

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01817127.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 100518726C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/16 (2006.01)

[22] 申请日 2001.10.11 [21] 申请号 01817127.3

[30] 优先权

[32] 2000.10.11 [33] US [31] 60/239,488

[32] 2001.10.10 [33] US [31] 09/974,473

[86] 国际申请 PCT/US2001/031685 2001.10.11

[87] 国际公布 WO2002/030413 英 2002.4.18

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.10

[73] 专利权人 赛福伦公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 马丁·J·雅各布斯

布拉德利·T·麦金太尔

皮于诗·R·帕特尔

[56] 参考文献

US5180745A 1993.1.19

US5618845A 1997.8.8

审查员 刘 锋

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 郭国清 樊卫民

权利要求书 4 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

莫达非尼化合物的药用溶液

[57] 摘要

本发明公开了莫达非尼化合物的药物组合物，
莫达非尼化合物在有机溶剂中的非含水组合物，以
及它们在治疗疾病中的应用。

1. 一种药物组合物，包含溶解在非含水溶液中的莫达非尼化合物，所述非含水溶液包括多元醇有机溶剂。
2. 权利要求1的组合物，其中莫达非尼化合物是莫达非尼。
3. 权利要求1的组合物，另外含有其他赋形剂。
4. 权利要求1的组合物，其中莫达非尼化合物的溶解度为5-100mg/ml。
5. 权利要求4的组合物，其中莫达非尼化合物的溶解度为10-80mg/ml。
6. 权利要求1的组合物，其中多元醇是甘油、丙二醇或聚乙二醇。
7. 权利要求6的组合物，其中所述多元醇是聚乙二醇。
8. 权利要求7的组合物，其中聚乙二醇为300至2000道尔顿。
9. 权利要求8的组合物，其中聚乙二醇为300至1500道尔顿。
10. 权利要求9的组合物，其中聚乙二醇是PEG-300、PEG-400或PEG-1450。
11. 权利要求10的组合物，其中聚乙二醇是PEG-400。
12. 权利要求1的组合物，其还包含选自低级烷醇和烷基芳基醇的附加溶剂。

13. 权利要求12的组合物，其中附加溶剂为苯甲醇。

14. 权利要求12的组合物，其中附加溶剂按体积计占组合物的1%-50%。

15. 权利要求14的组合物，其包含聚乙二醇和烷基芳基醇。

16. 权利要求15的组合物，其中聚乙二醇是PEG-400，烷基芳基醇是苯甲醇。

17. 权利要求16的组合物，其中组合物是按体积计95：5的PEG-400：苯甲醇。

18. 权利要求17的组合物，其中莫达非尼的存在量为1-100mg/ml。

19. 权利要求1的组合物，其包含一个或多个单位剂量的莫达非尼化合物。

20. 权利要求19的组合物，其包含一个单位剂量的莫达非尼化合物。

21. 权利要求20的组合物，其中单位剂量是200mg。

22. 权利要求21的组合物，其中单位剂量是100mg。

23. 溶解在包括多元醇有机溶剂的非含水溶液中的莫达非尼化合物在制备用于治疗瞌睡、疲惫、帕金森氏病、大脑局部缺血、中风、睡眠性呼吸暂停、饮食障碍、注意缺乏多动症、认知机能障碍或疲劳；或用于促进觉醒、刺激食欲或者刺激体重增加的组合物中的应用。

24. 权利要求23的应用，其中莫达非尼化合物为左旋形式的莫达非尼。

25. 权利要求23的应用，其中在向受试者给予所述组合物后，莫达非尼化合物在所述受试者血清中的水平为0.05-30 μ g/ml。

26. 权利要求25的应用，其中莫达非尼化合物在血清中的水平为1-20 μ g/ml。

27. 权利要求1的组合物，其中所述组合物适于向受试者口服给药。

28. 权利要求27的组合物，其中所述组合物包封在胶囊中。

29. 权利要求28的组合物，其中胶囊是软明胶胶囊。

30. 权利要求29的组合物，其中胶囊是硬胶囊。

31. 权利要求27的组合物，其中所述组合物是糖浆剂或酏剂。

32. 权利要求 6、11、12、13、16、17、18 或 19 的组合物，其中所述莫达非尼化合物是莫达非尼。

33. 权利要求 1、6、11、12、13、16、17、18 或 19 的组合物，其中所述莫达非尼化合物是左旋形式的莫达非尼。

34. 权利要求 23 或 25 的应用，其中所述莫达非尼化合物是莫达非尼。

35. 权利要求 25 或 26 的应用，其中所述莫达非尼化合物是左旋形式的莫达非尼。

莫达非尼化合物的药用溶液

发明领域

本发明涉及包含溶液中莫达非尼化合物的药物组合物，具体而言，涉及包含至少一种有机溶剂的非含水溶液。本发明进一步涉及所述组合物在治疗疾病中的应用方法。

发明背景

莫达非尼 ($C_{15}H_{15}NO_2S$) 是 2-(二苯甲基-亚磺酰基)乙酰胺，也称为 2-[(二苯甲基)亚磺酰基]乙酰胺。

莫达非尼已经描述为表现“神经精神药理学谱，其特征存在于活动过强的刺激和运动过强；和不存在刻板症（除在高剂量外）以及不存在可能的阿朴吗啡以及安非他明效果”（美国专利 4,177,290；在下文中称为“’290 专利”，该文献以全文引入本文作为参考）。单一给药的莫达非尼导致小鼠运动活动增加和猴夜间活动增加（Duteil 等, Eur. J. Pharmacol. 180:49 (1990)）。莫达非尼已经成功地在人类中测试用于治疗特发性嗜睡以及发作性睡眠（Bastuji 等, Prog. Neuro-Psych. Biol. Psych. 12:695 (1988)）。

已经提出了莫达非尼的其他应用。以全文引入本文作为参考的美国专利 5,180,745 公开了莫达非尼在提供人类神经保护作用中的应用，以及特别在治疗震颤性麻痹中的应用。左旋形式的莫达非尼，即，(-)-二苯甲基亚磺酰基-乙酰胺，可能对于治疗抑郁症、嗜睡和阿尔茨海默氏病有潜在益处（美国专利 4,927,855，以全文引入本文作为参考）。欧洲公开申请 547952（公开于 1993 年 6 月 23 日）公开莫达非尼作为抗局部缺血剂的应用。欧洲公开申请 594507（公开于 1994 年 4 月 27 日）公开了莫达非尼治疗尿失禁的应用。

以全文引入本文作为参考的美国专利5,618,845中已描述具有限定固体粒径的莫达非尼的制备，在美国专利4,927,855中已描述莫达非尼左旋异构体的制备。莫达非尼的杂环衍生物已在美国专利60/204,789中公开，该文献以全文引入本文作为参考。

在美国，莫达非尼已被批准以100mg和200mg固体单位剂量用于人类。将莫达非尼制成液体组合物也是可取的。已观察到，莫达非尼具有很差的水溶性和脂溶性，因此难以使可药用组合物中的莫达非尼增溶。包括莫达非尼的常规固体和液体制剂已在'290专利中有所描述。在美国专利5,618,845中描述了莫达非尼的液体悬浮液或乳液。在美国专利5,180,745中描述了一种莫达非尼悬浮体。

已经发现莫达非尼化合物在可药用溶剂中的溶解很困难且不可预测。本发明人发现，许多增溶剂或者是未记入USP/NF名单，或者是具有毒性而使得不能在高于数十百分率的水平下应用。本发明的目的是克服这些问题和将莫达非尼化合物的可药用组合物制剂，以及用于向需要的受试者有效地、可生物利用地传递莫达非尼化合物。

发明概述

因此，本发明的一个目的是提供药物组合物，其包含溶液中的莫达非尼化合物。更具体而言，本发明的组合物是非含水的，并任选包含其他赋形剂。所述组合物优选包含至少一种有机溶剂。

本发明的另一目的是提供治疗受试者疾病或障碍的方法，包括给予受试者治疗有效量的本发明组合物。

通过下文详细描述，上述这些目的和其他目的将变得明显，它们经由本发明人的下述发现而实现，即，尽管溶解性差，莫达非尼仍可作为药物组合物来制剂，其中莫达非尼化合物在给予需要的受试者时

是可生物利用的。

发明详述

因此，在第一实施方式中，本发明提供了包含溶液中莫达非尼化合物的药物组合物。更具体而言，本发明的组合物是非含水的，并任选包含其他赋形剂。所述组合物优选包含至少一种有机溶剂。

本文所使用的“药物组合物”意指可药用的组合物。

本文所使用的“可药用的”意指这样的化合物、材料、组合物和/或剂型，其在可靠的医学判断范围内适合与人类和动物组织接触而不存在过度毒性、刺激、过敏反应或与适度益处/风险比对应的其他并发症问题。

本文所使用的“莫达非尼化合物”及类似用语意指莫达非尼，其外消旋混合物，单个异构体，酸加成盐如莫达非尼的代谢酸，二苯甲基亚磺酰基乙酸，和其砒形式，羟基化形式、多晶形式、类似物、衍生物、共生物（cogener）和其前药。前药在本领域中已知是在受试者体内转化为活性剂（莫达非尼化合物）的那些化合物。这些和其他莫达非尼化合物及其制备方法已在美国专利4,177,290、4,927,855、5,719,168和美国专利申请60/204,789中公开。在优选的实施方式中，所述莫达非尼化合物是莫达非尼。

本文所使用的“溶液”意指两种或更多种物质的化学和物理上均匀的混合物。所述溶液可包括分散在液体、固体或半固体介质中的固体。溶液优选包括在液体介质中的固体。在更优选的实施方式中，增溶的固体是分子尺度的颗粒。在本申请的描述中，溶液不包括包合络合物，例如药物和环糊精的络合。

本文所使用的“非含水”组合物意指含0-10重量%水的组合物。

本文所使用的“多元醇”意指具有多于一个羟基的醇。例子包括但不限于二元醇，如乙二醇和丙二醇，和其他二醇；甘油，和其他三醇衍生物；和糖醇。

本文所使用的“低级烷醇”意指含一个羟基的支链或直链 C_1 - C_6 烷基基团，例如乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇、叔丁醇、戊醇、己醇等；优选的低级烷醇包括乙醇、丙醇和异丙醇。

本文所使用的术语“芳烷醇”意指含一个羟基的由芳基取代的 C_1 - C_6 烷基基团，例如苯甲醇、苯乙醇、二苯基甲醇（二苯甲醇）等；优选的芳烷醇包括苯甲醇、 α -苯乙醇和 β -苯乙醇。

本文所使用的“治疗有效量”意指对于降低、消除、治疗、预防或控制本文所述疾病和病况的症状有效的量。术语“控制”意图涉及所有可减缓、干扰、妨碍或停止本文所述疾病和病况发展，但不必显示所有疾病和病况症状全部消除的过程，该术语意图包括预防性处理。

本文所使用的“可生物利用的”意指在血流中被吸收并易于经本领域公知技术确定的那部分给药剂量，所述技术例如为测量化合物的血清水平。

本文所使用的术语“受试者”意指患有或潜在患有的一种或多种本文所述疾病和病况的温血动物，如哺乳动物，优选人或儿童。

本文所使用的“单位剂量”意指单一剂量，其能被给予患者，并易于处理和包装，而保留物理和化学稳定的单位剂量，包括莫达非尼化合物或者含莫达非尼化合物的可药用组合物。

本文所使用的“赋形剂”意指用于药物组合物中且通常自身不具有或几乎不具有治疗价值的物质。典型赋形剂包括抗氧化剂、抗菌剂和其他防腐剂；螯合剂；缓冲剂；毒性调节剂；着色剂、矫味剂和稀释剂；乳化和悬浮剂；和其他具有药物应用的物质。

本文所使用的术语“约”意指指定值 $\pm 10\%$ 的范围。例如，用语“约200”包括200的 $\pm 10\%$ ，或者从180-220。

在某些优选实施方式中，组合物包括任何可药用溶剂中的莫达非尼化合物。合适溶剂的选择在于溶剂化至少1mg/ml莫达非尼化合物的溶剂。“充分溶剂”或“充分溶解度”应理解为涉及导致溶解度为至少1mg/ml的组合物。“不良溶剂”或“不良溶解度”涉及导致溶解度低于1mg/ml的组合物。

莫达非尼的溶解度优选为至少约1mg/ml。在某些实施方式中，莫达非尼化合物的溶解度为约1-约500mg/ml。在某些更优选的实施方式中，莫达非尼化合物的存在量为约1-约200mg/ml。在其他更优选的实施方式中，莫达非尼化合物的溶解度为约5-约100mg/ml，在最优选的实施方式中，莫达非尼化合物的溶解度为约5-约80mg/ml。

在本发明的某些实施方式中，组合物包含至少一种有机溶剂。合适的有机溶剂易于由本领域技术人员确定，其是可药用的，并赋予莫达非尼化合物充分的溶解度。在某些优选的实施方式中，存在三种溶剂，在其他更优选的实施方式中，包括一种或两种溶剂。在某些优选的实施方式中，任何附加溶剂的量占组合物的约0.5%-约50%（v/v），更优选为约1%-约50%（v/v），最优选为约5%-约20%（v/v）。

在某些优选的实施方式中，有机溶剂是二乙二醇单乙基醚、碳酸亚丙酯、二甲基异山梨醇、1-甲基-2-吡咯烷酮（“NMP”）、中等链长甘油一酯或多元醇。高纯度的二乙二醇单乙基醚是Transcutol™。

中等链长甘油一酯包括单辛酸甘油酯(Imwitor®)、辛酸/癸酸甘油酯(如Capmul®)和聚氧乙烯甘油基己酸酯(如Labrasol®)。多元醇包括甘油、丙二醇、1,4-丁二醇、1,3-丁二醇、己二醇、四氢糠醇·聚乙二醇醚(tetraglycol)(还已知为glycofuranol)或聚乙二醇。优选的多元醇包括:聚乙二醇或"PEG",它们指以下通式的液体或固体聚合物: $H(OCH_2CH_2)_nOH$,其中n至少为4。优选的PEG的平均分子量为大约200至大约5000道尔顿,更优选从约300至约2000道尔顿的PEG,最优选从约300至约1500道尔顿的PEG。可商购的PEG材料包括PEG-200、PEG-300、PEG-400、PEG-540、PEG-600、PEG-800、PEG-1000和PEG-1450。所有这些可以从例如Union Carbide Corporation商购得到其食物或药物等级。用于本发明组合物的优选的PEG溶剂包括PEG-300、PEG-400和PEG 1450,更优选PEG-300和PEG-400。

在其他优选的实施方式中,组合物包括附加的溶剂,其可以是任何充分增溶莫达非尼化合物的有机溶剂。合适的附加溶剂可以由本领域技术人员容易地确定,其是可药用的,并改善莫达非尼化合物的溶解性。附加溶剂优选包括有机溶剂。附加溶剂可选自上面列出的有机溶剂,优选的溶剂为多元醇。在某些优选的实施方式中,附加的或者第二溶剂包括低级烷醇或烷基芳基醇,更优选烷基芳基醇,例如苯甲醇、 α -苯乙醇或 β -苯乙醇。

在更优选的实施方式中,溶剂系统包括聚乙二醇和芳基烷醇的混合物。更优选的实施方式包括优选的聚乙二醇和芳基烷醇的混合物,例如PEG-400和苯甲醇,PEG-400和 α -苯乙醇,PEG-400和 β -苯乙醇,以及PEG-300和苯甲醇等。在其他更优选的实施方式中,组合物包括约80%-约99% PEG-400和约1%-约20%苯甲醇(v/v)。在更优选的实施方式中,组合物包括约90%-约99% PEG-400和约1%-约10%苯甲醇(v/v)。在最优选的实施方式中,组合物包括95:5(v/v)的PEG-400:苯甲醇。在某些优选的实施方式中,组合物包括:莫达非尼化合物,或优选为莫达非尼,其浓度为约1-约100mg/ml,优选为约1-约

60mg/ml,更优选为约20-约50mg/ml;第一溶剂,其选自甘油、丙二醇、二乙二醇单乙基醚、碳酸亚丙酯、中等链长甘油一酯、二甲基异山梨醇和聚乙二醇;和第二溶剂,其选自低级烷醇和芳基烷醇。

在某些更优选的实施方式中,第一溶剂是聚乙二醇,第二溶剂是烷基芳基醇。在更优选的实施方式中,第一有机溶剂是PEG-300或PEG-400,芳烷醇是苯甲醇。

在某些优选的实施方式中,组合物包括至少一个单一剂量的莫达非尼化合物。在某些更优选的实施方式中,组合物包括一个单一剂量的莫达非尼化合物。所述莫达非尼化合物优选是莫达非尼。莫达非尼的日剂量优选为约0.01-100mg/kg体重。根据一般指导,人类日剂量为约0.1-2000mg。单位剂量优选为约1-约500mg,给药一至四次每日,更优选为约10-约400mg,给药一至两次每日。在某些优选的实施方式中,单位剂量为100-200mg。在其他优选的实施方式中,单位剂量为在受试者中达到约0.05-约30 μ g/ml,更优选达到约1-约20 μ g/ml血清水平所必须的剂量。

在本发明的另一实施方式中,提供了治疗受试者疾病或障碍的方法,包括向需要的受试者给予治疗有效量的莫达非尼化合物,或优选为于非含水药物组合物中的莫达非尼化合物。在优选的实施方式中,组合物是溶液。

在某些其他实施方式中,所述药物组合物可用于治疗瞌睡,如与发作性睡眠有关的过度的白天瞌睡或与睡眠性呼吸暂停有关的瞌睡,疲惫,帕金森氏病,大脑局部缺血,中风,睡眠性呼吸暂停,饮食障碍,注意缺乏多动症,认知机能障碍或疲劳,如由多发性硬化导致的疲劳("MS疲劳");并用于促进觉醒、刺激食欲或者刺激体重增加。

治疗有效量组合物的给药可由作为本领域技术人员的主治诊断医

生，通过利用常规技术和观察类似情况下得到的结果而确定。在确定治疗有效量时，主治诊断医生考虑许多因素，包括但不限于：受试者物种；其尺寸、年龄和一般健康状况；所涉及的具体疾病；涉及程度或疾病的严重性；受试者个体的反应；给药的特定化合物；给药方式；所给药制剂的可生物利用性；所选择的给药方案；伴随药物的使用；和其他有关情况。

治疗有效量的莫达非尼化合物随多种因素而变化，这些因素包括所给药物的剂量、所用化合物的化学性质（例如疏水性）、化合物的效力、疾病类型、患者患病状态和给药途径。通常，治疗由小剂量开始，然后可少量增加，直至达到该情况下最希望的效果。

在另一实施方式中，本发明提供包含莫达非尼化合物的可药用组合物，其中在向受试者给予所述组合物后，莫达非尼化合物在所述受试者血清中的水平为约0.05-约30 $\mu\text{g/ml}$ 。在优选实施方式中，莫达非尼化合物在所述受试者血清中的水平为约1-约20 $\mu\text{g/ml}$ 。在另一优选的实施方式中，所给药以达到所需血清水平的组合物是包含莫达非尼化合物的非含水药物组合物。在更优选的实施方式中，莫达非尼化合物是莫达非尼。

在另一实施方式中，本发明提供了适于向受试者口服给药的组合物。口服给药包括以液体组合物如糖浆剂、酏剂或乳剂形式的摄入，或作为胶囊摄入。

主题组合物被设计为适于以胶囊形式给药，例如硬和软明胶胶囊和淀粉胶囊。硬和软明胶胶囊由明胶掺合物制成，在The Theory and Parctice of Industrial Pharmacy, 第三版, Lachman等, 第374-408页 (Lea & Febiger, 1986) 中有详细讨论，该文献以全文引入本文作为参考。明胶可与增塑剂如甘油USP和山梨糖醇USP以及水掺合。明胶胶囊也可包含防腐剂、着色剂、香料等添加剂。可商购明胶胶囊得自

CAPSUGEL, Warner-Lambert Co.分公司, 以体积约0.1-约1.4ml、一般胶囊尺寸范围为#5-#000得到。此外, 本发明组合物的胶囊可被肠溶衣包被, 所述肠溶衣抑制胶囊在酸性胃环境中的降解。这种肠溶衣是本领域广泛公知的, 例如参见美国专利5,206,219, 其内容引入本文作为参考。

在某些实施方式中, 组合物任选地包含其他赋形剂。合适的赋形剂可由本领域技术人员容易地确定, 并且可能还包括抗菌剂如羟苯甲酸甲酯; 抗氧化剂, 如抗坏血酸、亚硫酸氢钠和抗坏血酸脂肪酸酯如抗坏血酸棕榈酸酯; 螯合剂, 如乙二胺四乙酸; 缓冲剂, 如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐; 毒性调节剂, 如氯化钠或右旋糖; 矫味剂; 甜味剂和着色剂; 稀释剂和粘结剂; 乳化和悬浮剂; 和其他本领域技术人员可能视为可用的赋形剂, 例如如下文献中述及的那些, *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第二版, (The Pharmaceutical Press, London and American Pharmaceutical Association, 1994), 该文献以全文引入本文作为参考。

本发明的组合物包含莫达非尼化合物, 其可容易地由本领域技术人员利用常规技术制备。制备莫达非尼和各种衍生物的方法参见美国专利4,177,290, 制备其他莫达非尼化合物的方法参见美国专利4,927,855、5,719,168和美国专利申请60/204,789。

本发明组合物的制剂具有很宽的范围。本发明组合物在室温下可以是液体、半固体或固体。例如, 高分子量PEG如PEG-600在室温下为固体, 将需要加热以液化PEG并溶解莫达非尼化合物。这些PEG溶液可保持温热, 或冷却至室温, 这取决于所希望的给药方式。例如, 口服给药明胶胶囊形式, 可利用冷却的PEG-600溶液。本发明组合物究竟在室温下是液体、半固体或固体取决于组分的选择, 或其他因素如商业上的可得性、给药等。

在室温下惰性或非活性组分（即，除莫达非尼以外的组分）均为液体的组合物可通过在不加热情况下简单混合组分来制备。可称出目标量的莫达非尼化合物，并在不加热情况下溶于惰性组分混合物中。适度加热，优选低于60℃，可用于促进惰性组分的完全溶解，促进莫达非尼化合物的溶解，或同时促进这两者。

包含一种或多种在室温下为固体的组分的组合物的制备在适度升高的温度下进行，优选在低于60℃。例如，室温下PEG-1450为固体，从约40至约60℃温和加热使PEG-1450液化用作溶剂。然后可将莫达非尼化合物搅入加热的液体PEG溶液中，直至溶解。在冷却至室温后，溶液固化，温和加热至40-45℃得到莫达非尼化合物在PEG-1450中的透明溶液。必须小心避免过度加热，其可导致制剂中的一种或多种组分分解。

本发明给出的材料、方法和例子意图为解释性的，而不应解释为限制本发明的范围或内容。除非另外限定，所有技术和科学术语意图具有这些领域所公认的含义。

实施例

A. 材料

下面实施例中的所有材料可商购或可容易地由本领域技术人员利用已知或容易得到的文献方法来制备。溶剂为USP/NF级或更高级别。

B. 方法

1.HPLC

下面HPLC方法可用于测量组合物中莫达非尼化合物的含量。经1.2μm注射过滤器过滤莫达非尼化合物的饱和溶液。用990μL二甲亚砜（Fischer Certified ACS级）将10μL透明溶液稀释至1mL。取10μL稀释溶液用于HPLC分析，使用如下代表性柱条件：

流速：1.2mL/分

柱：ODS，4.6 x 20 mm，柱温：30℃

流动相：80%（65%乙腈/35% 1M磷酸盐缓冲液），20%水

分析时间：5分钟

波长：222纳米

可通过比较由适宜稀释的以0.4mg/mL使用的莫达非尼化合物标准品得到的面积，计算浓度。

2. 给予莫达非尼溶液的大鼠中血液水平的测量方法

在给药前使成年雄性Sprague-Dawley大鼠禁食过夜。向大鼠经口服强饲法给予各制剂，莫达非尼化合物的剂量为100mg/kg，给药体积为3.3ml/kg。在给药后0.25、0.5、1、2、4和6小时后从侧尾静脉取血。于湿冰上收集血液，在13,000RPM旋转10分钟。收集上清液（血浆），并在干冰上冷冻，保存在-70℃直至进行分析。在这些实验中，莫达非尼化合物在血清中的水平可通过LC/MS测量。

实施例1：制备95：5（v/v）的PEG-400：苯甲醇

95mL PEG-400和5ml苯甲醇的混合物在室温下搅拌直至均匀。向另一容器中，称取0.1g莫达非尼，将1ml混合溶剂加入，同时搅拌并加热至55-60℃。使溶液冷却至室温，通过过滤溶液去除任何未溶解的固体。当使用粘性溶液或在室温下固化的溶液时，加热直至得到自由流动的溶液，然后过滤得到不含颗粒物质的溶液。

通过HPLC测量，莫达非尼的溶解度是61mg/ml。

实施例2：大鼠血清中的莫达非尼水平

在给予实施例1的组合物后的大鼠血清中的莫达非尼水平如下表1所示。使用Oraplus®组合物是意图模拟以口服方式如片剂给药的固体莫达非尼的生物利用度，而不存在将片剂给予大鼠的困难性。Oraplus®是口服悬浮载体，可商购（Paddock Laboratories, Minneapolis, MN），

主要由如下物质构成：纯化水、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、黄原胶、角叉菜胶、柠檬酸和磷酸钠（作为缓冲剂），二甲基硅油（消泡剂），以及山梨酸钾和羟苯甲酸甲酯（防腐剂）。

表1
大鼠血清中的莫达非尼水平

	血清水平 (ng/ml)	
莫达非尼溶液	实施例1	Oraplus
时间 (小时)		
0.25	2.4	3.4
0.5	1.4	4.9
1	1.4	3.0
2	1.2	1.9
4	1.2	0.4
6	0.5	0.2

本领域技术人员应理解，根据以上教导对本发明进行各种改进和修改是可能的。因此应理解，在所附权利要求的范围内，本发明可以本文所特别指明方式以外的方式实施，本发明的范围意图包括所有这些变化。