



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 113539

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 09665	(72) Винахідник(и):	Лебон Крістоф (FR), Сюплі Паскаль (FR), Лебьоф Фабріс (FR), Янг Дженніфер (FR), Дешамп Франц (FR)
(22) Дата подання заявки:	25.02.2013	(73) Власник(и):	ДЕБРЕЖА Е АССОСЬЕ ФАРМА, 79 rue de Miromesnil, F-75008 Paris, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.02.2017	(74) Представник:	Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	12/00580	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2007013962 A2, 01.02.2007 US 2006024370 A1, 02.02.2006 US 2007275057 A1, 29.11.2007 US 5618845 A, 08.04.1997
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	28.02.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	FR		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.10.2014, Бюл.№ 20		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.02.2017, Бюл.№ 3		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/FR2013/000051, 25.02.2013		

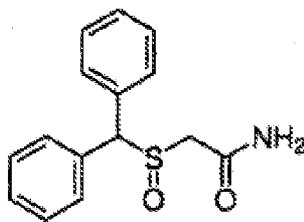
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ МОДАФІНІЛУ, ОДЕРЖУВАНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід належить до способу одержання фармацевтичної композиції, який включає розчинення (S)-модафінілу в плинному середовищі в надкритичному стані і, після розширення цього плинного середовища, виділення (S)-модафінілу абсорбуванням поверхнею інертної основи, яка надається у вигляді гранул.

UA 113539 C2

Модафініл являє собою 2-[(дифенілметил)сульфініл]ацетамід та має молекулярну формулу $C_{15}H_{15}NO_2S$ й структурну формулу:



Бензгідрилсульфінільні похідні були розроблені 1970 року у Франції фармацевтичними лабораторіями Лафон (Lafon). Адрафініл (adrafinil) випробували для лікування нарколепсії 1986 року, і відмовились від нього через проблеми з боку шлунково-кишкової системи, висипні явища і значні шкірні алергії. Модафініл являє собою лікарський препарат, який справляє пробуджувальну дію і який знаходить застосування в Європі з 1992 року. Він справляє прискорену пробуджувальну дію і підвищує рівні денної настороженості і, завдяки цьому, сьогодні його призначають для лікування нарколепсії. Механізм дії повністю не визначений, але він залучає інгібування повторного поглинання норадреналіну в снодійних ядрах преоптичного вентролатерального ядра. Він також справляє агоністичний ефект на альфа-1-адренергічні рецептори, позитивно впливає на глутаматергічну передачу, є зв'язаним з носієм дофаміну і зменшує його повторне поглинання.

Цей лікарський препарат наявний на ринку під назвами Модіодал (Modiodal), Провігіл (Provigil) і Алертек (Alertec). Доза для введення коливається в межах від 100 мг один раз на добу до 200 мг двічі на добу, період напіввиведення у людей становить близько 14 год.

Модафініл одержують в рацемічній формі, яка має хіральний центр, який по суті являє собою атом сірки; проте можливі два оптично активні ізомери: правообертальний енантіомер і лівообертальна форма, обидві ці форми а пріорі присутні в рацемічній формі в рівних кількостях.

Обидва енантіомери мають однакову фармакологічну активність в організмі тварин. Проте період напіввиведення лівообертального енантіомеру (R) у людей дорівнює 10-14 год., а період напіввиведення правообертального енантіомеру (S) становить 3-4 год. [див. Wong et al., J.Clin. pharmacol., 39:30-40 (1999); Wong et al., J.Clin. pharmacol., 39: 281-288(1999); Robertson et al., Clin. Pharmacokinet., 42: 123-137 (2003)].

Після введення, (R)-енантіомер матиме більшу AUC, порівняно з рацемічною формою, і меншу мінливість рівнів у плазмі.

Модафініл застосовують як лікарський засіб для лікування надмірної денної сонливості, пов'язаної з нарколепсією, яка супроводжується каталепсією або яка не супроводжується каталепсією. Надмірна денна сонливість характеризується труднощами підтримання стану неспання і збільшенням кількості випадків засинання в невідповідні моменти. Рекомендована початкова доза 200 мг на добу вводиться одноразово вранці або дворазово вранці й опівдні, відповідно до реакції пацієнта. Для пацієнтів, які мають недостатню реакцію, дози можуть бути збільшені до 600 мг.

Проблема, пов'язана із застосуванням доступних наразі комерційних форм, полягає в тому, що ефект модафінілу триває далеко за межами періоду, бажаного пацієнтами, і природа цієї залишкової настороженості, врешті-решт, порушує цикл нормального сну і може навіть викликати безсоння.

Модафініл також успішно застосовують у дітей при лікуванні ADHD (СДУГ, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю).

У всіх цих патологіях спостерігається значна мінливість клінічних ознак, що вказує на необхідність індивідуального терапевтичного підходу.

Мета цього винаходу полягає в наданні пацієнту нової пероральної лікарської форми (S)-модафінілу, яка має підвищену біодоступність порівняно з рацемічною формою і скорочену тривалість дії.

Однією із задач цього винаходу також є надання композиції, здатної задовольнити високу міжіндивідуальну змінність і, отже, надати гомотетичну композицію, що забезпечує можливість легкого регулювання введеної дози.

Енша задача цього винаходу полягає в наданні пацієнту терапевтичної композиції, що забезпечує досягнення дуже швидкого терапевтичного ефекту порівняно з рацемічною формою і з (S)-енантіомером при введенні поодиночі.

Отже, цей винахід має відношення до пероральних терапевтичних форм (S)-модафінілу, який надається у вигляді таблеток, саше або у формі желатинових капсул з дозами активного інгредієнта – (S)-модафінілу – у межах від 25 мг до 200 мг, а за варіантом, якому віддають

перевагу, від 50 мг до 100 мг.

Композиції, розкриті в цьому описі, є гомотетичними і, отже, є ідентичними, незалежно від доз, введених пацієнту, що сприяє зниженню суттєвої мінливості, як описано вище.

Описані нижче композиції спеціально розроблені так, щоб досягати дуже швидкого *in vitro* розчинення, принаймні більшого ніж одержують з формою, наявною на ринку; для цього спеціально розробили дискримінаційний метод розчинення, який забезпечує можливість вибору наповнювачів і способів одержання.

Відомо багато композиції модафінілу, призначених для перорального введення. Так, у патенті США а 7,297,346 розкрита композиція на основі модафінілу, яка містить лактозу, кукурудзяний крохмаль, силікат магнію, натрію кроскармелозу, PVP (полівінілпіролідон), тальк і стеарат магнію.

У цій композиції модафініл використаний в рацемічній формі, а сама композиція відповідає композиції Провігил (Provigil), наявній на ринку.

У US а RE37516 описані фармацевтичні композиції, в яких використані частинки з точно визначеним розміром зерна, зокрема композиції, в яких 95 % частинок мають розмір менше 200 мкм. Як описано в цьому документі, одержаний фармакологічний ефект безпосередньо пов'язаний з кінцевим розміром частинок активного інгредієнта і залежить від розміру цих частинок. Також в цьому документі зазначено, що частинки з певним розміром зерна одержують багаторазовим послідовним подрібненням і просіюванням. Ці операції є тривалими, виснажливими, і їх важко економічно адаптувати до реального промислового виробництва. У способі виготовлення композиції, що є метою цього винаходу, використаний зовсім інший підхід – описаний нижче так званий метод надкритичного плинного середовища.

Ряд патентів US 6,919,378, US 6,489,363 і EP 1 562 572 B1 спрямовані на введення переважно неводних розчинів, перелік яких є дуже широким: розчини, які містять суміш двох або більше речовин, ці розчини можуть знаходитись у формі твердої речовини, диспергованої в рідині, твердому або напівтвердому середовищі. Так, в EP 1 562 572 описана тверда дисперсія, яка містить щонайменше одну тверду основу, і ця основа належить до сімейства ПЕГ з молекулярною масою в діапазоні від 3000 дальтон до 8000 дальтон, за виключенням ПЕГ 400.

У патенті США а 6,919,378 описані неводні композиції. У патенті США а 6,489,363 описана фармацевтична композиція, яка містить модафініл в розчині, переважно неводному розчині, але заявлені також і водні композиції.

У заявці на патент США 2007/0275057 описана пероральна композиція, яка містить один або більше фармацевтичний(-их) наповнювач(-ів), в якому(-их) щонайменше 65 % частинок модафінілу мають діаметр понад 220 мкм. У композиції, до якої має відношення цей винахід, (S)-модафініл розчиняють в надкритичному плинному середовищі, після чого кристалізують на певній основі після розширення згаданого середовища. За цим методом, розмір одержаних частинок (S)-модафінілу становить порядку одного мікрона.

У EP 1 542 666 описана фармацевтична композиція, яка містить щонайменше дві сукупності частинок модафінілу з обмеженими діапазонами розмірів, причому деякі з цих діапазонів виключені з кінцевої фармацевтичної композиції. Це передбачає з точки зору виробництва кілька стадій розділення та перевірки розміру зерна й являє собою довгий і важкий процес.

У заявці на патент US 2004/0121003 описаний спосіб одержання суміші активного інгредієнта і щонайменше одного наповнювача із середнім розміром частинок від 10 мкм до 500 мкм. Для підтримування розміру й форми окремих частинок цю суміш подрібнюють (повітряно-струмінний помел).

Міжнародна заявка WO 2008/008879 має відношення до композицій з наночастинок, причому ці композиції містять модафініл або одну з його солей, і щонайменше одну поверхнево-стабілізувальну речовину, абсорбовану тими ж самими наночастинами. Середній розмір згаданих частинок становить щонайменше 2000 нм. У композиціях за цим винаходом активний інгредієнт розчиняється в надкритичному плинному середовищі, після чого абсорбується основою.

Наведені нижче факти повніше пояснюють цей винахід.

Модафініл має вигляд кристалічного порошку білого кольору, практично нерозчинний у воді й частково розчинний у метанолі та ацетоні. Наслідком цього є низька біодоступність модафінілу, яка, за оцінками, становить близько 40 %. Оскільки розчинність модафінілу є занадто низькою, абсолютну біодоступність визначити неможливо.

Отже, метою було поліпшення розчинності модафінілу, зокрема, і це є однією з задач цього винаходу, розчинність модафінілу була досліджена в надкритичних плинних середовищах.

З-посеред таких надкритичних плинних середовищ можна зазначити CO₂: технологія надкритичного CO₂ базується на розчинній здатності CO₂, яка може модулюватись за

бажанням, залежно від тиску і температури, застосовуваних до нього.

У надкритичному стані (більше 74 бар та 31 °C) CO₂ має дуже специфічні властивості. Одержане плинне середовище характеризується високою проникною здатністю (порядку дифузійної здатності газів), яка надає йому хорошу здатність до дифузії, а також високою

густиною, яка надає йому значну транспортну та екстракційну здатність. Спосіб екстракції надкритичним CO₂ працює в замкнутому контурі. Цей контур включає нагнітальні агрегати (насоси) і блок регулювання температури (теплообмінники) для переведення параметрів CO₂ вище критичної точки.

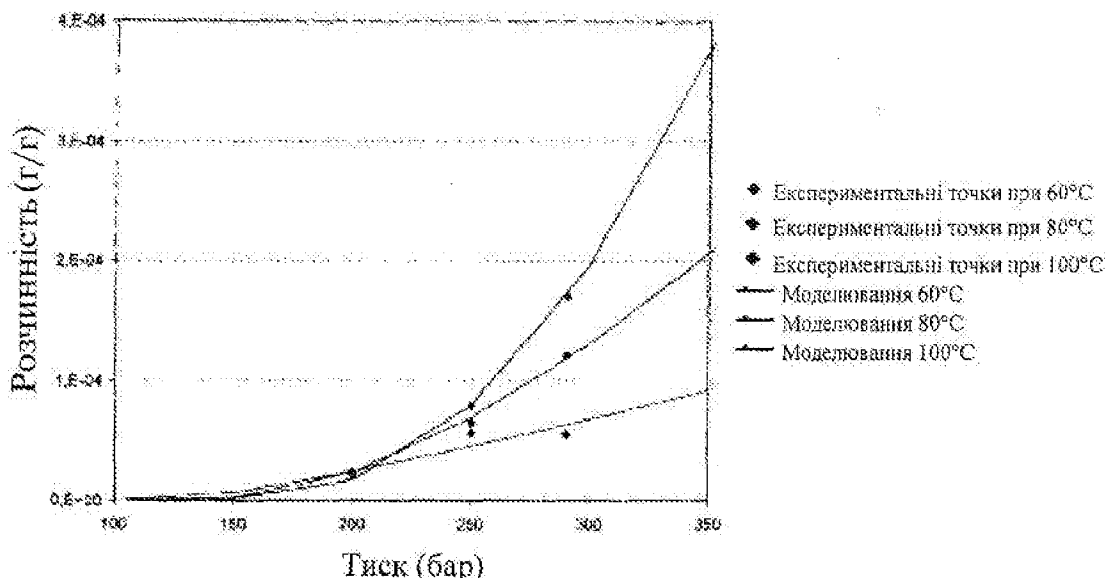
Продукт, що підлягає обробці, поміщають в екстрактор, який перетинається потоком надкритичного CO₂. Молекули, які розчиняються в надкритичному CO₂, тобто, екстрагуються, являють собою не дуже полярні структури з низькою молекулярною масою.

Надкритичне плинне середовище має певні переваги порівняно з рідким середовищем:

- високий коефіцієнт дифузії та низький коефіцієнт в'язкості;
- відсутність поверхневого натягу, що збільшує проникну здатність надкритичного плинного середовища.

Надкритичне плинне середовище має ще одну перевагу в порівнянні з іншими розчинниками: його розчинність змінюється в залежності від зміни температури або тиску. Отже, можна створити умови, за яких це середовище є розчинником для певних речовин у цей момент і не є таким у наступний момент. Це полегшує відновлення речовини, яка була розчинена.

Отже, встановлено, що модафініл має прийнятну розчинність у CO₂, як показано на Фігурі, наведеній нижче.



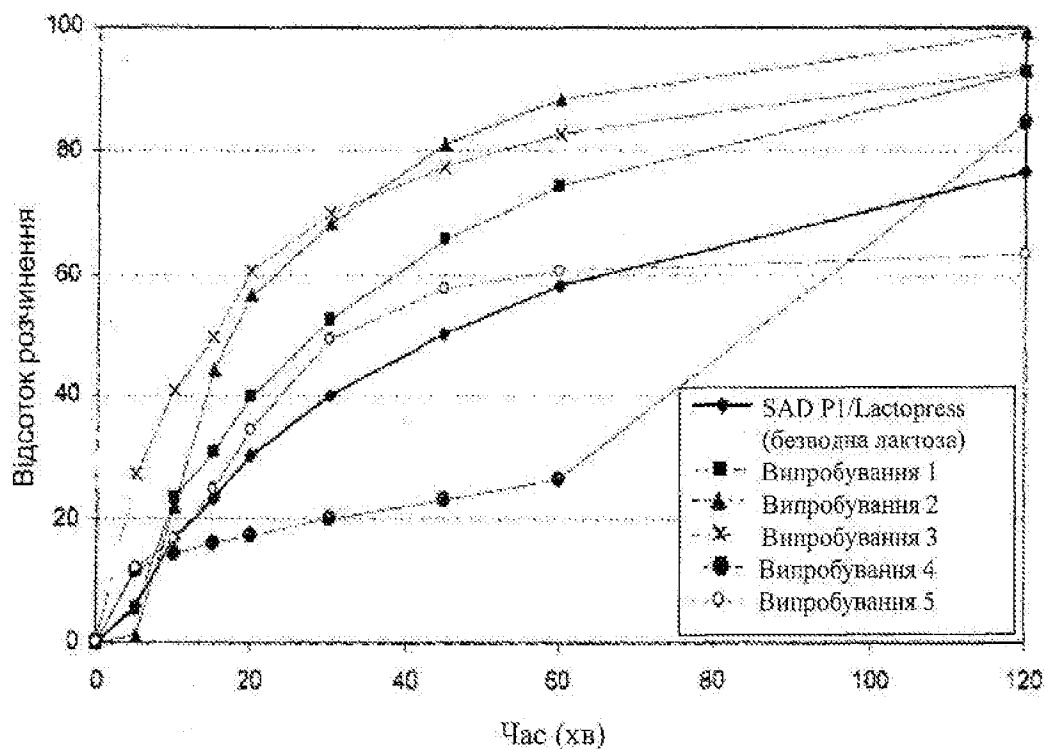
У подальшому здійснили спробу розпилення розчиненого активного інгредієнта на інертну основу, щоб мати гранули, що складаються із вказаної основи, на поверхні якої були абсорбовані частинки модафінілу, одержані за вищезгаданим способом. Розмір зерен цих частинок, а також їх кристалічна форма були піддані ретельному вивченню.

Було проведено декілька досліджень, спочатку як основу використовували безводну лактозу.

Зміною параметрів (температури екстрагування й тиску, температури попереднього розширення, тиску розширення, процентного вмісту рідкого CO₂) були одержані різні зразки.

При вивченні одержаних кристалічних форм порошків методом диференціального термічного аналізу або рентгенографічним методом, і при порівнянні цих даних з даними, наведеними в літературі, дійшли висновку, що профілі є ідентичними й відповідають безводній лактозі та формі IV рацемічного модафінілу.

Після цього розчини вивчали засобами високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), барабани 50 об/хв; розчинне середовище 0,1 н. розчин HCl; температура бані 37 °C; об'єм 450 мл; експериментальний зразок еквівалентний приблизно 50 мг (S)-модафінілу; композиції вносять в желатинові капсули розміру 000 (2 желатинові капсули). Одержані результати представлені на наведеній нижче фігурі:



Спостерігається підвищення ступеню розчинення *in vitro* в порівнянні з сумішшю (SAD P1/lactopress) окремо.

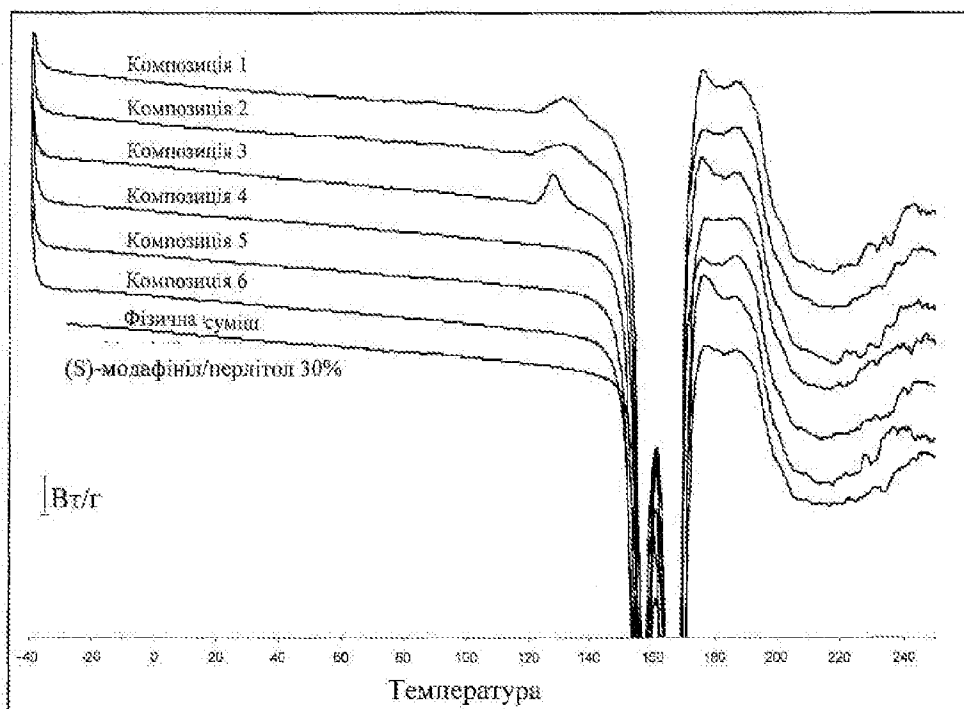
Після цього змінювали різні параметри:

- змінювали основу на маніт,
- підвищували рівень навантаження до 30 % активного інгредієнта,
- використовували (S)-модафініл,
- використовували розчинник, відмінний від CO₂, зокрема тетрафтороетан, конкретніше, 1,1,1,2-тетрафтороетан.

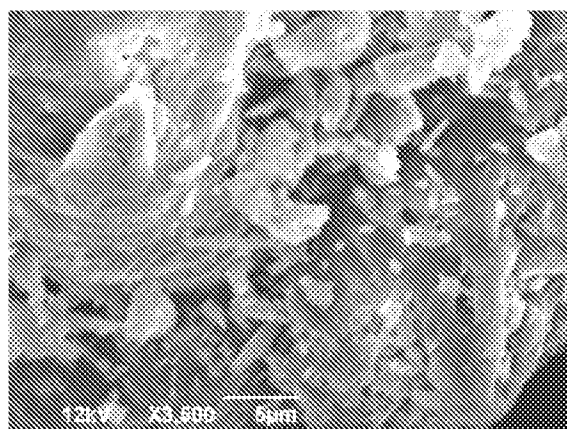
У наведеній нижче таблиці представлені результати у разі використання (S)-модафінілу і маніту (замість безводної лактози), рівень навантаження підвищений до приблизно 30 %.

Випробування	Кількість екстрагованого модафінілу (г)	Розчинність (г/г)	Кількість зібраної композиції (г)	Вихід (%)	Теоретичні рівні навантаження (%)
Композиції, одержані з надкритичним CO ₂					
Композиція 1	10,0	1,0,E-04	29,54	96	32,65
Композиція 2	9,5	9,3,E-05	29,40	98	31,52
Композиція 3	9,7	9,9,E-05	29,62	98	32,18
Композиції, одержані з тетрафтороетаном					
Композиція 4	11,4	2,5,E-04	28,81	86	31,38
Композиція 5	11,5	1,9,E-04	26,68	80	31,66
Композиція 6	11,5	2,7,E-04	30,36	91	34,27

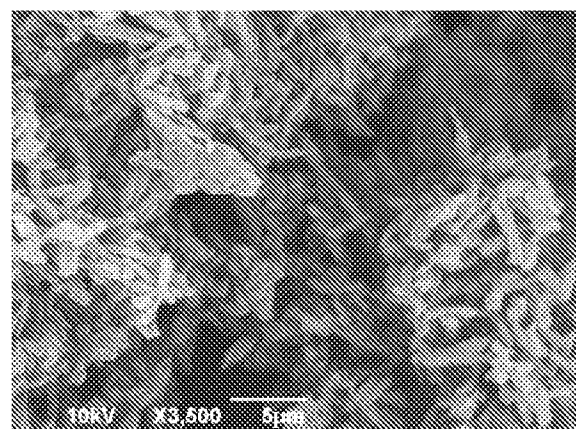
Наведені нижче криві ілюструють порівняння профілів DSC (диференційна сканувальна калориметрія) композицій типу (S)-модафініл/маніт, одержаних з використанням надкритичного CO₂ або тетрафтороетану, з еталонною фізичною сумішшю. Методика одержання модафінілу, що входить до складу цих композицій, відповідає наведений в міжнародній заявці WO 2010/112702.



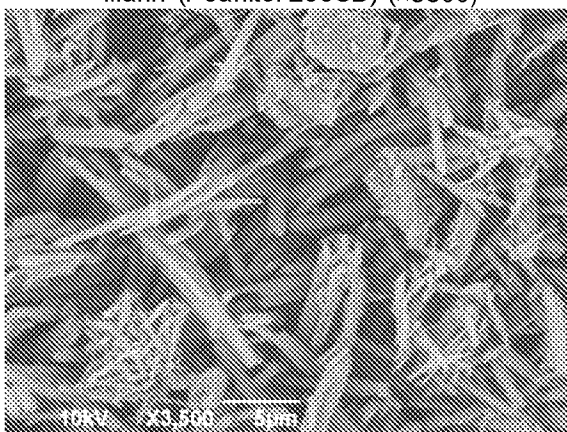
5 Ез застосуванням растрового електронного мікроскопа (SEM) були одержані різні мікрофотографії частинок (S)-модафінілу 30 % композицій (S)-модафінілу/маніту, ці мікрофотографії представлені нижче, Зразок 2 одержали з використанням CO₂ як надкритичного розчинника, а Зразок 4 одержали з використанням тетрафтороетану.



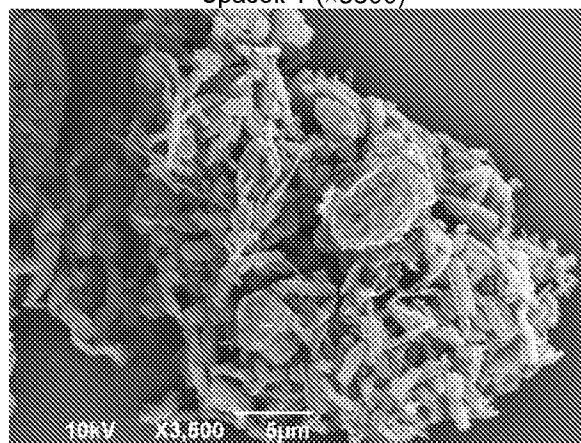
маніт (Pearlitol 200SD) (×3500)



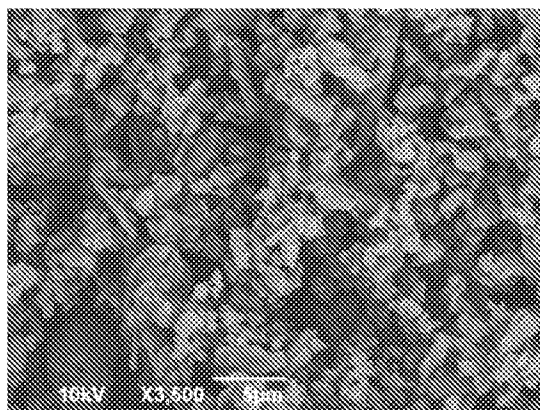
Зразок 1 (×3500)



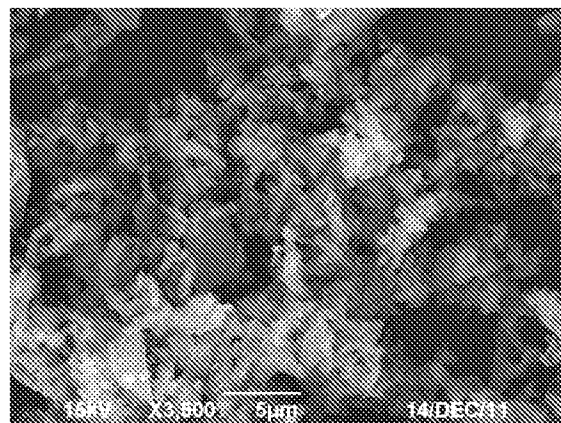
Зразок 2 (×3500)



Зразок 3 (×3500)



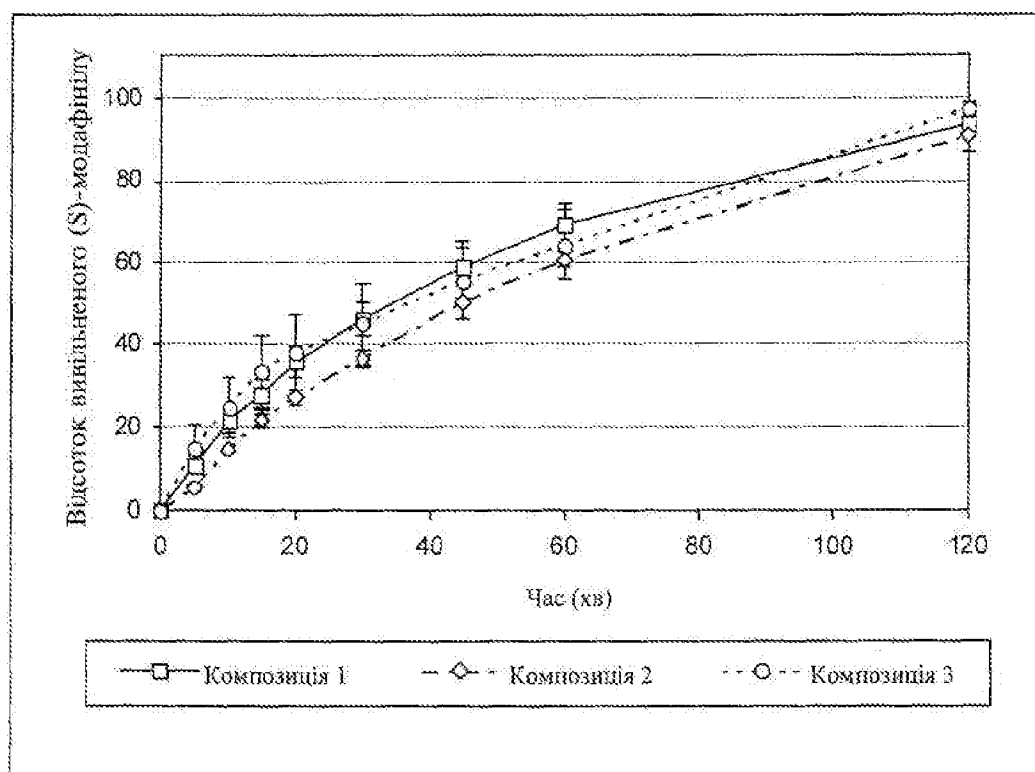
Зразок 4 (×3500)

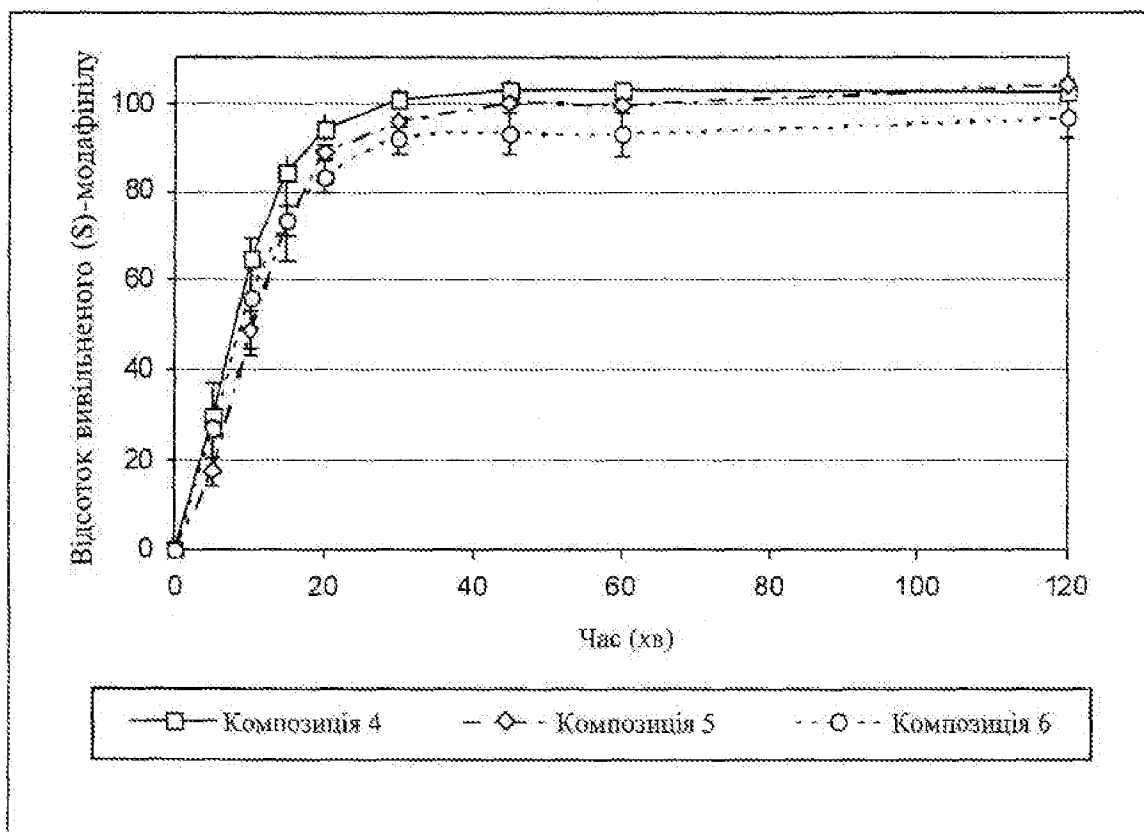


Зразок 5 (×3500)

Наведені нижче фігури послідовно ілюструють порівняння кінетики розчинення 30 % композицій (S)-модафінілу/маніту, одержаних з використанням надкритичного CO₂ (середовище 0,1 н. розчин HCl) – Зразок 2 – і з використанням тетрафтороетану – Зразок 4.

5





Не зважаючи на зміну наповнювача, одержані результати підтверджують результати, одержані в ході попередніх досліджень цих композицій:

- 5 - одержані композиції однакового титру з хорошою ефективністю захоплення частинок (S)-модафінілу;
- профілі DSC подібні до профілей композицій, одержаних за аналогічних робочих умов під час попередніх випробувань;
- результати дослідження композицій за допомогою SEM свідчать про кристалізацію (S)-модафінілу у вигляді частинок розміром порядку одного мікрметра;
- 10 - кінетика розчинення є відтворюваною для композицій обох типів і співпадає з результатами, одержаними раніше. Швидкість розчинення композицій з надкритичним CO₂ є досить повільною. Композиції з тетрафтороетаном мають більш швидкий профіль розчинення.

Композиціям, одержаним раніше, була надана форма таблеток з дозою 2 мг (S)-модафінілу, ці таблетки призначені для введення паціюкам під час проведення фармакокінетичного дослідження.

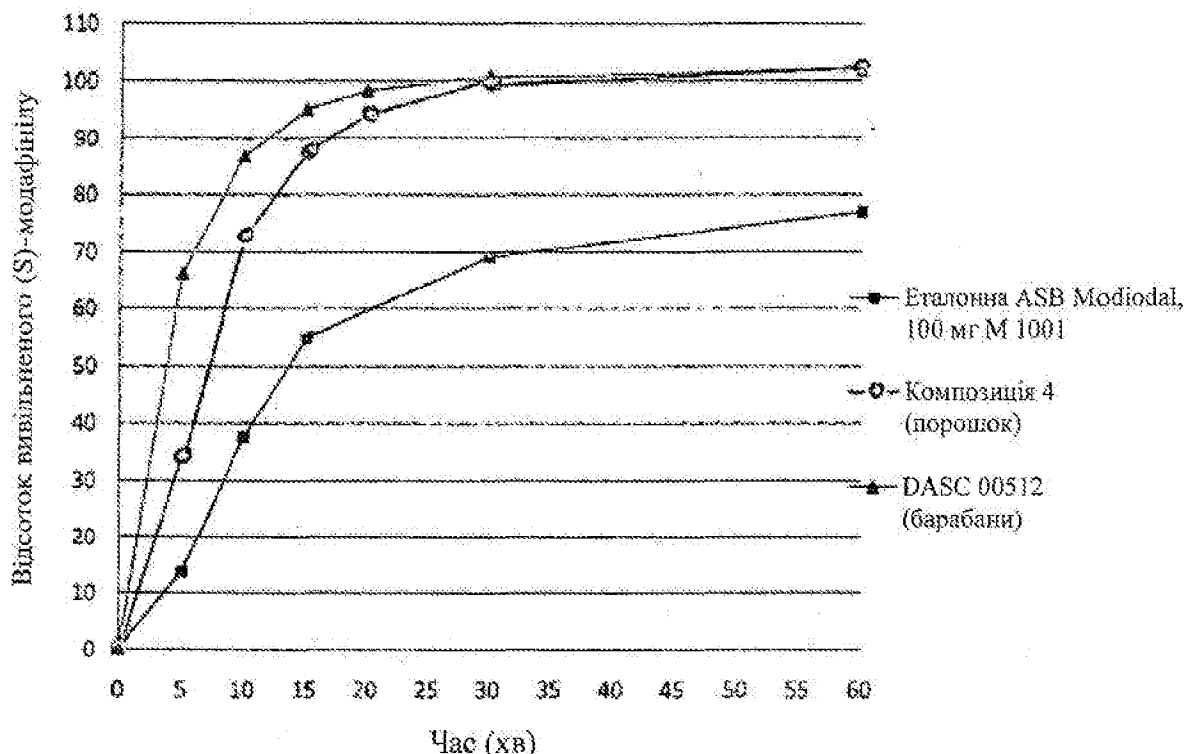
Використаний метод полягає в наступному:

- після зважування кожного з компонентів у змішувач послідовно вводять наповнювачі в порядку збільшення маси;
- 20 - після цього суміш просівають для видалення можливих скупчень;
- одержану суміш ущільнюють і калібрують на сітці з чарунком 1,25 мм при 250 об/хв;
- далі здійснюють пресування на пресі SVIAC.

Композиція DASC00512:

Вихідні матеріали	г	%
Зразок 4	5,000	55,64
Aerosil 200	1,250	13,91
PVP XL	0,358	3,99
PVP K30	0,765	8,51
Pearlitol 400 DC	1,523	16,95
Стеарат магнію	0,090	1,00
РАЗОМ	8,987	100,00

На наведеній нижче фігурі представлені результати розчинення, де порівнюються Modiodal, Композиція 4 (порошок) і зразок DASC 00512 (таблетки, розчинені в барабанах).



5

Підтверджено, що композиція (S)-модафінілу, одержана за методом надкритичного плинного середовища, забезпечує як дуже швидке вивільнення (менше 1 год.), так і ефект з обмеженою тривалістю (від 3 год. до 4 год.): саме ця подвійна ознака робить композицію за цим винаходом цікавою.

10

Згадана композиція складається з гранул, наприклад, маніту або безводної лактози, що утворюють основу, або будь-якої іншої інертної основи, поверхня якої абсорбує частинки (S)-модафінілу, одержані за технологією надкритичного плинного середовища.

15

За варіантом, якому віддають перевагу, одержані таблетки цієї композиції будуть містити дозу (S)-модафінілу в межах від 25 мг до 200 мг, за варіантом, якому віддають більшу перевагу, від 50 мг до 100 мг. Вищезгадана властивість забезпечує використання цих таблеток, коли споживач потребує підвищеної настороженості в короткостроковій перспективі, тобто дуже швидко (менше однієї години) протягом короткотривалого періоду часу (наприклад, від 3 год. до 4 год.).

20

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, який **відрізняється** тим, що включає розчинення (S)-модафінілу в плинному середовищі в надкритичному стані і, після розширення цього плинного середовища, виділення (S)-модафінілу абсорбуванням поверхнею інертної основи, яка надається у вигляді гранул.

25

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що згаданим надкритичним плинним середовищем є CO₂.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що згаданим надкритичним плинним середовищем є тетрафтороетан.

30

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що згаданою основою є маніт.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що згаданою основою є безводна лактоза.

6. Фармацевтична композиція, одержана за способом за будь-яким з пп. 1-5.

7. Фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що їй надана пероральна форма.

35

8. Фармацевтична композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що згадана пероральна форма містить від 25 до 200 мг (S)-модафінілу.

9. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що згадана пероральна форма містить від 50 до 100 мг (S)-модафінілу.

10. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 7-9, яка **відрізняється** тим, що згадана пероральна форма являє собою таблетку.

5

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601