

(11) Número de Publicação: **PT 1556026 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/165 (2007.10) **A61K 9/16** (2007.10)

A61K 9/20 (2007.10) **A61K 9/48** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.09.11**

(30) Prioridade(s): **2002.09.13 US 243557**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.07.27**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.06.24**
141/2009

(73) Titular(es):

CEPHALON, INC.

41 MOORES ROAD FRAZER PA 19355

US

(72) Inventor(es):

ALPA PARIKH

US

VINCENT CORVARI

US

GEORGE GRANDOLFI

US

(74) Mandatário:

ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO

RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **NOVAS FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE MODAFINIL**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"NOVAS FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE MODAFINIL"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a composições de modafinil e processos para a sua preparação. A presente invenção refere-se a composições que incluem modafinil e um ou mais diluentes, desintegrantes, aglutinantes e lubrificantes. A presente invenção refere-se também a processos para preparar uma forma de dosagem sólida de modafinil por mistura húmida de modafinil e excipientes com água.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O modafinil, $C_{15}H_{15}NO_2S$, também conhecido como 2-(benzidriilsulfinil)acetamida ou 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetamida, é um derivado de acetamida sintética com actividade promotora de vigília, cuja estrutura foi descrita na Patente Francesa N° 7805510 e na Patente U.S. N° 4177290 ('290) e que foi aprovada pela United States Food e Drug Administration para utilização no tratamento da sonolência excessiva durante o dia, associada à narcolepsia. O modafinil foi testado para o tratamento de vários estados comportamentais graves em combinação com vários agentes, incluindo apomorfina, anfetamina, reserpina, oxotremorina, hipnóticos, ioimbina, 5-hidroxitriptofano e inibidores da monoamina oxidase, como

descrito nas patentes citadas. É descrito um método de preparação de uma mistura racémica na patente '290 e um método de preparação de um isómero levorrotatório é descrito na Patente U.S. N° 4927855. O isómero levorrotatório é referido como útil para o tratamento de hipersonolência, depressão, doença de Alzheimer e como tendo actividade direccionada para os sintomas de demência e perda de memória, especialmente nos idosos.

A actividade farmacológica primária do modafinil é promover a vigília. O modafinil promove a vigília em ratos (Touret *et al.*, 1995; Edgar e Seidel, 1997), gatos (Lin *et al.*, 1992), cães (Shelton *et al.*, 1995) e primatas não humanos (Hernant *et al.*, 1991), bem como em modelos que mimetizam situações clínicas, tais como apneia do sono (modelo de respiração desequilibrada durante o sono no buldogue Inglês) (Panckeri *et al.*, 1996) e narcolepsia (narcoléptica canina) (Shelton *et al.*, 1995).

O modafinil foi também descrito como um agente com actividade no sistema nervoso central e como um agente útil no tratamento da doença de Parkinson (Patente U.S. N° 5180745); na protecção da isquemia do tecido cerebral (Patente U.S. N° 5391576); no tratamento da incontinência urinária e fecal (Patente U.S. N° 5401776); e no tratamento de apneia do sono e distúrbios de origem central (Patente U.S. N° 5612379). A Patente N° 5618845 descreve preparações de modafinil de um tamanho de partícula definido inferior a cerca de 200 micrones. Além disso, o modafinil pode ser utilizado no tratamento de distúrbios alimentares ou para promover o ganho de peso ou estimular o apetite em humanos ou animais (Pedido de Patente US N° 09/640824) ou no tratamento do distúrbio de hiperactividade

com déficit de atenção (ADHD) ou fadiga, especialmente fadiga associada com esclerose múltipla (Patente US Nº 6346548).

A rotulagem aprovada pela FDA para o "Provigil[®]" divulga comprimidos contendo 100 ou 200 mg de lactose de modafinil, amido de milho, silicato de magnésio, croscarmelose de sódio, povidona, estearato de magnésio e talco.

O documento WO 94/21371 divulga um método para preparar partículas que consistem num veículo formando uma matriz e, pelo menos, um ingrediente activo uniformemente distribuído por toda a referida matriz.

O documento W00230414 divulga composições formadoras de partículas de compostos de modafinil e composições aquosas de partículas, em que as partículas compreendem um composto de modafinil, com métodos da sua preparação e sua utilização no tratamento de doenças.

O documento WO 02/096401 A divulga composições de modafinil compreendendo um ou mais diluentes, desintegrantes, aglutinantes e lubrificantes e processos para a preparação destas composições.

O modafinil é conhecido na técnica na forma de uma embalagem terapêutica, comercializada sob o nome Provigil[®]. O Provigil[®] é um produto farmacêutico preparado pela Cephalon, Inc. de West Chester, PA e é também comercializado pela Cephalon, Inc. O Provigil[®] é fornecido como comprimidos de 100 mg ou 200 mg de modafinil, com vários excipientes, incluindo silicato de magnésio e talco. Em utilização comercial, as embalagens terapêuticas contendo modafinil, foram rotuladas na técnica

anterior e, de outro modo, indicadas para utilização em doentes com narcolepsia.

É desejável otimizar a formulação de uma forma de dosagem sólida de modafinil e os métodos da sua preparação numa escala comercial. Em particular, foram descobertas novas formulações de modafinil que exibem características de estabilidade, taxa de dissolução, dureza, incapacidade, espessura, desintegração, tamanho e forma, e variação de peso comparáveis às do Provigil®. Além disso, verificou-se que podem ser preparadas formas de dosagem sólidas do modafinil com propriedades semelhantes às do Provigil®, sem a inclusão de silicato de magnésio ou talco.

Além disso, as formulações recentemente descobertas utilizam, de um modo preferido, um número mínimo de excipientes e utilizam excipientes de grau farmacêutico que não são dispendiosos; estão disponíveis rapidamente e isso facilita uma preparação rentável à escala comercial.

Além disso, existe uma necessidade de melhorar a forma em comprimido de modafinil após o processo de preparação. A melhoria da preparação comercial inclui minimização do número de excipientes, eliminação da utilização de solventes orgânicos, redução do número de passos e redução do tempo e custos da preparação. A presente invenção é direccionada para esta finalidade, bem como para outras finalidades importantes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novas composições de modafinil. Em particular, o modafinil é misturado com vários

excipientes para formular uma dose sólida de modafinil. Em certas formas de realização, a dosagem sólida está na forma de comprimido, noutras formas de realização, está na forma de cápsula.

As composições compreendem cerca de 90% em peso de modafinil; cerca de 3-10% em peso da composição de um diluente de mono-hidrato de lactose, cerca de 2-5% em peso de um desintegrante de carboximetilcelulose de sódio; cerca de 2-5% em peso de um aglutinante polivinilpirrolidona; e cerca de 0,2-2,0% em peso de lubrificante de estearato de magnésio.

Outros aspectos da presente invenção incluem a utilização destas composições para o tratamento de uma doença ou distúrbio num indivíduo com essa necessidade.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Como aqui utilizado, "cerca de" refere-se a uma gama de valores de $\pm 10\%$ de um valor especificado. Por exemplo, "cerca de 20" inclui $\pm 10\%$ de 20 ou de 18 até 22.

Como aqui utilizado, "modafinil" refere-se a modafinil, suas misturas racémicas, isómeros individuais, sais de adição de ácido, tais como um ácido metabólico de modafinil, ácidos benzidriilsulfinilacéticos e suas formas sulfona, formas hidroxiladas, formas polimórficas, análogos, derivados, congéneres e seus profármacos. Os profármacos são conhecidos na técnica como compostos que são convertidos no agente activo (modafinil) no organismo de um indivíduo.

Como aqui utilizado, o termo “farmaceuticamente aceitável” refere-se a esses compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do âmbito do julgamento médico, adequados para contactar com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade, irritação, resposta alérgica excessiva ou outras complicações problemáticas proporcionais a uma razão benefício/risco razoável.

Como aqui utilizado, o termo “indivíduo” refere-se a um animal de sangue quente, tal como um mamífero, de um modo preferido, um humano ou uma criança humana que está a sofrer com, ou tem o potencial para vir a sofrer com uma ou mais das doenças e estados aqui descritos.

Como aqui utilizado, “quantidade terapeuticamente eficaz” refere-se a uma quantidade que é eficaz na redução, eliminação, tratamento, prevenção ou controlo dos sintomas das doenças e estados aqui descritos. O termo “controlo” refere-se a todos os processos em que pode haver um abrandamento, interrupção, bloqueio ou interrupção da progressão das doenças e estados aqui descritos, mas não indica necessariamente uma eliminação total de todos os sintomas de doença e estado e pretende-se que inclua o tratamento profiláctico.

Como aqui utilizado, “dose unitária” significa uma dose individual que se pode administrar a um indivíduo e que pode ser manuseada e embalada rapidamente, permanecendo como uma dose unitária física e quimicamente estável, compreendendo modafinil ou uma composição farmaceuticamente aceitável compreendendo o modafinil.

Numa forma de realização, a presente invenção proporciona composições de modafinil sem silicato de magnésio ou talco. A invenção proporciona composições de modafinil com um ou mais diluentes, desintegrantes, aglutinantes e lubrificantes. De um modo preferido, os excipientes preenchem os requisitos do National Formulary ("NF") ou United States Pharmacopoeia ("USP"). Numa forma de realização particular, é proporcionada uma composição consistindo de modafinil com um ou mais diluentes, desintegrantes, aglutinantes e lubrificantes.

Os excipientes são seleccionados para garantir a distribuição de uma quantidade consistente de modafinil numa forma de dosagem unitária conveniente e para otimizar os custos, facilidade e fiabilidade do processo de preparação. Um excipiente deve ser inerte, organolepticamente aceitável e compatível com modafinil. Os excipientes utilizados numa formulação oral sólida incluem normalmente enchimentos ou diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, antiaderentes, deslizantes, agentes tensioactivos e humidificantes, corantes e pigmentos, agentes aromatizantes, adoçantes, adsorventes e mascaradores de sabor.

Os diluentes são tipicamente adicionados a uma pequena quantidade de fármaco activo para aumentar o tamanho do comprimido. O diluente mais comum é lactose, que existe em duas formas isoméricas, alfa-lactose ou beta-lactose e pode ser cristalina ou amorfa. Vários tipos de lactose incluem mono-hidrato de lactose seca por vaporização (tal como, Super-Tab[™]), mono-hidrato de alfa-lactose (tal como, Fast Flo[®]), alfa-lactose anidra, beta-lactose anidra e lactose aglomerada. Outros diluentes incluem açúcares, tais como açúcar compressível NF, excipiente dextrose NF e dextratos NF. Um diluente preferido

é o mono-hidrato de lactose (tal como o Fast Flo®). Outros diluentes preferidos incluem celulose microcristalina (tal como Avicel® PH e Ceolus™) e celulose microfina (tal como Elcema®).

Os diluentes podem incluir amido e derivados de amido. Os amidos incluem amidos nativos obtidos de trigo, milho, arroz e batatas. Outros amidos incluem amido NF pré-gelatinizado e amido glicolato de sódio NF. Os amidos e derivados de amido funcionam também como desintegrantes. Outros diluentes incluem sais inorgânicos, tais como fosfato de cálcio dibásico USP (tal como Di-Tab® e Emcompress®), fosfato de cálcio tribásico NF (tal como Tri-Tab® e Tri-Cafos®) e sulfato de cálcio NF (tal como Compactrol®). Tais polióis como manitol USP, sorbitol NF e xilitol NF podem também servir como diluentes. Muitos diluentes funcionam também como desintegrantes e aglutinantes e estas propriedades adicionais devem ser tomadas em consideração quando se desenvolve uma formulação.

Os desintegrantes são incluídos nas formulações de comprimidos para quebrar os comprimidos em partículas do ingrediente farmacêutico activo e excipientes que irão facilitar a dissolução do ingrediente activo e potenciar a biodisponibilidade do ingrediente activo. O amido e os derivados de amido incluem sal de sódio reticulado de um éter de carboximetílico de amido (tal como amidoglicolato de sódio NF, Explotab® e Primogel®) são desintegrantes úteis. Um desintegrante preferido é o amido pré-gelatinizado, tal como Starch 1500®. Outro desintegrante preferido é carboximetilcelulose de sódio reticulada (tal como, Croscarmellose de Sódio NF, Ac-Di-Sol®). Outros desintegrantes incluem polivinilpirrolidona reticulada (tal como NF), celulose microcristalina (tal como Avicel® PH).

Os aglutinantes são utilizados como um excipiente de granulação húmida para aglomerar o ingrediente farmacêutico activo e os outros excipientes. Um aglutinante é seleccionado para melhorar o escoamento do pó e para melhorar a compatibilidade. Os aglutinantes incluem derivados de celulose, tais como celulose microcristalina NF, metilcelulose USP, carboximetilcelulose de sódio USP, hidroxipropilmetilcelulose USP, hidroxietilcelulose NF e hidroxipropilcelulose NF. Outros aglutinantes incluem a polividona polivinilpirrolidona, gelatina NF, gomas naturais (tais como acácia, tragacanto, guar e pectina), pasta de amido, amido pré-gelatinizado NF, sacarose NF, xarope de milho, polietilenoglicóis e alginato de sódio, alginato de cálcio e amónio, silicato de alumínio e magnésio, polietilenoglicóis. Um aglutinante preferido é a polivinilpirrolidona, em particular; Povidona USP e, de um modo preferido, povidona K-29/32

Os lubrificantes são utilizados na formulação de comprimidos para prevenir a adesão do comprimido às superfícies do punção e para reduzir a fricção durante fases de compressão. Os lubrificantes incluem, tipicamente, óleos vegetais (tal como óleo de milho), óleos minerais, polietilenoglicóis (tais como PEG-4000 e PEG-6000), sais de ácido esteárico (tais como estearato de cálcio, estearato de magnésio e estearilfumarato de sódio), sais minerais (tal como talco), sais inorgânicos (tal como cloreto de sódio), sais orgânicos (tais como benzoato de sódio, acetato de sódio e oleato de sódio) e álcoois polivinílicos. Um lubrificante preferido é o estearato de magnésio.

Os deslizantes são utilizados em formulações de dose sólida para melhorar o escoamento, reduzindo geralmente a fricção

inter-partículas. Os deslizantes normalmente utilizados incluem celulose microcristalina (tais como Avicel® PH e Ceolus™), estearatos alcalinos (tal como estearato de magnésio ou estearato de cálcio), sais de silicato (tais como silicato de magnésio, trisilicato de magnésio, silicato de magnésio anidro, silicato de cálcio), amidos, sais minerais (tal como talco) e dióxido de silício coloidal (tais como Cab-O-Sil®, Syloid®, Aerosil®). Os deslizantes podem também funcionar como diluentes, lubrificantes e agentes de endurecimento.

O modafinil compreende desde cerca de 90% da composição em peso. A composição compreende um diluente, um mono-hidrato de lactose desde cerca de 3-10% da composição em peso; um desintegrante, uma carboximetilcelulose de sódio reticulada desde cerca de 2-5% da composição em peso; um aglutinante, uma polivinilpirrolidona desde cerca de 2-5% da composição em peso; e um lubrificante, estearato de magnésio desde cerca de 0,2-2,0% da composição em peso. Em certas formas de realização mais preferidas, o diluente é o Mono-hidrato de Lactose NF e pode compreender cerca de 3,5% da composição em peso, o desintegrante é Croscarmellose de Sódio NF e pode compreender cerca de 3% da composição em peso, o aglutinante é Povidona USP e pode compreender cerca de 3% da composição em peso e o lubrificante é Estearato de Magnésio NF e pode compreender cerca de 1% da composição em peso.

Noutra forma de realização, as composições compreendem um ou mais de um amido, tal como amido de milho; um mono-hidrato de lactose; uma celulose microcristalina; um amido pré-gelatinizado; uma carboximetilcelulose de sódio reticulada; um sal de sódio reticulado de um éter carboximetílico de amido; uma polivinilpirrolidona, uma hidroxipropilmetilcelulose; um sal

de silicato, tal como silicato de magnésio; um sal de ácido esteárico, tal como estearato de magnésio; e um sal mineral, tal como talco.

Noutra forma de realização adicional, as composições compreendem um mono-hidrato de lactose, um amido de milho, uma carboximetilcelulose de sódio reticulada, uma polivinilpirrolidona, silicato de magnésio, talco e estearato de magnésio.

Noutra forma de realização, as composições compreendem um mono-hidrato de lactose, uma celulose microcristalina, um amido pré-gelatinizado, uma carboximetilcelulose de sódio reticulada, uma polivinilpirrolidona e estearato de magnésio.

Noutra forma de realização, as composições compreendem um mono-hidrato de lactose, uma carboximetilcelulose de sódio reticulada, uma polivinilpirrolidona e estearato de magnésio.

Em certas formas de realização preferidas, o mono-hidrato de lactose é Mono-hidrato de Lactose NF ou Fast Flo[®] N° 316; a celulose microcristalina é Celulose microcristalina NF ou Avicel[®] PH 102; o amido pré-gelatinizado é Amido Pré-gelatinizado NF ou Starch 1500[®]; a carboximetilcelulose de sódio reticulada é Croscarmellose de Sódio NF ou Ac-Di-Sol[®]; a polivinilpirrolidona é Povidona K-29/32 ou Povidona K90 D USP e o estearato de magnésio é Estearato de Magnésio NF.

Noutras formas de realização, as composições compreendem, pelo menos, uma dose unitária de modafinil. Noutra forma de realização, as composições compreendem uma dose unitária de modafinil. De um modo preferido, a dose unitária está numa forma

de dosagem sólida, tal como um comprimido ou cápsula e é, de um modo preferido, um comprimido.

O comprimido pode incluir 100 mg de modafinil num comprimido de 112 mg, 200 mg de modafinil num comprimido de 224 mg, 300 mg de modafinil num comprimido de 336 mg e 400 mg num comprimido de 448 mg.

Uma cápsula pode conter também 100 mg de modafinil numa cápsula de 112 mg ou 200 mg de modafinil numa cápsula de 225 mg.

É também descrito um processo para a preparação de uma forma de dosagem sólida de modafinil por mistura húmida de modafinil e excipientes com água, secagem e moagem da mistura granulada. Em certos exemplos, a mistura final é compressa num comprimido. Noutros exemplos, a mistura final é encapsulada. Em particular, o processo compreende os passos de:

(a) misturar a seco o modafinil com um ou mais excipientes para formar uma mistura seca;

(b) humidificar a mistura seca com água, de um modo preferido, com água purificada, para formar uma mistura de granulação húmida:

(c) secar a mistura de granulação húmida para formar uma mistura de granulação seca;

(d) moer a mistura de granulação seca para formar uma mistura de granulação moída;

(e) misturar um lubrificante na mistura de granulação moída para proporcionar uma mistura combinada final;

(f) preparar uma mistura final numa forma de dosagem sólida adequada para administração oral.

Em certos exemplos preferidos, a mistura combinada final é compressa em comprimidos. Noutros exemplos preferidos, a mistura combinada final é colocada no interior de uma cápsula.

Especificamente, no passo (a), o modafinil é misturado com todos os excipientes na formulação final, outros que não o lubrificante. Em particular, o modafinil é cuidadosamente misturado a seco com o(s) diluente(s), desintegrante(s) e aglutinante, para formar uma mistura seca uniforme. Os misturadores apropriados para a mistura a seco em grande escala incluem misturador de concha dupla, misturadores de duplo cone e misturadores de cintas. Os misturadores de cintas têm a vantagem de serem utilizados em processos de produção contínua. Podem também ser utilizados misturadores de velocidade elevada, elevado cisalhamento e oferecem a vantagem de tempos de mistura mais curtos. A mistura seca pode também ser granulada, moída num pó fino, feita passar através de um peneiro de malha ou micronizada se necessário. De um modo preferido, a mistura seca foi efectuada em granuladores de elevado cisalhamento.

A mistura seca resultante é depois humidificada com um agente de humidificação para formar uma mistura de granulação húmida no passo (b). O agente de humidificação é tipicamente adicionado ao longo do tempo, normalmente de cerca de 1 até cerca de 15 minutos, com mistura contínua. Tipicamente, o agente de humidificação é adicionado ao misturador utilizado no passo

de mistura a seco. De um modo preferido, a granulação húmida é efectuada num simulador de elevado cisalhamento. Em certos exemplos, o agente de humificação é uma solução baseada em solução aquosa. De um modo preferido, o agente de humificação é água sem quaisquer solventes adicionados e, em particular, sem solventes orgânicos. De um modo mais preferido, a água é água purificada. O tipo e quantidade de agente de humificação, taxa de adição do agente humificante e o tempo de mistura influenciam a estrutura dos grânulos. Os tipos diferentes de grânulos, tais como pendular, funicular, capilar, etc., podem ser manipulados de modo a alcançar a densidade, porosidade, textura e padrão de dissolução desejado dos grânulos, que, por sua vez, determina características de, capacidade de compressão, dureza, desintegração e consolidação da mistura seca.

A mistura de granulação húmida é depois seca no passo (c) para formar uma mistura de granulação seca com um conteúdo em humidade apropriado. Em certas formas de realização, os meios de secagem significam incluir um leito fluido ou tabuleiro de fritar. A secagem em leito fluido proporciona tempos de secagem mais curtos, na gama de 1 até 3 horas, enquanto a secagem em tabuleiro dura, em média, 10 a 13 horas. De um modo preferido, a mistura por granulação húmida num leito fluido, dura, de um modo preferido, cerca de 1-3 horas. A secagem em leito fluido tem as vantagens adicionais de melhor controlo da temperatura e custos diminuídos. O método de secagem, tempo de secagem e conteúdo em humidade são críticos para evitar a decomposição, migração química e outras características físicas adversas da mistura a seco que podem afectar o desempenho da forma de dosagem.

A mistura de granulação seca é subsequentemente moída no passo (d) para formar uma mistura de granulação moída. O tamanho

de partícula da mistura de granulação seca é reduzido para alcançar uma distribuição de tamanho de partícula apropriado para o processo subsequente. Em certos exemplos, a moagem é alcançada utilizando um moinho de impacto de elevado cisalhamento (tal como Fitzpatrick) ou um moinho de crivagem de baixo cisalhamento (tal como Comil). A mistura de granulação seca pode também ser crivada para seleccionar o tamanho desejado do grânulo.

No próximo passo (e), o lubrificante foi misturado com a mistura de granulação seca para dar uma mistura final combinada. Em certos exemplos, são utilizados misturadores em V ou misturadores cúbicos. Um misturador preferido é um misturador em V-concha PK. É preferido um misturador suave, de modo a que cada grânulo fique coberto com o lubrificante, minimizando simultaneamente a quebra dos grânulos. A quebra aumentada dos grânulos resulta num pó fino ou "finos". Um conteúdo em pó fino elevado resulta em variações de peso e densidade durante a compressão num comprimido, bem como o aumento da necessidade de limpeza da maquinaria de compressão.

A mistura combinada final é depois preparada numa forma de dosagem sólida adequada para administração oral. As formas de dosagem sólidas incluem comprimidos, cápsulas, pílulas, trociscos, hóstia e semelhantes. Num exemplo, a mistura combinada final é compressa num comprimido. A maquinaria de compressão contém, tipicamente, dois cunhos em aço dentro de uma cavidade de moldagem em aço. O comprimido é formado quando é exercida pressão na mistura de granulação seca pelos cunhos na cavidade ou célula. As máquinas de preparação de comprimidos incluem máquinas de cunho único, máquina rotativa de preparação de comprimidos e máquinas de alimentação por gravidade e

assistidas a pó. De um modo preferido, são utilizadas as máquinas de alimentação a gravidade ou assistidas a pó. As máquinas rotativas operam a velocidades elevadas adequadas para produção em larga escala, incluem máquinas rotativas duplas e máquinas rotativas simples. Os comprimidos podem incluir também comprimidos revestidos com açúcar, comprimidos revestidos com película, comprimidos revestidos entericamente, comprimidos múltiplos compressos, comprimidos de libertação controlada, comprimidos para solução, comprimidos efervescentes ou comprimidos bucais e sublinguais.

Os comprimidos compressos podem ser caracterizados através de várias especificações, incluindo tamanho em diâmetro, forma, espessura, peso, dureza, friabilidade, tempo de desintegração e características de dissolução. As composições da actual invenção têm, de um modo preferido, propriedades semelhantes às do Provigil®. Os comprimidos têm, de um modo preferido, pesos, friabilidade e taxas de dissolução de acordo com padrões USP. Na Tabela 1 são apresentadas gamas de dureza e espessura de vários tamanhos de comprimidos:

Quantidade de Modafinil (mg)	Dureza (Kp)	Espessura (polegadas)
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

Num outro aspecto, a mistura combinada final é encerrada em cápsulas, de um modo preferido, cápsulas de gelatina dura. As cápsulas de gelatina dura estão disponíveis comercialmente e são geralmente feitas de gelatina, corantes, opcionalmente um agente

opacificante, tal como dióxido de titânio e contêm, tipicamente, 12-16% de água. As cápsulas duras podem ser preparadas por enchimento da extremidade mais longa da cápsula com a mistura final combinada e fazer deslizar uma tampa sobre o topo, utilizando máquinas mG2, Zanasi ou Höfliger e Karg (H&K).

É também descrito um processo de preparação de uma forma de dosagem sólida de modafinil por mistura seca de modafinil com os excipientes. Em certos exemplos, a mistura é comprimida num comprimido. Noutros exemplos, a mistura é encapsulada. Em particular, o processo compreende os passos de:

(a) misturar a seco o modafinil com um ou mais excipientes para formar uma mistura seca;

(b) misturar um lubrificante na mistura seca para proporcionar uma mistura combinada final;

(c) preparar a mistura final combinada numa forma de dosagem sólida para administração oral.

Em certos exemplos preferidos, a mistura combinada final é comprimida em comprimidos. Noutros exemplos preferidos, a mistura final combinada é colocada no interior de uma cápsula.

Especificamente, no passo (a), o modafinil é misturado com todos os excipientes na formulação final, outros que não o lubrificante. De um modo preferido, o modafinil é misturado a seco cuidadosamente com o(s) diluente(s), desintegrante(s) e um aglutinante para formar uma mistura seca uniforme. Os misturadores apropriados para mistura a seco em larga escala incluem misturadores de concha dupla, misturadores de duplo

cone, misturadores em V ou misturadores cúbicos. Um misturador preferido é um misturador em V-concha PK. Podem também ser utilizados misturadores de elevada velocidade, elevado cisalhamento. A mistura a seco pode também ser granulada, moída num pó fino, feita passar através de um peneiro de malha ou micronizada, se necessário.

No próximo passo (b), o lubrificante foi misturado com a mistura seca para dar uma mistura combinada final. Em certas formas de realização, são utilizados, um misturador em V ou misturadores cúbicos. Um misturador preferido é um misturador em V-concha PK.

A mistura combinada final é depois preparada numa forma de dosagem sólida adequada para administração oral. As formas de dosagem sólida incluem comprimidos, cápsulas, pílulas, trociscos, hóstias e semelhantes. Numa forma de realização, a mistura combinada final é compressa num comprimido. Noutra forma de realização, a mistura combinada final é colocada no interior de cápsulas, de um modo preferido, cápsulas de gelatina dura.

Outros aspectos da invenção incluem também a utilização desta composição para o tratamento de uma doença ou distúrbio num indivíduo com essa necessidade e a utilização destas composições para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio num indivíduo com essa necessidade. Em particular, as presentes composições são úteis no tratamento da sonolência, estimulação da vigília, tratamento da doença de Parkinson, isquemia cerebral, acidente vascular cerebral, apneias do sono, distúrbios alimentares, estimulação do apetite e ganho de peso, tratamento do distúrbio de

hiperactividade com défice de atenção e fadiga e melhoria da disfunção cognitiva.

Exemplos

Os materiais, métodos e exemplos aqui apresentados são entendidos como ilustrativos e não para serem construídos como limitantes do âmbito ou conteúdo da invenção. A não ser que seja definido o contrário, todos os termos técnicos e científicos são entendidos como tendo os seus significados reconhecidos na técnica.

Exemplo 1 de Referência: Formação de um Comprimido de Modafinil de 100 mg

Componentes	Quantidade por comprimido (mg)
Modafinil	100,0
Mono-hidrato de Lactose NP (Fast Flo N° 316)	71,75
Celulose Microcristalina NF (Avicel PH 102)	26,0
Amido Pré-gelatinizado NF (Starch 1500)	27,25
Povidona K29/32, USP	13,0
Croscarmellose de Sódio NF (Ac-Di-Sol)	10,0
Estearato de Magnésio NF	2,0
Peso Total do Comprimido	250,0

Exemplo 2 de Referência: Formulação ou um Comprimido de Modafinil de 200 mg

Componentes	Quantidade por comprimido (mg)
Modafinil	200,0
Mono-hidrato de Lactose NP (Fast Flo N° 316)	143,5
Celulose Microcristalina NF (Avicel PH 102)	52,0
Amido Pré-gelatinizado NF (Starch 1500)	54,5
Povidona K29/32, USP	26,0
Croscarmellose de Sódio NF (Ac-Di-Sol)	20,0
Estearato de Magnésio NF	4,0
Peso Total do Comprimido	500,0

Exemplo 3 de Referência: Preparação em Larga Escala (250 kg) de Formulação de Modafinil

Passo (a): Mistura a Seco

Passar o Modafinil (100,00 kg), Mono-hidrato de Lactose NP (71,75 kg), Amido Pré-gelatinizado NF (27,25 kg), Celulose Microcristalina NF (26,00 kg), Croscarmellose de Sódio NF (10,00 kg) e Povidona K29/32 USP (13,00 kg) através de um peneiro de malha N° 10. Adicionar o material crivado a um misturador Collette de 600 litros. Misturar durante 6 minutos a baixa velocidade, sem lâmina.

Passo (b): Mistura por Granulação Húmida

A um tanque de aço inoxidável, adicionar Água Purificada USP (100,00 kg). Enquanto se mistura a mistura seca a baixa velocidade, bombear a água purificada para o misturador Collette a uma taxa de 14 kg/min. Após a água ter sido adicionada, continuar a misturar a mistura de granulação húmida a baixa velocidade e baixo corte durante mais 30 segundos. Pode ser necessário mistura adicional e/ou água adicional para atingir a consistência desejada. Descarregar a mistura de granulação húmida da taça de Collette para um recipiente de transporte adequado.

Passo (c): Secagem da Mistura de Granulação Húmida

Espalhar a granulação húmida uniformemente e não exceder as 2 polegadas em profundidade e em 2 suportes de secagem revestidos com papel de Kraft de 40 Ib. Colocar os suportes de secagem num Forno Aquecido a Vapor G&G. Secar a mistura de granulação húmida a $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ até ser atingida uma L.O.D. de 1,0-2,1%.

Passo (d): Moagem da Mistura de Granulação Seca

Passar a mistura de granulação seca através de uma alimentação de pua Fitz®mill (Modelo DAS06), com facas à frente, a uma velocidade média, através de um peneiro de 2A.

Passo (e): Misturar um Lubrificante

Adicionar a mistura seca do passo anterior ao misturador em V-concha PK de 20 pés cúbicos (Modelo C266200). Fazer passar o Estearato de Magnésio NF (2,00 kg) através de um peneiro de malha 10 para um recipiente preparado de modo adequado. Adicionar aproximadamente metade do estearato de Magnésio a cada lado do misturador PK e misturar durante 5 minutos.

Passo (f): Compressão em Comprimidos

Adicionar a mistura de granulação combinada formada no passo anterior a uma prensa de comprimidos Kikusui para compressão em comprimidos em forma de cápsula. O equipamento de compressão pode ser ajustado para preparar ferramentas para um comprimido de 100 mg (0,496 x 0,218 polegadas, um comprimido de 200 mg (0,625 x 0,275 polegadas, bissectado), comprimido de 300 mg (0,715 x 0,315 polegadas) e um comprimido de 400 mg (0,750 x 0,330 polegadas).

Passo Alternativo (f): Colocar no interior de cápsulas

Adicionar a forma de mistura de granulação combinada a uma máquina H & K 400 para encher as cápsulas com a quantidade apropriada.

Exemplo 4 de Referencia: Formulação de Cápsulas de Modafinil

Componentes	Quantidade por cápsula (mg)					
Modafinil	12,5	25,0	50,0	100,0	200,0	99,78
Mono-hidrato de Lactose NF	99,38	86,88	61,88	11,88	23,75	12,47
Povidona K90 D, USP	6,25	6,25	6,25	6,25	12,5	6,24
Croscarmellose de Sódio NF (Ac-Di-Sol®)	6,25	6,25	6,25	6,25	12,5	6,24
Estearato de Magnésio NF	0,625	0,625	0,625	0,625	1,25	1,26
Peso Total da Cápsula	125,0	125,0	125,0	125,0	250,0	126,0

Exemplo 1 Formulações de Modafinil de Dose Elevada

<u>Componentes</u>	<u>Quantidade (mg)</u>	
Modafinil	100,0	200,0
Mono-hidrato de Lactose NF	4,2	8,4
Povidona K90 D USP	3,46	6,92
Croscarmellose de Sódio NF (Ac-Di-Sol®)	3,46	6,92
Estearato de Magnésio NF	1,12	2,24
Peso Total	112,2	224,5

Embora a presente invenção tenha sido descrita com detalhe considerável, os especialistas na técnica irão apreciar que possam ser feitas várias alterações e modificações às formas de realização e formas de realização preferidas da invenção.

Lisboa, 15 de Julho de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Composição compreendendo:

cerca de 90% em peso da composição de modafinil;

cerca de 3-10% em peso da composição de um diluente de mono-hidrato de lactose;

cerca de 2-5% em peso da composição de um desintegrante de carboximetilcelulose de sódio reticulado;

cerca de 2-5% em peso da composição de um aglutinante de polivinilpirrolidona; e

cerca de 0,2-2,0% em peso da composição de lubrificante de estearato de magnésio;

em que "cerca de" refere-se a uma gama de valores de +/- 10% de um valor especificado.

2. Composição da reivindicação 1, em que o mono-hidrato de lactose é Mono-hidrato de Lactose NF; a carboximetilcelulose de sódio reticulada é Ac-Di-Sol[®]; a polivinilpirrolidona é Povidona; e o estearato de magnésio é Estearato de Magnésio NF.

3. Composição da reivindicação 1, compreendendo ainda um ou mais de um amido, uma celulose microcristalina, um amido pré-gelatinizado, um sal de sódio reticulado de um éter

carboximetílico de amido, uma hidroxipropilmetilcelulose, um sal de silicato e um sal mineral.

4. Composição da reivindicação 3, compreendendo um amido de milho, silicato de magnésio e talco.
5. Composição da reivindicação 3, compreendendo uma celulose microcristalina e um amido pré-gelatinizado.
6. Composição da reivindicação 5, em que o mono-hidrato de lactose é Mono-hidrato de Lactose NF ou Fast Flo[®] N° 316; a celulose microcristalina é Celulose microcristalina NF ou Avicel[®] PH 102; o amido pré-gelatinizado é Amido Pré-gelatinizado NF ou Starch 1500[®]; a carboximetilcelulose de sódio reticulada é Croscarmellose de Sódio NF ou Ac-Di-Sol[®]; a polivinilpirrolidona é Povidona K-29/32 ou Povidona K90 D e o estearato de magnésio é Estearato de Magnésio NF.
7. Composição da reivindicação 1, em que a composição é sem silicato de magnésio ou talco, em que os componentes são seleccionados de acordo com a tabela seguinte:

<u>Componentes</u>	<u>Quantidade (mg)</u>		
Modafinil		100,0	200,0
Mono-hidrato de Lactose NF		4,2	8,4
Povidona K90 D USP		3,46	6,92
Croscarmellose de Sódio NF (Ac-Di-Sol [®])		3,46	6,92
Estearato de Magnésio NF		1,12	2,24

8. Composição da reivindicação 1 ou 7, em que o modafinil é o isómero levorrotatório.

9. Utilização de uma composição de qualquer reivindicação anterior para a preparação de um medicamento para o tratamento de sonolência, doença de Parkinson, isquemia cerebral, acidente vascular cerebral, apneias do sono, distúrbios alimentares, distúrbio de hiperactividade com défice de atenção ou fadiga, para a estimulação do apetite ou ganho de peso, para a estimulação da vigília ou para a melhoria da disfunção cognitiva.
10. Utilização da reivindicação 9, em que o modafinil é o isómero levorrotatório.

Lisboa, 15 de Julho de 2009

RESUMO

"NOVAS FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE MODAFINIL"

A presente invenção refere-se a composições de modafinil, incluindo composições de modafinil e um ou mais diluentes, desintegrantes, aglutinantes e lubrificantes e os processos para a sua preparação.