



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 88600

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/165

A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА СТАНДАРТНА ДОЗА МОДАФІНІЛУ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ADHD

1

2

(21) a200503449

(22) 12.09.2003

(24) 10.11.2009

(86) PCT/US03/28651, 12.09.2003

(31) 10/660,058

(32) 11.09.2003

(33) US

(31) 60/410,395

(32) 13.09.2002

(33) US

(46) 10.11.2009, Бюл.№ 21, 2009 р.

(72) ХІКОК КРЕЙГ, US, ПАРИКХ АЛПА, US, ПЕЙ-ТЕЛ ПІЮШ Р., US

(73) СЕФАЛОН, ІНК., US

(56) US 6346548 B1, 12.02.2002

WO 0230414 A, 18.04.2002

WONG Y. NANCY ET AL. / A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose evaluation of the pharmacokinetics and tolerability of modafinil tablets in healthy male volunteers // JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY. - vol. 39, no. 1. - January 1999 (1999-01). - P. 30-40

RUGINO THOMAS A. ET AL. / Effects of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: An open-label study // JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY. - vol. 40, no. 2. - February 2001 (2001-02). - P. 230-235

UA 42023 C2, 15.10.2001

UA 27231 C2, 15.08.200

WO 02056915 A2, 25.07.2002

(57) 1. Фармацевтична стандартна доза, що містить від приблизно 250 до приблизно 450 мг твердого модафінілу, в якій від 70% до 90% від загальної маси стандартної дози становить модафініл.

2. Стандартна доза за п. 1, що містить від приблизно 250 до приблизно 350 мг твердого модафінілу.

3. Стандартна доза за п. 1, що містить від приблизно 275 до приблизно 325 мг твердого модафінілу.

4. Стандартна доза за п. 1, що містить від приблизно 325 до приблизно 450 мг твердого модафінілу.

5. Стандартна доза за п. 1, що містить від приблизно 275 до приблизно 325 мг твердого модафінілу.

6. Стандартна доза за п. 1, що містить від приблизно 325 до приблизно 450 мг твердого модафінілу.

7. Стандартна доза за п. 1, що містить 255 мг твердого модафінілу.

8. Стандартна доза за п. 1, що містить 300 мг твердого модафінілу.

9. Стандартна доза за п. 1, що містить 340 мг твердого модафінілу.

10. Стандартна доза за п. 1, що містить 425 мг твердого модафінілу.

11. Спосіб лікування ADHD у суб'єкта, який включає стадію введення однократної фармацевтичної стандартної дози, що містить від приблизно 250 до приблизно 450 мг твердого модафінілу, в якій від 70% до 90% від загальної маси стандартної дози складає модафініл, протягом 24-годинного періоду людині.

12. Спосіб за п. 11, в якому вказана фармацевтична стандартна доза містить від приблизно 250 до приблизно 350 мг твердого модафінілу.

13. Спосіб за п. 11, в якому суб'єктом є дитина.

14. Спосіб за п. 11, в якому суб'єкту вводять приблизно 425 мг твердого модафінілу.

15. Спосіб за п. 11, в якому суб'єкту вводять приблизно 340 мг твердого модафінілу.

16. Спосіб за п. 11, в якому суб'єкту вводять приблизно 300 мг твердого модафінілу.

17. Спосіб за п. 11, в якому суб'єкту вводять приблизно 255 мг твердого модафінілу.

18. Стандартна доза за п. 1, яка після перорального введення людині дає профіль модафінілу в крові, зображений на Фіг. 3.

19. Спосіб за п. 11, в якому стандартна доза індукує профіль модафінілу в крові, зображений на Фіг. 3.

20. Стандартна доза за п. 1, в якій кількість твердого модафінілу у вказаній стандартній дозі вибрана з групи, що складається, по суті, з 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345 і 350 мг модафінілу.

21. Стандартна доза за п. 1, в якій кількість твердого модафінілу у вказаній стандартній дозі вибрана з групи, що складається, по суті, з 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445 і 450 мг модафінілу.

22. Стандартна доза за п. 1, в якій кількість твердого модафінілу в даній фармацевтичній стандартній дозі вибрана з групи, що складається з 255, 300, 340 і 425 мг модафінілу.

(13) C2

(11) 88600

(19) UA

23. Стандартна доза за п. 1, в якій приблизно 70-75 % від загальної маси таблетки становить твердий модафініл.

24. Стандартна доза за п. 1, в якій приблизно 80 % від загальної маси таблетки становить модафініл.

25. Стандартна доза за п. 1, що містить 450 мг твердого модафінілу.

26. Стандартна доза за п. 1, що не містить силікат магнію або тальк.

27. Стандартна доза за п. 26, що містить один або більше розріджувачів, кожний незалежно вибраний з крохмалю, моногідрату лактози або мікрокристалічної целюлози; одну або більше дезінтегруючих речовин, кожна незалежно вибрана із заздалегідь желатинізованого крохмалю або поперечношитої карбоксиметилцелюлози натрію; зв'язуючу речовину і мастильну речовину.

28. Стандартна доза за п. 27, в якій зв'язуюча речовина являє собою полівінілпіролідон, а мастильна речовина являє собою стеарат магнію.

29. Стандартна доза за п. 26, де вказана композиція являє собою таблетку.

30. Стандартна доза за п. 26, в якій приблизно 90 % маси таблетки складає твердий модафініл.

31. Стандартна доза за п. 26, в якій приблизно 80 % маси таблетки становить модафініл.

32. Стандартна доза за п. 1, в якій твердий модафініл являє собою R-(-)-2-[(дифенілметил)сульфініл]ацетамід.

33. Стандартна доза за п. 25, в якій твердий модафініл являє собою R-(-)-2-[(дифенілметил)сульфініл]ацетамід.

34. Фармацевтична стандартна доза за будь-яким з пп. 1-10, 18 або 21-33 в формі таблетки.

35. Спосіб за будь-яким з пп. 11-17 або 19, де вказана однократна фармацевтична стандартна доза знаходиться в формі таблетки або капсули.

#### Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до композицій модафінілу і способів лікування станів, споріднених з неврологічними, шляхом введення модафінілу. Даний винахід також відноситься до композицій, що включають модафініл і один або більше ексципієнтів, таких як розріджувачі, дезінтегруючі речовини, зв'язуючі речовини і мастильні речовини.

#### Передумови створення винаходу

Модафініл,  $C_{15}H_{15}NO_2S$ , також відомий як 2-(бензгідрілсульфініл) ацетамід або 2-(дифенілметил)[сульфініл]ацетамід, являє собою синтетичне ацетамідне похідне з активністю, стимулюючою пробудження, структура якого була описана в патенті Франції № 7805510 і в патенті США № 4177290 ('290), і який був дозволений Управлінням по контролю за продуктами і ліками Сполучених Штатів для використання при лікуванні надмірної денної сонливості, асоційованої з нарколепсією. Модафініл був перевірений при лікуванні деяких поведінкових станів в комбінації з різними агентами, що включають апоморфін, амфетамін, резерпін, оксотреморин, снотворні, йохимбін, 5-гідрокситриптофан і інгібітори моноаміноксидази, як описано в патентах, що цитуються. Спосіб отримання рацемічної суміші описаний в патенті '290, а спосіб отримання лівообертального ізомеру описаний в патенті США № 4927855 (обидва включені в опис як посилання). Повідомлялося, що лівообертальний ізомер підходить для лікування підвищеної сонливості, депресії, хвороби Альцгеймера і володіє активністю відносно симптомів деменції і втрати пам'яті, особливо в старості. Також було виявлено, що модафініл знайшов застосування при лікуванні втоми, пов'язаної з розсіяним склерозом, а також сонливості, хвороби Паркінсона, церебральної ішемії, порушення мозкового кровообігу, удару, апное уві сні, порушень харчування, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (додатково описаний нижче), для стимуля-

ції апетиту або збільшення маси тіла, для стимуляції бадьорості або для поліпшення пізнавальної функції.

Основною фармакологічною активністю модафінілу є стимуляція бадьорості.

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

Модафініл також був описаний як агент, що володіє впливом на центральну нервову систему і як відповідний агент для лікування хвороби Паркінсона (патент США № 5180745); для захисту тканини головного мозку від ішемії (патент США № 5391576); для лікування нетримання сечі і калу (патент США № 5401776) і для лікування апное уві сні і порушень центрального генезу (Патент США № 5612379). Патент США № 5618845 описує препарати модафінілу з частинками певного розміру, приблизно, менше 200 мікрон. Крім того, модафініл може бути використаний при лікуванні порушень харчування або для активізації збільшення маси тіла або стимуляції апетиту у людей або тварин (Попередня заявка на патент США № 60/150,071, включена як посилання) або для лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD) як описано в Патенті США № 6346548 або втомі, особливо пов'язаної з розсіяним склерозом (Попередня заявка на патент США № 60/149,612, включена як посилання). ADHD являє собою хронічне психоневрологічне захворювання у дітей, що характеризується невідповідною реакцією гіперактивністю, імпульсивністю і неухильністю. Підраховано, що ADHD зачіпає 3%-5% дітей шкільного віку. Основні симптоми ADHD у дорослих включа-

ють багаторазові і персистуючі форми неуважності/патологічного підвищеного відволікання і/або гіперактивності-імпульсивності. Найбільш загальні симптоми, що виявляються при ADHD у дорослих, відмічені неуважністю, поганою концентрацією, легким відволіканням, денним сном, забудькуватістю і частою зміною діяльності. ADHD дорослих також відмічається імпульсивністю, нав'язливістю, низькою стійкістю до зривів/стресу, приступами гніву, дратівливістю і надмірною нетерплячістю. Менш широко представлені симптоми у дорослих включають гіперактивність, яка може обмежуватися хвилюванням або внутрішнім почуттям нервозності або неспокою. У доповнення до основних симптомів ADHD, у дорослих з ADHD часто виявляються асоційовані клінічні ознаки, такі як туга, соціальна неадекватність і постійні конфлікти в соціальних ситуаціях.

Модафініл був відомий в галузі техніки в формі лікувальної упаковки, що продається під назвою Provigil®. Provigil® являє собою фармацевтичний продукт, який продається фірмою Cephalon, Inc., West Chester, PA. Provigil® постачається у вигляді таблеток, що містять 100 мг або 200 мг модафінілу з декількома ексципієнтами, включаючи силікат магнію і тальк. При комерційному використанні лікувальні упаковки, що містять модафініл, помічені для використання при лікуванні надмірної денної сонливості, пов'язаної з нарколепсією.

Короткий виклад суті винаходу

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить приблизно від 250 до приблизно 350 мг модафінілу.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить приблизно від 250 до приблизно 450 мг модафінілу.

Даний винахід також відноситься до лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю і дефіциту уваги шляхом введення пацієнту приблизно від 250 приблизно до 350 мг модафінілу.

Даний винахід також відноситься до способів лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю і дефіциту уваги шляхом введення пацієнту приблизно від 250 до приблизно 450 мг модафінілу.

Даний винахід також відноситься до стандартної дозованої форми модафінілу, що має зменшений загальний розмір і/або об'єм, одночасно маючи більш високий процентний вміст модафінілу по масі. Дана стандартна дозована форма може не містити силікату магнію або тальк і може містити приблизно від 250 приблизно до 350 мг модафінілу, де приблизно 70-90% від загальної маси стандартної дози складає модафініл.

Даний винахід також відноситься до стандартної дозованої форми модафінілу, що має зменшений загальний розмір і/або об'єм, одночасно маючи більш високий процентний вміст модафінілу по масі. Дана стандартна доза може не містити силікату магнію або тальк і може містити приблизно від 250 приблизно до 450 мг модафінілу, де приблизно 70-90% від загальної маси стандартної дози складає модафініл.

Короткий опис креслень

Фіг. 1 представляє криву концентрації модафінілу в плазмі крові після початкової дози 100 мг модафінілу з подальшою через 4 години дозою 200 мг модафінілу.

Фіг. 2 представляє криву концентрації модафінілу в плазмі крові після початкової дози 200 мг модафінілу з подальшою через 4 години дозою 100 мг модафінілу.

Фіг. 3 представляє криву концентрації модафінілу в плазмі крові після разової дози 300 мг модафінілу.

Фіг. 4 представляє криву концентрації модафінілу в плазмі крові після разової дози 100 мг модафінілу.

Фіг. 5 представляє графічне зображення результатів клінічного дослідження, що показує ефективність доз 340 мг і 425 мг модафінілу у пацієнтів, страждаючих ADHD.

Докладний опис винаходу

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

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

Термін «фармацевтично прийнятні» відноситься до тих сполук, речовин, композицій і/або стандартних доз, які в медичному значенні підходять для введення людям, наприклад, без небажаної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем або ускладнень відповідно до співвідношення користь/ризик.

Термін «фармацевтична композиція» означає лікарський засіб, що використовується для лікування ссавця, наприклад, людини, який містить модафініл. Фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу, також може включати, але не обов'язково, один або більше нетоксичних фармацевтично прийнятних носіїв.

Термін «терапевтично ефективна кількість» відноситься до кількості, яка є ефективною для зменшення, елімінації, лікування, профілактики або регуляції симптомів описаних захворювань і станів.

Аналогічно «спосіб лікування» являє собою спосіб зменшення, елімінації, лікування, запобігання або регуляції симптомів описаних захворювань і станів. Зрозуміло, що дія фармакологічних агентів буде варіювати серед великої популяції пацієнтів.

Як використовується в описі, «фармацевтична стандартна доза», «стандартна доза» або «стандартна лікарська форма» означає однократну дозу, яку можна ввести пацієнту і яку можна легко тримати і упаковувати, що залишається як фізич-

но, так і хімічно стабільною стандартною дозою, яка містить або модафініл, або фармацевтично прийнятну композицію, що містить модафініл.

Термін «утримуюча по суті» певна кількість фармацевтично активної речовини, означає відсутність додаткової кількості цієї речовини. Наявність інших інгредієнтів, наприклад, ексципієнтів і/або мастильних речовин і т.д., не виключається. Наявність додаткових інших фармацевтично активних речовин також не виключається.

Як використовується в описі «по суті» означає наближення до великої величини або міри.

1. Кількості модафінілу згідно з даним винаходом

В одному варіанті здійснення, композиція згідно з даним винаходом включає фармацевтичну композицію модафінілу. Дана фармацевтична композиція додатково може містити, щонайменше, одну фармацевтичну стандартну дозу (далі «стандартна доза») модафінілу, типово в твердій стандартній лікарській формі, такий як таблетка або капсула. З причин, викладених нижче, композиція згідно з даним винаходом може містити приблизно від 250 до приблизно 350 мг модафінілу або приблизно від 250 до приблизно 450 мг модафінілу. В інших варіантах здійснення, композиція може містити приблизно від 275 до приблизно 325 мг модафінілу або приблизно від 325 до приблизно 425 мг модафінілу. В іншому варіанті здійснення композиція може містити приблизно 255 мг модафінілу, приблизно 300 мг модафінілу, приблизно 340 мг модафінілу або приблизно 425 мг модафінілу. В інших варіантах здійснення композиція за даним винаходом може містити приблизно 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345 або 350 мг модафінілу, або приблизно 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445 або 450 мг модафінілу. Переважно стандартна доза може містити приблизно 255, 300, 340 або 425 мг модафінілу. Найбільш переважно стандартна доза може містити 355, 300, 340 або 425 мг модафінілу.

Ще в одному варіанті здійснення композиція за даним винаходом по суті складається приблизно з 250-350 мг модафінілу або приблизно з 250-450 мг модафінілу. Ще в одному варіанті здійснення фармацевтична композиція за даним винаходом по суті складається приблизно з 275-325 мг модафінілу або приблизно 325-425 мг модафінілу. Ще в одному варіанті здійснення композиція за даним винаходом по суті складається приблизно з 255 мг модафінілу, приблизно 300 мг модафінілу, приблизно 340 мг модафінілу або приблизно 425 мг модафінілу, тобто вона не містить більше або менше модафінілу, але може містити інші інгредієнти, наприклад, ексципієнти або інші активні агенти. Ще в одному варіанті здійснення композиція за даним винаходом по суті складається приблизно з 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 2/95, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345 або 350 мг модафінілу, або приблизно 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445 або 450 мг модафінілу. Переважно стандартна доза по суті складається

приблизно з 255, 300, 340 або 425 мг модафінілу. Найбільш переважно стандартна доза по суті складається з 255, 300, 340 або 425 мг модафінілу.

Фармацевтична композиція за даним винаходом також може бути рідиною, м'яким гелем, суспензією, емульсією, мікроемульсією, комплексом, а також твердою формою розчину, яка може бути приготована таким чином, щоб доставляти необхідну кількість модафінілу. Фармацевтична композиція згідно з даним винаходом також може бути формою з модифікованим вивільненням, як, наприклад, але не тільки, бімодальною або формою пролонгованої дії.

Загальноприйняті прийоми модафінілу включали роздільні ефективні кількості модафінілу, типово чи однократну 100 мг, чи 200 мг стандартні дози. Для лікування ADHD, використовуючи ці загальноприйняті стандартні дози в клінічних дослідженнях, модафініл вводили у вигляді 100 мг дози з подальшою 200 мг-овою дозою 4-6 годинами пізніше, або альтернативно, 200 мг-ову дозу з подальшою 100 мг-ою дозою 4-6 годинами пізніше. Такі режими дозування, називаються «дробовою дозою» і особливо ефективні для лікування ADHD і вважалися необхідними для запобігання досягненню небажаних рівнів модафінілу в крові.

З попередніх досліджень 100 мг, у загальному вигляді підсумованих на Фіг. 4, також було передбачено, що лікування ADHD починаючи від однократної дози 300 мг могло давати неприйнятну частоту побічних ефектів, оскільки доза 300 мг могла приводити до небажаних рівнів модафінілу в крові. Отже, очікувалося, що застосування дробової дози модафінілу 100 мг і 200 мг, що вводиться описаним вище способом, забезпечить найбільш сприятливі результати, і, особливо, в денний час.

Однак несподівано було виявлено, що однократна стандартна доза модафінілу, що містить приблизно від 250 до приблизно 350 мг модафінілу або приблизно від 250 до приблизно 450 мг, і, зокрема, приблизно 255, 300, 340 або 425 мг модафінілу, викликає сприятливу неврологічну реакцію відносно лікування ADHD. Зокрема, однократна стандартна доза, що містить приблизно від 250 до приблизно 350 мг або приблизно від 250 до приблизно 450 мг, або приблизно від 275 до приблизно 325 мг або приблизно від 325 до приблизно 425 або приблизно 255, 300, 340 або 425 мг модафінілу може бути також ефективною, як і доза 200 мг з подальшою дозою 100 мг або дозою 200 мг, або доза 100 мг з подальшою дозою 200 мг, в тому випадку, коли дві дози вводять відповідно з дробовим режимом дозування, описаним вище, без заздалегідь очікуваної події небажаних побічних ефектів.

Тож несподівано було виявлено, що композиції модафінілу згідно з даним винаходом забезпечують значне поліпшення уваги і значно полегшують симптоми ADHD. Поліпшення уваги і полегшення симптомів ADHD по суті було таким же як, і продовжувалося протягом часу, порівняного як з введенням а) 100 мг модафінілу з подальшими введеннями через 4-6 годин 200 мг мода-

фінілу, так і b) 200 мг модафінілу з подальшим введенням через 4-6 годин 100 мг модафінілу. Отже, одноразова доза згідно з даним винаходом несподівано забезпечує поліпшення уваги і полегшення симптомів ADHD до міри, порівнянної з подвійним режимом дозування, описаного вище.

Як показано на Фіг. 1 і 2, концентрація модафінілу в плазмі крові починає зростати приблизно через дві години після введення модафінілу. Зокрема, Фіг. 1 і 2 показують концентрації модафінілу в плазмі крові, у випадку, коли дозу 100 мг вводять до (Фіг. 1) або після (Фіг. 2) введення дози 200 мг відповідно до режиму, описаного вище і з коротким описом Фіг. 1 і 2 вище. Фіг. 1 і 2 також показують, що після початку зниження рівнів модафінілу в крові, друга доза модафінілу підвищує рівні модафінілу в крові до концентрації, яка може бути вищою, ніж максимальні рівні, що досягаються після першої дози.

Фіг. 3 представляє концентрацію модафінілу в плазмі крові після введення одноразової дози відповідно до даного винаходу, а саме 300 мг модафінілу. Фіг. 3 показує, що рівень модафінілу в крові також починає знижуватися приблизно через 2 години після введення даної дози. З Фіг. 3, також несподівано було виявлено, що поліпшення уваги і ослаблення симптомів ADHD є результатом концентрацій модафінілу в крові, яка складала приблизно на 20-30% менше, ніж очікувалося, на основі екстраполяції даних для стандартної дози 100 мг, і, отже, можна уникнути очікуваних випадків небажаних побічних ефектів. Крім того, був зроблений висновок, що параметри крові, показані на Фіг. 3 забезпечують бажаний профіль концентрації модафінілу в крові для лікування певних неврологічних станів, які лікуються модафінілом і описані, як, наприклад, ADHD. Відповідно, даний винахід також включає стандартну дозу, таку, що пероральне введення людині даної стандартної дози в результаті приводить до профілю модафінілу в крові, по суті як показано на Фіг. 3.

Як показано на Фіг. 5, значні і несподівані поліпшення при ADHD також були отримані з одноразовими дозами 340 мг і 425 мг модафінілу.

Отже, композиції і стандартні дози згідно з даним винаходом можуть бути корисні для пацієнтів, які мають потребу в модафінілі, що відноситься до загальноприйнятих стандартних доз, які містять 100 мг і 200 мг модафінілу. Особливо, в даному винаході можна збільшувати час між необхідним введенням доз пацієнту і/або зменшувати загальне число доз модафінілу, які можуть бути необхідні пацієнту протягом даного періоду часу (наприклад, за 24-годинний період або за день), тобто зменшується необхідність в дробових режимах дозування.

2. Композиція модафінілу згідно з даним винаходом

Як описано вище, даний винахід пропонує фармацевтичні композиції, що містять приблизно від 250 до приблизно 350 мг модафінілу або приблизно від 250 до приблизно 450 мг модафінілу, а також композиції, що містять приблизно від 275 до приблизно 325 мг модафінілу, приблизно від 325 до приблизно 425 мг модафінілу або приблизно

255, 300, 340 або 425 мг модафінілу. Фармацевтична композиція згідно з даним винаходом може бути стандартною дозою модафінілу і, в переважному варіанті здійснення згідно з даним винаходом, стандартна доза модафінілу, в формі таблетки або капсули, включає від 250 до 350 мг модафінілу, від 250 до 450 мг модафінілу, 275 до 325 мг модафінілу, 325 до 425 мг модафінілу, 255 мг модафінілу, 300 мг модафінілу, 340 мг модафінілу або 425 мг модафінілу.

У деяких варіантах здійснення стандартна лікарська форма за даним винаходом може бути отримана звичайним способом, з тим, щоб зберегти відносні пропорції модафінілу і інших інгредієнтів фармацевтичної композиції (наприклад, мастильних речовин і наповнювачів) в порівнянні із загальноприйнятими стандартними дозованими формами модафінілу 100 мг і 200 мг. Ці варіанти здійснення типово більші (по розміру і/або об'єму), ніж звичайні стандартні дози 100 мг і 200 мг. Такі стандартні дози згідно з даним винаходом також можуть бути приготовані з, одним або більше, силікатом магнію або тальком, або без них.

В інших варіантах здійснення згідно з даним винаходом, відносний вміст модафінілу в стандартній дозованій формі може бути істотно вищим, ніж його вміст в загальноприйнятих одиничних дозах модафінілу 100 мг і 200 мг. Збільшення масової частки модафінілу, при одночасному зниженні масової частки інших інгредієнтів, полегшує виробництво більш дрібних (по розміру і/або об'єму) стандартних доз, забезпечуючи пацієнту таку ж кількість модафінілу, тобто від 250 мг до 450 мг. Такі стандартні дозовані форми згідно з даним винаходом також можуть бути приготовані з, одним або більше, силікатом магнію або тальком, або без них.

Типові варіанти здійснення включають композиції модафінілу з одним або більше фармацевтично прийнятими ексципієнтами, в тому числі, але не тільки, розріджувачами, дезінтегруючими агентами, зв'язуючими речовинами і мастильними речовинами. Переважно, ексципієнти відповідають стандартам Національного формуляра («NF») або Фармакопеї Сполучених Штатів («USP»). У конкретному варіанті здійснення пропонується композиція, що складається з модафінілу з одним або більше розріджувачами, дезінтегруючими агентами, зв'язуючими речовинами і мастильними речовинами.

У деяких переважних варіантах здійснення дана композиція містить модафініл, один або більше розріджувачів, кожний незалежно вибраний з крохмалю, моногідрату лактози або мікрокристалічної целюлози, одної або більше дезінтегруючих речовин, кожна незалежно вибрана із заздалегідь желатинізованого крохмалю або поперечно-зшитий карбоксиметилцелюлози натрію, зв'язуючу речовину і мастильну речовину. В інших переважних варіантах здійснення, зв'язуюча речовина являє собою полівінілпіролідон, а мастильна речовина являє собою стеарат магнію. У деяких більш переважних варіантах здійснення розріджувач являє собою Fast Flo® #316, інший розріджувач являє собою Avicel® PH 102; дезінтегруюча речовина

являє собою Starch 1500®, дпура дезінтегруюча речовина являє собою Ac-Di-Sol®, а зв'язуюча речовина являє собою Povidone K-29/32. В інших переважних варіантах здійснення розріджувач являє собою моногідрат лактози (Lactose Monohydrate, NF), дезінтегруюча речовина являє собою кроскармелозу натрію (Croscarmellose Sodium, NF) або Ac-Di-Sol®, а зв'язуюча речовина являє собою Povidone K90 D, USP. В інших варіантах здійснення, стандартна доза може не містити, одну або більш речовин, що являють собою мікрокристалічну целюлозу і заздалегідь желатинізований крохмаль.

У деяких більш переважних варіантах здійснення, моногідрат лактози являє собою Fast Flo® #316; мікрокристалічна целюлоза являє собою Avicel® PH 102; заздалегідь желатинізований крохмаль являє собою Starch 1500®, поперечно-зшифта карбоксиметилцелюлоза натрію являє собою Ac-Di-Sol®, а полівінілпіролідон являє собою Povidone K-29/32.

В одному варіанті здійснення, модафініл складає значну масову частку композиції. В інших варіантах здійснення, Fast Flo® #316 може становити приблизно 28,7%, Avicel® PH 102 може становити приблизно 10,4%, Starch 1500® може становити приблизно 10,9%, Ac-Di-Sol® може становити приблизно 4,0%, Povidone K-29/32 може становити приблизно 5,2%, а стеарат магнію може становити приблизно 0,8%.

У деяких варіантах здійснення, загальна кількість модафінілу, присутня в стандартній дозі може складати приблизно від 45% до приблизно 90% від загальної маси стандартної дози. Переважно, загальна кількість модафінілу, присутня в стандартній дозі, може складати приблизно від 60% до 80%, від 85% до 90%, переважно від 70% до 90%, від 70% до 75%, найбільш переважно від 70% до 80% від загальної маси стандартної дози.

В інших варіантах здійснення, модафініл складає приблизно від 80-90% від маси композиції. Дана композиція додатково може включати розріджувач, такий як моногідрат лактози, переважно приблизно від 3-15% від маси композиції, дезінтегруючу речовину, таку як поперечно-зшифта карбоксиметилцелюлоза натрію, переважно приблизно від 2-10% від маси композиції, зв'язуючу речовину, таку як полівінілпіролідон, переважно приблизно від 2-10% від маси композиції, і мастильну речовину, таку як стеарат магнію, переважно приблизно від 0,2-2,0% від маси композиції. У деяких більш переважних варіантах здійснення розріджувач являє собою Lactose Monohydrate, NF, дезінтегруюча речовина являє собою кроскармелозу натрію (Croscarmellose Sodium, NF), зв'язуюча речовина являє собою Povidone K90D, USP, а мастильна речовина являє собою стеарат магнію (Magnesium Stearate, NF).

В одному варіанті здійснення, модафініл становить приблизно 70% композиції по масі. У даній композиції моногідрат лактози (Lactose Monohydrate, NF) становить приблизно 20%, кроскармелоза натрію (Croscarmellose Sodium, NF) приблизно 4%, Povidone, USP становить приблизно

но 5,2%, а стеарат магнію (Magnesium Stearate, NF) становить приблизно 0,8%.

В одному варіанті здійснення, модафініл становить приблизно 75% композиції по масі. У даній композиції моногідрат лактози (Lactose Monohydrate, NF) становить приблизно 15%, кроскармелоза натрію (Croscarmellose Sodium, NF) становить приблизно 4%, Povidone, USP становить приблизно 5,2%, а стеарат магнію (Magnesium Stearate, NF) становить приблизно 0,8%.

В іншому варіанті здійснення модафініл включають в композицію згідно з даним винаходом приблизно у 80% від маси композиції, моногідрат лактози (Lactose Monohydrate, NF) становить приблизно 10%, кроскармелоза натрію (Croscarmellose Sodium, NF) становить приблизно 4%, Povidone K90D, USP становить приблизно 5,2%, а стеарат магнію (Magnesium Stearate, NF) становить приблизно 0,8%. У додатковому варіанті здійснення стеарат магнію (Magnesium Stearate, NF) становить приблизно 1%.

Ще в одному варіанті здійснення, композиція згідно з даним винаходом включає модафініл приблизно у 90% від маси композиції, моногідрат лактози (Lactose Monohydrate, NF) становить приблизно 3,5%, кроскармелоза натрію (Croscarmellose Sodium, NF) становить приблизно 3%, Povidone K90D, USP становить приблизно 3%, а стеарат магнію (Magnesium Stearate, NF) становить приблизно 1%.

У варіантах здійснення, де модафініл включений в стандартну дозовану форму, таку як таблетка, дана таблетка може містити 300 мг модафінілу в таблетці 375 мг (приблизно 80% від загальної маси таблетки відноситься до модафінілу). В інших варіантах здійснення, дана таблетка може містити 300 мг модафінілу в таблетці 336 мг (приблизно 90% маси таблетки відноситься до модафінілу). Подібні розрахунки можуть бути зроблені для таблеток, що містять приблизно від 250 до 450 мг модафінілу.

Подібним чином капсула може містити 300 мг модафінілу в капсулі 375 мг. Капсула також може містити 300 мг модафінілу в капсулі 336 мг. Подібні розрахунки можуть бути зроблені для капсули, що містить приблизно від 250 до 450 мг модафінілу.

Стандартні дози згідно з даним винаходом і більшого і меншого (більш високий масовий процентний вміст модафінілу) розміру, які включають приблизно від 250 до 450 мг модафінілу, можуть мати переваги в порівнянні із загальноприйнятими стандартними дозами, описаними вище, такі як більш ефективне лікування ADHD і зменшення загального числа доз модафінілу необхідних пацієнту в день, тим самим збільшуючи дотримання пацієнтом режиму лікування. Однак дані стандартні дози, ті, що містять більш високу масову частку модафінілу також можуть мати додаткові переваги, описані нижче.

По-перше, дотримання пацієнтом режиму лікування може підвищуватися, оскільки стандартна доза згідно з даним винаходом може легше проковтуватися пацієнтами, зокрема, тверда стандартна

дозована форма, така як таблетка. Крім того, деякі з стандартних доз згідно з даним винаходом можуть полегшувати введення модафінілу дітям, оскільки дані стандартні дози можуть містити більш високу масову частку модафінілу, і, отже, можуть мати менший загальний розмір і/або об'єм в порівнянні з стандартними дозами, що звичайно отримуються, які містять від 250 до 450 мг модафінілу.

У тих випадках, коли модафініл вводять в твердих формах, розмір часток модафінілу переважно є таким, що, щонайменше, приблизно 95% частинок складають приблизно менше 200 мкм в діаметрі. Дивись США RE 37516, вміст якого включений як посилання.

Відповідно до даного винаходу модафініл також може бути отриманий в рідкій формі і введений різними способами, наприклад, ложкою, в суміші з їжею або напоями, капсулами і т.д. Рідкі стандартні дози модафінілу описані в США RE 37,516, а інші альтернативні дозовані форми описані в патентних публікаціях США №№: 02-0099097 і 02-0098240 і публікації заявки РСТ № 02/056915, зміст яких включений тут як посилання.

### 3. Приклади

#### Приклад 1

Вивчали групу з 248 дітей (приблизний вік: 9 років, середня вага: 35,5 кілограм) для визначення дії модафінілу при ADHD.

Через 1 тиждень стадії перфузії діти з ADHD від помірно до тяжкої стадії, отримували 4 тижневе лікування із застосуванням плацебо або модафінілу в дробових ранок/полудень дозах 100/200 мг, 200/100 мг, однократній дозі 300 мг і 200/200 мг (всього 400 мг). Рандомізація була потрібна для рівного розподілу дітей по вазі, за винятком групи з дозою 200/200 мг, що містить тільки дітей з ва-

гою  $\geq 30$  кг. Перше вимірювання ефективності проводили по ADHD Шкалі оцінок-IV.

Результати показали, що модафініл значно полегшував симптоми ADHD для первинного результату вимірювання для дози 200/100 мг і 300 мг однократної добової дози. Результати даного дослідження також вказували на те, що модафініл був безпечний і в основному добре переносився, однак дослідження також показали, що 400 мг модафінілу має більш високий показник випадків побічних дій, ніж інші дози.

#### Приклад 2

Безпеку і ефективність встановлених доз по 340 мг і 425 мг оцінювали після 2-тижневого періоду дозування (1 тиждень титрування і 1 тиждень в стаціонарному стані). Дозу 340 мг вводили дітям з вагою  $<30$  кг, а дозу 425 мг вводили дітям з вагою  $\geq 30$  кг.

24 дитини, що брали участь в даному дослідженні, були переважно чоловічої статі (17Ч:7Ж) і переважали білошкірі (13Б:9Т:2інші). Середній вік (9,0 років), вага (32,9 кг) і ріст (133,7 см) були схожі з такими в колишніх дослідженнях ADHD у дітей. Діти  $<30$  і  $\geq 30$  кг були розділені приблизно порівну. Середній загальний бал по шкалі оцінок синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD-RS) на початковому рівні становив 46,3.

Після 2-тижневого лікування з використанням або 340 мг, або 425 мг модафінілу, однократно на день, загальний бал по ADHD-RS початкового рівня (46,3) істотно знизився приблизно з 70% поліпшенням в порівнянні початковим рівнем. Ці дані представлені на Фіг. 5.

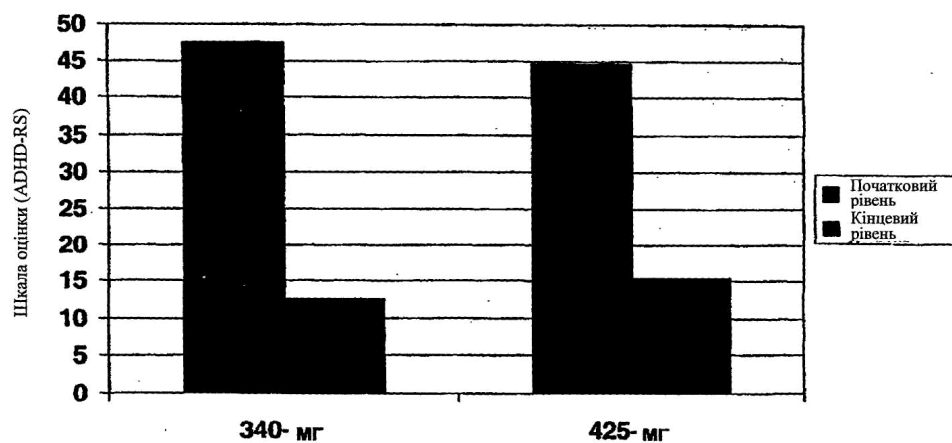
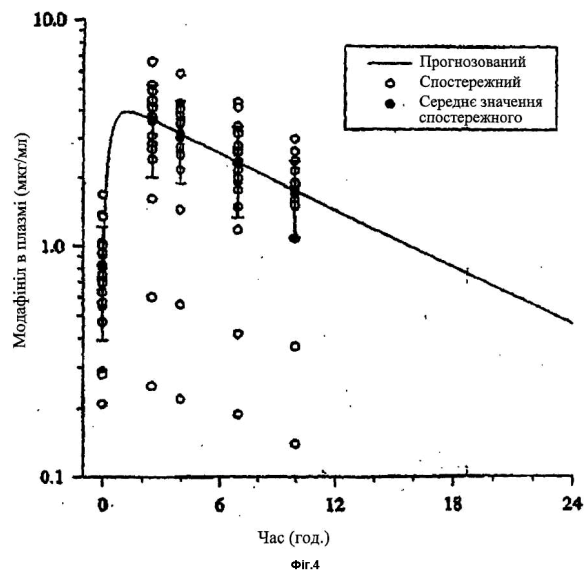
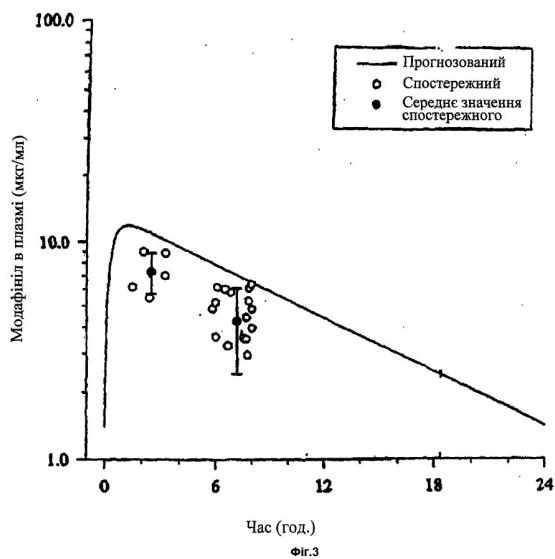
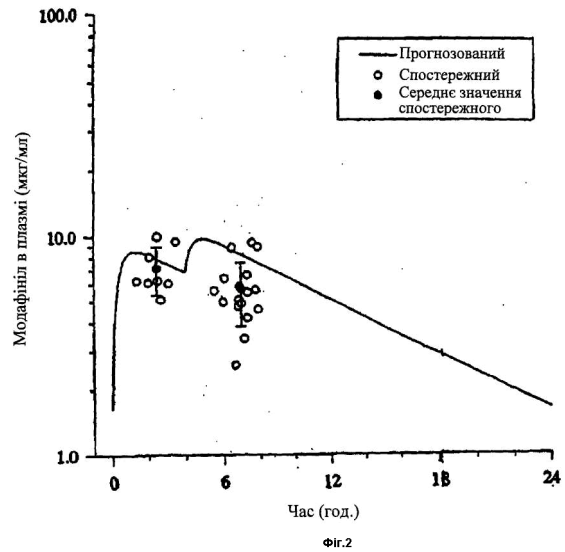
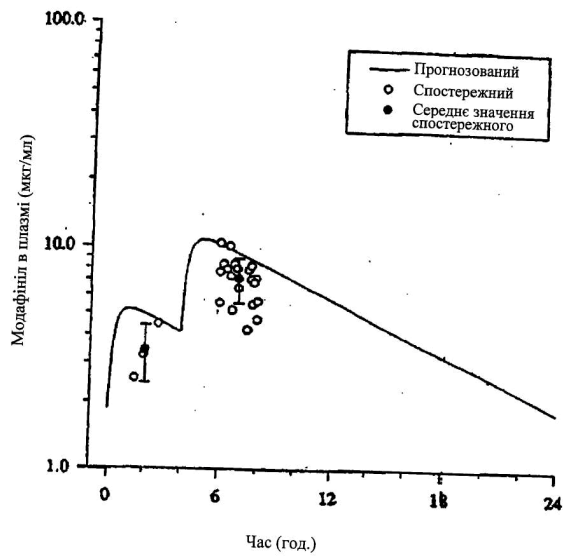
#### Приклад 3

#### Рецептури

Експіцієнти	Кількість на 255 мг таблетку (мг)	Кількість на 340 мг таблетку (мг)	Кількість на 425 мг таблетку (мг)
Лікарська речовина модафініл	255,0	340,0	425,0
Лактоза, NF	51,0	68,0	85,0
Povidone USP	17,7	23,6	29,5
Кроскармелоза натрію, NF	13,5	18,0	22,5
Дистильована вода, USP	q.s.	q.s.	q.s.
Стеарат магнію, NF	2,7	3,6	4,5
Загальна маса таблетки	339,9	453,2	566,5

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

здійснення даного винаходу і такі зміни і модифікації знаходяться в межах об'єму даного винаходу. Крім того, кожний документ, що цитується, включений тут як посилання.



Фіг.5



