

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) **62952 B1**
6(51) A 61 K 31/165



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

A 61 K 9/16

A 61 K 9/14

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 101389
(22) Заявено на 04.04.97
(24) Начало на действие
на патента от: 04.10.95

Приоритетни данни

(31) 319124 (32) 06.10.94 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 30.12.97
(45) Отпечатано на 29.12.2000
(46) Публикувано в бюлетин № 12
на 29.12.2000
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
SERHALON, INC., WEST CHESTER, PA (US)

(72) Изобретател(и):
Peter E. Grebow, Penllyn, PA
Vincent Corvari, Hockessin, DE
David Stong, Coatsville, PA (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Фани Владимирова Божинова, 1000 София,
п.к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US95/12944, 04.10.95

(87) № и дата на PCT публикация:
WO96/11001, 18.04.96

(54) МОДАФИНИЛ С ОПРЕДЕЛЕН РАЗМЕР НА ЧАСТИЦИТЕ

(57) Изобретението се отнася до фармацевтичен състав, съдържащ модафинил под формата на частици с определен размер, който влияе значително върху ефективността и безвредността на лекарството.

9 претенции, 9 фигури

BG 62952 B1

(54) МОДАФИНИЛ С ОПРЕДЕЛЕН РАЗМЕР НА ЧАСТИЦИТЕ

Ниво на изобретението

Изобретението се отнася до ацетамидното производно модафинил. Модафинилът (C₁₅H₁₅N₀O₂S), е 2-(бензхидрил-сулфинил)ацетамид и е известен също като 2-[(дифенилметил)сулфинил]ацетамид.

Модафинилът е описан като придаващ невропсихофармакологичен спектър, характеризира се с наличието на възбуждане с хиперактивност и хиперподвижност; и с липса на стереотип, с изключение на високи дози, и на потенциране на ефектите на апоморфин и амфетамин (US патент 4177290). Самостоятелното въвеждане на модафинил води до повишаване на локомоторната активност у мишки и повишаване на локомоторната активност у маймуни (Duteil et al., Eur. J. Pharmacol. 180; 49 (1990)). Невропсихофармакологичният профил на модафинила се отличава от този на амфетамините (Saletu et al., Int. J. Clin. Pharm. Res. 9:183 (1989)). Счита се, че модафинилът модулира централния постсинаптичен алфа1-адренергичен рецептор, без участие на допаминергичната система (Duteil et al., погоре). Модафинилът е успешно тестван при хора за лечение на идиопатична хиперсомния и нарколепсия (Bastuji et al., Prog. Neuro-Psych. Biol. Psych. 12:695 (1988)).

Нарколепсията е хронично нарушение, характеризира се с междинни сънни атаки, постоянно повишаваща се сънливост през деня и наднормено силно движение на очите по време на сън (REM), така че по време на сън, катаплексия, сънна парализа и хипнотични халюцинации, или и двете (Assoc. of Sleep Disorders Center, Sleep 2: 1 (1979)). Повечето пациенти с нарколепсия също имат нарушения в нощния сън (Montplaisir, in Guilleminault et al. eds., Narcolepsy, Spectrum Pub., New York, pp. 43-56). Патологичната сънливост, независимо дали се дължи на нарколепсия или друга причина, е потенциално опасна. Случаите на патологична сънливост, различни от нарколепсията, включват хронична загуба на съня (Carscaddon et al., Sleep, 5: S73 (1982); Carscaddon et al., Psychophysiology, 18: 107 (1981)); сънна апнеа (Kriger et al., Principles and Practice of Sleep Medicine, W. B. Saunders Co., Philadelphia, PA (1989)); и други нарушения на съня (International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, American Sleep Disorder Association,

Rochester, MN (1990)). Независимо дали се касае до нарколепсия или до друг случай, патологичната сънливост води до епизоди на неочаквано заспиване, понижено внимание и грешки в представите.

- 5 Съответно, това е свързано с различни инциденти в производството (Mittler et al., Sleep 11: 100 (1988)). Лечебно средство, което редуцира или елиминира патологичната сънливост, би било с особена значимост не само за отделните пациенти,
- 10 но също и за здравето на обществото и безопасността му. Представени са и други приложения на модафинила. US патент 5180745 разкрива приложението на модафинила като носител на невропротективен ефект в хора, и по-специално
- 15 за лечение на Паркинсоновата болест. Лявовертящата форма на модафинила, т.е. (-) бензхидрил-сулфинил-ацетамид, може да има потенциално значение за лечение на депресия, повишена сънливост и болестта на Алцхаймер (US патент
- 20 4927855). Публикация на EP (публикуван на 23 юни 1993) разкрива приложението на модафинила като антиисхемичен агент. Публикация на EP 594507 (публикуван април 27, 1994) разкрива приложението на модафинила за лечение на
- 25 невъзможност за контролиране на уринирането.

Същност на изобретението

- 30 Изобретението се отнася до фармацевтичен състав, съдържащ модафинил под формата на частици с определена форма, както и приложението на този състав. Установено е, че размерът (диаметърът) на частиците на модафинила е важен за възможностите и безопасния профил
- 35 на лекарството. Терминът "частица", както е употребен тук, се отнася до агрегирана физична единица от ацетамидното съединение, т.е. частица или зърно от ацетамид. Например, фигури от 2 до 5 представят фотографски различни модафинилови частици от партиди E-D и L-1.

- 40
 - 45
 - 50
- Както е употребен тук, терминът "среден", когато се използва по отношение на "диаметъра" на модафиниловите частици, се отнася до сумата от измереното за размера на всички частици, които могат да бъдат измерени, разделена на общия брой измерени частици. Например за пет частици, които могат да бъдат измерени и за които е определено, че имат диаметър от по 20 μ, 23 μ, 20 μ, 35 μ и 20 μ, диаметърът на средството би бил 23.6 μ. Както е употребен тук, терминът "диаметър" е обемно измерване, основано на предполагаемата сферична форма на модафи-

ниловите частици.

Както е употребен тук, терминът “медиа-нен”, когато се използва по отношение размера на модафиниловите частички, показва, че около 50% от всички измерени частички имат размер, по-малък от определената стойност за размера на медианата, и че около 50% от всички измерени частички имат размер, по-голям от определената стойност на медианния диаметър. Например за пет изброени по-горе стойности на частичките размерът на медианния диаметър би бил 20 μ.

Както е употребен тук, терминът “типов”, когато се използва по отношение на размера на модафиниловите частички, означава най-често срещаната стойност за размера им. Например за петте изброени по-горе стойности, типовият диаметър е 20 μ.

Както е употребен тук, терминът “кумулятивен процент”, когато се използва по отношение размера на модафиниловите частици, се отнася до агрегат от отделните стойности за процента на всички възможно измерени частици, измерени със специфични диаметри.

Както е употребен тук, терминът “около” означава плюс или минус, приблизително десет процента от означената стойност, така че “около 20 μ” означава приблизително 18 до 22 μ. Размерът на частицата може да бъде определен, например чрез предоставения по-долу метод и чрез обичайните методи, познати на специалистите в областта.

В съответствие с разкритото тук изобретение средният (диаметър) размер на частиците за модафиниловите частици граничи от около 2 до около 19 μ, за предпочитане от около 5 до около 18 μ, и още по-добре от около 10 до около 17 μ.

В съответствие с разкритото тук изобретение средният (диаметър) размер на частиците за модафинила за предпочитане граничи от около 2 до около 60 μ, за предпочитане от около 10 до 50 μ, и още по-добре от около 20 до около 40 μ.

Съгласно изобретението типовият диаметър (размер) на частиците за модафинила за предпочитане е от около 2 до около 60 μ, по-добре от около 10 до около 50 μ, и най-добре от около 20 до около 40 μ.

Съгласно изобретението медианното измерване има по-голяма значимост в сравнение с типовите или средните стойности, поради това, че стойността на медианата предлага индикация за разпределението на частиците, измерени в дадена

популация. Доколкото не е необходимо ограничение, като индикатор на измерената консистенция на популацията, съотношението медианен диаметър:среден диаметър:типов диаметър би било идеално, ако бъде 1:1:1; обаче съотношение на медианата към средната стойност 1:2,50 до 1:0,50 е приемливо, и съотношение на медианата към типовата стойност 1:2,50 до 1:0,50 е приемливо. В идеалния случай стандартното отклонение между средната стойност, медианната и типовите измервания на модафиниловата популация би се доближавала до нула, с което се установява, че всяка частица в измерената популация е по същество идентична или отговаря на критериите за идеално, нормално разпределение. Стандартното отклонение от по-малко от около 25 между средното, медианно и типово измервания е приемливо като индикация за консистенцията на популацията на измерваните частички.

Съгласно изобретението за предпочитане е не повече от около 5% от кумулативния процент на модафиниловите частички във всяка доза, давана на животното, да има размер (диаметър), по-голям от около 200 μ; повече се предпочита не повече от около 5% от кумулативния процент на модафиниловите частички в която и да е доза, давана на животните да има размер на частиците, по-голям от около 190 μ; и най-много се предпочита не повече от около 5% от кумулативния процент на модафиниловите частички в каквато и да е доза, давана на животните, да има размери, по-големи от 180 μ. Така изразът “по същество хомогенна смес” от модафинилови частички, както се използва тук, се отнася до смес от модафинилови частици, в която поне около 95% от частиците в тази смес са с по-малък размер от определения.

Определеният по-горе интервал на стойностите се основава на измерванията, осъществени с помощта на технологията и средствата, предоставени от Hiac/Royko Division of Pacific Scientific (11801 Tech Road, Silver Spring, MD 20904, USA). Както може да се прецени, различните средства, произведени от различни фирми, могат да предоставят различни начини за измерване на същите частици. Например в типичната модафинилова партида (Lot L-2) измерванията за средната стойност, медианната и типовата стойност на частиците, получени чрез брояча Coulter Counter TA II, са 43, 31 и 29 μ, съответно. С брояч Hiac/Royko Model 9064 измерванията за средната стойност, медианата и типа на частиците, получени

за Lot L-2, са 18,75, 31,41 и 25,31 μ , съответно. Тези различия вероятно се дължат на различните подходи, използвани при измерване на частиците с такива микроскопични размери. Така стойностите, получени по-горе, са сходни и най-вече за предпочитане са тези, получени с използването на средствата и оперативната система, произведена от Hiac/Royko, например за предпочитане брояч система Hiac/Royko Модел 9064. Модафиниловите частици по изобретението могат да бъдат под формата на фармакологично приемлива сол, например кисела или основна сол.

В друг аспект изобретението показва метод за изменение състоянието на сънливост, например нарколепсия, идиопатична хиперсомния и сходни нарушения на съня с помощта на модафинилови частици с определен размер. Методът включва лечение на бозайник чрез прилагане на фармацевтичен състав, съдържащ ефективно количество модафинил под формата на частици с определен размер.

Изразът "ефективно количество", както е употребено тук, е количеството от фармацевтичния състав, който е ефективен за лечение състоянието на сънливост или дремливост, т.е. количество от модафинила с определен размер на частиците, което е в състояние да редуцира или елиминира симптомите на състояние на сънливост. Ефективно количество от фармацевтичен състав съгласно изобретението е приложимо за повишаване бдителността или подобряване ритъма на съня.

Изразът "фармацевтичен състав", както е употребен тук, означава средство за лечение на бозайници, което включва модафинил с определен размер на частиците, получени по начин, който е подходящ за прилагане на бозайници. Фармацевтичен състав съгласно изобретението може също, но не задължително, да включва нетоксичен подходящ във фармацевтично отношение носител.

Фармацевтичният състав съгласно изобретението може да включва поне около 50 mg, за предпочитане поне около 100 mg модафинил, имащ размер, както е определен по-горе. Фармацевтичният състав за предпочитане съдържа не повече от около 700 mg; още по-добре не повече от 600 mg; и най-вече предпочита се не повече от около 400 mg модафинил с размер на частиците, както е определен по-горе.

Други особености и предимства на изобретението стават очевидни от следното подробно описание и от патентните претенции.

Описание на приложените фигури

Фигура 1 представлява графично изображение на разпределението на размера на частиците за шест партии модафинил: партида L-1, L-2, E-A, E-B и E-D;

Фигура 2 е сканираща електронна микрография на партида модафинил Lot E-D при 50 x увеличение;

Фигура 3 е сканираща електронна микрография на партида модафинил Lot E-D при 50 x увеличение;

Фигура 4 е сканираща електронна микрография на партида модафинил Lot-1 при 50 x увеличение;

Фигура 5 е сканираща електронна микрография на партида модафинил Lot L-1 при 100 x увеличение;

Фигура 6 е графика, представяща степента на разтваряне на модафиниловите частици от Lot E-D (медианен диаметър на частиците 94,05 μ m) и Lot L-1 (медианен диаметър на частиците 50,18 μ m);

Фигура 7 е графика, представяща степента на разтваряне на модафиниловите частици от Lot E-B (медианен диаметър на частиците 89,10 μ m), Lot E-D (медианен диаметър на частиците 94,05 μ m) и Lot L-1 (медианен размер на частиците 50,18 μ m);

Фигура 8 е графично представяне на средната концентрация на модафинил в плазмата у кучета след отделни орални дози модафинил от партии с различен размер на частиците;

Фигура 9 е графично представяне на концентрацията на модафинилови еквиваленти в плазма, т.е. модафинил и модафинилови кисели метаболити у кучета, след отделни орални дози модафинил от партии с различен размер на частиците.

Същност на изобретението

Изобретението се основава на установеното, че размерът на частиците и консистенцията на сместа от частички на модафинила може да има особено значение за въздействието и за безвредността му.

Първите опити за приложение на модафинила за лечение на нарколепсия са извън рамките на Съединените американски щати. Използваният в първоначалните изследвания модафинил е изготвен в малък, нетърговски мащаб (отнесено тук като "ранни" или "E" проби). Съгласно

изобретението се наблюдава, че ранните порции имат медианен диаметър на частиците в интервала от 80 до 150 μm . В първоначалните изследвания за безвредност, проведени извън САЩ, ранните партиди модафинил са въвеждани на хора, без да са докладвани клинично значими събития при акутно приложение.

Отделни изследвания за безопасност и ефективност на модафинил са проведени впоследствие и в САЩ под ръководството на Serhalon Inc. с партиди модафинил, изготвени по метод, пригоден за търговски цели (наричани тук "късни" или "L" партиди). Когато късните партиди модафинил се прилагат на хора в САЩ, изходното клинично третиране показва непредвидими неблагоприятни последици в доза 800 mg/ден, по-рано определена като приемлива по време на изследванията, провеждани извън САЩ. Ние установихме, че късните партиди имат медианен диаметър на частичките между 30 и 50 μm . Така изходните третирания на хора в САЩ са провеждани с модафинил, имащ значително по-малък размер на частиците.

Както впоследствие е установено, при партиди с по-малък размер на частиците се повишава ефективността на модафинила, което ни доведе до заключението, че лекарството може да бъде веднага абсорбирано в сравнение с модафинил, получен от партиди, съдържащи по-голям размер на частиците. Поради това, модафинилови частици с определен размер водят до поне две значими и неочаквани преимущества. Първо ефективността се повишава. При по-малък размер на частиците се създава възможност да се достигне определена концентрация на модафинила в плазмата при по-ниска орална доза. Второ, с познанието за значението на размера на частиците за ефективността, профилът за безвредност на лекарството може да бъде по-акуратно контролиран, поради това, че дозирането с постоянни и определени размери на частиците позволява по-голяма надеждност на дозирането на лекарството, необходимо за достигане на желания резултат.

Клинични изследвания за безвредност при хора.

Чуждестранни

Безвредността и фармакодинамиката на модафинила са охарактеризирани в различни изследвания, проведени извън САЩ с помощта на модафинил, получен от ранни партиди. По време на тези изследвания модафинил в дози до 4 500 mg са инжектирани без проява на значими странични клинични ефекти (виж, напр. Bastuji, по-горе; виж също Lyons, T. J. and French, J. Aviation,

Space and Environmental Medicine May, 1991, 432). В чуждестранните изследвания не е докладвано за статистически или клинично значими изменения в хемодинамиката или в здравословното състояние на доброволци при дози на модафинила.

Клинични изследвания за безвредност, проведени в САЩ

По времето, когато тестването на модафинила вече е било проведено извън САЩ, нови лекарствени средства, като модафинил, преминават клинични изследвания и в САЩ с оглед потвърждаване на информацията, получена в чуждите изследвания. Първата клинична оценка в Щатите на модафинила е двойно слъпа, изследването е при повишаващо се дозиране, като се включва орално приложение на модафинил на здрави мъжки индивиди (т.е., физически и психически здрави мъжки субекти на възраст от 18 до 50 години със средно телесно тегло от -10 до +15% от нормалното тегло за възрастта, височината, конструкцията и пола; 2101).

Планираните дози за първото клинично изследване в САЩ са 200, 400, 600, 800, 1000, 1200 и 1400 mg/дневно модафинил или плацебо. Тези нива на дозите се основават на чуждестранните клинични изпитвания на модафинила. Съответни дози са давани само когато е определено, че по-рано прилаганите дози са безвредни и са добре понасяни от пациента. Например данните за безвредност за 200 mg доза са прегледани преди други доброволци да са получили доза 400 mg.

В тази първа фаза I на клинични изследвания в САЩ се използва модафинил от Lot L-1. Пълни данни се получават от три от седемте нива модафинил, за които се предлага тестване, т.е. 200, 400 и 600 mg/ден. Обаче, повишаване на сърдечния пулс и кръвното налягане се забелязва в двама доброволци с ниво на дозата 800 mg. Тези симптоми се разпадат без третиране или последствия след прекратяване на лекарството. Това е изненадващо и напълно неочаквано. Тъй като тези резултати са неочаквани и тъй като те се срещат в здрави доброволци, тези вредни събития водят до прекратяване на дозата при 1000, 1200 и 1400 mg/дневно ниво, докато причината от такива резултати бъде определена.

Несъответствие между чуждестранните и американските резултати

В изследвания за случаите на несъответствие се сравняват нивата на съдържание на модафинил в плазмата, измерени в първото американско изследване и предходните чуждестранни изследвания. Установено е, че при дадена

орална доза, в сравнение със субектите на изследване в чужди страни, субектите в САЩ имат по-висок пик на съдържание на модафинил в плазмата.

Модафинилните таблетки, използвани в чуждестранните изследвания, се основават на ранни партиди модафинил, докато модафиниловите таблетки, използвани в изследването в САЩ, се основават на късни партиди модафинил. Предполага се, че разликата в биологичната достъпност на различните порции модафинил е отговорна за различията в максимално поносимата доза, наблюдавана в чуждестранните и американски клинични изследвания. Макар да не е очевидно или явно, едно или няколко възможни обяснения, които ние посочваме, е възможната разлика в размера на частичките модафинил, използвани в чуждите изследвания, и този на частичките, използвани в изследванията в САЩ.

Анализ на размера на частичките

Следвайки това съображение, се сравняват различни параметри от партиди от основното лекарство; такива сравнения не са били провеждани по-рано, предполагайки, че тестваният в САЩ модафинил е "същият", както този, изслед-

ван извън САЩ. Разпределението на размера на частичките в основната маса от лекарството е сред оценяваните параметри. Представени са ана-лизите на размера на модафиниловите частички с брояч Hiac/Royko Model 9064, с брояч Coulter Counter, с оптична микроскопия и сканираща електронна микроскопия.

Нашите измервания на размера на частичките са получени с помощта на брояч Hiac/Royko Model 9064, следвайки инструкциите на производителя (400 μm апертура; наситен воден разтвор на модафинил; PDAS програма). Сумата от резултатите от тези измервания е представена на таблица 1, която включва средния, медианния и типовия размер (диаметър) на частичките за шест представителни партиди модафинил. За целите на сравнението, стойностите на стандартните отклонения, получени от измерванията за средните, медианни и типови стойности, са получени като съотношение на медианна: средна стойност: тип. Проби E-A, E-B, E-C и E-D са сред така наречените ранни проби, а проби L-1 и L-2 са сред така наречените късни проби.

Таблица 1.

Диаметър на модафиниловите частички

проба	средна * стойност (μm)	медианна* стойност (μm)	тип* (μm)	STD отклонен ие между средна, медианна стойност и тип	медиана: средна стойност : тип
E- A	34. 60 +/- 5. 21	143. 65 +/- 3. 26	176. 48 +/- 5. 32	74. 27	1: 4. 15: .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: . 78
E- D	22. 14 +/- 0. 76	94. 05 +/- 13. 75	158. 63 +/- 63. 81	68. 28	1: 4, 25: .59
L- 1	21. 40 +/- 2. 52	50. 18 +/- 12. 57	56. 56 +/- 22. 39	18. 73	1: 2. 34: .89
L- 2	18. 75	31. 41	25. 31	6. 36	1: 1. 68: 1.

*n=4, +/- стойности са стандартни отклонения

Фигура 1 е графика на диаметра на частичките спрямо кумулативния процент на частичките за късните Проби L-1, L-2 и за ранните проби E-A, E-B, E-C и E-D. 50 кумулативни процента на размера на частичките за проби L-1 и L-2 са между приблизително 30 μm и приблизително 50 μm , докато 50 кумулативни процента на размера на частичките за проби E-A, E-C и E-D е приблизително между 80 μm и 140 μm .

В допълнение към данните Hias/Royko, е използвана електронна микроскопия и оптична микроскопия за потвърждаване размера на модафиниловите частички и тяхната морфология. Микрографии, направени на сканиращ електронен микроскоп на ранна проба E-D, са показани на фиг. 2 (50 x увеличение) и фиг. 3 (100 x увеличение). Микрографии, направени на сканиращ електронен микроскоп от късна проба L-1, са показани на фиг. 4. (50 x увеличение) и фиг. 5 (100 x увеличение).

Отбелязва се, че размерът на модафиниловите частички може да бъде определен по който и да е от обичайните методи. Могат да бъдат използвани методите за анализ на размера на частиците в рамките на интервала от 100 \AA до 100 μm , включително, но не са ограничени до лазерен дифракционен анализ на размера на частиците, механично пресяване, оптична микроскопия, ултрацентрофугиране, седиментация, въздушно придвижване, електронна микроскопия, сканираща електронна микроскопия и Coulter Counter техники. За общ преглед на методите за определяне размера на частиците, виж Martin et al., Physical Pharmacy, 3rd Ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1983). Виж също и O'Conner in Remington's infra., Section IX.

Оптичната микроскопия се използва за измерване размера на частиците в интервала от 0,2 μm до 100 μm . За оптична микроскопия, разредена или неразредена емулсия или суспензия се наблюдава на слайд или управлявана клетка. Микроскопичната частичка са закрепва с микрометър, с който се определя размерът на частиците.

Механичните сита използват серия от стандартни сита, калибрирани от National Bureau of Standards. Механичните сита могат да бъдат използвани за изследване на материал с размер около 44 μm (No. 325 сито). Ситата, произведени чрез фотогравироване и електроформиране, са с отвори от 90 до 5 μm .

Предпочитат се измервания, получени с помощта на инструментите и техниките, създадени

от Hias/Royko. Броячът Hias/Royco използва принципа на светлина-екстинция за определяне размера на частиците. Използваният принцип е този, при който суспендираните в течната фаза частици преминават през чувствителни микроклетки, където лазерен лъч е насочен през прозорче на клетката, частичката в течността блокира лазерния лъч от светлинно-екстинционния фотодиод (фотодетектор), водещо до загуба на светлинния интензитет. Тази загуба на светлинния интензитет продуцира електрически импулс за всяка частица. Тези импулси са пропорционални в амплитуда на светлинния интензитет (светлинна екстинция), което представлява стойността на размера на частицата.

Влияние на размера на частиците върху скоростта на разтваряне на модафинила

Ние изследвахме влиянието на размера на модафиниловите частички върху скоростта на разтваряне. Резултатите от тези експерименти са обобщени на фигурите 6 и 7.

В първия експеримент 500 ml дейонизирана вода се поставя в 1-литрова чаша и се добавят 50 mg от E-D или L-1. Суспензията се разбърква постоянно с 5 cm магнитна бъркалка с тефлоново покритие и бъркалка с магнитно покритие (Termolyn model # 546725). Взимат се проби от по 2 ml на 0, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 и 60-та минута, като всяка проба се замества с 1 ml дейонизирана вода. Скоростта на разбъркване се установява на "2" за първите 20 min, и "7" за 20 до 60 min. Всяка проба незабавно се филтрува през филтър с 0,45 μm за отстраняване на неразтворените частички. Филтруваните проби се изпитват за модафинил чрез високоскоростна течна хроматография, основаваща се на метода на Moachon et al. (J. Chromatog. B 654: 91 (1994)). Модафиниловата проба (част, партида) L-1 (медианна стойност: 50,18 μm) има по-висока скорост на разтваряне в сравнение с тази на партидата модафинил E-D (средна стойност: 94,05 μm). Резултатите от първия експеримент са обобщени на фиг. 6.

Вторият експеримент за скорост на разтваряне се провежда за определяне относителните скорости на разтваряне на модафинила от капсули, използвани при изследване на нивата на модафинил в плазма на кучета (описано по-горе), при орална апликация на модафинил от партиди модафинил E-B, E-D и L-1.

Във втория експеримент за разтваряне разтворителят е 900 ml 0,01 N HCl, съхраняван

на 37°C. Всяка проба, поставена в разтворителя, се състои от 200 mg модафинил, включен в желатинова капсула. Към капсулите са прикрепени стоманени спирали за предотвратяване на потъването. Използва се лопаткова бъркалка на 100 грт. Пробите от разтвора се взимат на 0, 5, 10, 20, 25, 30, 40 и 60 min. Резултатите от експеримента за разтваряне на модафиниловите капсули са обобщени на фиг. 7.

Влияние на размера на частиците на модафинила върху концентрацията на модафинил в плазмата

Несъответствието в резултатите между чуждестранните изследвания и тези в САЩ с оглед на това, че използваният модафинил е бил един

и същ, е довело до необходимостта от провеждане на допълнителни експерименти върху животни преди по-нататъшни клинични изследвания върху хора. Съответно, проведени са изследвания върху кучета, за определяне *in vivo* фармакокинетиката на модафинил с различни средни стойности на диаметъра на частичките, грубо обозначени като имащи "малък" (партида L-1) и "голям" (партиди E-B и E-D) медианен диаметър на частичките. Девет мъжки кучета са подбрани случайно в съответствие с телесното им тегло в три групи. На всяка група се дава единична орална доза от 200 mg модафинил седмично, по кръстосана схема, както е показано на таблица 2.

Таблица 2

Група	Брой кучета	Седмица	Партида на лекарството и медианен диаметър на частичките
1	3	1	E- D (94. 05 μm)
		2	L- 1 (50. 18 μm)
		3	E- B (89. 10 μm)
2	3	1	L- 1 (50. 18 μm)
		2	E- B (89. 10 μm)
		3	E- D (94. 05 μm)
3	3	1	E- B (89. 10 μm)
		2	E- D (94. 05 μm)
		3	L- 1 (50. 18 μm)

След всяка седмична доза се взима кръвна проба от всички животни чрез венепунктура (в рамките на един час след апликацията) и на 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24 и 36-тия час след апликацията. Кръвните проби се събират в хепаринизирани (литиев хепарин) тест епруветки и се центрофугират на 2500 до 3000 грт. Плазмата се отделя със стъклени пипети и се съхранява замразена (-20°C) до момента на анализа. Концентрацията на модафинил в плазмата, както и неговите кисели и сулфонове метаболити, се определят едновременно на течна хроматография при високо налягане съгласно метода на Moachon

et al. (J. Chromatag. B. 654: 91 (1994)).

Средните стойности на модафинила в плазмата в деветте кучета на 0 и 36-тия час от въвеждането му, са показани на фиг. 8. С "малки" частици (партида L-1), концентрацията на модафинила в плазмата достига 10 $\mu\text{g/ml}$. Обратно, с "големи" частички (партиди E-D или E-B) концентрацията на модафинила в плазмата достига стойности 8 $\mu\text{g/ml}$. Така модафинилът със среден размер на частичките 50,18 μm води до по-висок пик на концентрацията на модафинил в плазмата в сравнение с този, получен със същата доза модафинил, въведен под формата на

по-големи частици. Сходни резултати се наблюдават по отношение на киселия метаболит на модафинила, 2-бензхидрилсулфинилоцетна киселина, както е показано на фиг. 9.

Тези резултати включват последствията от различните размери на частичките и важноста на контролиране размера на модафиниловите частички. Чрез контрол на размера на частичките може да бъде адресирана и грижата за безвредността. Например нехомогенна смес от модафинилови частички може да не доведе до постоянни качества, нито да избегне нежелани флукутации на концентрацията на модафинила в плазмата; такива флукутации могат да доведат до нежелани и неочаквани събития. Нещо повече, приложението на модафинилови частички с определен размер е по-ефективно, тъй като дадена концентрация на модафинила в плазмата може да бъде достигната при по-ниски орални дози.

След като се установи, че несъответствието между чуждестранните изследвания и тези, провеждани в САЩ, се дължат на разликата в размера на частичките, се проведе втора фаза I на изследване в САЩ за по-нататъшно определяне клиничната безвредност, поносимост и фармакокинетични свойства на модафинил с размер на частичките, какъвто е определен. Второто изследване включва нормални млади мъжки екземпляри, а постановката на експеримента е сходна на тази в първото американско изследване (описано по-горе).

Във второто изследване всички обекти започват от 200 mg/дневно, използвайки модафинил от партиди L-1 или L-2. Дозата след това се титрува с нарастване от по 200 mg/дневно, до достигане на желаната доза. Резултатите от това изследване предполагат, че 600 mg/дневно е максимално поносимата доза ("MTD") от модафинила, с 800 mg/дневно минималната непоносима доза.

Методи за получаване на модафинил с определен размер на частичките.

Модафиниловите и сродните му съединения могат да бъдат получени по обичайни методи. Методи за получаване на модафинил и негови сродни съединения са показани в патент US 4177290. Модафинил с размера на частичките, както е определен тук, може да бъде получен с различни подходи с помощта на обичайни методи, напр. методите, описани в патент US 4177290, и след то--ва подлагане на модафинила с неопределен размер на частичките на обичайните начини на

смилане и пресяване. Методи за пулверизация, т.е. механичният процес на редуциране размера на частичките или агрегатите, са известни на специалистите в областта. Примери са предоставени на O'Conner et al. Chpt. 88, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990). След пулверизацията частиците могат да бъдат разделени чрез пресяване на серия от сита чрез прекарване на частиците през клатещ се стелаж от сита с понижаващ се размер на отворите и събиране на гранулите от всяко сито или на дъното на съда. Частичките, които са извън желанния размер, могат отново да бъдат подложени на смилане и пресяване.

Формулиране и прилагане

Подходяща доза за модафинил с определен размер на частичките е между около 50 mg и около 700 mg модафинил.

Фармацевтичният състав съгласно изобретението за предпочитане се прилага орално под формата на вехикулум като таблета, капсула, прах, течност/суспензия или емулсия. Прилаганият вехикулум може да включва подходящ във фармацевтично отношение носител. Носителят може да съдържа агенти, които придават разтворимост, абсорбционни свойства, цвят или строежа му или на неговото съдържимо. Локално приложение чрез епидермални пластири или подобни, или прилагане чрез директно инжектиране на лекарството, също е подходящо. Вехикулум съгласно изобретението може да включва 1-15% от модафинилните частички, благодарение на фактори, придаващи поносимост и очаквана трайност на модафинила. Например вехикулум, който съдържа 50 mg, може да бъде отначало приготвен с например 55 или 58 mg модафинил, като се очаква, че след месец до две години съхранение активното количество модафинил ще се понижи. Вехикулум, изготвен с оглед да компенсира очакваното деградиране на лекарството, е включен в обхвата на изобретението.

Изобретението не се ограничава до посоченото в описанието, но е насочено до пълния обхват на приложените патентни претенции и всички техни еквиваленти. Макар специфичните примери, представени тук, да са насочени към приложението на модафинил с определен размер на частичките за повлияване на нарколепсия, други приложения на модафинила, като лечение на болестта на Паркинсон, неспособност за задържане на урината, нарушения, дължащи се

на болестта на Алцхаймер и др., са описани в областта и тези приложения са подходящи във връзка с изобретението, както е описано тук.

Патентни претенции

1. Фармацевтичен състав, съдържащ най-общо хомогенна смес от частички модафинил, характеризиращ се с това, че поне 95% от общото количество на частичките на модафинил в състава имат диаметър, по-малък от 200 ($\pm 10\%$) μm и съставът съдържа между 50 ($\pm 10\%$) mg и 700 ($\pm 10\%$) mg модафинил.

2. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че частичките имат медианен диаметър от 2 ($\pm 10\%$) μm до 60 ($\pm 10\%$) μm .

3. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че частичките имат среден диаметър от 2 ($\pm 10\%$) μm до 19 ($\pm 10\%$) μm .

4. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че частичките имат типов диаметър от 2 ($\pm 10\%$) μm до 60 ($\pm 10\%$) μm .

5. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съотношението на медианния диаметър на частичките към средния диаметър е

в диапазона от 1:2,50 до 1:0,50.

6. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че медианният диаметър към типовия диаметър на частичките е в диапазона от 1:2,50 към 1:0,50.

7. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че частичките имат среден диаметър от 2 ($\pm 10\%$) μm до 19 ($\pm 10\%$) μm , медианен диаметър от 2 ($\pm 10\%$) μm до 60 ($\pm 10\%$) μm , типов диаметър от 2 ($\pm 10\%$) μm до 60 ($\pm 10\%$) μm , съотношението на медианен към типов диаметър е в диапазона от 1:2,5 до 1:0,50 и съотношението на медианния диаметър към средния диаметър е в диапазона 1:2,50 до 1:0,50.

8. Състав съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че стандартното отклонение на средния, медианния и типовия диаметър е по-малко от 25 ($\pm 10\%$) μm .

9. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че е форма за орално приложение, като таблетки, капсули, прах, пилули, течна суспензия или емулсия.

Приложение: 9 фигури

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

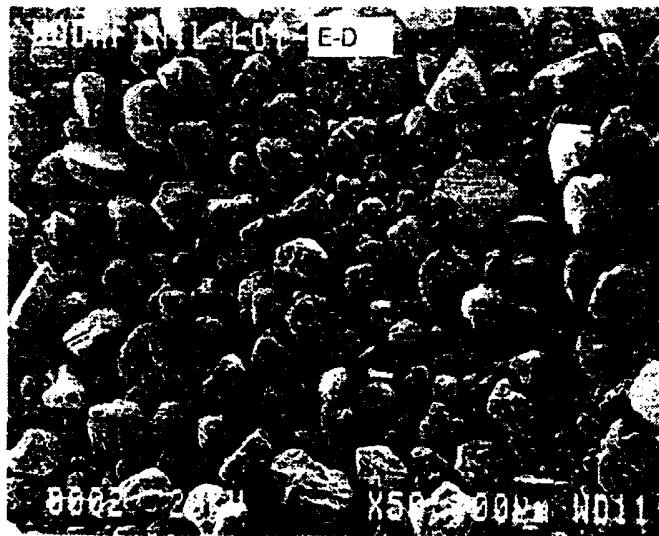
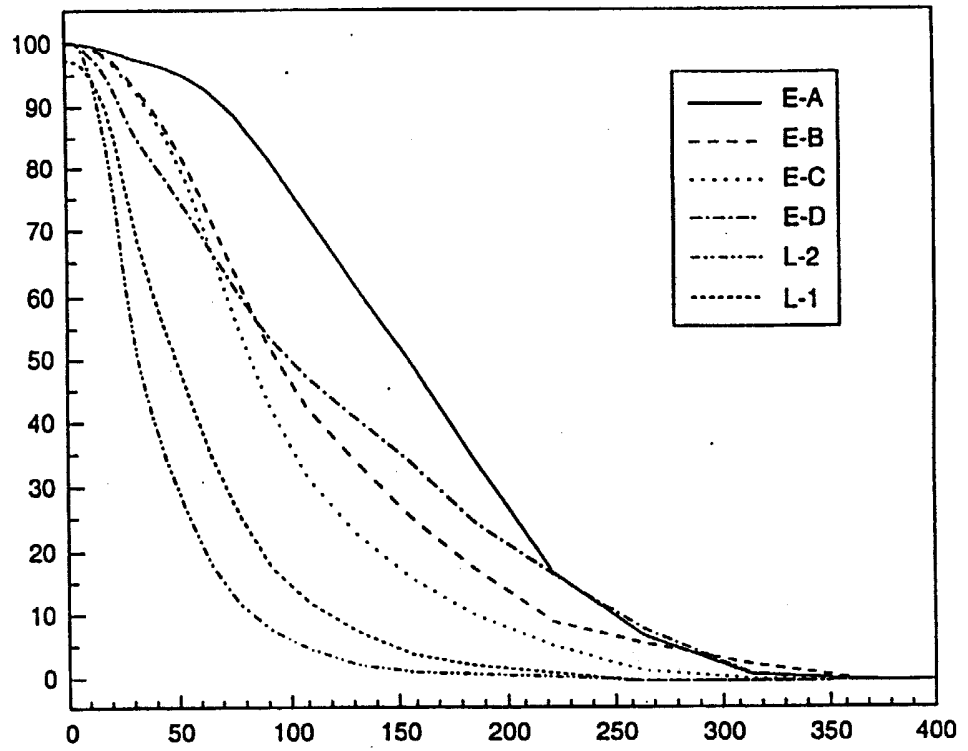
Експерт: М. Станкова

Редактор: В. Алтаванова

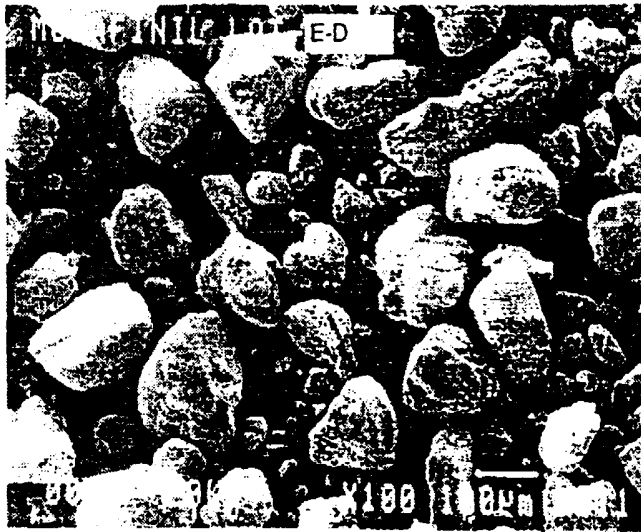
Пор. 40391

Тираж: 40 MB

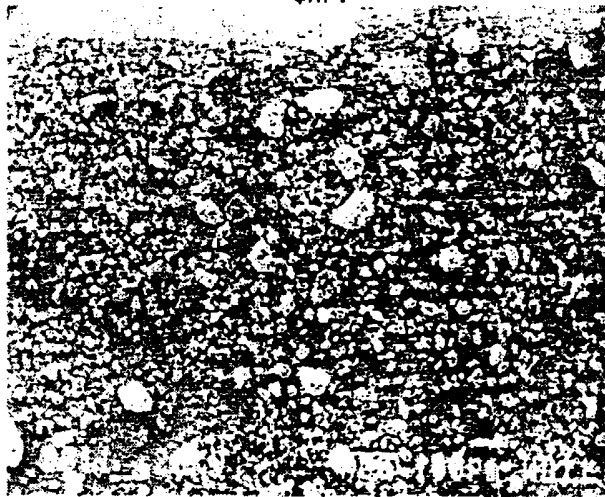
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

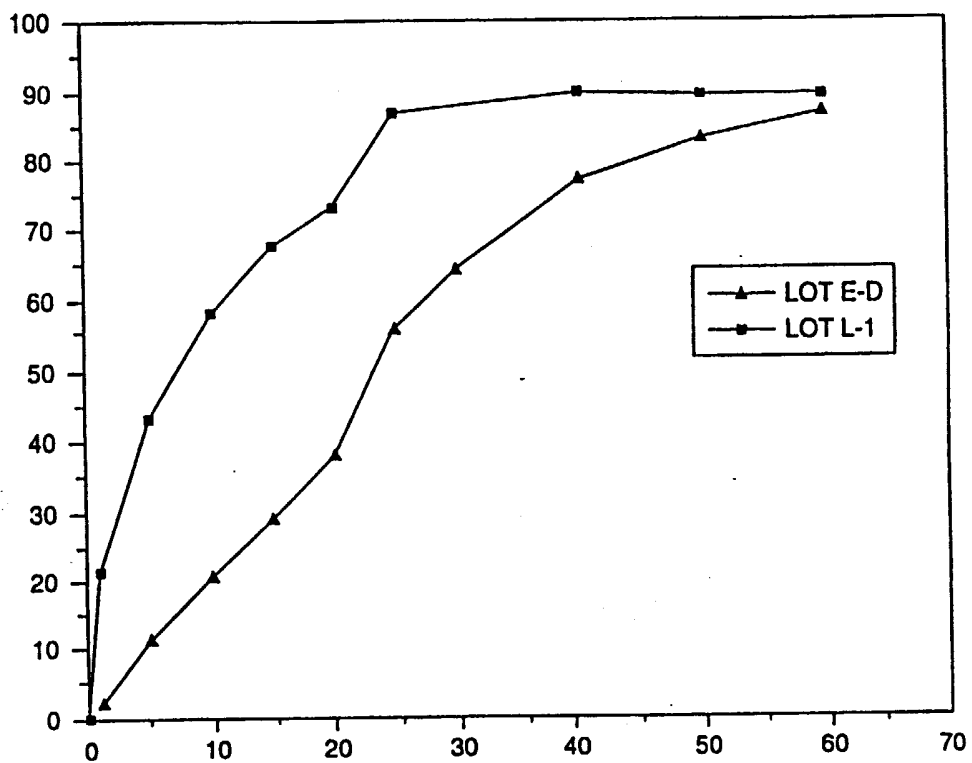


Фиг. 4

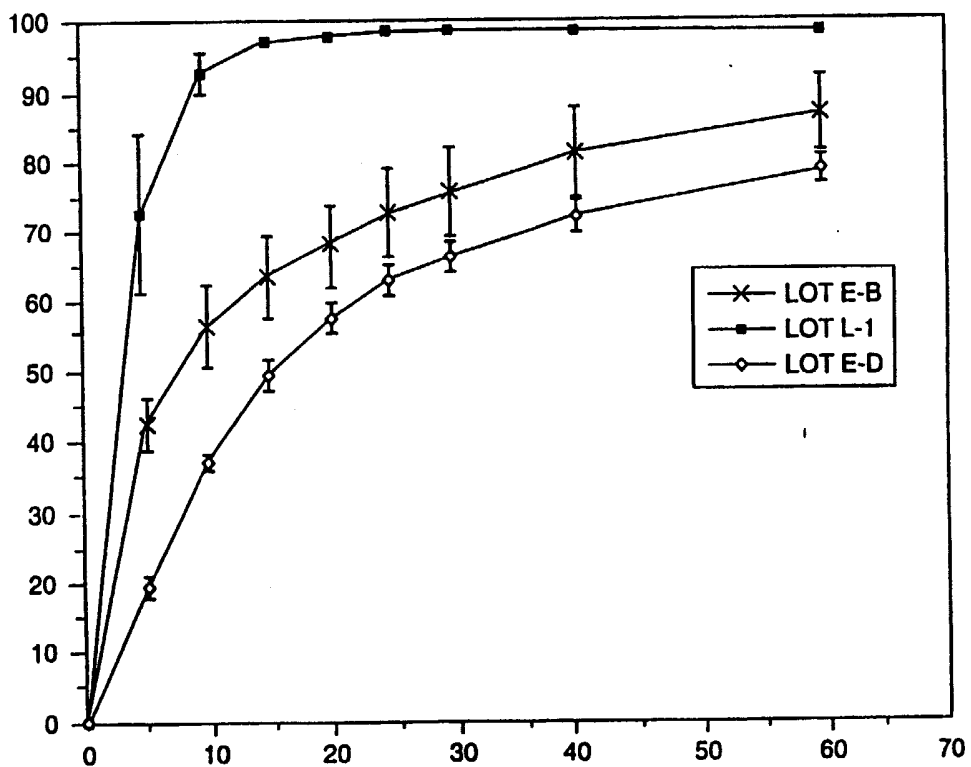


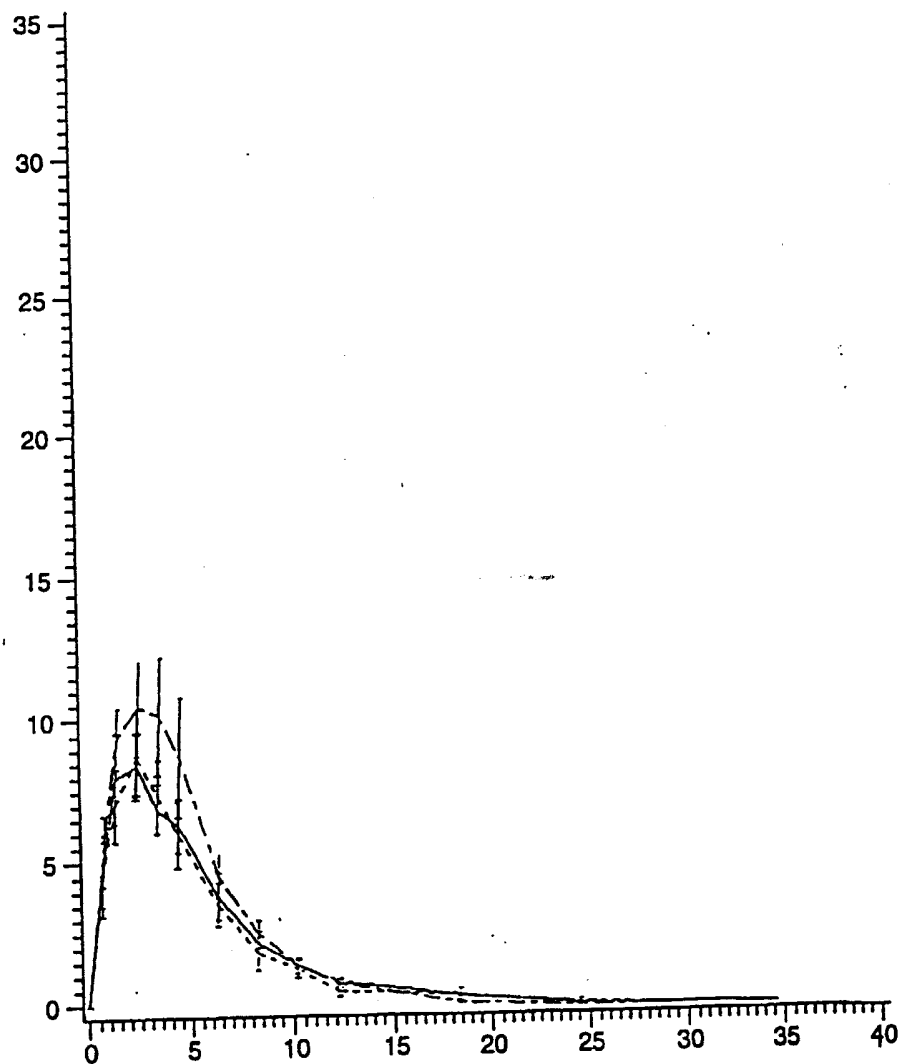
Фиг. 5

ФИГ. 6

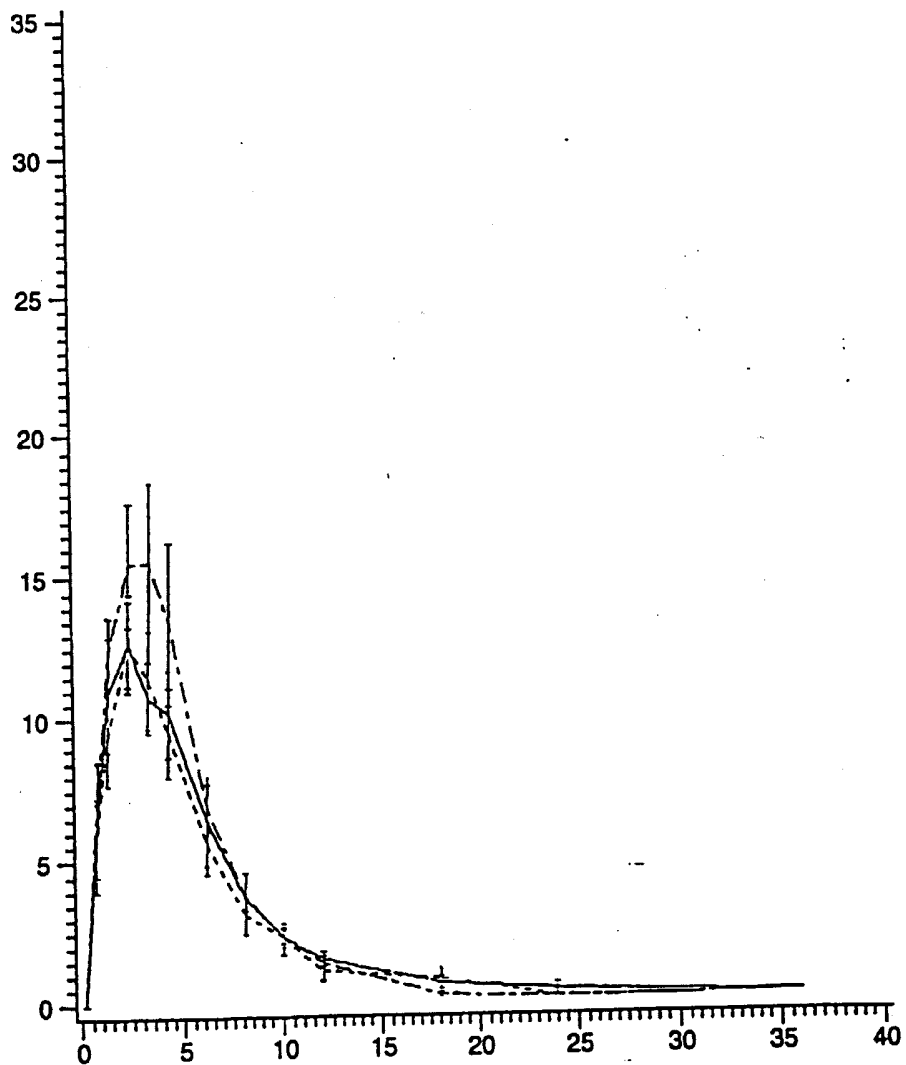


ФИГ. 7





ФИГ. 8



ФИГ. 9