



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102875430 A

(43) 申请公布日 2013. 01. 16

(21) 申请号 201210395554. 7 *A61P 9/10* (2006. 01)
(22) 申请日 2003. 08. 08 *A61P 25/18* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61P 25/24* (2006. 01)
60/402, 064 2002. 08. 09 US *A61P 25/00* (2006. 01)
10/635, 445 2003. 08. 07 US *A61P 39/00* (2006. 01)
(62) 分案原申请数据 *A61P 1/14* (2006. 01)
03819085. 0 2003. 08. 08 *A61P 25/16* (2006. 01)
(71) 申请人 塞弗伦法国公司
地址 法国迈松阿尔福
(72) 发明人 M·布罗夸尔 L·克沃斯尔
A·弗莱德曼 G·柯库艾尔
F·茂莱特
(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038
代理人 吴宗颐

(51) Int. Cl.
C07C 317/44 (2006. 01)
C07C 315/06 (2006. 01)
A61K 31/165 (2006. 01)
A61P 25/20 (2006. 01)
A61P 25/28 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 27 页 附图 13 页

(54) 发明名称

莫达非尼多晶型

(57) 摘要

本发明涉及莫达非尼多晶型, 其制备方法, 与莫达非尼多晶型有关的药物组合物和治疗方法。

1. 一种莫达非尼多晶型,被称为 CRL 40476 IV 型,其产生包含晶面 d- 间距为 13.1、6.57、3.95 (Å) 的粉末 X 射线衍射图案。
2. 权利要求 1 的莫达非尼多晶型,其产生晶面 d- 间距为 14.6、13.1、8.60、6.57、6.30、5.44、5.21、4.85、4.41、4.29、4.14、4.03、3.95、3.87、3.59、3.386、3.284、3.245、3.138 (Å) 的粉末 X 射线衍射图案。
3. 通过溶剂合物形成法高纯度地制备莫达非尼多晶型 CRL 40476IV 型的方法,包括:
 - i) 将任意物理形式的莫达非尼溶解于溶剂中,该溶剂选自乙腈、四氢呋喃、氯仿和二噁烷或其混合物;和
 - ii) 从该溶剂中结晶莫达非尼溶剂合物。
4. 根据权利要求 3 的方法,包括:
 - i) 从如下溶剂中制备莫达非尼溶剂合物,该溶剂选自四氢呋喃、氯仿、二噁烷及其混合物;和
 - ii) 使该莫达非尼溶剂合物去溶剂化以获得 CRL 40476 IV 型。
5. 通过直接结晶法高纯度地制备 CRL 40476 IV 型的方法,包括:
 - i) 将莫达非尼溶解于甲醇中;
 - i i) 通过在不搅拌的情况下,以 50/50 至 90/10 (v/v) 向甲醇溶液中加入一定体积的水,从所述溶剂中结晶莫达非尼;和
 - iii) 分离该溶剂,获得 CRL 40476 IV 型。
6. 一种药物组合物,其含有与药学可接受的载体结合的权利要求 1 或 2 的莫达非尼多晶型。
7. 根据权利要求 6 的药物组合物,其中输送系统选自片剂、胶囊、粉末、丸剂、冻干剂、液体或凝胶。
8. 根据权利要求 7 的药物组合物,其中输送系统是片剂、胶囊、冻干剂、液体或凝胶。
9. 根据权利要求 7 或 8 的药物组合物,其中所述液体是混悬液或乳剂。
10. 有效量的根据权利要求 1 或 2 的莫达非尼多晶型在制备用于治疗疾病和障碍的药物中的用途,所述疾病和障碍包括:睡眠障碍;中枢神经系统障碍;保护脑组织免于局部缺血;警醒症;厌倦和疲劳;抑郁症;精神分裂症;轮班工作,时间延迟,时差综合征;以及食物行为障碍,其中莫达非尼作为食欲刺激剂发挥作用,在低剂量下刺激认知功能。
11. 根据权利要求 10 的用途,其中所述睡眠障碍为睡眠过度、睡眠性呼吸暂停,与疾病有关的过度睡眠、阻塞性睡眠呼吸暂停、或发作性睡病。
12. 根据权利要求 11 的用途,其中所述睡眠过度为特发性睡眠增多症、或施用吗啡类镇痛药缓解重度痛的癌症患者的睡眠增多。
13. 根据权利要求 11 的用途,其中所述发作性睡病为嗜睡、过度睡眠、或与发作性睡病有关的过度睡眠。
14. 根据权利要求 10 的用途,其中所述中枢神经系统障碍为帕金森病。
15. 根据权利要求 10 的用途,其中所述警醒症为与斯太纳特氏病有关的警醒症或注意力障碍。
16. 根据权利要求 15 的用途,其中所述注意力障碍为与活动过度有关的注意力障碍。

17. 根据权利要求 10 的用途,其中所述厌倦和疲劳是与多发性硬化症和其它神经变性疾病有关的厌倦和疲劳。

18. 根据权利要求 10 的用途,其中所述抑郁症是与日光暗淡或日落有关的抑郁情绪。

19. CRL 40476 IV 型在制备药物中的用途,该药物用于治疗人类的已知对莫达非尼有反应的疾病或障碍,其中施用的 CRL 40476 IV 型的剂量比通常用于治疗该疾病或障碍的 CRL 40476 I 型的剂量低 5% -50%。

20. 根据权利要求 19 的用途,其中 CRL 40476 IV 型的剂量比通常用于治疗该疾病或障碍的 CRL 40476 I 型的剂量低 10% -30%。

21. 根据权利要求 20 的用途,其中 CRL 40476 IV 型的剂量比通常用于治疗该疾病或障碍的 CRL 40476 I 型的剂量低 15% -25%。

22. 根据权利要求 21 的用途,其中 CRL 40476 IV 型的剂量比通常用于治疗该疾病或障碍的 CRL 40476 I 型的剂量低 20%。

莫达非尼多晶型

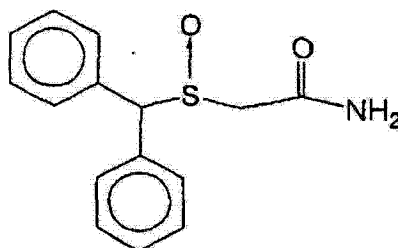
[0001] 本申请是同名发明名称的中国专利申请第 200910203850.0 号的分案申请,原案国际申请号为 PCT/IB2003/003215,国际申请日为 2003 年 8 月 8 日。

[0002] 本发明涉及莫达非尼(modafinil)多晶型,其制备方法,与莫达非尼多晶型有关的药物组合物 and 治疗方法。

[0003] 发明背景

[0004] 通式 1 的莫达非尼($C_{15}H_{15}NO_2S$),2-(二苯甲基亚磺酰基)乙酰胺,或 2-[(二苯甲基)亚磺酰基]乙酰胺,是一种具有促醒活性的合成乙酰胺衍生物,其结构已经在美国专利号 4,177,290(“290 专利”)中描述,它的外消旋物已经被美国食品药品监督管理局批准用于发作性睡病的治疗。

[0005]



[0006] 通式 (1)

[0007] 290 专利描述了一种制备外消旋混合物的方法。美国专利号 4,927,855 进一步描述了一种制备左旋异构体的方法(均在此引用作为参考)。

[0008] 莫达非尼曾经被描述为在小鼠中具有引人注意的神经精神药理学能力的一种化合物(美国专利号 4,177,290)。莫达非尼也诱导猴子的夜间活动明显增多(Y. Duteil 等人, Eur. J. Pharmacol., 1990 ;180 :49)。莫达非尼已经在人体中成功检验了对特发性睡眠增多症和发作性睡病的治疗(Bastuji 等人, Prog. Neuropsych. Biol. Psych., 1988 ;12 :695)。

[0009] 莫达非尼也曾经被描述为对中枢神经系统有活性的一种药物,以及在治疗帕金森病(美国专利号 5,180,745)、保护大脑组织免于局部缺血(美国专利号 5,391,576)、治疗大小便失禁(美国专利号 5,401,776)、治疗睡眠性呼吸暂停和中枢来源疾病(美国专利号 5,612,379)中有一种有用的一种药物。

[0010] 美国专利号 37,516 描述了确定的颗粒大小不到约 200 微米的莫达非尼制品,它比含有高比例较大颗粒的制品更有效、更安全。

[0011] 除此之外,涉及作为外消旋物的莫达非尼的这些专利,美国专利号 4,927,855,也公开了左旋异构体治疗抑郁症和阿耳茨海默氏病患者所患疾病的用途。

[0012] 在最近的专利申请中公开了与莫达非尼外消旋物有关的另外一些治疗适应证。例如,国际专利申请 WO 00/54648 涉及斯太纳特氏病的警醒症的治疗,国际专利申请 WO 99/25329 涉及对施用吗啡镇痛剂的癌症患者睡眠增多的治疗。其它已知的治疗适应证包括与活动过度有关的注意力缺陷多动症(ADHD)的治疗,和疲劳的治疗,特别是与多发性硬化症有关的疲劳的治疗(国际专利申请 WO 01/12170),以及食物行为疾病的治疗,其中莫达非尼具有作为一种食欲刺激剂的活性(国际专利申请 WO 01/13906)。国际专利申请 WO

01/13906 也建议使用低剂量莫达非尼 (1-75mg/ 天) 刺激认知功能, 在较高剂量时未观察到任何提高。

[0013] 国际专利申请 WO 02/10125 公开了莫达非尼多晶型及其制备方法。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明提供了莫达非尼外消旋物的 5 种新型多晶型, 称为 CRL40476III 型 (CRL 40476-[f III])、CRL 40476IV 型 (CRL 40476-[f IV])、CRL 40476V 型 (CRL 40476-[f V]) 和 CRL 40476VI 型 (CRL40476-[f VI])、CRL 40476 VII 型 (CRL 40476-[f VII]) (也缩写为 III、IV、V、VI 和 VII 型), 以及莫达非尼溶剂合物。显示与 I 型 (CRL40476-[f I]) 有显著的物理、药学、生理学或生物学差异。

[0016] 因此, 本发明也提供制备这些晶型的方法和一种新的, 即乙腈莫达非尼溶剂合物。而且, 本发明也描述了莫达非尼溶剂合物固溶体的另外一些新的莫达非尼种。

[0017] 本发明也提供含有这些型式的药物组合物。具体而言, 提供一种含有 IV 型的组合物和一种含有 V 型的组合物。

[0018] 本发明也提供治疗莫达非尼有效的疾病或症状的方法。具体而言, 这些新方法用于与上述专利和申请所述类似的治疗适应证, 在此引用作为参考。

[0019] 本发明也提供制备新型和组合物的方法。

[0020] 附图简述

[0021] 图 1 显示 CRL 40476 I 型的粉末 X 射线衍射图案。

[0022] 图 2 显示 CRL 40476 III 型的粉末 X 射线衍射图案。

[0023] 图 3 显示 CRL 40476 IV 型的粉末 X 射线衍射图案。

[0024] 图 4 显示 CRL 40476 V 型的粉末 X 射线衍射图案。

[0025] 图 5 显示 CRL 40476 VI 型的粉末 X 射线衍射图案。

[0026] 图 6 显示莫达非尼的乙腈溶剂合物的粉末 X 射线衍射图案。

[0027] 图 7 显示莫达非尼的氯仿溶剂合物固溶体的粉末 X 射线衍射图案。

[0028] 图 8 显示莫达非尼的四氢呋喃溶剂合物固溶体的粉末 X 射线衍射图案。

[0029] 图 9 显示莫达非尼的二噁烷溶剂合物固溶体的粉末 X 射线衍射图案。

[0030] 图 10 显示莫达非尼的氯仿 - 四氢呋喃溶剂合物固溶体的粉末 X 射线衍射图案。

[0031] 图 11 显示莫达非尼的氯仿 - 二噁烷溶剂合物固溶体的粉末 X 射线衍射图案。

[0032] 图 12 显示 VI 型 (CRL 40476-[f VI]) 在 60°C 时的完全吸收和解吸等温线 (VI 型)。

[0033] 图 13 显示 CRL 40476 VII 型的粉末 X 射线衍射图案。

[0034] 发明详述

[0035] 本发明人进行了实验工作, 通过在不同的物理化学条件 (如结晶溶剂、温度、浓度、过滤方法……) 下结晶改进初始药物的生产和处理, 现在已经鉴定了莫达非尼外消旋物的 5 种新型多晶型, 它们被称为 CRL40476 III 型 (CRL 40476-[f III])、CRL 40476 IV 型 (CRL 40476-[f IV])、CRL 40476 V 型 (CRL 40476-[f V])、CRL 40476 VI 型 (CRL40476-[f VI])、CRL 40476 VII 型 (CRL 40476-[f VII]) (也缩写为 III、IV、V、VI 和 VII 型)。

[0036] 本发明人进一步发现, 利用 ' 290 专利所述的方法制备的莫达非尼以一种多晶型的形式产生, 其在下文中被称为 "CRL 40476I 型" (或 CRL40476-[f I])。CRL 40476 I 型具有下列粉末 X 射线衍射图案 (图 1), 其中 d 代表晶面间距, I/I₀ 代表相对强度:

[0037]

2θ (度)	d (Å)	I/I_0 (%)
8.99	9.83	42
10.16	8.70	18
11.12	7.95	14
12.85	6.88	24
15.14	5.85	13
15.73	5.63	41
16.32	5.43	13
17.71	5.00	11
18.06	4.91	47
19.23	4.61	50
20.38	4.35	100
21.58	4.12	8
21.84	4.07	10
22.39	3.97	7
23.12	3.84	33
23.63	3.76	7
24.44	3.64	20
25.80	3.450	13
26.04	3.419	8
26.55	3.354	12
27.26	3.268	17
27.69	3.219	5
28.59	3.119	6

[0038] 也鉴定了一种不稳定的多晶型,被称为莫达非尼 II 型。

[0039] 本发明人还意外地证实,这些多晶型显示与 I 型明显不同的物理、药学、生理学或生物学特征。

[0040] 已经通过粉末 X 射线衍射光谱法分别表征了莫达非尼的新结晶型,产生该结晶型特有的指纹,能够将其与非晶形莫达非尼和莫达非尼的其它所有结晶型区别开来。

[0041] 使用 D5005 系统作为粉末 X 射线衍射仪 (Siemens, AG, Karlsruhe, 德国, 数据方法 Eva 5.0) 测定 X 射线衍射数据, Ni 滤光的铜辐射 $\lambda=1.540 \text{ \AA}$ (加速度为 40KV, 管电流为 40mA), 在测定过程中样品自旋 (角度: 3-40 度 [2θ]; 速度为 0.04 度 [2θ]. s^{-1} , 步长为 0.04 度; 样品制品具有优势方向)。应当理解, 强度值可能根据样品制备、固定方法和仪器变化而不同。 2θ 量值也可能受仪器变化的影响, 因此峰归属可能加上或减去 0.04 度。因

此,本领域技术人员应当理解,d-间距组成了衍射图案的要素。当满足条件时,用 Bragg 定律计算 d-间距 [$2d \sin \theta = n\lambda$, 其中 $d = d\text{-间距}(\text{\AA})$, $\lambda = \text{铜辐射波长}$, $\theta = \text{晶体的旋转角(度)}$]。

[0042] 也通过记录 N_2 吸收等温线,并使用 Brunauer、Emett 和 Teller (B. E. T) 法计算 (Coulter TM SA 3100TM 分析仪),测量莫达非尼的不同多晶型的比表面积。

[0043] ●莫达非尼的新多晶型

[0044] - 莫达非尼 III 型 (CRL 40476-[f III])

[0045] 本发明也提供 CRL 40476 III 型 (图 2)。

[0046] CRL 40476 III 型产生一种粉末 X 射线衍射图案,其中 d 代表晶面间距, I/I_0 代表相对强度:

[0047]

2 θ (度)	d (\AA)	I/I ₀ (%)
8.95	9.87	72
10.11	8.74	19
10.92	8.09	15
11.84	7.47	20
14.16	6.25	37
15.08	5.87	19
16.25	5.45	15
17.40	5.09	48
17.66	5.02	21
17.97	4.93	51
19.76	4.49	16
20.35	4.36	100
21.10	4.21	40
21.76	4.08	16
22.36	3.97	10
23.61	3.76	9
24.44	3.64	19
25.14	3.54	15
25.74	3.458	12
26.52	3.358	13
27.12	3.285	15
28.59	3.119	9
29.6	3.039	8

- [0048] 9.87、6.25、5.09、4.93、4.36、4.21 (Å) 的晶面 d- 间距尤其是特征性的。
- [0049] 其中, 9.87、6.25、5.09、4.93、4.36 (Å) 的晶面 d- 间距是最具特征性的。
- [0050] 莫达非尼 III 型的熔化分解温度为 159°C。
- [0051] - 莫达非尼 IV 型 (CRL 40476-[f IV])
- [0052] 本发明也提供 CRL 40476 IV 型 (图 3)。
- [0053] CRL 40476 IV 型产生下列粉末 X 射线衍射图案, 其中 d 代表晶面间距, I/I₀ 代表相对强度:

[0054]

2θ (度)	d (Å)	I/I ₀ (%)
6.04	14.6	5
6.72	13.1	100
10.27	8.60	9
13.48	6.57	18
14.04	6.30	8
16.28	5.44	5
16.99	5.21	7
18.27	4.85	7
20.14	4.41	10
20.68	4.29	5
21.43	4.14	6
22.04	4.03	5
22.51	3.95	35
22.98	3.87	5
24.76	3.59	9
26.30	3.386	4
27.13	3.284	11
27.47	3.245	7
28.42	3.138	4

- [0055] 13.1、6.57、3.95 (Å) 的晶面 d- 间距尤其是特征性的。
- [0056] 其中, 13.1、3.95 (Å) 的晶面 d- 间距是最具特征性的。
- [0057] 莫达非尼 IV 型的熔化分解温度为 161°C, 这是该多晶型的一个特征。
- [0058] - 莫达非尼 V 型 (CRL 40476-[f V])
- [0059] 本发明也提供 CRL 40476 V 型 (图 4)。
- [0060] CRL 40476 V 型产生下列粉末 X 射线衍射图案, 其中 d 代表晶面间距, I/I₀ 代表相

对强度：

[0061]

2 θ (度)	d (Å)	I/I ₀ (%)
7.77	11.4	14
10.48	8.44	49
11.52	7.67	35
11.94	7.40	28
13.30	6.65	29
14.19	6.24	31
15.59	5.68	43
16.44	5.39	31
16.76	5.29	47
18.05	4.91	33
19.09	4.64	100
19.46	4.56	42
20.16	4.40	38
20.48	4.33	34
21.80	4.07	39
22.11	4.02	35
22.97	3.87	58
23.38	3.80	51
23.92	3.72	35
24.74	3.60	35
26.00	3.424	24
26.92	3.309	28

[0062] 8.44、5.68、5.29、4.64、4.56、3.87、3.80 (Å) 的晶面 d- 间距尤其是特征性的。

[0063] 其中, 8.44、5.29、4.64、3.87、3.80 (Å) 的晶面 d- 间距是最具特征性的。

[0064] 莫达非尼 V 型的熔化分解温度为 159℃。

[0065] - 莫达非尼 VI 型 (CRL 40476-[f VI])

[0066] 本发明也提供 CRL 40476 VI 型 (图 5)。

[0067] CRL 40476 VI 型产生下列粉末 X 射线衍射图案, 其中 d 代表晶面间距, I/I₀ 代表相对强度：

[0068]

2 θ (度)	d (Å)	I/I ₀ (%)
7.28	12.1	28
10.44	8.47	100
12.16	7.27	6
14.63	6.05	11
15.80	5.60	5
16.32	5.43	5
17.40	5.09	6
17.80	4.98	20
18.17	4.88	7
19.92	4.45	9
20.44	4.34	5
20.97	4.23	11
21.55	4.12	3
22.02	4.03	28
22.35	3.98	8
23.57	3.77	2
24.05	3.70	4
24.49	3.63	3
26.09	3.412	7
26.44	3.368	3
26.99	3.301	3
27.46	3.24	3
28.04	3.179	6
29.26	3.050	4

[0069] 12.1、8.47、4.98、4.23、4.03 (Å) 的晶面 d- 间距尤其是特征性的。

[0070] 其中, 12.1、8.47、4.98、4.03 (Å) 的晶面 d- 间距是最具特征性的。

[0071] 莫达非尼 VI 型的熔化分解温度为 159°C。

[0072] - 莫达非尼 VII 型 (CRL 40476-[f VII])

[0073] 本发明也提供 CRL VII 型 (图 13)。

[0074] CRL VII 型产生下列粉末 X 射线衍射图案, 其中 d 代表晶面间距, I/I₀ 代表相对强度:

[0075]

2 θ (度)	d (Å)	I/I ₀ (%)
6.95	12.7	100
10.49	8.42	14
13.72	6.45	21
14.25	6.21	8
17.30	5.12	4
18.68	4.75	4
19.85	4.47	4
20.11	4.41	6
20.48	4.33	6
21.01	4.23	10
21.73	4.09	5
22.72	3.91	50

[0076] 12.7、8.42、6.45、4.23、3.91 Å 的晶面 d- 间距尤其是特征性的。

[0077] 其中, 12.7、6.45 和 3.91 Å 的晶面 d- 间距是最具特征性的。

[0078] 莫达非尼 VII 型的熔化解温度 158°C。

[0079] ●莫达非尼的新型溶剂合物

[0080] 除了鉴定莫达非尼的 4 种新多晶型之外, 本发明也提供了莫达非尼的一种乙腈溶剂合物。

[0081] 本发明也提供莫达非尼的固溶体, 其对应于如下定义的通式:

[0082] 莫达非尼 - [四氢呋喃_x - 氯仿_y - 二噁烷_z]

[0083] 其中 x、y 和 z 被定义为:

[0084] $0 \leq x \leq 1$

[0085] $0 \leq y \leq 1$

[0086] $0 \leq z \leq 1$

[0087] $x+y+z = 1$

[0088] 根据热力学观点, 无论 x、y、z 的值如何, 这些固溶体都组成一个单相。

[0089] 在下文中, 莫达非尼的固溶体被称为莫达非尼溶剂合物固溶体。

[0090] “溶剂合物”是指一种有组织结构, 它具有原始的晶格, 包括溶质和溶剂分子。本发明的溶剂合物是真正的溶剂合物, 其具有每个莫达非尼分子约 1 个溶剂分子的固定比例。本发明的溶剂合物尤其可以用作随后反应的中间物, 用于制备莫达非尼的不同多晶型, 特别是获得通过直接结晶法不易高收率获得的型, 即 V 型和 VI 型。

[0091] 下表显示新型莫达非尼溶剂合物的粉末 X 射线衍射图案。

[0092] 乙腈莫达非尼溶剂合物 (图 6) 产生下列粉末 X 射线衍射图案, 其中 d 代表晶面间距, I/I₀ 代表相对强度:

[0093]

2 θ (度)	d (Å)	I/I ₀ (%)
6.67	13.3	100
8.90	9.93	18
10.25	8.62	37
11.073	7.98	15
11.78	7.50	15
12.87	6.87	13
13.45	6.58	21
13.98	6.33	24
15.08	5.87	12
15.66	5.65	15
16.25	5.45	18
16.97	5.22	22
17.31	5.12	17
18.22	4.87	23
19.21	4.62	17
19.73	4.50	20
20.09	4.42	31
20.31	4.37	40
20.62	4.30	28
21.11	4.21	20
21.38	4.15	20
21.93	4.05	16
22.52	3.95	59
22.94	3.87	15
24.41	3.64	11
24.75	3.59	20
25.14	3.54	8
25.84	3.445	7
26.44	3.368	12
27.18	3.278	15
27.48	3.243	15
28.28	3.153	9
29.08	3.068	6

[0094] 13.3、8.62、4.42、4.37、3.95 (Å) 的晶面 d-间距尤其是特征性的。

[0095] 一种氯仿莫达非尼溶剂合物固溶体 (其中 $y = 1$) (图 7) 产生下列粉末 X 射线衍射图案, 其中 d 代表晶面间距, I/I_0 代表相对强度:

[0096]

2 θ (度)	d (Å)	I/I ₀ (%)
7.07	12.5	18
11.18	7.91	42
14.12	6.27	53
15.77	5.61	41
18.02	4.92	53
19.97	4.44	100
20.71	4.29	62
21.24	4.18	75
22.44	3.96	57
25.13	3.54	37
25.55	3.484	67
27.04	3.294	18
28.44	3.136	33
29.34	3.041	11

[0097] 6.27、4.92、4.44、4.29、4.18、3.96、3.484 (Å) 的晶面 d- 间距尤其是特征性的。

[0098] 一种四氢呋喃莫达非尼溶剂合物固溶体 (其中 $x = 1$) (图 8) 产生下列粉末 X 射线衍射图案, 其中 d 代表晶面间距, I/I₀ 代表相对强度:

[0099]

2 θ (度)	d (Å)	I/I ₀ (%)
6.68	13.2	100
8.90	9.93	23
10.20	8.66	63
10.80	8.19	18
13.43	6.59	27
13.98	6.33	33
15.06	5.88	15
16.28	5.44	17
17.00	5.21	31
17.36	5.10	20
18.27	4.85	27
19.74	4.49	28
20.08	4.42	40
20.61	4.31	44
21.37	4.15	29
21.99	4.04	32
22.52	3.95	81
22.96	3.87	20
24.43	3.64	15
24.75	3.59	26
26.28	3.388	15
26.52	3.358	12
27.13	3.285	15
27.44	3.248	18
28.40	3.140	14
29.09	3.067	9
29.54	3.022	8

[0100] 13.2、8.66、6.33、4.31、3.95 (Å) 的晶面 d-间距尤其是特征性的。

[0101] 一种二噁烷莫达非尼溶剂合物固溶体 (其中 $z = 1$) (图 9) 产生下列粉末 X 射线衍射图案, 其中 d 代表晶面间距, I/I_0 代表相对强度:

[0102]

2 θ (度)	d (Å)	I/I ₀ (%)
6.95	12.7	21
9.80	9.02	32
11.00	8.03	46
13.89	6.37	18
15.57	5.69	40
17.73	5.00	29
19.72	4.50	100
20.34	4.36	26
20.92	4.24	19
22.08	4.02	44
24.68	3.61	22
25.16	3.54	68
28.02	3.181	7
29.74	3.002	15

[0103] 8.03、5.69、4.50、4.02、3.54 (Å) 的晶面 d-间距尤其是特征性的。

[0104] 对于 x、y、z 为中间值的莫达非尼溶剂合物固溶体，X 射线衍射图案的晶面间距和相对强度都可能在上述极端情况之间变化，即 $x = 1$ 或 $y = 1$ 或 $z = 1$ 。

[0105] 这些变化的例子在下面列出：

[0106] 一种氯仿-四氢呋喃莫达非尼溶剂合物固溶体 [其中 $x+y = 1$ ，由 1/1(v/v) 氯仿-四氢呋喃溶液制备] (图 10) 产生下列粉末 X 射线衍射图案，其中 d 代表晶面间距， I/I_0 代表相对强度：

[0107]

2 θ (度)	d (Å)	I/I ₀ (%)
6.99	12.6	18
11.08	7.98	59
14.08	6.29	44
15.11	5.86	42
15.67	5.65	57
16.26	5.45	42
17.68	5.01	45
17.91	4.95	58
18.96	4.68	40
19.84	4.47	100
20.40	4.35	78
21.11	4.21	56
21.72	4.09	35
22.26	3.99	58
24.45	3.64	33
24.94	3.57	48
25.39	3.51	83
26.49	3.361	36
27.18	3.277	28
28.30	3.150	26

[0108] 一种氯仿-二噁烷莫达非尼溶剂合物固溶体[其中 $y+z=1$,由1/1(v/v)氯仿-二噁烷溶液制备](图11)产生下列粉末X射线衍射图案,其中 d 代表晶面间距, I/I_0 代表相对强度:

[0109]

2 θ (度)	d (Å)	I/I ₀ (%)
7.06	12.5	19
8.99	9.82	21
10.20	8.67	21
11.08	7.97	63
11.86	7.45	28
13.04	6.78	34
14.15	6.26	52
15.16	5.84	45
15.74	5.63	66
16.30	5.43	42
17.42	5.09	70
17.96	4.94	73
19.08	4.65	34
19.88	4.46	94
20.37	4.36	100
21.17	4.19	78
21.78	4.08	42
22.36	3.97	56
23.61	3.76	28
24.45	3.64	35
25.08	3.55	39
25.45	3.497	85
26.05	3.418	28
26.56	3.353	34
27.25	3.269	26
27.68	3.220	26
28.39	3.141	27

[0110] ●制备 CRL 40476 I、III、IV、V、VI 和 VII 型的方法

[0111] 本发明也提供制备 CRL 40476 I、III、IV、V、VI 和 VII 型的有效方法。

[0112] 通过溶剂合物形成制备莫达非尼多晶型 III、IV、V、VI 和 VII 的方法

[0113] 在本发明的第一种方法中,能够按照一种通用方法高纯度地制备莫达非尼多晶型,该方法包括下列步骤:

[0114] i) 制备莫达非尼溶剂合物,它也可以是莫达非尼溶剂合物固溶体;和

[0115] ii) 去溶剂化该莫达非尼溶剂合物,获得指定的多晶型。

[0116] “去溶剂化”是指从溶剂合物中除去大多数或全部溶剂分子,优选地大于或等于 90%,更优选地大于或等于 95%,最优选地大于或等于 99%,使该溶剂合物转化为多晶型。

[0117] 莫达非尼溶剂合物的制备

[0118] 莫达非尼溶剂合物可以如下制备：

[0119] i) 将莫达非尼的任一物理种溶解于溶剂中，所述溶剂优选地选自乙腈、四氢呋喃、氯仿和二噁烷或其混合物，更优选的是四氢呋喃、氯仿或二噁烷，作为单一溶剂或其混合物；和

[0120] ii) 从该溶剂中结晶莫达非尼溶剂合物。

[0121] 该溶液的温度优选地可以是室温到 110℃，更优选的是回流温度，在所选溶剂或溶剂混合物的大气压下。优选地，搅拌该制品直到完全溶解。

[0122] 可以利用常规方法从溶液中结晶莫达非尼的溶剂合物，包括冷却或急冷、引晶和蒸发一部分溶液。一个优选实施方案包括在 20℃ 和大气压下缓慢冷却并蒸发一部分溶液。晶体优选地通过过滤分离。

[0123] 制备莫达非尼溶剂合物的一个优选实施方案包括：

[0124] i) 在回流下加热该溶剂或溶剂混合物，然后按分数加入莫达非尼，直到达到饱和（可以添加其它溶剂，以确保完全溶解）；和

[0125] ii) 冷却所产生的溶液，优选地缓慢冷却至室温以获得莫达非尼溶剂合物，优选地莫达非尼溶剂合物晶体（一般通过置于大气压和室温下）。

[0126] 在冷却并缓慢蒸发掉溶剂后能够获得莫达非尼溶剂合物晶体。晶体优选地通过过滤分离。

[0127] 莫达非尼溶剂合物的去溶剂化

[0128] 该方法的去溶剂化条件组成了决定莫达非尼多晶型性质的一组重要原则。因此，例如，一种氯仿溶剂合物能够产生不同的多晶型，根据去溶剂化条件，分别产生 III 型和 V 型。

[0129] 去溶剂化通常包括干燥莫达非尼溶剂合物，方法是在大气压或低压下加热，或者首先真空过滤，然后在大气压或低压下过滤。

[0130] 根据压力、希望的去溶剂化速度和希望的多晶型的不同，加热温度可能不同。下文将更详细地描述多晶型 III、IV、V 和 VI 的去溶剂化条件。

[0131] 通过直接结晶制备莫达非尼多晶型 I、III、IV 和 VII 的方法

[0132] 在本发明的第二种方法中，能够按照一种通用方法制备莫达非尼多晶型，该方法包括下列步骤：

[0133] i) 将莫达非尼的任一物理种溶解于溶剂中，优选的是溶解于氯仿、四氢呋喃、乙腈、丙酮和甲醇；

[0134] ii) 从溶剂中结晶莫达非尼多晶型；和

[0135] iii) 从溶剂中分离该莫达非尼多晶型。

[0136] 在该方法中，能够利用所选溶剂的性质和所选结晶条件进行任一多晶型的制备。下文将公开每种莫达非尼型的结晶溶剂和条件，分别是按照该方法获得的 I、III、IV 和 VII 型。

[0137] 一个优选实施方案包括溶解莫达非尼，方法是在回流下加热溶剂，然后按分数加入莫达非尼，直到达到饱和。也可以加入其它溶剂以确保完全溶解。

[0138] 莫达非尼多晶型可以从该溶液中结晶，方法是利用常规方法，包括冷却或急冷、引

晶、蒸发一部分溶液,或者通过沉淀,优选通过加水。

[0139] 一个优选实施方案包括按照标准冷却方法快速冷却溶液。另外一个优选实施方案包括通过加水,优选地加冷水,沉淀晶体。

[0140] 可以通过常规方法,包括过滤和离心,分离莫达非尼多晶型。

[0141] 莫达非尼 I 型被鉴定为热力学形式(在室温下)。I 型通过结晶获得,优选地在大气压和室温下获得。

[0142] 应当理解,在溶剂合物的制备中,或者在通过结晶直接制备多晶型中,莫达非尼的浓度不是一个重要因素。然而,使用与在各自溶剂中的饱和值接近的莫达非尼浓度是特别有利的。

[0143] 可以制备具有一定比表面积或确定的颗粒大小的多晶型。在通过直接结晶的方法中,随着结晶条件和干燥条件(特别是莫达非尼浓度、引晶和冷却)的不同,在通过溶剂合物形成的方法中,随着去溶剂化条件的不同,比表面积可能不同。

[0144] 制备 I 型(CRL 40476-[f I])的方法

[0145] 在室温下利用通过直接结晶的方法,或者利用控制冷却,可以高纯度地制备 I 型,包括下列步骤:

[0146] i) 将莫达非尼溶解于溶剂中,优选地溶解于选自下列的溶剂:甲醇、2-甲氧基乙醇、乙醇、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺,或溶解于水与这些溶剂之一的混合物;

[0147] ii) 优选地在 20°C -120°C 的温度范围和大气压下,更优选地在大约 20°C 下,通过蒸发该溶液的一部分结晶,反应时间约为 10-20 天,

[0148] 或者通过在 20°C 以下,优选地在 -10°C 以下有规律的控制冷却(regular controlled)以上溶液结晶;和

[0149] iii) 从该溶剂中分离莫达非尼 I 型。

[0150] I 型是在 20°C 下最稳定的形式,也可以由任何多晶型或溶剂合物制备,方法是在室温和剧烈搅拌下,使用或者不使用 I 型进行事先引晶,在甲醇、2-甲氧基乙醇、乙醇、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺或者在水与这些溶剂之一的混合物中长时间成浆(slurrying)。

[0151] “长时间成浆”被理解为足以达到平衡条件的时间。

[0152] 制备 III 型(CRL 40476-[f III])的方法

[0153] III 型能够通过溶剂合物形成法高纯度地制备,包括:

[0154] i) 由溶剂制备莫达非尼溶剂合物,所述溶剂选自二噁烷、氯仿、四氢呋喃或其混合物、和乙腈;和

[0155] ii) 通过加热所产生的莫达非尼溶剂合物,去溶剂化该莫达非尼溶剂合物,获得莫达非尼 III 型。

[0156] 在该方法的一个优选实施方案中,步骤 ii) 是在大气压下,优选地在 110-140°C 下,更优选地在 110°C 下,加热事先获得的晶体,12 小时。

[0157] III 型可以通过直接结晶法高纯度地制备,包括下列步骤:

[0158] i) 将莫达非尼溶解于溶剂中,所述溶剂选自乙腈、氯仿、四氢呋喃和甲醇;

[0159] ii) 从该溶剂中结晶莫达非尼;和

[0160] iii) 分离该溶剂,获得莫达非尼 III 型。

[0161] 在该方法的一个优选实施方案中,当溶剂是乙腈、氯仿或四氢呋喃时,步骤 ii) 包

括一般以 $-10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速度快速冷却前述的溶液,降至 5°C 。

[0162] 当选择的溶剂是甲醇时,步骤 ii) 可包括一般以 $-0.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 到 $-10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的冷却速度,快速冷却莫达非尼溶液,或者通过在搅拌下向甲醇溶液中加入 1-9 体积的水,获得 50/50-10/90(w/w) 终体积的甲醇/水混合物,沉淀莫达非尼。上述冷却速度应当足够高,从而避免热力学 I 型的形成。

[0163] 在步骤 ii) 的一个优选实施方案中,通过在搅拌下将 1 体积的水加入 1.25 体积的甲醇中,获得 50/50(w/w) 终体积的甲醇/水混合物,沉淀莫达非尼。

[0164] 优选地,步骤 iii) 包括过滤和干燥所产生的晶体。

[0165] III 型也可以由 V 型、VI 型或任何莫达非尼溶剂合物高纯度地制备,方法包括:

[0166] i) 加热莫达非尼 V 型或 VI 型或莫达非尼溶剂合物至 110°C - 130°C ,更优选地 130°C 的温度;和

[0167] ii) 冷却至室温,保持足以完成转换的时间。

[0168] 在一个优选实施方案中,莫达非尼 III 型的比表面积为 $0.3\text{--}1.0\text{m}^2/\text{g}$,优选地 $0.5\text{m}^2/\text{g}$ 。

[0169] 制备 IV 型 (CRL 40476-[f IV]) 的方法

[0170] IV 型可以通过溶剂合物形成法高纯度地制备,该方法包括:

[0171] i) 由溶剂制备莫达非尼溶剂合物,所述溶剂选自四氢呋喃、氯仿、二噁烷及其混合物;和

[0172] ii) 去溶剂化该莫达非尼溶剂合物,获得莫达非尼 IV 型。

[0173] 优选的去溶剂化温度是在大气压下 20°C - 30°C ,更优选地约 20°C ,约 1 个月的时间。

[0174] 在该方法的一个优选实施方案中,步骤 ii) 包括通过在大约 20°C 下缓慢蒸发溶剂数周,使以前获得的溶剂合物去溶剂化。

[0175] IV 型可以通过直接结晶法高纯度地制备,该方法包括步骤:

[0176] i) 将莫达非尼溶解于甲醇中,

[0177] ii) 不加搅拌,通过向甲醇溶液中加入一定体积的水,优选地以 50/50-90/10(v/v) 的比例加入,从溶剂中结晶莫达非尼;和

[0178] iii) 分离母液,获得莫达非尼 IV 型。

[0179] 在该方法的一个优选实施方案中,步骤 ii) 包括不加搅拌将该溶液倾注到冷水中,步骤 iii) 包括用大表面积滤器过滤获得的混合物,以除去大多数残余的甲醇,然后在通风炉中在 80°C 下干燥分离的固体。

[0180] 在一个优选实施方案中,获得比表面积为 $0.2\text{--}1.0\text{m}^2/\text{g}$,优选地为 $0.7\text{m}^2/\text{g}$ 的莫达非尼 IV 型。

[0181] 制备 V 型 (CRL 40476-[f V]) 的方法

[0182] V 型可以通过溶剂合物形成法高纯度地制备,该方法包括:

[0183] i) 由溶剂制备莫达非尼溶剂合物,该溶剂选自四氢呋喃、二噁烷和氯仿或其混合物;和

[0184] ii) 去溶剂化该莫达非尼溶剂合物以获得莫达非尼 V 型,优选地通过在适当加热温度下加热该莫达非尼溶剂合物,获得莫达非尼 V 型。

[0185] 对于四氢呋喃, 优选的去溶剂化加热温度是在大气压下 40℃ -70℃, 更优选地约 60℃ 约 5 小时的时间。一个最优的实施方案包括真空过滤, 然后加热晶体至 40℃ -70℃, 优选地 60℃ 的温度约 5 小时的时间。

[0186] 对于二噁烷, 优选的去溶剂化加热温度是在大气压下 20℃ -30℃, 更优选地约 20℃ 约 1 周的时间。一个最优的实施方案包括真空过滤, 并加热至 60℃ -90℃, 优选地约 90℃ 约 5 小时的时间。

[0187] 对于氯仿, 优选的去溶剂化加热温度是在真空下 60℃ -90℃, 更优选地约 80℃ 的温度约 1 小时的时间。一个最优的实施方案包括真空过滤, 并在大气压和 70℃ -100℃ 的温度下, 优选地在约 90℃ 下加热约 5 个小时的时间。

[0188] 在一个优选实施方案中, 获得比表面积为 2-14m²/g, 优选地为 11m²/g 的莫达非尼 V 型。

[0189] 制备 VI 型 (CRL 40476-[f VI]) 的方法

[0190] VI 型也能够通过溶剂合物形成法高纯度地制备, 包括:

[0191] i) 由乙腈制备莫达非尼溶剂合物; 和

[0192] ii) 去溶剂化该莫达非尼溶剂合物以获得莫达非尼 VI 型。

[0193] 优选的去溶剂化温度是在大气压下 10℃ -30℃, 更优选地约 20℃ 的温度, 优选地约 3 天的时间, 或者在低压下约 6 小时的时间。

[0194] 在一个优选实施方案中, 获得莫达非尼 VI 型, 根据 BrunauerElmett Teller 分类法, 其具有分类为 VI 型的具体特征 (图 12)。

[0195] 制备 VII 型 (CRL 40476-[f VII]) 的方法

[0196] VII 型可以通过直接结晶法高纯度地制备, 包括步骤:

[0197] i) 将莫达非尼溶解于丙酮中;

[0198] ii) 不加搅拌, 基于丙酮溶液以 50/50-90/10 (v/v) 加入一定体积的水, 从该溶剂中结晶莫达非尼; 和

[0199] iii) 分离溶剂, 获得 CRL40476 VII 型。

[0200] 在该方法的一个优选实施方案中, 随后用一个玻璃滤器过滤步骤 i) 产生的溶液, 以除去微小的不溶颗粒。

[0201] 根据该方法的一个优选方面, 步骤 ii) 包括不加搅拌, 将任选地过滤的步骤 i) 的溶液倾注到冷水中。

[0202] 优选地, 获得的混合物不加搅拌放置于室温下, 即约 20℃, 保持足以使大量莫达非尼结晶的时间, 例如约 12 小时。

[0203] 优选地, 步骤 iii) 包括用一个大表面积滤器过滤步骤 ii) 产生的混合物。

[0204] ● 含有莫达非尼 III、IV、V、VI 和 VII 型的药物组合物

[0205] 莫达非尼 III、IV、V、VI 和 VII 型可以配制为多种药物组合物和剂型。

[0206] 剂型和组合物取决于施用途径。可以考虑任何施用途径, 包括经口途径、粘膜途径 (例如眼、鼻内、肺、胃、肠、直肠、阴道或尿道) 或肠胃外途径 (例如皮下、皮内、肌肉内、静脉内或腹膜内)。

[0207] 此处所述的药物组合物最优地经口施用, 优选地以药物形式 (药物输送系统) 施用, 如片剂、胶囊、粉末、丸剂、液体 / 悬液或凝胶 / 悬液或乳剂、冻干剂和在此处所述专利

和申请中所述的其它所有不同的形式,更优选地是片剂、胶囊和液体 / 悬液或凝胶 / 悬液的形式。施用载体可能包括一种或多种药学可接受的载体,它们可能确保多晶型的稳定性(例如油中的多晶型悬液)。

[0208] 本发明的药物组合物包含任选地彼此混合或者与一种或多种药学可接受的赋形剂混合的莫达非尼 III、IV、V、VI 和 VII 型。适用于经口施用的赋形剂具体地是填充剂,如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素制品,如玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。适当的粘合剂包括,例如:聚乙烯吡咯烷酮 (povidone)、copovidone、葡聚糖、糊精、环糊精和衍生物,如羟丙基 β 环糊精。能够添加增甜剂,如天冬甜素、糖精、环己氨基磺酸钠,以及调味剂。适当的表面活性剂和乳剂具体地是 polysorbate 20、60、80, sucroester (7-11-15), 泊洛沙姆 (poloxamer) 188、407, PEG 300、400, 失水山梨糖醇硬脂酸酯。能够添加增溶剂,如 miglyol 810、812, 甘油酯和衍生物,丙二醇。希望时,能够添加崩解剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠或海藻酸或其盐,如海藻酸钠。也能够添加润滑剂,如硬脂酸镁、亮氨酸、硬脂酰延胡索酸镁、山萘酸和衍生物。

[0209] 本发明的药物组合物也可以含有与一种或多种莫达非尼 III、IV、V、VI 和 VII 型混合的其它莫达非尼结晶型,包括 I 型和 / 或其它活性或无活性成分。

[0210] 如此处所用的“药学可接受的载体”包括任何和所有溶剂、分散剂、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。这些介质和试剂在药学活性物质中的用途在本领域中公知。除任何常规介质或试剂与活性成分不相容之外,考虑其在治疗组合物中的用途。也能够向组合物中添加补充的活性成分。

[0211] 载体可以包含有助于载体或其内容物的体内溶解性、吸收、香味、颜色或质地的试剂。通过皮肤贴剂等的局部施用,或者通过直接注射药物的施用,也是可以接受的。

[0212] 单位剂型优选地可以含有约 5mg- 约 800mg 莫达非尼,优选地约 25mg- 约 400mg,更优选地约 50mg- 约 300mg,最优选地约 50mg-200mg。

[0213] 用于施用的莫达非尼多晶型的剂量能够随不同的参数调节,特别是随使用的施用模式、相关疾病、使用的多晶型或者希望的治疗持续时间来调节。

[0214] 如下文证明的,含有莫达非尼 IV 型的组合物能够含有一定剂量水平的莫达非尼,其水平低于通常用 I 型获得相当的治疗效果的水平。因此,莫达非尼 IV 型可以适当地代替莫达非尼 I 型,以提高莫达非尼的口服生物利用度,而不延迟或改变莫达非尼(对例如发作性睡病患者的嗜睡病,或者在其它任何治疗适应证中)的治疗作用的发挥。此处所述的莫达非尼 IV 结晶型可以代替 I 型配制为适当的药物组合物。使用这些药物组合物,可以在较低的剂量下获得相当的治疗效果,从而通过减少例如莫达非尼-单加氧酶 (cyt P450) 相互作用,提高莫达非尼的利益 / 风险比,这种相互作用是潜在的有害或麻烦的药物-药物相互作用的来源。

[0215] 优选地,含有莫达非尼 IV 型的组合物的特征在于,与常用于相同目的的 I 型相比,其剂量水平降低约 5% - 约 50%,优选地约 10% - 约 30%,更优选地约 15% - 约 25%,最优选地约 20%。

[0216] 在下文中也证明,含有莫达非尼 V 型的组合物缩短了莫达非尼促醒活性的延迟。因此,通过用莫达非尼外消旋 V 型替代莫达非尼外消旋 I 型,莫达非尼(对例如发作性睡病

患者的嗜睡病,或者在其它任何治疗适应证中)的治疗作用的延迟缩短。此处所述的莫达非尼的 V 结晶型可以代替 I 型配制为如此处所述的适当的药物组合物。作用延迟缩短的这种莫达非尼型在快速恢复正常警觉水平至关重要的所有病理状态中的用途非常重要(例如,发作性睡病患者,特别是在社会或职业生活、疲劳综合征、轮班工作、时差综合征等情况中嗜睡病发作时)。

[0217] ●使用方法

[0218] 莫达非尼 III、IV、V、VI 和 VII 型可用于治疗多种疾病和障碍,包括:

[0219] - 睡眠障碍,如:

[0220] - 睡眠增多,包括特发性睡眠增多症和施用吗啡镇痛药缓解重度痛的癌症患者的睡眠增多,

[0221] - 睡眠性呼吸暂停,与疾病有关的过度睡眠,阻塞性睡眠呼吸暂停,

[0222] - 发作性睡病:睡眠、过度睡眠、与发作性睡病有关的睡眠增多;

[0223] - 中枢神经系统障碍,如帕金森病;

[0224] - 保护大脑组织免于局部缺血;

[0225] - 警醒症,包括:

[0226] - 与斯太纳特氏病有关的警醒症,

[0227] - 注意力障碍,例如与活动过度有关的注意力障碍(ADHD);

[0228] - 疲劳,特别是与多发性硬化症和其它退行性疾病有关的疲劳;

[0229] - 抑郁症,与日光暗淡(日落)有关的抑郁情绪;

[0230] - 精神分裂症;

[0231] - 轮班工作,时间延迟,包括时差综合征;

[0232] - 食物行为障碍,其中莫达非尼作为一种食欲刺激剂;

[0233] - 以及在低剂量下刺激认知功能。

[0234] 由于全身再吸收率提高,莫达非尼 IV 型尤其可用于提高药物的利益/风险比,例如通过减少与肝单加氧酶(cyt P450)相互作用的莫达非尼的量。

[0235] 因此,本发明提供一种治疗人,包括患有已知对施用莫达非尼敏感的疾病或障碍的患者的方法,包括对该人施用有效量的莫达非尼 IV 型,其量比莫达非尼 I 型的相应量,即比通常用于治疗这些疾病或障碍的莫达非尼 I 型的量,低约 5% - 约 50%,优选地低约 10% - 约 30%,更优选地低约 15% - 约 25%,最优选地低约 20%。

[0236] 优选地,该方法包括用每日剂量为 150mg-250mg 的莫达非尼 IV 型治疗成人,代替当前 200mg-300mg 的每日剂量。

[0237] 更优选地,IV 型的每日剂量为 2.3mg-3.9mg/kg(根据接近 65kg 的平均体重标准化)。

[0238] 例如,为了治疗患有上述疾病和障碍的患者,IV 型的最适当的每日剂量可以是 2.5mg-3.5mg/kg。

[0239] 在觉醒不全(hypovigilance)的治疗和认知功能的刺激中特别推荐莫达非尼 V 型,一旦需要比使用 I 型所获应答更快的应答,即大大缩短莫达非尼的治疗作用所需的时间。

[0240] 因此,本发明提供一种方法,通过对人施用有效量的莫达非尼 V 型,在施用后的短

时间内提高人的警觉性。

[0241] 优选地,已经显示 V 型在口服施用 2.2 小时 -2.5 小时后,更优选地在 1 小时 -1.5 小时后起效,与 I 型相比,相当于作用发挥缩短,更重要的是相当于响应发作所需的时间缩短 50%。

[0242] 本发明也提供一种方法,通过对人施用有效量的莫达非尼 V 型,更快速地在人体血液中达到治疗有效的浓度。

[0243] 总之,施用 V 型用于需要极其快速的唤醒作用而对莫达非尼清除没有任何不利作用的所有情况。

[0244] 优选地,大约在施用后 1 小时以内达到这种有效浓度。

[0245] “有效量”是能够减少或消除如下疾病和障碍的症状的量,包括:睡眠障碍,如睡眠增多,包括特发性睡眠增多症和施用吗啡镇痛药缓解重度痛的癌症患者的睡眠增多,睡眠性呼吸暂停,与疾病有关的睡眠增多,阻塞性睡眠呼吸暂停,发作性睡病:睡眠、睡眠增多、与发作性睡病有关的睡眠增多;中枢神经系统障碍,如帕金森病;保护脑组织免于局部缺血;失眠症,包括与斯太纳特氏病有关的失眠症,注意力障碍,例如与活动过度有关的(ADHD);疲劳,特别是与多发性硬化症和其它退行性疾病有关的疲劳;抑郁症、与日光暗淡(日落)有关的抑郁情绪;精神分裂症;轮班工作,时间延迟,包括时差综合征;以及食物行为障碍,其中莫达非尼作为一种食欲刺激剂。

[0246] “治疗有效浓度”理解为在人,包括患者的血液中可以获得的莫达非尼的浓度,用于疾病和障碍患者的有效和相关的治疗,这些疾病和障碍包括:睡眠障碍,如睡眠增多,包括特发性睡眠增多症和施用吗啡镇痛药缓解重度痛的癌症患者的睡眠增多,睡眠性呼吸暂停,与疾病有关的睡眠增多、阻塞性睡眠呼吸暂停,发作性睡病:睡眠、睡眠增多、与发作性睡病有关的睡眠增多;中枢神经系统障碍,如帕金森病;保护脑组织免于局部缺血;失眠症,包括与斯太纳特氏病有关的失眠症,注意力障碍,例如与活动过度有关的(ADHD);疲劳,特别是与多发性硬化症和其它退行性疾病有关的疲劳;抑郁症、与日光暗淡(日落)有关的抑郁情绪;精神分裂症;轮班工作,时间延迟,包括时差综合征;以及食物行为障碍,其中莫达非尼作为一种食欲刺激剂。

[0247] 本申请引用的所有参考文献,包括专利和专利申请,均在此引用作为参考。

实施例

[0248] 莫达非尼溶剂合物和溶剂合物固溶体的制备

[0249] 实施例 1:乙腈溶剂合物的制备

[0250] 将 40g 莫达非尼 I 型加入 2.5L 乙腈中,加热至回流。搅拌反应混合物,直到完全溶解。一般通过将混合物不加搅拌置于室温下约 24 小时,使其缓慢冷却至室温。过滤分离在室温下缓慢蒸发后形成的单晶。根据粉末 X 射线衍射图案,分离的固体被鉴定为乙腈溶剂合物。收率:90%。

[0251] 实施例 2:氯仿溶剂合物固溶体的制备

[0252] 将 20g 莫达非尼加入 2.5L 氯仿中,加热至回流。搅拌反应混合物 0.5 小时,直到莫达非尼完全溶解。不加搅拌,使混合物缓慢冷却至室温,约 24 小时。过滤分离在室温下缓慢蒸发后形成的单晶。根据粉末 X 射线衍射图案,分离的固体被鉴定为一种单氯仿溶剂

合物固溶体。收率 :90%。

[0253] 实施例 3 :四氢呋喃 (THF) 溶剂合物固溶体的制备

[0254] 将 40g 莫达非尼加入 2.5L THF 中,加热至回流。搅拌反应混合物 0.5 小时,直到莫达非尼完全溶解。不加搅拌,使混合物缓慢冷却至室温,约 24 小时。过滤分离在室温下缓慢蒸发后形成的单晶。根据粉末 X 射线衍射图案,分离的固体被鉴定为一种单四氢呋喃溶剂合物固溶体。收率 :90%。

[0255] 实施例 4 :二噁烷溶剂合物固溶体的制备

[0256] 将 20g 莫达非尼加入 2.5L 二噁烷中,加热至回流。搅拌反应混合物 0.5 小时,直到莫达非尼完全溶解。不加搅拌,使混合物缓慢冷却至室温,约 24 小时。过滤分离在室温下缓慢蒸发后形成的单晶。根据粉末 X 射线衍射图案,分离的固体被鉴定为一种单二噁烷溶剂合物固溶体。收率 :92%。

[0257] 实施例 5 :氯仿-THF 莫达非尼溶剂合物固溶体的制备

[0258] 在装备了回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中,将莫达非尼 (3g) 悬浮在 200mL THF 与 200mL 氯仿的混合物中。反应混合物加热至回流,搅拌 10 分钟,直到莫达非尼完全溶解。不加搅拌,使获得的溶液冷却至室温,约 24 小时。根据粉末 X 射线衍射图案鉴定莫达非尼氯仿-THF 溶剂合物固溶体。收率 :90%。

[0259] 实施例 6 :氯仿-二噁烷莫达非尼溶剂合物固溶体的制备

[0260] 在装备了回流冷凝器、温度计和搅拌器的三颈圆底烧瓶中,将莫达非尼 (3g) 悬浮在 200mL THF 与 200mL 氯仿的混合物中。反应混合物加热至回流,搅拌 10 分钟,直到莫达非尼完全溶解。不加搅拌,使产生的溶液冷却至室温,约 24 小时。根据粉末 X 射线衍射图案鉴定莫达非尼氯仿-二噁烷溶剂合物固溶体。收率 :90%。

[0261] CRL 40476 I 型 (CRL 40476-[f I]) 的制备

[0262] 实施例 7-9 :通过结晶法,莫达非尼 I 型的制备

[0263] 实施例 7

[0264] 将 10g 莫达非尼加入 77mL 甲醇中,加热至回流。反应混合物在大约 65°C 下搅拌 0.5 小时,直到莫达非尼完全溶解。在搅拌下使溶液缓慢冷却 (-0.1°C /min) 至 -10°C。过滤反应混合物,然后干燥分离的固体,获得莫达非尼 I 型,收率为 90%。根据粉末 X 射线衍射图案鉴定 I 型。

[0265] 实施例 8

[0266] 将 1g 莫达非尼加入 10mL 二甲基甲酰胺中,加热至回流。反应混合物搅拌 30 分钟,直到莫达非尼完全溶解。不加搅拌,使反应体系缓慢冷却至室温,约 24 小时。过滤分离在室温下缓慢蒸发形成的单晶。根据粉末 X 射线衍射图案,分离的固体被鉴定为 I 型。收率 :100%。

[0267] 实施例 9

[0268] 将 1g 莫达非尼加入 50mL 2-甲氧基乙醇中,加热至回流。反应混合物在 120°C 下搅拌 30 分钟,直到莫达非尼完全溶解。在搅拌下使溶液缓慢冷却 (-0.1°C /min) 至 10°C。过滤反应混合物,然后干燥分离的固体,获得莫达非尼 I 型,收率为 93%。根据粉末 X 射线衍射图案鉴定 I 型。

[0269] 实施例 10-11 :通过溶剂合物形成法,莫达非尼 I 型的制备

[0270] 实施例 10

[0271] 通过实施例 2 的方法制备的 1g 莫达非尼氯仿溶剂合物也可以转化为 CRL 40476 I 型,方法是将其悬浮于 20ml 氯仿中 3 天。粉末 X 射线衍射图案证实,获得的物质是 I 型结晶莫达非尼。收率:88%。

[0272] 实施例 11

[0273] 通过实施例 3 的方法制备的 1g 莫达非尼 THF 溶剂合物也可以转化为 CRL 40476 I 型,方法是将其悬浮于 20ml 丙酮中 3 天。粉末 X 射线衍射图案证实,获得的物质是 I 型结晶莫达非尼。收率:87%。

[0274] CRL 40476 III 型 (CRL 40476-[f III]) 的制备

[0275] 实施例 12-15:通过溶剂合物形成法,莫达非尼 III 型的制备

[0276] 实施例 12

[0277] 通过实施例 4 的方法制备的 10g 莫达非尼二噁烷溶剂合物固溶体在 110℃下加热 12 小时。通过 X 射线衍射法,该固体被鉴定为莫达非尼 III 型。反应的总收率为 100%。粉末 X 射线衍射图案证实,终产物是结晶 CRL 40476 III 型。

[0278] 实施例 13

[0279] 通过实施例 2 的方法制备的 10g 莫达非尼氯仿溶剂合物固溶体在 130℃下加热 12 小时。根据 X 射线衍射图案,该固体被鉴定为莫达非尼 III 型。反应的收率为 100%。

[0280] 实施例 14

[0281] 通过实施例 3 的方法制备的 10g 莫达非尼 THF 溶剂合物在 130℃下加热 12 小时。根据 X 射线衍射图案,该固体被鉴定为莫达非尼 III 型。反应的收率为 100%。

[0282] 实施例 15

[0283] 通过实施例 1 的方法制备的 10g 莫达非尼乙腈溶剂合物在 130℃下加热 12 小时。根据 X 射线衍射图案,该固体被鉴定为莫达非尼 III 型。反应的总收率为 100%。

[0284] 实施例 16-19:通过结晶法,莫达非尼 III 型的制备

[0285] 实施例 16

[0286] 将 97g 莫达非尼加入 759mL 甲醇中,加热至回流,直到莫达非尼完全溶解。在 1℃下在 1 分钟内加入 600mL 水,沉淀反应混合物。过滤反应混合物,然后干燥分离的固体,获得 CRL 40476 III 型,这通过 X 射线衍射图案证实,其比表面积为 0.34m²/mg (BET 法)。收率:92%。

[0287] 实施例 17

[0288] 将 30g 莫达非尼加入 1.8L 乙腈中,加热至回流。反应混合物在大约 81℃下搅拌 30 分钟,直到莫达非尼完全溶解。在搅拌下使溶液冷却 (-10℃/min) 至 5℃。过滤反应混合物,然后干燥分离的固体,获得 CRL 40476 III 型,这通过 X 射线衍射图案证实,其比表面积为 0.99m²/g (BET 法)。收率:89.5%。

[0289] 实施例 18

[0290] 将 30g 莫达非尼加入 1.8L 四氢呋喃中,加热至回流。反应混合物在大约 65℃下搅拌 30 分钟,直到莫达非尼完全溶解。在搅拌下使溶液冷却 (-10℃/min) 至 5℃。过滤反应混合物,然后干燥分离的固体,获得 CRL 40476 III 型,这通过 X 射线衍射图案证实,收率为 84.5%。

[0291] 实施例 19

[0292] 将 30g 莫达非尼加入 1.8L 氯仿中,加热至回流。反应混合物在大约 61℃ 下搅拌 30 分钟,直到莫达非尼完全溶解。在搅拌下使溶液冷却 (-10℃ /min) 至 5℃。过滤反应混合物,然后干燥分离的固体,获得莫达非尼 III 型,这通过 X 射线衍射图案证实,收率为 82%。

[0293] 实施例 20 :通过多晶型转变法,莫达非尼 III 型的制备

[0294] 温和加热到约 110℃,随后缓慢冷却,之后 V 型或 VI 型转变为莫达非尼 III 型。在这两种情况下,根据 X 射线衍射图案证实 III 型。

[0295] CRL 40476 IV 型 (CRL 40476-[f IV]) 的制备

[0296] 实施例 21-23 :通过溶剂合物形成法,莫达非尼 IV 型的制备

[0297] 实施例 21

[0298] 通过实施例 3 的方法制备的 10g 莫达非尼 THF 溶剂合物通过风干 1 个月去溶剂化。根据粉末 X 射线衍射图案,该固体被鉴定为莫达非尼 IV 型。反应的收率为 95%。

[0299] 实施例 22

[0300] 通过实施例 2 的方法制备的 10g 莫达非尼氯仿溶剂合物通过风干 1 个月去溶剂化。根据粉末 X 射线衍射图案,该固体被鉴定为莫达非尼 IV 型。反应的总收率为 94%。

[0301] 实施例 23

[0302] 通过实施例 4 的方法制备的 10g 莫达非尼二噁烷溶剂合物通过风干 1 个月去溶剂化。根据粉末 X 射线衍射图案,该固体被鉴定为莫达非尼 IV 型。反应的收率为 93%。

[0303] 实施例 24 :通过结晶法,莫达非尼 IV 型的制备

[0304] 将 25.1g 莫达非尼加入 900mL 甲醇中,加热至回流,直到莫达非尼完全溶解。在 1℃ 下,不加搅拌,在 10 分钟内将该反应混合物加入 2000mL 水中。过滤反应混合物,然后干燥分离的固体,根据粉末 X 射线衍射图案获得莫达非尼 IV 型,收率为 92%。

[0305] CRL 40476 V 型 (CRL 40476-[f V]) 的制备

[0306] 实施例 25-29 :通过溶剂合物形成法,莫达非尼 V 型的制备

[0307] 实施例 25

[0308] 通过实施例 3 的方法制备的 100mg 莫达非尼 THF 溶剂合物在 60℃ 下加热 5 小时。根据 X 射线衍射图案,该固体被鉴定为 CRL 40476 V 型。反应的总收率为 100%。

[0309] 实施例 26

[0310] 通过实施例 2 的方法制备的 100g 莫达非尼氯仿溶剂合物在真空 (22mmHg) 下 90℃ 加热 1 小时,或者在真空 (0.05mmHg) 下 80℃ 加热 1 小时。在这两个实验中,根据 X 射线衍射图案,该固体被鉴定为 CRL40476 V 型。反应的总收率为 100%。

[0311] 实施例 27

[0312] 通过实施例 2 的方法制备的 100g 莫达非尼二噁烷溶剂合物在真空 (22mmHg) 下 90℃ 加热 1 小时。根据 X 射线衍射图案,该固体被鉴定为莫达非尼 V 型。反应的总收率为 100%。

[0313] 实施例 28

[0314] 通过实施例 5 的方法制备的 100mg 莫达非尼 THF- 氯仿溶剂合物固溶体在 70℃ 下加热 5 小时。根据 X 射线衍射图案,该固体被鉴定为莫达非尼 V 型。反应的收率为 100%。

[0315] 实施例 29

[0316] 通过实施例 6 的方法制备的 100mg 莫达非尼二噁烷-氯仿溶剂合物固溶体在 70℃ 下加热 5 小时。根据 X 射线衍射图案,该固体被鉴定为莫达非尼 V 型。反应的收率为 100%。

[0317] CRL 40476 VI 型 (CRL 40476-[f VI]) 的制备

[0318] 实施例 30 :通过溶剂合物形成法,莫达非尼 VI 型的制备

[0319] 通过实施例 1 的方法制备的 40g 莫达非尼乙腈溶剂合物样品在 22mmHg 的低压和大约 20℃ 下干燥 6 小时。根据 X 射线衍射图案,该固体被鉴定为莫达非尼 VI 型。反应的总收率为 100%。

[0320] CRL 40476 VII 型 (CRL 40476-[f VII]) 的制备

[0321] 实施例 31 :通过结晶法,莫达非尼 VII 型的结晶

[0322] 通过加热至可达沸点,使 0.5g 莫达非尼溶解于 20mL 丙酮中。为了除去细微的不可溶颗粒,利用玻璃滤器 n° 3 过滤澄清的溶液,并将其倾注到等体积的冷水中。在室温下放置 12 小时后 (不加搅拌),自发出现细小的小板,通过过滤收集。获得的相既不是凝聚团 (conglomerate) 也不是溶剂合物,根据 X 射线衍射图案被鉴定为莫达非尼 VII 型。

[0323] 药物代谢动力学研究

[0324] 实施例 32 和 33 的材料与方法

[0325] 用狗进行比较生物利用度研究,以确定莫达非尼的新多晶型 IV 型和 V 型的药物代谢动力学分布。该研究旨在比较多晶型 IV 和 V 型与参照 I 型的血浆水平。根据 (3x3) 拉丁方设计,将 6 只雄性比格犬随机分配到三个组中。根据表 I 所示的方案设计,每组经口施用一次剂量为 30mg/kg 体重的 IV 型或 V 型或参照 I 型,两次连续施用之间间隔一周的间歇期。

[0326] 表 I :施用方案

[0327]

	阶段 1 第 1 天	阶段 2 第 8 天	阶段 3 第 15 天
狗 1	B	C	A
狗 2	C	A	B
狗 3	A	B	C
狗 4	C	B	A
狗 5	B	A	C
狗 6	A	C	B

[0328] 其中 A = I 型, B = IV 型, C = V 型

[0329] 狗在施用之前禁食过夜,在施用 4 小时后重新给予食物。每次施用后,在施用前 (施用 1 小时内) 及施用后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5.5、7、9 和 24 小时,通过静脉穿刺采集血样。将血样收集到肝素化的试管中,立即以 3,000rpm 离心。然后分离血浆,冻存 (-20℃),直到分析。按照 Moachon G. 等人 (J. Chromatog. B 1994 ;654 :91) 的方法,通过确证高压液相层析法测定莫达非尼的血浆浓度。利用非室性 (noncompartmental) 分析确定药物动力

学参数。

[0330] 实施例 32 :结果 :CRL 40476 IV 型的生物利用度分布

[0331] IV 型与 I 型的比较结果表明,在对狗施用相等剂量时(即剂量 = 30mg/kg,经口施用),施用莫达非尼多晶型 IV 后全身暴露($C_{\max}$ 和 AUC_{0-24h}) 大大高于施用莫达非尼 I 型。对于 IV 型,未改变的莫达非尼的血浆水平(即在作用部位可以达到的药物量)高于参照 I 型的血浆水平,如表 2 所述:

[0332] 表 2

[0333]

晶型	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	C_{4h} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{0-24h} (h. $\mu\text{g/ml}$)	标准化的 AUC
I	18.60 ± 2.30	15.37 ± 2.56	164.80 ± 23.75	5.49
IV	24.98 ± 1.12	21.23 ± 1.88	200.69 ± 18.09	6.69

[0334] 每个处理组的数据表示为平均值 $\pm$ 平均标准误 (SEM), $C_{\max}$ = 莫达非尼的最大血浆水平, C_{4h} = 施用后 4 小时测定的血浆水平, AUC_{0-24h} = 施用后 0-24 小时根据梯形法则计算的曲线 $C = f(t)$ 下的面积,标准化的 AUC = 每 1mg/kg 的 AUC_{0-24h} 。

[0335] 与参照型 (CRL 40476 I 型) 相比,新的 IV 结晶型似乎具有更好的再吸收率和更高的生物利用度。众所周知,对于多种药物,包括莫达非尼,用狗进行的比较生物利用度研究是高度相关的模型,用于将药代动力学分布(即 AUC 的差异)翻译给人,按照(对体重或体表面积的比例)复制给患者。

[0336] 因此,莫达非尼 IV 型可以适当地替代莫达非尼 I 型,提高莫达非尼的口腔吸收程度,而不延迟或改变莫达非尼(对例如发作性睡病患者的嗜睡病,或者在其它任何治疗适应症中)的治疗作用的发挥。

[0337] 此处所述的莫达非尼 IV 结晶型代替 I 型配制为适当的药物组合物。利用这些药物组合物(经口途径),在较低剂量下即可达到相当的治疗效果,从而通过例如减少莫达非尼-细胞色素 p450 的相互作用,提高了莫达非尼的利益/风险比,这种相互作用是潜在的有害或麻烦的药物-药物相互作用的来源。

[0338] 实施例 33 :CRL 40476 V 型的生物利用度分布

[0339] 实施例 32 的结果来自与 IV 型相同的研究设计(参见上述实施例 31)。

[0340] 与参照型 (CRL 40476 I 型) 相比,新的 V 结晶型的特征在于更快的吸收/再吸收率。在相等的施用剂量下(即对于狗,剂量 = 30mg/kg,经口途径施用),较早地达到比参照 I 型诱导的血浆水平更高的未改变莫达非尼的血浆水平(即在作用部位可以达到的药物量),如表 3 所示:

[0341] 表 3

[0342]

晶型	MRT (h)	C _{1h} (μg/ml)	C _{1.5h} (μg/ml)	C _{2h} (μg/ml)	C _{2.5h} (μg/ml)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (h)
I	6.91 ± 0.53	8.81 ± 2.45	12.73 ± 2.39	14.16 ± 2.23	14.23 ± 1.95	18.60 ± 2.30	3.00
V	6.11 ± 0.36	12.41 ± 2.07	15.31 ± 2.06	16.56 ± 2.48	16.37 ± 2.38	18.72 ± 2.09	1.67

[0343] 数据表示为平均值 ± 平均标准误 (SEM), T_{max} 值为平均值, C_{xh} = 施用后 x 小时测定的血浆水平, MRT = 平均滞留时间, T_{max} = 达到莫达非尼血浆峰水平所需的时间。

[0344] 在施用相等口服剂量的莫达非尼后, 该研究中获得的 V 型的 T_{max} 值大大短于 (实际上达到浓度 C_{max} 所需的时间缩短约 50%) 使用参照 I 型获得的值。另外, 在施用后 0-2.5 小时内, V 型的平均浓度值大大高于 I 型的相应的平均浓度值, 表明施用 V 型后口腔再吸收似乎更快。与施用等量的 I 型相比, 在施用 V 型后可能更早地达到最大血浆浓度。众所周知, 对于包括莫达非尼在内的多种药物, 用狗进行的比较生物利用度研究是高度相关的模型, 用于将药代动力学分布 (即 T_{max} 的差异) 翻译给人, 按照 (对体重或体表面积) 的比例复制给患者。

[0345] 因此, 通过用莫达非尼外消旋 V 型替换莫达非尼外消旋 I 型, 莫达非尼 (对例如发作性睡病患者的嗜睡病, 或者在其它任何治疗适应证中) 的治疗作用的延迟缩短。根据表 3 所示的数据, V 型的特征在于平均 T_{max} 值等于参照多晶型 I 已知值的大约 50%。因此, 用 V 型治疗达到的治疗效果的发挥也减少 50%, 即变为 2.2 小时 - 2.5 小时 (而不是 I 型的 4.0-5.0 小时)。

[0346] 此处所述的莫达非尼的 V 结晶型可以代替 I 型配制为适当的药物组合物。作用延迟缩短的这种莫达非尼型在快速恢复正常警觉水平至关重要的所有病理状态中的用途非常重要 (发作性睡病患者, 特别是在社会或职业生活、疲劳综合征、轮班工作、时差综合征等情况中嗜睡病发作时)。

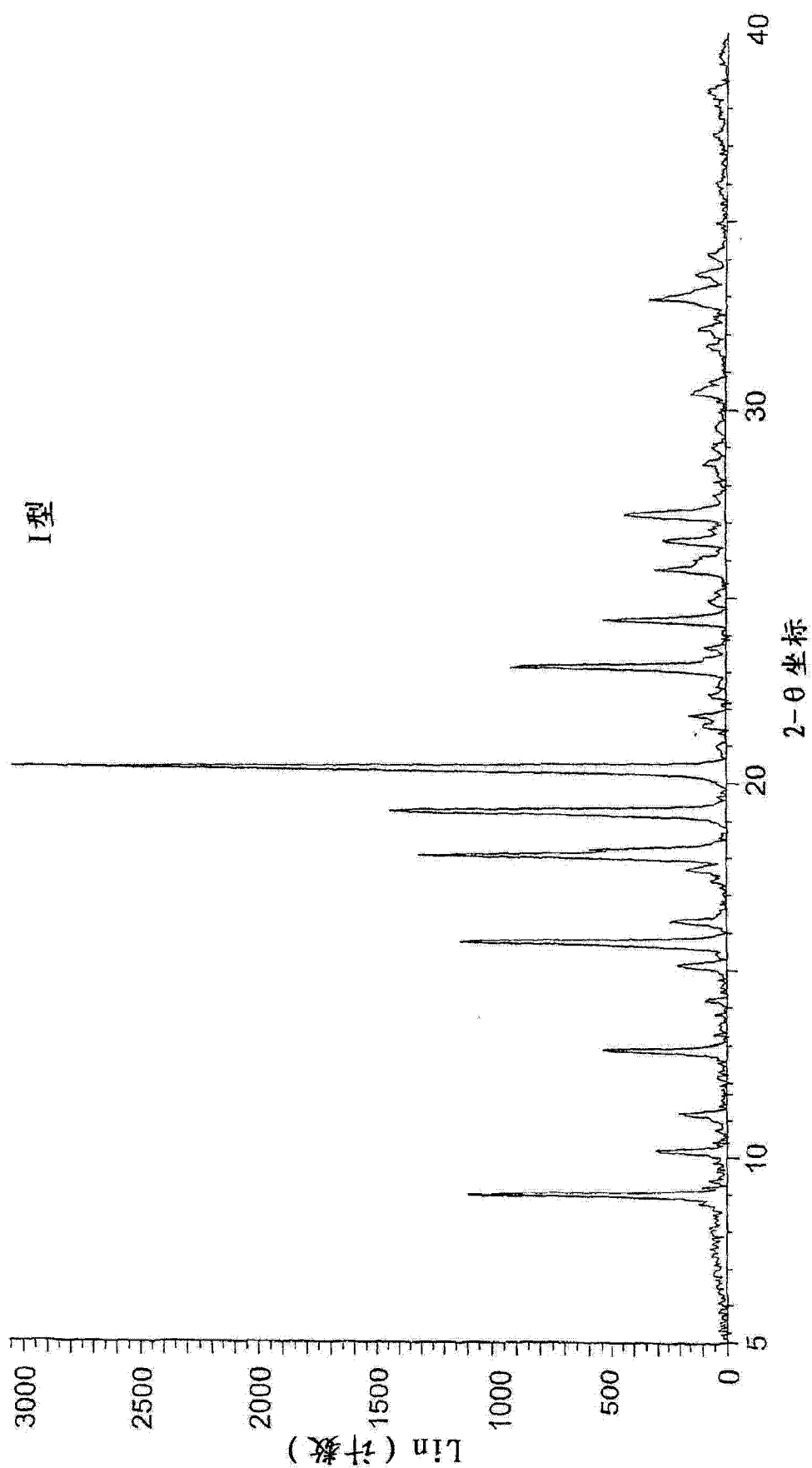


图 1

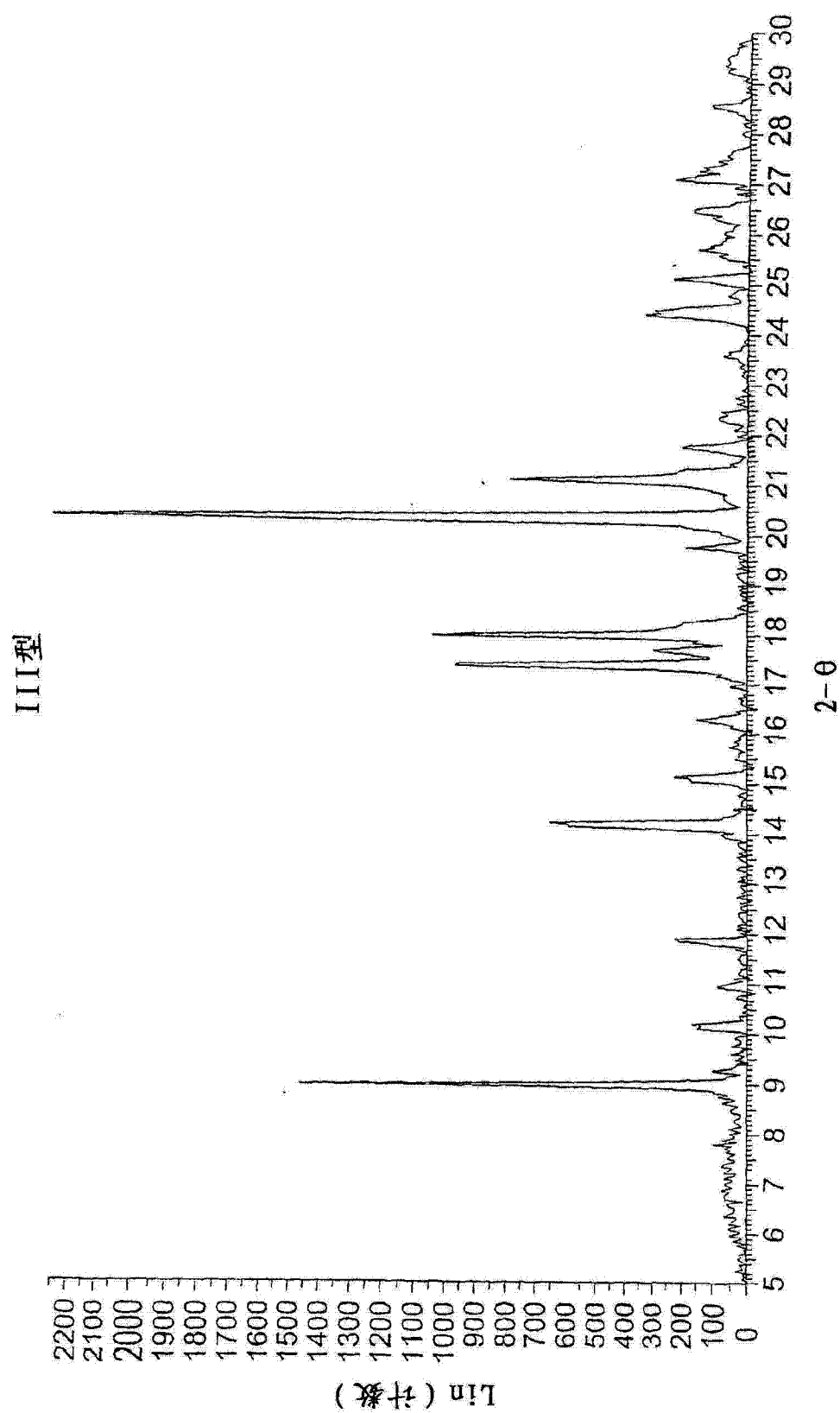


图 2

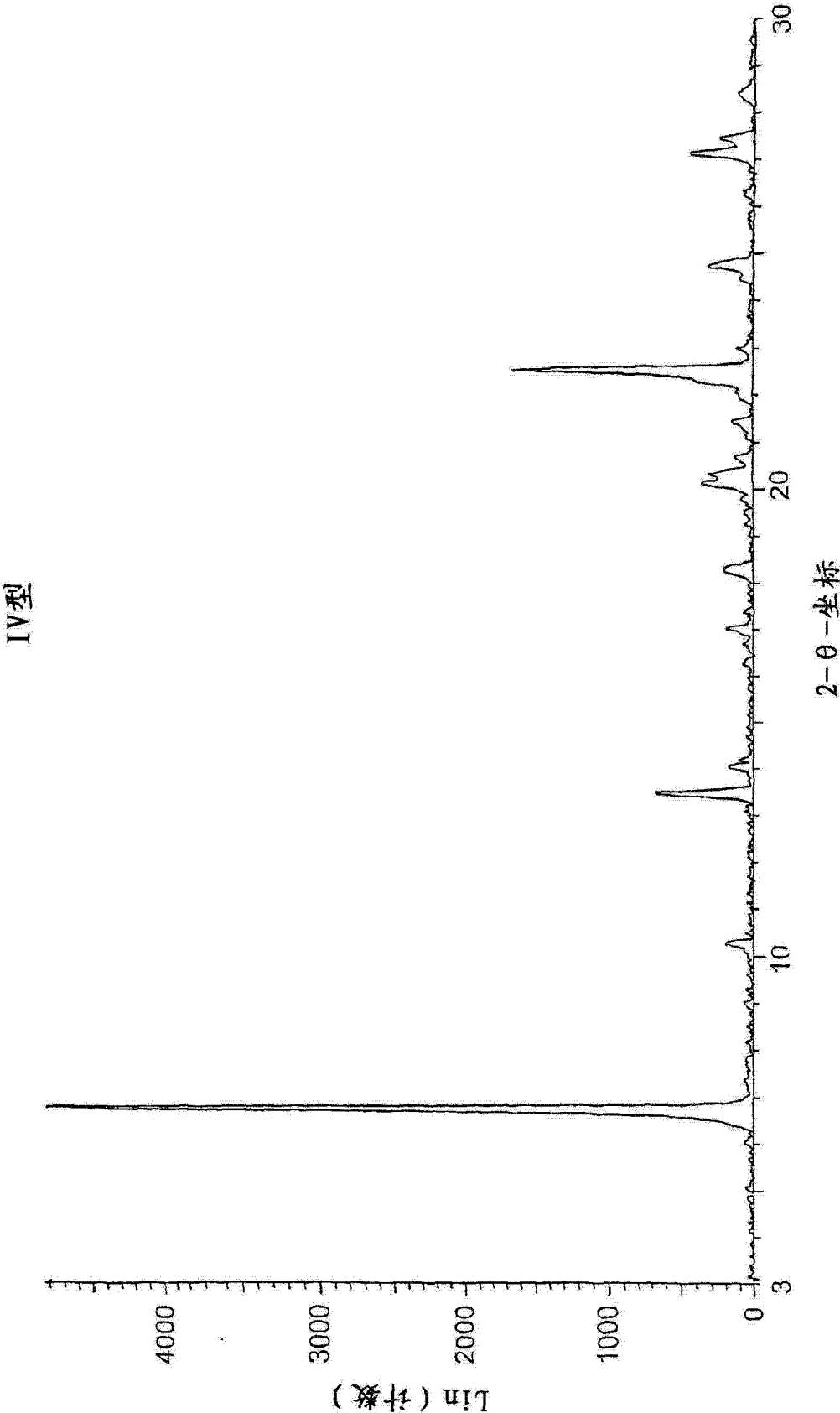


图 3

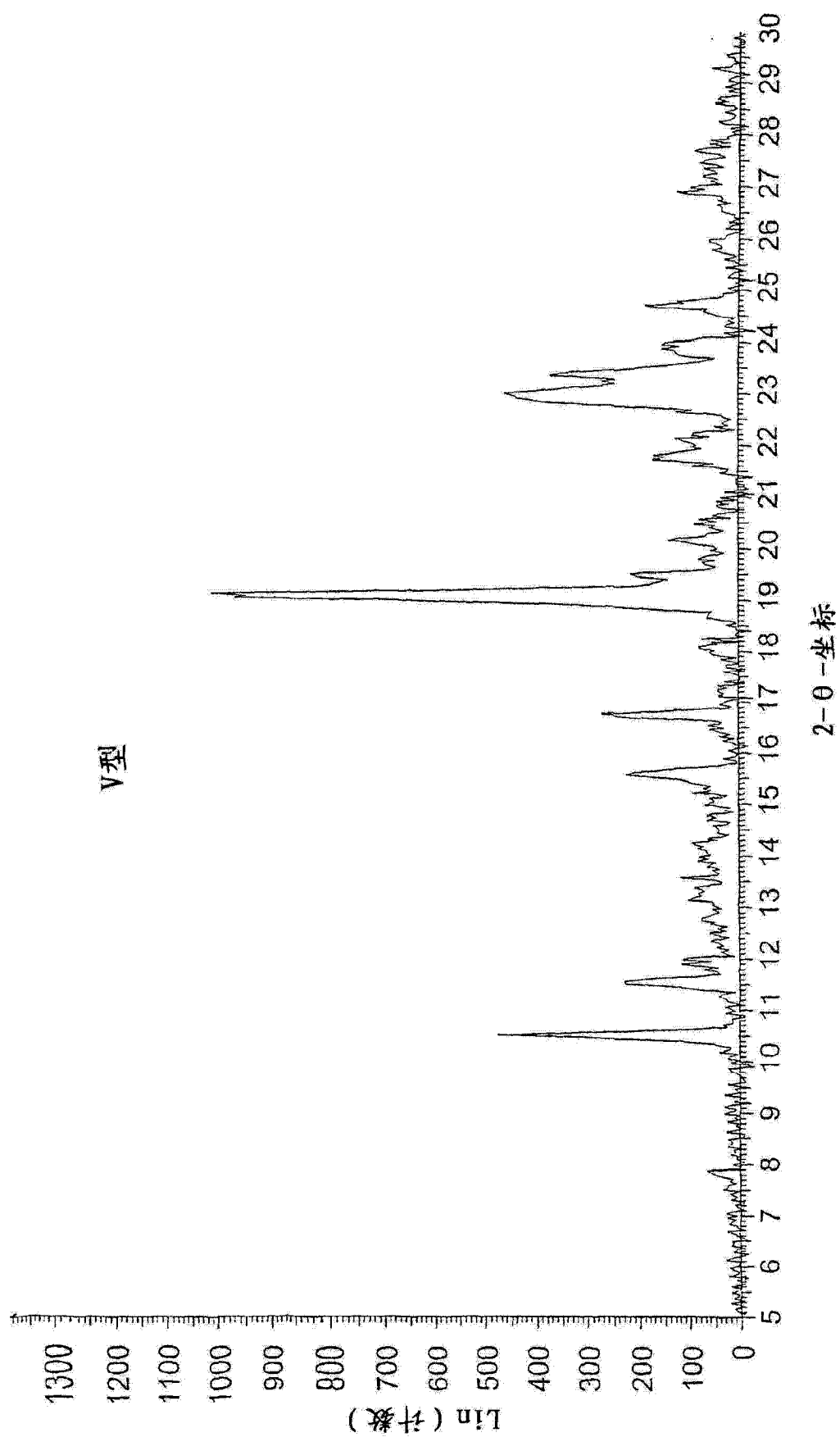


图 4

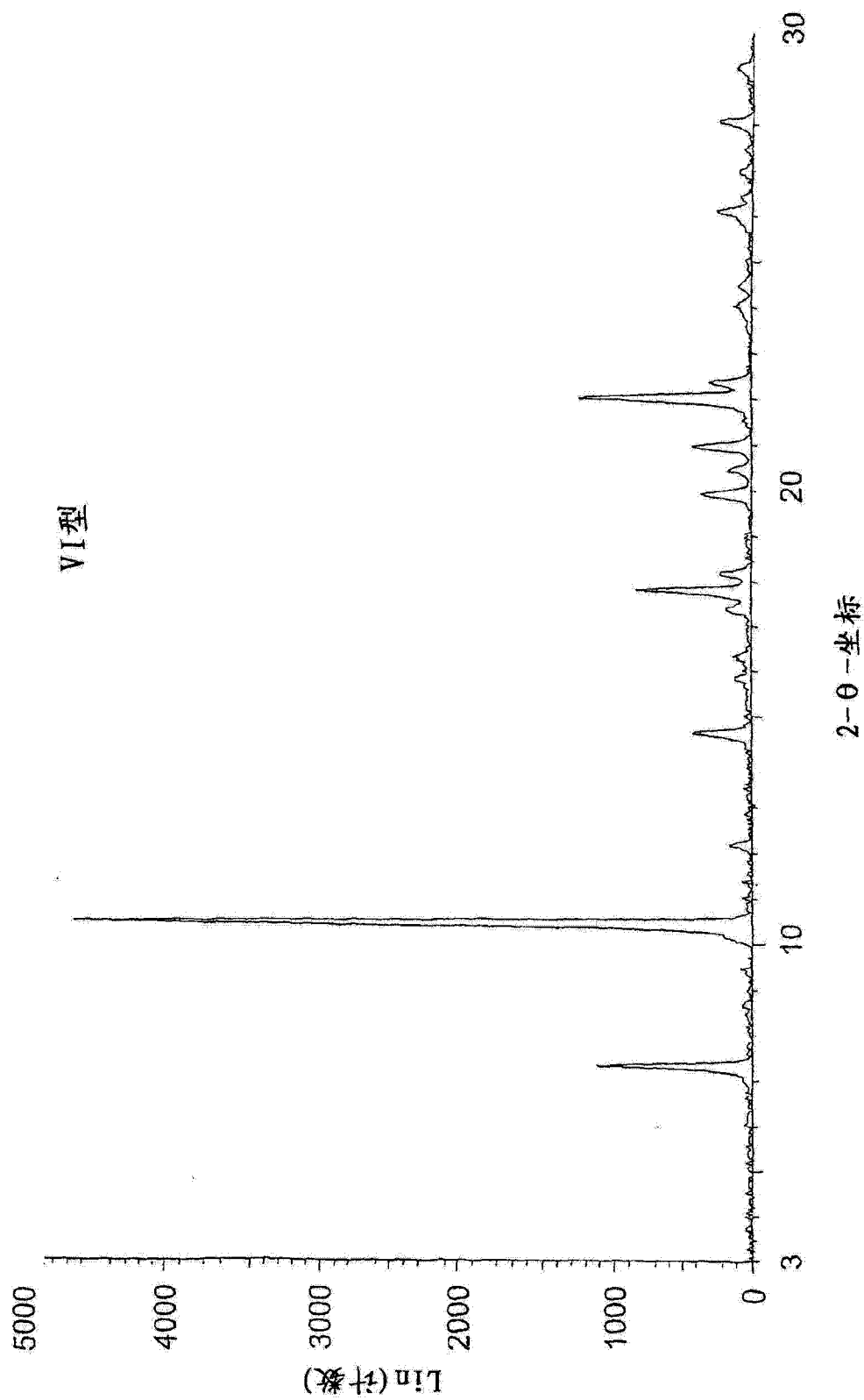


图 5

莫达非尼的乙腈溶剂合物

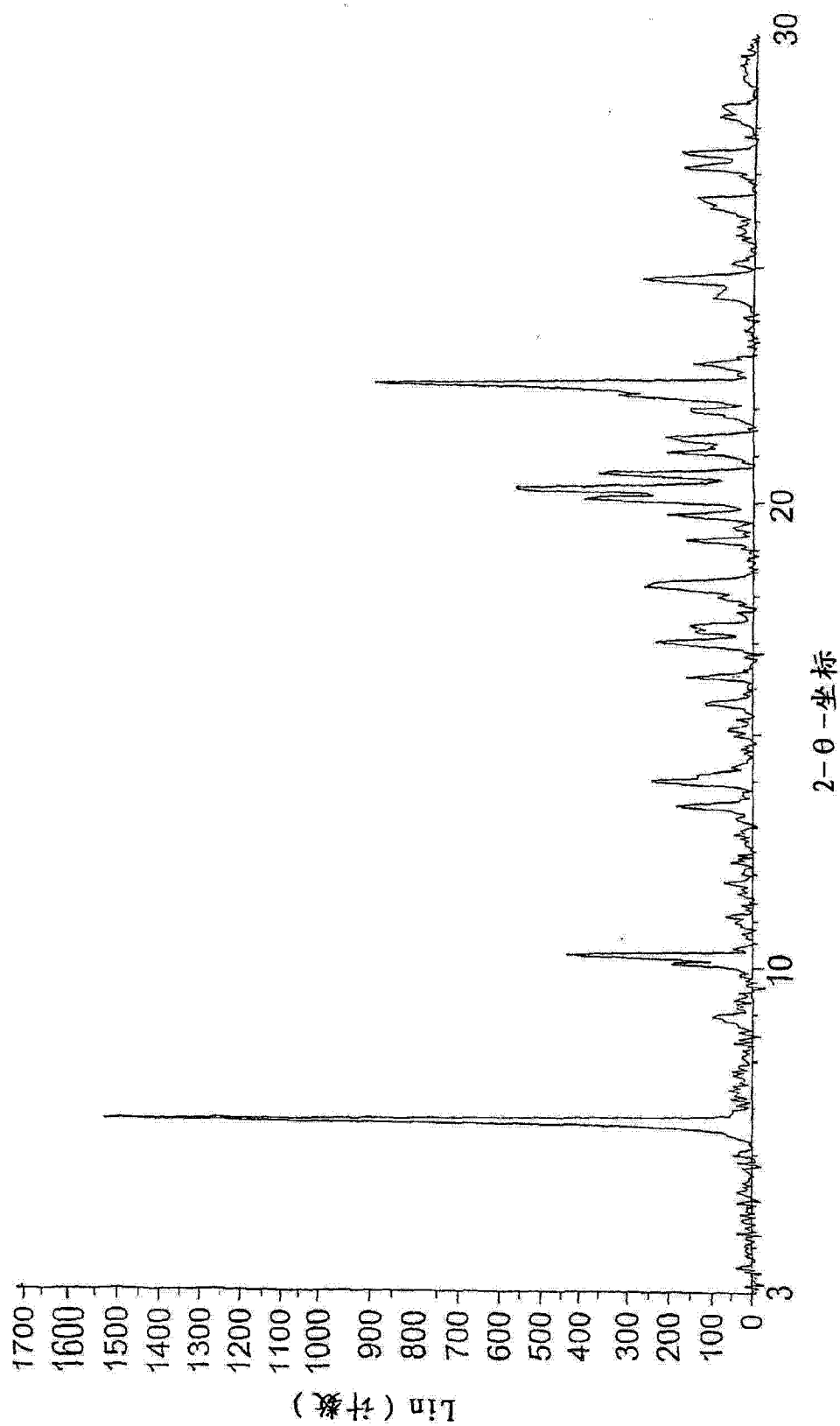


图 6

氯仿莫达非尼溶剂合物固体

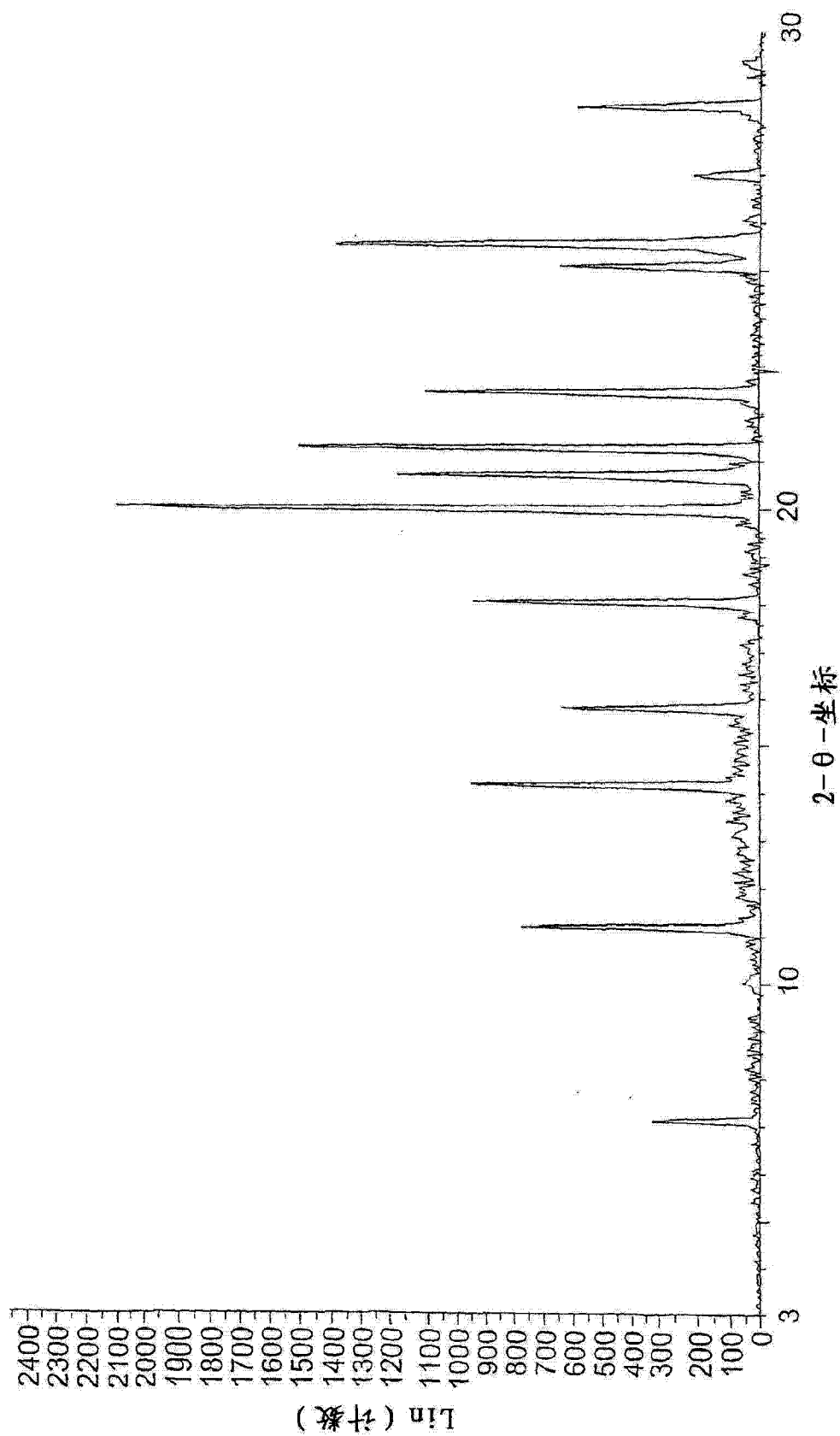


图 7

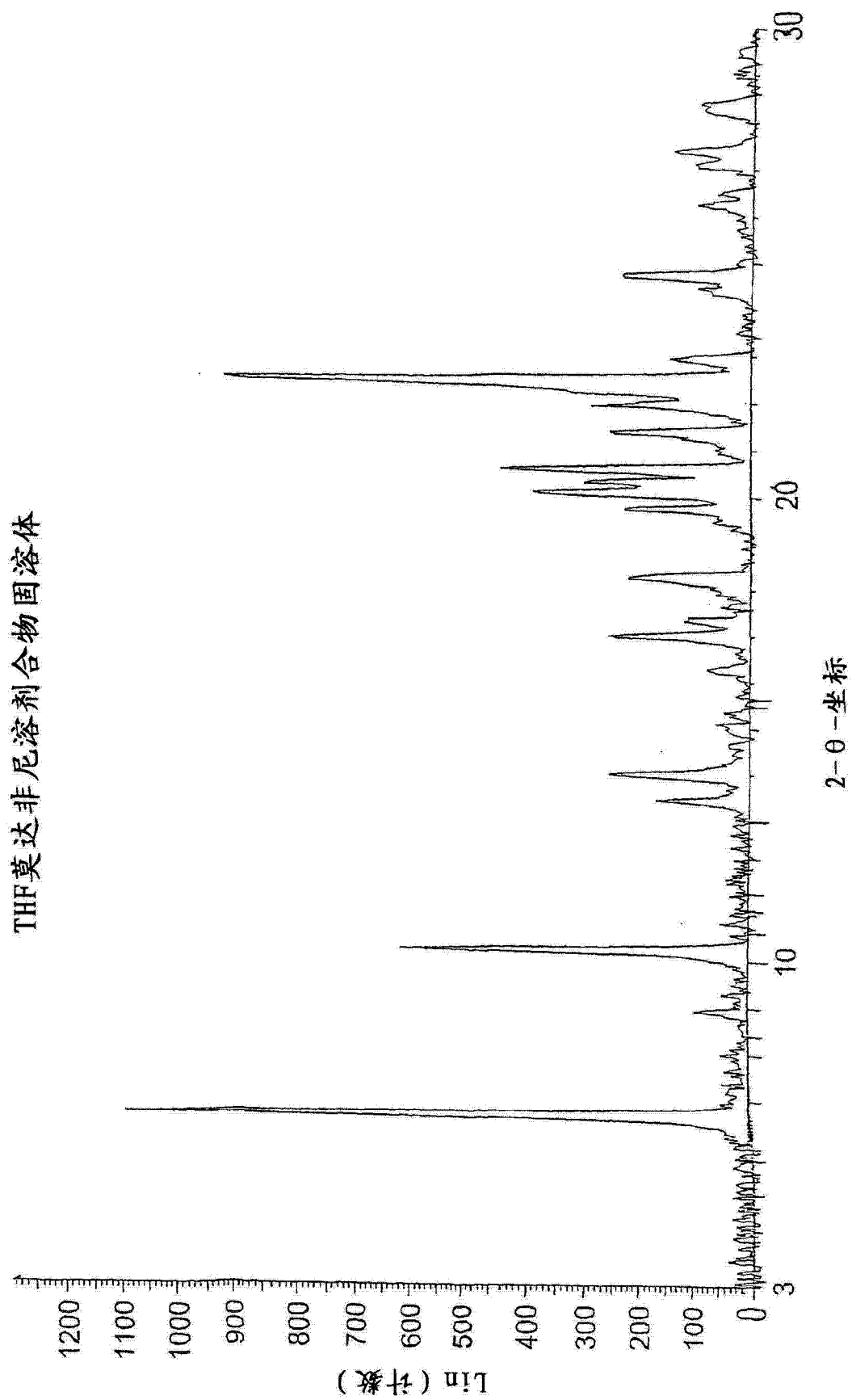


图 8

二噁烷莫达非尼溶剂合物固体

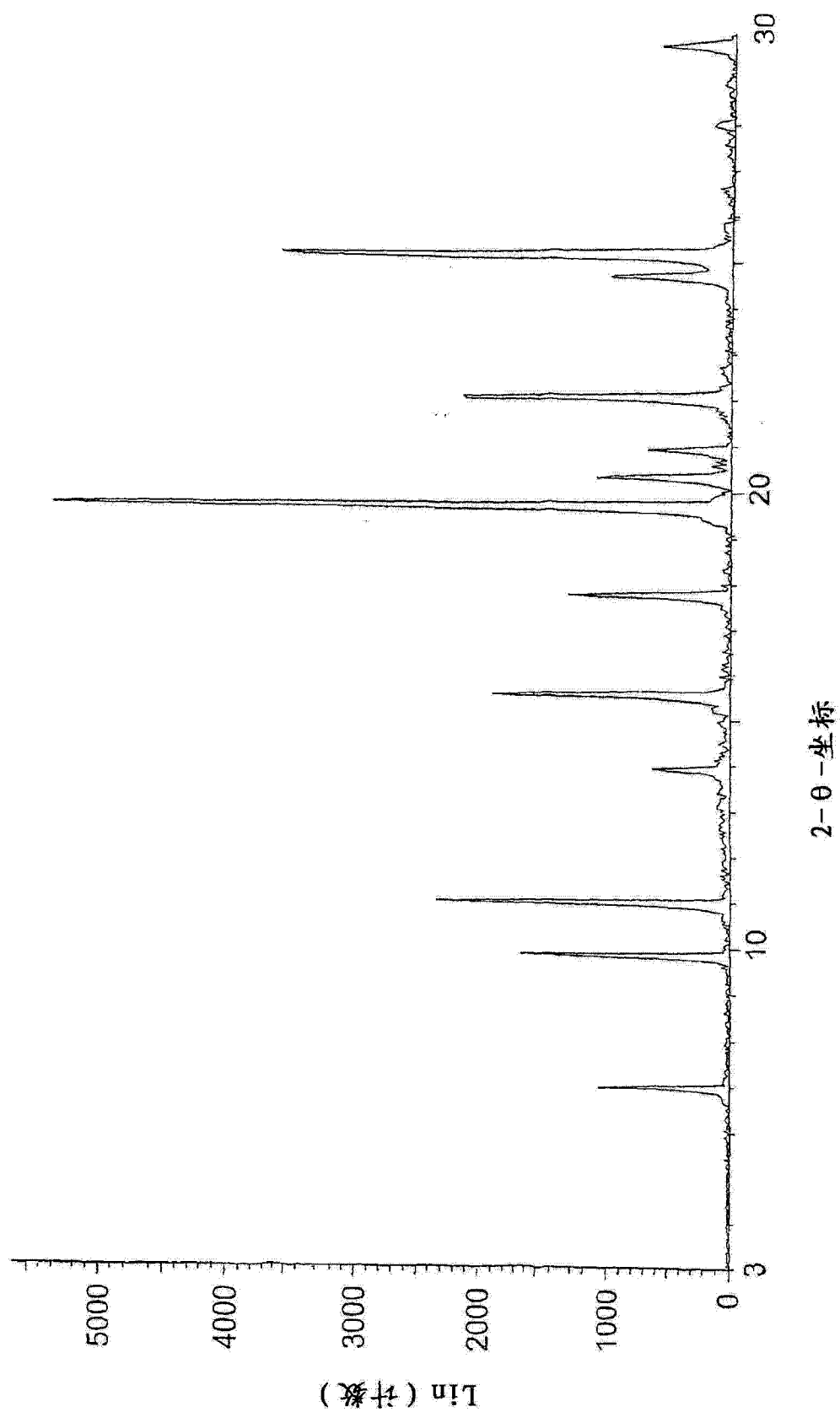


图 9

氯仿-四氢呋喃莫达非尼溶剂合物固体

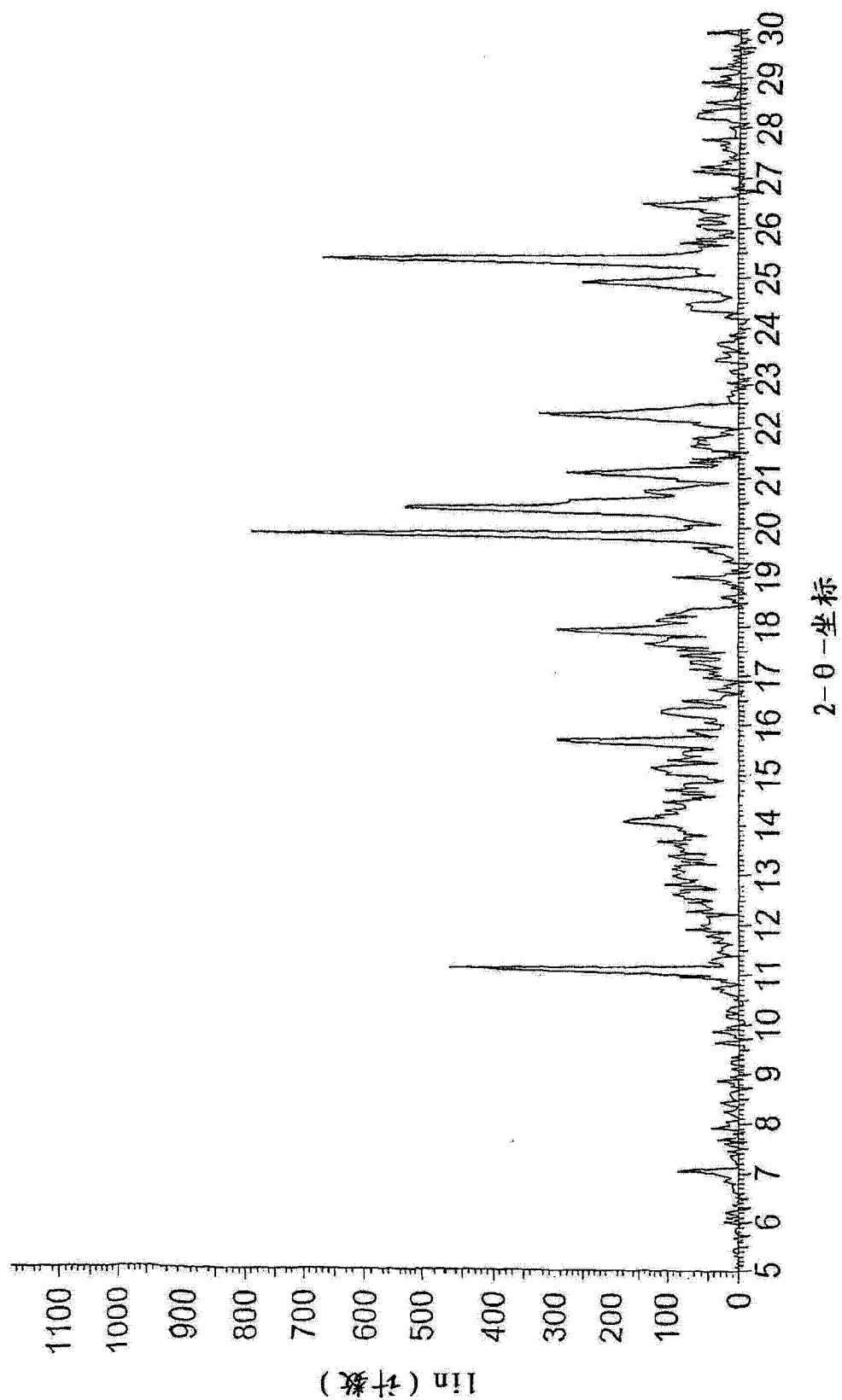


图 10

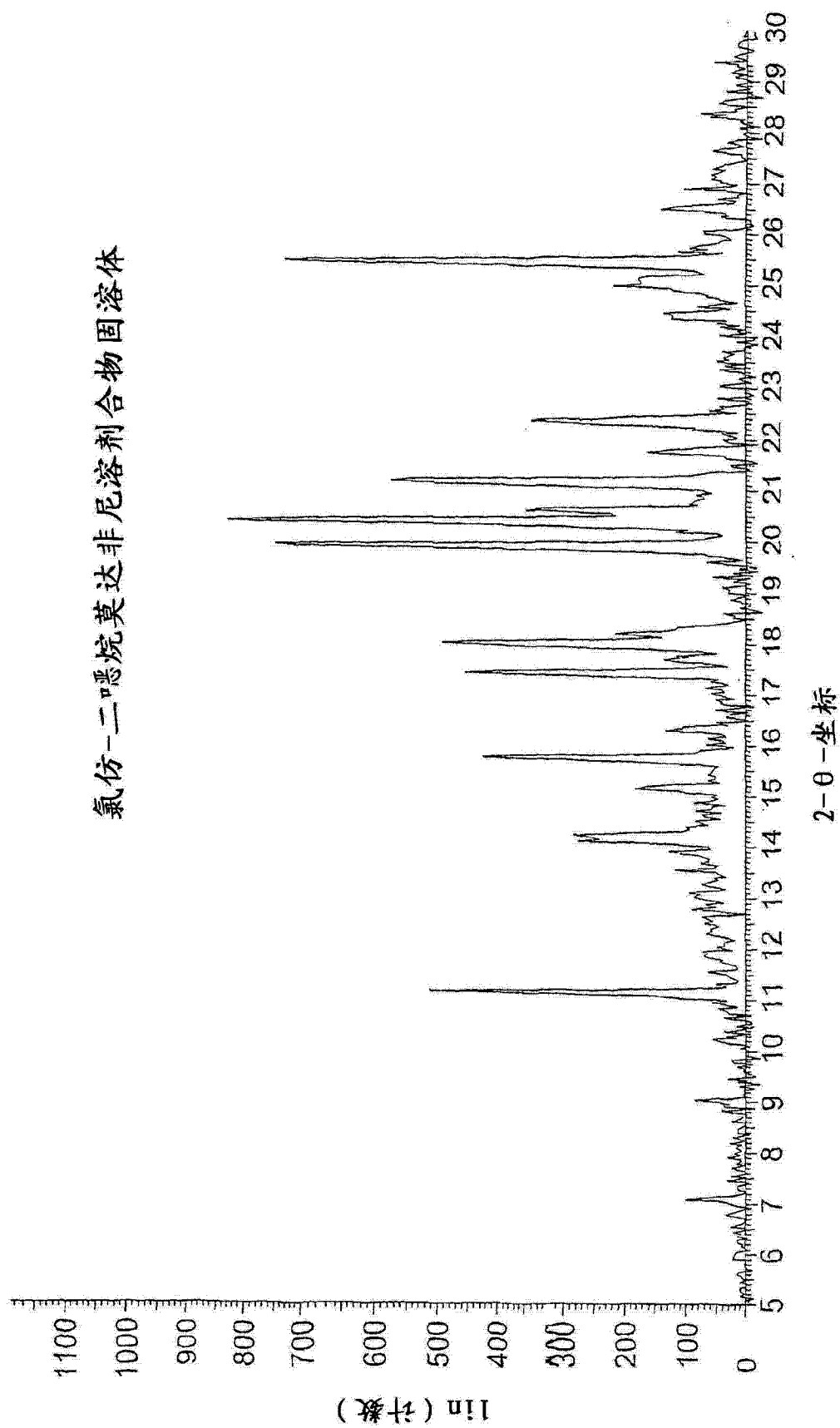


图 11

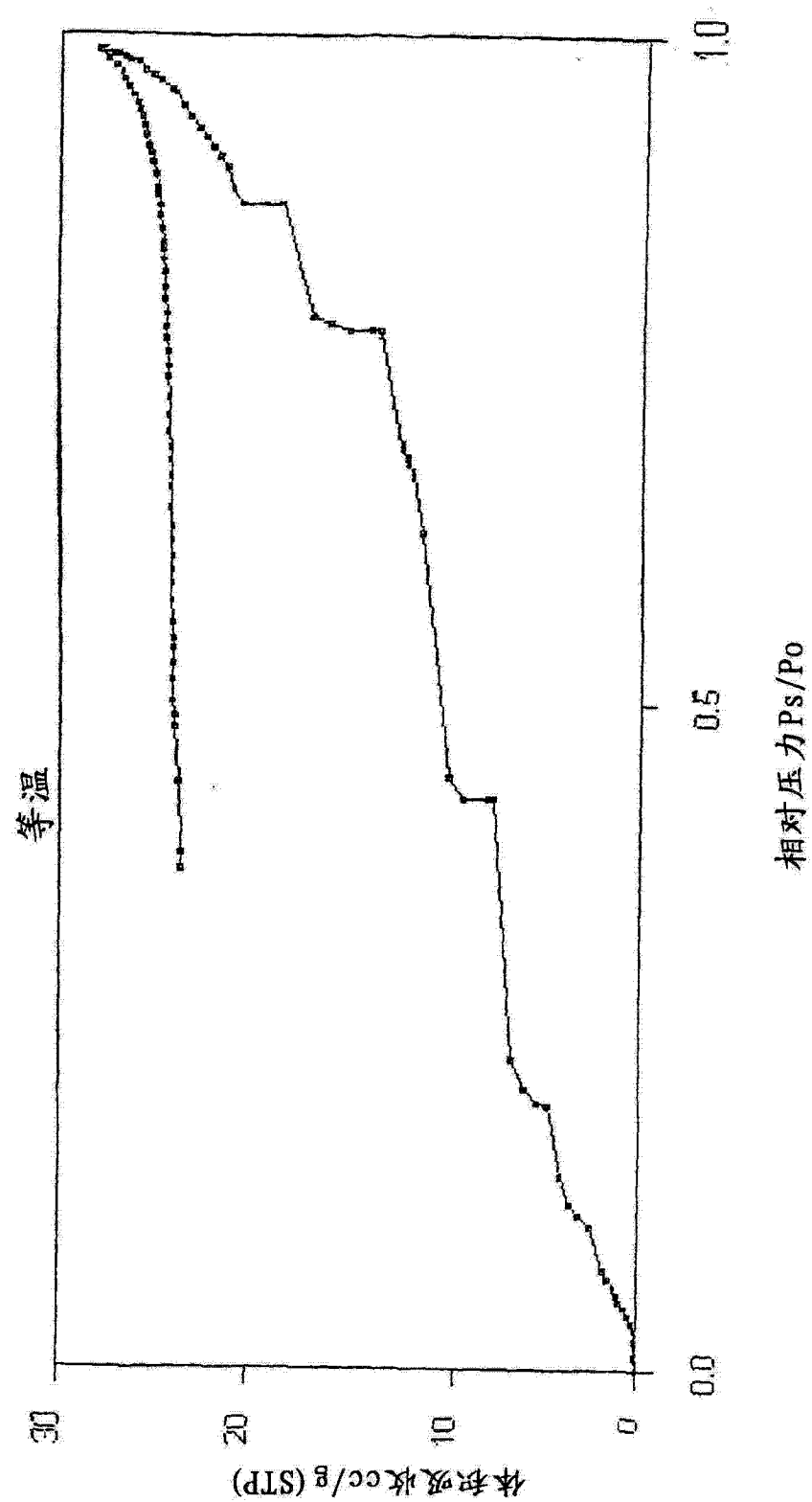


图 12

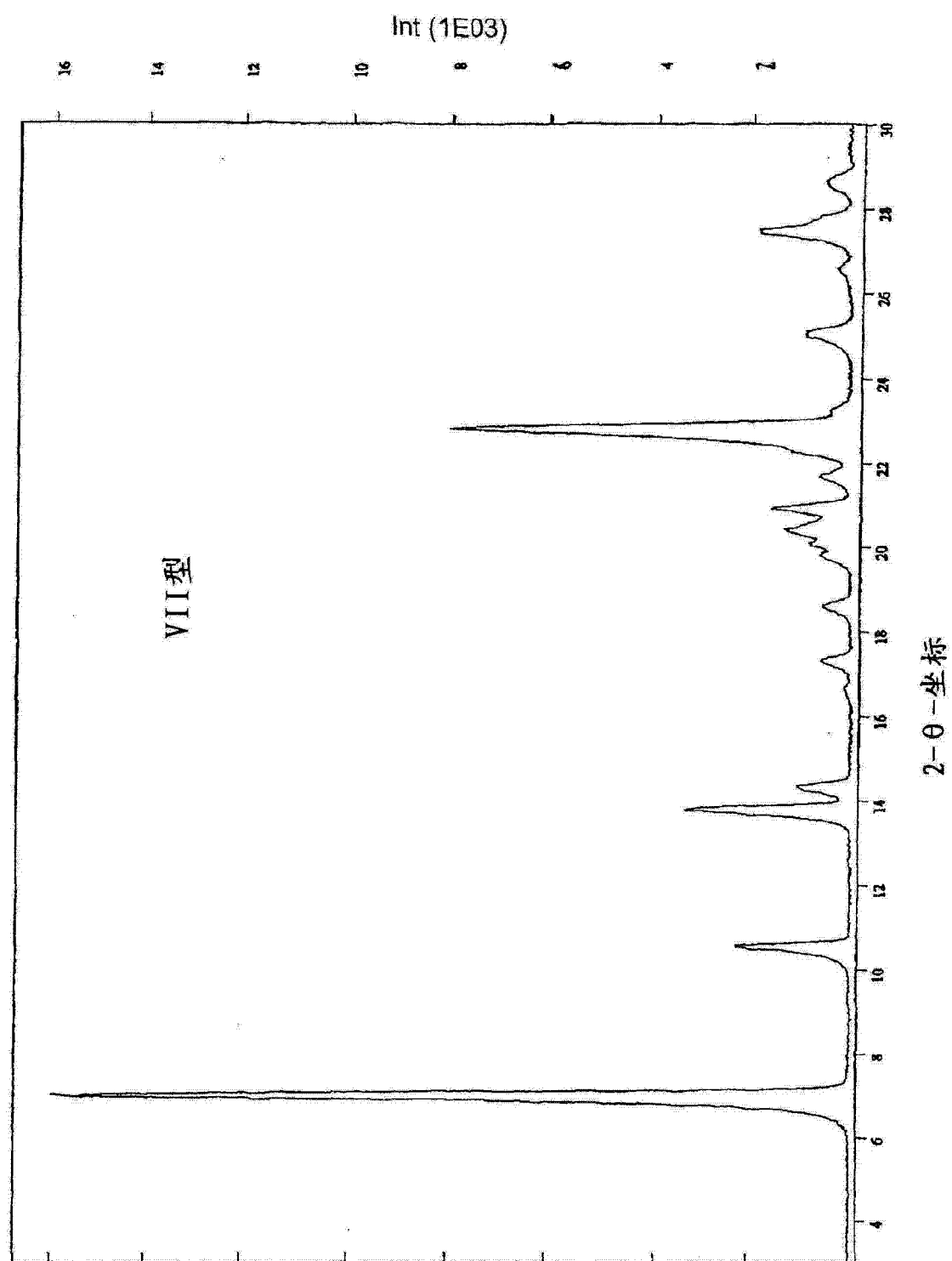


图 13