

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 02810491.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/165 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 5 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1318026C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/26 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

[22] 申请日 2002.5.24 [21] 申请号 02810491.9

[30] 优先权

[32] 2001. 5. 25 [33] US [31] 60/293,695

[32] 2002. 5. 23 [33] US [31] 10/155,913

[86] 国际申请 PCT/US2002/016369 2002.5.24

[87] 国际公布 WO2002/096401 英 2002.12.5

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.24

[73] 专利权人 赛福伦公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 文森特·科尔瓦里

乔治·格兰多尔菲 阿尔帕·帕里克

[56] 参考文献

FR2702968A 1994.9.30

审查员 孟晋东

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 樊卫民 杨 青

权利要求书 3 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

含有莫达芬尼的固体药物制剂

[57] 摘要

本发明涉及含有莫达芬尼和一种或者多种稀释剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂的组合物的莫达芬尼组合物及其制备方法。

1. 一种组合物，含有莫达芬尼；一种或者多种各自独立地选自淀粉、乳糖一水合物或者微晶纤维素的稀释剂；一种或者多种各自独立地选自预胶化淀粉或者交联羧甲基纤维素钠的崩解剂；粘合剂和润滑剂；

其中莫达芬尼占组合物重量的 30-50%；

稀释剂是乳糖一水合物；

第二稀释剂是微晶纤维素；

崩解剂是预胶化淀粉；

第二崩解剂是交联羧甲基纤维素钠；

粘合剂是聚乙烯基吡咯烷酮；和

润滑剂是硬脂酸镁；

条件是所述组合物不含有硅酸镁或者滑石。

2. 权利要求 1 所述的组合物，其中乳糖一水合物为组合物重量的 25-35%；微晶纤维素为 5-15%，预胶化淀粉为 5-15%，交联羧甲基纤维素钠为 1-10%，聚乙烯基吡咯烷酮为 1-10%，硬脂酸镁为 0.2-2.0%。

3. 权利要求 2 所述的组合物，其中乳糖一水合物是 Fast Flo® # 316；微晶纤维素是 Avicel® PH 102；预胶化淀粉是 Starch 1500®，交联羧甲基纤维素钠是 Ac-Di-Sol®；和聚乙烯基吡咯烷酮是聚乙烯基吡咯烷酮 K-29/32。

4. 权利要求 3 所述的组合物，其中莫达芬尼为组合物重量的 40.0%，Fast Flo® # 316 为 28.7%，Avicel® PH 102 为 10.4%，Starch 1500® 为 10.9%，Ac-Di-Sol® 为 4.0%；聚乙烯基吡咯烷酮 K-29/32 为 5.2%，硬脂酸镁为 0.8%。

5. 权利要求 4 所述的组合物，其中所述组合物是片剂。

6. 权利要求 5 所述的组合物，其中所述片剂的重量为 250 mg。

7. 权利要求 6 述的组合物，含有 100 mg 的莫达芬尼。

8. 权利要求 5 所述的组合物，其中所述片剂的重量为 500 mg。

9. 权利要求 8 所述的组合物，含有 200 mg 的莫达芬尼。

10. 权利要求 1 的组合物，在胶囊中包括下述量的成分：

成分	量/胶囊
莫达芬尼	50.0mg
乳糖一水合物	61.88mg
Povidone K90 D	6.25mg
Ac-Di-Sol®	6.25mg
硬脂酸镁	0.625mg
胶囊总重量	125.0mg

11. 权利要求 1 的组合物，包括下述量的成分：

成分	量
莫达芬尼	100.0mg
Fast Flo#316	71.75mg
Avicel PH 102	26.0mg
Starch 1500	27.25mg
Povidone K29/32	13.0mg
Ac-Di-Sol	10.0mg
硬脂酸镁	2.0mg
组合物总重量	250.0mg

12. 权利要求 1 的组合物，包括下述量的成分：

成分	量
莫达芬尼	200.0mg
Fast Flo#316	143.5mg
Avicel PH 102	52.0mg
Starch 1500	54.5mg
Povidone K29/32	26.0mg
Ac-Di-Sol	20.0mg
硬脂酸镁	4.0mg
组合物总重量	500.0mg

13. 权利要求 1-12 中任一项的组合物，其中所述莫达芬尼为莫达芬尼的左旋异构体。

14. 权利要求 1-12 中任一项的组合物在制备用于治疗嗜睡、促醒、治疗帕金森氏症、脑缺血、中风、睡眠呼吸暂停、饮食性异常、刺激食欲和体重增加、治疗注意力欠缺多动障碍和疲劳以及改善认知障碍的药物中的应用。

15. 权利要求 14 的应用，其中所述莫达芬尼为莫达芬尼的左旋异构体。

含有莫达芬尼的固体药物制剂

发明领域

本发明涉及莫达芬尼(modafinil)的组合物及其制备方法。本发明涉及含有莫达芬尼和一种或者多种稀释剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂的组合物。本发明进一步涉及通过将莫达芬尼和赋形剂与水进行湿法混合制备莫达芬尼的固体剂型的方法。

发明背景

莫达芬尼, $C_{15}H_{15}NO_2S$, 又称 2-(二苯甲基亚硫酰基)乙酰胺或者 2-[(二苯基甲基)亚硫酰基]乙酰胺, 是具有促醒(wake-promoting)活性的合成酰胺衍生物, 其结构在法国第 78 05 510 号专利和 US 4,177,290 ('290) 中被描述, 其已通过美国食品和药品监督管理局的批准用于治疗与发作性睡眠症有关的白天过度嗜睡。在引用专利中描述了检验莫达芬尼与各种治疗剂包括阿朴吗啡、安非他明、利血平、氧化震颤素、催眠药、育亨宾、5-羟色胺和单胺氧化酶抑制剂联合治疗几种行为状况。在'290 专利中描述了外消旋混合物的制备方法以及在 U.S. 4,927,855 中描述了左旋异构体的制备方法(两个专利作为参考文献被引入本文)。左旋异构体据报道用于治疗嗜睡、抑郁、阿尔茨海默氏病以及具有治疗痴呆和记忆丧失症状, 特别是老年人的这些症状的作用。

莫达芬尼的主要药理作用是促醒。莫达芬尼促进鼠(Touret 等人, 1995; Edgar 和 Seidel, 1997)、猫(Lin 等人, 1992)、犬(Shelton 等人, 1995)和非人类的灵长类动物(Hernant 等人, 1991)以及模仿临床状况的模型如睡眠呼吸暂停模型(英国斗牛犬睡眠障碍呼吸模型)(Panckeri 等人, 1996)和发作性睡眠症模型(患发作性睡眠症的犬)(Shelton 等人, 1995)的觉醒。

也描述了莫达芬尼在中枢神经系统中是具有活性的治疗剂、在治疗帕金森氏症（US 5,180,745）、保护脑组织免受缺血损伤（US 5,391,576）、治疗二便失禁（US 5,401,776）以及治疗睡眠呼吸暂停和中枢性失调（US 5,612,379）中是有用的治疗剂。US 5,618,845 描述了小于约 200 微米的指定粒子大小的莫达芬尼制剂。另外，莫达芬尼可用于治疗饮食性异常、或者用于促进体重增加或者刺激人或者动物的食欲（美国临时专利申请 No. 60/150,071，作为参考文献引入本文），或者用于治疗注意力欠缺多动障碍（ADHD）或者疲劳，特别是与多发性硬化症有关的疲劳（美国专利临时申请 No. 60/149,612，作为参考文献被引入本文）。

莫达芬尼在本领域内公知是以商品名为 Provigil®的治疗剂包的形式。Provigil®是位于美国宾夕法尼亚州的 West Chester 的 Cephalon 公司生产的药品并且也是由 Cephalon 公司上市的，提供含有 100 mg 或者 200 mg 的莫达芬尼与几种包括硅酸镁和滑石的赋形剂的片剂。在商业用途中，现有技术中含有莫达芬尼的治疗剂包被贴上标签或者被另外地指明用于发作性睡眠症患者。

需要以商业规模实现莫达芬尼固体剂型配方及其制备方法的最优化。详细地说已发现了莫达芬尼的新制剂，该新制剂具有与 Provigil®同等的稳定性、溶出速率、硬度、脆度、厚度、崩解、大小和形状以及重量偏差。另外发现无需引入硅酸镁或者滑石即可制备具有与 Provigil®性质相似的性质的莫达芬尼固体剂型。

另外，新近发现的制剂优选使用最小量的赋形剂和使用便宜、易获得的制药级赋形剂，其推动了商业规模的成本有效性生产。

另外，需要改进莫达芬尼片剂的生产方法。商业化制备的改进包括赋形剂量的最小化、消除有机溶剂的使用、减少工序数和减少生产

时间和费用。本发明涉及这些方面以及其它重要目的。

发明概述

本发明涉及新型的莫达芬尼组合物及其生产方法。具体地说，将莫达芬尼与各种赋形剂混合来配制莫达芬尼的固体剂。在某些实施方案中，固体剂为片剂形式，在其它实施方案中，固体剂是胶囊剂形式。

本发明的另一方面包括莫达芬尼制剂的制备方法。具体地说，该方法包括优选通过将莫达芬尼和赋形剂与水进行湿法混合，然后干燥和粉碎粒状混合物而制备莫达芬尼固体剂型。

本发明的其它方面包括这些组合物在治疗治疗需要治疗的患者的疾病或者病症中的应用，包括对患者给用治疗有效量的本发明的组合物。

发明详述

本文使用的“约”是指指定数值的 $\pm 10\%$ 的数值范围。例如，“约20”包括20的 $\pm 10\%$ ，或者为18-22。

本文使用的“莫达芬尼”是指莫达芬尼、其外消旋混合物、单独异构体、酸加合盐，如莫达芬尼的代谢酸、二苯甲基亚硫酰基乙酸以及其砜的形式、羟基化形式、多晶型形式、类似物、衍生物、协同物（cogener）及其前药。前药在本领域内公知是在受试者体内转变成活性治疗剂（莫达芬尼）的化合物。

本文使用的术语“可药用的”是指那些在合理的医疗诊断范围内适于接触人类和动物的组织而没有过多的毒性、刺激、过敏反应或者其它与合理的益处/风险比相匹配的疑难并发症的化合物、材料、组合物和/或剂型。

本文使用的术语“受试者”是指恒温动物如哺乳动物，优选是人或者儿童，所述受试者正遭受或者可能遭受一种或者多种本文所述的疾病和状况。

本文使用的“治疗有效量”是指有效地减轻、消除、治疗、预防或者控制本文所述疾病和状况的症状的数量。术语“控制”是指本文包括所述疾病或者状况的减缓、中断、抑制或者停止的所有方法，但不一定是指所有疾病和状况症状的消除，以及可包括预防性治疗。

本文使用的“单位剂量”是指能给用给受试者并且其可容易地被处置和包装，同时保持含有莫达芬尼、或者含有含莫达芬尼的可药用组合物的物理和化学稳定的一次剂量。

在一个实施方案中，本发明提供了不含有硅酸镁或者滑石的莫达芬尼组合物。其它实施方案包括含有一种或者多种稀释剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂的莫达芬尼组合物。优选赋形剂符合国家处方集（“NF”）或者美国药典（“USP”）的标准。在具体实施方案中，提供了含有莫达芬尼和一种或者多种稀释剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂的组合物。

在某些优选实施方案中，所述组合物含有莫达芬尼；一种或者多种稀释剂，各自独立地选自淀粉、乳糖一水合物或者微晶纤维素；一种或者多种崩解剂，各自独立地选自预胶化淀粉或者交联羧甲基纤维素钠；粘合剂；和润滑剂。在其它优选的实施方案中，粘合剂是聚乙烯基吡咯烷酮，润滑剂是硬脂酸镁。在某些更优选的实施方案中，稀释剂是 Fast Flo® # 316，第二稀释剂是 Avicel® PH 102；崩解剂是淀粉 1500®，第二崩解剂是 Ac-Di-Sol®；以及粘合剂是 Povidone K-29/32。

选择赋形剂以保证在合适的单位剂型中输送一致量的莫达芬尼并

使成本最优化、生产方法容易和可靠。所有的赋形剂必须是惰性的、器官感觉可接受的和与莫达芬尼相容。在固体口服制剂中使用的赋形剂通常包括填充剂或者稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、抗粘附剂、滑动剂、润湿剂和表面活性剂、色料和色素、调味剂、甜味剂、吸附剂和遮味剂。

通过将稀释剂加入到少量活性药物中以增加片剂的大小。最普通的稀释剂是乳糖，其存在两种异构体形式， α -乳糖和 β -乳糖，乳糖可或为晶体形式或为无定型形式。各类乳糖包括喷雾干燥乳糖一水合物（如 Super-Tab™）、 α -乳糖一水合物（如 Fast Flo®）、无水 α -乳糖、无水 β -乳糖和附聚乳糖。其它的稀释剂包括糖如可压缩糖 NF、葡萄糖赋形剂 NF 和糊精(dextrate) NF。优选的稀释剂是乳糖一水合物（如 Fast Flo®）。其它优选的稀释剂包括微晶纤维素（如 Avicel® PH 和 Ceolus™）和超细纤维素（如 Elcema®）。

稀释剂可包括淀粉和淀粉衍生物。淀粉包括从小麦、玉米、水稻和马铃薯中得到的天然淀粉。其它淀粉包括预胶化淀粉 NF 和淀粉乙醇酸钠 NF。淀粉和淀粉衍生物也起到崩解剂的作用。其它稀释剂包括无机盐如二碱式磷酸钙 USP（如 Di-Tab®和 Emcompress®）、三碱式磷酸钙 NF（如 Tri-Tab®和 Tri-Cafos®）和硫酸钙 NF（如 Compactrol®）。多元醇如甘露醇 USP、山梨糖醇 NF 和木糖醇 NF 也可用作稀释剂。许多稀释剂也起到崩解剂和粘合剂的作用，当开发制剂时必须考虑这些额外性质。

崩解剂被包含在片剂制剂中以使得片剂破碎成活性药物成分和赋形剂的颗粒，所述赋形剂将促进活性成分的溶出和增强活性成分的生物稳定性。包括交联的淀粉羧甲基醚的钠盐（如淀粉乙醇酸钠 NF，Explotab®和 Primogel®）的淀粉和淀粉衍生物是有用的崩解剂。优选的崩解剂是预胶化淀粉，如 Starch 1500®。另一个优选的崩解剂是交联羧甲基纤维素钠（如 Croscarmellose Sodium NF, Ac-Di-Sol®）。其

它崩解剂包括交联聚乙烯基吡咯烷酮（如 Crospovidone NF）、微晶纤维素（如 Avicel® PH）。

粘合剂用作湿法造粒赋形剂使得活性药物成分和其它赋形剂发生附聚。选择粘合剂使得可改善粉末流动和改善可压缩性。粘合剂包括纤维素衍生物如微晶纤维素 NF、甲基纤维素 USP、羧甲基纤维素钠 USP、羟丙基甲基纤维素 USP、羟乙基纤维素 NF 和羟丙基纤维素 NF。其它粘合剂包括 polyvidone、聚乙烯基吡咯烷酮、明胶 NF、天然橡胶（如阿拉伯树胶、黄耆胶、瓜尔胶和果胶）、淀粉糊、预胶化淀粉 NF、蔗糖 NF、玉米糖浆、聚乙二醇和藻酸钠、藻酸钙铵、硅酸镁铝、聚乙二醇。优选的粘合剂是聚乙烯基吡咯烷酮，详细地说 Povidone USP 和优选 Povidone K-29/32。

在片剂制剂中使用润滑剂是为了防止片与冲压机表面的粘着和减小压缩阶段中的摩擦。润滑剂典型地包括蔬菜油（如玉米油）、矿物油、聚乙二醇（如 PEG-4000 和 PEG-6000）、硬脂酸盐（如硬脂酸钙和硬脂酰富马酸钠）、矿盐（如滑石）、无机盐（如氯化钠）、有机盐（如苯甲酸钠、乙酸钠和油酸钠）和聚乙烯醇。优选的润滑剂是硬脂酸镁。

在其它实施方案中，莫达芬尼约为组合物重量的 30-50%。组合物优选含有乳糖一水合物稀释剂，和第二稀释剂微晶纤维素；预胶化淀粉崩解剂，和第二崩解剂交联羧甲基纤维素钠；聚乙烯基吡咯烷酮粘合剂和硬脂酸镁润滑剂。

在某些优选的实施方案中，乳糖一水合物约为组合物重量的 25-35%；微晶纤维素为约 5-15%，预胶化淀粉为约 5-15%，交联羧甲基纤维素钠为约 1-10%，聚乙烯基吡咯烷酮为约 1-10%和硬脂酸镁为约 0.2-2.0%。

在某些更优选的实施方案中，乳糖一水合物是 Fast Flo® # 316；微晶纤维素是 Avicel® PH 102；预胶化淀粉是 Starch 1500®，交联羧甲基纤维素钠是 Ac-Di-Sol®；以及聚乙烯基吡咯烷酮是 Povidone K-29/32。

在特别优选的实施方案中，莫达芬尼约为组合物重量的 40%，Fast Flo® # 316 为约 28.7%，Avicel® PH 102 为约 10.4%，Starch 1500® 为约 10.9%，Ac-Di-Sol® 为约 4.0%，Povidone K-29/32 为约 5.2% 以及硬脂酸镁为约 0.8%。

在其它实施方案中，组合物含有至少一个单位剂量的莫达芬尼。在其它实施方案中，组合物含有一个单位剂量的莫达芬尼。单位剂量优选为固体形式和优选为片剂。详细地说，在 250 mg 的片中可含有 10、25、50 和优选 100 mg 的莫达芬尼。在其它实施方案中，在 500 mg 的片中可含有 200 mg 的莫达芬尼，在 750 mg 的片中可含有 300 mg 的莫达芬尼和在 1000 mg 的片中可含有 400 mg 的莫达芬尼。同样地，在 125 mg 的胶囊中可含有 10、25、50 或者 100 mg 的莫达芬尼或者在 200 mg 的胶囊中可含有 125 mg 的莫达芬尼。

在第二个实施方案中，本发明提供了通过将莫达芬尼和赋形剂与水进行湿法混合，干燥和粉碎粒状混合物而制备莫达芬尼固体剂型的方法。在某些实施方案中，将最终的混合物压成片剂，在其它实施方案中，将最终的混合物用胶囊包封。详细地说，所述方法包括步骤：

(a) 将莫达芬尼与一种或者多种赋形剂进行干法掺混以形成干混合物；

(b) 将所述干混合物与水，优选净化水进行湿法混合以形成湿法造粒混合物；

(c) 将所述湿法造粒混合物进行干燥以形成干燥的造粒混合物；

(d) 将干燥的造粒混合物进行粉碎以形成粉碎的造粒混合物；

(e) 将润滑剂混入粉碎的造粒混合物中以得到最终的掺混的混

合物；

(f) 将最终的掺混的混合物制备成适于口服给药的固体剂型。

在某些优选的实施方案中，将最终的掺混的混合物压成片剂。在其它优选的实施方案中，将最终的掺混的混合物用胶囊包封。

具体地说，在步骤（a）中，莫达芬尼与最终制剂中的除了润滑剂之外的所有赋形剂进行混合。详细地说，莫达芬尼与稀释剂、崩解剂和粘合剂进行充分的干法混合以形成均匀的干混合物。适用于大型干法混合的掺混机包括双壳掺混机、双锥掺混机和螺条混合器，螺条混合器具有用于连续生产过程的优点。也可使用高速、高剪切混合机，提供缩短混合时间的优点。干混合物也可通过筛网进行造粒、粉碎成细粉，或者如果需要也可进行微粉化。干法混合优选在高剪切成粒机中进行。

然后，在步骤（b）中使用润湿剂将得到的干混合物润湿以形成湿法造粒混合物。润湿剂通常在一段时间，一般在约 1-约 15 分钟内和连续搅拌下被加入。润湿剂通常添加到干法混合步骤中使用的掺混机中，湿法制粒优选在高剪切成粒机中进行。在某些实施方案中，润湿剂是水基溶液。润湿剂优选是没有任何额外溶剂特别是没有有机溶剂的水。更优选的是所述水为净化水。润湿剂的类型和量、润湿剂的添加速率和混合时间影响颗粒的结构。可控制颗粒的不同类型如摇摆状、纤维状、毛发状等以得到需要的颗粒的密度、多孔性、组织和溶出方式，其又决定干燥混合物的可压缩性、硬度、崩解和固结性质。

然后，在步骤（c）中将湿法造粒混合物进行干燥以生成具有适当含湿量的干燥的造粒混合物。在某些实施方案中，干燥设备包括流化床或者盘式干燥机。流化床干燥缩短干燥时间，为 1-3 小时范围内，而盘式干燥机平均干燥时间为 10-13 小时。湿法造粒混合物优选在流化床中进行干燥，优选干燥约 1-3 小时。流化床干燥具有更好的控制

温度和降低成本的额外优点。干燥方法、干燥时间和含湿量对于避免干燥混合物的可影响剂型性能的分解、化学迁移和其它不利物理性质起到关键作用。

随后，在步骤（d）中将干燥的造粒混合物进行粉碎以生成粉碎的造粒混合物。减小干燥的造粒混合物的粒子大小以得到后面方法所需要的适当的粒子大小分布。在某些实施方案中，使用高剪切冲击磨床（如 Fitzpatrick）或者低剪切筛检磨床（如 Comil）完成粉碎。也可将干燥的造粒混合物进行过筛而选择需要的粒度。

在接下来的步骤（e）中，将润滑剂与干燥的造粒混合物混合而得到最终的掺混的混合物。在某些实施方案中，使用 V 形掺混机或者仓式掺混机。优选的掺混机是 V 形壳 PK 掺混机。优选进行温和混合使得每个粒子被润滑剂覆盖，同时使粒子破碎达到最小化。粒子破碎增加形成细粉或者“微细粉末”。细粉含量高导致压片过程中的重量和密度偏差以及压缩机器清洁的需求增加。

然后将最终的掺混的混合物制备成适用于口服给药的固体剂型。固体剂型包括片剂、胶囊剂、丸剂、锭剂和扁囊剂等。在一个实施方案中，将最终的掺混的混合物压片。压缩机器通常是在一个钢制阴模腔中具有两个钢冲。当压力通过腔内或者室内的冲施加到干燥的造粒混合物上时，片被制成。压片机包括单冲机、回转压片机、重力自流进料和动力辅助机器。优选使用重力自流进料或者动力辅助机。适于大规模生产的高速运行的回转机械包括双回转机械(double rotary machines)和单回转机械（single rotary machines）。片剂也可包括糖衣片、薄膜衣片、肠衣片、多次压缩片、控释片、溶解用片、泡腾片或者口颊片和舌下片。

压出的片剂用许多规格进行表征，所述规格包括直径大小、形状、厚度、重量、硬度、脆性、崩解时间和溶出性质。本发明的组合物优

选与 Provigil®具有相似性质。片剂优选具有符合 USP 标准的重量、脆性和溶出速率。各种大小片剂优选的硬度和厚度范围如下表 1 所示：

莫达芬尼量(mg)	硬度(Kp)	厚度(英寸)
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

在另外的实施方案中，将最终的掺混的混合物包入胶囊优选硬明胶胶囊内。硬明胶胶囊为市售的，通常由明胶、色料、选择性的不透明剂如二氧化钛制成并通常含有 12-16% 的水。可通过将最终的掺混的混合物填充到胶囊的较长端并使用 mG2、Zanasi 或者 Höflinger 和 Karg(H & K)机器使胶帽滑动到顶端来制备硬胶囊。

在另外的实施方案中，本发明提供了通过将莫达芬尼和赋形剂进行干法混合制备莫达芬尼固体剂型的方法。在某些实施方案中，将混合物压片。在其它实施方案中，将混合物用胶囊包封。详细地说，该方法包括步骤：

- (a) 将莫达芬尼和一种或者多种赋形剂进行干法混合以形成干混合物；
- (b) 将润滑剂混入干混合物中以得到最终的掺混的混合物；
- (c) 将最终的掺混的混合物制备成适用于口服给药的固体剂型。

在某些优选的实施方案中，将最终的掺混的混合物压片。在其它优选实施方案中，将最终的掺混的混合物用胶囊包封。

具体地说，在步骤 (a) 中，将莫达芬尼与最终制剂中的除了润滑剂之外的所有赋形剂进行混合。优选莫达芬尼与稀释剂、崩解剂和粘合剂进行充分的干法混合以形成均匀的干混合物。适用于大规模干

法混合的掺混机包括双壳掺混机、双锥掺混机、V形掺混机或者仓式掺混机。优选的掺混机是V形壳PK掺混机。也可使用高速、高剪切混合器。也可将干混合物通过筛网进行造粒、粉碎成细粉，或者如果需要也可进行微粉化。

在接下来的步骤(b)中，将润滑剂与干混合物混合以得到最终的掺混的混合物。在某些实施方案中，使用V形掺混机或者仓式掺混机。优选的掺混机是V形壳PK掺混机。

然后将最终的掺混的混合物制备成适用于口服给药的固体剂型。固体剂型包括片剂、胶囊剂、丸剂、锭剂、扁囊剂等。在一个实施方案中，将最终的掺混的混合物压片。在另外的实施方案中，将最终的掺混的混合物包于胶囊优选硬明胶胶囊内。

本发明的其它方面也包括这些组合物在治疗需要治疗的受试者的疾病或者病症中的应用，包括对受试者给用治疗有效量的本发明的组合物。详细地说，本发明组合物适于治疗失眠、促醒、治疗帕金森氏症、脑缺血、中风、睡眠呼吸暂停、饮食性异常、刺激食欲和体重增加、治疗注意力欠缺多动障碍和疲劳以及改善认知障碍。

实施例

本发明提供的材料、方法和实施例是为了说明而不是限制本发明的范围或者内容。除非另外说明，所有的技术和科学术语具有本领域公认的意义。

实施例 1: 100 mg 莫达芬尼片剂的配制

成分	每片的量(mg)
莫达芬尼	100.0
乳糖一水合物, NF(Fast Flo#316)	71.75
微晶纤维素, NF(Avicel PH 102)	26.0
预胶化淀粉, NF(Starch 1500)	27.25
Povidone K29/32, USP	13.0
Croscarmellose Sodium, NF(Ac-Di-Sol)	10.0
硬脂酸镁, NF	2.0
片剂总重量	250.0

实施例 2: 200 mg 莫达芬尼片剂的配制

成分	每片的量(mg)
莫达芬尼	200.0
乳糖一水合物, NF(Fast Flo#316)	143.5
微晶纤维素, NF(Avicel PH 102)	52.0
预胶化淀粉, NF(Starch 1500)	54.5
Povidone K29/32, USP	26.0
Croscarmellose Sodium, NF(Ac-Di-Sol)	20.0
硬脂酸镁, NF	4.0
片剂总重量	500.0

实施例 3: 莫达芬尼制剂的大规模制备 (250 kg)

步骤 (a): 干混合物

将莫达芬尼 (100.00 kg)、乳糖一水合物 NF (71.75 kg)、预胶化淀粉 NF (27.25 kg)、微晶纤维素 NF (26.00 kg)、Croscarmellose Sodium

NF (10.00 kg) 和 Povidone K29/32 (13.00 kg) 通过 10 目筛网, 将过筛的材料添加到 600 升的 Collette 混合器中。不使用切碎机低速混合 6 分钟。

步骤 (b): 湿法造粒混合物

向不锈钢罐中添加净化水 USP (100.00 kg)。在低速混合干混合物的同时, 以 14 kg/min 的速率向 Collette 混合器中泵入净化水, 在添加完水后, 继续将湿法造粒混合物以低速和低切碎额外混合 30 秒。可能需要额外混合和/或额外的水以得到需要的稠度。将湿法造粒混合物从 Collette 槽中卸料装入适当的运输设备中。

步骤 (c): 干燥湿法造粒混合物

将湿法造粒混合物平整地铺开在衬有 40 lb.牛皮纸的晾架上并且深度不超过 2 英寸。将晾架置于 G&G 蒸汽加热烤箱中。在 $60 \pm 2^\circ\text{C}$ 干燥湿法造粒混合物直到达到 1.0-2.1% 的 L.O.D.。

步骤 (d): 粉碎干燥的造粒混合物

使干燥的造粒混合物通过 2Å 筛以中等速度通过带有刀口向前的螺旋式送料 Fitz®磨床 (DAS06 型)。

步骤 (e): 混合润滑剂

将上面步骤得到的干燥的造粒混合物加入到 20 立方英尺的 V 形壳 PK 掺混机中 (C266200 型)。将硬脂酸镁 NF (2.00 kg) 通过 10 目筛加入到适当准备好的容器中。将约一半的硬脂酸镁加入到 PK 混合机的每一侧并混合 5 分钟。

步骤 (f): 压片

将上面步骤得到的掺混的造粒混合物加入到用于压制胶囊状片剂的 Kikusui 压片机中。可将压缩设备装备成加工 100 mg 片 (0.496×0.218 英寸)、200 mg 片 (0.625×0.275 英寸, 等分)、300 mg 片 (0.715×0.315

英寸) 和 400 mg 片 (0.750×0.330 英寸) 的设备。

额外步骤 (f): 填入胶囊

将上面步骤得到的掺混的造粒混合物加入到用于填充合适大小的胶囊的 H&K400 机器中。

实施例 4: 莫达芬尼胶囊剂的配制

成分	每胶囊的量(mg)				
莫达芬尼	12.5	25.0	50.0	100.0	200.0
乳糖一水合物, NF	99.38	86.88	61.88	11.88	23.75
<u>Povidone K90 D USP</u>	6.25	6.25	6.25	6.25	12.5
Croscarmellose Sodium, NF (Ac-Di-Sol®)	6.25	6.25	6.25	6.25	12.5
硬脂酸镁, NF	0.625	0.625	0.625	0.625	1.25
胶囊总重量	125.0	125.0	125.0	125.0	250.0

尽管相当详细地描述了本发明, 本领域技术人员将理解可以对本发明的实施方案和优选实施方案作各种改变和修改以及所作的这些改变和修改未脱离本发明的精神。因此附加权利要求书覆盖了所有落入本发明范围内的等价变化。