肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利

☑ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國； 2002.9.13； 10/243,557
2.
3.
4.
5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.
2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關於莫達非尼（modafinil）之組合物及其製備方法。本發明是有關於包括莫達非尼以及一種或多種稀釋劑、崩散劑、黏結劑及潤滑劑之組合物。本發明更有關於藉由將莫達非尼及賦形劑與水混合，而製備莫達非尼的固體劑型之方法。

【先前技術】

莫達非尼（$C_{15}H_{15}NO_2S$），也已知為 2-(二苯甲基亞磺醯)乙醯胺或 2-[(二苯甲基)亞磺醯]乙醯胺，是一種具有促進覺醒活性之合成的乙醯胺衍生物，其結構已說明於法國專利第 78 05 510 號以及美國專利第 4,177,290 號（'290），並且已經由美國食品藥物管理局核准用於治療與嗜眠病有關的過度日間睡眠。莫達非尼已被測試結合各種作用劑以治療數種行為疾病，這些作用劑包括阿波嗎啡（apomorphine）、安非他命、利血平（reserpine）、歐特馬林（oxotremorine）、安眠劑、育亨賓（yohimbine）、5-羥基色氨酸以及單胺氧化酶抑制劑，如同引用的專利中之說明。製備外消旋混合物的方法是說明於'290 專利中，以及製備左旋異構物的方法是說明於美國專利第 4,927,855 號（兩者都以引用方式納入本文中）。左旋異構物據報導是有效於治療嗜睡症、沮喪、阿滋海默氏病，並且具有有助於癡呆症狀及記憶受損的活性，特別是在老年人。

莫達非尼的主要藥學活性是促進清醒。莫達非尼可在大鼠（Touret 等人，1995；Edgar 及 Seidel，1997）、貓（Lin 等人，1992）、狗（Shelton 等人，1995）及非人類的靈長類中（Hernant 等人，1991），以及在模擬的臨床情況中，例如，睡眠窒息症（英國牛頭犬睡眠症的呼吸模式）（Panckeri 等人，1996）及嗜眠病（嗜眠病的狗）（Shelton 等人，1995）中促進清醒。

莫達非尼也被說明為是在中樞神經系統具有活性的作用劑，並且在治療帕金森氏病（美國專利第 5,180,745 號）；在保護腦部組織避免缺血（美國專利第 5,391,576 號）；在治療泌尿及排泄失禁（美國專利第 5,401,776 號）；以及在治療睡眠窒息症及中樞性疾病（美國專利第 5,612,379 號），是有效的作用劑。美國專利第 5,618,845 號說明一定義顆粒大小小於約 200 微米之莫達非尼製劑。此外，莫達非尼也可用於治療飲食性疾病，或用於在人類或動物中促進體重增加或刺激食慾（美國專利申請案第 09/640,824 號，以引用方式納入本文中），或用於治療注意力不集中/過度反應症（ADHD）或疲勞，特別是與多發性硬化有關的疲勞（美國專利第 6,346,548 號，以引用方式納入本文中）。

莫達非尼在此技藝中已知是以治療包裝的形式存在，並以 Provigil®的名稱販售。Provigil®是一種由 Cephalon 公司（西轍斯特，賓州）所製造的醫藥產品，並且也是由 Cephalon 公司所販售。Provigil®是以含有 100 毫克或 200

毫克莫達非尼以及數種賦形劑（包括矽酸鎂及滑石）的錠劑而供應。在商業用途中，含有莫達非尼的治療包裝，在先前技藝中是標示、不然就是開處方用於嗜眠病的患者。

希望將莫達非尼的固體劑型之調配物以及它們在商業規模上的製備方法最適化。特別地，新的莫達非尼之調配物已被發現，其顯示可與 Provigil®媲美的穩定性、溶解率、硬度、易碎性、密度、崩散性、大小及形狀以及重量變化特徵。此外，也已發現可無須納入矽酸鎂及滑石，而製備具有相似於 Provigil®的性質之莫達非尼固體劑型。

此外，新發現的調配物係較佳地使用最少數量的賦形劑，並且使用價錢低廉、易於獲得以及可促進商業規模上有成本效益的製造之醫藥級賦形劑。

此外，對於改善錠劑形式的莫達非尼之製造方法，仍有其需求。市售製劑的改善包括減少賦形劑的數量、排除使用有機溶劑、減少製造步驟以及減少製造的時間及費用。本發明是有關於這些以及其他重要的目標。

【發明內容】

發明概述

本發明是有關於新穎的莫達非尼組合物以及其製造方法。特別地，莫達非尼是與各種賦形劑混合，以調配莫達非尼的固體劑型。在特定具體實例中，固體劑型是錠劑形式；在其他具體實例中，固體劑型是膠囊形式。

本發明的另一形態包括製備莫達非尼調配物之方法。

特別地，該等方法涉及到製備莫達非尼的固體劑型，較佳係藉由溼混合莫達非尼及賦型劑與水，然後乾燥以及研磨顆粒狀的混合物。

本發明的其他形態包括將這些組合物用於治療有需要的患者之疾病或症狀，其包括將治療有效量的本發明之組合物投藥至該患者。

發明詳述

此處所使用的“約”是指一指定值的±10%數值之範圍。例如，“約 20”包括 20 的±10%，或從 18 到 22。

此處所使用的“莫達非尼”是指莫達非尼、其外消旋混合物、個別的異構物、酸加成鹽（例如，莫達非尼的代謝酸或二苯甲基亞磺醯醋酸）、以及其砜形式、羥基化形式、多形性形式、類似物、衍生物、同種物及其前藥物。前藥物在此技藝中是已知為，可在患者體內轉換成活性作用劑（莫達非尼）的化合物。

此處所使用的名詞“醫藥上可接受的”是指化合物、材料、組合物及/或劑型，其在合理醫學判斷的範疇內，適合與人類及動物組織接觸，而不會有過度毒性、刺激性、過敏反應或其他與合理利益/危險比例等量的麻煩併發症。

此處所使用的名詞“患者”是指溫血動物，例如，哺乳動物，較佳是人類或人類的小孩，其受到或可能受到一種或多種此處所說明的疾病或症狀之折磨。

此處所使用的名詞“治療有效量”是指可有效減少、消除、治療、預防或控制此處所說明的疾病或症狀之徵候的量。名詞“控制”意指所有的方法，其中可減緩、阻礙、遏止或中止此處所說明的疾病或症狀之進展，但不必然指完全消除所有的疾病或症狀之徵候，並且是希望包括預防性的治療。

此處所使用的“單位劑量”是指可投藥給個體並可易於操作及包裝之單一劑量，保留為物理上或化學上穩定的單位劑量，其包括莫達非尼或含有莫達非尼的醫藥上可接受的組合物。

在一具體實例中，本發明提供不含矽酸鎂或滑石的莫達非尼之組合物。其他具體實例包括具有一種或多種稀釋劑、崩散劑、黏結劑及潤滑劑的莫達非尼之組合物。較佳地，賦型劑是符合國家處方集（“NF”）或美國藥典（“USP”）。在一特定具體實例中，本發明提供由莫達非尼以及一種或多種稀釋劑、崩散劑、黏結劑及潤滑劑所組成之組合物。

在特定較佳具體實例中，組合物包括莫達非尼；一種或多種稀釋劑，其各自獨立地選自澱粉、乳糖單水合物或微晶體纖維素；一種或多種崩散劑，其各自獨立地選自預膠化澱粉或交聯羧甲基纖維素鈉；黏結劑；以及潤滑劑。在其他較佳具體實例中，黏結劑是聚乙烯吡咯烷酮，以及潤滑劑是硬脂酸鎂。在特定更佳具體實例中，稀釋劑是Fast Flo® #316，第二稀釋劑是 Avicel® PH 102；崩散劑

是 Starch 1500®，第二崩散劑是 Ac-Di-Sol®；以及黏結劑是 Povidone K-29/32。在其他較佳具體實例中，稀釋劑是乳糖單水合物（NF）；崩散劑是交聯羧甲基纖維素鈉（NF）或 Ac-Di-Sol®；以及黏結劑是 Povidone（USP）。

選擇賦形劑以確保在合宜的單位劑型中傳遞一致量的莫達非尼，並且將製造方法的成本、容易性及可信賴性最適化。所有的賦形劑都必須是惰性的、感官上可接受的並且可與莫達非尼相容。用於固體口服調配物中的賦形劑，通常包括填充劑或稀釋劑、黏結劑、崩散劑、潤滑劑、抗黏著劑、滑動劑、溼潤劑及表面活性劑、著色劑及色素、香味劑、甘味劑、吸附劑以及遮味劑。

稀釋劑通常是加到小量的活性藥物中，以增加錠劑的大小。最常見的稀釋劑是乳糖，其以兩種異構物的形式存在（α-乳糖及β-乳糖），並且可以是結晶或非晶形的。各種類型的乳糖包括噴霧乾燥的乳糖單水合物（例如，Super-Tab™）、α-乳糖單水合物（例如，Fast Flo®）、無水α-乳糖、無水β-乳糖以及結塊的乳糖。其他稀釋劑包括蔗糖，例如，壓縮的蔗糖 NF、葡萄糖賦形劑 NF 以及葡糖酸鹽（dextrates）NF。較佳的稀釋劑是乳糖單水合物（例如，Fast Flo®）。其他較佳的稀釋劑包括微晶體纖維素（例如，Avicel® PH 及 Ceolus™），以及超微細纖維素（例如，Elcema®）。

稀釋劑可包括澱粉以及澱粉衍生物。澱粉包括得自小麥、玉米、稻米及馬鈴薯的天然澱粉。其他的澱粉包括預

膠化澱粉 NF 及澱粉乙醇酸鈉 NF。澱粉及澱粉衍生物也可發揮崩散劑的功能。其他的稀釋劑包括無機鹽，例如，磷酸氫二鈣 USP（例如，Di-Tab®及 Emcompress®）、磷酸三鈣 NF（例如，Tri-Tab®及 Tri-Cafos®）以及硫酸鈣 NF（例如，Compactrol®）。多元醇例如甘露糖醇 USP、山梨糖醇 NF 及木糖醇 NF，也可作為稀釋劑。許多稀釋劑也可發揮崩散劑及黏結劑的功能，以及當開發調配物時，也必須考慮到這些額外的性質。

將崩散劑納入到錠劑調配物中，以使錠劑碎成活性醫藥成份及賦形劑的顆粒，這將可促進活性成份的溶解並增強活性成份的生物利用率。澱粉及澱粉衍生物，包括澱粉的羧甲基醚之交聯鈉鹽（例如，澱粉乙醇酸鈉 NF、Explotab®及 Primogel®），是有效的崩散劑。較佳的崩散劑是預膠化澱粉，例如，Starch 1500®。其他較佳的崩散劑是交聯羧甲基纖維素鈉（例如，交聯羧甲基纖維素鈉 NF、Ac-Di-Sol®）。其他的崩散劑包括交聯聚乙烯吡咯烷酮（例如，Crospovidone NF）、微晶體纖維素（例如，Avicel® PH）。

黏結劑是使用作為溼粒化賦形劑以使活性醫藥成份與其他賦形劑結塊。黏結劑是以可改善粉流並可改善相容性而選擇。黏結劑包括纖維素衍生物，例如，微晶體纖維素 NF、甲基纖維素 USP、羧甲基纖維素鈉 USP、羥丙基甲基纖維素 USP、羥乙基纖維素 NF 以及羥丙基纖維素 NF。其他的黏結劑包括 Povidone、聚乙烯吡咯烷酮、明膠 NF、天然膠

（例如，阿拉伯膠、特拉加康斯膠、瓜爾膠及果膠）、澱粉糊、預膠化澱粉 NF、蔗糖 NF、玉米糖漿、聚乙二醇、以及藻酸鈉、藻酸銨鈣、矽酸鎂鋁、聚乙二醇。較佳的黏結劑是聚乙烯吡咯烷酮，特別是 Povidone USP，以及較佳是 Povidone K-29/32。

潤滑劑是用於錠劑調配物中以避免錠劑用力面的黏住，並且減少壓縮階段的期間之摩擦力。潤滑劑通常包括植物油（例如，玉米油）、礦物油、聚乙二醇（例如，PEG-4000 及 PEG-6000）、硬脂酸的鹽類（例如，硬脂酸鈣、硬脂酸鎂及硬脂醯富馬酸鈉）、礦物鹽（例如，滑石）、無機鹽（例如，氯化鈉）以及聚乙烯醇。較佳的潤滑劑是硬脂酸鎂。

滑動劑是用於固體劑量調配物中以改善流動，一般是藉由減少顆粒間的摩擦力而改善。通常使用的滑動劑包括微晶體纖維素（例如，Avicel® PH 及 Ceolus™）、鹼性硬脂酸鹽（例如，硬脂酸鎂或硬脂酸鈣）、矽酸鹽（例如，矽酸鎂、三矽酸鎂、無水矽酸鎂、矽酸鈣）、澱粉、礦物鹽（例如，滑石）以及膠狀二氧化矽（例如，Cab-O-Sil®、Syloid®、Aerosil®）。滑動劑也可發揮稀釋劑、潤滑劑及硬化劑的功能。

在其他具體實例中，莫達非尼是佔組合物的約 30-50 重量%。較佳地，組合物包括乳糖單水合物的稀釋劑、微晶體纖維素的第二稀釋劑、預膠化澱粉的崩散劑、交聯羧甲基纖維素鈉的第二崩散劑、聚乙烯吡咯烷酮的黏結劑以

及硬脂酸鎂的潤滑劑。

在特定較佳具體實例中，乳糖單水合物是佔組合物的約 25-40 重量%；微晶體纖維素是約 5-15 重量%；預膠化澱粉是約 5-15 重量%；交聯羧甲基纖維素鈉是約 1-10 重量%；聚乙烯吡咯烷酮是約 1-10 重量%；以及硬脂酸鎂是約 0.2-2.0 重量%。在特定更佳具體實例中，乳糖單水合物是 Fast Flo® #316；微晶體纖維素是 Avicel® PH 102；預膠化澱粉是 Starch 1500®；交聯羧甲基纖維素鈉是 Ac-Di-Sol®；以及聚乙烯吡咯烷酮是 Povidone K-29/32。

在特別較佳具體實例中，莫達非尼是佔組合物的約 40.0 重量%；Fast Flo® #316 是約 28.7%；Avicel® PH 102 是約 10.4%；Starch 1500®是約 10.9%；Ac-Di-Sol® 是約 4.0%；Povidone K-29/32 是約 5.2%；以及硬脂酸鎂是約 0.8%。

在其他具體實例中，莫達非尼是佔組合物的約 70-80 重量%。較佳地，組合物包括稀釋劑，例如乳糖單水合物，較佳佔組合物的約 3-20 重量%；崩散劑，例如交聯羧甲基纖維素鈉，較佳佔組合物的約 2-10 重量%；黏結劑，例如聚乙烯吡咯烷酮，較佳佔組合物的約 2-10 重量%；以及潤滑劑，例如硬脂酸鎂，較佳佔組合物的約 0.2-2.0 重量%。在特定更佳具體實例中，稀釋劑是乳糖單水合物（NF）、崩散劑是交聯羧甲基纖維素鈉（NF）、黏結劑是 Povidone（USP）以及潤滑劑是硬脂酸鎂（NF）。

在其他具體實例中，莫達非尼是佔組合物的約 80 重量

%，稀釋劑是乳糖單水合物，佔組合物的約 8-15 重量%；崩散劑是交聯羧甲基纖維素鈉，佔組合物的約 1-10 重量%；黏結劑是聚乙烯吡咯烷酮，較佳佔組合物的約 1-10 重量%；以及潤滑劑，例如硬脂酸鎂，較佳佔組合物的約 0.2-2.0 重量%。在特定更佳具體實例中，稀釋劑是乳糖單水合物（NF），其可佔組合物的約 9.5 重量%；崩散劑是交聯羧甲基纖維素鈉（NF），其可佔組合物的約 5 重量%；黏結劑是 Povidone（USP），其可佔組合物的約 5 重量%；以及潤滑劑是硬脂酸鎂，其可佔組合物的約 0.5 重量%。

在其他具體實例中，莫達非尼是佔組合物的約 90 重量%。較佳地，組合物包括稀釋劑，例如乳糖單水合物，較佳佔組合物的約 3-10 重量%；崩散劑，例如交聯羧甲基纖維素鈉，較佳佔組合物的約 2-5 重量%；黏結劑，例如聚乙烯吡咯烷酮，較佳佔組合物的約 2-5 重量%；以及潤滑劑，例如硬脂酸鎂，較佳佔組合物的約 0.2-2.0 重量%。在特定更佳具體實例中，稀釋劑是乳糖單水合物（NF），其可佔組合物的約 3.5 重量%；崩散劑是交聯羧甲基纖維素鈉（NF），其可佔組合物的約 3 重量%；黏結劑是 Povidone（USP），其可佔組合物的約 3 重量%；以及潤滑劑是硬脂酸鎂（NF），其可佔組合物的約 1 重量%。

在另一具體實例中，本發明提供莫達非尼組合物，其包括 100 或 200 毫克的莫達非尼，其中莫達非尼是佔組合物的約 45-90 重量%。在其他具體實例中，莫達非尼是佔組合物的約 60-90 重量%或約 70-80 重量%。

在另一具體實例中，組合物包括一種或多種的澱粉（例如，玉米澱粉）；乳糖單水合物；微晶體纖維素；預膠化澱粉；交聯羧甲基纖維素鈉；澱粉的羧甲基醚之交聯鈉鹽；聚乙烯吡咯烷酮；羥丙基甲基纖維素；矽酸鹽（例如，矽酸鎂）；硬脂酸鹽（例如，硬脂酸鎂）；以及礦物鹽（例如，滑石）。

在另一具體實例中，組合物包括乳糖單水合物、玉米澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯烷酮、矽酸鎂、滑石以及硬脂酸鎂。

在另一具體實例中，組合物包括乳糖單水合物、微晶體纖維素、預膠化澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯烷酮以及硬脂酸鎂。

在另一具體實例中，組合物包括乳糖單水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯烷酮以及硬脂酸鎂。

在特定較佳具體實例中，乳糖單水合物是乳糖單水合物（NF）或 Fast Flo® #316；微晶體纖維素是微晶體纖維素（NF）或 Avicel® PH 102；預膠化澱粉是預膠化澱粉（NF）或 Starch 1500®；交聯羧甲基纖維素鈉是交聯羧甲基纖維素鈉（NF）或 Ac-Di-Sol®；聚乙烯吡咯烷酮是 Povidone K-29/32 或 Povidone K90D（USP）；以及硬脂酸鎂是硬脂酸鎂（NF）。

在其他具體實例中，組合物包括至少一單位劑量的莫達非尼。在另一具體實例中，組合物包括一單位劑量的莫達非尼。較佳地，單位劑量是固體劑型，例如，錠劑或膠

囊，更佳是錠劑。特別地，錠劑可在 250 毫克的錠劑中包括 10、25、50 及較佳 100 毫克的莫達非尼。在其他具體實例中，錠劑可在 500 毫克的錠劑中包括 200 毫克的莫達非尼；在 750 毫克的錠劑中包括 300 毫克的莫達非尼；以及在 1000 毫克的錠劑中包括 400 毫克的莫達非尼。在其他具體實例中，錠劑可在 125 毫克的錠劑中包括 100 毫克的莫達非尼；在 250 毫克的錠劑中包括 200 毫克的莫達非尼；在 375 毫克的錠劑中包括 300 毫克的莫達非尼；以及在 500 毫克的錠劑中包括 400 毫克的莫達非尼。在其他具體實例中，錠劑可在 112 毫克的錠劑中包括 100 毫克的莫達非尼；在 224 毫克的錠劑中包括 200 毫克的莫達非尼；在 336 毫克的錠劑中包括 300 毫克的莫達非尼；以及在 448 毫克的錠劑中包括 400 毫克的莫達非尼。相同地，膠囊可在 125 毫克的膠囊中包括 10、25、50 或 100 毫克的莫達非尼；或在 250 毫克的膠囊中包括 200 毫克的莫達非尼。膠囊也可在 112 毫克的膠囊中包含 100 毫克的莫達非尼；或在 225 毫克的膠囊中包含 200 毫克的莫達非尼。

在第二具體實例中，本發明提供一種製備莫達非尼的固體劑型之方法，係藉由溼混合莫達非尼及賦型劑與水，乾燥並研磨顆粒狀的混合物。在特定具體實例中，最終的混合物是被壓縮成錠劑。在其他具體實例中，最終的混合物是被包膜。特別地，該方法包括下列步驟：

（a）乾混合莫達非尼與一種或多種賦型劑，以形成乾燥的混合物；

（b）將乾燥的混合物以水溼潤，較佳是以純水溼潤，以形成溼的顆粒狀混合物；

（c）使溼的顆粒狀混合物乾燥，以形成乾燥的顆粒狀混合物；

（d）研磨乾燥的顆粒狀混合物，以形成研磨的顆粒狀混合物；

（e）在研磨的顆粒狀混合物中混合潤滑劑，以得到最終混合的混合物；

（f）以適合於口服投藥的固體劑型而製備最終混合的混合物。

在特定較佳具體實例中，最終混合的混合物是被壓縮成錠劑。在其他較佳具體實例中，最終混合的混合物是被封入到膠囊中。

特別地，在步驟（a）中，莫達非尼是與最終調配物中的所有賦形劑混合，而非與潤滑劑混合。特別地，莫達非尼是完全乾燥地與稀釋劑、崩散劑及黏結劑混合，以形成均勻的乾燥混合物。適合於大量乾燥混合的混合器，包括雙殼混合器、雙錐球體混合器及螺旋帶式混合器。螺旋帶式混合器在用於連續製造方法中具有優點。也可使用高速、高剪力的混合器，並可提供較短的混合時間之優點。也可將乾燥的混合物顆粒化、研磨成細微的粉末、通過篩網或微粒化，如果需要的話。較佳地，乾混合是在高剪力的造粒機中進行。

接著將所得的乾燥混合物以溼潤劑溼潤，以形成步驟

（b）中溼的顆粒狀混合物。溼潤劑通常是隨著時間而加入，通常是從約1至約15分鐘，同時連續混合。通常，溼潤劑是加到在乾混合步驟中所使用的混合器。較佳地，溼的顆粒化是在高剪力的造粒機中進行。在特定具體實例中，溼潤劑是以水為主的溶液。較佳地，溼潤劑是不含任何其他溶劑的水，以及特別是不含有機溶劑的水。更佳地，水是純水。溼潤劑的類型及數量、添加溼潤劑的速率以及混合時間，會影響到顆粒的結構。可運用不同類型的顆粒（例如，鐘擺式、繩索式、毛細式等），以達成所要的顆粒密度、多孔性、質地及溶解類型，然後可決定乾燥混合物的可壓縮性、硬度、崩散及堅固特性。

接著將溼顆粒狀混合物在步驟（c）中乾燥，以形成具有適當水分含量的乾燥顆粒狀混合物。在特定具體實例中，乾燥工具包括流體床或盤式乾燥器。流體床乾燥會產生1至3小時的範圍內之較短的乾燥時間，而盤式乾燥器平均為10至13小時。較佳地，溼顆粒狀混合物是在流體床中，較佳地乾燥約1至3小時。流體床乾燥具有額外的優點，即較佳的溫度控制及減少的成本。乾燥的方法、乾燥時間及水分含量是關鍵性的，以避免乾燥混合物的分解、化學移動以及其他可影響劑型表現的不利物理特性。

然後將乾燥的顆粒狀混合物在步驟（d）中研磨，以形成研磨的顆粒狀混合物。將乾燥的顆粒狀混合物之顆粒大小減少，以達到用於後續方法之適合的顆粒大小分布。在特定具體實例中，研磨是利用高剪力碰撞研磨器（例如，

Fitzpatrick）或低剪力過篩研磨器（例如，Comil）而完成。也可將乾燥的顆粒狀混合物過篩，以選擇所要的顆粒大小。

在下個步驟（e）中，將潤滑劑與乾燥的顆粒狀混合物混合，以得到最終混合的混合物。在特定具體實例中，係使用 V 混合器或雙（bin）混合器。較佳的混合器是 V-殼 PK 混合器。溫和的混合是較佳的，使得每個顆粒都被潤滑劑覆蓋，同時將顆粒的崩解減到最小。增加的顆粒碎裂或產生細微的粉末或“細微物”。高的細微物含量在壓縮成錠劑的期間，會導致重量及密度的改變，並且會增加清潔壓縮機械的需求。

然後將最終混合的混合物以適合於口服投藥的固體劑型而製備。固體劑型包括錠劑、膠囊、丸劑、含片、藥片以及類似物。在一具體實例中，最終混合的混合物是被壓縮成錠劑。壓縮機械通常在鋼模腔內包含兩個鋼質衝床。當壓力藉由腔內或單元內的衝床而施加在所要的顆粒狀混合物上時，則形成錠劑。打錠機包括單一衝床機、旋轉式打錠機、重力供料式以及粉末輔助機。較佳係使用重力供料式或粉末輔助機。以高速操作、適合於大量製造的旋轉式機械，包括雙旋轉式機械及單旋轉式機械。錠劑也可包括糖衣錠、膜衣錠、腸衣錠、複合壓縮錠、控制釋放錠、用於溶液之錠劑、發泡錠或口頰或舌下錠。

壓縮的錠劑可藉由許多規格而定性，包括直徑大小、形狀、厚度、重量、硬度、易碎性、崩散時間以及溶解特

性。本發明之組合物較佳具有相似於 Provigil®的性質。錠劑較佳具有符合美國藥典標準之重量、易碎性及溶解速率。各種大小的錠劑之較佳硬度及厚度範圍，是顯示於以下的表 1：

莫達非尼的量（毫克）	硬度（Kp）	厚度（英吋）
100	4-14	0.132-0.171
200	7-21	0.163-0.219
300	9-22	0.197-0.248
400	10-22	0.268-0.249

在另一具體實例中，最終混合的混合物是被封入到膠囊中，較佳是硬明膠膠囊。硬明膠膠囊可在市面上購得，並且一般是由明膠、著色劑、視需要不透明劑（例如，二氧化鈦）所製成，以及通常包含 12-16%的水。硬膠囊可藉由以最終混合的混合物充填膠囊的較長端，並且利用 mG2、Zanasi 或 Höfliger 及 Karg（H&K）機械在頂端塞上蓋子而製備。

在另一具體實例中，本發明提供一種製備莫達非尼的固體劑型之方法，係藉由將莫達非尼與賦形劑乾混合。在特定具體實例中，混合物是被壓縮成錠劑。在其他具體實例中，混合物是被包膜。特別地，該方法包括下列步驟：

（a）乾混合莫達非尼與一種或多種賦型劑，以形成乾燥的混合物；

（b）在乾燥的混合物中混合潤滑劑，以得到最終混合的混合物；

（c）以適合於口服投藥的固體劑型而製備最終混合的混合物。

在特定較佳具體實例中，最終混合的混合物是被壓縮成錠劑。在其他較佳具體實例中，最終混合的混合物是被封入到膠囊中。

特別地，在步驟（a）中，莫達非尼是與最終調配物中的所有賦形劑混合，而非與潤滑劑混合。特別地，莫達非尼是完全乾燥地與稀釋劑、崩散劑及黏結劑混合，以形成均勻的乾燥混合物。適合於大量乾燥混合的混合器，包括雙殼混合器、雙錐球體混合器、V 混合器或雙混合器。較佳的混合器是 V-殼 PK 混合器。也可使用高速、高剪力的混合器。也可將乾燥的混合物顆粒化、研磨成細微的粉末、通過篩網或微粒化，如果需要的話。

在步驟（b）中，將潤滑劑與乾燥的混合物混合，以得到最終混合的混合物。在特定具體實例中，係使用 V 混合器或雙混合器。較佳的混合器是 V-殼 PK 混合器。

然後將最終混合的混合物以適合於口服投藥的固體劑型而製備。固體劑型包括錠劑、膠囊、丸劑、含片、藥片以及類似物。在一具體實例中，最終混合的混合物是被壓縮成錠劑。在另一具體實例中，最終混合的混合物是被封入到膠囊中，較佳是硬明膠膠囊。

本發明的其他形態也包括將這些組合物用於治療有需

要的患者之疾病或症狀，其包括將治療有效量的本發明之組合物投藥至該患者。特別地，本發明之組合物是有效於治療瞌睡、促進清醒、治療帕金森氏病、腦部缺血、中風、睡眠窒息症、飲食性疾病、刺激食慾及體重增加、治療注意力不集中過度反應症及疲勞、以及改善認知障礙。

【實施方式】

實施例

此處所呈現的材料、方法及實施例是希望用於說明，並非要解釋為限制本發明的範疇及內涵。除非有其他不同的指明，否則所有的技術及科學名詞都希望具有它們在此技藝中所被認知的意義。

實施例 1：100 毫克的莫達非尼錠劑之調配物

成份	每個錠劑的量（毫克）
莫達非尼	100.0
乳糖單水合物 NF（Fast Flo #316）	71.75
微晶體纖維素 NF（Avicel PH 102）	26.0
預膠化澱粉 NF（Starch 1500）	27.25
Povidone K-29/32 USP	13.0
交聯羧甲基纖維素鈉 NF（Ac-Di-Sol）	10.0
硬脂酸鎂 NF	2.0
總錠劑重量	250.0

實施例 2：200 毫克的莫達非尼錠劑之調配物

成份	每個錠劑的量（毫克）
莫達非尼	200.0
乳糖單水合物 NF（Fast Flo #316）	143.5
微晶體纖維素 NF（Avicel PH 102）	52.0
預膠化澱粉 NF（Starch 1500）	54.5
Povidone K-29/32 USP	26.0
交聯羧甲基纖維素鈉 NF（Ac-Di-Sol）	20.0
硬脂酸鎂 NF	4.0
總錠劑重量	500.0

實施例 3：莫達非尼調配物之大量製備（250 公斤）

步驟（a）：乾燥的混合物

使莫達非尼（100.00 公斤）、乳糖單水合物 NF（71.75 公斤）、預膠化澱粉 NF（27.25 公斤）、微晶體纖維素 NF（26.00 公斤）、交聯羧甲基纖維素鈉 NF（10.00 公斤）以及 Povidone K-29/32 USP（13.00 公斤），通過 10 號的篩網。將篩選過的材料加到 600 公升的 Collette 混合器。以低速混合 6 分鐘而不切割。

步驟（b）：溼的顆粒狀混合物

將純水 USP（100.00 公斤）加到不鏽鋼槽中。當低速混合乾燥的混合物時，將純水以 14 公斤/分鐘的速率灌注到 Collette 混合器。在加水之後，持續以低速及低切割將溼的顆粒狀混合物再混合 30 秒。對於達到所要的濃度而言，額外的混合及/或額外的水可能是需要的。將溼的顆粒狀混合物從 Collette 碗中排到適合的運送容器中。

步驟（c）：使溼的顆粒狀混合物乾燥

在連接到 40 磅牛皮紙（Kraft paper）的 2 個乾燥架子上均勻地分散溼的顆粒狀物，並且不超過 2 英吋的深度。將架子置於 G&G 系統加熱烘箱中。使溼的顆粒狀混合物在 60℃ ±2℃ 乾燥，直到達到 1.0-2.1% 的 L.O.D. 為止。

步驟（d）：研磨乾燥的顆粒狀混合物

使乾燥的顆粒狀混合物通過具有刀片前鋒的螺旋進料 Fitz®研磨機（型號 DAS06），以中速通過 2A 篩子。

步驟（e）：混合潤滑劑

將前步驟之乾燥的顆粒狀混合物加到 20 立方英吋的 V-殼 PK 混合器（型號 C266200）。使硬脂酸鎂 NF（2.00 公斤）通過 10-網目的篩子，進入到適合製備的容器中。將約一半的硬脂酸鎂加到 PK 混合器的每一側，並且混合 5 分鐘。

步驟（f）：壓縮成錠劑

將前步驟之混合的顆粒狀混合物加到 Kikusui 錠劑壓模，以壓縮成膠囊型的錠劑。可裝配壓縮裝置以製造 100 毫克錠劑（0.496 x 0.218 英吋）、200 毫克錠劑（0.625 x 0.275 英吋，二等分）、300 毫克錠劑（0.715 x 0.315 英吋）及 400 毫克錠劑（0.750 x 0.330 英吋）的壓型。

供選擇的步驟（f）：充填至膠囊

將前步驟之混合的顆粒狀混合物加到 H&K 400 機械中，以充填適當大小的膠囊。

實施例 4：莫達非尼膠囊之調配物

成份	每個錠劑的量（毫克）				
莫達非尼	12.5	25.0	50.0	100.0	200.0
乳糖單水合物 NF	99.38	86.88	61.88	11.88	23.75
Povidone K90D USP	6.25	6.25	6.25	6.25	12.5
交聯羧甲基纖維素鈉 NF (Ac-Di-Sol®)	6.25	6.25	6.25	6.25	12.5
硬脂酸鎂 NF	0.625	0.625	0.625	0.625	1.25
總膠囊重量	125.0	125.0	125.0	125.0	250.0

實施例 5：高劑量莫達非尼之調配物

成份	量（毫克）		
莫達非尼	99.79	100.0	200.0
乳糖單水合物 NF	12.47	4.2	8.4
Povidone K90D USP	6.24	3.46	6.92
交聯羧甲基纖維素鈉 NF (Ac-Di-Sol®)	6.24	3.46	6.92
硬脂酸鎂 NF	1.26	1.12	2.24
總重量	126.0	112.2	224.5

雖然本發明已相當詳盡地說明，但熟悉於此技藝者將可理解，數種變動及修飾可根據本發明之具體實例及較佳具體實例而製得，並且在不脫離本發明的精神外可製得該等變動及修飾。因此，希望所附的申請專利範圍可涵蓋所有的均等變異物至本發明的範疇之內。

伍、中文發明摘要：

本發明是有關於莫達非尼之組合物，其包括莫達非尼以及一種或多種稀釋劑、崩散劑、黏結劑及潤滑劑之組合物，以及其製備方法。

陸、英文發明摘要：

The present invention is related to compositions of modafinil, including compositions of modafinil and one or more diluents, disintegrants, binders and lubricants, and the processes for their preparation thereof.

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明:

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

I316406

公告本

96年8月8日修正替換頁

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ **申請案號：** 92124721

※ **申請日期：** 92.9.8

※IPC 分類： A61K 9/16(2006.01)
A61K 31/165(2006.01)

壹、發明名稱：（中文/英文）

新穎之莫達非尼醫藥調配物

NOVEL PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF MODAFINIL

貳、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

塞佛隆公司 ／ CEPHALON, INC.

代表人：（中文/英文）

勞伯 T. 魯比克 ／ HRUBIEC, ROBERT T.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國賓州 19355 費萊瑟市摩爾斯路 41 號 4011 號信箱

41 Moores Road, P.O. Box 4011, Frazer, PA 19355, U.S.A.

國 籍：（中文/英文）

美國 ／ U.S.A.

參、發明人：（共 3 人）

1.姓 名：（中文/英文）

文森 寇凡芮 ／ CORVARI, VINCENT

住居所地址：（中文/英文）

美國印地安納州 46033 卡默市派波帕斯路 12534 號

12534 PEBBLEPOINT PASS, CARMEL, IN 46033, U.S.A.

國 籍：（中文/英文）

美國 ／ U.S.A

2.姓　名：(中文/英文)
喬治　克蘭都菲 ／ GRANDOLFI, GEORGE

住居所地址：(中文/英文)
美國麻州 02760 北艾特波羅市克莉絲頓路 21 號
21 Kristen Circle, North Attleboro, MA 02760, U.S.A.

國　籍：(中文/英文)
美國 ／ U.S.A

3.姓　名：(中文/英文)
阿帕　派芮克 ／ PARIKH, ALPA

住居所地址：(中文/英文)
美國賓州 19311 雅芳黛爾市波特摩諾路 120 號
120 Portmarnock Drive, Avondale, PA 19311, U.S.A.

國　籍：(中文/英文)
美國 ／ U.S.A

公告本

98年6月8日修正本

拾、申請專利範圍：

1. 一種組合物，其包括：

佔組合物 90 重量%的莫達非尼（modafinil）；

佔組合物 3-10 重量%的乳糖單水合物稀釋劑；

佔組合物 2-5 重量%的交聯羧甲基纖維素鈉崩散劑；

佔組合物 2-5 重量%的聚乙烯吡咯烷酮黏結劑；與

佔組合物 0.2-20 重量%的硬脂酸鎂潤滑劑。

2. 如申請專利範圍第 1 項的組合物，其進一步包括澱粉、微晶體纖維素、預膠化澱粉、澱粉的羧甲基醚之交聯鈉鹽、羥丙基甲基纖維素、矽酸鹽、與礦物鹽之一或多者。

3. 如申請專利範圍第 1 項的組合物，其中該乳糖單水合物係乳糖單水合物 NF；該交聯羧甲基纖維素鈉係 Ac-Di-Sol®；該聚乙烯吡咯烷酮係 Povidone；且該硬脂酸鎂係硬脂酸鎂，NF。

4. 一種組合物，其包括

佔組合物 70 重量%的莫達非尼；

佔組合物 3-20 重量%的乳糖單水合物稀釋劑；

佔組合物 2-10 重量%的交聯羧甲基纖維素鈉崩散劑；

佔組合物 2-10 重量%的聚乙烯吡咯烷酮黏結劑；與

佔組合物 0.2-2.0 重量%的硬脂酸鎂潤滑劑。

5. 如申請專利範圍第 4 項的組合物，其進一步包括澱粉、微晶體纖維素、預膠化澱粉、澱粉的羧甲基醚之交聯鈉鹽、羥丙基甲基纖維素、矽酸鹽、與礦物鹽之一或多者

。

6. 一種呈錠劑形式的組合物，其包括：

佔組合物 70-80 重量%的莫達非尼；

佔組合物 3-20 重量%的乳糖單水合物稀釋劑；

佔組合物 2-10 重量%的交聯羧甲基纖維素鈉崩散劑；

佔組合物 2-10 重量%的聚乙烯吡咯烷酮黏結劑；與

佔組合物 0.2-2.0 重量%的硬脂酸鎂潤滑劑。

7. 如申請專利範圍第 6 項的組合物，其進一步包括澱粉、微晶體纖維素、預膠化澱粉、澱粉的羧甲基醚之交聯鈉鹽、羥丙基甲基纖維素、矽酸鹽、與礦物鹽之一或多者。

8. 如申請專利範圍第 2、5、或 7 項的組合物，其中該乳糖單水合物係乳糖單水合物, NF，或 Fast Flo® #316；該微晶體纖維素係微晶體纖維素, NF，或 Avicel® PH 102；該預膠化澱粉係預膠化澱粉, NF，或 Starch 1500®；該交聯羧甲基纖維素鈉係 Croscarmellose Sodium, NF 或 Ac-Di-Soi®；該聚乙烯吡咯烷酮係 Povidone K-29/32 或 Povidone K90 D，且該硬脂酸鎂係硬脂酸鎂, NF。

9. 如申請專利範圍第 4 或 6 項的組合物，其中該乳糖單水合物係乳糖單水合物, NF，或 Fast Flo® #316；該交聯羧甲基纖維素鈉係 Croscarmellose Sodium, NF，或 Ac-Di-SoI®；該聚乙烯吡咯烷酮係 Povidone K-29/32 或 Povidone K90 D，且該硬脂酸鎂係硬脂酸鎂 NF。

10. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項的組合物，

其中該莫達非尼係左旋異構物。

11. 如申請專利範圍第 8 項的組合物，其中該莫達非尼係左旋異構物。

12. 如申請專利範圍第 9 項的組合物，其中該莫達非尼係左旋異構物。

13. 一種如申請專利範圍第 1、4 或 6 項中任一項的組合物的用途，其係用於製備治療瞌睡、帕金森氏病、腦部缺血、中風、睡眠窒息症、飲食性疾病、注意力不集中過度反應症或疲勞，供刺激食慾或體重增加、供促進清醒、或供改善認知障礙的醫藥品。

14. 如申請專利範圍第 13 項的用途，其中該莫達非尼係左旋異構物。

15. 一種組合物，其包括莫達非尼而無矽酸鎂或滑石，其中組分係根據下表選擇：

組分	量（mg）		
莫達非尼	99.79	100.0	200.0
乳糖單水合物, NF	12.47	4.2	8.4
Povidone K90 D, USP	6.24	3.46	6.92
Croscarmellose Sodium, NF (Ac-Di-Sol®)	6.24	3.46	6.92
硬脂酸鎂, NF	1.26	1.12	2.24

16. 如申請專利範圍第 15 項的組合物，其中該莫達非尼係左旋異構物。

拾壹、圖式：

無。