



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 19 005 T2** 2007.12.13

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 397 127 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 19 005.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/16369**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 747 859.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/096401**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.05.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **05.12.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.03.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.03.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.12.2007**

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

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

293695 P	25.05.2001	US
155913	23.05.2002	US

(73) Patentinhaber:

Cephalon, Inc., Frazer, Pa., US

(74) Vertreter:

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

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**CORVARI, Vincent, Nashua, NH 03062, US;
GRANDOLFI, George, Millford, OH 45150, US;
PARIKH, Alpa, Hockessin, DE 19701, US**

(54) Bezeichnung: **Modafinil umfassende feste pharmazeutische Formulierungen**

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

BEREICH DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Tablettenzusammensetzungen von Modafinil. Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Zusammensetzungen, die Modafinil und ein oder mehrere Verdünnungsmittel, Zerfallsmittel, Bindemittel und Schmiermittel beinhalten.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Modafinil, $C_{15}H_{15}NO_2S$, auch als 2-(Benzhydrylsulfinyl)azetamid, oder 2-[(Diphenylmethyl)sulfinyl]azetamid bekannt, ist ein synthetisches Azetamidderivat mit wachheitsfördernder Wirkung, dessen Struktur in dem französischen Patent Nr. 78 05 510 und in dem US-Patent Nr. 4,177,290 ('290) beschrieben worden ist, und das durch die United States Food and Drug Administration für die Verwendung bei der Behandlung von übermäßiger Tagesschläfrigkeit in Verbindung mit Narkolepsie freigegeben wurde. Modafinil ist, wie in den genannten Patenten angeführt, für die Behandlung von verschiedenen Verhaltensstörungen in Kombination mit unterschiedlichen Agens einschließlich Apomorphin, Amphetamin, Reserpin, Oxotremorin, Hypnotika, Yohimbin, 5-Hydroxytryptophan, und monoaminen Oxidaseinhibitoren getestet worden. Ein Verfahren zur Vorbereitung einer razemischen Mixtur ist in dem '290-Patent beschrieben und ein Verfahren zur Vorbereitung eines linksdrehenden Isomers ist in dem US-Patent Nr. 4,927,855 beschrieben (beide hiermit unter Bezug aufgenommen). Es wurde berichtet, dass das linksdrehende Isomer nützlich bei der Behandlung von Hypersomnie, Depression, Alzheimer Krankheit ist und Wirkung bei den Symptomen von Demenz und Gedächtnisverlust, speziell bei älteren Leuten, hat.

[0003] Die primäre pharmakologische Wirkung von Modafinil ist die Förderung von Schlaflosigkeit. Modafinil fördert die Schlaflosigkeit sowohl bei Ratten (Touret et al., 1995; Edgar und Seidel, 1997), Katzen (Lin et al., 1992), Hunden (Shelton et al., 1995) und nichtmenschlichen Primaten (Hernant et al., 1991) als auch in Modellen, die klinische Situationen imitieren, wie zum Beispiel Schlafapnoe (Schlafstörungen-Atmungsmodell bei Englischen Bulldoggen – English bulldog sleep disordered breathing model) (Panckeri et al., 1996) und Narkolepsie (narkoleptische Hunde) (Shelton et al., 1995).

[0004] Modafinil wurde außerdem als ein Agens mit Wirkung im zentralen Nervensystem beschrieben, und als nützliches Agens bei der Behandlung der Parkinsonschen Krankheit (US-Patent Nr. 5,180,745); beim Schutz von zerebralem Gewebe vor Ischämie (US-Patent Nr. 5,391,576); bei der Behandlung von Harn- und fäkaler Inkontinenz (US-Patent Nr. 5,401,776); und bei der Behandlung von Schlafapnoe und Störungen zentralen Ursprungs (US-Patent Nr. 5,612,379). US-Patent Nr. 5,618,845 beschreibt Modafinilzubereitungen einer definierten Partikelgröße von weniger als 200 Mikrons. Zusätzlich kann Modafinil bei der Behandlung von Essstörungen, oder zur Förderung der Gewichtszunahme oder zur Stimulierung des Appetits beim Menschen oder bei Tieren (Vorläufige US-Patentanmeldung Nr. 60/150,071, hiermit unter Bezug aufgenommen), oder bei der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) oder Müdigkeit, insbesondere Müdigkeit, die in Verbindung mit Multipler Sklerose auftritt (Vorläufige US-Patentanmeldung Nr. 60/149,612, hiermit unter Bezug aufgenommen), verwendet werden.

[0005] Modafinil war dem Fachmann in der Form einer therapeutischen Packung bekannt, die unter dem Namen Provigil® vermarktet wird. Provigil® ist ein pharmazeutisches Produkt, das von Cephalon, Inc. in West Chester, PA hergestellt wird und auch von Cephalon, Inc. vermarktet wird. Provigil® wird als Tabletten geliefert, die 100 mg oder 200 mg Modafinil mit verschiedenen Hilfsstoffen einschließlich Magnesiumsilikat und Talk enthalten. Bei der kommerziellen Verwendung wurden Modafinil enthaltende therapeutische Packungen nach dem Stand der Technik für die Verwendung bei Narkolepsie-Patienten gekennzeichnet und anderweitig für diese Verwendung indiziert.

[0006] Es ist wünschenswert, die Formulierung einer festen Dosisform von Modafinil und die Verfahren ihrer Zubereitung im kommerziellen Maßstab zu optimieren. Insbesondere wurden neue Formulierungen von Modafinil entdeckt, welche die Merkmale einer vergleichbaren Stabilität, Auflösungsrate, Härte, Bröckeligkeit, Dicke, Zerfall, Größe und Form und Gewichtsabweichung gegenüber denen von Provigil® aufzeigen. Weiter wurde entdeckt, dass eine feste Dosisform von Modafinil mit Eigenschaften zubereitet werden kann, die denen von Provigil® ähnlich sind, ohne Magnesiumsilikat oder Talk zu enthalten.

[0007] Zusätzlich nutzen die neu entdeckten Formulierungen vorzugsweise eine minimale Anzahl von Hilfsstoffen, und nutzen Hilfsstoffe von pharmazeutischer Qualität, die preisgünstig und leicht verfügbar sind und

im kommerziellen Maßstab eine kostengünstige Herstellung ermöglichen.

[0008] Weiterhin besteht die Notwendigkeit, den Herstellungsprozesses der Tablettenform von Modafinil zu verbessern. Die Verbesserung der kommerziellen Zubereitung schließt das Minimieren der Anzahl von Hilfsstoffen, das Eliminieren der Verwendung von organischen Lösungsmitteln, das Reduzieren der Anzahl der Herstellungsschritte und das Reduzieren der Herstellungszeit und des Herstellungsaufwandes. Die vorliegende Erfindung ist sowohl auf diese als auch auf andere bedeutende Ziele gerichtet.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0009] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neuartige Tablettenzusammensetzungen von Modafinil gemäß Anspruch 1. Insbesondere wird Modafinil mit verschiedenen Hilfsstoffen vermischt, um eine feste Dosis von Modafinil zu formulieren.

[0010] Andere Aspekte der vorliegenden Erfindung beinhalten die Verwendung dieser Zusammensetzungen für die Behandlung einer Krankheit oder Störung bei einem Subjekt, welches diese benötigt, wobei dies umfasst, dem Subjekt eine therapeutisch wirksame Menge dieser Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung zu verabreichen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0011] Wie hierin verwendet, bezieht sich „ungefähr“ auf einen Bereich von Werten $\pm 10\%$ eines bestimmten Wertes. Beispielsweise schließt „ungefähr 20“ $\pm 10\%$ von 20, oder von 18 bis 22, ein.

[0012] Wie hierin verwendet, bezieht sich „Modafinil“ auf Modafinil, seine razemischen Mixturen, einzelnen Isomere, Säureadditionssalze, wie beispielsweise eine metabolische Säure von Modafinil, Benzhydrysulfinylessigsäure, und seine Sulfonformen, hydroxylierte Formen, polymorphen Formen, Nachbildungen, Derivate, Kongenere und deren Pro-Pharmakons. Pro-Pharmakons sind dem Fachmann als Mischungen bekannt, die im Körper des Subjekts in das aktive Agens (Modafinil) umgewandelt werden.

[0013] Wie hierin verwendet, bezieht sich der Ausdruck „pharmazeutisch akzeptabel“ auf jene Mischungen, Materialien, Zusammensetzungen und/oder Dosisformen, die im Rahmen einer gründlichen medizinischen Beurteilung für den Kontakt mit Geweben von Menschen und Tieren ohne übermäßige Toxizität, Irritation, allergische Reaktion, oder andere Problemkomplikationen entsprechend einem angemessenen Kosten-Nutzen-Verhältnis geeignet sind.

[0014] Wie hierin verwendet, bezieht sich der Ausdruck „Subjekt“ auf ein warmblütiges Tier wie beispielsweise ein Säugetier, vorzugsweise einen Menschen oder ein menschliches Kind, welcher oder welches mit einer oder mehreren hier beschriebenen Krankheiten oder Zuständen behaftet ist oder das Potential aufweist, mit diesen behaftet zu sein.

[0015] Wie hierin verwendet, bezieht sich „therapeutisch wirksame Menge“ auf eine Menge, welche bei der Reduzierung, Eliminierung, Behandlung, Vorbeugung oder Kontrolle von Symptomen der hier beschriebenen Krankheiten und Zustände wirksam ist. Der Ausdruck „Kontrolle“ ist vorgesehen, sich auf alle Prozesse zu beziehen, in denen eine Verlangsamung, Unterbrechung, Aufhalten oder Stoppen des Fortschreitens dieser hier beschriebenen Krankheiten oder Zustände auftreten kann, aber indiziert nicht notwendigerweise eine vollständige Eliminierung aller Symptome der Krankheiten oder Zustände, und ist vorgesehen, prophylaktische Behandlungen einzuschließen.

[0016] Wie hierin verwendet, bezieht sich „Einheitsdosis“ auf eine einzelne Dosis, die einem Subjekt verabreicht werden kann, und die leicht gehandhabt und verpackt werden kann, wobei sie als eine physikalisch und chemisch stabile Einheitsdosis verbleibt, die entweder Modafinil oder eine pharmazeutisch akzeptable Zusammensetzung, die Modafinil enthält, enthält.

[0017] In einer Ausführungsform sieht die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen von Modafinil ohne Magnesiumsilikat oder Talk vor. Andere Ausführungsformen enthalten Zusammensetzungen von Modafinil mit einem oder mehreren Verdünnungsmitteln, Zerfallsmitteln, Bindemitteln und Schmiermitteln. Vorzugsweise entsprechen die Hilfsstoffe den Standards der Nationalen Formelsammlung (National Formulary – „NF“) oder der United States Pharmakopöe (United States Pharmacopoeia – „USP“). In einer besonderen Ausführungsform ist eine Zusammensetzung vorgesehen, die aus Modafinil mit einem oder mehreren Verdünnungsmitteln,

Zerfallsmitteln, Bindemitteln und Schmiermitteln besteht.

[0018] In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen umfasst die Zusammensetzung Modafinil; eine oder mehrere Verdünnungsmittel, jedes unabhängig aus einer Stärke, einem Laktosemonohydrat oder einer mikrokristallinen Zellulose gewählt; eine oder mehrere Zerfallsmittel, jedes unabhängig aus einer vorgelierten Stärke oder einer vernetzten Natriumkarboxymethyl-Zellulose gewählt; einem Bindemittel; und einem Schmiermittel. In anderen bevorzugten Ausführungsformen ist das Bindemittel ein Polyvinylpyrrolidon, und das Schmiermittel ist Magnesiumstearat. In bestimmten mehr bevorzugten Ausführungsformen ist das Verdünnungsmittel Fast Flo® #316, ein zweites Verdünnungsmittel ist Avicel® PH 102; ein Zerfallsmittel ist Starch 1500®, ein zweites Zerfallsmittel ist Ac-Di-Sol®, und das Bindemittel ist Povidone K-29/32.

[0019] Die Hilfsstoffe werden gewählt, um die Lieferung einer einheitlichen Menge von Modafinil in einer geeigneten Einheitsdosierungsform zu gewährleisten und die Kosten, Leichtigkeit und Zuverlässigkeit des Herstellungsprozesses zu optimieren. Alle Hilfsstoffe müssen inert, organoleptisch akzeptabel und mit Modafinil kompatibel sein. Die Hilfsstoffe, die in einer festen oralen Formulierung verwendet werden, schließen üblicherweise Füllmittel oder Verdünnungsmittel, Bindemittel, Zerfallsmittel, Schmiermittel, Antihafmittel, Fließregulierungsmittel, Feuchthaltemittel und oberflächenaktive Agens, Farben und Pigmente, Aromastoffe, Süßstoffe, Adsorptionsmittel und Mittel zur Geschmacksverdeckung ein.

[0020] Verdünnungsmittel werden typischerweise zu einer kleinen Menge des aktiven Heilmittels hinzugefügt, um die Größe der Tablette zu erhöhen. Das üblichste Verdünnungsmittel ist Laktose, welche in zwei isomeren Formen existiert, Alphalaktose oder Betalaktose, und welche entweder kristallin oder amorph sein kann. Verschiedene Typen von Laktose schließen sprühgetrocknetes Laktosemonohydrat (wie beispielsweise Super-Tab™), Alphalaktosemonohydrat (wie beispielsweise Fast Flo®), getrocknete Alphalaktose, getrocknete Betalaktose und agglomerierte Laktose ein. Andere Verdünnungsmittel schließen Zucker, wie beispielsweise komprimierbarer Zucker NF, Dextrosehilfsstoff NF, und Dextrate NF ein. Ein bevorzugtes Verdünnungsmittel ist Laktosemonohydrat (wie beispielsweise Fast Flo®). Andere bevorzugte Verdünnungsmittel schließen mikrokristalline Zellulose (wie beispielsweise Avicel® PH und Ceolus™) und mikrofeine Zellulose (wie beispielsweise Elcema®) ein.

[0021] Verdünnungsmittel können Stärke und Stärkederivate enthalten. Stärken schließen native Stärken ein, die aus Weizen, Mais, Reis oder Kartoffeln gewonnen werden. Andere Stärken schließen vorgelierte Stärke NF und Natriumstärkeglykolat NF ein. Stärke und Stärkederivate funktionieren auch als Zerfallsmittel. Andere Verdünnungsmittel schließen anorganische Salze, wie beispielsweise zweiwertiges Kalziumphosphat USP (wie beispielsweise Di-Tab® und Emcompress®), dreiwertiges Kalziumphosphat NF (wie beispielsweise Tri-Tab® und Tri-Cafos®), und Kalziumsulfat NF (wie beispielsweise Compactrol®) ein. Solche Polyalkohole wie Mannitol USP, Sorbit NF und Xylit NF können ebenfalls als Verdünnungsmittel dienen. Viele Verdünnungsmittel funktionieren auch als Zerfalls- und Bindemittel, und diese zusätzlichen Eigenschaften müssen berücksichtigt werden, wenn eine Formulierung entwickelt wird.

[0022] Zerfallsmittel werden Tablettenformulierungen hinzugefügt, um die Tabletten in Partikel des pharmazeutischen Wirkstoffs und der Hilfsstoffe auseinander zu brechen, was die Auflösung des aktiven Wirkstoffs erleichtert und die Bioverfügbarkeit des aktiven Wirkstoffs verbessert. Stärke und Stärkederivate einschließlich des vernetzten Natriumsalzes eines Karboxymethyläthers von Stärke (wie beispielsweise Natriumstärkeglykolat NF, Explotab® und Primogel®) sind nützliche Zerfallsmittel. Ein bevorzugtes Zerfallsmittel ist vorgelierte Stärke, wie beispielsweise Starch 1500®. Ein anderes bevorzugtes Zerfallsmittel ist vernetzte Natriumkarboxymethyl-Zellulose (wie beispielsweise Croscarmellose Natrium NF, Ac-Di-Sol®). Andere Zerfallsmittel schließen vernetzte Polyvinylpyrrolidone (wie beispielsweise Crospovidone NF) und mikrokristalline Zellulose (wie beispielsweise Avicel® PH) ein.

[0023] Bindemittel werden als feuchter Granulierungshilfsstoff verwendet, um den aktiven pharmazeutischen Wirkstoff und die anderen Hilfsstoffe zu agglomerieren. Ein Bindemittel wird ausgewählt, um den Pulverfluss und die Kompaktibilität zu verbessern. Bindemittel schließen Zellosederivate wie beispielsweise mikrokristalline Zellulose NF, Methylzellulose USP, Karboxymethyl-Zellulose Natrium USP, Hydroxypropylmethyl-Zellulose USP, Hydroxyethyl-Zellulose NF und Hydroxypropyl-Zellulose NF ein. Andere Bindemittel schließen Polyvidon, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine NF, natürliche Gummis (wie beispielsweise Akazie, Tragant, Guarkern und Pektin), Stärkepaste, vorgelierte Stärke NF, Saccharose NF, Maissirup, Polyethylenglykole und Natriumalginat, Ammoniumkalziumalginat, Magnesiumaluminiumsilikat, Polyethylenglykole ein. Ein bevorzugtes Bindemittel ist Polyvinylpyrrolidon, insbesondere Povidone USP und vorzugsweise Povidone K-29/32.

[0024] Schmiermittel werden in Tablettenformulierungen verwendet, um ein Haften der Tabletten an den Stanzflächen zu verhindern und die Reibung während der Kompressionsphase zu reduzieren. Schmiermittel schließen typischerweise Pflanzenöle (wie beispielsweise Maisöl), Mineralöle, Polyethylenglykole (wie beispielsweise PEG-4000 und PEG-6000), Salze der Stearinsäure (wie beispielsweise Kalziumstearat und Natriumstearylfumarate), Mineralsalze (wie beispielsweise Talk), anorganische Salze (wie beispielsweise Natriumchlorid), organische Salze (wie beispielsweise Natriumbenzoat, Natriumazetat und Natriumoleat) und Polyvinylalkohole ein. Ein bevorzugtes Schmiermittel ist Magnesiumstearat.

[0025] In anderen Ausführungsformen umfasst Modafinil ungefähr 30-50 Gewichtsprozent der Zusammensetzung. Vorzugsweise umfasst die Zusammensetzung ein Verdünnungsmittel, welches ein Lactosemonohydrat ist, ein zweites Verdünnungsmittel, welches eine mikrokristalline Zellulose ist; ein Zerfallsmittel, welches eine vorgelierte Stärke ist, ein zweites Zerfallsmittel, welches eine vernetzte Natriumkarboxymethyl-Zellulose ist; ein Bindemittel, welches ein Polyvinylpyrrolidon ist, und ein Schmiermittel, welches Magnesiumstearat ist.

[0026] In bestimmten anderen bevorzugten Ausführungsformen beträgt das Laktosemonohydrat ungefähr 25-35 Gewichtsprozent der Zusammensetzung, beträgt die mikrokristalline Zellulose ungefähr 5-15 Prozent, beträgt die vorgelierte Stärke ungefähr 5-15 Prozent, beträgt die vernetzte Natriumkarboxymethyl-Zellulose ungefähr 1-10 Prozent, beträgt das Polyvinylpyrrolidon ungefähr 1-10 Prozent, und beträgt das Magnesiumstearat ungefähr 0,2-2,0 Prozent.

[0027] In bestimmten mehr bevorzugten Ausführungsformen ist das Laktosemonohydrat Fast Flo® #316; ist die mikrokristalline Zellulose Avicel® PH 102; ist die vorgelierte Stärke Starch 1500®; ist die vernetzte Natriumkarboxymethyl-Zellulose Ac-Di-Sol®; und ist das Polyvinylpyrrolidon Povidone K-29/32.

[0028] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform beträgt das Modafinil ungefähr 40 Gewichtsprozent der Zusammensetzung, beträgt Fast Flo® #316 ungefähr 28,7 Prozent, beträgt das Avicel® PH 102 ungefähr 10,4 Prozent, beträgt das Starch 1500® ungefähr 10,9 Prozent, beträgt das Ac-Di-Sol® ungefähr 4 Prozent, beträgt das Povidone K-29/32 ungefähr 5,2 Prozent und beträgt das Magnesiumstearat ungefähr 0,8 Prozent.

[0029] In anderen Ausführungsformen umfassen die Zusammensetzungen wenigstens eine Einheitsdosis an Modafinil. In einer weiteren Ausführungsform umfassen die Zusammensetzungen eine Einheitsdosis an Modafinil. Vorzugsweise hat die Einheitsdosis eine feste Dosisform, und mehr bevorzugt ist sie eine Tablette. Insbesondere kann die Tablette 10, 25, 50, und vorzugsweise 100 mg an Modafinil in einer 250 mg-Tablette enthalten. In anderen Ausführungsformen kann die Tablette 200 mg an Modafinil in einer 500 mg-Tablette, 300 mg an Modafinil in einer 750 mg-Tablette und 400 mg Modafinil in einer 1000 mg-Tablette enthalten.

[0030] Tabletten können ebenfalls Dragees, Filmtabletten, magensaftresistente Tabletten, mehrfach gepresste Tabletten, Tabletten zur kontrollierten Freisetzung, Tabletten zur Auflösung, Brausetabletten oder Wangen- und sublinguale Tabletten einschließen.

[0031] Gepresste Tabletten können durch eine Anzahl von Spezifikationen einschließlich Durchmessergröße, Form, Dicke, Gewicht, Härte, Bröckeligkeit, Zerfallszeit und Auflösungsmerkmale charakterisiert werden. Die Zusammensetzungen der gegenwärtigen Erfindung haben vorzugsweise gleichartige Eigenschaften wie die Zusammensetzung von Provigil®. Die Tabletten haben vorzugsweise Gewichte, Bröckeligkeit und Auflösungs-raten in Übereinstimmung mit den USP-Standards. Die bevorzugte Härte- und Dickebereiche der Tabletten in verschiedenen Größen ist unten in der Tabelle 1 gezeigt:

Menge an Modafinil (mg)	Härte (Kp)	Dicke (Zoll)
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

[0032] Andere Aspekte der Erfindung schließen ebenfalls die Verwendung dieser Zusammensetzungen für die Behandlung einer Krankheit oder Störung bei einem Subjekt ein, welches diese benötigt, wobei dies umfasst, dem Subjekt eine therapeutisch wirksame Menge dieser Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung

zu verabreichen. Insbesondere sind die vorliegenden Zusammensetzungen bei der Behandlung von Schläfrigkeit, zur Förderung der Schlaflosigkeit, Behandlung der Parkinsonschen Krankheit, zerebraler Ischämie, Schlaganfall, Schlafapnoe, Essstörungen, Stimulation des Appetits und der Gewichtszunahme, Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung und Müdigkeit, und der Verbesserung von kognitiven Funktionsstörungen nützlich.

Beispiele

[0033] Die hier vorgestellten Materialien, Verfahren und Beispiele sind zur Veranschaulichung vorgesehen. Wenn nicht anders definiert, ist beabsichtigt, dass alle technischen und wissenschaftlichen Ausdrücke ihre nach dem Stand der Technik anerkannten Bedeutungen haben.

Beispiel 1: Formulierung einer 100 mg-Modafinil-Tablette

Bestandteile	Menge pro Tablette (mg)
Modafinil	100,0
Laktosemonohydrat, NF (Fast Flo #316)	71,75
Mikrokristalline Zellulose, NF (Avicel PH 102)	26,0
Vorgelierte Stärke, NF (Starch 1500)	27,25
Povidone K29/32, USP	13,0
Croscarmellose Natrium, NF (Ac-Di-Sol)	10,0
Magnesiumstearat, NF	2,0
Gesamtgewicht der Tablette	250,0

Beispiel 2: Formulierung einer 200 mg-Modafinil-Tablette

Bestandteile	Menge pro Tablette (mg)
Modafinil	200,0
Laktosemonohydrat, NF (Fast Flo #316)	143,5
Mikrokristalline Zellulose, NF (Avicel PH 102)	52,0
Vorgelierte Stärke, NF (Starch 1500)	54,5
Povidone K29/32, USP	26,0
Croscarmellose Natrium, NF (Ac-Di-Sol)	20,0
Magnesiumstearat, NF	4,0
Gesamtgewicht der Tablette	500,0

Beispiel 3: Großtechnische Zubereitung (250 kg) einer Modafinil-Formulierung

Schritt (a): Trockene Mixtur

[0034] Geben Sie Modafinil (100,00 kg), Laktosemonohydrat NF (71,75kg), vorgelierte Stärke NF (27,25 kg), Mikrokristalline Zellulose NF (26,00 kg), Croscarmellose Natrium NF (10,00 kg) und Povidone K29/32 USP (13,00 kg) durch ein #10-Maschensieb. Geben Sie das gesiebte Material in einen 600 Liter-Collette-Mischer. Mischen Sie für 6 Minuten bei niedriger Geschwindigkeit, ohne einen Chopper.

Schritt (b): Feuchte Granulatmischung

[0035] Geben Sie Gereinigtes Wasser USP (100,00 kg) in einen rostfreien Stahlkessel. Während des Mischens der trockenen Mischung bei niedriger Geschwindigkeit pumpen Sie das gereinigte Wasser in den Colette-Mixer mit einer Rate von 14 kg/min. Nachdem das Wasser hinzugefügt worden ist, fahren Sie fort, die feuchte Granulatmischung für 30 zusätzliche Sekunden bei niedriger Geschwindigkeit und niedrig eingestelltem Chopper zu mischen. Zusätzliches Mischen und/oder zusätzliches Wasser kann erforderlich sein, um die gewünschte Konsistenz zu erreichen. Lassen Sie die feuchte Granulatmischung aus der Colette-Schüssel in ein geeignetes Transportgefäß ab.

Schritt (c): Trocknen der feuchten Granulatmischung

[0036] Breiten Sie die feuchte Granulatmischung gleichmäßig auf 2 Trockengestellen, die mit 40-Pfund-Packpapier ausgelegt sind, aus, dass 2 Zoll in der Tiefe nicht überschritten werden. Platzieren Sie die Gestelle in G&G Dampfheizöfen. Trocknen Sie die feuchte Granulatmischung bei $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, bis ein Trocknungsgrad (L.O.D.) von 1,0-2,1% erreicht ist.

Schritt (d): Vermahlen der getrockneten Granulatmischung

[0037] Geben Sie die getrocknete Granulatmischung durch eine Fitz[®]mill mit Schneckenwellenzuführung (Modell DAS06) mit vorwärts gerichteten Messern bei mittlerer Geschwindigkeit durch ein 2A-Sieb.

Schritt (e): Mischen eines Schmiermittels

[0038] Geben Sie die getrocknete Granulatmischung vom vorherigen Schritt in einen 20 Kubikfuß-V-Ummantelung-PK-Mixer (Modell C266200). Geben Sie Magnesiumstearat NF (2,00 kg) durch ein 10-Maschensieb in einen sachgerecht vorbereiteten Behälter. Geben Sie ungefähr die Hälfte des Magnesiumstearats an jede Seite im PK-Mixer und mixen Sie für 5 Minuten.

Schritt (f): Kompression in Tabletten

[0039] Geben Sie die gemischte Granulatmischung vom vorherigen Schritt in die Kikusui-Tablettenpresse zur Kompression in kapselförmige Tabletten. Die Kompressionsausrüstung kann so ausgestattet sein, um eine 100 mg-Tablette ($0,496 \times 0,218$ Zoll), eine 200 mg-Tablette ($0,625 \times 0,275$ Zoll, zweigeteilt), eine 300 mg-Tablette ($0,715 \times 0,315$ Zoll) und eine 400 mg-Tablette ($0,750 \times 0,330$ Zoll) zu bearbeiten.

Alternativer Schritt (f): Abfüllung in Kapseln

[0040] Geben Sie die gemischte Granulatmischung vom vorherigen Schritt in die H & K 400 Maschine, um die geeignete Kapselgröße abzufüllen.

Beispiel 4: Formulierung von Modafinil Kapseln

Bestandteile	Menge pro Kapsel (mg)				
Modafinil	12,5	25,0	50,0	100,0	200,0
Laktose-monohydrat, NF	99,38	86,88	61,88	11,88	23,75
<u>Povidone K90 D, USP</u>	6,25	6,25	6,25	6,25	12,5
Croscarmellose Natrium, NF (Ac-Di-Sol®)	6,25	6,25	6,25	6,25	12,5
Magnesiumstearat, NF	0,625	0,625	0,625	0,625	1,25
Gesamtgewicht der Kapsel	125,0	125,0	125,0	125,0	250,0

[0041] Obwohl die vorliegende Erfindung in bemerkenswertem Detail beschrieben worden ist, wird der Fachmann anerkennen, dass zahlreiche Änderungen und Modifikationen bei den Ausführungsformen und den bevorzugten Ausführungsformen vorgenommen werden können.

Patentansprüche

1. Tablette, umfassend:

30 bis 50 Gew.-% der Tablette an Modafinil,
 25 bis 35 Gew.-% der Tablette eines Lactosemonohydrat-Verdünnungsmittels,
 5 bis 15 Gew.-% eines mikrokristallinen Cellulose-Verdünnungsmittels,
 5 bis 15 Gew.-% der Tablette eines vorgelatinierten Stärke-Abbaumittels,
 1 bis 10 Gew.-% der Tablette eines vernetzten Natriumcarboxymethylcellulose-Abbaumittels,
 1 bis 10 Gew.-% der Tablette eines Polyvinylpyrrolidon-Bindemittels und
 0,2 bis 2,0 Gew.-% der Tablette an Magnesiumstearat-Gleitmittel,
 mit der Maßgabe, daß die Tablette kein Magnesiumsilikat oder Talk beinhaltet.

2. Tablette nach Anspruch 1, wobei das Lactosemonohydrat Fast Flo® #316 ist, die mikrokristalline Cellulose Avicel® PH 102 ist, die vorgelatinierte Stärke Stärke 1500® ist, die vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose Ac-Di-Sol® ist und das Polyvinylpyrrolidon Povidon K-29/32 ist.

3. Tablette nach Anspruch 2, wobei das Modafinil etwa 40,0 Gew.-% der Tablette ausmacht, Fast Flo® #316 etwa 28,7% ausmacht, das Avicel® PH 102 etwa 10,4% ausmacht, die Stärke 1500® etwa 10,9% ausmacht, das Ac-Di-Sol® etwa 4% ausmacht, das Povidon K-29/32 etwa 5,2% ausmacht und das Magnesiumstearat etwa 0,8% ausmacht.

4. Tablette nach Anspruch 1, wobei das Tablettengewicht etwa 250 mg beträgt.

5. Tablette nach Anspruch 4, welche etwa 100 mg Modafinil umfaßt.

6. Tablette nach Anspruch 1, wobei das Tablettengewicht etwa 500 mg beträgt.

7. Tablette nach Anspruch 6, welche etwa 200 mg Modafinil umfaßt.

8. Verwendung einer Tablette nach einem vorhergehenden Anspruch in der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Schläfrigkeit, die Förderung von Wachsamkeit, die Behandlung von Parkinson-Krankheit, zerebraler Ischämie, Schlaganfall, Schlaf-Atemstillständen, Eßstörungen, die Stimulation von Appetit und Gewichtszunahme, die Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung und Müdigkeit, und die Verbesserung von kognitiver Fehlfunktion.

9. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei das Modafinil das linksdrehende Isomer von Modafinil ist.

10. Verwendung nach Anspruch 8, wobei das Modafinil das linksdrehende Isomer von Modafinil ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen