



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 14 265 T2** 2008.01.31

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 542 666 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 14 265.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/21969**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 764 620.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/006905**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.07.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **22.01.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **06.06.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/165** (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

395537 P	12.07.2002	US
616776	10.07.2003	US

(73) Patentinhaber:

Cephalon, Inc., Frazer, Pa., US

(74) Vertreter:

**Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European
Patent Attorneys, 81671 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**HEACOCK, Craig, Downingtown, PA 19335, US;
PARIKH, Alpa, Avondale, Pennsylvania 19311, US;
PATEL, Piyush R., Wallingford, PA 19086, US**

(54) Bezeichnung: **Modafinil-enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Diese Erfindung bezieht sich auf das Acetamidderivat Modafinil. Modafinil ($C_{15}H_{15}NO_2S$) ist 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid und ist auch als 2-[(Diphenylmethyl)sulfinyl]acetamid bekannt.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Laut einer Beschreibung weist Modafinil ein "neuropsychopharmakologisches Spektrum, gekennzeichnet durch Erregung mit Hyperaktivität und Hypermotilität und das Fehlen von Stereotypie (außer in hohen Dosen) und durch Potentialisierung der Wirkung von Apomorphin und Amphetamin" auf (U.S. Pat. No. 4,177, 290; im folgenden bezeichnet als „das Patent '290“, das hierin durch Bezugnahme inkorporiert ist). Eine einmalige Gabe von Modafinil führt zu gesteigerter lokomotorischer Aktivität in Mäusen und gesteigerter nächtlicher Aktivität in Affen (Duteil et al., Eur. J. Pharmacol. 180: 49 (1990)). Das neuropsychopharmakologische Profil von Modafinil wurde von demjenigen von Amphetaminen (Saletu et al., Int. J. Clin. Pharm. Res. 9: 183 (1989)) unterschieden.

[0003] Es wird angenommen, dass Modafinil den zentralen postsynaptischen α_1 -adrenergischen Rezeptor ohne Beteiligung des dopaminergischen Systems moduliert (Duteil et al., supra). Modafinil wurde erfolgreich im Menschen für die Behandlung von idiopathischer Hypersomnie und Narkolepsie (Bastuji et al., Prog. Neuro-Psych. Biol. Psych. 12: 695 (1988)) getestet.

[0004] Narkolepsie ist eine chronische Erkrankung gekennzeichnet durch intermittente Schlafattacken, andauernde, exzessive Tagesschläfrigkeit und Auftreten von anormalem, desynchronisiertem Schlaf ("REM", Rapid Eye Movement), wie Sleep-onset-REM-Phasen, Kataplexie, Schlafparalyse und hypnagoge Halluzinationen (Assoc. of Sleep Disorders Centers, Sleep 2: 1 (1979)). Die meisten Patienten mit Narkolepsie leiden auch unter unterbrochenem nächtlichem Schlaf (Montplaisir, in Guilleminault et al. eds., Narcolepsy, Spectrum Pub., New York, S. 43-56).

[0005] Pathologische Somnolenz, ob auf Grund von Narkolepsie oder anderen Ursachen, beeinträchtigt stark und ist potentiell gefährlich. Andere Ursachen als Narkolepsie für pathologische Somnolenz schließen chronischen Schlafmangel (Carskadon et al., Sleep, 5: S73 (1982); Carskadon et al., Psychophysiology, 18: 107 (1981)); Schlafapnoe (Kryger et al., Principles and Practice of Sleep Medicine, W. B. Saunders Co., Philadelphia, Pa. (1989)); und andere Schlafstörungen (Internationale Klassifikation von Schlafstörungen: Diagnostic and Coding Manual, American Sleep Disorder Association, Rochester, Minn. (1990)) ein. Unabhängig davon, ob pathologische Somnolenz von Narkolepsie verursacht wird oder andere Ursachen hat, führt sie zu Episoden ungewollten Schlafens, reduzierter Aufmerksamkeit und Fehlleistungen. Demzufolge steht sie mit einer Vielzahl an Verkehrs- und Betriebsunfällen in Verbindung (Mitler et al., Sleep 11: 100 (1988)). Ein therapeutisches Mittel, das pathologische Somnolenz reduziert oder vermeidet, wäre von großer Bedeutung, und zwar nicht nur für einzelne Patienten, sondern auch für die öffentliche Gesundheit und Sicherheit.

[0006] Andere Verwendungen von Modafinil wurden vorgeschlagen. US Patent Nr. 5,180,745 offenbart die Verwendung von Modafinil mit neuroprotektiver Wirkung im Menschen, insbesondere für die Behandlung von Morbus Parkinson. Die linksdrehende Form von Modafinil, d.h., (-)-Benzhydrylsulfinyl-Acetamid, kann potentiell günstige Auswirkungen in der Behandlung von Depression, Hypersomnie und Morbus Alzheimer haben (US Patent Nr. 4,927,855). Die veröffentlichte Europäische Anmeldung 547952 (veröffentlicht 23. Juni 1993) offenbart die Verwendung von Modafinil als antiischämischer Wirkstoff. Die veröffentlichte Europäische Anmeldung 594507 (veröffentlicht 27. April 1994) offenbart die Verwendung von Modafinil zur Behandlung von Harninkontinenz.

[0007] Das US Patent Nr. RE37,516 offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen mit definierter Partikelgröße und im Besonderen Zusammensetzungen, in denen 95% der kumulativen Gesamtmenge der wirksamen Menge an Modafinilpartikeln in der Zusammensetzung einen Durchmesser von weniger als ungefähr 200 Mikron aufweisen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0008] Die vorliegende Erfindung offenbart eine Zusammensetzung einschließlich, aber nicht darauf beschränkt, einer pharmazeutischen Zusammensetzung von Modafinil in Form eines Partikelgemisches von

„kleinen Partikeln“, „großen Partikeln“ und optional „sehr großen Partikeln“. Durch eine genaue Steuerung der Verteilung und Menge von kleinen Partikeln, großen Partikeln und sehr großen Partikeln in dem Gemisch können Freisetzung und Absorption nach Aufnahme der pharmazeutischen Zusammensetzung optimiert werden, wodurch eine Zusammensetzung bereitgestellt wird, die wirksam ist, um den somnolenten Zustand eines Betroffenen zu verändern.

[0009] In einer Ausführungsform schließt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung ein, die einen oder mehr als einen Teil solider Modafinilpartikel aus einer Großcharge Modafinil umfasst.

[0010] Jeder Teil Modafinil weist einen begrenzten Bereich an Partikelgrößen auf und einer oder mehr Bereiche an Partikelgrößen in der Großcharge sind nicht in der pharmazeutischen Zusammensetzung vertreten.

[0011] In einer anderen Ausführungsform schließt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung ein, die einen oder mehr als einen Teil solider Modafinilpartikel umfasst. Jeder Teil hat jedoch einen begrenzten Bereich an Partikelgrößen und einer oder mehr Bereiche an Partikelgrößen in der Großcharge sind nicht in den zwei oder mehr Teilen vertreten, die nicht in der pharmazeutischen Zusammensetzung vertreten sind.

[0012] In einer Ausführungsform ist die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Darreichungsform, die eine Menge von Modafinil enthält, die wirksam ist, um den somnolenten Zustand eines Säugetiers nach oraler Verabreichung zu verändern. Die Darreichungsform wird aus einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt, die mindestens einen ersten Teil und einen zweiten Teil von Modafinil in Form von soliden Modafinilpartikeln umfasst und die Teile haben jeweils eine begrenzte Verteilung an Partikelgrößen. Der zweite Teil kann von derselben Großcharge stammen wie der erste Teil oder von einer unterschiedlichen Großcharge. Bei Kombination ergeben der erste Teil und der zweite Teil eine Mischung, die eine begrenzte Verteilung an Partikelgrößen aufweist, die sich von der Verteilung an Partikelgrößen der Großchargen unterscheidet.

[0013] Die pharmazeutische Zusammensetzung kann auch einen zweiten Teil von Modafinil in Form von soliden Modafinilpartikeln mit einer begrenzten Verteilung an Partikelgrößen, die sich von derjenigen des ersten Teils unterscheidet, einschließen.

[0014] In einer anderen Ausführungsform schließt das Verfahren zur Formulierung einer pharmazeutischen Zusammensetzung von Modafinil die Schritte des Bereitstellens einer Charge Modafinil ein, wobei die Partikel in der Charge eine Verteilung an Partikeldurchmessern aufweisen. Der nächste Schritt besteht darin, die Partikel in der Charge Modafinil in mindestens zwei Einzelmengen von Modafinilpartikeln zu trennen, wobei jede Einzelmenge Modafinil mit einem begrenzten Bereich an Partikeldurchmessern enthält, wodurch mindestens eine erste Einzelmenge und eine zweite Einzelmenge gebildet werden. Dann besteht ein nächster Schritt darin, einen Teil der ersten Menge mit der gesamten oder mit einem Teil der zweiten Menge zu mischen und dann eine pharmazeutische Zusammensetzung von Modafinil aus der Mischung aus dem ersten und zweiten Mengenteil zu bilden.

[0015] In einer anderen Ausführungsform schließt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Darreichungseinheit ein, die eine wirksame Menge von Modafinil umfasst, wobei mindestens ungefähr 10% der gesamten, kumulativen Modafinilpartikel kleiner als ungefähr 25 Mikron im Durchmesser sind und mehr als ungefähr 5% der gesamten, kumulativen Partikel größer als 220 Mikron im Durchmesser sind.

[0016] In noch einer weiteren Ausführungsform schließt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Formulierung einer pharmazeutischen Zusammensetzung von Modafinil ein, das die folgenden Schritte umfasst: Bereitstellen einer ersten und einer zweiten Charge Modafinil, wobei die Partikel in jeder Charge eine Verteilung an Partikeldurchmessern aufweisen; Trennen der Partikel der ersten Charge Modafinil in mindestens zwei Einzelmengen von Modafinilpartikeln, wobei jede Einzelmenge Modafinil mit einem definierten Partikeldurchmesser enthält; Rekombinieren von mindestens einer der Teilmengen mit der zweiten Charge und dann Verändern der Verteilung an Partikeldurchmessern der Partikel in der zweiten Charge.

[0017] In noch einer weiteren Ausführungsform schließt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung in der Herstellung eines Medikaments zur Veränderung des somnolenten Zustands eines Säugetiers, wie einem Menschen, ein.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0018] [Fig. 1](#) ist ein Diagramm, das die Verteilung an Partikelgrößen für sechs Chargen Modafinil darstellt.

[0019] [Fig. 2](#) ist ein Diagramm, das die Verteilung an Partikelgrößen von einer gemischten Modafinilzusammensetzung darstellt, die in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung hergestellt werden kann.

[0020] [Fig. 3](#) ist ein Diagramm, das die Freisetzungsprofile für vier Tabletten darstellt, die in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung hergestellt werden können.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

[0021] Die vorliegende Erfindung basiert auf der Entdeckung, dass die Verteilung an Partikelgrößen von Modafinil und die Beschaffenheit der Partikelgrößen, welche die Verteilung ausmachen, die wirksame Freisetzung und Absorption von Modafinil aus einer Darreichungsform, welche die Modafinilpartikel enthält, beeinflussen. Insbesondere durch individuelles Anpassen und Steuern der Verteilung an Partikelgrößen einer Mischung aus kleinen, großen und optional sehr großen Partikeln von Modafinil können die Freisetzung und Absorption betreffenden Eigenschaften einer Darreichungsform von Modafinil, nach Aufnahme, optimiert werden. Das optimierte Modafinil sieht Arzneiprodukte vor, die 1) im Wesentlichen ähnliche Freisetzungsprofile aufweisen können wie aktuell auf dem Markt befindliche und von der FDA zugelassene Modafinilprodukte und 2) bioäquivalent zu Modafinilprodukten sein können, die sich aktuell auf dem Markt befinden und von der FDA zugelassen sind. Techniken für vergleichende Studien von Arzneiprodukten, die zeigen sollen, ob Arzneiprodukte im Wesentlichen ähnliche Profile aufweisen, sind in der FDA/CDER Anleitung „Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (Aug 1997)“ beschrieben, die hierin durch Bezugnahme inkorporiert ist. Andere geeignete Bezugnahmen können auch „In Vitro Dissolution Profile Comparison-Statistics and Analysis of the Similarity Factor, f_2 “ von V. P. Shah et al. in „Volume 15, No. 6, Seiten 889-896“ von „Pharmaceutical Research (1998)“ beinhalten, ebenso wie eine andere FDA/CDER Anleitung mit dem Titel „Immediate Release Solid Dosage Forms: Scale-up and Post Approval Changes (SUPAC-IR): Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation (Nov. 1995)“, deren Inhalte hierin durch Bezugnahme inkorporiert sind. Großchargen Modafinil, die üblicherweise verwendet werden, um Darreichungsformen herzustellen, die Modafinil enthalten, wie Provigil® (Modafinil) können gemäß Verfahren hergestellt werden, die für den Durchschnittsfachmann verständlich sind, einschließlich der in dem '290 Patent beschriebenen Verfahren. Diese Großchargen Modafinil können Partikel enthalten, die eine Verteilung an Partikeldurchmessern von kleiner als 10 Mikron bis größer als 1500 Mikron aufweisen. [Fig. 1](#) zeigt die Verteilung an Partikelgrößen für sechs Großchargen Modafinil, die verwendet werden können, um die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung herzustellen. Wie des weiteren in [Fig. 1](#) gezeigt, enthält jede der sechs Großchargen kleine, große und in manchen Fällen sehr große Partikel und jede Großcharge hat eine unterschiedliche Verteilungskurve der Partikelgrößen in Bezug zu den anderen fünf Großchargen. Es folgt, dass Darreichungsformen, die aus diesen Großchargen hergestellt werden, üblicherweise ähnliche Verteilungskurven der Partikelgrößen aufweisen wie die Großchargen, von denen die Darreichungsformen stammen. Von den sechs Großchargen sind L-2 und L-1 der Verteilung an Partikelgrößen von Modafinilprodukten wie Provigil® (Modafinil), die sich aktuell auf dem Markt befinden und von der FDA zugelassen sind, am ähnlichsten. Wie hierin offenbart und wie in den Zusammensetzungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet, kann eine Modafinilverbindung eine razemische Mischung beinhalten und kann optional in einer sauren Form, wie in Form einer metabolischen Säure von Modafinil oder einer Benzhydrylsulfoniyllessigsäure, in einer Sulfonform, einer hydroxylierten Form, einer konjugierten Form wie in Form einer Modafinilverbindung, die an ein Protein, ein Polysaccharid, ein Glucuronid oder ein Sulfat konjugiert ist, oder einer polymorphen Form vorliegen; Verbindungen, bei denen isosterischer Austausch der Phenylgruppen von Modafinil stattfand, und polymorphe Arten oder Analoge von Modafinil oder Derivate von Kongeneren und Prodrugs, können eingeschlossen sein. In bevorzugten Ausführungsformen handelt es sich bei der Modafinilverbindung um Modafinil. Prodrugs sind im Stand der Technik als Verbindungen bekannt, die im Körper eines Subjekts in den Wirkstoff (Modafinil) umgewandelt werden.

[0022] Wie oben beschrieben, beinhaltet ein Aspekt der Erfindung die Entdeckung, dass die Beschaffenheit der Partikelgrößen, die eine Partikelverteilung von Modafinil ausmachen, die Freisetzung und Absorption von einer Darreichungsform, welche die Modafinilpartikel enthält, beeinflussen kann.

[0023] Dementsprechend ist die vorliegende Erfindung auf eine beständigere Verteilung an Partikelgrößen der Partikel in einer pharmazeutischen Zusammensetzung und/oder in Darreichungsformen, die Modafinil enthalten, gerichtet. Zu diesem Zweck können die Partikel in einer Großcharge in Einzelmengen getrennt werden,

die eine enger definierte und/oder konsistentere Verteilung an Partikelgrößen aufweisen, als dies im Vergleich zu der Großcharge der Fall ist.

PARTIKELGRÖßEN-EINZELMENGEN VON MODAFINIL

[0024] Um eine konsistentere Verteilung an Partikelgrößen der Partikel von Modafinil zur Verwendung in der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung und/oder Darreichungsform der vorliegenden Erfindung zu erreichen, können Partikel der Großcharge durch eine Reihe an Trennsieben oder -filtern laufen. Jedes Trennsieb hat Öffnungen von einem Durchmesser von ungefähr 500 Mikron oder mehr bis zu einem Durchmesser von ungefähr 10 Mikron oder weniger. Es wird bevorzugt, dass jedes Trennsieb Öffnungen aufweist, die von konsistenter Größe sind, so dass im Wesentlichen alle der Öffnungen des Siebs dieselbe Größe aufweisen.

[0025] Die Partikel können zunächst durch ein Trennsieb mit den größten Öffnungen gesiebt werden. Die Größe der Öffnungen von aufeinander folgenden Trennsieben kann schrittweise um 5 Mikron, 10 Mikron, 20 Mikron oder 50 Mikron im Durchmesser reduziert werden.

[0026] Es wird dem Fachmann jedoch klar ersichtlich sein, dass der Durchmesser der Öffnungen in einem Trennsieb um jede geeignete Größe reduziert werden kann (mit Bezug auf ein vorangehendes Trennsieb), um die jeweiligen Anforderungen des Fachmanns zu erfüllen.

[0027] Des Weiteren wird in einer anderen Ausführungsform ersichtlich, dass die Partikel zunächst durch ein Trennsieb mit den kleinsten Öffnungen gesiebt werden können, um die Partikel von kleinerem Durchmesser auszusieben und die größeren Partikel zurückzuhalten. Die größeren Partikel können dann in ein zweites Sieb (oder zusätzliche Siebe) mit etwas größeren Öffnungen als die vorhergehenden Siebe transferiert werden, um größere Partikel auszusieben. Charakteristischerweise wird die Größe der Öffnungen von aufeinander folgenden Trennsieben schrittweise um 5 Mikron, 10 Mikron, 20 Mikron oder 50 Mikron im Durchmesser erhöht. Obwohl die Trennung der Modafinilcharge in Einzelmengen unter Verwendung von schrittweise größer werdenden Öffnungen realisierbar ist und in den Kenntnisbereich des Fachmanns angesichts der hierin gegebenen technischen Lehre gehört, bezieht sich der Rest dieser Offenbarung auf Partikel, die nacheinander unter Verwendung von Sieben mit schrittweise reduzierter Größe der Öffnungen in Einzelmengen getrennt wurden.

[0028] Somit haben die in einem Trennsieb zurückbehaltenen Partikel Durchmesser, die größer oder gleich groß wie die Durchmesser der Öffnungen des Trennsiebs sind, aber im Durchmesser kleiner als die Öffnungen in den vorangehenden Trennsieben.

[0029] Die Partikel von Modafinil, die durch jedes Trennsieb zurückbehalten werden, werden dann in einem passenden Behälter deponiert, um Partikelmengen von unterschiedlicher Größe (im Folgenden „Einzelmengen“) zu bilden, die einen begrenzten Bereich an Partikeldurchmessern aufweisen. Die Bildung von Einzelmengen wird in Beispiel 1 detaillierter beschrieben. Die Behälter sind vorzugsweise mit einem Etikett versehen, das die Durchmesser der Modafinilpartikel in dem Behälter, wie von den Durchmessern der zurückhaltenden und vorangehenden Sieböffnungen definiert, angibt, wodurch die Grenzen für die enthaltenen Partikeldurchmesser festgelegt werden. Zum Beispiel kann ein Behälter Modafinilpartikel bezeichnen, die einen Durchmesser von „kleiner als oder gleich 200 Mikron, größer als oder gleich 180 Mikron“ oder „ $180 \leq P \leq 200$ “ aufweisen, wie weiter unten genauer beschrieben. Die Gesamtanzahl an Partikeln und der Durchmesser jedes einzelnen der Partikel in der Einzelmenge kann auch durch im Stand der Technik bekannte Techniken gemessen werden, um detailliertere statistische Daten zur Verfügung zu stellen, wie zum Beispiel, aber nicht darauf beschränkt, mittlere Partikelgrößen und Standardabweichungen von den mittleren Partikelgrößen. Der Einzelmenge kann auch ein „vorhergesehener mittlerer Partikeldurchmesser“ zugeordnet sein, welcher der Durchschnitt aus den beiden Trennsieben, die verwendet wurden, um das Modafinil der Einzelmenge zu trennen, ist. Dementsprechend hat ein Behälter, der Partikel mit einem Durchmesser von „kleiner als oder gleich 200 Mikron, größer als oder gleich 180 Mikron“ bezeichnet, den vorhergesagten mittleren Durchmesser von 190 Mikron. Der vorhergesagte mittlere Partikeldurchmesser kann dem tatsächlichen Partikeldurchmesser der Einzelmenge entsprechen, oder auch nicht.

[0030] Des Weiteren können auf diese Weise zahlreiche Großchargen einfach zusammen bearbeitet und gleichzeitig in Einzelmengen getrennt werden. Die Einzelmengen, die jeweils Partikel von Modafinil mit einem begrenzten Bereich an Partikeldurchmessern enthalten, können dann auf die hierin beschriebene Weise verwendet werden, wodurch Schwierigkeiten, die mit uneinheitlichen Partikelgrößen von Großchargen in der Bildung von pharmazeutischen Zusammensetzungen und Darreichungsformen verbunden sind, reduziert wer-

den.

[0031] Die Einzelmengen können in Einzelmengen mit kleinen Partikeln, großen Partikeln und sehr großen Partikeln aufgeteilt werden. Übliche Einzelmengen mit kleinen Partikeln können Partikel (P) in ungefähr den folgenden begrenzten Bereichen (Werte von „P“ sind Partikeldurchmesser in Mikron) enthalten: $0,01 \leq P \leq 200$, $0,01 \leq P \leq 40$, $40 \leq P \leq 80$, $80 \leq P \leq 120$, $120 \leq P \leq 160$, $160 \leq P \leq 200$, $0,01 \leq P \leq 10$, $10 \leq P \leq 20$, $20 \leq P \leq 30$, $30 \leq P \leq 40$, $40 \leq P \leq 50$, $50 \leq P \leq 60$, $60 \leq P \leq 70$, $70 \leq P \leq 80$, $80 \leq P \leq 90$, $90 \leq P \leq 100$, $100 \leq P \leq 110$, $110 \leq P \leq 120$, $120 \leq P \leq 130$, $130 \leq P \leq 140$, $140 \leq P \leq 150$, $150 \leq P \leq 160$, $160 \leq P \leq 170$, $170 \leq P \leq 180$, $180 \leq P \leq 190$, $190 \leq P \leq 200$ und Kombinationen derselben.

[0032] Typische Bereiche von großen Partikeln schließen Partikel (P) in den folgenden begrenzten Bereichen (in Mikron) ein: $220 \leq P \leq 400$, $220 \leq P \leq 310$, $310 \leq P \leq 400$, $220 \leq P \leq 230$, $230 \leq P \leq 240$ und $240 \leq P \leq 250$. Die begrenzten Bereiche schließen des Weiteren ungefähr ein: $250 \leq P \leq 260$, $260 \leq P \leq 270$, $270 \leq P \leq 280$, $280 \leq P \leq 290$, $290 \leq P \leq 300$, $300 \leq P \leq 310$, $310 \leq P \leq 320$, $330 \leq P \leq 340$, $340 \leq P \leq 350$, $350 \leq P \leq 360$, $360 \leq P \leq 370$, $370 \leq P \leq 380$, $380 \leq P \leq 390$, $390 \leq P \leq 400$ und Kombinationen derselben.

[0033] Typische Bereiche von sehr großen Partikeln schließen Partikel (P) in den folgenden begrenzten Bereichen (in Mikron) ein: $400 \leq P \leq 410$, $410 \leq P \leq 420$, $420 \leq P \leq 430$, $430 \leq P \leq 440$, $440 \leq P \leq 450$, $450 \leq P \leq 460$, $460 \leq P \leq 470$, $470 \leq P \leq 480$, $480 \leq P \leq 490$ und $490 \leq P \leq 500$ und Kombination derselben.

[0034] In manchen Fällen können Partikel von Modafinil auf einem Trennsieb zurückgehalten werden, wobei ein Teil der zurückgehaltenen Partikel kleiner als die Öffnungen des Trennsiebs ist. Somit kann eine Einzelmengung einen Teil von Modafinilpartikeln enthalten, die kleinere Durchmesser haben als die Partikeldurchmesser, die durch das Trennsieb definiert wurden. Diese Rückhaltung kann das Ergebnis einer Vielzahl an Faktoren wie statische Ladung auf den Modafinilpartikeln sein. Üblicherweise haben weniger als ungefähr 15% der kumulativen Gesamtmenge aller Modafinilpartikel, die in einem Trennsieb zurückgehalten werden, Durchmesser, die kleiner als die Durchmesser der Öffnungen in dem Trennsieb sind. Vorzugsweise haben weniger als ungefähr 5%, und am bevorzugtesten weniger als ungefähr 2% der kumulativen Gesamtmenge aller Modafinilpartikel, die in einem Trennsieb zurückgehalten werden, Durchmesser, die kleiner als die Durchmesser der Öffnungen in dem Trennsieb sind.

[0035] Desgleichen ist es in manchen Fällen auf Grund der unregelmäßigen Form von Modafinilpartikeln und insbesondere auf Grund der Möglichkeit, dass die Partikel nicht wirklich rund sind, möglich, dass Partikel von Modafinil auf einem Trennsieb zurückbleiben, deren theoretischer Durchmesser größer ist, als die Öffnungen der vorhergehenden Trennsiebe. Im Wesentlichen passen größere Partikel von Modafinil durch ein Sieb, dessen Öffnungen Durchmesser haben, die kleiner sind als der Durchmesser der Modafinilpartikel. Dementsprechend ist es möglich, dass das nächste Trennsieb Partikel zurückhält, die Durchmesser aufweisen, die größer sind als jene des vorhergehenden Trennsiebs.

[0036] Üblicherweise haben weniger als ungefähr 15% der kumulativen Gesamtmenge aller Modafinilpartikel, die in einem Trennsieb zurückgehalten werden, Durchmesser, die größer als die Durchmesser der Öffnungen in dem vorhergehenden Trennsieb sind. Vorzugsweise haben weniger als ungefähr 5% und noch bevorzugter weniger als ungefähr 2% der kumulativen Gesamtmenge aller Modafinilpartikel, die in einem Trennsieb zurückgehalten werden, Durchmesser, die größer als die Durchmesser der Öffnungen in dem vorhergehenden Trennsieb sind.

[0037] In manchen Ausführungsformen wird es bevorzugt, dass die Partikel von Modafinil in jeder Einzelmengung Durchmesser aufweisen, die sowohl realisierbar als auch passend zu den anderen Partikeln in der Einzelmengung sind. Zu diesem Zweck können die Einzelmengen wiederholt auf die oben beschriebene Weise unterteilt, gefiltert und/oder gesiebt werden.

[0038] Andere Verfahren, wie Mahlen, Mikronisierung, Trennung nach Gewicht, Trennung nach Dichte, etc. können auch eingesetzt werden, um Einzelmengen an zuvor festgelegten oder begrenzten Partikelgrößen zu bilden. Die Partikel können dann in dem geeigneten Behälter für Einzelmengen platziert werden.

[0039] Alternativ können kleine, große und sehr große Partikel zu größeren Partikeln verdichtet werden.

[0040] Die verdichteten Partikel können dann in dem geeigneten Behälter für Einzelmengen platziert werden.

MISCHUNGEN VON EINZELMENGEN

[0041] Nachdem die Modafinilpartikel nach Partikeldurchmesser in Einzelmengen getrennt wurden, können die Inhalte von einer oder mehr als einer der Einzelmengen verwendet werden, um pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung herzustellen. In einer Ausführungsform können mindestens zwei Einzelmengen kombiniert werden, um eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung zu bilden. Das Modafinil aus den Einzelmengen kann entweder nach Gewicht oder nach Anzahl an Partikeln, wie weiter unten im Detail beschrieben, miteinander kombiniert werden.

[0042] In Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung hängt das optimale Verhältnis (nach Gewicht oder nach kumulativer Gesamtmenge an Partikeln) zwischen kleinen und großen (und optional sehr großen) Modafinilpartikeln in einem Gemisch gemäß der vorliegenden Erfindung des Weiteren von der Größe der in der endgültigen pharmazeutischen Zusammensetzung verwendeten Partikel ab. Durch Mischen von kleinen, großen und optional sehr großen Partikeln auf geeignete Weise kann das Freisetzungsprofil der gemischten Menge dergestalt sein, dass es das Freisetzungsprofil von Modafinilzusammensetzung nachbildet, in denen mehr als oder genau 95% der Partikel in der wirksamen Menge kleine Partikel sind, d.h., kleiner als ungefähr 200 Mikron. Wenn zum Beispiel eine größere Menge an Partikeln mit einem mittleren/durchschnittlichen Durchmesser von kleiner als ungefähr 100 Mikron in einer pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet werden, dann kann der Durchmesser der Modafinilpartikel, welche die Ausgewogenheit der pharmazeutischen Zusammensetzung ausmachen, größer sein, als wenn die kleinen Partikel, z.B. kleiner oder gleich ungefähr 200 Mikron im Durchmesser, verwendet würden.

[0043] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden Partikel von Modafinil aus mindestens einer Einzelmenge verarbeitet, um eine pharmazeutische Zusammensetzung und Darreichungsformen zur Verfügung zu stellen, die ein ähnliches Freisetzungsprofil haben wie PROVIGIL® (Modafinil), 100 Milligramm (mg) oder 200 Milligramm pharmazeutische Zusammensetzungen und insbesondere pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens 80% des Modafinils in 45 Minuten in einer 0,1 N HCl Lösung freisetzen.

[0044] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf Formulierungen, die bioäquivalent zu verfügbaren Formulierungen von Modafinil sind, in Bezug auf Absorptionsgeschwindigkeit und -ausmaß, zum Beispiel wie von der US Food and Drug Administration definiert und in dem sogenannten „Orange Book“ (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, US Dept of Health and Human Services, 22nd edn., 2002) dargelegt, dessen Inhalt hiermit durch Bezugnahme inkorporiert ist. In einer Ausführungsform werden Partikel von Modafinil aus mindestens einer Einzelmenge verarbeitet, um eine pharmazeutische Zusammensetzung mit Bioäquivalenz zu PROVIGIL® (Modafinil), 100 Milligramm oder 200 Milligramm pharmazeutische Zusammensetzungen, zu ergeben. Vorzugsweise enthält eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung Partikel von Modafinil, die auf solche Weise gemischt sind, dass sie dasselbe Freisetzungsprofil aufweisen und bioäquivalent zu PROVIGIL® (Modafinil), 100 Milligramm oder 200 Milligramm pharmazeutische Zusammensetzungen sind.

[0045] In einer anderen Ausführungsform schließt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung von Modafinil oder eine Darreichungsform enthaltend Modafinil ein, die eine Menge von Modafinil aufweist, die wirksam ist, um nach oraler Verabreichung den somnolenten Zustand eines Säugetiers zu verändern.

[0046] Die wirksame Menge von Modafinil schließt Modafinil aus mindestens einer Einzelmenge von einer Großcharge ein, und üblicherweise mindestens aus zwei Einzelmengen. In manchen Ausführungsformen schließen die Komponenten folgendes ein: a) einen ersten Teil Modafinil in Form von soliden Modafinilpartikeln aus einer Großcharge, der eine begrenzte Verteilung an Partikelgrößen und durchschnittliche Partikelgröße (die dem vorhergesagten, mittleren Partikeldurchmesser entsprechen oder nicht entsprechen kann) aufweist; und b) optional einen zweiten Teil Modafinil in Form von soliden Modafinilpartikeln, der von derselben Großcharge wie der erste Teil stammen kann oder auch nicht, mit begrenzter Verteilung an Partikelgrößen.

[0047] In einer Ausführungsform ergibt die Kombination des ersten Teils und des zweiten Teils eine begrenzte Verteilung an Partikelgrößen, die sich von der Verteilung an Partikelgrößen der Großcharge und der anderen Großcharge unterscheidet, wenn der zweite Teil von einer Großcharge stammt, die sich von der Großcharge des ersten Teils unterscheidet.

[0048] In einer Ausführungsform schließt die pharmazeutische Zusammensetzung zwei oder mehr Teile soliden Modafinilpartikel aus einer Großcharge Modafinil ein. In der Zusammensetzung hat jeder Teil einen be-

grenzten Bereich an Partikelgrößen und einer oder mehr Bereiche an Partikelgrößen in der Großcharge ist/sind nicht in der pharmazeutischen Zusammensetzung vertreten.

[0049] In einer anderen Ausführungsform schließt die pharmazeutische Zusammensetzung zwei oder mehr Teile solider Modafinilpartikel ein. In dieser bestimmten Ausführungsform hat jeder Teil Modafinil einen begrenzten Bereich an Partikelgrößen und es gibt einen Bereich an Partikelgrößen zwischen den Größenbereichen, die in den zwei oder mehr Teilen vorhanden sind, der nicht in der pharmazeutischen Zusammensetzung vertreten ist.

[0050] In einer Ausführungsform der Erfindung sind mehr als ungefähr 5% der Partikel in der Zusammensetzung größer als ungefähr 200 Mikron im Durchmesser. In einer anderen Ausführungsform hat die Zusammensetzung annähernd dasselbe Freisetzungsprofil wie eine Modafinilzusammensetzung, in der wenigstens ungefähr 95% der Partikel kleiner als ungefähr 200 Mikron im Durchmesser sind. In noch einer anderen Ausführungsform hat die Zusammensetzung annähernd dasselbe Freisetzungsprofil wie PROVIGIL® (Modafinil), und vorzugsweise werden mindestens 80% von Modafinil nach 45 Minuten in einer 0,1 N Lösung von HCl freigesetzt.

[0051] In einer anderen Ausführungsform ist eine Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung bioäquivalent zu einer Modafinilzusammensetzung, wobei mindestens ungefähr 95% der Partikel in einer wirksamen Menge von Modafinil kleiner als ungefähr 200 Mikron im Durchmesser sind und es bevorzugt wird, wenn die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung bioäquivalent zu PROVIGIL® (Modafinil) ist.

[0052] In manchen Ausführungsformen der Mischung der vorliegenden Erfindung können weniger als ungefähr 85% der Partikel kleine Partikel sein, d.h., kleiner als ungefähr 200 Mikron im Durchmesser. In anderen Ausführungsformen können weniger als ungefähr 75% der Partikel kleine Partikel sein. In wieder anderen Ausführungsformen können weniger als ungefähr 65% der Partikel kleine Partikel sein. In wieder anderen Ausführungsformen können weniger als ungefähr 50% der Partikel kleine Partikel sein.

[0053] In manchen Ausführungsformen können die kleinen Partikel kleiner als ungefähr 175 Mikron, üblicherweise kleiner als ungefähr 150 Mikron und noch üblicher kleiner als ungefähr 125 Mikron im Durchmesser sein. In anderen Ausführungsformen können die kleinen Partikel kleiner als ungefähr 100 Mikron, üblicherweise kleiner als 75 Mikron im Durchmesser sein. In wieder anderen Ausführungsformen können die kleinen Partikel kleiner als ungefähr 50 Mikron, üblicherweise kleiner als ungefähr 25 Mikron sein und sie können sogar eine so geringe Größe wie ungefähr 10 Mikron oder 0,1 Mikron oder weniger im Durchmesser aufweisen.

[0054] Eine pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann Modafinil einschließen, das durch das Verfahren des Mischens eines ersten und eines zweiten Teils solider Modafinilpartikel hergestellt wurde, wobei der erste Teil einen zuvor bestimmten Bereich an Partikelgrößen aufweist und der zweite Teil einen zuvor bestimmten Bereich an Partikelgrößen aufweist, der sich von demjenigen des ersten Teils unterscheidet.

[0055] Zusätzliche Teile Modafinil, die in Form von soliden Modafinilpartikeln vorliegen, können ebenfalls verwendet und dem ersten und zweiten Teil hinzugefügt werden. Jeder zusätzliche Teil hat ebenfalls eine begrenzte Verteilung an Partikelgrößen und wird aus einer Einzelmengenausgewählt, die sich von den für den ersten und/oder zweiten Teil verwendeten Einzelmengen unterscheidet. Bei einer Kombination kann die Zusammensetzung eine Verteilung an Partikelgrößen zur Verfügung stellen, die sich von der Verteilung an Partikelgrößen von einer oder mehr als einer Großcharge unterscheidet. In wieder einer anderen pharmazeutischen Zusammensetzung oder Darreichungsform der vorliegenden Erfindung schließt die pharmazeutische Zusammensetzung oder Darreichungsform eine Menge an Modafinil ein, die wirksam ist, um nach oraler Verabreichung den somnolenten Zustand eines Säugetiers zu verändern und wird hergestellt, indem eine Großcharge produziert wird und von der Großcharge mindestens eine Einzelmengenausgewählt wird, die eine Verteilung an Partikelgrößen aufweist, die sich von der Verteilung an Partikelgrößen der Großcharge unterscheidet.

[0056] Zusätzlich zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen von Modafinil aus Einzelteilen, wie oben beschrieben, kann Modafinil in der Form von soliden Modafinilpartikeln, die eine Verteilung an Partikelgrößen aufweisen und aus einer oder mehr als einer Einzelmengenausgewählt werden, mit Modafinil von einer Großcharge kombiniert werden, um die Verteilung an Partikelgrößen von der Großcharge anzupassen. Insbesondere können eine oder mehr als eine Einzelmengezu einer Großcharge von Modafinil mit einer Verteilung an Partikelgrößen hinzugefügt werden, wodurch die Verteilung an Partikelgrößen der Großcharge verbessert wird.

[0057] Alternativ kann Modafinil aus einer Großcharge in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Techniken bearbeitet werden, um Partikel von einem gewissen Durchmesser aus der Charge zu entfernen.

[0058] Im Besonderen wird die Großcharge zunächst in Einzelmengen getrennt und die Mengen, die unerwünschte Partikel enthalten, werden entfernt. Die verbleibenden Einzelmengen können neu kombiniert werden, um eine Mischung zu bilden, die eine bestimmte Verteilung an Partikelgrößen aufweist, die sich von der Verteilung an Partikelgrößen der ursprünglichen Großcharge unterscheidet.

[0059] In manchen Ausführungsformen können Partikel von der Großcharge auf die oben beschriebene Weise entfernt werden und dann kann ein Teil von einer Einzelmengung, die zusätzliche Partikel mit sich von den entfernten Partikeln unterscheidenden begrenzten Bereichen an Partikelgrößen enthält, zu der Charge hinzugefügt werden. Auf diese Weise enthalten in manchen Ausführungsformen pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung Partikel, die nicht in demselben Verhältnis vertreten sind, wie dies in einer Großcharge der Fall war.

[0060] Nach Kombination kann die Analyse der Partikel innerhalb der pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung zur Erstellung einer kumulativen Kurve der Verteilung an Partikelgrößen führen, wie die Kurve, die in [Fig. 2](#) (weiter unten detaillierter beschrieben) dargestellt ist. Es liegt an der mechanischen Trennung und Neukombination von Partikeln, dass pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung Verteilungskurven der Partikelgrößen aufweisen können, die nicht über normale chemische Synthesewege zu erzielen sind. Das wird durch einen Vergleich der in [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) dargestellten Kurven beispielhaft dargestellt. Des Weiteren kann eine pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung eine Verteilungskurve der Partikelgrößen aufweisen, die sich von der Verteilungskurve von mindestens einer und vorzugsweise von allen Verteilungskurven der Partikelgrößen unterscheidet, die einer beliebigen oder mehr als einer (wenn mehr als eine Großcharge verwendet wird) der Großchargen, die zur Herstellung der Einzelmengen verwendet werden, zugeordnet werden kann/können.

ARZNEITRÄGER UND ANDERE INHALTSSTOFFE

[0061] Obwohl die hierin offenbarten Zusammensetzungen und Verfahren mit Hinblick auf bestimmte bevorzugte Ausführungsformen beschrieben wurden, versteht sich, dass die hierin beschriebenen Modafinilverbindungen oral verabreicht werden können, zum Beispiel mit einem inerten Verdünnungsmittel oder einem vergleichbaren essbaren Träger. Die Zusammensetzungen können auch von einer hart- oder weichschaligen Gelatinekapsel umgeben sein, in Tabletten komprimiert sein oder direkt mit Nahrung aufgenommen werden.

[0062] Zur oralen therapeutischen Verabreichung können die aktiven Verbindungen wie Modafinil mit Arzneiträgern inkorporiert sein und in Form von einnehmbaren Tabletten, Buccaltabletten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirup, Schmelztabletten und dergleichen verwendet werden, obwohl Tabletten im Allgemeinen die bevorzugte Methode zur Verabreichung von Modafinil darstellen. Solche Zusammensetzungen und Zubereitungen sollten mindestens 0,1% der aktiven Verbindung enthalten. Der Prozentsatz der Zusammensetzungen und Zubereitungen kann natürlich variieren und kann vorteilhaft zwischen ungefähr 2 und 60 Gewichtsprozent der Einheit liegen.

[0063] Die Tabletten, Pastillen, Pillen, Kapseln, Pulver, Flüssigkeiten/Suspensionen oder Emulsionen und dergleichen können auch noch beliebige der Folgenden enthalten: ein Bindemittel wie Tragacanth Gummi, Akazie, Maisstärke oder Gelatine; Arzneiträger wie Dicalciumphosphat; ein Sprengmittel wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Algininsäure und dergleichen; ein Gleitmittel wie Magnesiumstearat und ein Süßmittel wie Saccharose, Lactose oder Saccharin oder ein Geschmacksverbesserer wie zum Beispiel Pfefferminz, Wintergrünöl oder Kirschgeschmack können hinzugefügt werden. Wenn die Darreichungseinheit in Form einer Kapsel vorliegt, kann sie zusätzlich zu den oben genannten Materialien einen flüssigen Träger enthalten. Zahlreiche andere Materialien können als Beschichtungen vorhanden sein oder um die physikalische Form der Darreichungsform auf eine andere Weise zu modifizieren. Zum Beispiel können Tabletten, Pillen oder Kapseln mit Schellack, Zucker oder beidem beschichtet werden. Ein Sirup oder Elixier kann die aktive Verbindung Saccharose als Süßmittel und Methyl- und Propylparabene als Konservierungsmittel, einen Farbstoff und Geschmacksverbesserer wie Kirsch- oder Orangengeschmack enthalten. Natürlich sollte jedes für die Herstellung jedweder Darreichungseinheit verwendete Material rein und im Wesentlichen nicht toxisch in den verwendeten Mengen sein. Zusätzlich können die aktiven Verbindungen in Depotzubereitungen und -formulierungen inkorporiert sein.

[0064] In bestimmten Ausführungsformen können die offenbarten Zusammensetzungen so formuliert sein,

dass sie durch Verwendung eines Hautpflasters oder transdermalen Abgabesystems verabreicht werden. Die transdermale Verabreichung der hierin beschriebenen Modafinilzusammensetzungen kann durch eine beliebige Anzahl an im Stand der Technik bekannten Systemen ausgeführt werden.

[0065] Diese Verfahren schließen üblicherweise eine adhäsive Matrix oder ein Wirkstoffdepotsystem ein und können ein Mittel zur Verbesserung der Hautpermeation wie Ethanol, Polyethylenglycol 200-Dilaurat, Isopropylmyristat, Glyceroltrioleat, mit Linolensäure gesättigtes Ethanol, Glycerolmonooleat, Glycerolmonolaurat, n-Decylalkohol, Caprinsäure und bestimmte gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren und deren Ester, Alkohole, Monoglyceride, Acetate, Diethanolamide und N,N-Dimethylamide enthalten.

ITERATIVE UNTERSUCHUNGEN DER PHARMAZEUTISCHEN ZUSAMMENSETZUNG

[0066] Wie oben beschrieben hängt das optimale Verhältnis von kleinen zu großen (und optional sehr großen) Modafinilpartikeln in einem Gemisch der vorliegenden Erfindung von der Größe der in der endgültigen pharmazeutischen Zusammensetzung verwendeten Partikel ab. Eine pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann nach Verarbeitung zu einer Darreichungsform (wie eine Tablette) ein ähnliches Freisetzungsprofil wie Provigil® (Modafinil) aufweisen, und vorzugsweise ist eine Darreichungsform der vorliegenden Erfindung bioäquivalent zu Provigil® (Modafinil), der handelsüblichen Form von Modafinil. Ein Fachmann versteht jedoch, dass nicht alle Kombinationen kleiner, großer und sehr großer Partikel in der pharmazeutischen Zusammensetzung eine oder beide dieser wünschenswerten Charakteristiken aufweisen. Dementsprechend ist zu erwarten, dass Routineuntersuchungen wünschenswert sind, um die optimale Beschaffenheit und optimalen Proportionen von Partikelgrößen von Mischungen, die ähnliche Freisetzungsprofile aufweisen und/oder bioäquivalent zu Provigil® sind, zu bestimmen.

[0067] In manchen Ausführungsformen werden Sprengmittel zu der Formulierung hinzugefügt, um dazu beizutragen, dass die Tablette nach Einnahme aufgelöst wird und dadurch die wirksamen Inhaltsstoffe freigesetzt werden. Manche übliche Sprengmittel schließen mehrere modifizierte Zellulosederivate wie Croscarmellose-Natrium und andere modifizierte Stärkederivate wie Natriumstärkeglycolat, ein. Es wird dem Durchschnittsfachmann auch ersichtlich sein, dass andere Inhaltsstoffe, Bindemittel und Gleitmittel das Freisetzungsprofil der Darreichungsform weiter beeinflussen können.

[0068] Weitere grenzflächenaktive Stoffe wie ionische, nicht-ionische grenzflächenaktive Stoffe und/oder Gallensalze als grenzflächenaktive Stoffe können auch in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sein. Anionische grenzflächenaktive Stoffe schließen ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Natriumalkylsulfat (Natriumlaurylsulfat®) ebenso wie Sulfosuccinatderivate wie Docusat-Natrium.

[0069] Nicht-ionische grenzflächenaktive Stoffe schließen ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Sorbitan-Fettsäureester (Polysorbate) wie Tween 20®, Tween 80® (D, Tween 40®, Span 20®), Fettsäureester von Polyethylenglykolen wie Gelucire 44/14®, Gelucire 50/13, gesättigte, polyglykosylierte (einschließlich Mono-, Di- oder Tri-)Glyceride, Monoglyceride von mittlerer Kettenlänge (eine Länge von 6 bis 10 Kohlenstoffatomen) wie Glycerylmonocaprylat (Imwitor 308®), Glycerylmonocaproat (Capmul MCM C-8®), Glycerylcaprylat/-caprat (Capmul MCM®), Polyoxyethylen-Glycerylcaprylat und Polyoxyethylen-Glycerylcaproat (Labrasol®), Fettsäureester von mittlerer Kettenlänge wie Glyceryltricaprat und Glyceryltricarilat (Miglyol 612®), Blockpolymere von Ethylenoxid und Propylenoxid, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen Blockcopolymere wie Poloxamer 188 (Pluronic F-68®), Poloxamer 237 (Pluronic F-87®), Poloxamer 338 (Pluronic F-108®), Poloxamer 407 (Pluronic F-127®), Poloxamer 124 (Pluronic L-44®), Polyoxylstearat-polyethoxylierte (40) Stearinsäure (Myrj 52®), ethoxyliertes Castoröl-polyethoxyliertes (60) hydrogeniertes Castoröl (Cremophor EL®), ethoxyliertes, Hydrostearinsäure-Polyethylenglycol 660 Hydroxystearat (Solutol® HS 15), Polyoxyethylenalkylether (Länge von 12 bis 18 Kohlenstoffatomen) wie Polyoxyl 20 Cetostearyl-Ether (Atlas G-3713®), Polyoxyl 10 Oleyl ether (Brij 96®, Brij 97®, Oleth 10®), Polyethylenglycolether (Triton X-100®, Triton X-114®, Triton X-405®, Triton N-101®) und Lecithine wie Phospholipide (Dimyristoyl DL-alpha-phosphatidylcholin). Gallensalze als grenzflächenaktive Stoffe schließen ein, sind aber nicht darauf beschränkt: Desoxycholinsäure, Natriumdesoxycholat, Cholsäure, Natriumtaurocholat.

FORMULIERUNG UND VERABREICHUNG

[0070] Eine geeignete Dosis für Modafinil, das eine definierte Partikelgröße aufweist, liegt zwischen ungefähr 10 Milligramm und ungefähr 800 Milligramm Modafinil, üblicher zwischen ungefähr 15 Milligramm und 800 Milligramm Modafinil.

[0071] Die hierin beschriebene pharmazeutische Zusammensetzung wird am bevorzugtesten oral in Form eines Vehikels wie einer Tablette, Kapsel, Pulver, Pille, Flüssigkeit/Suspension oder Emulsion verabreicht. Das Verabreichungsvehikel kann einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen. Der Träger kann Mittel umfassen, die zu Löslichkeit, Absorption, Geschmack, Farbe oder Beschaffenheit des Vehikels oder seiner Inhalte beitragen. Topische Verabreichung über ein epidermales Pflaster oder dergleichen oder Verabreichung über indirekte Injektion des Arzneimittels sind ebenfalls annehmbar.

[0072] Ein Vehikel der Erfindung kann + oder -10-15% der Modafinilpartikel einschließen, auf Grund von Faktoren wie Toleranzen bei der Vehikeherstellung und zu erwartender Haltbarkeit des Modafinil. Zum Beispiel kann ein Vehikel, das als 50 Milligramm enthaltend gekennzeichnet ist, anfänglich mit z.B. 55 oder 58 Milligramm Modafinil hergestellt werden, mit der Erwartung, dass nach einem bis zwei Monaten Lagerung die aktive Menge Modafinil darin abgenommen hat. Vehikel, die mit solchen Anpassungen hergestellt wurden, um den erwarteten Abbau der Arznei zu kompensieren, liegen im Schutzzumfang der Erfindung.

SPEZIFISCHE ILLUSTRIERENDE AUSFÜHRUNGSFORMEN VON PHARMAZEUTISCHEN ZUSAMMENSETZUNGEN UND DARREICHUNGSEINHEITEN

[0073] Um Modafinil-basierte Produkte zu entwickeln, die ähnliche Freisetzungsprofile und Bioäquivalenz wie von der FDA zugelassenen Modafinilprodukten wie Provigil (Modafinil) haben und/oder die mindestens die Menge an Modafinil beinhalten, die für die Behandlung von somnolenten oder somnoleszenten Zuständen wirksam ist, ist es wünschenswert, die Mischungen von Modafinil anzupassen. In einer Ausführungsform stammen alle Teile von Modafinil aus den Einzelmengen mit mittleren Partikeldurchmessern, die kleiner oder gleich ungefähr 200 Mikron (kleine Partikel) sind. In einer anderen Ausführungsform sind mindestens 95% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln kleine Partikel mit Durchmessern, die kleiner oder gleich ungefähr 200 Mikron sind. In noch einer anderen Ausführungsform enthält die pharmazeutische Zusammensetzung mindestens 15 Milligramm Modafinil aus einer Einzelmenge mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von kleiner oder gleich ungefähr 10 Mikron bis ungefähr 80 Mikron im Durchmesser, wobei die verbleibende pharmazeutische Zusammensetzung (nach Gewicht) zusätzliche kleine Partikel und/oder große und/oder sehr große Partikel von Modafinil einschließt.

[0074] In einer anderen Ausführungsform haben mindestens 25% bis 100% der kumulativen Gesamtmenge an Partikeln von einem ersten Teil Durchmesser, die kleiner oder gleich ungefähr 20 Mikron sind. In noch einer anderen Ausführungsform enthält der erste Teil Modafinil in Form von soliden Partikeln, wobei mindestens 50% bis 100% der Partikel des ersten Teils Durchmesser haben, die kleiner oder gleich ungefähr 30 Mikron sind. In einer anderen Ausführungsform enthält der erste Teil Modafinil in Form von soliden Partikeln, wobei mindestens 70% bis 100% der Partikel des ersten Teils Durchmesser haben, die kleiner oder gleich ungefähr 40 Mikron sind. In einer anderen Ausführungsform enthält der erste Teil Modafinil in Form von soliden Partikeln, wobei mindestens 75% bis 100% der Partikel des ersten Teils Durchmesser haben, die kleiner oder gleich ungefähr 50 Mikron sind. In einer anderen Ausführungsform enthält der erste Teil Modafinil in Form von soliden Partikeln, wobei mindestens 80% bis 100% der Partikel des ersten Teils Durchmesser haben, die kleiner oder gleich ungefähr 60 Mikron sind. In noch einer anderen Ausführungsform enthält der erste Teil Modafinil in Form von soliden Partikeln, wobei mindestens 85% bis 100% der Partikel des ersten Teils Durchmesser haben, die kleiner oder gleich ungefähr 70 Mikron sind. In einer anderen Ausführungsform enthält der erste Teil Modafinil in Form von soliden Partikeln, wobei mindestens 90% bis 100% der Partikel des ersten Teils Durchmesser haben, die kleiner oder gleich ungefähr 80 Mikron sind.

[0075] Wie hier oben beschrieben, können der zweite Teil und/oder zusätzliche Teile kleine Partikel enthalten. Der zweite Teil oder zusätzliche Teile können auch große Partikel von Modafinil enthalten und insbesondere Partikel, die Durchmesser größer als 220 Mikron und kleiner oder gleich 440 Mikron haben. In anderen Ausführungsformen enthält der zweite Teil Modafinilpartikel mit einem Durchmesser, der größer als 220 Mikron und kleiner als ungefähr 350 Mikron ist. In wieder anderen Ausführungsformen enthält der zweite Teil Modafinilpartikel mit einem Durchmesser, der größer als 220 Mikron und kleiner als ungefähr 300 Mikron ist. In anderen Ausführungsformen enthält der zweite Teil Modafinilpartikel mit einem Durchmesser, der größer als 220 Mikron und kleiner als ungefähr 250 Mikron ist. Des Weiteren können in manchen Ausführungsformen vorzugsweise nicht mehr als 50% und vorzugsweise nicht mehr als 20% der kumulativen Gesamtmenge von Modafinilpartikeln sehr große Partikel sein (Partikel mit einem Durchmesser von mehr als 440 Mikron).

[0076] In einer Ausführungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung schließt der erste Teil von kleinen Partikeln weniger als 90% der kumulativen Gesamtmenge von Modafinilpartikeln in der pharmazeutischen Zusammensetzung ein. In einer weiteren Ausführungsform einer pharmazeu-

tischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung schließt der zweite Teil (und alle weiteren Teilen) von großen oder sehr großen Partikeln mehr als 10% der kumulativen Gesamtmenge von Modafinilpartikeln in der pharmazeutischen Zusammensetzung ein, so dass der erste und zweite Teil (und jeder weitere Teil) 100% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln in der pharmazeutischen Zusammensetzung ergeben.

[0077] In einer Ausführungsform enthält eine pharmazeutische Darreichungseinheit der vorliegenden Erfindung eine wirksame Menge an Modafinil, wobei mindestens ungefähr 5% bis ungefähr 30% der gesamten, kumulativen Modafinilpartikel einen Durchmesser von weniger als ungefähr 10 Mikron aufweisen und mehr als ungefähr 5% der gesamten kumulativen Partikel große Partikel mit einem Durchmesser von mehr als 220 Mikron sind. In einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 10% bis 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln von einem ersten Teil Durchmesser, die kleiner oder gleich ungefähr 10 Mikron sind. In noch einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 15% bis 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln von einem ersten Teil Durchmesser, die kleiner oder gleich ungefähr 10 Mikron sind. In noch einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 20% bis ungefähr 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln von einem ersten Teil Durchmesser, die kleiner oder gleich ungefähr 10 Mikron sind. Und in einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 25% bis ungefähr 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln von einem ersten Teil Durchmesser, die kleiner oder gleich ungefähr 10 Mikron sind.

[0078] In einer Ausführungsform enthält eine pharmazeutische Darreichungseinheit der vorliegenden Erfindung eine wirksame Menge an Modafinil, wobei mindestens ungefähr 5% bis ungefähr 30% der gesamten, kumulativen Modafinilpartikel kleiner als ungefähr 15 Mikron im Durchmesser sind und mehr als ungefähr 5% der gesamten kumulativen Partikel größer als 220 Mikron im Durchmesser sind. In einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 10% bis 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln einen Durchmesser, der kleiner oder gleich ungefähr 15 Mikron ist. In noch einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 15% bis 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln einen Durchmesser, der kleiner oder gleich ungefähr 15 Mikron ist. In noch einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 20% bis 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln einen Durchmesser, der kleiner oder gleich ungefähr 15 Mikron ist. In einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 25% bis 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln einen Durchmesser, der kleiner oder gleich ungefähr 15 Mikron ist.

[0079] In wieder einer anderen Ausführungsform enthält eine pharmazeutische Darreichungseinheit der vorliegenden Erfindung eine wirksame Menge an Modafinil, wobei mindestens ungefähr 5% bis ungefähr 30% der gesamten, kumulativen Modafinilpartikel einen Durchmesser von weniger als ungefähr 20 Mikron aufweisen und mehr als ungefähr 5% der gesamten kumulativen Partikel mehr als 220 Mikron im Durchmesser aufweisen. In einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 10% bis 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln einen Durchmesser, der kleiner oder gleich ungefähr 20 Mikron ist. In noch einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 15% bis 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln einen Durchmesser, der kleiner oder gleich ungefähr 20 Mikron ist. In wieder einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 20% bis 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln einen Durchmesser, der kleiner oder gleich ungefähr 20 Mikron ist. Und in einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 25% bis 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln einen Durchmesser, der kleiner oder gleich ungefähr 20 Mikron ist.

[0080] In noch einer Ausführungsform enthält eine pharmazeutische Darreichungseinheit der vorliegenden Erfindung eine wirksame Menge an Modafinil, wobei mindestens ungefähr 5% bis ungefähr 30% der gesamten, kumulativen Modafinilpartikel einen Durchmesser von kleiner oder gleich ungefähr 25 Mikron aufweisen und mehr als ungefähr 5% der gesamten kumulativen Partikel mehr als 220 Mikron im Durchmesser aufweisen. In einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 10% bis 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln einen Durchmesser, der kleiner oder gleich ungefähr 25 Mikron ist. In noch einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 15% bis 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln einen Durchmesser, der kleiner oder gleich ungefähr 25 Mikron ist. In noch einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 20% bis ungefähr 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln einen Durchmesser, der kleiner oder gleich ungefähr 25 Mikron ist. Und in einer anderen Ausführungsform haben mindestens ungefähr 25% bis ungefähr 30% der kumulativen Gesamtmenge an Modafinilpartikeln einen Durchmesser, der kleiner oder gleich ungefähr 25 Mikron ist.

[0081] In noch einer anderen Ausführungsform der Erfindung enthält eine pharmazeutische Darreichungseinheit (einschließlich einer Tablette, Pille oder Kapsel Modafinil) Modafinilpartikel, wobei ungefähr 5% bis unge-

fähr 35% der gesamten kumulativen Anzahl an Partikeln größer als 220 Mikron im Durchmesser sind. In anderen Ausführungsformen haben üblicherweise zwischen ungefähr 10% bis 30%, noch üblicher 15% bis 30% und in manchen Ausführungsformen zwischen 20% bis 30% und sogar 25% bis 30% der kumulativen Gesamtmenge an Partikeln einen Durchmesser, der größer als 220 Mikron im Durchmesser ist. Des weiteren kann die Gesamtmenge von Modafinil in solchen Darreichungseinheiten ungefähr 10 Milligramm bis ungefähr 800 Milligramm, üblicher ungefähr 15 Milligramm bis ungefähr 800 Milligramm betragen, und in anderen Ausführungsformen kann die Gesamtmenge an Modafinil in der Darreichungseinheit mindestens ungefähr 100 Milligramm bis ungefähr 200 Milligramm betragen. In bevorzugten Ausführungsformen enthalten Darreichungseinheiten 100 Milligramm oder 200 Milligramm Modafinil.

[0082] Das Gesamtgewicht von Modafinil in der pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens den ersten Teil und optional zusätzliche Teile Modafinil aus Einzelmengen enthält, kann, wie oben beschrieben, zwischen ungefähr 10 Milligramm bis ungefähr 800 Milligramm, üblicher zwischen ungefähr 15 Milligramm und ungefähr 800 Milligramm betragen, vorzugsweise zwischen ungefähr 50 bis 400 Milligramm und am bevorzugtesten zwischen ungefähr 100 Milligramm bis 200 Milligramm Modafinil betragen.

[0083] In Ausführungsformen, in denen das Modafinil in Form einer Darreichungseinheit ist, kann eine pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung zwischen ungefähr 10 Milligramm und ungefähr 800 Milligramm Modafinil, üblicher zwischen ungefähr 15 Milligramm und ungefähr 800 Milligramm Modafinil, vorzugsweise zwischen ungefähr 50 bis ungefähr 400 Milligramm und am bevorzugtesten zwischen ungefähr 100 Milligramm bis ungefähr 200 Milligramm Modafinil betragen. Was die Darreichungseinheit betrifft, kann in Ausführungsformen mit erstem und mindestens zweiten Teil, wie oben beschrieben, der erste Teil von soliden Partikeln mindestens 15%, üblicherweise mindestens 50%, noch typischer mindestens 90% und in manchen Ausführungsformen mindestens 99% des Gesamtgewichts des gesamten Modafinil in der Darreichungseinheitform ausmachen.

[0084] Obwohl primär hierin mit Bezug auf die „kumulative Gesamtanzahl an Partikeln“ beschrieben, fällt es in den Kenntnisbereich des Fachmanns, auch Mischungen herzustellen, die auf Gewichtsprozent der verwendeten Teile aus jeder der Einzelmengen basieren, wie oben beschrieben. Insbesondere beträgt die Dichte von Modafinil ungefähr 0,50 Gramm pro Kubikzentimeter (Massendichte) und ungefähr 0,60 Gramm pro Kubikzentimeter (Stampfdichte). Unter Verwendung der Daten zur Dichte, der hierin beschriebenen statistischen Daten und unter Annahme, dass die Partikel von Modafinil kugelförmig sind, können genaue Bestimmungen des geeigneten Gewichts von Partikeln in jeder Einzelmenge gemacht werden. Ähnliche Berechnungen können mit Bezug auf den Oberflächenbereich der Partikel gemacht werden

[0085] Ungeachtet der ähnlichen Freisetzung und/oder Bioäquivalenz im Vergleich zu zugelassenen Modafinilprodukten sollten Zusammensetzungen, die mehr als ungefähr 5% große oder sehr große Partikel enthalten, sorgfältig getestet werden, vorzugsweise in klinischen Studien am Menschen, um die Sicherheit bei Menschen zu überprüfen.

BEHANDLUNGSMETHODEN

[0086] Obwohl die spezifischen hierin präsentierten Beispiele Modafinil einer definierten Partikelgröße betreffen, wurden im Stand der Technik andere Verwendungen von Modafinil (z.B. für die Behandlung von Morbus Parkinson, Harninkontinenz, Morbus Alzheimer, etc.) vorgestellt und diese Verwendungen sind zusammen mit der Erfindung wie hierin offenbart geeignet.

[0087] Dementsprechend schließt die vorliegende Erfindung die Verwendung in der Herstellung eines Medikaments zur Veränderung des somnolenten Zustands eines Säugetiers, wie einem Menschen, durch Verabreichung einer effektiven Menge der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung an das Säugetier, ein.

[0088] Des Weiteren schließt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung in der Herstellung eines Medikaments zur Verbesserung der Wachsamkeit oder Erhöhung der Regelmäßigkeit des Schlafrhythmus ein.

[0089] Die vorliegende Erfindung schließt in ihrem Schutzzumfang auch die Verwendung der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Säugetiers, bei dem eine/ein auf Modafinil ansprechende/r Krankheit oder Zustand ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Narkolepsie, Schläfrigkeit, exzessiver Schläfrigkeit, exzessiver Tagesschläfrigkeit assoziiert mit Narkolepsie, Morbus Parkinson, Harninkontinenz, Fatigue bei Multipler Sklerose, ADHD, Morbus Alzheimer, Schlafapnoe,

obstruktiver Schlafapnoe, Depression und Ischämie diagnostiziert wurde, ein, und zwar durch Verabreichung einer Menge an Modafinil als eine oder mehr als eine orale Darreichungseinheit, wobei die Darreichungseinheiten eine wirksame Menge der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung enthalten.

BEISPIELE

Beispiel 1 – Trennung einer Charge Modafinil in Einzelmengen

[0090] Eine Großcharge Modafinil, die eine Verteilung an Partikelgrößen zwischen ungefähr 10 Mikron und 500 Mikron aufweist, wird auf herkömmliche Art und Weise hergestellt. Die Partikel der Großcharge werden durch eine Reihe an Trennsieben gesiebt, deren Öffnungen Durchmesser von 440 Mikron, 300 Mikron, 220 Mikron, 100 Mikron, 30 Mikron, 20 Mikron und 10 Mikron haben. Nach dem 10-Mikron-Sieb ist ein Aufnahmebehälter vorgesehen, um Partikel aufzunehmen, die durch das 10-Mikron-Sieb gesiebt werden. Das Modafinil passiert die Siebe in Reihenfolge abnehmender Durchmesser. Die Siebe sind so gestaltet, dass sie einen Teil von Modafinil zurückhalten, der nicht durch die Sieböffnungen passt.

[0091] Die Teile werden dann in einem geeigneten Behälter platziert. Etiketten auf jedem Behälter zeigen den Partikeldurchmesser der Inhalte an. Der erste Behälter hat ein Etikett „größer als oder gleich 440 Mikron“. Der zweite Behälter hat ein Etikett „kleiner als 440 Mikron und größer als oder gleich 300 Mikron“. Der dritte Behälter hat ein Etikett „kleiner als 300 Mikron und größer als oder gleich 220 Mikron“. Der vierte Behälter hat ein Etikett „kleiner als 220 Mikron und größer als oder gleich 100 Mikron“. Der fünfte Behälter hat ein Etikett „kleiner als 100 Mikron und größer als oder gleich 30 Mikron“. Der sechste Behälter hat ein Etikett „kleiner als 30 Mikron und größer als oder gleich 20 Mikron“. Der siebte Behälter hat ein Etikett „kleiner als 20 Mikron und größer als oder gleich 10 Mikron“. Der achte Behälter hat ein Etikett „kleiner als 10 Mikron“.

Beispiel 2 – Pharmazeutische Zusammensetzungen aus Einzelmengen

[0092] Durch Kombination eines ersten Teils aus dem achten Behälter aus Beispiel 1, eines zweiten Teils aus dem sechsten Behälter aus Beispiel 1, einem dritten Teil aus dem vierten Behälter aus Beispiel 1 und einem vierten Teil aus dem zweiten Behälter aus Beispiel 1 wird eine pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung gebildet.

[0093] Der erste Teil enthält ungefähr 40% der gesamten kumulativen Partikel von Modafinil in der pharmazeutischen Zusammensetzung. Der zweite Teil enthält ungefähr 30% der gesamten kumulativen Partikel von Modafinil in der pharmazeutischen Zusammensetzung. Der dritte Teil enthält ungefähr 27% der gesamten kumulativen Partikel von Modafinil in der pharmazeutischen Zusammensetzung. Der vierte Teil enthält ungefähr 3% der gesamten kumulativen Partikel von Modafinil in der pharmazeutischen Zusammensetzung. Dementsprechend haben ungefähr 97% der kumulativen Gesamtmenge von Partikeln in der pharmazeutischen Zusammensetzung einen Durchmesser von kleiner oder gleich ungefähr 200 Mikron. Eine Verteilungskurve der Partikelgrößen dieses Beispiels der vorliegenden Erfindung wird in [Fig. 2](#) gezeigt.

Beispiele 3-42:

[0094] In der vorliegenden Erfindung sind vorzugsweise keine oder im Wesentlichen keine Partikel größer als 600 bis 1500 Mikron im Durchmesser. Spezielle illustrierende Beispiele der Erfindung schließen Tabletten ein, die ungefähr 100 Milligramm Modafinil umfassen, sind aber nicht darauf beschränkt, wobei die Verteilung an Partikelgrößen wie folgt ist:

Partikelgröße (µm)	Bsp. 3 (%)	Bsp. 4 (%)	Bsp. 5 (%)	Bsp. 6 (%)	Bsp. 7 (%)	Bsp. 8 (%)	Bsp. 9 (%)	Bsp. 10 (%)	Bsp. 11 (%)	Bsp. 12 (%)
<= 10	10	10	85	50	20	20	30	40	20	75
>= 200	5	5	15	50	10	10	20	5	60	25
<= 400	100	95-100	100	100	100	95-100	95-100	95-100	95-100	100
	Bsp. 13 (%)	Bsp. 14 (%)	Bsp. 15 (%)	Bsp. 16 (%)	Bsp. 17 (%)	Bsp. 18 (%)	Bsp. 19 (%)	Bsp. 20 (%)	Bsp. 21 (%)	Bsp. 22 (%)
<= 15	10	10	85	50	20	20	30	40	20	75
>= 200	5	5	15	50	10	10	20	5	60	25
<= 400	100	95-100	100	100	100	95-100	95-100	95-100	95-100	100
	Bsp. 23 (%)	Bsp. 24 (%)	Bsp. 25 (%)	Bsp. 26 (%)	Bsp. 27 (%)	Bsp. 28 (%)	Bsp. 29 (%)	Bsp. 30 (%)	Bsp. 31 (%)	Bsp. 32 (%)
<= 20	10	10	85	50	20	20	30	40	20	75
>= 200	5	5	15	50	10	10	20	5	60	25
<= 400	100	95-100	100	100	100	95-100	95-100	95-100	95-100	100
	Bsp. 33 (%)	Bsp. 34 (%)	Bsp. 35 (%)	Bsp. 36 (%)	Bsp. 37 (%)	Bsp. 38 (%)	Bsp. 39 (%)	Bsp. 40 (%)	Bsp. 41 (%)	Bsp. 42 (%)
<= 25	10	10	85	50	20	20	30	40	20	75
>= 200	5	5	15	50	10	60	15	30	60	5
<= 400	100	95-100	100	100	100	90	50	70	95	90

Beispiel 43: Freisetzung

[0095] Modafinil wird in zwei Einzelmengen getrennt, die Partikeldurchmesser von größer oder gleich ungefähr 250 Mikron in einer Einzelmengung aufweisen und kleiner oder gleich ungefähr 200 Mikron in der zweiten Einzelmengung. Ein Teil der zweiten Einzelmengung (kleiner oder gleich 200 Mikron) wird weiter in drei Einzelmengen getrennt: (a) zwischen 0 Mikron und 10 Mikron, (b) zwischen 10 Mikron und 100 Mikron, und (c) zwischen 100 Mikron und 200 Mikron im Durchmesser. Zwei Mischungen werden unter Verwendung der Einzelmengen hergestellt, eine Mischung mit 80% Partikeln zwischen 10 Mikron und 100 Mikron und 20% Partikeln größer als ungefähr 250 Mikron im Durchmesser. Die zweite Mischung enthält 60% Partikel, die kleiner oder gleich ungefähr 200 Mikron sind und 40% Partikel mit Durchmessern, die größer oder gleich ungefähr 250 Mikron im Durchmesser sind. Teile der Mischungen werden weiter mit SDS (Natriumdodecylsulfat) kombiniert, wie weiter unten detailliert beschrieben, und dann zu Tabletten geformt. In vitro vergleichende Freisetzungsstudien werden dann an den Tabletten durchgeführt.

[0096] Wie in [Fig. 3](#) gezeigt wurde das Freisetzungsprofil der von der FDA zugelassenen 100 Milligramm Tablette von Provigil® (Modafinil) mit Modafiniltabletten verglichen, wobei 80% der Partikel in der Tablette zwischen ungefähr 10 Mikron und 100 Mikron im Durchmesser aufwiesen und 20% der Partikel größer als ungefähr 250 Mikron im Durchmesser waren. Die drei Vergleichstabletten enthielten entweder kein SDS, 0,2% SDS oder 0,5% SDS, in Gewichtsprozent, wie in [Fig. 3](#) gezeigt.

[0097] Die Ergebnisse des Freisetzungsversuchs, die in [Fig. 3](#) gezeigt sind, zeigen, dass sich die Freisetzungskurven der Mischungen in manchen Ausführungsformen der von der FDA zugelassenen Tablette Provigil® (Modafinil) desto stärker annäherten, je größer die Menge an SDS in der Tablette war.

DEFINITIONEN

[0098] „Partikel“ wie hierin verwendet bezieht sich auf eine primäre physikalische Einheit oder eine aggregier-

te physikalische Einheit der Acetamidverbindung, d.h. ein Stück oder Korn von Acetamid.

[0099] Wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff „mittel“ bei Verwendung in Bezug auf die Größe von Modafinilpartikeln auf die Summe der Größenmessungen aller messbaren gemessenen Teile geteilt durch die Gesamtanzahl an gemessenen Partikeln. Zum Beispiel wäre für fünf messbare Partikel, die gemessen werden konnten und deren Durchmesser bei 20 Mikron, 23 Mikron, 200 Mikron, 35 Mikron und 20 Mikron lagen, der mittlere Durchmesser 23,6 Mikron. Wie hierin verwendet, ist der statistische Begriff „durchschnittlich“ ein Synonym zu dem Begriff „mittel“.

[0100] Wie hierin verwendet, ist der Begriff „Durchmesser“ ein volumetrisches Maß basierend auf der theoretischen Kugelform eines Modafinilpartikels. Insbesondere kann das Volumen eines theoretischen kugelförmigen Modafinilpartikels definiert werden durch: $V = (4/3) \cdot \pi \cdot r^3$. Deshalb kann der theoretische Durchmesser bestimmt werden durch: $D = 2 \cdot (3 \cdot V / 4 \cdot \pi)^{1/3}$. Auf gleiche Weise kann auch das Oberflächengebiet eines Partikel von dem Durchmesser des theoretischen kugelförmigen Partikels bestimmt werden durch die Gleichung: $SA = 4 \cdot \pi \cdot (0,5 \cdot D)^2$.

[0101] Wie hierin verwendet, bedeutet „ungefähr“ plus oder minus zehn Prozent des angegebenen Wertes, so dass „ungefähr 20 Mikron“ 18 bis 22 Mikron bezeichnet. Die Größe der Partikel kann z.B. durch die unten angegebenen Verfahren bestimmt werden, ebenso wie durch andere herkömmliche Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind.

[0102] Wie hierin verwendet bezieht sich der Begriff „kleine Partikel“ auf Partikel mit einem Durchmesser, der kleiner oder gleich ungefähr 200 Mikron ist. Wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff „große Partikel“ auf Partikel, die größer oder gleich 220 Mikron im Durchmesser und kleiner oder gleich ungefähr 400 Mikron sind. Wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff „sehr große Partikel“ auf Partikel, die einen Durchmesser von mehr als 440 Mikron haben.

[0103] Wie hierin verwendet bezieht sich „im Wesentlichen bestehend aus“ auf den Ausschluss von anderen aktiven Inhaltsstoffen und den Einschluss von Arzneiträgern und zusätzlichen Mengen des aktiven Inhaltsstoffes oder anderem, um den Abbau zu begründen.

[0104] Der Ausdruck „bioäquivalent“ oder „Bioäquivalenz“ ist ein technischer Begriff und soll in Übereinstimmung mit „Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations“, 22. Ausgabe, definiert sein, das von dem US Gesundheitsministerium (U.S. Department of Health and Human Services) herausgegeben wird und als "Orange Book" bekannt ist. Im Allgemeinen kann Bioäquivalenz als die Abwesenheit signifikanter Unterschiede in der Geschwindigkeit und dem Ausmaß definiert werden, in der/in dem der aktive Inhaltsstoff oder die aktive Gruppe in pharmazeutischen Äquivalenten oder pharmazeutischen Alternativen an der Stelle der Arzneiwirkung bei Verabreichung in derselben molaren Dosis unter ähnlichen Bedingungen in einer geeignet konzipierten Studie verfügbar wird. Bioäquivalenz verschiedener Formulierungen derselben Arzneisubstanz schließt Äquivalenz mit Hinblick auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Wirkstoffabsorption ein. Das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Absorption der Testformulierung werden mit einer Referenzformulierung verglichen, um zu bestimmen, ob die beiden Formulierungen bioäquivalent sind. Die Standard-Bioäquivalenzstudie wird als Kreuzstudie durch ausführliches Testen durchgeführt, was das Verabreichen von einzelnen Dosen der Test- und Referenzarzneien an eine Anzahl an Freiwilligen, üblicherweise 12 bis 24 gesunde, normale Erwachsene einschließt; und anschließend werden die Blut- oder Plasmawerte der Arznei über einen Zeitraum hinweg gemessen. Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Konzentrations-Zeit-Kurve wie die beobachtete Maximalkonzentration im Plasma (C_{max}), die Zeit, um C_{max} zu erreichen und das Gebiet unter der Plasmakonzentration im Vergleich zur Zeitkurve (AUC) werden mit statistischen Verfahren untersucht, die im Gebiet der Pharmakokinetik anerkannt sind. Zwei Formulierungen, deren Geschwindigkeit und Ausmaß der Absorption sich durch $-20\%/+35\%$ oder weniger unterscheiden, werden generell als bioäquivalent angesehen. Detaillierte Richtlinien zur Feststellung der Bioäquivalenz einer Formulierung mit einer Referenzformulierung wurden von der „FDA Office of Generic Drugs, Division of Bioequivalence“ veröffentlicht.

[0105] Eine „wirksame Menge“ wie hierin verwendet ist eine Menge von Modafinil, die für die Behandlung eines somnolenten oder somnoleszenten Zustandes wirksam ist, d.h. eine Menge von Modafinil, die die Symptome eines somnolenten Zustandes reduzieren oder eliminieren kann. Eine wirksame Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung der Erfindung ist nützlich zur Verbesserung der Wachsamkeit oder der Erhöhung der Regelmäßigkeit des Schlafrhythmus.

[0106] Eine „pharmazeutische Zusammensetzung“ wie hierin verwendet bedeutet ein Medikament, umfas-

send Modafinil, das auf eine Art und Weise hergestellt wurde, die für die Verabreichung an ein Säugetier geeignet. Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann auch, muss aber nicht, einen nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Träger einschließen. Eine pharmazeutische Zusammensetzung kann auch Massenmodafinilpartikel der vorliegenden Erfindung zur Verwendung bei der Herstellung von Darreichungseinheiten einschließen.

[0107] Wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff „begrenzt“ auf die oberen und unteren Grenzen der Durchmesser von Modafinilpartikeln. Zum Beispiel hat eine Einzelmenge von Modafinilpartikeln, bei der im Wesentlichen alle der Partikel einen Durchmesser von 10 bis 50 Mikron haben, einen begrenzten Bereich an Partikelgrößen von 10 bis 50 Mikron.

[0108] Während diese Erfindung mit Bezug auf spezifische Ausführungsformen offenbart wurde, ist es klar ersichtlich, dass andere Ausführungsformen und Variationen dieser Erfindung vom Fachmann gestaltet werden können, ohne dass damit vom Schutzbereich der angefügten Patentansprüche abgewichen wird.

Patentansprüche

1. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die zwei oder mehr Teile solider Modafinilpartikel von einer Großcharge Modafinil umfasst, wobei jeder Teil einen begrenzten Bereich an Partikelgrößen aufweist und wobei ein oder mehr als ein Bereich an Partikelgrößen, der in der Großcharge vorhanden ist, nicht in der pharmazeutischen Zusammensetzung vertreten ist.

2. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die zwei oder mehr Teile solider Modafinilpartikel umfasst, wobei jeder Teil einen begrenzten Bereich an Partikelgrößen aufweist und wobei es einen Bereich an Partikelgrößen zwischen den Größenbereichen, die in den zwei oder mehr Teilen vertreten sind, gibt, der nicht in der pharmazeutischen Zusammensetzung vertreten ist.

3. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 1, wobei mehr als ungefähr 5% der Partikel in der Zusammensetzung größer als ungefähr 200 Mikron sind.

4. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 3, wobei die Zusammensetzung im Wesentlichen dasselbe Freisetzungsprofil wie eine Modafinilzusammensetzung hat, in der mindestens ungefähr 95% der Partikel kleiner als ungefähr 200 Mikron sind.

5. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 3, wobei mindestens ungefähr 80% des Modafinils nach ungefähr 45 Minuten freigesetzt wird.

6. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 3, wobei die Zusammensetzung zu einer Modafinilzusammensetzung, in der mindestens ungefähr 95% der Partikel kleiner als ungefähr 200 Mikron sind, bioäquivalent (80-125%) ist.

7. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 4, 5, oder 6, in der weniger als ungefähr 85% der Partikel kleine Partikel, d. h. kleiner als ungefähr 200 Mikron, sind.

8. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 4, 5, oder 6, in der weniger als ungefähr 75% der Partikel kleine Partikel, d. h. kleiner als ungefähr 200 Mikron, sind.

9. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 4, 5, oder 6, in der weniger als ungefähr 65% der Partikel kleine Partikel, d. h. kleiner als ungefähr 200 Mikron, sind.

10. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 4, 5, oder 6, in der weniger als ungefähr 50% der Partikel kleine Partikel, d. h. kleiner als ungefähr 200 Mikron, sind.

11. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 7, 8, 9 oder 10, in der die kleinen Partikel kleiner als ungefähr 175 Mikron sind.

12. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 7, 8, 9 oder 10, in der die kleinen Partikel kleiner als ungefähr 150 Mikron sind.

13. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 7, 8, 9 oder 10, in der die kleinen Partikel klei-

ner als ungefähr 125 Mikron sind.

14. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 7, 8, 9 oder 10, in der die kleinen Partikel kleiner als ungefähr 100 Mikron sind.

15. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 7, 8, 9 oder 10, in der die kleinen Partikel kleiner als ungefähr 75 Mikron sind.

16. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 7, 8, 9 oder 10, in der die kleinen Partikel kleiner als ungefähr 50 Mikron sind.

17. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 7, 8, 9 oder 10, in der die kleinen Partikel kleiner als ungefähr 25 Mikron sind.

18. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 7, 8, 9 oder 10, in der die kleinen Partikel kleiner als ungefähr 10 Mikron sind.

19. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Modafinil umfasst, das durch das Verfahren des Mischens eines ersten und eines zweiten Teils solider Modafinilpartikel hergestellt wurde, wobei der erste Teil in einem zuvor bestimmten Bereich an Partikelgrößen liegt und der zweite Teil in einem zuvor bestimmten Bereich an Partikelgrößen liegt, der sich von dem des ersten Teils unterscheidet.

20. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens einen ersten und einen zweiten Teil Modafinil enthält, wobei:

a) der erste Teil von Modafinil, der in Form von soliden Modafinilpartikeln vorliegt, von einer Großcharge stammt und eine begrenzte Verteilung an Partikelgrößen aufweist; und

b) der zweite Teil von Modafinil in Form von soliden Modafinilpartikeln von derselben oder einer anderen Großcharge vorliegt und eine begrenzte Verteilung der Partikelgrößen aufweist;

wobei die Kombination des ersten Teils und des zweiten Teils zu einer begrenzten Verteilung der Partikelgrößen führt, die sich von der Verteilung der Partikelgrößen in der Großcharge und der anderen Großcharge unterscheidet, wenn sich die andere Großcharge von der ersten Großcharge unterscheidet.

21. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 20, wobei der Durchmesser von 95% der kumulativen Gesamtmenge von Partikeln in der Zusammensetzung kleiner oder gleich ungefähr 200 Mikron ist.

22. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 20, wobei mindestens ein Teil kleine Partikel umfasst.

23. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 22, wobei mindestens ein weiterer Teil große Partikel umfasst.

24. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 22, wobei mindestens ein weiterer Teil sehr große Partikel umfasst.

25. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 22, wobei der erste Teil eine wirksame Menge an Modafinil umfasst.

26. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 22, wobei der erste Teil und der zweite Teil zusammen eine wirksame Menge an Modafinil umfassen.

27. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 20, wobei der erste und der zweite Teil mindestens 15 Milligramm Modafinil mit Partikeldurchmessern zwischen ungefähr 10 Mikron und 80 Mikron umfassen.

28. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 20, wobei die Zusammensetzung mindestens 80% von Modafinil in 45 Minuten in einer 0,1 N HCl Lösung freisetzt.

29. Ein Verfahren zur Formulierung einer Zusammensetzung von Modafinil umfassend die folgenden Schritte:

a) Bereitstellen einer Charge Modafinil, wobei die Partikel in der Charge eine Verteilung an Partikeldurchmes-

sern aufweisen;

- b) Trennen der Partikel in der Charge Modafinil in mindestens zwei Einzelmengen von Modafinilpartikeln, wobei jede Einzelmenge Modafinil mit einem definierten Partikeldurchmesser enthält, und dadurch mindestens eine erste und eine zweite Einzelmenge gebildet werden;
- c) Mischen eines Teils der ersten Menge mit einem Teil der zweiten Menge; und
- d) Bilden einer Modafinilzusammensetzung aus der Mischung aus der ersten Menge und der zweiten Menge.

30. Das Verfahren aus Anspruch 29, das des Weiteren den Schritt des Anpassens der Proportionen der ersten Menge und der zweiten Menge in der Zusammensetzung umfasst, um eine Zusammensetzung zu bilden, die mindestens 80% von Modafinil in 45 Minuten in einer 0,1 N HCl Lösung freisetzt.

31. Eine pharmazeutische Darreichungseinheit, die eine wirksame Menge an Modafinil umfasst, wobei mindestens ungefähr 10% der gesamten, kumulativen Modafinilpartikel kleiner als 25 Mikron im Durchmesser sind und mehr als ungefähr 5% der gesamten kumulativen Partikel größer als 200 Mikron im Durchmesser sind.

32. Die pharmazeutische Darreichungseinheit aus Anspruch 31, wobei mindestens ungefähr 15% der gesamten, kumulativen Modafinilpartikel kleiner als ungefähr 25 Mikron sind und mehr als ungefähr 5% der gesamten kumulativen Partikel größer als ungefähr 200 Mikron im Durchmesser sind.

33. Die pharmazeutische Darreichungseinheit aus Anspruch 31, wobei der Durchmesser von mindestens ungefähr 20% der gesamten, kumulativen Modafinilpartikel kleiner oder gleich ungefähr 25 Mikron ist und mehr als ungefähr 5% der gesamten kumulativen Partikel größer als 200 Mikron sind.

34. Die pharmazeutische Darreichungseinheit aus Anspruch 31, wobei der Durchmesser von mindestens ungefähr 25% der gesamten, kumulativen Modafinilpartikel kleiner oder gleich 25 Mikron ist und mehr als ungefähr 5% der gesamten kumulativen Partikel größer als 200 Mikron sind.

35. Die pharmazeutische Darreichungseinheit aus einem der Ansprüche 30-34, wobei mindestens ungefähr 95% der gesamten kumulativen Modafinilpartikel kleiner als 400 Mikron im Durchmesser sind.

36. Die pharmazeutische Darreichungseinheit aus einem der Ansprüche 30-35, wobei die Menge an Modafinil ungefähr 100 mg beträgt.

37. Die pharmazeutische Darreichungseinheit aus einem der Ansprüche 30-35, wobei die Menge an Modafinil ungefähr 200 mg beträgt.

38. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 35, wobei mehr als ungefähr 10% der gesamten kumulativen Partikel größer als ungefähr 200 Mikron sind.

39. Die pharmazeutische Darreichungseinheit aus Anspruch 35, wobei mehr als ungefähr 15% der gesamten kumulativen Partikel größer als ungefähr 200 Mikron sind.

40. Die pharmazeutische Darreichungseinheit aus Anspruch 35, wobei mehr als ungefähr 20% der gesamten kumulativen Partikel größer als ungefähr 200 Mikron sind.

41. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 35, wobei mehr als ungefähr 25% der gesamten kumulativen Partikel größer als ungefähr 200 Mikron sind.

42. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 35, wobei mehr als ungefähr 30% der gesamten kumulativen Partikel größer als ungefähr 200 Mikron sind.

43. Die pharmazeutische Darreichungseinheit aus einem beliebigen der Ansprüche 38-42, wobei die Menge an Modafinil ungefähr 100 mg beträgt.

44. Die pharmazeutische Darreichungseinheit aus einem der Ansprüche 38-42, wobei die Menge an Modafinil ungefähr 200 mg beträgt.

45. Ein Verfahren zur Formulierung einer Zusammensetzung von Modafinil umfassend die folgenden Schritte:

- a) Bereitstellen einer ersten Charge und einer zweiten Charge Modafinil, wobei die Partikel in jeder Charge eine Verteilung an Partikeldurchmessern aufweisen.
- b) Trennen der Partikel der ersten Charge Modafinil in mindestens zwei Einzelmengen von Modafinilpartikeln, wobei jede Einzelmenge Modafinil mit einem definierten Partikeldurchmesser enthält und dadurch mindestens eine erste Einzelmenge und eine zweite Einzelmenge gebildet werden;
- c) Rekombinieren von mindestens einer der Einzelmengen mit der zweiten Charge; und
- d) Ändern der Verteilung an Partikeldurchmessern der Partikel in der zweiten Charge.

46. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens einen ersten und einen zweiten Teil Modafinil umfasst, wobei:

- a) der erste Teil Modafinil in Form von soliden Modafinilpartikeln aus einer Großcharge stammt und eine begrenzte Verteilung an Partikelgrößen aufweist; und
 - b) ein zweiter Teil Modafinil in Form von soliden Modafinilpartikeln aus der selben oder einer unterschiedlichen Großcharge stammt und eine begrenzte Verteilung an Partikelgrößen aufweist;
- wobei die Kombination des ersten Teils und des zweiten Teils zu einer begrenzten Verteilung an Partikelgrößen führt, die sich von der Verteilung an Partikelgrößen der Großcharge und der anderen Großcharge unterscheidet, wenn sich die andere Großcharge von der ersten Großcharge unterscheidet, und wobei die Verteilung an Partikelgrößen aus der ersten Charge mindestens eine Verteilung an Partikelgrößen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $0,01 \leq P \leq 200$, $0,01 \leq P \leq 40$, $40 \leq P \leq 80$, $80 \leq P \leq 120$, $120 \leq P \leq 160$, $160 \leq P \leq 200$, $0,01 \leq P \leq 10$, $10 \leq P \leq 20$, $20 \leq P \leq 30$, $30 \leq P \leq 40$, $40 \leq P \leq 50$, $50 \leq P \leq 60$, $60 \leq P \leq 70$, $70 \leq P \leq 80$, $80 \leq P \leq 90$, $90 \leq P \leq 100$, $100 \leq P \leq 110$, $110 \leq P \leq 120$, $120 \leq P \leq 130$, $130 \leq P \leq 140$, $140 \leq P \leq 150$, $150 \leq P \leq 160$, $160 \leq P \leq 170$, $170 \leq P \leq 180$, $180 \leq P \leq 190$ und $190 \leq P \leq 200$ ist.

47. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 48, wobei die Verteilung an Partikelgrößen der zweiten Charge mindestens eine Verteilung an Partikelgrößen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $220 \leq P \leq 400$, $220 \leq P \leq 310$, $310 \leq P \leq 400$, $220 \leq P \leq 230$, $230 \leq P \leq 240$ und $240 \leq P \leq 250$, $250 \leq P \leq 260$, $260 \leq P \leq 270$, $270 \leq P \leq 280$, $280 \leq P \leq 290$, $290 \leq P \leq 300$, $300 \leq P \leq 310$, $310 \leq P \leq 320$, $330 \leq P \leq 340$, $340 \leq P \leq 350$, $350 \leq P \leq 360$, $360 \leq P \leq 370$, $370 \leq P \leq 380$, $380 \leq P \leq 390$ und $390 \leq P \leq 400$ ist.

48. Eine pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt durch die Schritte, die Folgendes umfassen:

- a) Herstellen einer Großcharge; und
- b) Entfernen von mindestens einer Einzelmenge an Partikeln mit begrenztem Bereich an Partikelgrößen aus der Großcharge.

49. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die aus einer Großcharge Modafinil erhalten wird, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung eine Verteilung an Partikelgrößen aufweist, die sich von der Verteilung an Partikelgrößen der Großcharge unterscheidet.

50. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 46, die des Weiteren einen grenzflächenaktiven Stoff enthält.

51. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 50, wobei der grenzflächenaktive Stoff ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus nicht-ionischen und ionischen grenzflächenaktiven Stoffen und Gallensalz als grenzflächenaktiver Stoff.

52. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 50, wobei es sich bei dem grenzflächenaktiven Stoff um den ionischen grenzflächenaktiven Stoff Natriumdodecylsulfat handelt.

53. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 50, wobei es sich bei dem grenzflächenaktiven Stoff um einen nicht-ionischen grenzflächenaktiven Stoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyoxyethylenstearaten und Blockcopolymeren von Ethylenoxid und Propylenoxid handelt.

54. Die pharmazeutische Zusammensetzung aus Anspruch 50, wobei es sich bei dem grenzflächenaktiven Stoff um ein Gallensalz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumcholat, Natriumtaurocholat und Natriumdesoxycholat handelt.

55. Verwendung einer Zusammensetzung aus den Ansprüchen 1, 2, 19, 20 oder 31 in der Herstellung eines Medikaments für:

- (i) Verändern des somnolenten Zustands eines Säugetiers;
- (ii) Erhöhen der Wachsamkeit oder Verbessern der Regelmäßigkeit des Schlafrhythmus in einem Säugetier;

oder

(iii) Behandeln eines Säugetiers, bei dem eine auf Modafinil ansprechende Krankheit oder Zustand ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Narkolepsie, Schläfrigkeit, exzessiver Schläfrigkeit, exzessiver Tagesschläfrigkeit assoziiert mit Narkolepsie, Morbus Parkinson, Harninkontinenz, Fatigue bei Multipler Sklerose, ADHD, Morbus Alzheimer, Schlafapnoe, obstruktiver Schlafapnoe, Depression und Ischämie diagnostiziert wurde.

56. Eine Zusammensetzung, die zwei oder mehr Teile solider Modafinilpartikel von einer Großcharge Modafinil umfasst, wobei jeder Teil einen begrenzten Bereich an Partikelgrößen aufweist und wobei ein oder mehr als ein Bereich an Partikelgrößen, die in der Großcharge vorhanden sind, nicht in der pharmazeutischen Zusammensetzung vertreten sind.

57. Eine Zusammensetzung, die zwei oder mehr Teile solider Modafinilpartikel umfasst, wobei jeder Teil einen begrenzten Bereich an Partikelgrößen aufweist und wobei es einen Bereich an Partikelgrößen zwischen den Größenbereichen, die in den zwei oder mehr Teilen vertreten sind, gibt, der nicht in der pharmazeutischen Zusammensetzung vertreten ist.

58. Die Zusammensetzung aus Anspruch 56, wobei mehr als ungefähr 5% der Partikel in der Zusammensetzung größer als ungefähr 200 Mikron sind.

59. Die Zusammensetzung aus Anspruch 58, wobei die Zusammensetzung im Wesentlichen dasselbe Freisetzungsprofil wie eine Modafinilzusammensetzung hat, in der mindestens ungefähr 95% der Partikel kleiner als ungefähr 200 Mikron sind.

60. Die Zusammensetzung aus den Ansprüchen 1, 2, 3, 56 oder 57, wobei es sich bei der Modafinilverbindung um R-(–)-2-[(Diphenylmethyl-)sulfinyl]acetamid oder (–)-Benzhydrylsulfinyl-Acetamid handelt.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

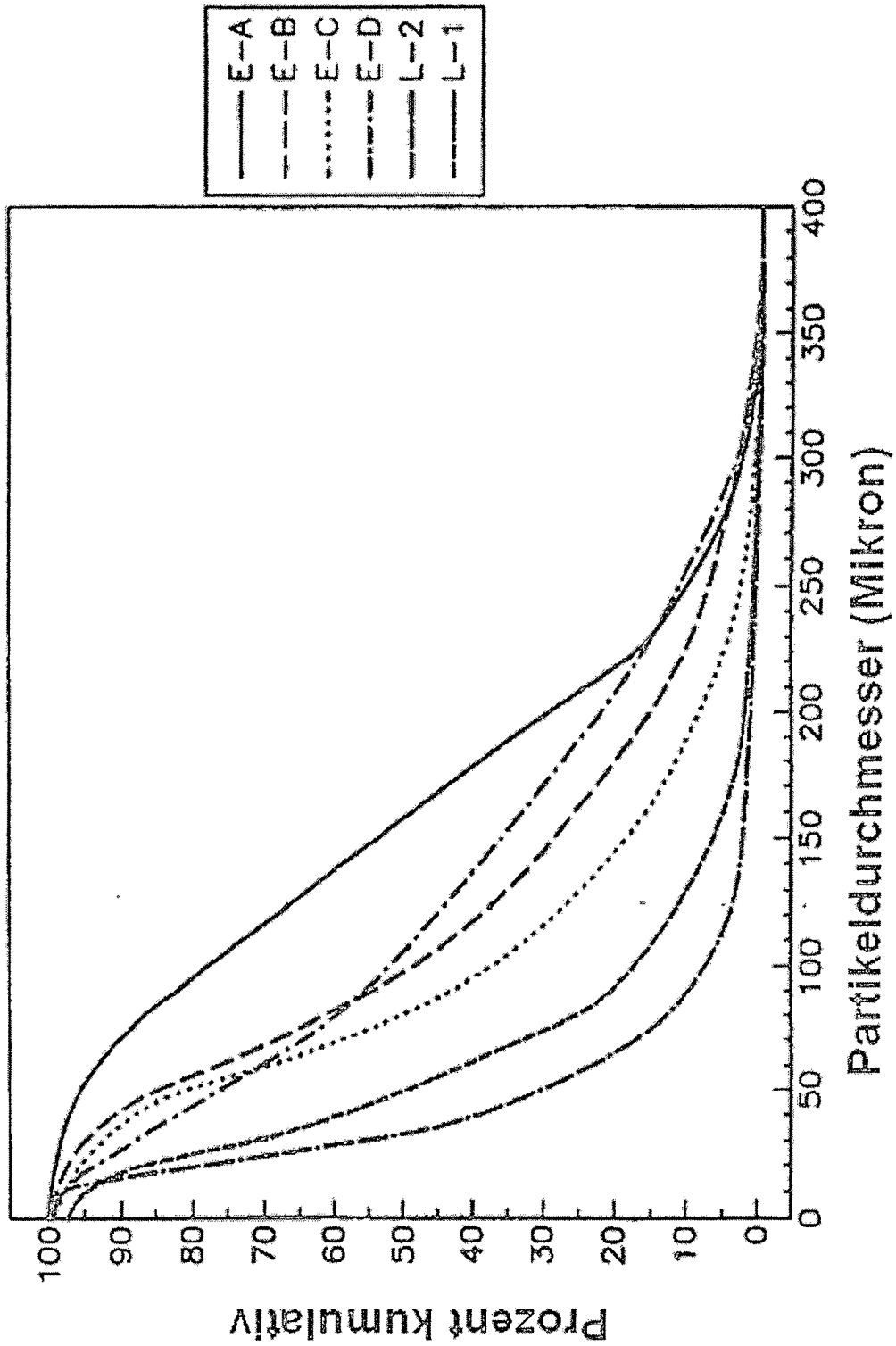


FIG. 1

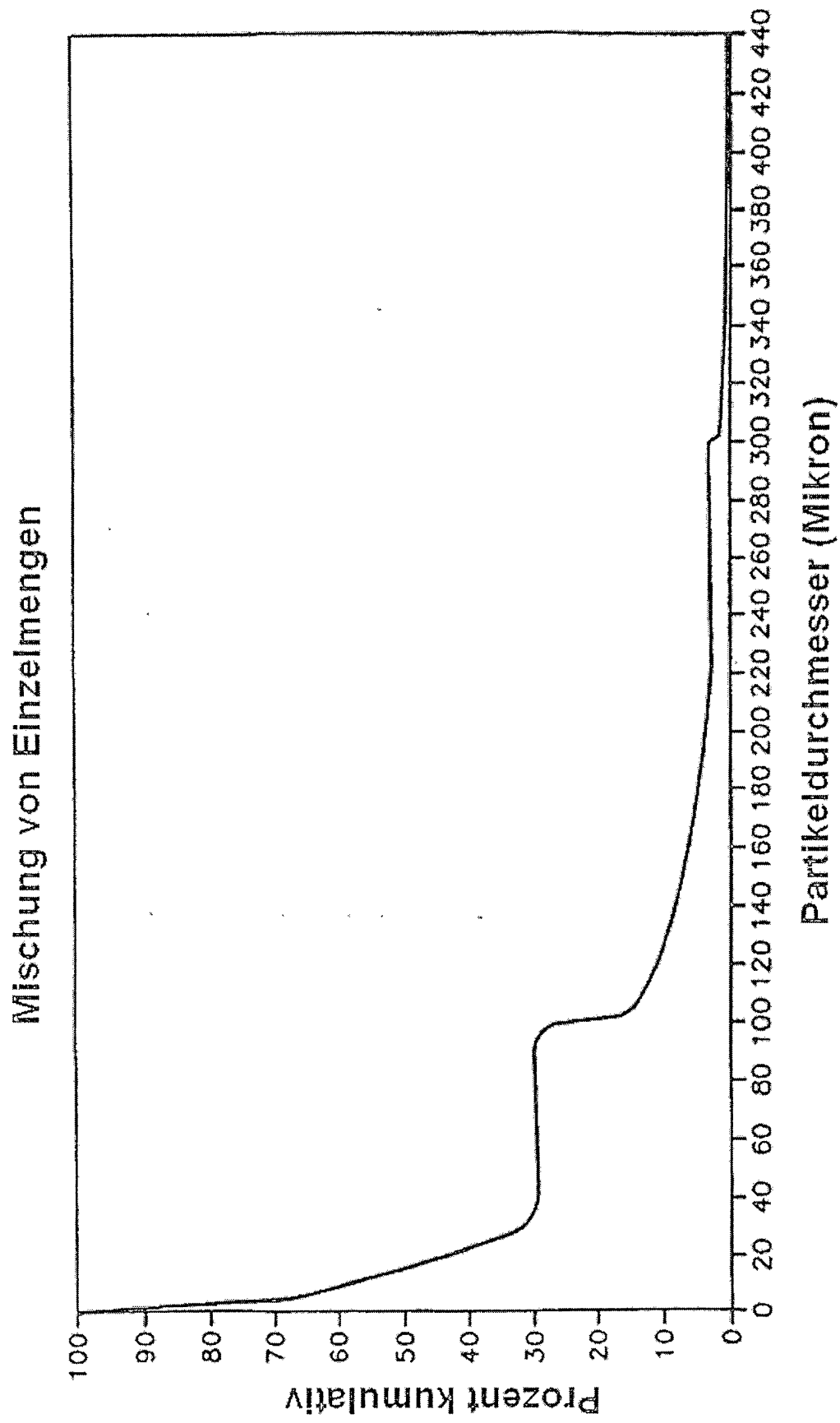


FIG. 2

FIG. 3 Wirkung von SDS auf das Freisetzungsprofil von 100 mg Tabletten

