



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2001113686/15**, 17.05.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.10.1995

(30) Конвенционный приоритет:
06.10.1994 US 08/319124

(43) Дата публикации заявки: **20.03.2003**

(45) Опубликовано: **27.11.2006 Бюл. № 33**

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **US 5180745, A, 19.01.1993. US 4177290,**
A, 04.12.1979. US 4927855, A, 22.05.1999. US
4540770, A, 28.03.1993.

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки, из
которой данная заявка выделена: **97108161**
04.10.1995

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ГРЕБОУ Питер Е. (US),
КОРВАРИ Винсент (US),
СТОНГ Дэвид (US)

(73) Патентообладатель(и):
СЕФАЛОН, ИНК. (US)

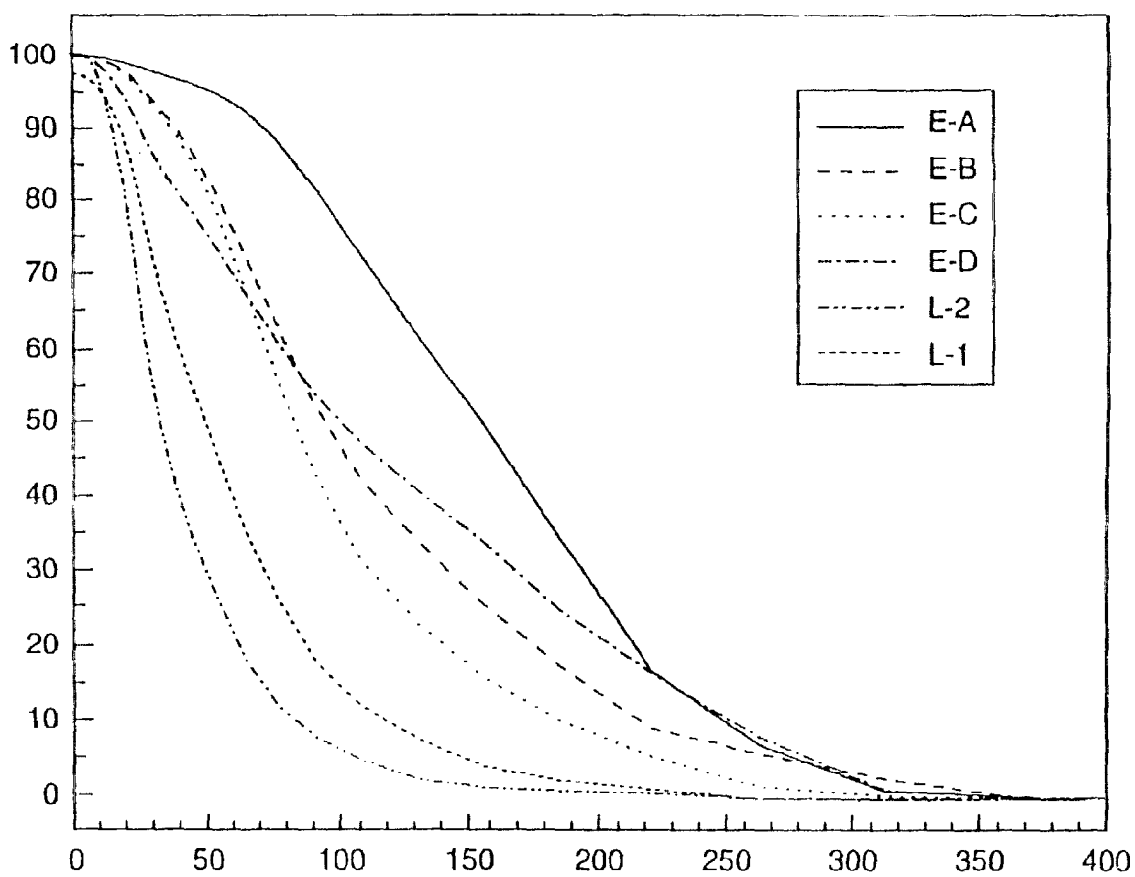
(54) ПРИМЕНЕНИЕ МОДАФИНИЛА И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и фармакологии и касается способа получения фармацевтической композиции, пригодной для уменьшения или устранения патологической сонливости, путем объединения эффективного

количества нелиофилизированного модафинила, имеющего диаметр частиц от 2 до 200 мкм, со средством доставки или фармакологически приемлемым носителем, что улучшает биодоступность модафинила. 8 з.п. ф-лы, 9 ил., 2 табл.

кумулятивный процент



Диаметр /мкм/

Фиг. 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2001113686/15, 17.05.2001

(24) Effective date for property rights: 04.10.1995

(30) Priority:
06.10.1994 US 08/319124

(43) Application published: 20.03.2003

(45) Date of publication: 27.11.2006 Bull. 33

(62) Earlier application: 97108161 04.10.1995

Mail address:

129010, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

GREBOU Piter E. (US),
KORVARI Vinsent (US),
STONG Dehvid (US)

(73) Proprietor(s):

SEFALON, INK. (US)

(54) APPLICATION OF MODAPHINYL AND METHOD FOR OBTAINING A PHARMACEUTICAL COMPOSITION

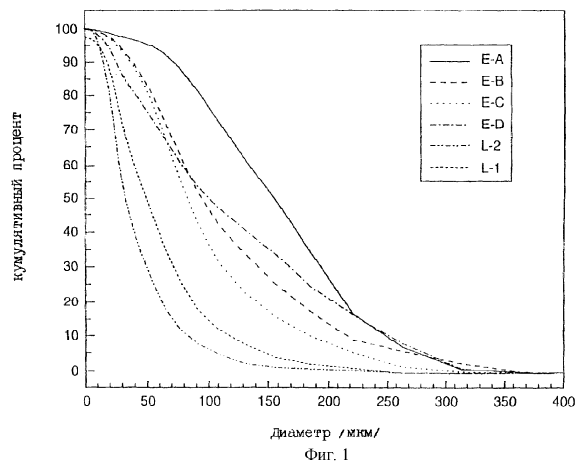
(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacology.

SUBSTANCE: the suggested innovation deals with the method for obtaining a pharmaceutical composition being useful to decrease or remove pathological somnolence due to combining efficient quantity of nonlyophilized modaphinyl at particles diameter ranged 2-200 mcm and delivery means or pharmacologically acceptable carrier that improves bioavailability of modaphinyl.

EFFECT: higher efficiency of application.

8 cl, 9 dwg, 2 tbl



Настоящее изобретение относится к производному ацетамида модафинилу. Модафинил (C₁₅H₁₅NO₂S) представляет собой 2-(бензгидрилсульфинил) ацетамид и также известен под названием 2-[(дифенилметил)сульфинил]ацетамид.

Модафинил описан как вещество, обладающее "нейропсихофармакологическим спектром, характеризующимся наличием возбуждения с повышенной активностью и гипермотильности; и отсутствием стереотипии (за исключением воздействия высоких дозировок) и потенцирования эффектов апоморфина и амфетамина" (патент США 4,177,290; далее в тексте "патент '290", на который ссылаются в настоящем описании). Однократное применение модафинила приводит к повышению двигательной активности мышей и повышенной ночной активности обезьян (Duteil с сотр., Eur. J. Pharmacol. 180: 49 (1990). Нейропсихофармакологический профиль модафинила отличается от соответствующих профилей амфетаминов (Saletu с сотр., Int. J. Clin. Pharm. Res. 9:183 (1989).

Предполагается, что модафинил модулирует центральный постсинаптический альфа 1-адренергический рецептор без участия допаминергической системы (Duteil с сотр., см. выше). Модафинил прошел успешные испытания на людях для лечения идиопатической гиперсомнии и нарколепсии (Bastuji с сотр., Prog. Neuro-Psych. Biol. Psych. 12:695 (1988).

Нарколепсия представляет собой хроническое расстройство, характеризующееся перемежающимися приступами сна, устойчивой, чрезмерной дневной сонливостью и такими аномальными проявлениями быстрого сна ("REM"), как периоды сон - начало REM, катаплексия, бессонница и гипнагогические галлюцинации, либо то и другое (Assoc. of Sleep Disorders Cent., Sleep 2:1 (1979). Большая часть пациентов, страдающих нарколепсией, имеют нарушения ночного сна (Montplaisir, в Guilleminault с сотр., изд., Narcolepsy, Spectrum Pub., New York, стр.43-56). Патологическая сонливость, вызванная нарколепсией или другими причинами, является потенциально опасным явлением, приводящим к потере трудоспособности. Помимо нарколепсии, причины патологической сонливости включают хроническую потерю сна (Carskadon с сотр., Sleep, 5:S73 (1982); Carskadon с сотр., Psychophysiology, 18:107 (1981); приступы апноэ во время сна (Kryger с сотр., Principles and Practice of Sleep Medicine, W.B, Saunders Co., Филадельфия, PA (1989); и другие нарушения сна (Международная классификация нарушений сна: Руководство по диагностике и кодированию, Американская ассоциация по расстройству сна, Рочестер, МН (1990). В связи с нарколепсией или по другим причинам, патологическая сонливость ответственна за эпизоды непреднамеренного засыпания, пониженного внимания и ошибок в рабочей деятельности. Следовательно, это явление связано с большим числом несчастных случаев на транспорте и в промышленности (Mitler с сотр., Sleep. 11:100 (1988)).

Терапевтический агент, который уменьшает или устраняет патологическую сонливость, имел бы важное значение не только для индивидуальных пациентов, но и для здравоохранения и безопасности. Были описаны другие применения модафинила. В патенте США 5,180,745 раскрывается применение модафинила для обеспечения нейрозащитного эффекта на людях и, особенно для лечения болезни Паркинсона. Левовращающая форма модафинила, т.е. (-) бензгидрилсульфинилацетамид может оказаться потенциально полезным веществом для лечения депрессии, гиперсонливости и болезни Альцгеймера (патент США 4,927,855). В Европейской опубликованной заявке 547952 (опубликованной 23 июня 1993г.) раскрывается применение модафинила в качестве анти-ишемического агента. В Европейской опубликованной заявке 594507 (опубликованной 27 апреля 1994 г.) описывается использование модафинила для лечения недержания мочи.

Краткое изложение сущности изобретения.

В предлагаемом изобретении раскрывается фармацевтическая композиция, включающая модафинил в виде частиц определенного размера, и также применение такой композиции. Авторы изобретения установили, что размер частиц модафинила является важной профильной характеристикой эффективности и безопасности лекарственного препарата. Используемый в тексте термин "частица" относится к агрегированной

физической ячейке ацетамидного соединения, т.е. к кусочку или зерну ацетамида. Так например, на фиг.2-5 приведены фотографические изображения различных частиц модафинила из партий Е-Д и L-I.

Используемый в тексте термин "средний" со ссылкой на размер частиц модафинила относится к частному от деления суммы измерений размера всех измеренных измеримых частиц на общее число измеренных частиц. Так например, для пяти измеримых частиц, подлежащих измерению, и для которых установлено, что они имеют диаметры 20 микрон, 23 микрона, 20 микрон, 35 микрон и 20 микрон, средний диаметр будет иметь значение 23,6 микрона. Используемый в тексте термин "диаметр" представляет собой объемное измерение, основанное на предполагаемой сферической форме частиц модафинила.

Используемый в тексте термин "медианный", относящийся к размеру частиц модафинила, обозначает, что примерно 50% всех измеримых измеренных частиц имеют размер, меньший указанного значения медианного размера частиц, и что примерно 50% всех измеримых измеренных частиц имеют размер больший, чем указанное значение медианного размера частиц. Так например, для приведенных выше значений для пяти частиц медианный диаметр составляет 20 микрон.

Используемый в тексте термин "мод" (тип), относящийся к размеру частиц модафинила, обозначает наиболее часто встречающееся значение размера частиц. Так например, для приведенных выше значений для пяти частиц типичный диаметр будет составлять 20 микрон.

Используемый в тексте термин "кумулятивный процент", относящийся к размеру частиц модафинила, относится к совокупности индивидуальных процентных значений для всех измеримых измеренных частиц при указанных значениях диаметра.

Используемый в тексте термин "приблизительно" (около) обозначает приблизительно плюс или минус десять процентов от указанной величины, так например "около 20 микрон" обозначает примерно 18-22 микрона. Размер частиц может быть определен, например, с помощью указанных ниже методов, а также любыми традиционными способом, известными специалистам в данной области.

В соответствии с раскрытым в описании изобретением средний размер частиц модафинила имеет значение, предпочтительно в интервале от приблизительно 2 микрон до приблизительно 19 микрон, более предпочтительно от приблизительно 5 микрон до приблизительно 18 микрон и наиболее предпочтительно от приблизительно 10 микрон до примерно 17 микрон.

В соответствии с изобретением, раскрытым в настоящем описании, медианный размер частиц модафинила предпочтительно имеет значение в интервале от примерно 2 микрон до примерно 60 микрон, более предпочтительно от приблизительно 10 микрон до 50 микрон и наиболее предпочтительно от приблизительно 20 микрон до примерно 40 микрон.

В соответствии с изобретением, раскрытым в настоящем описании, типовой размер частиц модафинила, предпочтительно, имеет значение в интервале от приблизительно 2 микрон до приблизительно 60 микрон, более предпочтительно от примерно 10 микрон до примерно 50 микрон и наиболее предпочтительно от приблизительно 20 микрон до примерно 40 микрон.

Медианное измерение рассматривается авторами изобретения, как более важное, чем типовые или средние значения, поскольку медианное значение обеспечивает информацию о распределении измеренных частиц в данной совокупности. Не являясь обязательным ограничением, а скорее индикатором консистенции измеренной совокупности, соотношение медианный:средний:типовой размеры в идеальном случае составляет 1:1:1, однако соотношение медианного размера к среднему размеру 1:2,50-1:0,50 является приемлемым, а соотношение медианного размера к типовому размеру в интервале 1:2,50-1:0,50 также является приемлемым. В идеальном случае стандартное отклонение между средним, медианным и типовым измерениями модафинильной совокупности должно приближаться к нулю, что является указанием на то, что каждая частица в измеренной совокупности в основном идентична или удовлетворяет критерию для идеального нормализованного

распределения. Стандартное отклонение менее 25 между средним, медианным и типовым измерениями является приемлемым в качестве индикации консистенции совокупности измеренных частиц.

В соответствии с описанным в настоящем документе изобретением предпочтительно, чтобы не более примерно 5% общей суммы (кумулятивный процент) частиц модафинила в любой дозировке, применяемой на млекопитающем, имели размер частиц более примерно 200 микрон; более предпочтительно, чтобы не более примерно 5% общей суммы (кумулятивный процент) частиц модафинила в любой дозировке, предусмотренной для применения на млекопитающем, имели размер выше примерно 190 микрон; наиболее предпочтительно, чтобы не более примерно 5% общей суммы (кумулятивный процент) частиц модафинила в любой дозировке, предусмотренной для применения на млекопитающем, имели размер более примерно 180 микрон. Таким образом, используемый в тексте термин "в основном гомогенная смесь" частиц модафинила относится к смеси модафиниловых частиц, в которой, по крайней мере, около 95% частиц такой смеси имеют размер меньше указанного.

Приведенные выше интервалы численных значений основаны на измерениях, выполненных с использованием методов и инструментов, разработанных Hiac (Royko, Division of Pacific Scient. (11801 Tex Род. Силвер Спринг, МД 20904, США). Для данной области техники следует иметь в виду, что различные инструменты, производимые различными компаниями, могут давать различные результаты измерений одних и тех же частиц. Так например, для характерной партии модафинила (серия L-2) измерения среднего, медианного и типового размера частиц, полученные с использованием классификатора Coulter Counter TA II, составили 43, 31 и 29 микрон. соответственно. При использовании классификатора Hiac/Royka модели 9064 измерения медианного, среднего и типового размера частиц для серии L-2 составили 18, 75, 31, 41, и 25, 31 микронов соответственно. Такие отличия предположительно предсказуемы с учетом различных подходов, используемых для измерения частиц таких малых размеров. Таким образом, приведенные выше численные интервалы относятся и, наиболее предпочтительно, их следует рассматривать как относящиеся к использованию инструментов и операционных систем, выпускаемых Hiac/Royko, например, и предпочтительно, классификаторы системы Hiac/Royko Модель 9064. Модафиниловые частицы изобретения могут быть в виде фармакологически приемлемой соли, например соли присоединения кислот или оснований.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу изменения состояния сонливости, например, нарколепсии, идиопатической гиперсомнии и родственных нарушений сна, с использованием частиц модафинила, имеющих определенный размер. Такой способ включает применение на млекопитающем фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество модафинила в виде частиц определенного размера.

Используемый в тексте термин "эффективное количество" обозначает количество фармацевтической композиции, являющееся эффективным для лечения полубессознательного или сонливого состояния, т.е. количество модафинила с определенным размером частиц, способное уменьшить или устранить симптомы состояния сонливости. Эффективное количество фармацевтической композиции настоящего изобретения оказывается полезным для усиления живости (алертности) или улучшения регулярности ритмов сна.

Используемый в тексте термин "фармацевтическая композиция" обозначает медикамент, предназначенный для применения в лечении млекопитающего, который содержит модафинил с определенным размером частиц, приготовленный таким образом, чтобы соответствовать применению на млекопитающем. Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может также, но необязательно, включать нетоксичный фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может содержать, по крайней

мере, около 50 мг, предпочтительно, по крайней мере, около 100 мг, или более предпочтительно, по крайней мере, примерно 200 мг модафинила, имеющего указанный выше размер частиц. Такая фармацевтическая композиция, предпочтительно, содержит не более примерно 700 мг; более предпочтительно, не более чем, примерно 600 мг; и

5 наиболее предпочтительно, не более, приблизительно, 400 мг модафинила, имеющего указанный выше размер частиц.

Другие отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения станут более очевидными из следующего ниже подробного описания и формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

10 1. Краткое описание чертежей.

Фиг.1 изображает график, отражающий распределения частиц по размерам для шести партий модафинила: партии L-1, L-2, E-A, E-B, E-C и E-D.

Фиг.2 - электронно-сканирующий микроскопический снимок образца модафинила Партии E-D при 50-кратном увеличении.

15 Фиг.3 - электронно-сканирующий микроскопический снимок образца модафинила Партии E-D при 100-кратном увеличении.

Фиг.4 - электронно-сканирующий микроскопический снимок образца модафинила Партии L-1 при 50-кратном увеличении.

20 Фиг.5 - электронно-сканирующий микроскопический снимок образца модафинила Партии L-1 при 100-кратном увеличении.

Фиг.6 - график, демонстрирующий скорость растворения частиц модафинила из Партии E-D (медианный размер частиц 94,05 мкм) и Партии L-1 (медианный размер частиц 50,18 мкм).

25 Фиг.7 - график, демонстрирующий скорость растворения модафиниловых частиц из Партии E-B (медианный размер частиц 89,10 мкм), Партии E-D (медианный размер частиц 94,05 мкм) и Партии L-1 (медианный размер частиц 50,18 мкм).

Фиг.8 - график, отражающий среднюю концентрацию модафинила в плазме крови собак после однократного орального приема дозировок модафинила из партий с различными размерами частиц.

30 Фиг.9 - график, отражающий среднюю концентрацию модафиниловых эквивалентов, т.е. модафинила и модафинилового кислотного метаболита, в плазме крови собак после применения однократных оральных дозировок модафинила из партий с различными размерами частиц.

II. Изобретение.

35 Настоящее изобретение является результатом открытия того факта, что размер частиц и постоянство размера частиц модафинила может оказывать значительный эффект на его характеристики, связанные с эффективностью и безопасностью применения.

Первые испытания на людях, относящиеся к применению модафинила для лечения нарколепсии, были проведены за пределами Соединенных Штатов Америки. Модафинил, используемый в начальных исследованиях, готовили партиями некоммерческого масштаба (на которые ссылаются, как на "ранние" или "E" партии). В соответствии с открытием настоящего изобретения было установлено, что ранние партии имели медианный размер частиц в интервале от 80 микрон ("мкм") до 150 мкм. На стадиях первоначальных исследований по безопасности действия, проведенных за пределами США, на людях применяли ранние партии модафинила, не сообщая при этом о клинически значимых побочных явлениях при срочном применении.

45 Отдельные исследования по безопасности и эффективности применения модафинила позже были проведены в США под руководством фирмы Цефалон Инк, с использованием модафиниловых партий, приготовленных с помощью способа, масштабированного для промышленного производства (на такие партии ссылаются, как на "поздние" или "L" партии). Когда такие поздние партии модафинила применяли на людях в США, первоначальные клинические испытания позволили обнаружить непредвиденные побочные эффекты при уровне дозировок (800 мг/день), которые, как было определено ранее,

считались приемлемыми в ходе исследований, проведенных за пределами Соединенных Штатов. Авторы изобретения установили, что поздние партии имели медианный размер частиц в интервале 30-50 мкм. Таким образом, первоначальные испытания на людях, проведенные в Соединенных Штатах, осуществлялись с использованием модафинила, имеющего значительно меньший размер частиц.

Как было установлено позже, партии, содержащие частицы более мелкого размера, обеспечивали увеличение эффективности действия модафинила, что позволило авторам изобретения сделать вывод о том, что такое лекарство может более легко абсорбироваться по сравнению с модафинилом из партий, содержащих частицы более крупного размера. В связи с этим модафиниловые частицы определенного размера обеспечивают, по крайней мере, два значительных и неожиданных преимущества. Во-первых, повышается эффективность применения. Частицы более мелкого размера позволяют достигать заданной концентрации модафинила в плазме крови при более низкой оральной дозировке. Во-вторых, учитывая возможность влияния размера частиц на эффективность препарата, можно более точно контролировать характеристики безопасности действия лекарства, поскольку дозирование частицами с постоянным и определенным размером позволяет повысить надежность дозирования лекарства в количествах, необходимых для достижения желаемого результата.

III. Клинические исследования по безопасности применения на людях - Зарубежные исследования.

Безвредность и фармакодинамика модафинила вначале были охарактеризованы в нескольких исследованиях, проведенных за пределами Соединенных Штатов при использовании модафинила, полученного из ранних партий. В ходе этих исследований модафинил в количествах до 4500 мг принимали вовнутрь без проявления значительных клинических побочных эффектов (см., например, Bastuyi, выше; см. также Lyons T.J. и French, J. Aviation. Space and Environment. Medicine. Май 1991, 432). В зарубежных исследованиях не сообщается о каких-либо статистически или клинически значимых гемодинамических изменениях частоты сердечных сокращений или давления крови у пациентов или здоровых добровольцев, на которых применяли испытательные дозировки модафинила.

IV. Клинические исследования по безопасности применения на людях - Соединенные Штаты.

Хотя важные испытания модафинила уже были проведены за пределами Соединенных Штатов, новые лекарственные кандидаты, например модафинил, обычно подвергают клиническому исследованию в США с целью подтверждения информации, полученной в зарубежных исследованиях. Первая клиническая оценка модафинила в Соединенных Штатах была получена в дублированном слепом методе исследования с увеличивающимися дозировками, включающем оральное применение модафинила на здоровых мужчинах (т.е. на физически и психически здоровых мужских особях в возрасте 18-50 лет: при отклонениях среднего веса тела в интервале от -10% до +15% от нормального веса для данного возраста, роста, телосложения и пола; 2101).

Запланированные для первого в США клинического испытания дозировки составляли 200, 400, 600, 800, 1000, 1200 и 1400 мг/день модафинила или плацебо. Такие уровни дозировок основывались на характеристиках безвредности, наблюдаемых в ходе зарубежного клинического испытания модафинила. Последующие дозировки применялись лишь после того, как было установлено, что ранее примененная доза безвредна и хорошо переносима. Так например, данные по безвредности применения для исследуемой дозировки в 200 мг подвергались изучению и оценке перед тем, как другие добровольцы получали дозировки в 400 мг.

На стадии I первого в Соединенных Штатах клинического исследования использовали модафинил из Партии L-1. Полные данные были получены для трех из семи дозировочных уровней модафинила, предназначенных для испытания, т.е. 200, 400 и 600 мг/день. Однако повышение частоты сердечных сокращений и кровяного давления были отмечены у

двух добровольцев при уровне дозировки в 800 мг. Такие симптомы проходили без лечения или осложнений после прекращения приема лекарства. Этот факт оказался удивительным и совершенно неожиданным и явился основой для эскалации дозирования модафинила, наблюдаемого в зарубежных исследованиях. Поскольку полученные результаты оказались неожиданными и были получены на здоровых добровольцах, наблюдаемые побочные эффекты обусловили прекращение увеличения дозировок с уровнями 1000, 1200 и 1400 мг/день до выяснения причины таких результатов.

У. Противоречия в результатах зарубежных исследований и проведенных в Соединенных Штатах.

Для выяснения причины такого расхождения было проведено сравнение уровней содержания модафинила в плазме крови, измеренных в первом исследовании в Соединенных Штатах и в предшествующих зарубежных исследованиях. Было обнаружено, что при данной оральной дозе по сравнению с объектами зарубежных исследований объекты исследования в Соединенных Штатах демонстрировали более высокий максимум уровней содержания модафинила в плазме.

Таблетки модафинила, применяемые в зарубежных исследованиях, готовились на основе ранних партий модафинила, тогда как таблетки модафинила, используемые в исследовании, проведенном в Соединенных Штатах, готовились на базе поздних партий модафинила. Было предположено, что различие в биологической доступности различных партий модафинила обуславливает различия в максимальных переносимых дозах, наблюдаемые в зарубежных клинических исследованиях и исследованиях, проведенных в Соединенных Штатах. Не являясь очевидным или легко объяснимым, одно из нескольких возможных объяснений, которые были постулированы, состояло в возможном различии размера частиц модафинила, которые использовали в зарубежных и американских исследованиях.

YI. Анализ размера частиц.

Следуя такому предположению, авторами изобретения было проведено сравнение различных параметров партий лекарственной массы; такие сравнения ранее не проводились на основании того предположения, что модафинил, тестируемый в Соединенных Штатах, был "таким же", что использовался за пределами США. Одним из исследуемых параметров было распределение частиц по размерам в массе лекарства. Был проведен анализ размера частиц модафинила с использованием классификатора Hiac/Royko Модель 9064, классификатора типа Счетчика Коултера, методов оптической микроскопии и сканирующей электронной микроскопии.

Измерения размера частиц, проведенные авторами изобретения, были выполнены с использованием классификатора Hiac/Royko Модель 9064 в соответствии с инструкциями производителей (щель размером 400 мкм; насыщенный водный раствор модафинила; программа PDAS). Сводка результатов таких измерений представлена в Таблице 1, куда включены средние, медианные и типовые размеры частиц для шести представительных партий модафинила. В целях сравнения приведены значения стандартных отклонений, полученные из среднего, медианного и типового измерений, которые выражены относительными величинами медианный:средний:типовой. Партии E-A, E-B, E-C и E-D относились к так называемым ранним партиям, а партии L-1 и L-2 относились к так называемым поздним партиям.

Таблица 1 Диаметр частиц модафинила					
Парти	Средний* /мкм/	Медианный* /мкм/	Типовой* /мкм/	Станд. отклонение между средним, медианным, типовым	Медианный: средний: типовой
E-A	34,60+/-5,21	143,65+/-3,26	176,48+/-5,32	74,27	1:4,15:0,81
E-B	29,99+/-1,09	89,10+/-4,28	78,59+/-2,60	31,53	1:2,97:1,13
E-C	28,27+/-4,10	79,00+/-3,78	101,00+/-40,92	37,30	2:2,79:0,78
E-D	22,14+/-0,76	94,05+/-13,75	158,63+/-63,81	68,28	1:4,25:0,59
L-1	21,40+/-2,52	50,18+/-12,57	56,56+/-22,39	18,73	1:2,34:0,89
L-2	18,75+/-1,89	31,41+/-3,57	25,31+/-1,34	6,36	1:1,68:1,24

* n=4; +/- значени стандартных отклонений

На фиг.1 изображен график зависимости диаметра частиц от процентного количества кумулятивных частиц для поздних партий L-1, L-2 и ранних партий E-A, E-B, E-C и E-D, 50 процентов кумулятивного размера частиц для партий L-1 и L-2 составляли величину в интервале от приблизительно 30 мкм до приблизительно 50 мкм, тогда как 50 процентов размера совокупных частиц для партий E-A, E-B, E-C и E-D составляли величину в интервале от приблизительно 80 мкм до приблизительно 140 мкм.

Помимо данных, полученных с помощью системы Hiac/Royko, использовали методы электронной микроскопии и оптической микроскопии для установления размера частиц модафинила и их морфологии. Примеры сканирующих электронных микрофотографий ранней партии E-D представлены на фиг.2 (увеличение в 50 раз) и на фиг.3 (увеличение в 100 раз). Примеры электронно-сканирующих микрофотографий для поздней партии L-1 приведены на фиг.4 (увеличение в 50 раз) и на фиг.5 (увеличение в 100 раз).

Следует отметить, что размер частиц модафинила может быть определен с помощью любого из нескольких традиционных методов. Методы, используемые для анализа размера частиц в интервале 100 Ангстрем - 100 мкм, включают, но не ограничиваются ими: анализ размера частиц методом лазерной дифракции, механическое просеивание, оптическую микроскопию, ультрацентрифугирование, седиментацию, воздухопроницаемость, сканирующую электронную микроскопию, электронную микроскопию и методы с использованием счетчика Коултера. Общий обзор методов определения размера частиц приведен в книге Martin с сотр., Physical Pharmacy, 3-е изд., Ли и Фэбиджер, Филадельфия (1983). См. также приведенную выше ссылку на работу O' Conner в Remington, раздел IX.

Оптическую микроскопию используют для определения размера частиц в интервале 0,2 мкм-100 мкм. В методах оптической микроскопии эмульсию или суспензию, разбавленную или неразбавленную, помещают на предметное стекло микроскопа или в регулируемую кювету. Окуляр микроскопа снабжен микрометром, с помощью которого может быть установлен размер частиц.

В методах механического просеивания используются серии стандартных сит, калиброванных Национальным Бюро Стандартов. Механические сита могут использоваться для просеивания материала с таким малым размером частиц, как 44 мкм (сито №325). Имеются в распоряжении сита, производимые методами фототравления и гальванопластики с отверстиями в интервале 90 мкм-5 мкм.

Предпочтительно производить измерения с использованием инструментов и методов, разработанных Hiac/Royko. В классификаторе Hiac/Royko используется принцип свето-экстинкции (затемнение) для определения размера частиц. Используемый принцип состоит в том, что при прохождении частиц, суспендированных в жидкости, через сенсорную микроячейку, через окошко которой направляется лазерный луч, частицы в жидкости блокируют такой лазерный луч от свето-экстинкционного фотодиода (фотодетектора), в результате чего происходит потеря интенсивности света. Такая потеря интенсивности света, детектируемая фотодетектором, дает электроимпульс для каждой частицы. Такие импульсы пропорциональны по амплитуде интенсивности света (тушению светового сигнала), что является мерой размера частиц.

YII. Влияние размера частиц модафинила на скорости растворения модафинила.

Авторами изобретения было изучено влияние размера частиц модафинила на скорость его растворения. Результаты этих экспериментов представлены на фиг.6 и фиг.7.

В первом эксперименте 500 мл деионизированной воды помещали в химический стакан емкостью 1 л и добавляли 50 мг E-D или L-1. Таковую суспензию непрерывно перемешивали с помощью 5-см, покрытого тефлоном, магнитного перемешивающего стержня на магнитной мешалке (Термолин, модель #546725). Образцы объема 1 мл отбирали через 0,1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 и 60 минут, причем каждый образец заменяли 1 мл деионизированной воды. Скорость вращения магнитной мешалки устанавливали на делении "2" в течение первых 20 минут и на "7" в период времени от 20 до 60 минут.

Каждый образец сразу отфильтровывали через фильтр размером 0,45 мкм для удаления нерастворившихся частиц. Отфильтрованные образцы анализировали на содержание модафинила методом жидкостной хроматографии высокого разрешения, используя методику Moachon с сотр., (J. Chromat. В 654:91 (1994)). Модафиниловая партия L-1 (медианный размер: 50,18 мкм) демонстрировала более быстрое растворение, чем модафиниловая партия Е-Д (средний размер частиц: 94.05 мкм). Результаты первого эксперимента представлены на фиг.6.

Второй эксперимент по определению скорости растворения осуществляли для определения относительных скоростей растворения модафинила из капсул, используемых в исследованиях на собаках (описанных ниже) в зависимости от уровней содержания модафинила в плазме крови после орального применения модафинила из партий Е-В, Е-Д и L-1. Во втором эксперименте по определению скорости растворения в качестве растворителя использовали 900 мл 0,01N раствора HCl при температуре 37°C. Каждый образец, помещаемый в растворитель, состоял из 200 мг модафинила, упакованного в желатиновую капсулу. К капсулам прикрепляли пластинки из нержавеющей стали с целью предотвращения их всплывания. Использовали лопастную мешалку при скорости вращения 100 об./мин. Образцы раствора отбирали через 0,5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 и 60 минут. Результаты эксперимента по растворению модафиниловых капсул суммированы на фиг.7.

YIII. Влияние размера частиц модафинила на концентрацию модафинила в плазме крови.

Учитывая несоответствие в результатах зарубежных и Американских исследований, которое, по-видимому, связано с предположением об использовании "идентичного" модафинила, необходимо осуществить дополнительные анализы на объектах нечеловеческого происхождения, прежде чем продолжить клинические испытания на людях. В соответствии с этим были осуществлены исследования на собаках, имеющие целью установление *in vivo* фармакокинетики модафинила с различными средними размерами диаметров частиц, грубо обозначенными, как "мелкие" (партия L-1) и "крупные" (партии Е-В и Е-Д) медианные размеры частиц. Девять самцов собак в соответствии с весом тела рандомизированно подразделяли на три дозировочные группы. На каждой группе применяли однократную оральную дозу в 200 мг модафинила еженедельно в течение трех недель, используя рандомизированный, перекрестный план эксперимента, в соответствии с представленным в Таблице 2.

Таблица 2.			
Группа	Число собак	Недел	Парти лекарственной массы и медианный размер частиц
1	3	1	Е-Д (94,05 мкм)
		2	L-1 (50,18 мкм)
		3	Е-В (89,10 мкм)
2	3	1	L-1 (50,18 мкм)
		2	Е-В (89,10 мкм)
		3	Е-Д (94,05 мкм)
3	3	1	Е-В (89,10 мкм)
		2	Е-Д (94,05 мкм)
		3	L-1 (50,18 мкм)

После каждой еженедельной дозировки у всех животных отбирали образцы крови (2 мл) в виде венознопункционной предозы (в течение 1 часа дозирования) и после-дозы через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24 и 36 часов. Образцы крови собирали в гепаринизированных (гепарин лития) пробирках и подвергали центрифугированию со скоростью 2500-3000 об./мин. Плазму отбирали стеклянной пипеткой и хранили в замороженном состоянии (-20°C) перед анализом. Концентрацию в плазме крови модафинила и его кислотного и сульфонового метаболитов одновременно определяли методом жидкостной хроматографии высокого давления в соответствии с методикой Moachon с сотр. (J. Chromat. В 654:91 (1994)).

Средние уровни содержания модафинила в плазме крови 9 собак через 0-36 часов после применения модафинила представлены на фиг.8. В случае "мелких" частиц (партия

L-1) максимальная концентрация модафинила в плазме составляла 10 мкг/мл. В отличие от этого, в случае "крупных" частиц (партии Е-Д или Е-В) максимальная концентрация модафинила в плазме составляла 8 мкг/мл. Таким образом, модафинил с медианным размером частиц 50,18 мкм обеспечивал более высокую максимальную концентрацию в

плазме по сравнению с такой же дозировкой модафинила, примененной в виде крупных частиц. Аналогичные результаты были получены и в отношении кислотного метаболита модафинила, 2-бенз-гидрилсульфинил уксусной кислоты, как показано на фиг.9.

Эти результаты отражают последствия использования частиц различного размера и демонстрируют важность контроля размера частиц модафинила. Соображения по контролю размера частиц могут быть адресованы и проблемам безвредности лекарственного действия. Так, например, неомогенная смесь частиц модафинила с различными размерами не обеспечивает постоянной эффективности и не позволяет избежать нежелательных флуктуаций концентраций модафинила в плазме крови; такие флуктуации могут приводить к нежелательным и неожиданным побочным эффектам. Кроме этого, применение модафиниловых частиц определенного размера является более эффективным из-за того, что заданная концентрация модафинила в плазме может достигаться при более низкой оральной дозировке.

После разрешения противоречий в результатах зарубежных и Американских исследований и установления того, что они связаны с различиями в размерах частиц, в Соединенных Штатах было проведено второе исследование Стадии I с целью дополнительного установления клинической безопасности, переносимости и фармакокинетических свойств модафинила с определенным размером частиц. Во втором исследовании в качестве объектов использовали нормальных молодых мужчин и план эксперимента, аналогичный первому исследованию, выполненному в Соединенных Штатах (описанному выше).

Во втором исследовании все объекты вначале получали дозировку модафинила из партий L-1 или L-2 в количестве 200 мг/день. Затем дозировку титровали, с приростом в 200 мг/день, до целевой дозы.

Результаты этого исследования показали, что 600 мг/день является максимальной переносимой дозой ("МПД") модафинила, причем доза в 800 мг/день является минимальной непереносимой дозой.

IX. Способы приготовления модафинила с определенным размером частиц.

Модафинил и родственные ему соединения могут быть получены традиционными способами. Способы приготовления модафинила и родственных ему соединений описаны в патенте '290. Модафинил с размером частиц, указанным в этом патенте, может быть получен большим числом подходов с использованием традиционных методов, например, раскрытых в патенте '290, после чего модафинил с неопределенным размером частиц подвергают традиционным способам размалывания и просеивания. Методы измельчения (т.е. механический способ уменьшения размера частиц или агрегатов) известны специалистам в данной области. Примеры таких способов приведены O'Connor с сотр., глава 88, Remington's Pharmaceutical Sci., 18-е изд. Мак Пабблишинг Ко., Истон, ПА (1990). После измельчения частицы могут быть разделены на ряд ситовых фракций путем их пропускания вниз через перемешиваемый вертикальный пакет сит с уменьшающимся мешевым размером и сбора гранул, оставшихся на каждом сите или в поддоне. Частицы с размером, выходящим за рамки желательного интервала, могут быть снова подвергнуты размалыванию и просеиванию.

X. Технология приготовления лекарственного средства и его применение.

Подходящая дозировка модафинила с определенным размером частиц составляет величину в интервале от примерно 50 мг до примерно 700 мг модафинила.

Описанную в данном документе фармацевтическую композицию наиболее предпочтительно применять орально в виде таких средств доставки, как таблетка, капсула, порошок, пилюля, жидкость/суспензия или эмульсия. Применение таких средств доставки может предусматривать использование фармацевтически приемлемых

носителей. Такой носитель может содержать агенты, способствующие улучшению таких характеристик, как растворимость, абсорбция, аромат, цвет или текстура средства доставки или его содержимого. Местное применение через эпидермальные участки и т.п. или применение путем прямой инъекции лекарства также являются приемлемыми.

- 5 Средство доставки лекарственного агента изобретения может включать $\pm 10\text{--}15\%$ модафиниловых частиц в зависимости от таких факторов, как толерантность при производстве средства доставки и предполагаемый срок годности модафинила. Так например, готовый препарат, на котором указано, что он содержит 50 мг, может быть первоначально приготовлен с использованием 55 или 58 мг модафинила в предвидении
- 10 того факта, что за период хранения от 2 месяцев до 2 лет активное количество модафинила в препарате уменьшается. Готовые формы, приготовленные с учетом такой корректировки с целью компенсации ожидаемой деградации лекарства, охватываются сферой настоящего изобретения.

- Хотя настоящее изобретение описано выше достаточно подробно, сущность
- 15 изобретения, раскрытая выше, не ограничивается приведенным описанием, но предусматривает полную сферу прилагаемой формулы изобретения и всех ее эквивалентов. Хотя приведенные в тексте конкретные примеры относятся к использованию модафинила с определенным размером частиц для лечения нарколепсии, в литературе описаны другие применения модафинила (например, для лечения болезни Паркинсона,
- 20 недержания мочи, синдрома Алцгеймера и т.д.), и эти области применения охватываются сферой раскрытого в описании изобретения.

Формула изобретения

1. Способ получения фармацевтической композиции, пригодной для уменьшения или
- 25 устранения патологической сонливости, отличающийся тем, что эффективное количество модафинила объединяют со средством доставки или фармакологически приемлемым носителем с образованием композиции, в которой указанный модафинил имеет диаметр частиц от 2 до 200 мкм, при условии, что для получения композиции не может быть использован лиофилизированный модафинил.

- 30 2. Способ по п.1, где указанные частицы имеют медианный диаметр от около 50 до около 94 мкм.

3. Способ по п.1, где указанные частицы имеют средний диаметр от около 21 до около 30 мкм.

4. Способ по п.1, где указанные частицы имеют типовой диаметр от около 56 до около
- 35 159 мкм.

5. Способ по п.1, где соотношение между медианным диаметром указанных частиц и средним диаметром указанных частиц находится в пределах от 1:2,50 до 1:0,50.

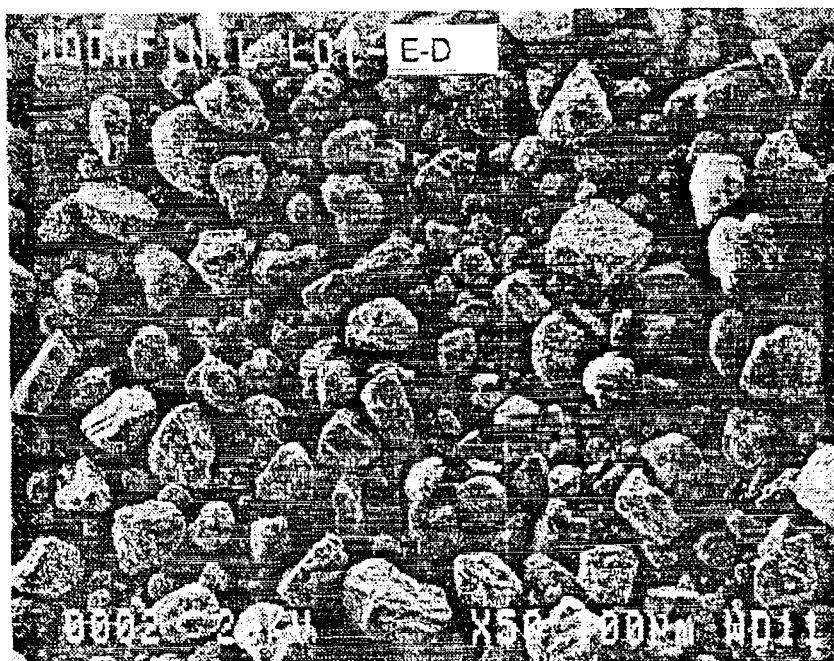
6. Способ по п.1, где соотношение между медианным диаметром указанных частиц и типовым диаметром указанных частиц находится в пределах от 1:2,50 до 1:0,50.

- 40 7. Способ по п.1, где указанные частицы имеют средний диаметр от около 2 до около 19 мкм, медианный диаметр от около 2 до около 60 мкм и типовой диаметр от около 2 до около 60 мкм, при этом соотношение указанного медианного диаметра и указанного типового диаметра находится в пределах от 1:2,50 до 1:0,50 и соотношение указанного медианного диаметра и указанного среднего диаметра находится в пределах от 1:2,50 до
- 45 1:0,50.

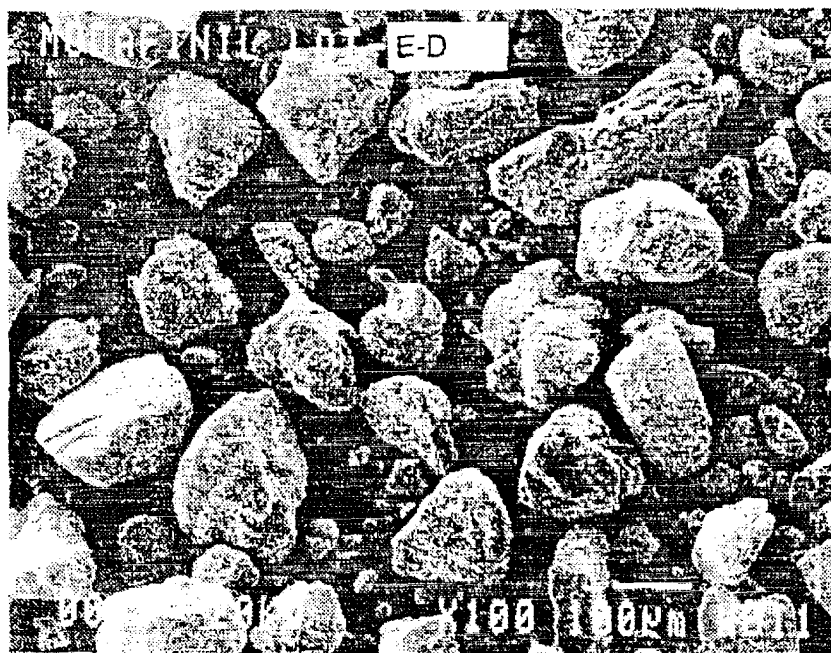
8. Способ по п.7, где стандартное отклонение указанных среднего диаметра, медианного диаметра и типового диаметра составляет меньше чем 25 мкм.

9. Способ по п.1, в котором фармацевтическую композицию получают в форме, адаптированной для перорального введения, представляющей таблетку, капсулу, порошок,
- 50 пилюлю, жидкую суспензию или эмульсию.

Модафиниловая партия Е-Д

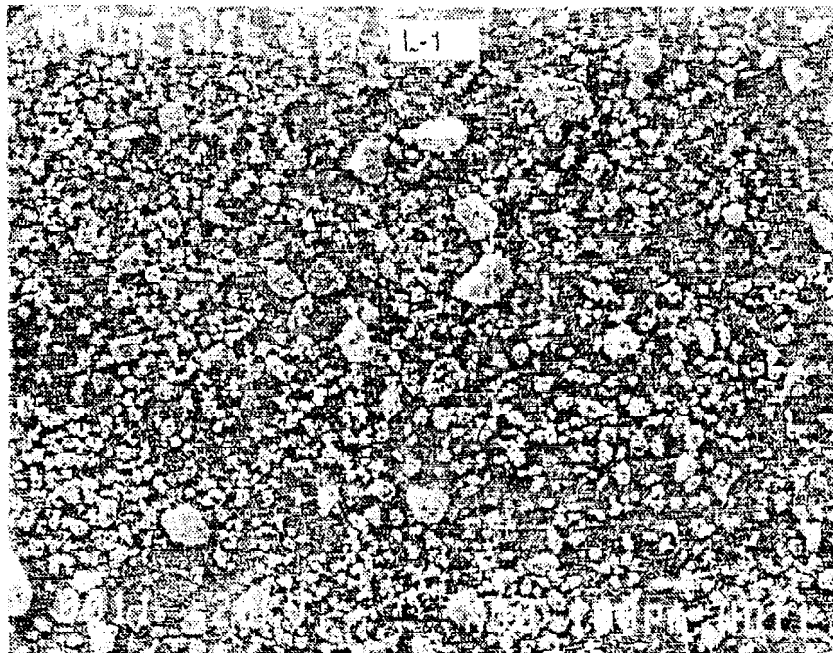


Фиг. 2

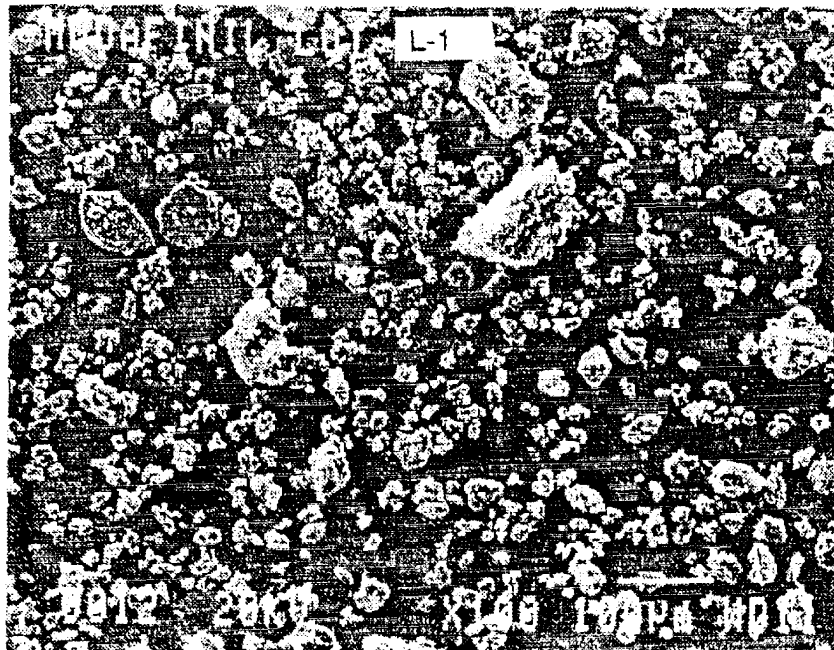


Фиг. 3

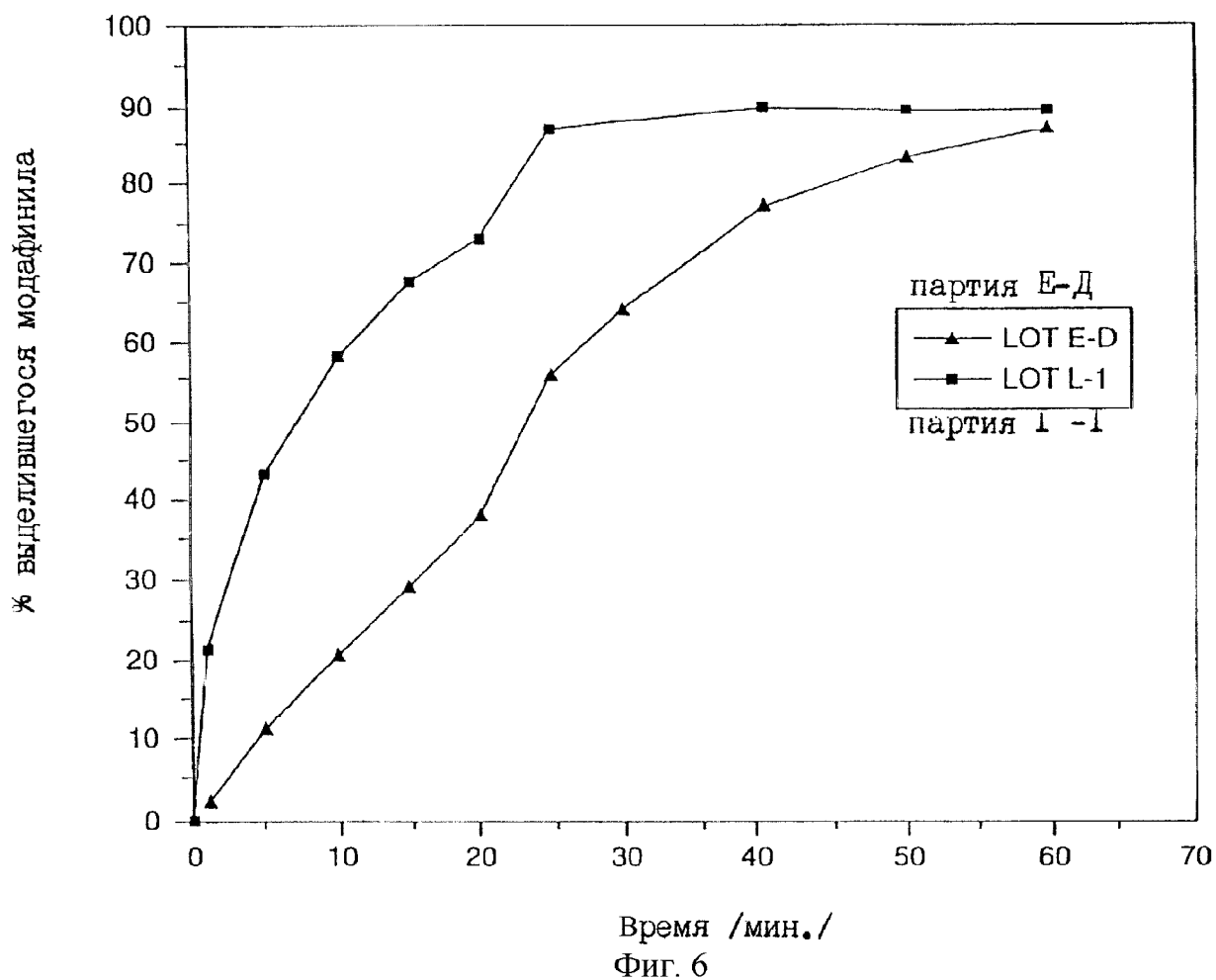
Модафиниловая партия I-I

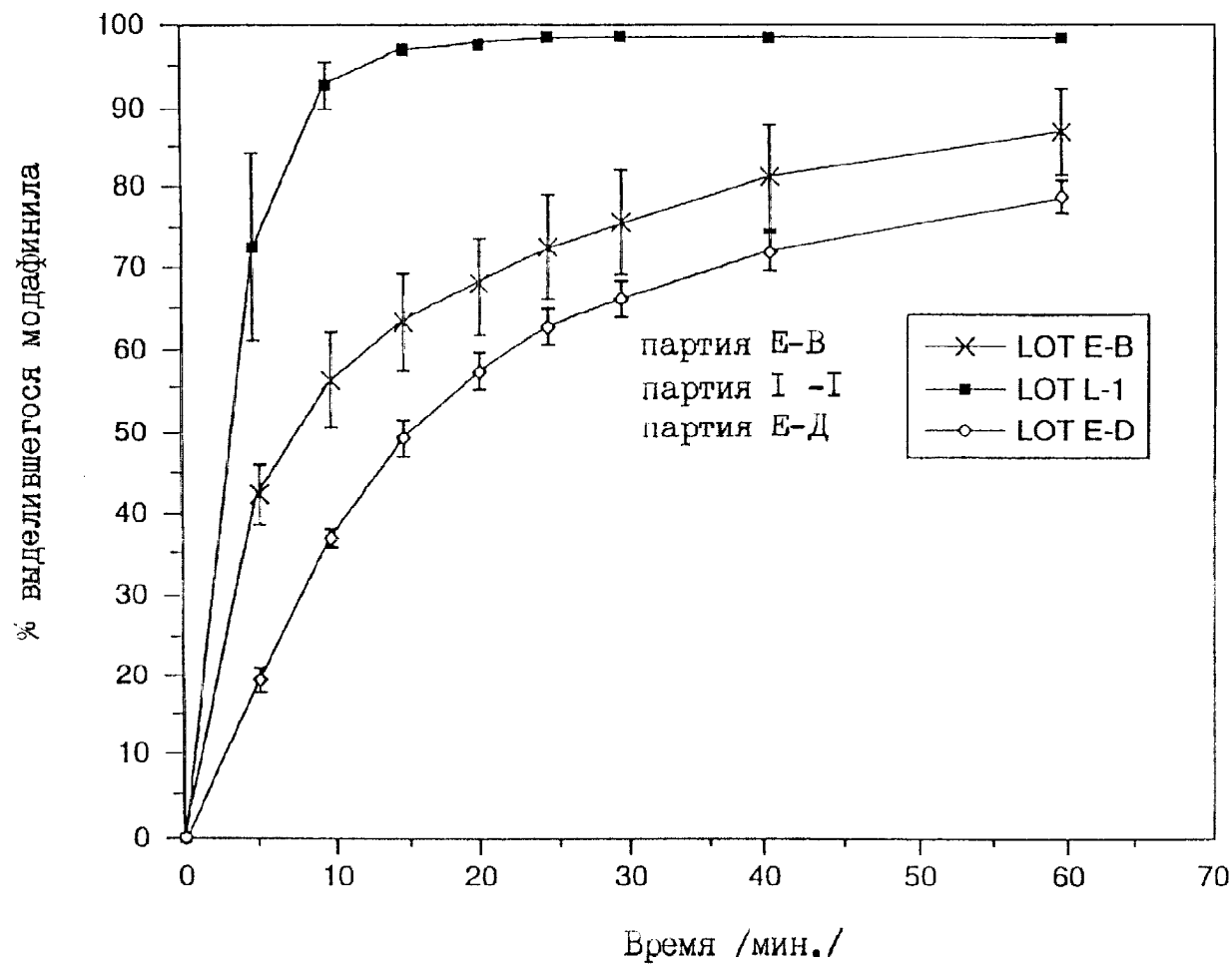


Фиг. 4

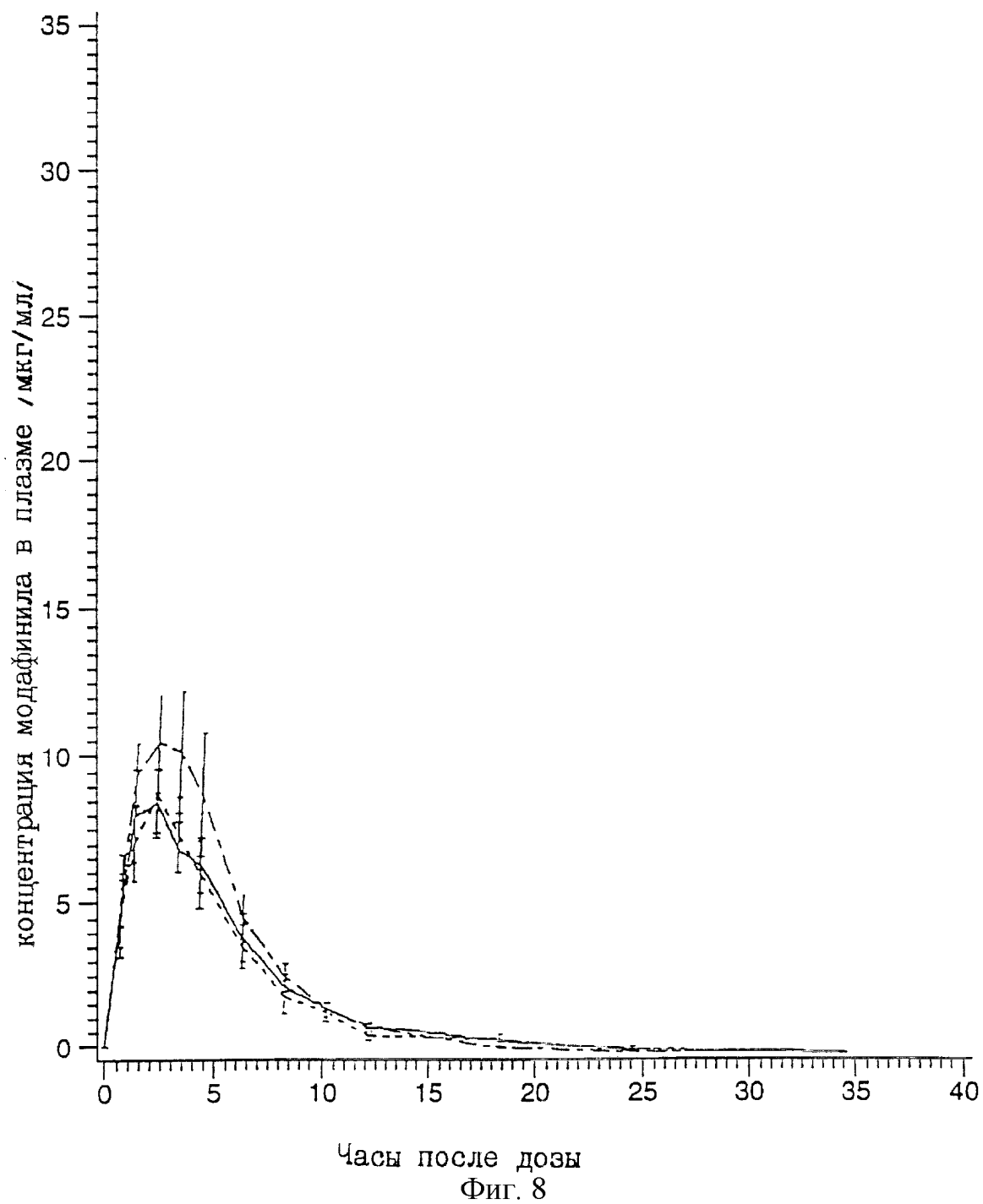


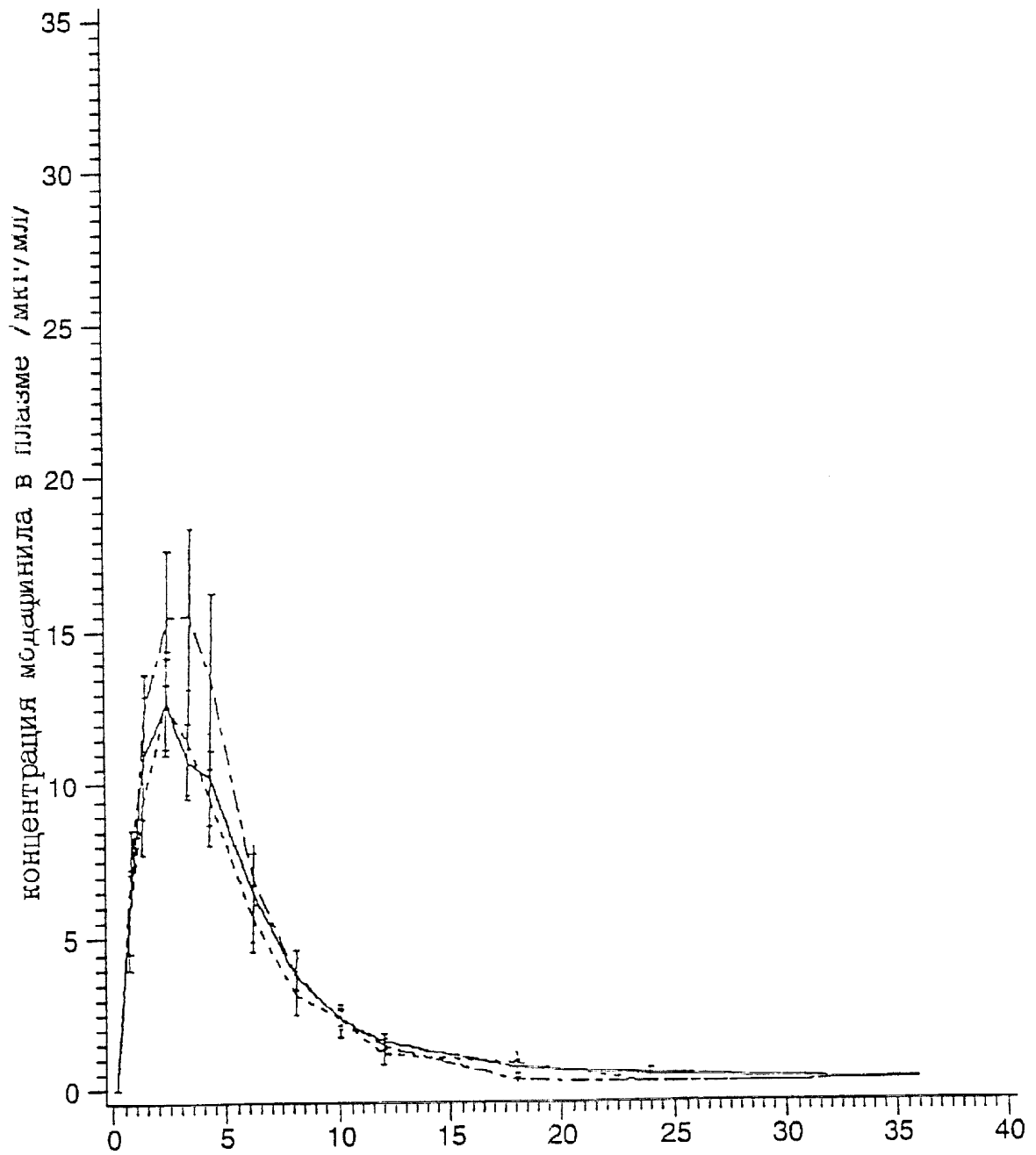
Фиг. 5





Фиг. 7





Часы после дозы
Фиг. 9