



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **333725**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20051138	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.09.11 PCT/US2003/28528
(22)	Inng.dag	2005.03.03	(85)	Videreføringsdag	2005.03.03
(24)	Løpedag	2003.09.11	(30)	Prioritet	2002.09.13, US, 243557
(41)	Alm.tilgj	2005.03.21			
(45)	Meddelt	2013.09.02			
(73)	Innehaver	Cephalon Inc, 145 Brandywine Parkway, US-PA19380-4245 WEST CHESTER, USA			
(72)	Oppfinner	Vincent Corvari, 12534 Pebblepoint Pass, US-IN46033 CARMEL, USA George Grandolfi, 106 McCormick Point, US-OH45150 MILFORD, USA Alpa Parikh, 106 Gormley Court, US-DE19701 HOCKESSIN, USA			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Preparat inneholdende modafinil			
(56)	Anførte publikasjoner	NO 20035211 A WO 02096401 A			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse er relatert til preparater av modafinil, omfattende preparater av modafinil og én eller flere fortynningsmidler, desintegreringsmidler, bindemidler og smøremidler og prosessene for deres tilvirkning.

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse er relatert til preparater av modafinil. Foreliggende oppfinnelse angår preparater inneholdende modafinil og én eller flere fortynningsmidler, desintegreringsmidler, bindemidler og smøremidler. Det beskrives videre prosesser for fremstilling av en faststoff doseform av modafinil ved våtblanding av modafinil og tilsetningsstoff med vann.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Modafinil, $C_{15}H_{15}NO_2S$, også kjent som 2-(benzhydrylsulfinyl)-acetamid eller 2-[(difenylmetyl)sulfinyl]-acetamid, er et syntetisk acetamidderivat med oppvåkningspromoterende aktivitet. Strukturen er som beskrevet i Fransk Patent nr. 78 05 510 og i U.S. Patent nr. 4,177,290 ('290) og er godkjent av the United States Food and Drug Administration for anvendelse ved behandling av økt søvnighet på dagtid forbundet med narkolepsi. Modafinil er testet for behandling av mange atferdsrelaterte tilstander i kombinasjon med forskjellige andre midler som apomorfin, amfetamin, reserpin, oksotremorin, hypnose, yohimbin, 5-hydroksytryptofan og monoamin-oksydase-inhibitorer, som beskrevet i de siterte patenter. En metode for fremstilling av en racemisk blanding er beskrevet i '290 patentet og en metode for fremstilling av en venstredreie isomer er beskrevet i U.S. Patent nr. 4,927,855. Den venstredreie isomer er angitt å være egnet for behandling av hypersomnia, depresjon, Alzheimers sykdom og å ha aktivitet mot symptomene på demens og hukommelsestap, spesielt hos eldre.

Den primære farmakologiske aktivitet til modafinil er å fremme våkenhetstilstanden. Modafinil fremmer våkenhetstilstanden i rotter (Touret et al., 1995; Edgar og Seidel, 1997), katter (Linje et al., 1992), kaniner (Shelton et al, 1995) og ikke-humane primater (Hernant et al, 1991) såvel som i modeller som etterlikner kliniske situasjoner, så som søvnapné (English bulldog sleep disorder breathing model) (Panckeri et al, 1996) og narkolepsi (narcoleptic canine) (Shelton et al, 1995).

Modafinil er også beskrevet som et middel med aktivitet i sentralnervesystemet og som et anvendelig middel ved behandling av Parkinsons sykdom (U.S. Patent nr. 5,180,745); i beskyttelse av cerebral-vev fra ischemi (U.S. Patent nr. 5,391,576); ved behandling av urinær- og fecal- inkontinens (U.S. Patent nr. 5,401,776); og ved behandling av søvnapné og lidelser av sentral opprinnelse (U.S. Patent nr. 5,612,379).

U.S. Patent nr. 5,618,845 beskriver modafinilpreparater med en definert partikkelstørrelse mindre enn ca. 200 mikron. Modafinil kan i tillegg anvendes ved behandling av spiseforstyrrelser eller for å fremme vektøkning eller stimulere appetitt hos mennesker eller dyr (U.S. Provisional Patent Application nr. 60/150,071) eller ved
5 behandling av oppmerksomhetssvikt-hyperaktivitetslidelse (ADHD) eller tretthet, spesielt tretthet forbundet med multippel sklerose (US-patent nr. 6,346,548).

Modafinil ble kjent på området i form av en terapeutisk enhet, markedsført under navnet Provigil®. Provigil® er et farmasøytisk produkt solgt av Cephalogenn, Inc. of West Chester, PA. Provigil® leveres som tabletter inneholdende 100 mg eller
10 200 mg modafinil, med mange tilsetningsmidler, omfattende magnesiumsilikat og talkum. I kommersiell anvendelse ble modafinil-inneholdende terapeutiske enheter tidligere merket og på annen måte angitt for anvendelse til narkolepsipasienter.

Det er ønskelig å optimalisere preparatet i form av et faststoff-doseform av modafinil og å produsere disse i kommersiell skala. Særlig er nye preparater med
15 modafinil oppdaget som viser sammenlignbar stabilitet, oppløsningshastighet, hardhet, sprøhet, tykkelse, desintegrering, størrelse og form- og vektvariasjons-karakteristika som Provigil®. Videre er det oppdaget at faststoff-doseformer av modafinil kan fremstilles med egenskaper lignende de til Provigil®, uten å inneholde magnesiumsilikat eller talkum.

20 De nyoppdagede preparater kan i tillegg og fortrinnsvis produseres med anvendelse et minimalt antall tilsetningsstoffer og ved anvendelse av tilsetningsstoffer med farmasøytisk kvalitet som er rimelige, lett tilgjengelige og med en kosteffektiv produksjon i kommersiell skala.

Videre er det et behov for å forbedre fremstillingsprosessen av tablettformen av
25 modafinil. Forbedring av den kommersielle fremstilling omfatter minimalisering av antallet tilsetningsmidler, eliminere anvendelse av organiske løsemidler, redusere antallet trinn og redusere tiden og kostnadene ved produksjonen.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse angår preparater inneholdende modafinil. Spesielt
30 blir modafinil blandet med forskjellige tilsetningsstoffer for å formulere en faststoff-dose av modafinil. I visse utførelsesformer er faststoff-dosen i tablettform, i andre utførelsesformer er den i kapselform.

Det beskrives også prosesser for fremstilling av modafinilpreparater. Spesielt involverer prosessene fremstilling av en faststoff-doseform av modafinil, fortrinnsvis ved våtblanding modafinil og tilsetningsmidler med vann, etterfulgt av tørking og maling av den granulerte blanding.

5 DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Som anvendt her angir, "ca." et område på $\pm 10\%$ av en spesifisert verdi. For eksempel omfatter "ca. 20" $\pm 10\%$ av 20 eller fra 18 til 22.

Følgende definisjoner gjelder om det ikke på annen måte fremgår av kravene:

Som anvendt her angir, "modafinil" modafinil, dens racemiske blandinger og
10 individuelle isomere

Som anvendt her angir betegnelsen "farmasøytisk akseptable" de forbindelser, materialer, preparater og/eller enhetsdoser, som basert på sunn medisinsk bedømmelse er egnet for administrering til mennesker, f.eks. uten uakseptabel toksisitet, irritasjon, allergisk respons eller andre problemer eller komplikasjoner i samsvar med et rimelig
15 nytte/risiko forhold.

Som anvendt her angir betegnelsen "individ" et varmblodig dyr så som et pattedyr, fortrinnsvis et menneske eller et menneskebarn, som er rammet av eller har potensialet å være rammet av én eller flere sykdommer og tilstander beskrevet her.

Som anvendt her angir "terapeutisk effektiv mengde" en mengde som er
20 effektiv i reduksjon av, eliminering, behandling av, forebygging eller kontroll av symptomene for de beskrevne sykdommer og tilstander. Betegnelsen "kontrollerende" refererer til alle prosesser hvor det kan være en forsinkende, maskerende, sperrende eller stoppende effekt i utvikling av sykdommene og tilstandene beskrevet her, uten at dette nødvendigvis indikerer en total eliminering av alle sykdommer- og tilstands-
25 symptomer, og omfatter dermed også profylaktisk behandling.

Som anvendt her betyr "enhetsdose" en enkel dose som kan administreres til et individ og som kan være lett håndterbar og pakket, fremstående som en fysisk og kjemisk stabil enhetsdose omfattende enten modafinil eller et farmasøytisk akseptabelt preparat inneholdende modafinil.

30 Oppfinnelsen omfatter preparat inneholdende modafinil; en eller flere fortynnere, uavhengig valgt fra stivelse, lactosemonohydrat eller mikrokrySTALLINSK

cellulose; ett eller flere sprengningsmidler, uavhengig valgt fra pregelanisert stivelse eller en tværbundet natriumkarboksymetylcellulose; et bindemiddel; og et smøremiddel, der modifinil utgjør 90 ± 10 vekt % av preparatet.

Foretrukket er preparatet over, hvor fortynningsmidlet er laktose-monohydrat, som utgjør $3-10 \pm 10$ % av preparatets vekt; sprengningsmidlet er en kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose, som utgjør $2-5 \pm 10$ % av preparatets vekt; bindemidlet er polyvinylpyrrolidon, som utgjør $2-5 \pm 10$ % av preparatets vekt; og smøremidlet er magnesiumstearat, som utgjør $0,2-2,0 \pm 10$ % av preparatets vekt.

Ytterligere er preparatet over, hvor laktose-monohydratet er Laktose-monohydrat NF; kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose er Croscarmellose Natrium, NF polyvinylpyrrolidon er Povidon; og magnesiumstearatet er Magnesiumstearat, NF.

Foretrukket er preparat inneholdende modafinil, men uten magnesiumsilikat eller talkum hvor komponentene er valgt i henhold til følgende tabell:

<u>Komponenter</u>	Mengde (mg)		
Modafinil	99,79	100,0	200,0
Laktose-monohydrat, NF	12,47	4,2	8,4
Povidon K90 D, USP	6,24	3,46	6,92
Croscarmellose Natrium, NF	6,24	3,46	6,92
Magnesiumstearat, NF	1,26	1,12	2,24

15

Foretrukket er også preparat over hvor modafinil er den venstredreieende isomer.

Fortrinnsvis skal tilsetningsstoffer møte standardene til the National Formulary ("NF") eller United States Pharmacopoeia ("USP")

I visse mer foretrukne utførelsesformer er fortynningsmiddelet Fast Flo® #316, et annet fortynningsmiddel er Avicel® PH 102; et sprengemiddel er Stivelse 1500®, et annet sprengningsmiddel er Ac-di-Sol®; og bindemidlet er Povidon K-29/32. I andre foretrukne utførelsesformer er fortynningsmidlet Laktose-monohydrat, NF; sprengningsmidlet er Croscarmellose Natrium, NF eller Ac-di-Sol®; og bindemidlet er Povidon, USP.

25

Tilsetningsstoffer er valgt for å sikre leveranse av en konsistent mengde av modafinil i en hensiktsmessig enhetsdoseform, til en optimal pris og med en enkel og

pålitelig fremstillingsprosess. Alle tilsetningsstoffer må være inerte, organoleptisk akseptable og kompatible med modafinil. Tilsetningsstoffer anvendt i et oralt faststoffpreparat inneholder normalt fyllmidler eller fortynningsmidler, bindemidler, desintegreringsmidler, smøremidler, antiheftemidler, glidemidler, fuktmidler og
 5 overflateaktive stoffer, farger og pigmenter, smaksgivende stoffer, søtningsstoffer, adsorberende midler og smaksmaskerende stoffer.

Fortynningsmidler tilsettes typisk til en liten mengde av det aktive medikament for å øke størrelsen av tablett. Det mest vanlige fortynningsmiddel er laktose som eksisterer i to isomere former, alfa-laktose eller beta-laktose og som kan være enten
 10 krystallinsk eller amorft. Forskjellige typer av laktose omfatter spraytørket laktose-monohydrat (så som Super-TabTM), alfa-laktose-monohydrat (så som Fast Flo[®]), vannfri alfa-laktose, vannfri beta-laktose og agglomerert laktose. Andre fortynningsmidler omfatter sukkere så som komprimerbart sukker NF, dekstrose tilsetningsmiddel NF og dekstrater NF. Et foretrukket fortynningsmiddel er laktose-monohydrat (så som Fast
 15 Flo[®]). Andre foretrukne fortynningsmidler omfatter mikrokrySTALLinsk cellulose (så som Avicel[®] PH og CeolusTM) og mikrofin cellulose (så som Elcema[®]).

Fortynningsmidler kan omfatte stivelse og stivelsederivater. Stivelser omfatter naturlig stivelse fra hvete, mais, ris og poteter. Andre stivelser omfatter pregelatinert stivelse NF og natriumstivelse glykolat NF. Stivelser og stivelsederivater kan også
 20 fungere som desintegreringsmidler. Andre fortynningsmidler omfatter uorganiske salter, så som dibasisk kalsiumfosfat USP (så som Di-Tab[®] og Emcompress[®]), tribasisk kalsiumfosfat NF (så som Tri-Tab[®] og Tri-Cafos[®]) og kalsiumsulfat NF (så som Compactrol[®]). Polyoler så som mannitol USP, sorbitol NF og xylitol NF kan også tjene som fortynningsmidler. Mange fortynningsmidler fungerer også som
 25 sprengningsmidler og bindemidler og deres ytterligere egenskaper må tas i betraktning ved utvikling av preparatet.

Sprengningsmidler tilsettes i tablettpreparater for å bryte tablettene til partikler bestående av den farmasøytiske aktive bestanddel og tilsetningsmidler som igjen vil lette oppløsning av den aktive bestanddel og øke biotilgjengeligheten av denne.
 30 Stivelse og stivelsederivater, omfattende kryssbundet natriumsalt av en karboksymetyler av stivelse (så som natrium stivelse glykolat NF, Explotab[®] og Primogel[®]) er anvendbare desintegreringsmidler. Et foretrukket sprengningsmiddel er

pregelatinert stivelse, så som Stivelse 1500[®]. Et annen foretrukket sprengningsmiddel er kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose (så som Croscarmellose Natrium NF, Ac-di-Sol[®]). Andre sprengningsmidler omfatter kryssbundet polyvinylpyrrolidon (så som Crospovidon NF) og mikrokrySTALLinsk cellulose (så som Avicel[®] PH).

- 5 Bindemidler blir anvendt som et våtgranulerings-tilsetningsmiddel for agglomerering av den aktive farmasøytiske bestanddel og de andre tilsetningsstoffer. Et bindemiddel er valgt for å forbedre pulverflyten og for å forbedre kompabiliteten. Bindemidler omfatter cellulosederivater så som mikrokrySTALLinsk cellulose NF, metylcellulose USP, karboksymetylcellulose natrium USP, hydroksypropyl
- 10 metylcellulose USP, hydroksyetylcellulose NF og hydroksypropylcellulose NF. Andre bindemidler omfatter polyvidon, polyvinylpyrrolidon, gelatin NF, naturlige gummier (så som akasie, tragant, guar og pektin), stivelsespasta, pregelatinert stivelse NF, sukrose NF, maissirup, polyetylglykoler og natriumalginat, ammonium-kalsium-alginat, magnesiumaluminiumsilikat og polyetylglykoler. Et foretrukket
- 15 bindemiddel er polyvinylpyrrolidon, spesielt, Povidon USP og fortrinnsvis, povidon K-29/32.

- Smøremidler anvendes i tablettpreparat for å forhindre klebing av tabletten til stanseformen og for å redusere friksjon i kompresjonstrinnet. Smøremidler omfatter typisk vegetabiliske oljer (så som maisolje), mineraloljer, polyetylglykoler (så som
- 20 PEG-4000 og PEG-6000), salter av stearinsyre (så som kalsiumstearat, magnesiumstearat, og natriumstearylfumarat), mineralsalter (så som talkum), uorganiske salter (så som natriumklorid), organiske salter (så som natriumbenzoat, natriumacetat og natriumoleat) og polyvinylalkoholer. Et foretrukket smøremiddel er magnesiumstearat.

- 25 Glidemidler blir anvendt i faststoffdosepreparater for å forbedre flytegenskaper, generelt ved å redusere friksjon mellom partikler. Vanlig anvendte glidemidler omfatter mikrokrySTALLinsk cellulose (så som Avicel[®] PH og Ceolus[™]), alkalistearater (så som magnesiumstearat eller kalsiumstearat), silikatsalter (så som magnesiumsilikat, magnesiumtrisilikat, vannfri magnesiumsilikat, kalsiumsilikat), stivelser, mineralsalter
- 30 (så som talkum) og kolloidal silisiumdioksyd (så som Cab-O-Sil[®], Syloid[®], Aerosil[®]). Glidemidler kan også fungere som fortynningsmidler, smøremidler og hardhetsmidler.

I en annen utførelsesform inneholder preparatene én eller flere av en stivelse, så som maisstivelse; en laktose-monohydrat; en mikrokrySTALLinsk cellulose; en pregelatinert stivelse; en kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose; en kryssbundet natriumsalt av en karboksymetyler av stivelse; en polyvinylpyrrolidon, en
 5 hydroksypropylmetylcellulose; et silikatsalt, så som magnesiumsilikat; et salt av stearinsyre, så som magnesiumstearat; og et mineralsalt, så som talkum.

I en ytterligere utførelsesform inneholder preparatene en laktose-monohydrat, en maisstivelse, en kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose, en polyvinylpyrrolidon, magnesiumsilikat, talkum og magnesiumstearat.

10 I en ytterligere utførelsesform inneholder preparatene en laktose-monohydrat, en mikrokrySTALLinsk cellulose, en pregelatinert stivelse, en kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose, en polyvinylpyrrolidon og magnesiumstearat.

I en annen utførelsesform inneholder preparatene en laktose-monohydrat, en kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose, en polyvinylpyrrolidon og
 15 magnesiumstearat.

I visse foretrukne utførelsesformer er laktose-monohydrat, Laktose-monohydrat, NF eller Fast Flo® #316; mikrokrySTALLinsk cellulose er MikrokrySTALLinsk cellulose, NF eller Avicel® PH 102; pregelatinert stivelse er Pregelatinert Stivelse, NF eller Stivelse 1500®; kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose er Croscarmellose
 20 Natrium, NF eller Ac-di-Sol®; polyvinylpyrrolidon er Povidon K-29/32 eller Povidon K90 D, USP og magnesiumstearatet er Magnesiumstearat, NF.

Preparatene kan være i form av minst én enhetsdose av modafinil. Preparatene kan være i form av én enhetsdose av modafinil. Enhetsdosen kan være i en faststoffdoseform, så som en tablett eller kapsel og er mest foretrukket en tablett.
 25 Spesielt kan tabletten inneholde 10, 25, 50 og fortrinnsvis 100 mg modafinil i en 250 mg tablett. Tabletten kan innholde 200 mg modafinil i en 500 mg tablett, 300 mg modafinil i en 750 mg tablett og 400 mg modafinil i 1000 mg tablett. Tabletten kan inneholde 100 mg modafinil i en 125 mg tablett, 200 mg modafinil i en 250 mg tablett, 300 mg modafinil i en 375 mg tablett og 400 mg i en 500 mg tablett. Tabletten kan
 30 inneholde 100 mg modafinil i en 112 mg tablett, 200 mg modafinil i en 224 mg tablett, 300 mg modafinil i en 336 mg tablett og 400 mg i en 448 mg tablett. En kapsel kan tilsvarende inneholde 10, 25, 50 eller 100 mg modafinil i en 125 mg kapsel eller 200 mg modafinil i en 250 mg kapsel. En kapsel kan også inneholde 100 mg modafinil i en 112 mg kapsel eller 200 mg modafinil i en 225 mg kapsel.

En fremgangsmåte for tilberedelse av en faststoffdoseform av modafinil skjer ved våtblanding av modafinil og tilsetningsmidler med vann, tørking og oppmaling av granulatblandingen. Den endelige blanding kan presses til en tablett. Den endelige
5 blanding kan være innkapslet. Spesielt omfatter fremgangsmåten trinnene:

- (a) tørrblanding av modafinil og ett eller flere tilsetningsstoffer for å danne en tørr blanding;
- (b) fukting av den tørre blanding med vann, fortrinnsvis med rensset vann, for å danne en våt granuleringsblanding;
- 10 (c) tørking av våt granuleringsblanding for å danne en tørket granuleringsblanding;
- (d) oppmaling av tørket granuleringsblanding for å danne en malt granuleringsblanding;
- (e) iblanding av et smøremiddel i den malte granuleringsblanding, hvilket
15 gir den endelige sammenblanding;
- (f) klargjøring av den endelige sammenblanding til en faststoffdoseform egnet for oral administrering.

Den endelige sammenblanding kan presses til tabletter. Den endelige sammenblanding kan omgis av en kapsel.

20 I trinn (a) blir modafinil blandet med alle tilsetningsstoffer i det endelige preparat, med unntak av smøremidlet. Spesielt blir modafinil grundig tørrblandet med fortynningsmidler, sprengningsmidler og bindemidler for å danne en homogen tørr blanding. Blandemaskiner som passer for storskala tørrblanding er blant annet tolags (twin shell) blandere, dobbeltkoniske (doble con) blandere og bånd (ribbon) blandere.
25 Båndblandere har fordelen av å kunne anvendes i kontinuerlige produksjonsprosesser. Blandere med store hastigheter eller høye skjærkrefter kan også anvendes og gir fordelaktige korte blandingstider. Tørrblandingen kan hvis nødvendig også granuleres, males til et fint pulver, soldes eller mikroniseres. Tørrblandingen kan utføres i en granulator med høye skjærkrefter.

30 Den resulterende tørre blanding blir deretter fuktet med et fuktmiddel for å danne en våt granuleringsblanding i trinn (b). Fuktmidlet tilsettes med kontinuerlig blanding, typisk over en periode fra ca. 1 til ca. 15 minutter. Fuktmidlet blir typisk tilsatt blandingene som brukes i tørrblandingstrinnet. Våtgranulering kan utføres i en granulator med store skjærkrefter. Fuktmidlet kan være en vannbasert løsning.

Fuktmidlet kan være vann uten ytterligere løsemidler og spesielt, uten organiske løsemidler, for eksempel rensed vann. Typen og mengde av fuktmiddel, hastighet ved tilsetning av fuktmiddel og blandingstiden påvirker strukturen av granulene. De forskjellige typer av granuler, så som pendelaktige, trådaktige, hårrør, etc., kan manipuleres for å oppnå den ønskede tetthet, porøsitet, tekstur og oppløsningsmønster av granulene, som i sin tur bestemmer komprimerbarheten, hardheten, desintegreringen og de karakteristiske trekk til den tørkede blanding.

Den våte granuleringsblanding blir deretter tørket i trinn (c) for å danne en tørket granuleringsblanding med et passende fuktighetsinnhold. Tørkemetodene kan omfatte flytende sjikt-prosesser eller tørking på brett. Flytende sjikt-tørking betyr kortere tørketid, i området fra 1 til 3 timer, mens brett-tørking i gjennomsnitt tar 10 til 13 timer. Våtgranuleringsblandingen kan tørkes i en flytende sjiktenhet, fortrinnsvis i ca. 1-3 timer. Flytende sjikt-tørking gir bedre temperaturkontroll og reduserte kostnader. Metoden med tørking, tørketiden og fuktighetsinnholdet er kritisk for å unngå dekomponering, kjemisk migrering og andre ugunstig fysikalske karakteristika til den tørkede blandingen som kan påvirke de videre trinn mot den endelige doseformen.

Den tørkede granuleringsblanding males deretter i trinn (d) for å danne en malt granuleringsblanding. Partikkelstørrelsen av den tørkede granuleringsblanding blir redusert for å oppnå en passende partikkelstørrelsesfordeling for de påfølgende prosesser. Oppmaling kan utføres ved bruk av en slagmølle med høye skjærkrefter (så som Fitzpatrick) eller en trommelmølle (så som Comil) med lave skjærkrefter. Den tørkede granuleringsblanding kan også soldes for å velge den ønskede granulastørrelse.

I neste trinn (e) blir smøremidlet blandet med den tørkede granuleringsblanding, hvilket gir den endelige sammenblanding. Det kan anvendes en V-blander eller binge-blander. Blander kan være en V-skall (V-Shell) PK blender. En forsiktig blanding gjør at hver granul dekkes med smøremidlet samtidig som granulene brytes. En øket brytning av granulene resulterer i et fint pulver eller "fines". Et høyt innhold fint pulver resulterer i vektvariasjoner og tetthetsvariasjoner ved tablettpressing. Det vil også øke behovet for rensing av tablettpressen.

Den endelige sammenblanding blir deretter fremstilt i et faststoffdoseform egnet for oral administrering. Faste doseformer omfatter tabletter, kapsler, piller, trachéer, pulverkapsler og lignende. Den endelige sammenblanding kan presses til en

tablett. Tablettpressen inneholder typisk to stålstempler i en stålsylinder. Tabletten blir dannet når trykk utøves på den tørkede granuleringsblanding ved stansing i stålpressen. Tablettmaskiner omfatter enkeltstempelmaskiner, rotasjonstablettmaskiner, gravitasjonsføde- og pulverassisterte maskiner. Det kan anvendes graviatsjonsføde eller pulverassisterte enheter. Rotasjonsmaskiner opereres ved høye hastigheter egnet for storskalaproduksjon og kan være av typen doble rotasjonsmaskiner eller enkle rotasjonsmaskiner. Tabletter kan også omfatte sukkerbelagte tabletter, filmbelagte tabletter, enteriskbelagte tabletter, multippel-sammenpressede tabletter, kontrollert-frigjøringstabletter, tabletter for løsning, brusetabletter eller buckale (buccal) og sublingvale tabletter.

Sammenpressede tabletter kan karakteriseres ved flere spesifikasjoner, omfattende diameterstørrelse, form, tykkelse, vekt, hardhet, sprøhet, desintegreringstid og oppløsnings-karakteristika. Preparatene over har fortrinnsvis lignende egenskaper som Provigil®. Tablettene har fortrinnsvis vekt, sprøhet og oppløsningshastigheter i henhold til USP standarder. Den foretrukne hardhet og tykkelsesvariasjonen til tabletter med forskjellig størrelse er vist nedenfor i Tabell 1:

Mengde av Modafinil (mg)	Hardhet (N)	Tykkelse (cm)
100	39 -137	0,335 - 0,434
200	69 - 206	0,414 - 0,556
300	88 - 216	0,500 - 0,630
400	98 - 216	0,681 - 0,632

Den endelige sammenblanding kan innkapsles, fortrinnsvis i harde gelatinkapsler. De harde gelatinkapslene er kommersielt tilgjengelig og er generelt fremstilt fra gelatin, fargemidler, eventuelt et opasifiseringsmiddel så som titandioksid, og inneholder typisk 12-16 % vann. De harde kapsler kan fremstilles ved fylling av den lengste delen av kapselen med den endelige sammenblanding og deretter påsetting av den andre kapseldelen ved anvendelse av mG2, Zanasi eller Höfliger og Karg (H&K) maskiner.

Faststoff-doseform av modafinil kan tilvirkes ved tørrblanding av modafinil med tilsetningsstoffer. Blandingen kan presses til en tablett. Blandingen kan innkapsles. Spesielt omfatter fremgangsmåten trinnene:

(a) tørrblanding av modafinil og ett eller flere tilsetningsmidler for å lage en tørr blanding;

(b) innblanding av et smøremiddel i den tørre blanding, hvilket gir en endelig sammenblanding;

5 (c) tilvirkning av den endelige sammenblanding i en faststoff-doseform egnet for oral administrering.

Den endelige sammenblanding kan presses til tabletter. Den endelige sammenblanding kan innkapsles i en kapsel.

I trinn (a) blir modafinil blandet med alle tilsetningsmidler i det endelige
10 preparat, med unntak av smøremidlet. Modafinil tørrblandes grundig med fortynningsmidler, sprengningsmidler og et bindemiddel for å danne en homogen tørr blanding. Blandere som passer for storskala tørrblanding omfatter to-skall blandere, doble koniske blandere, V-blandere eller siloblandere. En blander kan være en V-skall PK blander. Blandere med høye hastigheter eller høye skjærkrefter kan også anvendes.
15 Tørrblandingen kan om nødvendig også granuleres, males til et fint pulver, soldes eller mikroniseres.

I neste trinn (b) blir smøremidlet blandet med den tørre blanding, hvilket gir en endelig sammenblanding. Det kan brukes en V-blander eller silo-blander. En blander er en V-skall PK blender.

20 Den endelige sammenblanding blir deretter tilvirket i en faststoff-doseform egnet for oral administrering. Faste doseformer omfatter tabletter, kapsler, piller, trachéer, pulverkapsler og lignende. Den endelige sammenblanding kan presses til en tablett. Den endelige sammenblanding kan innkapsles i kapsler, eksempelvis harde gelatinkapsler.

25 Preparatene over kan anvendes for behandling av en sykdom eller lidelse hos et individ med behov for dette omfattende administrering til individet av en terapeutisk effektiv mengde av preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse. Preparatene over er spesielt anvendelige ved behandling av søvnighet, fremming av våkenhet, behandling av Parkinsons sykdom, cerebral ischemi, slag, søvnapnéer, spiseforstyrrelser,
30 stimulering av appetitt og vektøkning, behandling av oppmerksomhetssvikt-hyperaktivitet-lidelse og tretthet og forbedring av kognitiv dysfunksjon.

Eksempler

Alle tekniske og vitenskapelige betegnelser skal ha den betydning som normalt på feltet om de ikke er definert på annen måte.

5 **Eksempel 1: Preparatsammensetning i en 100 mg Modafinil-tablett**

Komponenter	Mengde pr. tablett (mg)
Modafinil	100,0
Laktose-monohydrat, NF (Fast Flo #316)	71,75
Mikrokrystallinsk Cellulose, NF (Avicel PH 102)	26,0
Pregelatinert Stivelse, NF (Stivelse 1500)	27,25
Povidon K29/32, USP	13,0
Croscarmellose Natrium, NF (Ac-di-Sol)	10,0
Magnesiumstearat, NF	2,0
Total tablettvekt	250,0

Eksempel 2: Preparatsammensetning i en 200 mg Modafinil-tablett

Komponenter	Mengde pr. tablett (mg)
Modafinil	200,0
Laktose-monohydrat, NF (Fast Flo #316)	143,5
Mikrokrystallinsk Cellulose, NF (Avicel PH 102)	52,0
Pregelatinert Stivelse, NF (Stivelse 1500)	54,5
Povidon K29/32, USP	26,0
Croscarmellose Natrium, NF (Ac-di-Sol)	20,0
Magnesiumstearat, NF	4,0
Total tablettvekt	500,0

10 **Eksempel 3: Storskala fremstilling (250 kg) av Modafinil-preparat**

Trinn (a): Tørrblanding

Sold Modafinil (100,00 kg), Laktose-monohydrat NF (71,75 kg), Pregelatinert Stivelse NF (27,25 kg), Mikrokrystallinsk Cellulose NF (26,00 kg), Croscarmellose Natrium NF (10,00 kg) og Povidon K29/32 USP (13,00 kg) gjennom et #10 mesh sold. Overfør det soldede materiale til en 600 liter Collette blander. Bland i 6 minutter ved
5 lav hastighet uten rørespindel.

Trinn (b): Våt granuleringsblanding

Tilsett rensset vann USP (100,00 kg) til en rustfri ståltank. Mens den tørre blandingen røres ved lav hastighet pumpes det rensede vannet over i Collette blanderen med en hastighet på 14 kg/min. Etter at vannet er tilsatt fortsettes blandingen av den
10 våte granuleringsblanding ved lav hastighet og lav spindelhastighet i ytterligere 30 sekunder. Ytterligere blanding og/eller ytterligere tilsats av vann kan være nødvendig for å oppnå den ønskede konsistens. Overfør den våte granuleringsblanding fra Collette-bollen over i et egnet transportkar.

Trinn (c): Tørring av våt granuleringsblanding

15 Spre ut det våte granulatet jevnt og med mindre enn 5 cm tykkelse, på 2 tørkebrett dekket med 18 kg Kraft papir. Plasser brettene i en G&G damp-oppvarmet ovn. Tørk den våte granuleringsblanding ved $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ inntil en L.O.D. på 1,0 – 2,1 % oppnås.

Trinn (d): Oppmaling av den tørkede granuleringsblanding

20 Mal den tørkede granuleringsblanding på en auger feed Fitz®mill (Modell DAS06) med knivene forover og ved middels hastighet gjennom et 2A sold.

Trinn (e): Innblanding av et smøremiddel

Overfør den tørkede granuleringsblanding fra foregående trinn til en $0,56\text{ m}^3$ V-skall PK blender (Modell C266200). Overfør Magnesiumstearat NF (2,00 kg) gjennom
25 en 10-mesh sold over i en passende beholder for formålet. Tilsett omtrent halvparten av magnesiumstearatet til hver side av PK blanderen og bland i 5 minutter.

Trinn (f): Pressing til tabletter

Overfør granuleringsblandingen fra foregående trinn til en Kikusui tablettpresse for pressing til kapselformede tabletter. Presseutstyret kan være tilpasset for å
30 produsere 100 mg tabletter (1,260 x 0,554 centimeter), a 200 mg tablett (1,588 x 0,699 centimeter, i to halvdel), 300 mg tablett (1,816 x 0,800 centimeter) og a 400 mg tablett (1,905 x 0,838 centimeter).

Alternative trinn (f): Fylling i kapsler

Overfør granuleringsblandingen fra foregående trinn til en H & K 400 maskin for fylling av den passende størrelse kapsler.

5 **Eksempel 4: Preparat bestående av Modafinil-kapsler**

Komponenter	Mengde pr. kapsel (mg)				
Modafinil	12,5	25,0	50,0	100,0	200,0
Laktose-monohydrat, NF	99,38	86,88	61,88	11,88	23,75
Povidon K90 D, USP	6,25	6,25	6,25	6,25	12,5
Croscarmellose Natrium, NF (Ac-di-Sol®)	6,25	6,25	6,25	6,25	12,5
Magnesiumstearat, NF	0,625	0,625	0,625	0,625	1,25
Total kapselvekt	125,0	125,0	125,0	125,0	250,0

Eksempel 5: Preparater med høy dose av Modafinil

<u>Komponenter</u>	Mengde (mg)		
Modafinil	99,79	100,0	200,0
Laktose-monohydrat, NF	12,47	4,2	8,4
Povidon K90 D, USP	6,24	3,46	6,92
Croscarmellose Natrium, NF (Ac-di-Sol®)	6,24	3,46	6,92
Magnesiumstearat, NF	1,26	1,12	2,24
Total Vekt	126,0	112,2	224,5

PATENTKRAV:

1. Preparat inneholdende modafinil; en eller flere fortynnere, uavhengig valgt fra stivelse, lactosemonohydrat eller mikrokrystallinsk cellulose; ett eller flere sprengningsmidler, uavhengig valgt fra pregelansert stivelse eller en tverrbundet natriumkarboksymetylcellulose; et bindemiddel; og et smøremiddel, der modifinil
5 utgjør 90 ± 10 vekt % av preparatet.

2. Preparat ifølge krav 1, hvor fortynningsmidlet er laktose-monohydrat, som utgjør $3-10 \pm 10$ % av preparatets vekt; sprengningsmidlet er en kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose, som utgjør $2-5 \pm 10$ % av preparatets vekt;
10 bindemidlet er polyvinylpyrrolidon, som utgjør $2-5 \pm 10$ % av preparatets vekt; og smøremidlet er magnesiumstearat, som utgjør $0,2-2,0 \pm 10$ % av preparatets vekt.

3. Preparat ifølge krav 2, hvor laktose-monohydratet er Laktose-monohydrat NF; kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose er Croscarmellose Natrium, NF polyvinylpyrrolidon er Povidon; og magnesiumstearatet er
15 Magnesiumstearat, NF.

4. Preparat ifølge krav 1 inneholdende modafinil, men uten magnesiumsilikat eller talkum hvor komponentene er valgt i henhold til følgende tabell:

<u>Komponenter</u>	<u>Mengde (mg)</u>		
Modafinil	99,79	100,0	200,0
Laktose-monohydrat, NF	12,47	4,2	8,4
Povidon K90 D, USP	6,24	3,46	6,92
Croscarmellose Natrium, NF	6,24	3,46	6,92
Magnesiumstearat, NF	1,26	1,12	2,24

20 5. Preparat ifølge kravene 1 hvor modafinil er den venstredreieende isomer.