



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96117 (13) C2

(51) МПК

C07C 317/10 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ МОДАФІНІЛУ

1

2

(21) a200609589
(22) 01.02.2005
(24) 10.10.2011
(86) PCT/US2005/002782, 01.02.2005
(31) 60/542,752
(32) 06.02.2004
(33) US
(31) 60/560,411
(32) 06.04.2004
(33) US
(31) 60/573,412
(32) 21.05.2004
(33) US
(31) 60/579,176
(32) 12.06.2004
(33) US
(31) 60/581,992
(32) 22.06.2004
(33) US
(31) 60/586,752
(32) 09.07.2004
(33) US
(31) 60/588,236
(32) 15.07.2004
(33) US
(31) 60/631,786
(32) 30.11.2004
(33) US
(31) PCT/US04/29013
(32) 04.09.2004
(33) US
(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.
(72) БУРГХОЛ ХІКІ МАГАЛІ, US, ПЕТЕРСОН МЕТ-
ТЬЮ, US, АЛМАРССОН ОРН, US, ОЛІВЕЙРА
МАРК, US
(73) СЕФАЛОН, ІНК., US
(56) FR 2 849 029 A1
WO 02/10125 A1
US 4 927 855 A
OSORIO-LOZADA et al., Tetrahedron: Asymmetry,
2004, Vol. 15, No. 23, pages 3811-3815 especially
third complete paragraph, second column, page 3813

(57) 1. Спосіб лікування суб'єкта, що страждає на надмірну сонливість у денний час, пов'язану з нарколепсією, нападами апное уві сні або міопатією, згідно з яким суб'єкту вводять терапевтично ефективну кількість форми V R-(-)-модафінілу, де форма V R-(-)-модафінілу характеризується порошковою рентгенограмою, яка включає піки, що відповідають наступним значенням кутів 2-тета:
(a) 6,61, 10,39 і 16,49 градусів;
(b) 6,61 і 10,39 градусів;
(c) 13,99 і 17,73 градусів;
(d) 20,87 і 22,31 градусів; або
(e) 6,61 градуса.
2. Спосіб за п. 1, де надмірна сонливість у денний час пов'язана з нарколепсією або нападами апное уві сні.
3. Спосіб лікування суб'єкта, що страждає на розлад, який виражається в гіперактивності, що приводить до порушення уваги (ADHD), згідно з яким суб'єкту вводять терапевтично ефективну кількість форми V R-(-)-модафінілу, де форма V R-(-)-модафінілу характеризується порошковою рентгенограмою, яка включає піки, що відповідають наступним значенням кутів 2-тета:
(a) 6,61, 10,39 і 16,49 градусів;
(b) 6,61 і 10,39 градусів;
(c) 13,99 і 17,73 градусів;
(d) 20,87 і 22,31 градусів; або
(e) 6,61 градуса.
4. Фармацевтична композиція, що включає форму V R-(-)-модафінілу, де форма V R-(-)-модафінілу характеризується порошковою рентгенограмою, яка включає піки, що відповідають наступним значенням кутів 2-тета:
(a) 6,61, 10,39 і 16,49 градусів;
(b) 6,61 і 10,39 градусів;
(c) 13,99 і 17,73 градусів;
(d) 20,87 і 22,31 градусів; або
(e) 6,61 градуса.

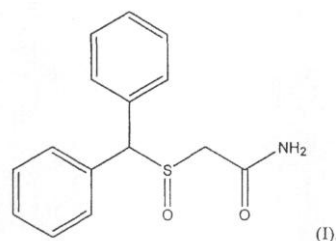
(19) UA (11) 96117 (13) C2

Даний винахід стосується композицій, що містять модафініл, фармацевтичних композицій, які включають у себе модафініл, і способів їх одержання.

Активні фармацевтичні інгредієнти (API або APIs (безліч)) у фармацевтичних композиціях можуть бути одержані у вигляді цілого ряду різних форм. Такі APIs можна одержати так, щоб мати цілий ряд різних хімічних форм, що включають у себе хімічні похідні, сольвати, гідрати, співкристали або солі. Такі APIs можна також одержати, щоб мати різні фізичні форми. Наприклад, APIs можуть бути аморфними, можуть мати різні кристалічні поліморфи або можуть існувати в різних станах сольватації або гідратації. Змінюючи форми API, можна змінювати його фізичні властивості. Наприклад, кристалічні поліморфи звичайно мають розчинності, які відрізняються одна від одної, так що більш термодинамічно стабільний поліморф є менш розчинним, ніж менш термодинамічно стабільний поліморф. Фармацевтичні поліморфи можуть також розрізнятися за властивостями, такими як термін придатності, біологічна доступність, морфологія, тиск нарізання, густина, колір і стисливість. Відповідно до цього, зміна кристалічного стану API є одним з багатьох шляхів для модулювання його фізичних властивостей.

Було б вигідно мати у своєму розпорядженні нові форми цих APIs, які мають поліпшені властивості, зокрема у вигляді пероральних препаратів. Особливо бажано ідентифікувати поліпшені форми APIs, які проявляють значно поліпшені властивості, у тому числі підвищену розчинність у воді і стабільність. Крім того, бажано поліпшити оброблюваність або одержання фармацевтичних препаратів. Наприклад, голкоподібні кристалічні форми або габітуси APIs можуть викликати агрегацію, навіть у композиціях, в яких API змішаний з іншими речовинами, так що одержують неоднорідну суміш. Голкоподібні морфології можуть також створювати проблеми при фільтруванні (див., наприклад, Mirmehrabi et al. J. Pharm. Sci. Vol.93, № 7, pp. 1692-1700, 2004). Бажано також підвищити швидкість розчинення фармацевтичних композицій, що містять API, у воді, підвищити біологічну доступність композицій, що вводяться перорально, і забезпечити більш швидкий початок терапевтичної дії. Бажано також мати форму API, яка при введенні суб'єкту швидше досягає пікового рівня в плазмі, має терапевтичну концентрацію, що триваліше зберігається у плазмі, і сильнішу загальну дію порівняно з еквівалентними кількостями API у його відомій у цей час формі.

Модафініл, API, що застосовується для лікування суб'єктів із нарколепсією, є практично нерозчинним у воді. Модафініл (номер реєстрації CAS: 68693-11-8) представлений структурою (I):



Модафініл є хіральною молекулою внаслідок хіральної групи S=O. Тому модафініл існує у вигляді двох ізомерів, R-(-)-модафінілу і S-(+)-модафінілу. Було б вигідно мати нові форми модафінілу, які мають поліпшені властивості, особливо, у вигляді пероральних препаратів. Особливо бажано ідентифікувати поліпшені форми модафінілу, які проявляють значно підвищену розчинність у воді і, як хімічну стабільність, так і стабільність форми. Бажано також підвищити швидкість розчинення у воді фармацевтичних композицій, що містять API, підвищити біологічну доступність композицій, що вводяться перорально, і забезпечити більш швидкий початок терапевтичної дії. Бажано також мати форму API, яка при введенні суб'єкту швидше досягає пікового рівня в плазмі і/або має терапевтичну концентрацію, що триваліше зберігається у плазмі, і сильнішу загальну дію порівняно з еквівалентними кількостями API у його відомій у цей час формі.

Тепер виявлено, що можна одержати поліморфи і сольвати модафінілу. Деякі з них можуть мати властивості, які відрізняються від властивостей вільної форми API.

Варіанти здійснення даного винаходу, що включають у себе, але не обмежуються перерахованим, поліморфи і сольвати, можуть включати в себе рацемічний модафініл, енантімерно чистий модафініл (тобто R-(-)-модафініл або S-(+)-модафініл) або збагачений модафініл (наприклад, такий, що містить між приблизно 55 і приблизно 90 відсотками її). Аналогічно до цього, у різних варіантах здійснення даного винаходу молекули розчинника (наприклад, у сольваті) можуть також існувати у вигляді рацемічної, енантімерно чистої або збагаченої форми.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується наступні сольвати модафінілу: із хлороформом, із хлорбензолом, з етилацетатом і оцтовою кислотою.

Згідно з даним винаходом, способи можуть включати в себе, кожний, додаткову стадію або стадії, в яких поліморф або сольват модафінілу, одержаний таким чином, включають до фармацевтичної композиції.

У наступному варіанті здійснення даного винаходу пропонується новий поліморф R-(-)-модафінілу. У конкретному варіанті здійснення даного винаходу пропонується форми III, IV і V R-(-)-модафінілу. Даний винахід стосується також способу одержання поліморфа R-(-)-модафінілу.

У наступному варіанті здійснення даного винаходу пропонується спосіб одержання поліморфа R-(-)-модафінілу, що включає в себе:

(а) забезпечення R-(-)-модафінілу;

(b) кристалізацію поліморфа R(-)-модафінілу з придатного розчинника.

У наступному варіанті здійснення поліморф R(-)-модафінілу кристалізують з органічного розчинника. У конкретних варіантах здійснення органічним розчинником може бути ацетонітрил, диметилформамід (ДМФА), метанол, метилетилкетон, N-метилпіролідон, етанол, ізопропанол, ізобутанол, формамід, ізобутилацетат, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран (ТГФ), етилацетат, о-ксилол, ізопропілацетат, дихлорметан, пропіленгліколь, оцтова кислота, вода, ацетон, нітромаган, толуол і бензиловий спирт. Згідно з винаходом, як органічний розчинник розглядаються як індивідуальні розчинники, так і змішані розчинники. У конкретному варіанті здійснення органічним розчинником є етанол. В іншому варіанті здійснення для кристалізації поліморфа R(-)-модафінілу застосовують змішану систему розчинників. Змішаними системами розчинників можуть бути, наприклад, етанол та ізопропіловий спирт або етилацетат і етанол. У наступному варіанті здійснення кристалізацію в стадії (b) завершують за допомогою термічної кристалізації. У наступному варіанті здійснення кристалізацію в стадії (b) завершують за допомогою випарювання розчинника.

В іншому варіанті здійснення фармацевтична композиція має модифікований профіль вивільнення однієї або декількох форм модафінілу: рацемічного модафінілу, R(-)-модафінілу і S-(+)-модафінілу. Модифікований профіль вивільнення може включати в себе, наприклад, два або більше максимумів концентрації в плазмі, наприклад, профіль подвійного вивільнення.

Винахід далі пропонує лікарський засіб, що включає в себе поліморф або сольват модафінілу, і способи його одержання. Звичайно лікарський засіб додатково включає в себе один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів або ексципієнтів. Лікарські засоби згідно з винаходом описані більш детально нижче.

Способи згідно з даним винаходом можуть, кожний, включати в себе стадію або стадії, в яких поліморф або сольват модафінілу, одержаний відповідним чином, включають до лікарського засобу.

Ще в одному аспекті винаходу запропонований спосіб лікування суб'єкта, переважно, суб'єкта людини, страждуючої на надмірну сонливість у денний час, пов'язану з нарколепсією, стомлення, пов'язане із розсіяним склерозом, безплідність, порушення апетиту, розлад, що виражається в гіперактивності, яка призводить до порушення уваги (ADHD), хворобу Паркінсона, нетримання, напади апное уві сні або міопатією, де модафініл є ефективним фармацевтичним засобом для зазначеного порушення. Спосіб включає в себе введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості поліморфа або сольвату модафінілу.

В іншому варіанті здійснення запропонований спосіб лікування суб'єкта, страждуючого на один або декілька зазначених вище станів або порушень, що включають у себе, але що не обмежуються зазначеним, порушення сну, такі як нарколепсія, де зазначений спосіб включає в себе введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості

кості форми III R(-)-модафінілу, форми IV R(-)-модафінілу або форми V R(-)-модафінілу.

Фіг. 1 - дифрактограма PXRD поліморфа 2:1 R(-)-модафініл:S-(+)-модафініл.

Фіг. 2 - термограма ДСК поліморфа 2:1 R(-)-модафініл:S-(+)-модафініл.

Фіг. 3 - дифрактограма PXRD поліморфа R(-)-модафінілу (форма III).

Фіг. 4 - термограма ДСК поліморфа R(-)-модафінілу (форма III).

Фіг. 5 - дифрактограма PXRD поліморфа R(-)-модафінілу (форма III).

Фіг. 6 - дифрактограма PXRD поліморфа R(-)-модафінілу (форма IV).

Фіг. 7 - термограма ДСК поліморфа R(-)-модафінілу (форма IV).

Фіг. 8 - дифрактограма PXRD поліморфа R(-)-модафінілу (форма IV).

Фіг. 9 - дифрактограма PXRD поліморфа R(-)-модафінілу (форма V).

Фіг. 10 - дифрактограма PXRD поліморфа R(-)-модафінілу (форма V).

Фіг. 11 - дифрактограма PXRD 2:1 R(-)-модафініл:S-(+)-модафініл.

Фіг. 12 - термограма ДСК 2:1 R(-)-модафініл:S-(+)-модафініл.

Фіг. 13 - дифрактограма PXRD форми IV R(-)-модафінілу.

Фіг. 14 - дифрактограма PXRD форми VR(-)-модафінілу.

Фіг. 15 - термограма ДСК форми VR(-)-модафінілу.

Фіг. 16 - дифрактограма PXRD сольвату R(-)-модафінілу з хлороформом.

Фіг. 17 - термограма ТГА сольвату R(-)-модафінілу з хлороформом.

Фіг. 18 - дифрактограма PXRD сольвату R(-)-модафінілу з хлорбензолом.

Фіг. 19 - дифрактограма PXRD каналного сольвату рацемічного модафінілу з етилацетатом.

Фіг. 20 - термограма ТГА каналного сольвату рацемічного модафінілу з етилацетатом.

Фіг. 21 - дифрактограма PXRD сольвату R(-)-модафінілу з оцтовою кислотою.

Фіг. 22 - термограма ТГА сольвату R(-)-модафінілу з оцтовою кислотою.

Фіг. 23 - термограма ДСК сольвату R(-)-модафінілу з оцтовою кислотою.

Структура модафінілу включає в себе стереоцентр і тому він може існувати у вигляді рацемату, одного з двох чистих ізомерів або пари двох ізомерів у будь-якому співвідношенні. Хімічною назвою рацемічного модафінілу є (±)-2-[(дифенілметил)сульфініл]ацетамід. Ізомерними парами рацемічного модафінілу є R(-)-2-[(дифенілметил)сульфініл]ацетамід або R(-)-модафініл і S-(+)-2-[(дифенілметил)сульфініл]ацетамід або S-(+)-модафініл.

Застосовуваний тут термін, якщо не домовлено особливо, "енантімерно чистий" включає в себе композицію, яка є по суті енантімерно чистою і включає в себе, наприклад, композицію з енантімерним надлишком, який дорівнює або більший ніж приблизно 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99 відсотків. Енантімерний надлишок

визначають відсотком енантіомеру А - відсоток енантіомера В або формулою:

відсоток \bar{R} = $100 \cdot ([R] - [S]) / ([R] + [S])$, де R являє собою число молекул R-(-)-модафінілу і S являє собою число молекул S-(+)-модафінілу.

Застосовуваний тут термін "модафініл" включає в себе рацемат, інші суміші R- і S-ізомерів та індивідуальні енантіомери, але може бути конкретно визначений як рацемат, R-ізомер, S-ізомер або будь-яка суміш як R-, так і S-ізомерів.

Застосовуваний тут термін, якщо не домовлено особливо, "рацемічний" стосується речовини (наприклад, поліморфа або сольвату), яка складається з еквімолярної суміші енантіомерів модафінілу, розчинника або обох. Наприклад, сольват, що включає в себе модафініл і нестереоізомерну молекулу розчинника є рацемічним сольватом, тільки коли тут присутня еквімолярна суміш енантіомерів модафінілу. Аналогічно цьому, сольват, що включає в себе модафініл і молекулу стереоізомерного розчинника, є рацемічним сольватом, тільки коли тут присутня еквімолярна суміш енантіомерів модафінілу та енантіомерів молекули розчинника.

Застосовуваний тут термін, якщо не домовлено особливо, "енантіомерно чистий" стосується речовини, яка складається з модафінілу і не обов'язково молекули стереоізомерного або нестереоізомерного розчинника, де енантіомерний надлишок стереоізомерної сполуки більший або дорівнює приблизно 90 відсоткам \bar{R} (енантіомерний надлишок).

Для цілей даного винаходу хімічні та фізичні властивості модафінілу у формі сольвату або поліморфа можна порівняти з еталонною сполукою, якою є модафініл в іншій формі. Еталонна сполука може бути визначена як вільна форма або, більш визначено, ангідрат (безводна сполука) або гідрат вільної форми, або, більш конкретно, наприклад, напівгідрат, моногідрат, дигідрат, три гідрат, тетрагідрат, пентагідрат; або сольват вільної форми. Еталонна сполука може бути також визначена як кристалічна або аморфна. Еталонна сполука може бути також визначена як найбільш стабільний відомий поліморф певної форми еталонної сполуки.

Модафініл і молекули деяких розчинників даного винаходу мають один або декілька хіральних центрів і можуть існувати в різних стереоізомерних конфігураціях. Як результат цих хіральних центрів модафініл і декілька сольватів даного винаходу існують у вигляді рацематів, сумішей енантіомерів і у вигляді індивідуальних енантіомерів, а також діастереомерів і сумішей діастереомерів. Всі такі рацемати, енантіомери і діастереомери знаходяться в межах обсягу даного винаходу, у тому числі, наприклад, цис- і транс-ізомери, R- і S-енантіомери і (D)- і (L)-ізомери. Сольвати даного винаходу можуть включати в себе ізомерні форми або модафінілу, або молекул розчинника або того й іншого. Ізомерні форми модафінілу і молекул розчинника включають у себе, але не обмежуються зазначеним, стереоізомери, такі як енантіомери і діастереомери. В одному варіанті здійснення сольват включає в себе рацемічний модафініл і молекулу розчинника. В іншому варіанті здійснення сольват включає в себе енантіомерно чистий R-

або S-модафініл і молекулу розчинника. В іншому варіанті здійснення сольват даного винаходу включає в себе модафініл і/або молекулу розчинника з енантіомерним надлишком приблизно 1 відсоток, 2 відсотки, 3 відсотки, 4 відсотки, 5 відсотків, 10 відсотків, 15 відсотків, 20 відсотків, 25 відсотків, 30 відсотків, 35 відсотків, 40 відсотків, 45 відсотків, 50 відсотків, 55 відсотків, 60 відсотків, 65 відсотків, 70 відсотків, 75 відсотків, 80 відсотків, 85 відсотків, 90 відсотків, 95 відсотків, 96 відсотків, 97 відсотків, 98 відсотків, 99 відсотків, більше, ніж 99 відсотків, або будь-якої проміжної величини. В іншому варіанті здійснення поліморф або сольват даного винаходу може включати в себе модафініл з енантіомерним надлишком приблизно 1 відсоток, 2 відсотки, 3 відсотки, 4 відсотки, 5 відсотків, 10 відсотків, 15 відсотків, 20 відсотків, 25 відсотків, 30 відсотків, 35 відсотків, 40 відсотків, 45 відсотків, 50 відсотків, 55 відсотків, 60 відсотків, 65 відсотків, 70 відсотків, 75 відсотків, 80 відсотків, 85 відсотків, 90 відсотків, 95 відсотків, 96 відсотків, 97 відсотків, 98 відсотків, 99 відсотків, більше, ніж 99 відсотків або будь-якої проміжної величини.

"Збагачений" модафініл згідно з даним винаходом включає в себе як R-(-)-, так і S-(+)-ізомери модафінілу в кількостях, які дорівнюють або більші ніж приблизно 5, 6, 7, 8, 9 або 10 мас. %, або які дорівнюють або менші ніж 90, 91, 92, 93, 94 або 95 мас. %. Наприклад, композиція, яка включає в себе 67 мас. % R-(-)-модафінілу і 33 мас. % S-(+)-модафінілу, є збагаченою композицією модафінілу. У такому прикладі композиція не є ні рацемічною, ні енантіомерно чистою. Термін "збагачений R-(-)-модафініл" можна застосовувати для опису композиції модафінілу з більше ніж 50 відсотками R-(-)-модафінілу, і менше ніж 50 відсотками S-(+)-модафінілу. Подібним же чином, термін "збагачений S-(+)-модафініл" можна застосовувати для опису композиції модафінілу з більше ніж 50 відсотками S-(+)-модафінілу і менше ніж 50 відсотками R-(-)-модафінілу.

Терміни "R-(-)-модафініл" і "S-(+)-модафініл" можна застосовувати для опису збагаченого модафінілу, енантіомерно чистого модафінілу або по суті енантіомерно чистого модафінілу, але можуть також зокрема включати в себе збагачений модафініл, енантіомерно чистий модафініл і/або по суті енантіомерно чистий модафініл.

Сольвати і поліморфи, що включають у себе енантіомерно чисті і/або енантіомерно збагачені компоненти (наприклад, модафініл або молекулу розчинника), можуть обумовлювати хімічні і/або фізичні властивості, які модульовані відносно таких властивостей відповідної форми, що включає в себе рацемічний компонент.

Поліморфи і сольвати модафінілу можна одержати з рацемічним модафінілом, енантіомерно чистим модафінілом або з будь-якою сумішшю R-(-)- і S-(+)-модафінілів (наприклад, збагаченим модафінілом) згідно з даним винаходом.

В іншому варіанті здійснення композиції або лікарські засоби, що включають у себе сольвати і поліморфи даного винаходу, можна порівняти з вільною формою модафінілу, як PROVIGIL® (Cephalon, Inc.). (Див. патент США, що заміняє. № RE37516).

В іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонуються наступні сольвати модафінілу: із хлороформом, хлорбензолом, етилацетатом і оцтовою кислотою.

Фармацевтично прийнятні форми можна вводити способами з регульованим або уповільненим вивільненням. Фармацевтичні продукти з регульованим вивільненням мають загальну мету поліпшення лікарської терапії порівняно з терапією, що досягається їх аналогами без регульованого вивільнення. В ідеальному випадку застосування оптимально розробленого препарату з регульованим вивільненням при консервативному лікуванні характеризується мінімальною кількістю лікарської речовини, що застосовується для лікування або усунення стану за мінімально короткий термін часу. Переваги препаратів із регульованим вивільненням включають у себе: 1) розширену активність лікарського засобу; 2) знижену частоту введення дози; 3) підвищену сприйнятливості пацієнта; 4) вживання меншої загальної кількості лікарського засобу; 5) зниження локальних або системних побічних дій; 6) мінімізацію накопичення лікарського засобу; 7) зниження коливань рівня вмісту в крові, 8) підвищення ефективності лікування; 9) зниження потенціювання або втрати активності лікарського засобу і 10) підвищення швидкості пригнічення захворювань або станів. (Kim, Cherng-ju, Controlled Release Dosage Form Design, 2 Technomic Publishing, Lancaster, Pa.: 2000).

Загальноприйнятні лікарські форми звичайно забезпечують швидке або негайне вивільнення лікарського засобу з препарату. Залежно від фармакокінетики і фармакокінетичних характеристик лікарського засобу застосування загальноприйнятих лікарських форм може призвести до широких коливань у концентраціях лікарського засобу в крові та інших тканинах пацієнта. Ці коливання можуть впливати на ряд параметрів, таких як частота введення дози, початок дії, тривалість ефективності дії, підтримка терапевтичних рівнів у крові, токсичність, побічні дії і тощо. Препарати з регульованим вивільненням переважно можна застосовувати для регулювання початку дії, тривалості дії, рівнів у плазмі в межах терапевтичного вікна і пікових рівнів у крові лікарського засобу. Зокрема, лікарські форми або препарати з регульованим або уповільненим вивільненням можна застосовувати для гарантії того, що максимальна ефективність лікарського засобу досягається при мінімізації потенційних негативних дій і турбування за безпеку, які можуть мати місце як через недостатню дозу лікарського засобу (тобто такого, що діє при рівні, який є нижчим від мінімальних терапевтичних рівнів), так і перевищення рівня токсичності для лікарського засобу.

Більшість препаратів із регульованим вивільненням розроблені для початкового вивільнення кількості лікарського засобу (активного інгредієнта), який швидко викликає необхідну терапевтичну дію, та поступового і безперервного вивільнення інших кількостей лікарського засобу для підтримки цього рівня терапевтичної або профілактичної дії протягом тривалого періоду часу. Для підтримки цього постійного рівня лікарського засобу в організмі лікарський засіб повинен вивільнятися з лікар-

ської форми зі швидкістю, яка буде відшкодовувати кількість лікарського засобу, який метаболізується та екскретується з організму. Регульоване вивільнення активного інгредієнта можна стимулювати різними умовами, що включають у себе, але не обмежуються перерахунком, рН, іонну силу, осмотичний тиск, температуру, ферменти, воду та інші фізіологічні умови або сполуки.

Для застосування із сольватами, поліморфами і композиціями винаходу можна адаптувати різні відомі лікарські форми, препарати і пристрої з регульованим або уповільненим вивільненням. Приклади їх включають у себе, але не обмежуються перерахунком, приклади, описані в патентах США №№ 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556; 5733566 і 6365185 В1; кожний з яких включений тут як посилання. Ці лікарські форми можна застосовувати для забезпечення повільного або регульованого вивільнення одного або декількох активних інгредієнтів із застосуванням, наприклад, гідроксипропілметилцелюлози, інших полімерних матриць, гелей, проникних мембран, осмотичних систем (таких як OROS® (Alza Corporation, Mountain View, Calif. USA)), багат шарових покриттів, мікрочастинок, ліпосом або мікросфер або їх комбінації для забезпечення необхідного профілю вивільнення у варіюваних пропорціях. Крім того, для одержання іммобілізованих, абсорбованих поліморфів, і, таким чином, здійснення регульованої доставки лікарського засобу можна застосовувати іонообмінні матеріали. Приклади конкретних апіонообмінників включають у себе, але не обмежуються перерахунком. Дуоліт® A568 і Дуоліт® AP 143 (Rohm & Haas, Spring House, PA. USA).

Один варіант здійснення винаходу включає в себе стандартну лікарську форму, яка включає в себе фармацевтично прийнятний сольват, гідрат, дегідрат, безводну або аморфну форму та один або декілька фармацевтично прийнятних експієнтів або розріджувачів, де фармацевтичну композицію, лікарський засіб або лікарську форму виготовляють для регульованого вивільнення. У специфічних лікарських формах застосовують осмотичну систему доставки лікарського засобу.

Конкретна і добре відома осмотична система доставки лікарського засобу називається OROS® (Alza Corporation, Mountain View, Calif. USA). Ця технологія може бути легко адаптована для доставки сполук і композицій винаходу. Різні аспекти технології описані в патентах США №№ 6375978 В1; 6368626 В1; 6342249 В1; 6333050 В2; 6287295 В1; 6283953 В1; 6270787 В1; 6245357 В1 і 6132420, кожний з яких включений тут як посилання. Конкретні адаптації OROS®, які можна застосовувати для введення сполук і композицій винаходу, включають у себе, але не обмежуються перерахунком, системи OROS® Push-Pull™, Delayed Push-Pull™, Multi-Layer Push-Pull™ і Push-Stick™, всі з яких добре відомі. Див., наприклад, <http://www.alza.com>. Додаткові системи OROS®, які можна застосовувати для регульованої пероральної доставки сполук і композицій винаходу, включають у себе OROS®-CT і L-OROS®. Там же; див.

також Delivery Times, vol.11, issue II (Alza Corporation).

Загальноприйняті пероральні лікарські форми OROS® одержують пресуванням порошку лікарського засобу в тверду таблетку, покриттям таблетки похідними целюлози з утворенням напівпроникної мембрани і потім свердлінням отворів у покритті (наприклад, лазером). Kim, Cherng-ju, Controlled Release Dosage Form Design, 231-238 (Technomic Publishing, Lancaster, Pa.: 2000). Перевагою таких лікарських форм є те, що на швидкість доставки лікарського засобу не впливають фізіологічні або експериментальні умови. Навіть лікарський засіб із рН-залежною розчинністю можна доставляти при постійній швидкості, незалежно від рН середовища доставки. Але через те, що ці переваги забезпечуються створенням осмотичного тиску всередині лікарської форми після введення загальноприйнятих систем доставки лікарського засобу. OROS® не можна застосовувати для ефективної доставки лікарських засобів із низькою розчинністю у воді. Там же: с.234.

Конкретна дозована лікарська форма згідно з винаходом включає в себе: порожнину, що визначається стінкою, стінку, яка має вихідний отвір, утворений або що утворюється в ній, причому, принаймні, частина стінки є напівпроникною; розширюваний шар, розташований всередині порожнини, віддалений від вихідного отвору, і зв'язаний із напівпроникною частиною стінки за допомогою рідини; шар лікарського засобу в сухому або по суті сухому стані, вміщений у цій порожнині поруч із вихідним отвором і в прямому або непрямому контакті з розширюваним шаром, і активуючий потік шар, розташований між внутрішньою поверхнею стінки і, принаймні, зовнішньою поверхнею шару лікарського засобу, розташованого в порожнині, де шар лікарського засобу включає в себе поліморф або його сольват, гідрат, дегідрат, безводну або аморфну форму. Див. патент США № 6368626, який включений тут у всій його повноті як посилання.

Інша конкретна дозована лікарська форма винаходу включає в себе: порожнину, що визначається стінкою, стінку, що має вихідний отвір, утворений або що утворюється в ній, причому, принаймні, частина стінки є напівпроникною; розширюваний шар, розташований всередині порожнини, віддалений від вихідного отвору, і зв'язаний з напівпроникною частиною стінки за допомогою рідини; шар лікарського засобу, вміщений у цій порожнині поруч із вихідним отвором і в прямому або непрямому контакті з розширюваним шаром: шар лікарського засобу, що включає в себе склад рідкого активного агента, абсорбованого в пористих частинках, причому пористі частинки адаптовані для опору силам здавлювання з утворенням ущільненого шару лікарського засобу без значного виділення складу рідкого активного агента, причому лікарська форма необов'язково має шар плацебо між вихідним отвором і шаром лікарського засобу, де шар лікарського засобу включає в себе поліморф або його сольват, гідрат, дегідрат, безводну або аморфну форму. Див. патент США № 6342249, який включений тут у всій його повноті як посилання.

В іншому варіанті здійснення фармацевтична композиція або лікарський засіб включає в себе суміш нової форми модафінілу даного винаходу (наприклад, поліморфа або сольвату) і рацемічного модафінілу. Цей варіант здійснення можна застосовувати, наприклад, як лікарську форму з регульованим, безперервним або уповільненим вивільненням. В іншому варіанті здійснення лікарська форма з уповільненим вивільненням включає в себе рацемічний модафініл і поліморф або сольват даного винаходу.

В іншому варіанті здійснення фармацевтична композиція або лікарський засіб має модифікований профіль вивільнення одного або декількох компонентів із рацемічного модафінілу, R-(-)-модафінілу і S-(+)-модафінілу. Модифікований профіль вивільнення може включати в себе, наприклад, два або більше максимумів концентрації в плазмі, такий як профіль із подвійним вивільненням. Такий профіль із модифікованим вивільненням може допомогти, наприклад, пацієнту, який страждає на втрату неспання пополуночі, який піддається лікуванню композицією або лікарським засобом. Другий "сплеск" або вивільнення API, принаймні, через 2, 3, 4, 5 або 6 годин після введення може допомогти подолати такий ефект. В іншому варіанті здійснення можна застосовувати фармацевтичну композицію або лікарський засіб, що включає в себе невелику дозу, що завантажуються, яка вивільняється відразу після введення, із подальшим вивільненням API за профілем приблизно нульового порядку протягом наступних 2, 3, 4, 5 або 6 годин. У такий композиції пікові рівні в плазмі можуть бути досягнуті приблизно опівдні.

В іншому варіанті здійснення фармацевтична композиція або лікарський засіб, що має модифікований профіль вивільнення модафінілу, може включати в себе R-(-)-модафініл і S-(+)-модафініл. де R-(-)-модафініл забезпечує початкове підвищення (початкова C_{max} , зумовлена R-(-)-модафінілом) концентрації в плазмі і S-(+)-модафініл забезпечує затримане підвищення (подальша C_{max} , зумовлена S-(+)-модафінілом) концентрації в плазмі. Уповільнене підвищення до C_{max} , зумовлене S-(+)-модафінілом, може бути через 2, 3, 4, 5, 6 або більше годин після початкового підвищення до C_{max} , зумовленого R-(-)-модафінілом. В іншому варіанті здійснення затримана C_{max} є приблизно такою, що дорівнює початковому C_{max} . В іншому варіанті здійснення затримана C_{max} більша, ніж початкова C_{max} . В іншому варіанті здійснення затримана C_{max} менша, ніж початкова C_{max} . В іншому варіанті здійснення затримана C_{max} зумовлена рацемічним модафінілом замість S-(+)-модафінілу. В іншому варіанті здійснення затримана C_{max} зумовлена R-(-)-модафінілом замість S-(+)-модафінілу. В іншому варіанті здійснення початкова C_{max} зумовлена рацемічним модафінілом замість R-(-)-модафінілу. В іншому варіанті здійснення початкова C_{max} зумовлена S-(+)-модафінілом замість R-(-)-модафінілу. В іншому варіанті здійснення модифікований профіль вивільнення має 3, 4, 5 або більше "сплесків" концентрації в плазмі.

В іншому варіанті здійснення фармацевтична композиція або лікарський засіб має модифікова-

ний профіль вивільнення модафінілу, коли один або декілька компонентів із рацемічного модафінілу, R-(-)-модафінілу або S-(+)-модафінілу присутні у формі сольвату або поліморфа.

В іншому варіанті здійснення фармацевтична композиція або лікарський засіб має модифікований профіль вивільнення, коли R-(-)-модафініл застосовують у пероральному препараті. Така композиція може мінімізувати метаболізм першого проходу модафінілу в сульфон. В іншому варіанті здійснення фармацевтична композиція або лікарський засіб має модифікований профіль вивільнення, коли рацемічний модафініл застосовують у пероральному препараті. В іншому варіанті здійснення фармацевтична композиція або лікарський засіб має модифікований профіль вивільнення, коли S-(+)-модафініл застосовують у пероральному препараті. В іншому варіанті здійснення фармацевтична композиція або лікарський засіб має модифікований профіль вивільнення, коли рацемічний модафініл і R-(-)-модафініл застосовують у пероральному препараті. В іншому варіанті здійснення фармацевтична композиція або лікарський засіб має модифікований профіль вивільнення, коли рацемічний модафініл і S-(+)-модафініл застосовують у пероральному препараті. В іншому варіанті здійснення фармацевтична композиція або лікарський засіб має модифікований профіль вивільнення, коли S-(+)-модафініл і R-(-)-модафініл застосовують у пероральному препараті. В іншому варіанті здійснення фармацевтична композиція або лікарський засіб має модифікований профіль вивільнення, коли рацемічний модафініл, S-(+)-модафініл і R-(-)-модафініл застосовують у пероральному препараті.

В іншому варіанті здійснення фармацевтичну композицію або лікарський засіб, що має модифікований профіль вивільнення модафінілу, вводять трансдермально. Така трансдермальна (TD) доставка може запобігти метаболізму першого проходу. Крім того, можна застосовувати стратегію "пілюля-пластир", при якій тільки частину добової дози доставляють через шкіру, щоб забезпечити основні системні рівні, до яких додають дози пероральної терапії, щоб забезпечити ефект неспання.

Експієнти, що застосовуються у фармацевтичних композиціях і лікарських засобах, можуть бути твердими, напівтвердими, рідкими або їхніми комбінаціями. Переважно, експієнти є твердими. Композиції та лікарські засоби винаходу, що містять експієнти, можна одержувати відомою методикою фармації, яка включає в себе змішування експієнта з API або терапевтичним агентом. Фармацевтична композиція або лікарський засіб винаходу містить необхідну кількість API на стандартну дозу і, якщо він призначений для перорального введення, може бути у формі, наприклад, таблетки, маленької капсули, пілюлі, твердої або м'якої капсули, коржика, крохмальної капсули, порошку, що дозується, гранул, суспензії, еліксиру, дисперсії, рідини або будь-якої іншої форми, достатньо адаптованої для такого введення. Якщо композиція призначена для парентерального введення, вона може бути у формі, наприклад, суспензії або черезшкірного пластиру. Якщо композиція призначена для ректального введення, вона

може бути у формі, наприклад, супозиторію. У цей час переважними є пероральні лікарські форми, які є дискретними стандартними дозами, причому кожна містить заздалегідь визначену кількість API, такі як таблетки або капсули.

Нижче зазначаються необмежувальні приклади експієнтів, які можна застосовувати для одержання фармацевтичних композицій або лікарських засобів винаходу.

Фармацевтичні композиції та лікарські засоби винаходу необов'язково включають у себе один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів як експієнтів. Придатні носії або розріджувачі ілюстративно включають у себе, але не обмежуються перерахованим, або окремо, або в комбінації, лактозу, у тому числі безводну лактозу і моногідрат лактози: крохмаль, у тому числі крохмаль, що безпосередньо пресується, і гідролізовані крохмалі (наприклад, Celutab™ і Emdex™); маніт; сорбіт; ксиліт; декстрозу (наприклад, Cerelose™ 2000) і моногідрат декстрози; дигідрат гідрофосфату кальцію; розріджувачі на основі сахарози: кондитерський цукор; моногідрат сульфату кальцію; дигідрат сульфату кальцію; гранульований тригідрат лактату кальцію: декстроніт; інозит, тверді речовини гідролізованих хлібних злаків; амілозу; целюлозу, у тому числі мікрокристалічну целюлозу, альфа-целюлозу та аморфну целюлозу з джерел харчової категорії (наприклад, Rexcel J). порошкоподібну целюлозу, гідроксипропілцелюлозу (HPC) і гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC); карбонат кальцію: гліцин; бентоніт; блок-співполімери; полівінілпіролідон і тощо. Такі носії або розріджувачі, якщо вони присутні, складають всього від приблизно 5% до приблизно 99%, переважно, від приблизно 10% до приблизно 85%, і, більш переважно, від приблизно 20% до приблизно 80% загальної маси композиції. Вибраний носій, носії, розріджувач або розріджувачі, переважно, виявляють придатні характеристики сипкості та, коли потрібні таблетки, пресованість.

Лактоза, маніт, гідрофосфат натрію і мікрокристалічна целюлоза (особливо, мікрокристалічна целюлоза авіцел PH, така як авіцел PH 101), або окремо, або в комбінації, є переважними розріджувачами. Ці розріджувачі є хімічно сумісними з APIs. Екстрагранульовану мікрокристалічну целюлозу (тобто мікрокристалічну целюлозу, додану до гранульованої композиції) можна застосовувати для збільшення твердості (для таблеток) і/або часу дезінтеграції. Лактоза, особливо моногідрат лактози, є особливо переважною. Лактоза в типовому випадку забезпечує одержання композицій, що мають придатні швидкості вивільнення APIs, стабільність, сипкість перед пресуванням і/або властивості сушіння при відносно низькій вартості розріджувача. Вона забезпечує одержання субстрату з високою щільністю, який допомагає ущільненню під час грануляції (коли застосовують мокру грануляцію) і, отже, поліпшує властивості сипкості суміші та властивості таблеток.

Фармацевтичні композиції і лікарські засоби винаходу необов'язково включають у себе один або декілька фармацевтично прийнятних дезінтегровальних засобів як експієнтів, особливо для

препаратів у вигляді таблеток. Придатні дезінтегрувальні засоби включають у себе, але не обмежуються перерахованим, або окремо, або в комбінації, крохмаль, у тому числі натрієву сіль гліколяту крохмалю (наприклад, Explotab™ або Pen West) і попередньо клейстеризований кукурудзяний крохмаль (наприклад, National™ 1551 of National Starch and Chemical Company, National™ 1550, and Colocorn™ 1500), глини (наприклад, Veegum™ HV of R.T. Vanderbilt), целюлози, такі як очищена целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза і натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, натрієва сіль кроскармелози (наприклад, Ac-Di-Sol™ of FMC), альгірати, кросповідон і камеді, такі як агар, камедь ріжкового дерева, камедь бобів ріжкового дерева, камедь карай, пектин і трагакантова камедь.

Дезінтегрувальні засоби можна додавати на будь-якій придатній стадії до часу одержання композиції, особливо, перед грануляцією або під час стадії змащування перед пресуванням. Такі дезінтегрувальні засоби, якщо вони присутні, складають всього від приблизно 0,2% до приблизно 30%, переважно, від приблизно 0,2% до приблизно 10%, і більш переважно, від приблизно 0,2% до приблизно 5% загальної маси композиції.

Натрієва сіль кроскармелози є переважним дезінтегрувальним засобом для дезінтеграції таблетки або капсули і, якщо є присутньою, переважно складає від приблизно 0,2% до приблизно 10%, більш переважно, від приблизно 0,2% до приблизно 7% і, ще більш переважно, від приблизно 0,2% до приблизно 5% загальної маси композиції. Натрієва сіль кроскармелози надає кращі характеристики інтрагранулярної дезінтеграції гранульованим фармацевтичним композиціям і лікарським засобам даного винаходу.

Фармацевтичні композиції і лікарські засоби винаходу необов'язково включають у себе один або декілька фармацевтично прийнятних зв'язувальних агентів або адгезивів як ексципієнтів, особливо для препаратів у вигляді таблеток. Такі зв'язувальні агенти і адгезиви, переважно, надають достатню когезію порошку, який таблетують, щоб забезпечити можливість нормальних операцій обробки, таких як проклейка, змащування, пресування та упакування, але все ж дозволяють таблетці дезінтегрувати і композиції абсорбувати після прийому всередину.

Такі зв'язувальні агенти можуть також запобігати або інгібувати кристалізацію або перекристалізацію API даного винаходу після того, як сіль розчиниться в розчині. Придатні зв'язувальні агенти і адгезиви включають у себе, але не обмежуються перерахованим, або окремо, або в комбінації, камедь акації: трагакантову камедь; сахарозу; желатин; глюкозу; крохмалі, такі як, але без обмеження зазначеним, попередньо клейстеризовані крохмалі (наприклад, National™ 1511 and National™ 1500); целюлози, такі як, але без обмеження перерахованим, метилцелюлоза і натрієва сіль кармелози (наприклад, Tylose™); альгінова кислота і солі альгінової кислоти; силікат магнію-алюмінію; ПЕГ; камедь ріжкового дерева; полісахаридні кислоти; бентоніти: повідон, наприклад,

повідон K-15, K-30 і K-29/32; поліметакрилати; HPMC; гідроксипропілцелюлоза (наприклад, Klucel™ of Aqualon); і етилцелюлоза (наприклад, Ethocel™ of the Dow Chemical Company). Такі зв'язувальні агенти і/або адгезиви, якщо вони присутні, складають всього від приблизно 0,5% до приблизно 25%, переважно, від приблизно 0,75% до приблизно 15%, і більш переважно, від приблизно 1% до приблизно 10% загальної маси фармацевтичної композиції або лікарського засобу.

Багато зв'язувальних агентів є полімерами, що включають у себе групи амідів, складного ефіру, простого ефіру, спирту або кетону, і як такі, переважно, включаються у фармацевтичні композиції і лікарські засоби даного винаходу. Полівінілпіролідони, такі як повідон K-30, є особливо переважними. Полімерні зв'язувальні агенти можуть мати різні молекулярні маси, ступені зшивання і марки полімерів. Полімерні зв'язувальні агенти можуть бути також співполімерами, такими як блок-співполімери, які містять суміші ланок етиленоксиду і пропіленоксиду. Зміна у відносинах цих ланок у даному полімері впливає на властивості та характеристики. Прикладами блок-співполімерів зі змінними складами ланок блоків є полосамер 188 і полосамер 237 (BASF Corporation).

Фармацевтичні композиції та лікарські засоби винаходу необов'язково включають у себе один або декілька фармацевтично прийнятних зволожуючих агентів як ексципієнтів. Такі зволожуючі агенти, переважно, вибрані для збереження API у тісному зв'язку з водою, умова, яка, як вважається, підвищує біологічну доступність композиції.

Необмежувальні приклади поверхнево-активних речовин, які можна застосовувати як зволожуючі агенти у фармацевтичних композиціях і лікарських засобах винаходу, включають у себе четвертинні амонієві сполуки, наприклад, хлорид бензалконію, хлорид бензетонію і хлорид цетилпіридинію, натрієву сіль діоктилсульфосукцинату, поліоксістиленалкілфенілові прості ефіри, наприклад, ноноксинол 9, ноноксинол 10 і октоксинол 9, полосамери (блок-співполімери поліоксіетилену і поліоксипропілену), гліцериди поліоксіетиленжирних кислот і олій, наприклад, моно- і дигліцериди поліоксіетилен(8)каприлової/капринової кислот (наприклад, Labrasol™ of Gattefosse), поліоксіетилен(35)рицинова олія і поліоксіетилен(40)гідрогенізована рицинова олія; поліоксіетиленалкілові прості ефіри, наприклад, поліоксіетилен(20)цетостеариловий простий ефір, ефіри поліоксіетиленжирних кислот, наприклад, поліоксіетилен(40)стеарат, складні ефіри поліоксіетиленсорбітану, наприклад, полісорбат 20 і полісорбат 80 (наприклад, Tween™ 80 ICI), ефіри пропіленгліколю і жирних кислот, наприклад, лаурат пропіленгліколю (наприклад, Lauroglycol™ of Gattefosse), лаурилсульфат натрію, жирні кислоти та їхні солі, наприклад, олеїнову кислоту, олеат натрію та олеат триетаноламіну, гліцериллові ефіри жирних кислот, наприклад, гліцерилмоностеарат, складний ефір сорбітану, наприклад, монолаурат сорбітану, моноолеат сорбітану, монопальмітат сорбітану і моностеарат сорбітану, тилоксапол та їхні суміші. Такі зволожуючі засоби, якщо вони присутні, складають всього від приблизно 0,25%

до приблизно 15%, переважно, від приблизно 0,4% до приблизно 10% і, більш переважно, від приблизно 0,5% до приблизно 5% загальної маси фармацевтичної композиції або лікарського засобу.

Переважними зволожуючими засобами є аніогенні поверхнево-активні речовини. Особливо переважним зволожуючим агентом є лаурилсульфат натрію. Лаурилсульфат, якщо він присутній, складає від приблизно 0,25% до приблизно 7%, більш переважно, від приблизно 0,4% до приблизно 4%, і ще більш переважно, від приблизно 0,5% до приблизно 2% загальної маси фармацевтичної композиції або лікарського засобу.

Фармацевтичні композиції і лікарські засоби винаходу необов'язково включають у себе одну або декілька фармацевтично прийнятних змашувальних речовин (які включають агенти проти прилипання і/або агенти, що надають ковзання) як ексципієнтів. Придатні змашувальні речовини включають у себе, але не обмежуються перерахованим, або окремо, або в комбінації, гліцерилбегат (наприклад, Compritol™ 888 of Gattefosse); стеаринову кислоту та її солі, у тому числі стеарати магнію, кальцію і натрію; гідрогенізовані рослинні олії (наприклад, Stcrotex™ of Abitec), колоїдальний діоксид кремнію; тальк; віск; борну кислоту; бензоат натрію; ацетат натрію; фумарат натрію; хлорид натрію; DL-лейцин; ПЕГ (наприклад, Carbowax™ 4000 and Carbowax™ 6000 of the Dow Chemical Company); олеат натрію; лаурилсульфат натрію і лаурилсульфат магнію. Такі змашувальні речовини, якщо вони присутні, складають від приблизно 0,1% до приблизно 10%, переважно, від приблизно 0,2% до приблизно 8% і більш переважно, від приблизно 0,25% до приблизно 5% загальної маси фармацевтичної композиції або лікарського засобу.

Стеарат магнію є переважною змашувальною речовиною, що застосовується, наприклад, для зниження тертя між обладнанням і гранульованою сумішшю під час пресування для одержання препаратів у вигляді таблеток.

Придатні агенти проти прилипання включають у себе, але не обмежуються перерахованим, тальк, кукурудзяний крохмаль, DL-лейцин, лаурилсульфат натрію і стеарати металів. Тальк є переважним агентом проти прилипання або агентом, який надає ковзання, що застосовується, наприклад, для зниження прилипання препарату до поверхонь обладнання, а також для зменшення статичності в суміші. Тальк, якщо він присутній, складає від приблизно 0,1% до приблизно 10%, більш переважно, від приблизно 0,25% до приблизно 5% і, ще більш переважно, від приблизно 0,5% до приблизно 2% загальної маси фармацевтичної композиції або лікарського засобу.

Агенти, що надають ковзання, можна застосовувати для сприяння сипкості порошкоподібного твердого препарату. Придатні агенти, що надають ковзання, включають у себе, але не обмежуються перерахованим, колоїдальний діоксид кремнію, крохмаль, тальк, фосфат кальцію, порошкоподібну целюлозу і трисилікат магнію. Особливо переважним є колоїдальний діоксид кремнію.

Інші ексципієнти, такі як барвники, коригенти і підсолоджувальні речовини, є відомими у фарма-

цевтичній галузі та їх можна застосовувати у фармацевтичних композиціях і лікарських засобах даного винаходу. Таблетки можуть бути покритими, наприклад, ентросоліюбільним покриттям, або можуть бути непокритими. Композиції винаходу можуть далі включати в себе, наприклад, буферні агенти.

Необов'язково можна застосовувати один або декілька агентів для надання шипучості як дезінтегрувальні агенти і/або для підсилення органолептичних властивостей фармацевтичних композицій або лікарських засобів винаходу. Коли один або декілька агентів для надання шипучості присутні у фармацевтичних композиціях або лікарських засобах для сприяння дезінтеграції лікарських форм, вони, переважно, присутні в загальній кількості від приблизно 30 мас. % до приблизно 75 мас. % і, переважно, від приблизно 45 мас. % до приблизно 70 мас. %, наприклад, приблизно 60 мас. % фармацевтичних композицій або лікарського засобу.

Згідно з особливо переважним варіантом здійснення винаходу, агент для надання шипучості, присутній у твердій лікарській формі в кількості, меншій, ніж кількість, що є ефективною для сприяння дезінтеграції лікарської форми, забезпечує підвищене диспергування API у водному середовищі. Без зв'язку з теорією вважають, що агент для надання шипучості є ефективним для прискорення диспергування API з лікарської форми в шлунково-кишковому тракті, тим самим додатково підвищуючи абсорбцію і забезпечуючи швидкий початок терапевтичної дії. Коли агент для надання шипучості присутній у фармацевтичній композиції або лікарському засобі винаходу для сприяння диспергуванню в шлунково-кишковому тракті, але не для підвищення дезінтеграції, він, переважно, присутній у кількості від приблизно 1 мас. % до приблизно 20 мас. %, більш переважно, від приблизно 2,5 мас. % до приблизно 15 мас. %, і ще більш переважно, від приблизно 5 мас. % до приблизно 10 мас. % фармацевтичної композиції або лікарського засобу.

"Агент для надання шипучості" тут є агентом, що включає в себе одну або декілька сполук, які, діючи разом або окремо, виділяють газ при контактуванні з водою. Газом, що виділяється, звичайно є кисень або, частіше за все, діоксид вуглецю. Переважні агенти для надання шипучості включають у себе кислоту та основу, які взаємодіють у присутності води з виділенням газоподібного діоксиду вуглецю. Переважно, основа включає в себе карбонат або бікарбонат лужного металу або лужно-земельного металу і кислота включає в себе аліфатичну карбонову кислоту.

Необмежувальні приклади придатних основ як компоненти агентів для надання шипучості, придатних для винаходу, включають у себе карбонатні солі (наприклад, карбонат кальцію), бікарбонатні солі (наприклад, бікарбонат натрію), напівкарбонатні солі та їхні суміші. Карбонат кальцію є переважною основою.

Необмежувальні приклади придатних кислот як компоненти агентів для надання шипучості і/або твердих кислот, придатних для винаходу, включають у себе лимонну кислоту, щавлеву кислоту (D-, L- або D/L-щавлеву кислоту), яблучну кислоту,

малеїнову кислоту, фумарову кислоту, адипінову кислоту, бурштинову кислоту, кислі ангідриди таких кислот, кислі солі таких кислот та їхні суміші. Лимонна кислота є переважною кислотою.

У переважному варіанті здійснення винаходу, в якому агент для надання шипучості включає в себе кислоту та основу, масове відношення кислоти до основи складає від приблизно 1:100 до приблизно 100:1, більш переважно, від приблизно 1:50 до приблизно 50:1, ще більш переважно, від приблизно 1:10 до приблизно 10:1. У наступному переважному варіанті здійснення винаходу, в якому агент для надання шипучості включає в себе кислоту та основу, відношення кислоти до основи є приблизно стехіометричним.

Експієнти, які розчиняють солі металів APIs, звичайно мають як гідрофільні, так і гідрофобні області, або є, переважно, амфіфільними або мають амфіфільні області. Один тип амфіфільного або частково амфіфільного експієнта включає в себе амфіфільний полімер або є амфіфільним полімером. Конкретним амфіфільним полімером є поліалкіленгліколь який звичайно складається з субодиниць етиленгліколю і/або пропіленгліколю. Такі поліалкіленгліколи можуть бути етерифіковані в їхніх кінцевих положеннях карбоною кислотою, складним ефіром, ангідридом карбонової кислоти або іншою придатною частиною. Приклади таких експієнтів включають у себе поллоксамери (симетричні блок-співполімери етиленгліколю і пропіленгліколю, наприклад, поллоксамер 237), поліалкіленглікольовані складні ефіри токоферолу (включаючи ефір, утворений із ди- або поліфункціональних карбонових кислот; наприклад, сукцинат d-альфа-токоферолполіетиленгліколь-1000) і макрогліцериди (одержані алкоголізмом масла і етерифікацією поліалкіленгліколю з утворенням суміші моно-, ди- і тригліцеридів і складних моно- і діефірів; наприклад, гліцеридів стеароїлмакроголу-32). Такі фармацевтичні композиції і лікарські засоби переважно вводять перорально.

Фармацевтичні композиції і лікарські засоби даного винаходу можуть включати в себе від приблизно 10 мас. % до приблизно 50 мас. %, від приблизно 25 мас. % до приблизно 50 мас. %, від приблизно 30 мас. % до приблизно 45 мас. % або від приблизно 30 мас. % до приблизно 35 мас. % API: від приблизно 10 мас. % до приблизно 50 мас. %, від приблизно 25 мас. % до приблизно 50 мас. %, від приблизно 30 мас. % до приблизно 45 мас. % або від приблизно 30 мас. % до приблизно 35 мас. % експієнта, який інгібує кристалізацію, і від приблизно 5 мас. % до приблизно 50 мас. %, від приблизно 10 мас. % до приблизно 40 мас. %, від приблизно 15 мас. % до приблизно 35 мас. % або від приблизно 30 мас. % до приблизно 35 мас. % зв'язувальних речовини. В одному прикладі масове відношення API до експієнта, який інгібує кристалізацію, до зв'язувального агента становить приблизно 1:1.

Тверді лікарські форми винаходу можна одержати будь-яким придатним способом, не обмеженим способами, що описані тут.

Ілюстративний спосіб включає в себе (а) стадію змішування солі винаходу з одним або декількома експієнтами з утворенням суміші і (b) ста-

дію таблетування або капсулювання суміші з утворенням таблеток або капсул, відповідно.

У переважному способі тверді лікарські форми одержують способом, що включає в себе (а) стадію змішування солі API винаходу з одним або декількома експієнтами з утворенням суміші, (b) стадію грануляції суміші з утворенням грануляту і (c) стадію таблетування або капсулювання суміші з утворенням таблеток або капсул, відповідно. Стадію (b) можна виконувати будь-яким способом сухої або мокрої грануляції, відомим у даній галузі, але переважно є стадія сухої грануляції. Сіль даного винаходу переважно гранулюють з утворенням часточок від приблизно 1 мікрметра до приблизно 100 мікрметрів, від приблизно 5 мікрметрів до приблизно 50 мікрметрів або від приблизно 10 мікрметрів до приблизно 25 мікрметрів. Переважно додають один або декілька розріджувачів, один або декілька дезінтегрувальних агентів і один або декілька зв'язувальних агентів, наприклад, на стадії змішування, можна необов'язково додавати зволожуючий агент, наприклад, на стадії грануляції, що переважно, додають один або декілька дезінтегрувальних агентів після грануляції, але перед таблетуванням або капсулюванням. Змашувальну речовину переважно додають перед таблетуванням. Змішування і грануляцію можна проводити незалежно при низькому або високому зсувному зусиллі. Переважно, вибирають спосіб, при якому утвориться гранулят, який є однорідним за вмістом API, який легко дезінтегрується, який досить легко сипкий, так що зміну маси можна легко регулювати під час заповнення капсул або таблетування, і який є досить щільним у масі, так що завантаження можна обробляти у вибраному обладнанні та окремі дози заповнювати у певні капсули або штампи для таблетування.

В альтернативному варіанті здійснення тверді лікарські форми одержують способом, який включає в себе стадію розпилювального сушіння, в якій API суспендують з одним або декількома експієнтами в одній або декількох рідинах, що розбризкуються, переважно, непротонної (наприклад, неводної або неспиртової) рідини, що розбризкується, і потім швидко піддають розпилювальному сушінню над потоком теплового повітря.

Гранулят або висушений розпиленням порошок, одержаний будь-яким із зазначених вище ілюстративних способів, можна пресувати або формувати для одержання таблеток або капсулювати для одержання капсул. Можна застосовувати загальноприйняті способи таблетування і капсулювання, відомі в даній галузі. Коли потрібні таблетки з покриттями, придатними є загальноприйняті способи покриття.

Експієнти для таблетованих композицій винаходу переважно вибирають для забезпечення часу дезінтеграції менше, ніж приблизно 30 хвилин, переважно, приблизно 25 хвилин або менше, більш переважно, приблизно 20 хвилин або менше і ще більш переважно, приблизно 15 хвилин або менше в стандартному аналізі дезінтеграції.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу можна одержати фармацевтичну композицію або лікарський засіб, що включає в себе модафініл і

додатковий API. Модафініл і додатковий API можуть бути включені у вигляді суміші або комбінації активних фармацевтичних інгредієнтів. Наприклад, композиція може включати в себе модафініл і кофеїн у вигляді комбінації. Композицію, що включає в себе модафініл і кофеїн, можна застосовувати як терапевтичний агент для лікування тих же станів, для яких застосовують модафініл. У такій композиції, що включає в себе модафініл і кофеїн, кофеїн може забезпечувати характеристику швидкого вивільнення (невелике T_{\max} відносно модафінілу) для профілю розчинення, годі як модафініл викликає терапевтичну дію, яка продовжується протягом годин після введення. Наприклад, T_{\max} кофеїну може бути 0,001, 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7 або 0,8 від величини T_{\max} модафінілу. Комбіновані терапії включають у себе введення двох або більше APIs в одному і тому ж препараті або в двох або більше препаратах, що вводяться разом.

APIs можна вводити разом в один і той же час або окремо з певними інтервалами часу.

У наступному варіанті здійснення даного винаходу пропонується новий поліморф R(-)-модафінілу. У конкретному варіанті здійснення даний винахід пропонує форми III, IV і V R(-)-модафінілу. Даний винахід пропонує також спосіб одержання поліморфа R(-)-модафінілу.

У наступному варіанті здійснення даного винаходу пропонується спосіб одержання поліморфа R(-)-модафінілу, що включає в себе:

(а) забезпечення R(-)-модафінілу;

(б) кристалізацію поліморфа R(-)-модафінілу з придатного розчинника.

У наступному варіанті здійснення даного винаходу поліморф R(-)-модафінілу кристалізують з органічного розчинника. У конкретному варіанті здійснення органічним розчинником є етанол. В іншому варіанті здійснення для кристалізації поліморфа R(-)-модафінілу застосовують змішану систему розчинників. Змішаними системами розчинників можуть бути, наприклад, етанол та ізопропіловий спирт або етилацетат і етанол. У наступному варіанті здійснення кристалізацію на стадії (б) завершують за допомогою термічної перекристалізації. В іншому варіанті здійснення кристалізацію на стадії (б) завершують за допомогою випарювання розчинника.

Застосування модафінілу є добре відомими в даній галузі і включають у себе лікування нарколепсії, пов'язаного з розсіяним склерозом, стомлення, безплідності, порушення апетиту, розладу, що виражається в гіперактивності, яка призводить до порушення уваги (ADHD), хвороби Паркінсона, нетримання, приступів апное уві сні або міопатій. В іншому варіанті здійснення одну або декілька композицій модафінілу даного винаходу можна застосовувати при лікуванні одного або декількох зазначених вище станів. Дозу і введення для композицій модафінілу згідно з даним винаходом можна визначити із застосуванням стандартних методів у даній галузі, але звичайно вона знижується до величини між приблизно 50 і приблизно 700 мг/день.

В іншому варіанті здійснення запропонований спосіб для лікування суб'єкта, страждаючого на

один або декілька зазначених вище станів або порушень, що включають у себе, але не обмежуються перерахованим, порушення сну, такі як нарколепсія, де спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості форми III R(-)-модафінілу, форми IV R(-)-модафінілу або форм V R(-)-модафінілу.

В іншому варіанті здійснення композицію даного винаходу можна вводити ссавцеві за допомогою ін'єкції. Ін'єкції включають у себе, але не обмежуються перерахованим, внутрішньовенні, підшкірні і внутрішньом'язові ін'єкції. В іншому варіанті здійснення композицію даного винаходу виготовляють для ін'єкції ссавцеві, що потребує терапевтичної дії.

Приклади

Аналітичні способи

Диференціальні скануючі калориметричні аналізи (ДСК) зразків проводили із застосуванням диференціального скануючого калориметра Q1000 (TA Instruments, New Castle, DE, U.S.A.), який використовує перевагу для QW-Series, version 1.0.0.78. Thermal Advantage Release 2.0 (2001 TA Instruments-Water LLC). Крім того, програмним забезпеченням, що застосовується для аналізу, був Universal Analysis 2000 for Windows 95/98/2000/NT, version 3.1E; Build 3.1.0.40 (2001 TA Instruments-Water LLC).

Для аналізу ДСК газом, що застосовується для продування, був сухий азот, еталонним матеріалом була пуста чашка, виготовлена з гофрованого алюмінію, і зразок продували при 50 мл/хвилину.

Аналіз зразка ДСК проводили вміщенням зразка модафінілу в алюмінієву чашку з кришкою для гофрованої чашки. Початкова температура була звичайно 20°C зі швидкістю нагріву 10°C/хвилину і кінцева температура була 200°C. Всі зазначені переходи (фазові) ДСК являють собою температуру ендотермічного або екзотермічного переходу при їх відповідних піках із похибкою +/-2°C. якщо не зазначено особливо.

Термогравіметричний аналіз (ТГА) зразків проводили із застосуванням термогравіметричного аналізатора Q500 (TA Instruments, New Castle, DE, U.S.A.), який використовує перевагу для QW-Series, version 1.0.0.78. Thermal Advantage Release 2.0 (2001 TA Instruments-Water LLC). Крім того, програмним забезпеченням, що застосовується для аналізу був Universal Analysis 2000 for Windows 95/98/2000/NT, version 3.1E; Build 3.1.0.40 (2001 TA Instruments-Water LLC).

Для експериментів ТГА газом, що застосовується для продування, був сухий азот, продування для досягнення рівноваги проводили при 40 мл/хвилину N₂, і продування зразка проводили при 60 мл/хвилину N₂.

ТГА проводили на зразку вміщенням зразка модафінілу в платинову чашку. Початкова температура була звичайно 20°C при швидкості нагріву 10°C/хвилину і кінцева температура була 300°C.

Порошкову рентгенограму (PXRD) для зразків одержували із застосуванням D/Max Rapid, Contact (Rigaku/MSK, The Woodlands, TX, U.S.A.), який застосовує як його контрольне програмне забезпечення RINT Rapid Control Software, Rigaku Rapid/XRD, version 1.0.0 (1999 Rigaku Co). Крім

того, програмним забезпеченням, що застосовується для аналізу було RINT Rapid display software, version 1/18 (Rigaku/MSO) і JADE XRD Pattern Processing, versions 5.0 and 6.0 (1995-2002, Materials Data, Inc).

Для аналізу PXRD параметри при зборі даних були наступними: джерелом був Cu із лінією K у 1.5406 Å; стадія x-y була з ручним керуванням; розмір коліматора був 0,3 мм: капілярна трубка (Charles Supper Company, Natick, MA, U.S.A.) мала ID (внутрішній діаметр) 0,3 мм; застосовували спосіб відбиття: потужність для рентгенівської трубки була 46 кВ; струм для рентгенівської трубки був 40 мА; омега-вісь осцилювали в діапазоні 0-5 градусів при швидкості 1 градус/хвилини; фі-вісь обертали під кутом 360 градусів при швидкості 2 градуси/секунду; коліматор 0,3 мм: час збору був 60 хвилин, температура була кімнатна і нагрівач не застосовували. Зразок піддавали дії джерела рентгенівських променів у капілярі зі скла, багатого бором.

Крім того, параметри аналізу були наступними: 2-тета-діапазон інтеграції був 2-60 градусів; Xi-діапазон інтеграції був 0-360 градусів; число Xi-сегментів було 1; застосовуваний розмір кроку був 0,02; ефективність інтеграції була CYLINT; застосовували нормалізацію; темнові швидкості рахунку були 8; омега-зсув був 180 і Xi і Fi-зсуви були 0.

Дифрактограми PXRD одержували також за допомогою рентгенівського дифрактометра Barker AXS D8 Discover. Цей інструмент був обладнаний GADDS™ (General Area Diffraction Detection System), детектором площі Bruker AXS Hi-Star на відстані 15,05 см згідно з калібруванням системи, мідним джерелом випромінювання (Cu/K α , 1,54056 ангстрем), автоматизованою стадією x-y-z і коліматором 0,5 мм. Зразок пресували у форму кульки і встановлювали на стадії x-y-z. Дифрактограму одержували в умовах навколишнього середовища (25°C) при встановленні потужності 40 кВ і 40 мА у методі відбиття, тоді як зразок залишався в стаціонарному стані. Час впливу змінювали і визначали для кожного зразка. Одержану дифрактограму піддавали процедурі просторового перетворення для обчислення геометричної подушкоподібної дисторсії детектора площі, потім інтегрували вздовж кута θ від 118,8 до 61,8 градусів і кута 2-тета 2,1-37 градусів при розмірі кроку 0,02 градуса зі встановленням нормалізації, щоб нормалізувати накопичувач.

Відносна інтенсивність піків на дифрактограмі не обов'язково є обмеженням картини PXRD. оскільки інтенсивність піків може варіювати від зразка до зразка, наприклад, внаслідок кристалічних домішок. Крім того, кути кожного піка можуть варіювати приблизно на $\pm 0,1$ градуса, переважно. $\pm 0,05$. Вся картина рентгенограм або більшість піків картини можуть також зсуватися від приблизно $\pm 0,1$ градуса до приблизно $\pm 0,2$ градуса внаслідок відмінностей у калібруванні, регулюванні та інших змін від інструмента до інструмента і від оператора до оператора. Всі наведені піки PXRD на фігурах, у прикладах і в іншому місці тут, зазначаються з похибкою приблизно $\pm 0,1$ градуса 2-тета.

На основі даних PXRD. наведених тут, включаючи таблиці та фігури, кожна композиція даного винаходу може бути охарактеризована будь-яким одним, будь-якими двома, будь-якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма, будь-якими шістьма, будь-якими сімома або будь-якими вісьмома або більше піками кута 2-тета. Для характеризувannya композицій даного винаходу можна також застосовувати будь-який один, два, три, чотири, п'ять або шість фазових переходів ДСК. Для характеризувannya композицій даного винаходу можна також застосовувати будь-який один, будь-які два, три, чотири, п'ять або шість переходів ДСК. Для характеризувannya композицій можна також застосовувати різні комбінації піків PXRD і фазових переходів ДСК.

Термічну (із нагрівальним столиком) мікроскопію виконували на мікроскопі Zeiss Axioplan 2, оснащеному регулятором Mettler Toledo FP90. Застосовуваним нагрівальним столиком був Mettler Toledo FP82HT. Всі визначення точок плавлення проводили вміщенням зразка на предметне скло мікроскопа і накриванням його накривним склом. Початкову температуру встановлювали 30°C і температуру підвищували зі швидкістю 10°C/хвилину. Плавлення спостерігали через об'єктив мікроскопа 5x.

Метод ВЕРХ (адаптований із методу Donovan et al. Therapeutic Drug Monitoring 25:197-202):

колонка: Astec Cyclobond I 2000 RSP, 250x4,6 мм (Part № 411121),

рухома фаза А: 20 мМ фосфат натрію, рН 3,0, В: суміш 70:30 рухома фаза А:ацетонітрил.

швидкість потоку: 1,0 мл/хвилину (~1500 фунт/кв.дюйм),

програма потоку: градієнтна, час дослідження: 35 хвилин.

Детектування: УФ @ 225 нм.

Об'єм ін'єкції: 10 мікролітрів.

Температура колонки: 30 \pm 1°C.

Стандартний розріджувач: суміш 90:10 (об./об.) рухома фаза:ацетонітрил.

Промивання голки: ацетонітрилом.

Розчинник для очищення & промивальна рідина для герметизуючого матеріалу: суміш 90:10 (об./об.) вода:ацетонітрил.

Одержання рухомої фази:

1. Одержання 1М дигідрофосфату натрію: 120 г дигідрофосфату натрію розчиняють у воді та об'єм доводять до 1000 мл, розчин фільтрують.

2. Одержання рухомої фази А (20 мМ фосфат натрію, рН 3.0): для одержання кожного літра 20 мл 1 М фосфату натрію розводять до 1000 мл водою, рН регулюють до 3,0 фосфорною кислотою.

3. Одержання рухомої фази В (суміш 70:30 (об./об.) 20 мМ фосфат натрію, рН 3,0:ацетонітрил): для одержання кожного літра змішують 700 мл рухомої фази А і 300 мл ацетонітрилу.

Одержання зразка:

1. Зразки розчиняють у суміші 90:10 (об./об.) 20 мМ фосфат натрію, рН 3,0, ацетонітрил до приблизної концентрації 20 мікрограмів/мл.

Зняття спектрів Рамана

Зразок або залишали в скляній пробірці, в якій його готували, або аликвоту зразка переносили на

скляне предметне скло. Скляну пробірку або предметне скло вміщували в камеру для зразка. Вимірювання проводили із застосуванням системи Almega™ Dispersive Raman (Almega™ Dispersive Raman, Thermo-Nicolet, 5225 Verona Road, Madison, WI 53711-4495), оснащеної лазерним джерелом із 785 нм. Зразок ручним способом доводять до фокуса із застосуванням мікроскопної частини приладу зі збільшенням об'єктиву 10х (якщо не зазначено особливо), таким чином спрямовуючи лазер на поверхню зразка. Спектр знімають із застосуванням параметрів, зазначених у таблиці А. (Час експонування і кількість експонувань може змінюватися; зміни для параметрів будуть зазначені для кожного зняття спектра).

Таблиця А

Параметри зняття спектрів Рамана

Параметр	Значення параметра, що застосовується
Час експонування (секунди)	2,0
Кількість експонувань	10
Довжина хвилі лазерного джерела (нм)	785
Потужність лазера (%)	100
Форма отвору	Точковий отвір
Розмір отвору (мкм)	100
Спектральна область	104-3428
Положення дифракційних ґрат	Окреме
Температура при знятті спектра (градуси С)	24,0

Зняття ІЧ-спектрів

ІЧ-спектр одержували із застосуванням Nexus TM 470 FT-IR, Thermo-Nicolet, 5225 Verona Road, Madison, WI 53711-4495 й аналізували із застосуванням програмного забезпечення для контролю та аналізу: OMNIC, Version 6.0a, (C) Thermo-Nicolet, 1995-2004.

Приклад 1

Суміш 2:1 R(-)-модафініл:(S)-(+)-модафініл

Безводний газоподібний аміак барботують через розчин, що містить R-бензгідрисульфінілметиловий складний ефір (8,62 г, 0,0299 моль, суміш із масовим відношенням приблизно 80:20 R-ізомер:S-ізомер) у метанолі, протягом 10 хвилин. Тиск, що утворюється внаслідок реакції, спричиняє зворотну течію бікарбонату натрію з пастки до реакційної суміші. Реакцію зупиняють і осад збирають. Фільтрат концентрують при зниженому тиску, одержуючи при цьому жовтий твердий залишок (2,8 г). Жовту тверду речовину пропускають через колонку (сілікагель, сорт 9385, 230-400 меш, 60 ангстрем) із застосуванням суміші 3:1 об./об., етилацетат: гексан як елюенту. Фільтрати потім об'єднують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи при цьому ясно-жовту тверду речовину (велика частина жовтого забарвлювання залишається на колонці). Тверду речовину потім перекристалізують з етанолу нагріванням суміші до її кип'ятіння і потім охолодженням до кімнатної температури, одержуючи при цьому суміш 2:1 R(-)-модафініл:S(+)-

модафініл у вигляді безбарвної твердої речовини (580 мг). Аналіз PXDR і ДСК проводили з одержаною твердою речовиною і виявили, що тверда речовина є чистою формою R(-)-модафінілу і S(+)-модафінілу приблизно в масовому відношенні 2:1.

Тверду суміш 2:1 R(-)-модафініл:S(+)-модафініл, одержану вище, можна характеризувати будь-яким одним, будь-якими двома, будь-якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма або будь-якими шістьма або більшою кількістю піків на фіг. 1, що включають у себе, але що не обмежуються перерахованим, піки у 8,97, 10,15, 12,87, 14,15, 15,13, 15,77, 18,19 і 20,39 градусів 2-тета (одержані дані без обробки).

ДСК твердої речовини, описаної вище, показала ендотермічний перехід фази приблизно при 167°C (див. фіг. 2).

Приклад 2

Поліморфи R(-)-модафінілу

Досліджували декілька поліморфів R(-)-модафінілу, кожний характеризували PXRD. На фіг. 3, 6 і 9 показані ці дифрактограми PXRD (одержані дані без обробки) поліморфів форми III, форми IV і форми V.

Доведено, що перекристалізація є ефективним способом для одержання і виявлення поліморфів R(-)-модафінілу. Придатні розчинники для кристалізації одного або декількох поліморфів R(-)-модафінілу включають у себе, але не обмежуються перерахованим, ацетонітрил, диметилформамід (ДМФА), метанол, метилетилкетон, N-метилпіролідон, етанол, ізопропанол, ізобутанол, формамід, ізобутилацетат, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран (ТГФ), етилацетат, о-ксилол, ізопропілацетат, дихлорметан, пропіленгліколь, оцтову кислоту, воду, ацетон, ніторметан, толуол і бензиловий спирт. Для кристалізації одного або декількох поліморфів R(-)-модафінілу можна застосовувати окремі розчинники або суміші розчинників.

Форма III R(-)-модафінілу

Безводний газоподібний аміак барботували через розчин, що містить R-бензгідрисульфінілметиловий складний ефір (8,3 г, 0,0288 моль) у метанолі (75 мл), протягом 10 хвилин. Реакційну суміш потім перемішували на льодяній бані при 5°C протягом 1 години і газоподібний аміак барботували через розчин протягом додаткових 10 хвилин. Перемішування продовжували протягом додаткових 2 годин і аміак знов барботували через розчин протягом 10 хвилин. Після перемішування протягом ще однієї години утворювався осад (575 мг), який збирали. Фільтрат потім нейтралізували із застосуванням концентрованої HCl і додатково утворений осад збирали. Твердий залишок потім перекристалізовували із суміші 1:1 об./об., етанолу та ізопропілового спирту нагріванням суміші до її кип'ятіння і потім охолодженням до кімнатної температури, одержуючи при цьому форму III R(-)-модафінілу у вигляді безбарвної твердої речовини (1,0,1 г).

Форму III R(-)-модафінілу можна характеризувати будь-яким одним, будь-якими двома, будь-якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма або будь-якими шістьма або більшою кількістю піків на фіг. 3, що включають у себе, але що

не обмежуються перерахованим, піки у 7,21, 10,37, 17,73, 19,23, 21,17, 21,77 і 23,21 градусів 2-тета (Rigaku PXRD, одержані дані без обробки).

ДСК форми III R(-)-модафінілу, охарактеризованої на фіг. 3, виявляв ендотермічний перехід фази приблизно при 161 °С.

Одержували другу порцію форми III R(-)-модафінілу для додаткового аналізу за допомогою термічної мікроскопії і PXRD. Одержували також дані розчинності. Ці дані обговорюються нижче.

Розчинність форми III R(-)-модафінілу дорівнювала приблизно 6,1-7,0 мг/мл. Розчинність вимірювали в суспензії, що перемішується в ізопропілацетаті при 25°С. Вимірювання розчинності проводили за допомогою ВЕРХ. Тверду речовину із зразків для визначення розчинності сушили в атмосфері азоту і характеризували PXRD і термічною мікроскопією. Під час проведення аналізів не спостерігали перетворення форми.

Термічну (із нагрівальним столиком) мікроскопію застосовували при швидкості нагріву 10°С/хвилину для вимірювання точки плавлення форми III R(-)-модафінілу, яка, як визначено, була приблизно 156-158°С.

Форму III R(-)-модафінілу можна характеризувати будь-яким одним, будь-якими двома, будь-якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма або будь-якими шістьма або більшою кількістю піків на фіг. 5, що включають у себе, але що не обмежуються перерахованим, піки у 7,19, 10,37, 12,11, 14,41, 17,73, 19,17, 21,71, 23,17, 24,39, 25,17, 26,07 і 27,91 градусів 2-тета (Rigaku PXRD, дані з віднятим фоном).

Форма IV R(-)-модафінілу

Безводний газоподібний аміак барботували через розчин, що містить R-бензгідрилсульфінілметиловий складний ефір (8,3 г, 0,0288 моль) у метанолі (75 мл) протягом 10 хвилин. Реакційну суміш потім перемішували на льодяній бані при 5°С протягом 1 години і газоподібний аміак барботували через розчин протягом додаткових 10 хвилин. Після перемішування протягом ще однієї години утворювався осад (422 мг), який збирали. Фільтрат потім нейтралізували із застосуванням концентрованої HCl і додатково утворений осад збирали. Тверду речовину (3 г) пропустили через колонку (сілікагель, сорт 9385, 230-400 меш, 60 ангстрем) із застосуванням суміші 3:1 об./об., етилацетату і гексану як елюенту. Колонку потім промивали струменем етилацетату (250 мл). Фільтрати об'єднували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи при цьому форму IV R(-)-модафінілу у вигляді безбарвної твердої речовини (590 мг).

Форму IV R(-)-модафінілу можна характеризувати будь-яким одним, будь-якими двома, будь-якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма або будь-якими шістьма або більшою кількістю піків на фіг. 6, що включають у себе, але що не обмежуються перерахованим, піки у 7,79, 10,31, 11,77, 16,49, 17,33, 19,47 і 23,5 градусів 2-тета (Rigaku PXRD, одержані дані без обробки).

ДСК форми IV R(-)-модафінілу, охарактеризованої на фіг. 7, виявляла ендотермічний перехід фази приблизно при 147°С.

Одержували другу порцію форми IV R(-)-модафінілу для додаткового аналізу за допомогою термічної мікроскопії і PXRD. Одержують також дані розчинності. Ці дані обговорюються нижче.

Розчинність форми IV R(-)-модафінілу дорівнювала приблизно 3,5-4,0 мг/мл. Розчинність вимірювали в суспензії, що перемішується в ізопропілацетаті при 25°С. Вимірювання розчинності проводили за допомогою ВЕРХ. Тверду речовину із зразків для визначення розчинності сушили в атмосфері азоту і характеризували PXRD і термічною мікроскопією. Під час проведення аналізу не спостерігали перетворення форми.

Термічну (із нагрівальним столиком) мікроскопію застосовували при швидкості нагріву 10°С/хвилину для вимірювання точки плавлення форми IV R(-)-модафінілу, яка, як визначено, була приблизно 147-158°С.

Форму IV R(-)-модафінілу можна характеризувати будь-яким одним, будь-якими двома, будь-якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма або будь-якими шістьма або більшою кількістю піків на фіг. 8, що включають у себе, але що не обмежуються перерахованим, піки у 7,77, 10,33, 11,75, 16,53, 19,43, 19,89, 21,87, 23,49 і 26,69 градусів 2-тета (Rigaku PXRD, дані з віднятим фоном).

Форма V R(-)-модафінілу

Форму IV R(-)-модафінілу (одержана за зазначеною вище методикою) нагрівали в розчині етанолу до кип'ятіння суміші і потім охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину потім збирали і характеризували як форму V R(-)-модафінілу.

Форму V R(-)-модафінілу можна характеризувати будь-яким одним, будь-якими двома, будь-якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма або будь-якими шістьма або більшою кількістю піків на фіг. 9, то включають у себе, але що не обмежуються перерахованим, піки у 6,61, 10,39, 13,99, 16,49, 17,73, 19,03, 20,87, 22,31 і 25,99 градусів 2-тета (Rigaku PXRD, одержані дані без обробки).

Одержували другу порцію форми V R(-)-модафінілу для додаткового аналізу за допомогою термічної мікроскопії і PXRD. Одержували також дані розчинності. Ці дані обговорюються нижче.

Розчинність форми V R(-)-модафінілу дорівнювала приблизно 2,1-2,6 мг/мл. Розчинність вимірювали в суспензії, що перемішується в ізопропілацетаті при 25°С. Вимірювання розчинності проводили за допомогою ВЕРХ. Тверду речовину із зразків для визначення розчинності сушили в атмосфері азоту і характеризували PXRD і термічною мікроскопією. Під час проведення аналізу не спостерігали перетворення форми.

Термічну (із нагрівальним столиком) мікроскопію застосовували при швидкості нагріву 10°С/хвилину для вимірювання точки плавлення форми V R(-)-модафінілу, яка, як визначено, була приблизно 159°С.

Форму V R(-)-модафінілу можна характеризувати будь-яким одним, будь-якими двома, будь-якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма або будь-якими шістьма або більшою кількістю піків на фіг. 10, що включають у себе, але що

не обмежуються перерахованим, піки у 6,53, 10,19, 13,90, 16,56, 17,35, 17,62, 18,99, 20,93, 22,08, 23,36 і 25,91 градусів 2-тета (Bruker PXRD, одержані дані без обробки).

Поліморфи R(-)-модафінілу називають формами III, IV і V на основі знайденої схожості в їхніх дифрактограмах PXRD із такими дифрактограмами для відповідних форм III, IV і V рацемічного модафінілу в заявці на патент США № 20020043207, опублікованій 18 квітня 2002.

Приклад 3

R(-)-модафініл:S(+)-модафініл, 2:1

Одержували розчин, що містить R(-)-модафініл (80,16 мг, 0,293 ммоль) і рацемічний модафініл (20,04 мг, 0,0366 ммоль) в етанолі (2 мл). Суміш нагрівали до кип'ятіння, щоб розчинити всю тверду речовину і потім охолоджували до кімнатної температури (25°C). Після витримування при кімнатній температурі протягом 15 хвилин розчин витримували при 5°C протягом ночі. Розчин потім декантували і кристали, що залишилися, сушили під потоком газоподібного азоту і характеризували із застосуванням ВЕРХ, PXRD, ДСК і термічної мікроскопії.

Одержані кристали містили від приблизно 63 до приблизно 67 відсотків R(-)-модафінілу, інша частина кристалів є S(+)-модафінілом. Аналіз ВЕРХ показав, що кристали були фазою 2:1, що містить дві молекули R(-)-модафінілу на кожну одну молекулу S(+)-модафінілу.

PXDR проводили на зразку монокристала R(-)-модафініл:S(+)-модафініл, 2:1. Монокристал R(-)-модафініл:S(+)-модафініл, 2:1, можна характеризувати будь-яким одним, будь-якими двома, будь-якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма або будь-якими шістьма або більшою кількістю піків на фіг. 6, що включають у себе, але що не обмежуються перерахованим, 8,95, 10,17, 11,87, 14,17, 15,11, 17,39, 18,31, 20,39, 21,09, 24,41 і 26,45 градусів 2-тета (Rigaku PXRD, одержані дані без обробки).

ДСК R(-)-модафініл:S(+)-модафініл, 2:1, охарактеризована на фіг. 12, виявляв ендотермічний перехід приблизно при 168°C.

Термічну (із нагрівальним столиком) мікроскопію застосовували при швидкості нагріву 5°C/хвилину для вимірювання точки плавлення R(-)-модафініл:S(+)-модафініл 2:1, яка, як визначено, була приблизно 160-166°C.

Приклад 4

Форма IV R(-)-модафінілу

105,9 мг R(-)-модафінілу суспендували в 1,5 мл етанолу протягом 2 днів. Рідину відділяли фільтруванням і потім сушили над потоком газоподібного азоту.

Тверду речовину, що утворилася, аналізували за допомогою PXRD і визначили, що вона є формою IV R(-)-модафінілу (фіг. 13).

Форму IV R(-)-модафінілу можна характеризувати будь-яким одним, будь-якими двома, будь-якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма або будь-якими шістьма або більшою кількістю піків на фіг. 13, що включають у себе, але що не обмежуються перерахованим, піки у 7,64, 10,17, 11,61, 16,41, 19,34, 21,71, 22,77 і 23,36 градусів 2-тета (Bruker PXRD, одержані дані без обробки).

Форму IV R(-)-модафінілу виділяли також за допомогою термічної перекристалізації з етанолу і за допомогою повільного випарювання розчинника етанолу.

Приклад 5

Форма V R(-)-модафінілу

107,7 мг R(-)-модафінілу суспендували в 3 мл етилацетату. Суспензію нагрівали на нагрівальному столику (60°C) для розчинення твердої речовини. Приблизно від однієї третини до половини нагрітого розчинника випарюють із потоком газоподібного азоту. Суміш потім охолоджували до кімнатної температури (25°C). Фільтрувальну центрифугу застосовували для відділення твердої речовини від рідини. Тверду речовину, що утворилася, аналізували за допомогою PXRD і ДСК і виявили, що вона є формою V R(-)-модафінілу (фіг. 14 і 15).

Форму V R(-)-модафінілу можна характеризувати будь-яким одним, будь-якими двома, будь-якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма або будь-якими шістьма або більшою кількістю піків на фіг. 14, що включають у себе, але що не обмежуються перерахованим, піки у 6,52, 10,23, 13,93, 16,37, 17,61, 18,97, 20,74, 22,21, 23,36 і 25,90 градусів 2-тета (Bruker PXRD, одержані дані без обробки).

Виконували аналіз ДСК форми V R(-)-модафінілу. На фіг. 15 показаний ендотермічний перехід фази приблизно при 161-162 (161,57)°C.

Приклад 6

Сольват R(-)-модафінілу з хлороформом

200 мікролітрів хлороформу додавали до 30,5 мг R(-)-модафінілу. Суміш нагрівали при 75°C протягом 30 хвилин і потім додавали додаткові 200 мікролітрів хлороформу. Через додаткові 30 хвилин тверда речовина повністю розчинялася. Зразок нагрівали протягом додаткових 2 годин. Після нагрівання зразок охолоджували до 5 градусів при швидкості приблизно 1 градус/хвилину. Після досягнення 5°C зразок все ще був гомогенним рідким розчином. Зразок потім вміщували під потік азоту на одну хвилину, викликаючи тим самим початок утворення кристалів. Зразок знову інкубували при 5°C і одержували додаткову тверду речовину. Зразок потім сушили під потоком азоту і характеризували PXRD і ТГА.

Аналіз PXRD виконували для сольвату R(-)-модафінілу з хлороформом. Сольват R(-)-модафінілу з хлороформом можна характеризувати будь-яким одним, будь-якими двома, будь-якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма або будь-якими шістьма або більшою кількістю піків на фіг. 16, що включають у себе, але що не обмежуються перерахованим, піки у 8,97, 12,07, 14,20, 16,91, 17,49, 18,56, 20,87, 21,45, 23,11 і 25,24 градусів 2-тета (Bruker PXRD, одержані дані без обробки).

Проводили ТГА сольвату R(-)-модафінілу з хлороформом. На фіг. 17 показано, що приблизно 15 мас. % втрачалося між приблизно 25 і приблизно 150°C.

Приклад 7

Сольват R(-)-модафінілу з хлорбензолом

R(-)-модафініл (102,6 мг, 0,375 ммоль) суспендували в хлорбензолі (5 мл) і суспензію нагрі-

вали на нагрівальному столику при 60°C. Суміші давали можливість охолонути приблизно до 25°C. Суспензію знов нагрівали і додавали ГГФ до розчинення всіх твердих речовин. Розчину потім давали можливість охолонути при зберіганні при кімнатній температурі протягом 4 днів у герметизованій ампулі. Після зберігання тверду речовину, що утворилася, збирали за допомогою вакуумного фільтрування і характеризували за допомогою PXRD.

PXRD виконували на сольваті R-(-)-модафінілу з хлорбензолом. Сольват R-(-)-модафінілу з хлорбензолом можна характеризувати будь-яким одним, будь-якими двома, будь-якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма або будь-якими шістьма або більшою кількістю піків на фіг. 18, що включають у себе, але що не обмежуються перерахованим, піки у 4,51, 6,25, 7,77, 10,37, 11,43, 11,97, 16,61, 17,95, 20,19, 20,89, 23,41 і 30,43 градусів 2-тета (Bruker PXRD, одержані дані без обробки).

Приклад 8

Канальний сольват рацемічного модафінілу з етилацетатом

Канальний сольват рацемічного модафінілу з етилацетатом одержували з розчину рацемічного модафінілу (53,7 мг, 0,196 ммоль) та 1-гідрокси-2-нафтоїної кислоти (75,5 мг, 0,401 ммоль) у 2,4 мл етилацетату, одержаного розчиненням на нагрівальному столику при 60°C. Після охолодження до розчину вносили затравку подрібнених співкристалів R-(-)-модафініл:1-гідрокси-2-нафтоїна кислота (див. приклад 17 заявки № PCT/US2004/29013).

Аналіз PXRD проводили з канальним сольватом рацемічного модафінілу з етилацетатом. Канальний сольват рацемічного модафінілу з етила-

цетатом можна характеризувати будь-яким одним, будь-якими двома, будь-якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма або будь-якими шістьма або більшою кількістю піків на фіг. 19, що включають у себе, але що не обмежуються перерахованим, піки у 8,88, 14,09, 19,83, 21,59, 23,04 і 25,94 градусів 2-тета (Bruker PXRD, одержані дані без обробки).

Проводили ТГА канального сольвату з етилацетатом рацемічного модафінілу. На фіг. 20 показано, що приблизно 3,6 мас. % втрачається між приблизно 25 і приблизно 150°C.

Приклад 9

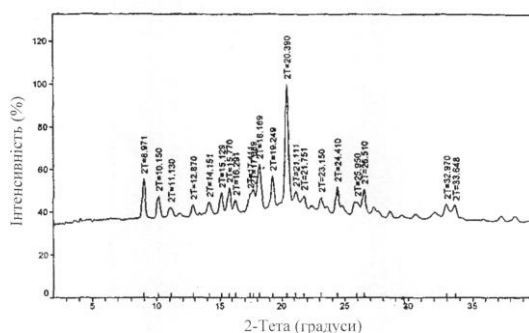
Сольват R-(-)-модафінілу з оцтовою кислотою

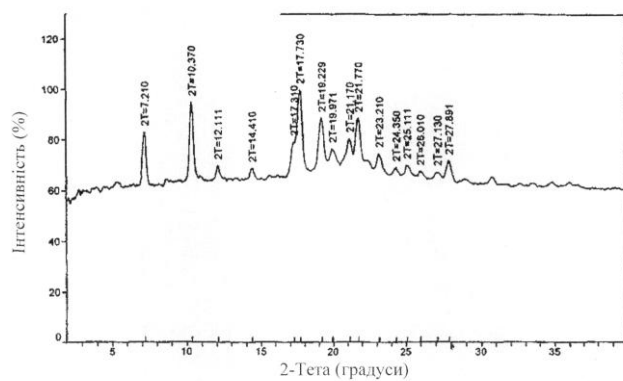
Сольват R-(-)-модафінілу з оцтовою кислотою одержували розмелюванням R-(-)-модафінілу (105,5 мг) у 0,066 мл оцтової кислоти протягом 10 хвилин у циліндрі з неіржавіючої сталі дробаркою/змішувачем Wig-L-Bug. Порошок потім аналізували ДСК, ТГА і PXRD.

Одержували PXRD сольвату R-(-)-модафінілу з оцтовою кислотою. Сольват можна характеризувати будь-яким одним, будь-якими двома, будь-якими трьома, будь-якими чотирма, будь-якими п'ятьма або будь-якими шістьма або більшою кількістю піків на фіг. 21, що включають у себе, але що не обмежуються перерахованим, піки у 9,17, 10,20, 16,61, 17,59, 18,90, 21,11 і 24,11 градусів 2-тета (Bruker PXRD, одержані дані без обробки).

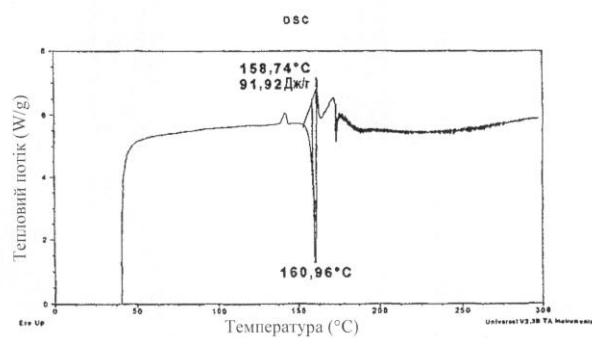
Проводили ТГА сольвату R-(-)-модафінілу з оцтовою кислотою. На фіг. 22 показано, що приблизно 11 мас. % втрачається між приблизно 25 і приблизно 125°C.

Проводили аналіз ДСК сольвату R-(-)-модафінілу з оцтовою кислотою. На фіг. 23 показаний ендотермічний перехід приблизно при 56°C.

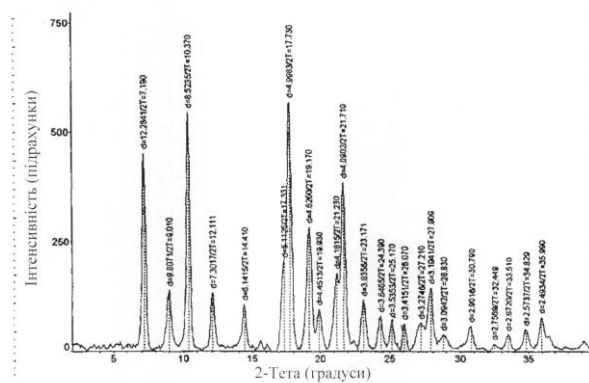




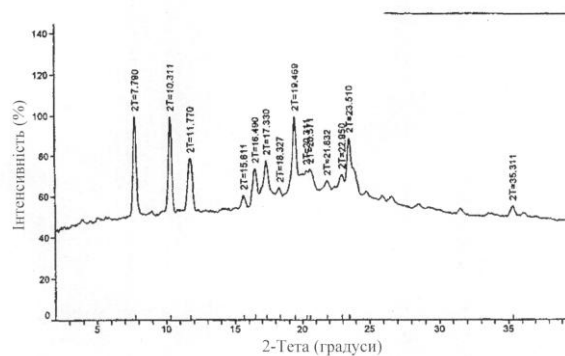
Фіг. 3



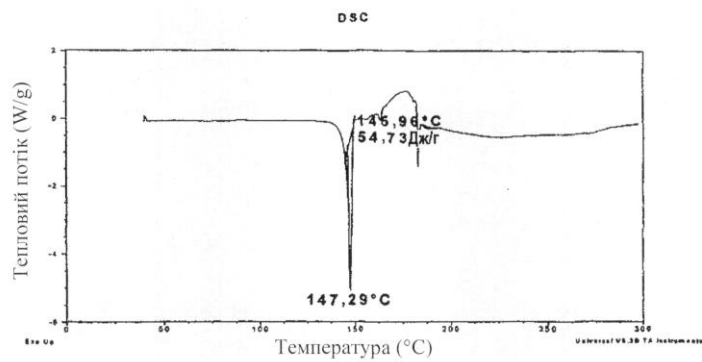
Фіг. 4



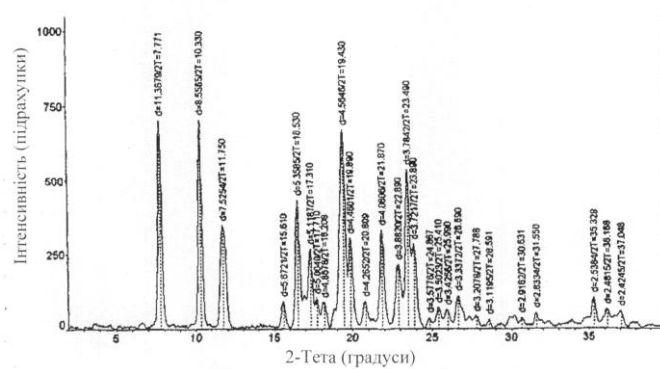
Фіг. 5



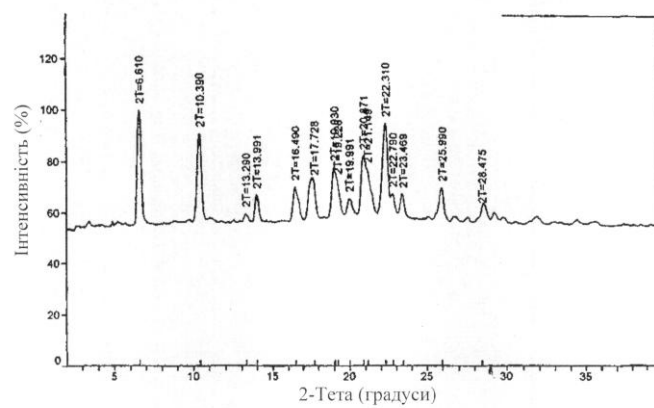
Фіг. 6



Фіг. 7

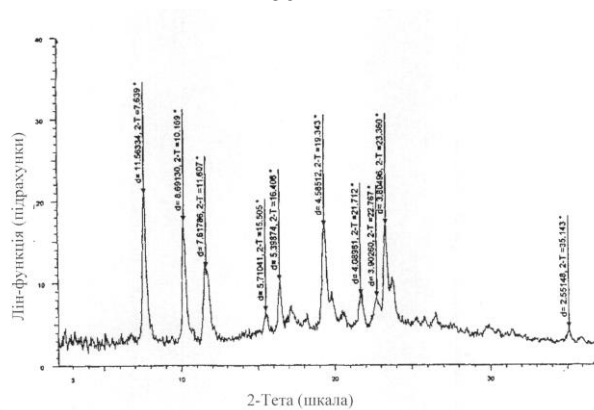


Фіг. 8

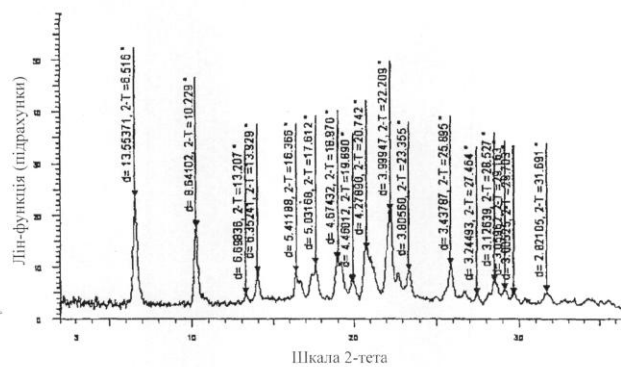


Фіг. 9



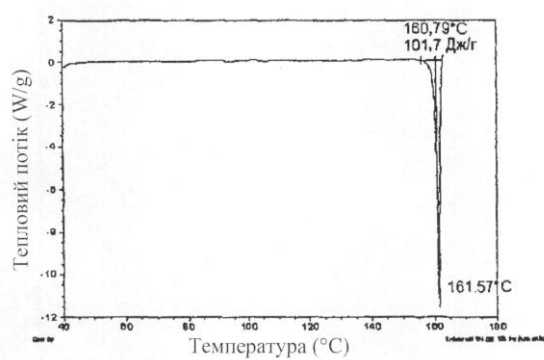


Фіг. 13

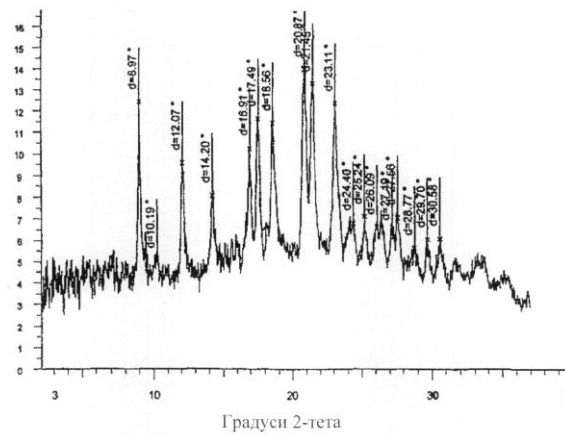


Фіг. 14

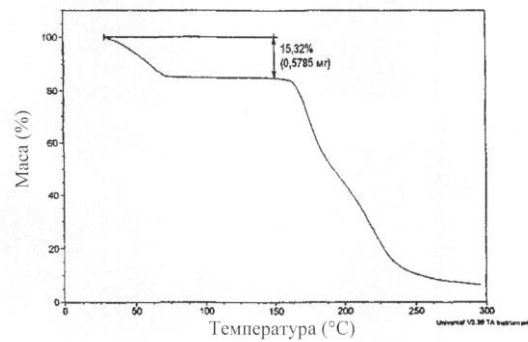
DSC



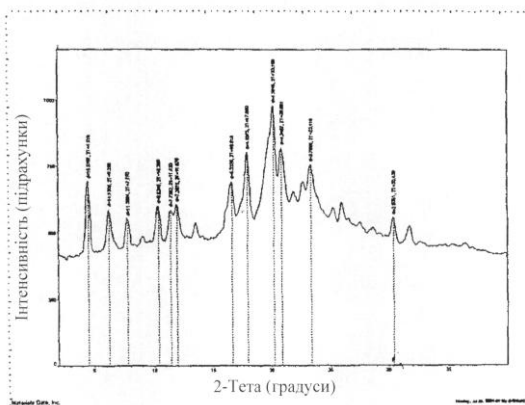
Фіг. 15



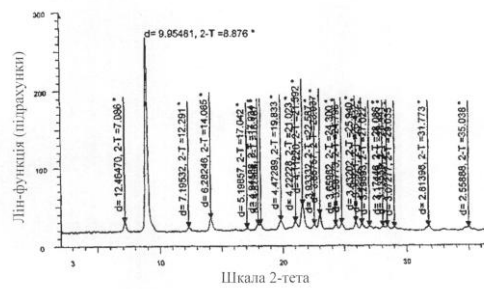
Фіг. 16



Фіг. 17



Фіг. 18



Фіг. 19

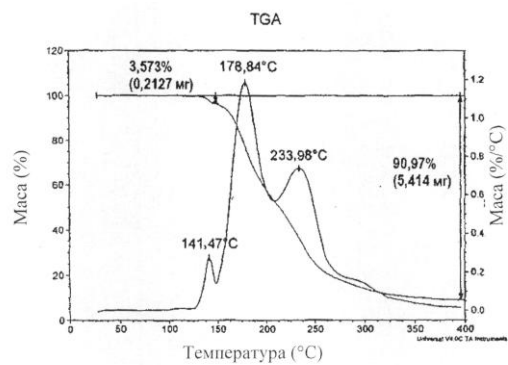


Fig. 20

