетилену (довжиною від 12 до 18 атомів вуглецю), такі як поліокси 20 цетостеариловий ефір (Atlas G-3713®), поліокси 10 олеїловий ефір (Бридж 96®, Бридж 97®, Oleth 10®), поліетиленгліколевий ефір (Тритон X-100®, Тритон X-114®, Тритон X-405®, Тритон N-101®) і лецитини, такі як фосфоліпіди (диміристоїл DL-альфа-фосфатидилхолін). Поверхнево-активні речовини солей жовчної кислоти включають, без обмеження, діоксихолеву кислоту, натрій діоксихолат, холеву кислоту, натрій таурохолат.

Композиції і способи за даним винаходом також можуть бути сполучені з ефективними кількостями інших фармацевтичних інгредієнтів, включаючи, без обмеження, фармацевтичні інгредієнти, придатні при лікуванні нейрологічних порушень. Придатні фармацевтичні інгредієнти включають антидепресанти. Придатні антидепресанти включають, без обмеження, трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну, інгібітори зворотного захоплення норадреналіну, інгібітори зворотного захоплення допаміну, серотоніну і норадреналіну, інгібітори моноаміноксидази, включаючи оборотні інгібітори моноаміноксидази типу А.

У певних варіантах здійснення відповідний антидепресант може включати, без обмеження, один або декілька наступних антидепресантів: адатансерин гідрохлорид; адиназолам; адиназолам мезилат; алапрокат; алетамін гідрохлорид; амедалін гідрохлорид; амітриптилін гідрохлорид; амоксапін; аптазапін малеат; азалоксан фумарат; азепаїдол; азіпрамін гідрохлорид; біпенарнол гідрохлорид; бупропіон гідрохлорид; бутацетин; бутриптилін гідрохлорид; кароксазон; картазолат; циклазіндол; цидоксепін гідрохлорид; цилобамін мезилат; циталіпрам; клодазон гідрохлорид; кломіпрамін гідрохлорид; котинін фумарат; цикліндол; ципенамін гідрохлорид; ципродідол гідрохлорид; ципроксимід; даледалін тозилат; дапоксетин гідрохлорид; дазадрол малеат; дазепініл гідрохлорид; дезипрамін гідрохлорид; дексамізол; дексимафен; дибензепін гідрохлорид; діоксадрол гідрохлорид; дотіепін гідрохлорид; доксепін гідрохлорид; дулоксетин гідрохлорид; екланамін малеат; енципрат; етоперидон гідрохлорид; фантридон гідрохлорид; феметозол гідрохлорид; фенметрамід; фезоламін фумарат; флуотрацен гідрохлорид; флуоксетин; флуоксетин гідрохлорид; флупароксан гідрохлорид; гамфексин; гуаноксифен сульфат; імафен гідрохлорид; імілоксан гідрохлорид; іміпрамін гідрохлорид; інделоксазин гідрохлорид; інтриптилін гідрохлорид; іприндол; ізокарбоксазид; кетипрамін

фумарат; лофепрамін гідрохлорид; лорталамін; мапротилін; мапротилін гідрохлорид; мелітрацен гідрохлорид; мілацемід гідрохлорид; мінаприн гідрохлорид; міртазапін; моклобемід; модалін сульфат; напактадин гідрохлорид; напамезол гідрохлорид; нефазодон гідрохлорид; нізоксетин; нітрафудам гідрохлорид; номіфензин малеат; нор-триптилін гідрохлорид; октриптилін фосфат; опіпрамол гідрохлорид; оксапротилін гідрохлорид; оксипертин; пароксетин; фенелзин сульфат; пірандамін гідрохлорид; пізотилін; придефін гідрохлорид; пролінтан гідрохлорид; протриптилін гідрохлорид; квіпазин малеат; роліциприн; сепроксетин гідрохлорид; сертралін гідрохлорид; сибутрамін гідрохлорид; сульпірид; суритозол; таметралін гідрохлорид; тампрамін фумарат; тандамін гідрохлорид; тіацезим гідрохлорид; тозалінон; томоксетин гідрохлорид; тразодон гідрохлорид; требензомін гідрохлорид; триміпрамін; триміпрамін малеат; венлафаксин гідрохлорид; вілоксазин гідрохлорид; зимельдин гідрохлорид; зометапін.

У певних варіантах здійснення антидепресант включає циталіпрам, флуоксетин, флуоксетин гідрохлорид, пароксетин, пароксетин гідрохлорид і/або кломіпрамін гідрохлорид, переважно циталіпрам, пароксетин, флуоксетин і флуоксетин гідрохлорид, найбільш переважно, циталіпрам.

Інші лікарські засоби, які корисні у лікуванні депресивних порушень, наприклад, тіагабін також можуть бути використані у комбінації з цим винаходом.

Склади і застосування

Відповідна доза для модафінілу знаходиться між 10 мг і 1000 мг модафінілу, більш зазвичай, між 15 мг і 800 мг модафінілу. Особливо використовувати дозові кількості модафінілу включають, без обмеження, 100 і 200 мг модафінілу. Переважно, щоб модафініл мав певний розмір частинок, де 95% частинок менше або дорівнює приблизно 200 мкм.

Фармацевтична композиція, описана тут, найбільш переважно застосовується орально у формі, що включає носій наприклад, таблетка, капсула, порошок, каплетта, рідина/суспензія або емульсія. Носій для введення може включати фармацевтично прийнятний носій. Носій може включати агенти, які сприяють розчиненню, адсорбції, смаку, кольору або текстурі носія його вмісту.

Носій за винаходом може включати +/- 10-15% частинок модафінілу, завдяки факторам, таким як відхилення при виробництві та очікуваний термін зберігання модафінілу. Наприклад, носій, помічений, як такий, що містять 50 мг модафінілу, може бути спочатку приготований з, наприклад, 55 або 58 мг модафінілу, з очікуванням, що після одного місяця або двох років зберігання, активна кількість модафінілу там знизиться. Носії, приготовані з такою корекцією, для того, щоб компенсувати очікувану деградацію лікарського засобу, входять до обсягу цього винаходу.

У лікарських формах за даним винаходом загальна кількість модафінілу може бути від 15 до 600 мг, і в інших варіантах здійснення, загальна кількість модафінілу у лікарській формі може бути

щонайменше приблизно від 50 до 600 мг. У переважних варіантах здійснення лікарські форми містять 100 мг або 200 мг модафінілу.

В одному з варіантів здійснення, склад може містити дві або декілька частинок лікарського засобу з різними характеристиками вивільнення, таких, що сполуки однієї або декількох кульок з модифікованим вивільненням, що характеризуються періодами затримки, які істотно розрізняються, і швидкостями вивільнення, з кульками з негайним вивільненням або без них, формує пульсуючу у часі систему вивільнення лікарського засобу. Альтернативно, лікарська форма з уповільненим вивільненням може бути об'єднана з лікарською формою з пульсуючим вивільненням.

Вкриті мультишарами макрочастинки двох або більше лікарських засобів, також можуть бути об'єднані для досягнення синергістичної ефективності і посиленого дотримання пацієнтом схеми лікування.

Способи лікування

Хоча специфічні приклади, представлені тут, описують модафініл з певним розміром частинок, інші застосування модафінілу (наприклад, для лікування хвороби Паркінсона, нетримання сечі, хвороби Альцгеймера, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю і т. п.) представлені у даній галузі, і їх користь адекватна у поєднанні з винаходом, як розкрито тут.

Відповідно, даний винахід також включає у себе метод зміни стану сонливості ссавців, таких як людина, шляхом введення ссавцям ефективної кількості модафінілу у композиції за даним винаходом.

Більш того, даний винахід включає метод підвищення пильності і збільшення регулярності ритмів сну шляхом застосування ефективної кількості модафінілу у композиції за даним винаходом.

Даний винахід також включає у свої межі спосіб лікування ссавців, у яких діагностована хвороба або стан, чутливі до модафініну, включаючи, без обмеження, нарколепсію, сонливість, надмірну сонливість (наприклад, сонливість, пов'язану з порушеннями сну і безсонням), надмірну сонливість у денний час, пов'язану з нарколепсією, хворобу Паркінсона, нетримання сечі, стомлення при розсіяному склерозі, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, хворобу Альцгеймера, апное у сні, обструктивне апное у сні, депресію та ішемію, шляхом застосування кількості модафінілу як однієї або декількох оральних стандартних доз, в яких стандартна доза містить ефективну кількість модафінілу у композиції за даним винаходом.

Тестування розчинення

Як згадується тут, тестування розчинення проводили на таблетках кожного складу, використовуючи Vankel USP Тип III апарат при зануренні 20 дип за хвилину, умови стоку підтримували. Зразки брали з інтервалами 0,5 години і аналіз проводили, використовуючи УФ-спектрофотометрію. Фіг.7 і 8 показують кумулятивний процент модафінілу, що виділювався з кожного складу з часом.

Приклад 1:

100 г партії кожного складу, згаданого в Таблиці 1, були приготовані вручну за допомогою ни-

зкошвидкісного ножицевого методу грануляції в етанолі. Грануляти були розмолоті у вологому стані через ручне сито з розміром лунок 16 меш, потім висушені на підносі протягом ночі. Висушені грануляти були розмолоті у сухому стані через ручне сито з розміром лунок 16 меш, потім у сухому стані вручну змішані зі стеариновою кислотою. 150 мг кінцевих сумішей, еквівалентних 100 мг модафінілу, були вручну спресовані за допомогою Globe Pharma ручного преса для таблеток у 4х12 мм таблеток у формі капсул, використовуючи силу стиснення 1000 п. Усі таблетки були вкриті базовим покриттям для того, щоб скріпити таблетки і забезпечити придатну поверхню для подальшого зв'язування. Таблетки були вкриті базовим покриттям з гідроксипропілметилцелюлози/поліетиленгліколю 8000 (50:50 за масою), використовуючи обладнання для нанесення покриттів Vector LDCS 20/30.

Приклад 2:

Смуги були нанесені оперізувальним чином на поверхню таблеток з ядром згідно з Прикладом 1. Дві смуги шириною 1 мм, розділені 2 мм проміжком, були нанесені в однопозиційній машині для нанесення смуг, використовуючи розчин Eudragit® NE30D, що містить 8% за масою триацетину як пластифікатора. Розчин для нанесення смуг також містив невелику кількість барвника FD&3 Red 40, щоб дозволити візуально контролювати смуги. Смуги були нанесені на поверхню кожної таблетки з ядром і їх залишали для висихання при кімнатній температурі протягом ночі.

Слідом за висушуванням, таблетки із смугами були вкриті зверху для зв'язування поверхні і зменшення клейкості смуг. Таблетки були вкриті зверху гідроксипропілметилцелюлозою/поліетиленгліколем 8000 (50:50 за масою).

Приклад 3:

Таблетки зі смугами були вкриті ентросолію-більним полімером для того, щоб забезпечити відповідну затримку на початку вивільнення (приблизно на 2 години). Таблетки зі смугами були вкриті Eudragit® L30-55/поліетиленгліколь 8000/талк (84:8:8 за масою), використовуючи обладнання для нанесення покриттів Vector LDCS 20/30.

Приклад 4:

Склад для порції модафінілу для негайного вивільнення може бути отриманий від Serphalon Inc. під назвою Провігіл® (модафініл). Для використання разом з таблетками зі смугами, порція модафінілу для негайного вивільнення була приготована за допомогою низькошвидкісної ножицевої грануляції у воді, використовуючи планетарний міксер Hobart. Гранулят був висушений на піддоні в печі з примусовим потоком повітря при 50°C до вмісту води менше ніж 2%. Висушений гранулят був розмолотий за допомогою сита з розміром лунок 40 меш за допомогою осцилюючого млина Egeka, потім у сухому стані змішаний зі стеаратом магнію за допомогою блендера Patterson-Kelly V.

Приклад 5:

Кількість складу для негайного вивільнення Прикладу 4 було сполучено із вкритою ентросо-

любільним полімером таблеткою зі смугами Прикладу 3 у желатиновій капсулі розміру №1 для забезпечення композитної лікарської форми, що показує бімодальний профіль вивільнення модафінілу, в якій порція для негайного вивільнення виділилася з лікарської форми і ставала біодоступною, після чого ішов період часу, де по суті модафініл додатково не вивільнявся і не ставав біодоступним. Після періоду приблизно у 2 години модафініл додатково вивільнявся і ставав біодоступним.

Приклад 6:

Для складу з уповільненим вивільненням, приготованого прямим пресуванням модафініл, полімер і наповнювач були додані у міксер Turbula на період від 10 до 20 хвилин. Було додано мастильний засіб і перемішування додатково проводилося протягом 5 хвилин. Суміш була потім пресована в Manesty Beta пресі з круглим пристосуванням 9,5 мм для формування таблеток, масою 250 мг, в яких 100 мг загальної маси складав модафініл.

Приклад 7:

Для складу з уповільненим вивільненням, приготованого грануляцією у вологому стані модафініл, полімер, наповнювач були додані у міксер Egeka на період від 5 до 20 хвилин. Рідина для грануляції була потім додана у міксер і перемішувалася додатково 15 хвилин. Суміш потім була висушена у Blue M електричній печі Blue M при 40°C доти, поки рівень вогкості не став меншим, ніж 1,5%. Висушена суміш була потім пропущена через міксер Egeka з ситом з розміром лунок 16 меш. Висушена суміш і магній стеарат були потім сполучені разом у Turbula міксері і перемішувалися 5 хвилин. Суміш була потім пресована в Manesty Beta пресі з круглим пристосуванням 9,5 мм для формування таблеток, масою 250 мг, в яких 100 мг загальної маси складав модафініл.

Визначення

Термін "частинка", використаний тут, відноситься до агрегованої фізичної частинки сполуки ацетаміду, тобто частини або зерна ацетаміду.

Використане тут "близько (приблизно)" означає плюс мінус 10% від вказаної величини, так що "близько (приблизно) 20 мг" означає від 18 до 22 мг.

Використане тут "що складається істотно" відноситься до інгредієнта, що виключає всі інші активні інгредієнти, але включає наповнювачі та додаткові кількості активного інгредієнта для розрахунку деградації та іншого.

"Ефективна кількість", як використано тут, це кількість модафінілу, яка ефективна для лікування сонливості або стану сонливості, тобто кількість модафінілу, яка здатна знизити або усунути симптоми стану сонливості. Ефективна кількість фармацевтичного складу винаходу корисна для збільшення пильності або підвищення регулярності ритмів сну і лікує інші порушення, описані тут.

"Фармацевтичний склад (композиція)", як використано тут, означає лікарський засіб для використання у лікуванні ссавців, який включає модафініл, приготований способом, що придатний для введення засобу ссавцем. Фармацевтична композиція, відповідно до винаходу, може також, необо-

в'язково, включати нетоксичний фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтична композиція може також включати активний модафініл в об'ємі для приготування лікарських форм.

"Контрольоване вивільнення лікарського засобу", відноситься до заздалегідь спланованого вивільнення основного матеріалу.

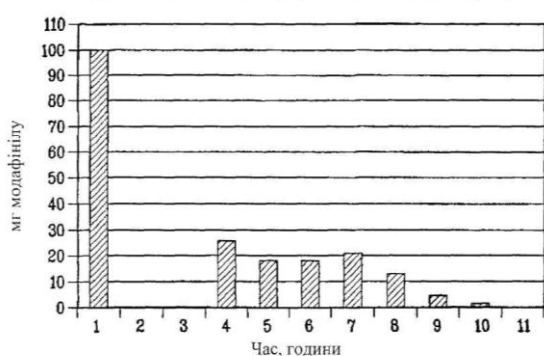
"Вивільнення першого порядку" відноситься до вивільнення лікарського засобу, яке змінюється залежно від константи швидкості і концентрації, тобто кількість лікарського засобу, що вивільняється у заданий проміжок часу залежить від того, як багато лікарського засобу міститься в лікарській формі.

"Вивільнення нульового порядку" відноситься до вивільнення лікарського засобу, яке протікає з

постійною швидкістю, поки кількість лікарського засобу у лікарській формі не виснажиться, тобто, однакова кількість лікарського засобу вивільняється у заданий проміжок часу, незалежно від того, скільки лікарського засобу присутньо.

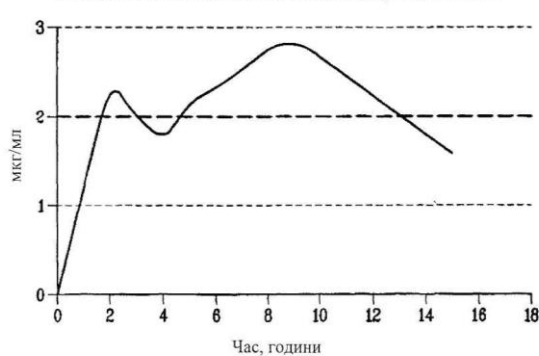
У той час, як даний винахід був розкритий з посиланням на специфічні варіанти здійснення, очевидно, що інші варіанти здійснення і варіанти даного винаходу можуть бути винайдені іншими фахівцями в даній галузі, не відступаючи від істинної суті та обсягу винаходу. Прикладена формула винаходу призначена для тлумачення з включенням усіх таких варіантів здійснення та еквівалентних варіантів. Далі, зміст усіх посилань, що цитуються тут, включений у даний опис за допомогою посилання.

Передбачений на моделі профіль вивільнення модафінілу



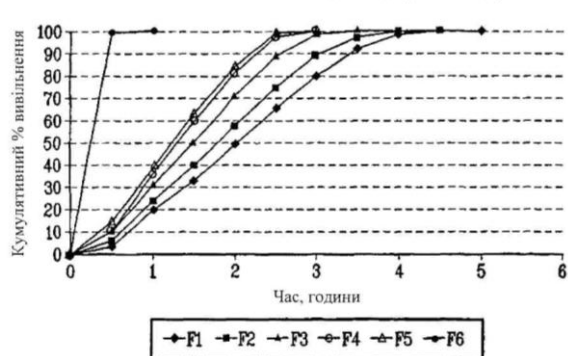
Фиг.1

Передбачена на моделі концентрація модафінілу в плазмі



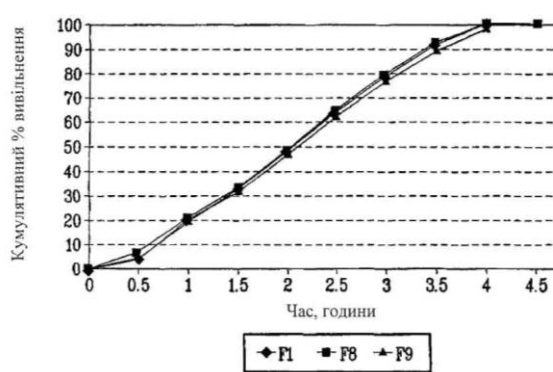
Фиг.2

Розчинення таблетованих складів з модафінілом в ядрі

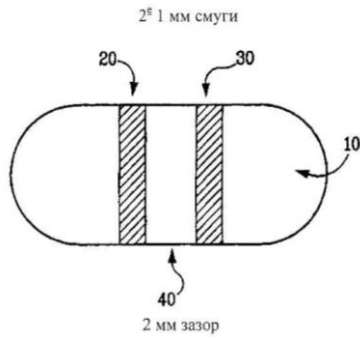


Фиг.3

Розчинення складів F1, F8 і F9

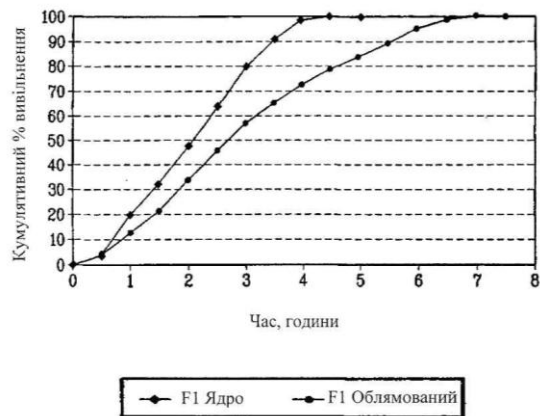


Фиг.4



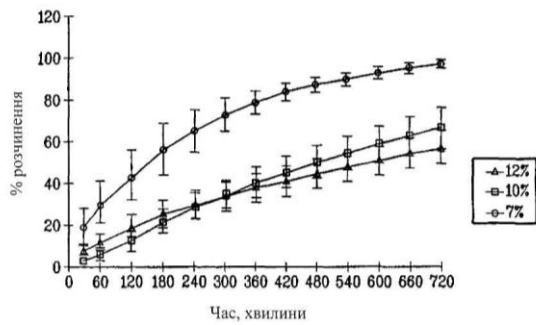
Фіг.5

Розчинення облямованого модафінілу по відношенню до модафінілу матричного ядра



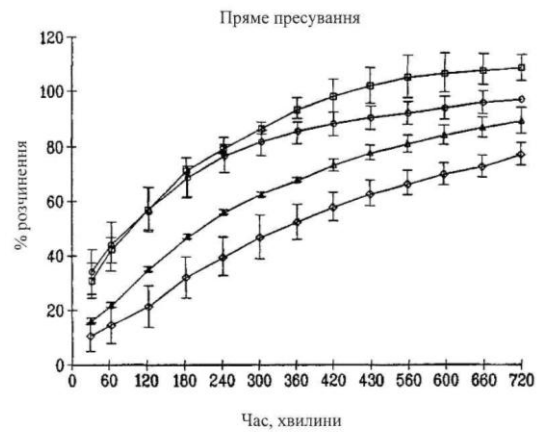
Фіг.6

Профілі розчинення таблеток з уповільненим вивільненням, що містять модафініл, отриманих з використанням полімеру Methocel K4M у кисло-лужному середовищі

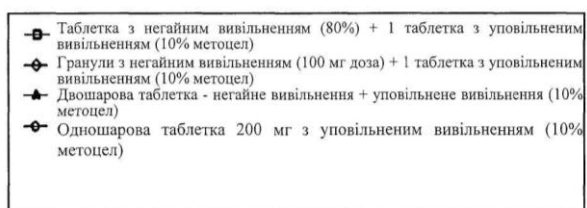


Фіг.7

Профілі розчинення таблеток з уповільненим вивільненням, що містять модафініл, отриманих з використанням полімеру Methocel K4M у кисло-лужному середовищі



Фіг.8



Розчинення складів з 200 мг модафінілу у кисло-лужному середовищі

