



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 189**

51 Int. Cl.:
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03764620 .5**
86 Fecha de presentación : **11.07.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1542666**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de modafinilo.**

30 Prioridad: **12.07.2002 US 395537 P**
10.07.2003 US 616776

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73 Titular/es: **CEPHALON, Inc.**
41 Moores Road
Frazer, Pennsylvania 19355, US

72 Inventor/es: **Heacock, Craig;**
Parikh, Alpa y
Patel, Piyush, R.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 285 189 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de modafinilo.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere al derivado de acetamida de modafinilo. El modafinilo ($C_{15}H_{15}NO_2S$) es 2-(benzhidriilsulfinil)acetamida y se le conoce también como 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetamida.

10 **Antecedentes de la invención**

El modafinilo ha sido descrito como que presenta un “espectro neuropsicofarmacológico caracterizado por la presencia de excitación con hiperactividad y de hipermotilidad y por la ausencia de estereotipia (excepto a dosis altas) y de potenciación de los efectos de la apomorfina y de la anfetamina” (Patente de los EE.UU. número 4.177.290, denominada a continuación en el presente documento “patente ‘290”, incorporada en el presente documento como referencia). Una única administración de modafinilo da como resultado un aumento en la actividad locomotora en ratones y a un aumento en la actividad nocturna en monos (Duteil *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 180: 49 (1990)). El perfil neuropsicofarmacológico del modafinilo se ha distinguido del de las anfetaminas (Saletu *et al.*, J. Clin. Pharm. Res. 9:183 (1989)). Se cree que el modafinilo modula el receptor alfa₁-adrenérgico postsináptico central sin participación del sistema dopaminérgico (Duteil *et al.*, mencionado anteriormente). Se ha sometido a prueba el modafinilo satisfactoriamente en seres humanos para el tratamiento de la narcolepsia y la hipersomnia idiopáticas (Bastuji *et al.*, Prog. Neuro-Psych. Biol. Psych. 12: 695 (1988)).

La narcolepsia es un trastorno crónico caracterizado por ataques de sueño intermitentes, somnolencia excesiva y persistente durante el día y manifestaciones del sueño como movimiento ocular rápido (“REM”) anómalo, tales como periodos REM de comienzo del sueño, cataplexia, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas, o ambos (Assoc. of Sleep Disorders Centers, Sleep 2: 1 (1979)). La mayoría de los pacientes con narcolepsia tienen también sueño nocturno interrumpido (Montplaisir, en Gillemainault *et al.*, eds, Narcolepsy, Spectrum Pub., Nueva York, págs. 43-56). La somnolencia patológica, ya se deba a narcolepsia o a otras causas, es incapacitante y potencialmente peligrosa. Las causas de la somnolencia patológica, aparte de la narcolepsia, incluyen pérdida crónica del sueño (Carskadon *et al.*, Sleep, 5: S73 (1982); Carskadon *et al.*, Psychophysiology, 18: 107 (1981)), apnea del sueño (Kryger *et al.*, Principles and Practice of Sleep Medicine, W.B. Saunders Co., Filadelfia, Pa (1989)) y otros trastornos del sueño (International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, American Sleep Disorder Association, Rochester, Minn. (1990)). Ya se deba a narcolepsia o a otras causas, la somnolencia patológica produce episodios de sueño inintencionado, atención reducida y errores de rendimiento. En consecuencia, está relacionada con una variedad de accidentes de transporte e industriales (Mittler *et al.*, Sleep 11: 100 (1988)). Un agente terapéutico que reduce o elimina la somnolencia patológica tendría importantes aplicaciones no sólo para pacientes individuales, sino también para la seguridad y la salud pública.

Se han presentado otros usos del modafinilo. La patente de los EE.UU. número 5.180.745 describe el uso del modafinilo para proporcionar un efecto neuroprotector en seres humanos, y en particular para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La forma levógira del modafinilo, es decir, la (-)-benzhidriilsulfinilacetamida, puede tener un beneficio potencial para el tratamiento de la depresión, la hipersomnia y la enfermedad de Alzheimer (patente de los EE.UU. número 4.927.855). La solicitud publicada europea 547952 (publicada el 23 de junio de 1993) describe el uso del modafinilo como agente antiisquémico. La solicitud publicada europea 594507 (publicada el 27 de abril de 1994) describe el uso de modafinilo para tratar la incontinencia urinaria.

La patente de los EE.UU. número RE37.516 describe composiciones farmacéuticas que tienen un tamaño de partícula definido y, en particular, composiciones en las que el 95% del total acumulativo de la cantidad eficaz de partículas de modafinilo en la composición tienen un diámetro inferior a aproximadamente 200 micras.

50 **Sumario de la invención**

La presente invención describe una composición que incluye, pero no se limita a, una composición farmacéutica de modafinilo en forma de una combinación de partículas de “partículas pequeñas”, “partículas grandes” y opcionalmente “partículas muy grandes”. Controlando apropiadamente la distribución y la cantidad de partículas pequeñas, partículas grandes y partículas muy grandes en la combinación, puede optimizarse la disolución y la absorción tras la ingestión de la composición farmacéutica, proporcionando así una composición que es eficaz para alterar el estado de somnolencia de un sujeto.

En una realización, la presente invención incluye una composición farmacéutica que tiene dos o más partes de partículas de modafinilo sólidas de un lote a granel de modafinilo. Cada parte de modafinilo tiene un intervalo acotado de tamaño de partícula y uno o más intervalos de tamaño de partícula presentes en el lote a granel no están representados en la composición farmacéutica.

En otra realización, la presente invención incluye una composición farmacéutica que también tiene dos o más partes de partículas de modafinilo sólidas. Sin embargo, cada parte tiene un intervalo acotado de tamaño de partícula y existe un intervalo de tamaño de partícula entre los intervalos de tamaño representados en las dos o más partes que no está representado en la composición farmacéutica.

ES 2 285 189 T3

En una realización, la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica que incluye una cantidad de modafinilo eficaz para alterar el estado de somnolencia de un mamífero mediante administración oral. La forma farmacéutica se prepara a partir de una composición farmacéutica de la presente invención que incluye al menos una primera parte y estando una segunda parte de modafinilo en forma de partículas de modafinilo sólidas y teniendo cada una una distribución acotada de tamaño de partícula. La segunda parte puede ser del mismo lote a granel que la primera parte o de un lote a granel diferente. Cuando se combinan, la primera parte y la segunda parte dan una mezcla que tiene una distribución acotada de tamaño de partícula que es diferente de la distribución de tamaño de partícula de los lotes a granel.

La composición farmacéutica también puede incluir una segunda parte de modafinilo que está en forma de partículas de modafinilo sólidas que tiene una distribución de tamaño de partícula diferente de la distribución de tamaño de partícula de la primera parte.

En otra realización, el método de formulación de una composición farmacéutica de modafinilo incluye las etapas de proporcionar un lote de modafinilo, en el que las partículas del lote tienen una distribución de diámetros de partícula. La siguiente etapa es separar las partículas del lote de modafinilo en al menos dos lotes diferenciados de partículas de modafinilo, en los que cada lote diferenciado contiene modafinilo de un intervalo acotado de diámetros de partícula, formando así al menos un primer lote diferenciado y un segundo lote diferenciado. A continuación, la siguiente etapa es combinar una parte del primer lote con todo o una parte del segundo lote y formar después una composición farmacéutica de modafinilo a partir de la combinación de las partes del primer lote y del segundo lote.

En otra realización, la presente invención incluye una unidad de dosificación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de modafinilo, en la que al menos aproximadamente el 10% de las partículas de modafinilo acumulativas totales son inferiores a aproximadamente 25 micras de diámetro y más de aproximadamente el 5% de las partículas acumulativas totales son superiores a 220 micras de diámetro.

Aún en otra realización, la presente invención incluye un método de formulación de una composición farmacéutica de modafinilo, que incluye las etapas de proporcionar un primer lote y un segundo lote de modafinilo, en los que las partículas de cada lote tienen una distribución de diámetros de partícula, separar las partículas del primer lote de modafinilo en al menos dos lotes diferenciados de partículas de modafinilo, en los que cada lote diferenciado contiene modafinilo de un diámetro de partícula definido, formando así al menos un primer lote diferenciado y un segundo lote diferenciado; recombinar al menos uno de los lotes diferenciados con el segundo lote, y alterar luego la distribución de diámetros de partícula de las partículas en el segundo lote.

Aún en otra realización, la presente invención incluye el uso de la composición de la presente invención, en la fabricación de un medicamento para alterar el estado de somnolencia de un mamífero, tal como un ser humano.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que representa las distribuciones del tamaño de partícula para seis lotes de modafinilo.

La figura 2 es un gráfico que representa la distribución del tamaño de partícula de una composición de modafinilo combinada que puede prepararse según la presente invención.

La figura 3 es un gráfico que representa los perfiles de disolución para cuatro comprimidos que pueden producirse según la presente invención.

Descripción detallada

La presente invención resulta de descubrir que la distribución del tamaño de partícula del modafinilo y la consistencia de los tamaños de partícula que constituyen la distribución afectan a la disolución y absorción eficaces del modafinilo a partir de una forma farmacéutica que contiene las partículas de modafinilo. Específicamente, adaptando y controlando la distribución del tamaño de partícula de una combinación de partículas pequeñas, grandes y opcionalmente muy grandes de modafinilo, pueden optimizarse las propiedades de disolución y absorción de una forma farmacéutica de modafinilo tras la ingestión. El modafinilo optimizado proporciona productos terminados que 1) pueden tener perfiles de disolución sustancialmente similares a los productos de modafinilo actualmente comercializados y aprobados por la FDA y 2) pueden ser bioequivalentes a los productos de modafinilo actualmente comercializados y aprobados por la FDA. Se describen técnicas de estudio comparativo de productos terminados diseñadas para mostrar si los productos terminados muestran perfiles sustancialmente similares en el documento guía de FDA/CDER "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (Aug 1997)", que se incorpora al presente documento como referencia. Otras referencias adecuadas también pueden incluir "In Vitro Dissolution Profile Comparison - Statistics and Analysis of the Similarity Factor, f_2 ", de V.P. Shah *et al.*, en el Volumen 15, N° 6, páginas 889-896 de Pharmaceutical Research (1998), así como otro documento guía de FDA/CDER titulado "Immediate Release Solid Dosage Forms: Scale-up and Post Approval Changes (SUPAC-IR): Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation (Nov 1995)", cuyos contenidos se incorporan al presente documento como de referencia. Pueden fabricarse lotes a granel de modafinilo, que se usan normalmente para preparar formas farmacéuticas que contienen modafinilo, tales como Provigil® (modafinilo), según métodos comprendidos por un experto en la técnica, incluyendo los descritos en la patente '290. Estos lotes a granel de modafinilo pueden contener partículas que tienen una distribución de diámetros de partícula de desde menos de 10 micras hasta

más de 1.500 micras. La figura 1 muestra la distribución de tamaño de partícula para seis lotes a granel de modafinilo que pueden usarse para preparar la composición de la presente invención. Tal como se muestra adicionalmente en la figura 1, cada uno de los seis lotes a granel contiene partículas pequeñas, grandes y, en algunos casos, muy grandes y cada lote a granel tiene una curva de distribución de tamaño de partícula diferente con respecto a los otros cinco lotes. Se deduce que las formas farmacéuticas preparadas a partir de estos lotes a granel muestran normalmente curvas de distribución de tamaño de partícula similares al lote a granel del que se originaron las formas farmacéuticas. De los seis lotes a granel, L-2 y L-1 son los más próximos a la distribución de tamaño de partícula de los productos de modafinilo actualmente comercializados y aprobados por la FDA, tales como el Provigil® (modafinilo). Tal como se describe en el presente documento y se utiliza en las composiciones y métodos de la presente invención, un compuesto de modafinilo puede incluir una mezcla racémica y puede estar opcionalmente en forma ácida, tal como un ácido metabólico de modafinilo o un ácido benzhidrilsulfonilacético, una forma de sulfona, una forma hidroxilada, una forma conjugada tal como un compuesto de modafinilo conjugado a una proteína, un polisacárido, una glucuronida o un sulfato, o una forma polimórfica; puede incluir compuestos que contienen sustituciones isostéricas de los grupos fenilo de modafinilo y especies polimórficas o análogos del modafinilo, o derivados de congéneres y profármacos. En realizaciones preferidas, el compuesto de modafinilo es modafinilo. Los profármacos se conocen en la técnica como compuestos que se convierten en el principio activo (modafinilo) en el organismo de un sujeto.

Tal como se describió anteriormente, un aspecto de la presente invención supone el descubrimiento de que la consistencia de los tamaños de partícula que constituyen una distribución de partículas de modafinilo puede afectar a la disolución y absorción de una forma farmacéutica que contiene modafinilo. En consecuencia, la presente invención se refiere a una distribución del tamaño de partícula más consistente de las partículas en una composición farmacéutica y/o formas farmacéuticas que contienen modafinilo. Con este fin, pueden separarse las partículas de un lote a granel para dar lotes diferenciados que tienen una distribución del tamaño de partícula más estrechamente definida y/o consistente en comparación con el lote a granel.

Lotes diferenciados de tamaños de partícula de modafinilo

Para conseguir una distribución del tamaño de partícula más consistente de las partículas de modafinilo para uso en la preparación de una composición farmacéutica y/o forma farmacéutica de la presente invención, pueden hacerse pasar partículas del lote a granel a través de una serie de tamices o filtros de separación. Cada tamiz de separación tiene aberturas de desde aproximadamente 500 micras o más de diámetro hasta aproximadamente 10 micras o menos de diámetro. Se prefiere que cada tamiz de separación tenga aberturas con aberturas consistentemente dimensionadas, de tal forma que sustancialmente todas las aberturas del tamiz tengan el mismo tamaño.

Pueden hacerse pasar las partículas en primer lugar a través de un tamiz de separación que tiene las aberturas más grandes. Puede reducirse gradualmente el tamaño de las aberturas de tamices de separación posteriores en 5 micras, 10 micras, 20 micras o 50 micras de diámetro. Sin embargo, será evidente para un experto en la técnica que el diámetro de las aberturas en un tamiz de separación puede reducirse (con respecto a un tamiz de separación anterior) en cualquier cantidad apropiada para cumplir con las necesidades particulares del experto.

Además, en otra realización, se reconoce que pueden hacerse pasar las partículas en primer lugar a través de un tamiz de separación que tienen las aberturas más pequeñas para eliminar por cribado las partículas de menor diámetro y retener las partículas mayores. Entonces pueden transferirse las partículas mayores a un segundo tamiz (o tamices adicionales) con aberturas ligeramente mayores que el tamiz anterior para eliminar por cribado partículas mayores. Normalmente, las aberturas de los tamices de separación posteriores aumentan normalmente de forma gradual en 5 micras, 10 micras, 20 micras o 50 micras de diámetro. Aunque es practicable la separación del modafinilo a granel para dar lotes diferenciados usando aberturas gradualmente mayores y está dentro de la capacidad de un experto en la técnica a la luz de las enseñanzas facilitadas en el presente documento, el resto de esta descripción se refiere a partículas secuencialmente separadas para dar lotes diferenciados usando tamices con aberturas de un tamaño reducido gradualmente.

Así, las partículas retenidas en un tamiz de separación tienen diámetros que son superiores o iguales a los diámetros de las aberturas del tamiz de separación, pero de menor diámetro que las aberturas del tamiz de separación anterior.

Entonces se depositan las partículas de modafinilo que quedan retenidas por cada tamiz de separación en un recipiente aceptable para formar lotes de partículas dimensionadas de manera diferenciada (a continuación en el presente documento, "lotes diferenciados") que tienen un intervalo acotado de diámetro de partícula. La formación de lotes diferenciados se detalla adicionalmente ejemplo 1. Los recipientes tienen preferiblemente una etiqueta que indica el diámetro de las partículas de modafinilo del recipiente según se define por los diámetros de las aberturas de los tamices de retención y anterior, fijando así los límites de diámetro de las partículas contenidas. Por ejemplo, un recipiente puede indicar partículas de modafinilo que tienen un diámetro "inferior o igual a 200 micras, superior o igual a 180 micras" o "180<P<200", según se detalla a continuación. El número total de partículas y el diámetro de cada una de las partículas en el lote diferenciado también pueden medirse usando técnicas conocidas en la técnica para proporcionar una información estadística más detallada, tal como, pero sin limitarse a, el tamaño medio de partícula y desviaciones estándar del tamaño medio de partícula. También puede asignarse al lote diferenciado un "diámetro de partícula medio previsto", que es la media de los dos tamices de separación usados para separar el modafinilo del lote diferenciado. En consecuencia, un recipiente que indique partículas que tienen un diámetro "inferior a 200 micras, superior o igual a 180 micras" tendrá un diámetro medio de partícula previsto de 190 micras. El diámetro medio de partícula previsto puede o no ser igual al diámetro medio de partícula real del lote diferenciado.

ES 2 285 189 T3

Además, de esta forma pueden tratarse fácilmente múltiples lotes a granel juntos y separarlos simultáneamente para dar lotes diferenciados. Los lotes diferenciados, cada uno de los cuales contiene partículas de modafinilo dentro de un intervalo acotado de diámetros de partícula, pueden usarse entonces tal como se describe en el presente documento, reduciendo así las dificultades asociadas a las inconsistencias del tamaño de partícula entre los lotes a granel en la formación de composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas.

Los lotes diferenciados pueden separarse para dar lotes diferenciados de partículas pequeñas, lotes diferenciados de partículas grandes y lotes diferenciados de partículas muy grandes. Los lotes diferenciados de partículas pequeñas típicos pueden incluir partículas (P) en aproximadamente los siguientes intervalos acotados (los valores de "P" son los diámetros de partícula en micras): $0,01 \leq P \leq 200$, $0,01 \leq P \leq 40$, $40 \leq P \leq 80$, $80 \leq P \leq 120$, $120 \leq P \leq 160$, $160 \leq P \leq 200$, $0,01 \leq P \leq 10$, $10 \leq P \leq 20$, $20 \leq P \leq 30$, $30 \leq P \leq 40$, $40 \leq P \leq 50$, $50 \leq P \leq 60$, $60 \leq P \leq 70$, $70 \leq P \leq 80$, $80 \leq P \leq 90$, $90 \leq P \leq 100$, $100 \leq P \leq 110$, $110 \leq P \leq 120$, $120 \leq P \leq 130$, $130 \leq P \leq 140$, $140 \leq P \leq 150$, $150 \leq P \leq 160$, $160 \leq P \leq 170$, $170 \leq P \leq 180$, $180 \leq P \leq 190$, $190 \leq P \leq 200$ y combinaciones de los mismos.

Los intervalos típicos de partículas grandes incluyen partículas (P) en los siguientes intervalos acotados (en micras): $220 < P \leq 400$, $220 < P \leq 310$, $310 \leq P \leq 400$, $220 < P \leq 230$, $230 \leq P \leq 240$ y $240 \leq P \leq 250$. El intervalo acotado incluye además aproximadamente: $250 \leq P \leq 260$, $260 \leq P \leq 270$, $270 \leq P \leq 280$, $280 \leq P \leq 290$, $290 \leq P \leq 300$, $300 \leq P \leq 310$, $310 \leq P \leq 320$, $330 \leq P \leq 340$, $340 \leq P \leq 350$, $350 \leq P \leq 360$, $360 \leq P \leq 370$, $370 \leq P \leq 380$, $380 \leq P \leq 390$, $390 \leq P \leq 400$ y combinaciones de los mismos.

Los intervalos típicos de partículas muy grandes incluyen partículas (P) en los siguientes intervalos acotados (en micras): $400 < P \leq 410$, $410 \leq P \leq 420$, $420 \leq P \leq 430$, $430 \leq P \leq 440$, $440 \leq P \leq 450$, $450 \leq P \leq 460$, $460 \leq P \leq 470$, $470 \leq P \leq 480$, $480 \leq P \leq 490$ y $490 \leq P \leq 500$ y combinaciones de los mismos.

En algunos casos, pueden retenerse las partículas de modafinilo sobre un tamiz de separación en el que una parte de las partículas retenidas son más pequeñas que las aberturas del tamiz de separación. Por lo tanto, un lote diferenciado puede contener una parte de partículas de modafinilo con diámetros menores que los diámetros de las partículas que se han definido por el tamiz de separación. Esta retención puede ser el resultado de muchos factores, tales como carga estática sobre las partículas de modafinilo. Normalmente, menos de aproximadamente el 15% del total acumulativo de todas las partículas de modafinilo retenidas sobre un tamiz de separación tienen diámetros menores que los diámetros de las aberturas del tamiz de separación. Preferiblemente, menos de aproximadamente el 5% y más preferiblemente menos de aproximadamente el 2% del total acumulativo de todas las partículas de modafinilo retenidas sobre un tamiz de separación tienen diámetros menores que los diámetros de las aberturas del tamiz de separación.

De forma similar, debido a la forma irregular de las partículas de modafinilo, y, en particular, debido a que las partículas no son verdaderamente esféricas, en algunos casos pueden retenerse sobre un tamiz de separación partículas de modafinilo que sean mayores en cuanto a diámetro teórico que las aberturas del tamiz de separación anterior. Esencialmente, las partículas mayores de modafinilo pasan a través de un tamiz que tiene diámetros de abertura que son menores que el diámetro teórico de las partículas de modafinilo. En consecuencia, el siguiente tamiz de separación puede retener partículas que tienen diámetros mayores que el tamiz de separación anterior. Normalmente, menos de aproximadamente el 15% del total acumulativo de todas las partículas de modafinilo retenidas sobre un tamiz de separación tienen diámetros mayores que los diámetros de las aberturas del tamiz de separación anterior. Preferiblemente, menos de aproximadamente el 5% y, lo más preferiblemente, menos de aproximadamente el 2% del total acumulativo de todas las partículas de modafinilo retenidas sobre un tamiz de separación tienen diámetros mayores que los diámetros de las aberturas del tamiz de separación anterior.

En algunas realizaciones, se prefiere que las partículas de modafinilo de cada lote diferenciado tengan diámetros que son tan consistentes como sea practicable con las otras partículas en el lote diferenciado. Con este fin, los lotes diferenciados pueden subdividirse, filtrarse y/o tamizarse repetidamente de la forma anteriormente descrita.

También pueden emplearse otros métodos, tales como molienda, micronización, separación por peso, separación por densidad, etc., para formar lotes de tamaños de partícula predeterminados o acotados. Entonces pueden colocarse las partículas en un recipiente de lotes diferenciados apropiado. Alternativamente, pueden compactarse partículas pequeñas, grandes y muy grandes para dar partículas mayores. Entonces pueden colocarse las partículas compactadas en el recipiente de lotes diferenciados apropiado.

Combinación de lotes diferenciados

Después de haber separado las partículas de modafinilo por diámetro de partícula en lotes diferenciados, pueden usarse los contenidos de uno o más de los lotes diferenciados para crear composiciones farmacéuticas de la presente invención. En una realización, pueden combinarse al menos dos lotes diferenciados para crear una composición farmacéutica de la presente invención. El modafinilo de los lotes diferenciados puede combinarse o bien por peso o bien por número de partículas, tal como se describe con mayor detalle a continuación.

Según la presente invención, la razón óptima (en peso o en total acumulativo de partículas) de partículas de modafinilo pequeñas con respecto a grandes (y opcionalmente muy grandes) en una combinación de la presente invención depende además del tamaño de las partículas usadas en la composición farmacéutica final. Combinando apropiadamente partículas pequeñas, grandes y opcionalmente muy grandes, puede hacerse que el perfil de disolución del lote

combinado simule el perfil de disolución de la composición de modafinilo en la que más del, o igual al, 95% de las partículas en la cantidad eficaz son partículas pequeñas, es decir, inferiores a aproximadamente 200 micras. Por ejemplo, si se emplea una cantidad mayor de partículas que tienen un diámetro medio/promedio inferior a aproximadamente 100 micras en una composición farmacéutica, entonces el diámetro de las partículas de modafinilo que constituyen el resto de la composición farmacéutica puede ser mayor que si se usaran partículas pequeñas, por ejemplo, inferiores o iguales a aproximadamente 200 micras de diámetro.

En una realización de la presente invención, se tratan partículas de modafinilo de al menos un lote diferenciado para proporcionar una composición farmacéutica y formas farmacéuticas que tienen un perfil de disolución similar a PROVIGIL[®] (modafinilo), composiciones farmacéuticas de 100 miligramos (mg) o de 200 miligramos y, en particular, composiciones farmacéuticas que liberan al menos el 80% del modafinilo en 45 minutos en una disolución de HCl 0,1 N.

La presente invención también se extiende a formulaciones que son bioequivalentes a las formulaciones disponibles de modafinilo, tanto en cuanto a la velocidad como al grado de absorción, por ejemplo según define la Food and Drug Administration de los EE.UU. y se trata en el denominado “Libro Naranja” (“Orange Book”) (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, US Dept of Health and Human Services, 22^a ed., 2002), cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia. En una realización, se tratan partículas de modafinilo de al menos un lote discreto para proporcionar una composición farmacéutica que tiene bioequivalencia con PROVIGIL[®] (modafinilo), composiciones farmacéuticas de 100 miligramos o 200 miligramos. Preferiblemente, una realización de la presente invención contiene partículas de modafinilo que se combinan de tal forma que tengan el mismo perfil de disolución y que sean bioequivalentes de PROVIGIL[®] (modafinilo), composiciones farmacéuticas de 100 miligramos o 200 miligramos.

En otra realización, la presente invención incluye una composición farmacéutica de modafinilo, o una forma farmacéutica que incluye modafinilo que tiene una cantidad de modafinilo eficaz para alterar el estado de somnolencia de un mamífero mediante administración oral. La cantidad eficaz de modafinilo incluye modafinilo de al menos un lote diferenciado de un lote a granel y normalmente al menos dos lotes diferenciados. En ciertas realizaciones, los componentes incluyen:

a) una primera parte de modafinilo que está en forma de partículas de modafinilo sólidas de un lote a granel que tiene una distribución acotada de tamaño de partícula y un tamaño promedio de partícula (que puede o no ser igual al diámetro medio de partícula previsto); y

b) una segunda parte opcional de modafinilo que está en forma de partículas de modafinilo sólidas, que puede o no ser del mismo lote a granel que la primera parte, que tiene una distribución acotada del tamaño de partícula.

En una realización, la combinación de la primera parte y la segunda parte da una distribución acotada de tamaño de partícula que es diferente de la distribución de tamaño de partícula del lote a granel y del otro lote a granel si la segunda parte procede de un lote a granel que es diferente del lote a granel de la primera parte.

En una realización, la composición farmacéutica incluye dos o más partes de partículas de modafinilo sólidas de un lote a granel de modafinilo. En la composición, cada parte tiene un intervalo acotado de tamaño de partícula y uno o más intervalos de tamaño de partícula presentes en el lote a granel no están representados en la composición farmacéutica.

En otra realización, la composición farmacéutica incluye dos o más partes de partículas de modafinilo sólidas. En esta realización particular, cada parte tiene un intervalo acotado de tamaño de partícula y existe un intervalo de tamaño de partícula entre los intervalos de tamaño representados en las dos o más partes que no están representados en la composición farmacéutica.

En una realización de la invención, más de aproximadamente el 5% de las partículas de la composición son superiores a aproximadamente 200 micras de diámetro. En otra realización, la composición tiene aproximadamente el mismo perfil de disolución que una composición de modafinilo en la que al menos aproximadamente el 95% de las partículas en una cantidad eficaz de modafinilo son inferiores a aproximadamente 200 micras de diámetro. Aún en otra realización, la composición tiene aproximadamente el mismo perfil de disolución que el PROVIGIL[®] (modafinilo) y preferiblemente al menos el 80% del modafinilo se disuelve después de 45 minutos en una disolución 0,1 N de HCl.

En otra realización, una composición de la presente invención es bioequivalente a una composición de modafinilo en la que al menos aproximadamente el 95% de las partículas en una cantidad eficaz de modafinilo son inferiores a aproximadamente 200 micras de diámetro y preferiblemente la composición de la presente invención es bioequivalente a PROVIGIL[®] (modafinilo).

En algunas realizaciones de la combinación de la presente invención, menos de aproximadamente el 85% de las partículas pueden ser partículas pequeñas, es decir, inferiores a aproximadamente 200 micras de diámetro. En otras realizaciones, menos de aproximadamente el 75% de las partículas pueden ser partículas pequeñas. Todavía en otras realizaciones, menos de aproximadamente el 65% de las partículas pueden ser partículas pequeñas. Aún en otras realizaciones, menos de aproximadamente el 50% de las partículas pueden ser partículas pequeñas.

ES 2 285 189 T3

En algunas realizaciones, las partículas pequeñas pueden ser inferiores a aproximadamente 175 micras, normalmente inferiores a aproximadamente 150 micras y más normalmente inferiores a aproximadamente 125 micras de diámetro. En otras realizaciones, las partículas pequeñas pueden ser inferiores a aproximadamente 100 micras, normalmente inferiores a 75 micras de diámetro. Aún en otras realizaciones, las partículas pequeñas pueden ser inferiores a aproximadamente 50 micras, normalmente inferiores a aproximadamente 25 micras, y pueden ser de tan sólo aproximadamente 10 micras o 0,01 micras o menos de diámetro.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede incluir modafinilo preparado mediante el procedimiento de combinar una primera y una segunda parte de partículas de modafinilo sólidas, en las que la primera parte tiene un intervalo de tamaño de partícula predeterminado y la segunda parte tiene un intervalo de tamaño de partícula predeterminado que es diferente del de la primera parte.

También pueden usarse partes adicionales de modafinilo en forma de partículas de modafinilo sólidas y añadirse a las primera y segunda partes. Cada parte adicional también tiene una distribución acotada de tamaño de partícula y se selecciona de un lote diferenciado que es diferente de los lotes diferenciados usados para la primera y/o segunda parte. Cuando se combina, la composición puede proporcionar una distribución de tamaño de partícula que es diferente de la distribución de tamaño de partícula de uno o más lotes a granel.

Aún en otra composición farmacéutica o forma farmacéutica de la presente invención, la composición o forma farmacéutica incluye una cantidad de modafinilo eficaz para alterar el estado de somnolencia de un mamífero mediante la administración oral y se fabrica preparando un lote a granel y retirando del lote a granel al menos un lote diferenciado de partículas que tienen un intervalo acotado de tamaño de partícula.

Además de preparar composiciones farmacéuticas de modafinilo a partir de partes discretas, tal como se describió anteriormente, puede combinarse modafinilo en forma de partículas de modafinilo sólidas que tienen una distribución de tamaño de partícula y se seleccionan de uno o más lotes diferenciados con modafinilo de un lote a granel para ajustar la distribución del tamaño de partícula del lote a granel. En particular, pueden añadirse uno o más lotes diferenciados a un lote a granel de modafinilo que tiene una distribución de tamaño de partícula, potenciando así la distribución del tamaño de partícula del lote a granel.

Alternativamente, puede tratarse modafinilo de un lote a granel según las técnicas anteriormente descritas para eliminar las partículas de un cierto diámetro del lote. Específicamente, se separa en primer lugar el lote a granel para dar lotes diferenciados y se retiran los lotes que contienen partículas no deseadas. Pueden recombinarse los lotes diferenciados restantes para formar una combinación que tenga una distribución de tamaño de partícula que es diferente de la distribución de tamaño de partícula del lote a granel original.

En algunas realizaciones, las partículas pueden retirarse retiradas del lote a granel de la forma anteriormente descrita y puede añadirse después al lote una parte de un lote diferenciado que contiene partículas adicionales que tienen un intervalo de diámetro acotado diferente al de las partículas que se retiraron. De esta forma, en algunas realizaciones las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen partículas que no están presentes en la misma proporción que existía en un lote a granel.

Una vez combinadas, el análisis de las partículas de la composición farmacéutica de la presente invención puede generar una curva de distribución de tamaño de partícula acumulativa, tal como la curva representada en la figura 2 (descrita con más detalle a continuación). Debido a la separación mecánica y a la recombinación de las partículas, las composiciones farmacéuticas de la invención actual pueden mostrar curvas de distribución del tamaño de partícula que no pueden conseguirse por las vías de síntesis química normales. Esto queda ejemplificado mediante una comparación de las curvas expuestas en la figura 1 y en la figura 2. Además, una composición farmacéutica de la presente invención puede mostrar una curva de distribución de tamaño de partícula diferente de al menos una, y preferiblemente de todas, las curvas de distribución de tamaño de partícula atribuibles a uno cualquiera o a más (si se usa más de un lote a granel) de los lotes a granel utilizados para crear los lotes diferenciados.

Excipientes y otros componentes

Aunque las composiciones y métodos descritos en el presente documento se han descrito a la luz de ciertas realizaciones preferidas, se entiende que los compuestos de modafinilo aquí descritos pueden administrarse por vía oral con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable, por ejemplo. Las composiciones también pueden encerrarse en una cápsula de gelatina de corteza dura o blanda, comprimirse para dar comprimidos o incorporarse directamente con la comida a la dieta. Para la administración terapéutica oral, los principios activos tales como el modafinilo pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares, aunque los comprimidos son el método generalmente preferido de administración del modafinilo. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1% de principio activo. Por supuesto, el porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variar y puede ser convenientemente de entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 60% del peso de la unidad.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, polvos, suspensiones o emulsiones líquidas y similares también pueden contener cualquiera de los siguientes: un aglutinante, tal como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; 25 excipientes, tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante, tal como almidón de maíz, almidón

de patata, ácido algínico y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio, y puede añadirse un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina, o un agente aromatizante, tal como menta, esencia de gaulteria o aroma de cereza, por ejemplo. Cuando la forma farmacéutica unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido. Otros diversos materiales pueden estar presentes como revestimientos o de algún otro modo modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden revestirse de goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener los principios activos y sacarosa como agente edulcorante y metil- y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante, tal como aroma de cereza o de naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma farmacéutica unitaria debe ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, los principios activos pueden incorporarse en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida.

En ciertas realizaciones, las composiciones descritas pueden formularse para administrarse mediante el uso de un parche cutáneo o de un sistema de administración transdérmica. La administración transdérmica de las composiciones de modafinilo descritas en el presente documento puede conseguirse mediante varios sistemas conocidos en la técnica.

Estos métodos incluyen normalmente una matriz adhesiva o un sistema de depósito de fármaco y pueden incluir un agente de potenciación de la permeación cutánea, tal como etanol, dilaurato de polietilenglicol 200, miristato de isopropilo, trioleato de glicerol, etanol saturado con ácido linolénico, monooleato de glicerol, monolaurato de glicerol, alcohol n-decílico, ácido cáprico y ciertos ácidos grasos saturados e insaturados y sus ésteres, alcoholes, monoglicéridos, acetatos, dietanolamidas y N,N-dimetilamidas.

Pruebas iterativas de la composición farmacéutica

Tal como se describió anteriormente, la razón óptima de partículas de modafinilo pequeñas con respecto a grandes (y opcionalmente muy grandes) en una combinación de la presente invención depende del tamaño de las partículas usadas en la composición farmacéutica final. Una composición farmacéutica de la presente invención, una vez tratada para dar una forma farmacéutica (tal como una comprimido), puede mostrar un perfil de disolución similar al Provigil® (modafinilo) y, preferiblemente, una forma farmacéutica de la presente invención es bioequivalente a Provigil® (modafinilo), la forma comercial de modafinilo. Sin embargo, un experto en la técnica entiende que no todas las combinaciones de partículas pequeñas, grandes y muy grandes en la composición farmacéutica mostrarán una o ambas de estas características deseables. En consecuencia, se espera que será deseable una experimentación rutinaria para determinar la disposición óptima del tamaño de partícula y las proporciones de las mezclas combinadas que muestran perfiles similares de disolución y/o que son bioequivalentes a Provigil® (modafinilo).

En algunas realizaciones, se añaden disgregantes a la formulación para ayudar a la disgregación de los comprimidos tras su consumo, liberando así los principios activos. Algunos disgregantes comunes incluyen varios derivados de celulosa modificados, tales como croscarmelosa sódica, y otros derivados de almidón modificados, tales como glicolato sódico de almidón. Un experto en la técnica también entenderá que otros componentes, aglutinantes y lubricantes pueden afectar adicionalmente al perfil de disolución de la forma farmacéutica.

Además, también pueden incluirse agentes tensioactivos, tales como tensioactivos iónicos, no iónicos y/o de sales de bilis en la presente invención. Tensioactivos aniónicos incluyen, pero no se limitan a, alquilsulfato de sodio (Sodium Lauryl Sulphate®), así como derivados de sulfosuccinato, tales como docusato de sodio. Tensioactivos no iónicos incluyen, pero no se limitan a, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán (polisorbatos), tales como Tween 20®, Tween 80®, Tween 40®, Span 20®; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicoles, tales como Gelucire 44/14®, Gelucire 50/13®; glicéridos (incluyendo mono, di o tri) poliglicolizados saturados; monoglicéridos de cadena media (desde 6 hasta 10 átomos de carbono de longitud), tales como monocaprilato de glicerilo (Imwitor 308®), monocaproato de glicerilo (Capmul MCM C-8®), caprilato/caprato de glicerilo (Capmul MCM®), caprilato de polioxietilenglicerilo y caproato de polioxietilenglicerilo (Labrasol®); ésteres de ácidos grasos de cadena media, tales como tricaprato de glicerilo y tricaprilato de glicerilo (Miglyol 612®); polímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno tales como Poloxamer 188 (Pluronic F-68®), Poloxamer 237 (Pluronic F-87®), Poloxamer 338 (Pluronic F-108®), Poloxamer 407 (Pluronic F-127®), Poloxamer 124 (Pluronic L-44®); estearato de polioxilo-ácido esteárico polietoxilado (40) (Myrj 52®); aceite de ricino etoxilado-aceite de ricino hidrogenado polietoxilado (60) (Cremophor EL®); ácido hidroesteárico etoxilado-hidroxiestearato de polietilenglicol 660 (Solutol® HS 15); éteres alquílicos de polioxietileno (desde 12 hasta 18 átomos de carbono de longitud), tales como polioxil 20 cetoestearil éter (Atlas G-3713®), polioxil 10 oleil éter (Brij 96®, Brij 97®, Oleth 10®), éter de polietilenglicol (Triton X-100®, Triton X-114®, Triton X-405®, Triton N-101®), y lecitinas, tales como fosfolípidos (dimiristoil DL-alfa-fosfatidilcolina). Los tensioactivos de sales de bilis incluyen, pero no se limitan a, ácido desoxicólico, desoxicolato de sodio, ácido cólico y taurocolato de sodio.

Formulación y administración

Una dosificación apropiada para modafinilo que tiene un tamaño definido de partícula es de entre aproximadamente 10 miligramos y aproximadamente 800 miligramos de modafinilo, más normalmente de entre aproximadamente 15 miligramos y 800 miligramos de modafinilo.

La composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra más preferiblemente por vía oral en forma de un vehículo tal como comprimido, cápsula, polvo, píldora y suspensión o emulsión líquida. El vehículo de

ES 2 285 189 T3

administración puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable. El excipiente puede incluir agentes que ayuden a la solubilidad, absorción, sabor, color o textura del vehículo o de sus contenidos. La administración tópica mediante un parche epidérmico o similar, o la administración mediante inyección directa del fármaco también son aceptables.

5

Un vehículo de la invención puede incluir ± 10 -15% de las partículas de modafinilo debido a factores tales como las tolerancias de fabricación del vehículo y la vida útil en almacenamiento esperada del modafinilo. Por ejemplo, puede prepararse inicialmente un vehículo marcado como que contiene 50 miligramos con, por ejemplo, 55 ó 58 miligramos de modafinilo, con la esperanza de que, después de un mes o dos años de almacenamiento, la cantidad activa de modafinilo en el mismo haya disminuido. Los vehículos preparados con tales ajustes con el fin de compensar la degradación esperada del fármaco entran dentro del alcance de la invención.

10

Realizaciones ilustrativas específicas de composiciones farmacéuticas y unidades de dosificación

Con el fin de desarrollar productos basados en modafinilo que tienen perfiles de disolución y/o bioequivalencias similares a productos de modafinilo aprobados por la FDA, tales como el Provigil® (modafinilo), y/o que incluyen al menos la mínima cantidad de modafinilo eficaz para tratar un estado de somnolencia o somnoliento, es deseable preparar a medida las mezclas de modafinilo. En una realización, todas las partes de modafinilo se toman de lotes diferenciados que tienen diámetros medios de partícula inferiores o iguales a aproximadamente 200 micras (partículas pequeñas). En otra realización, al menos el 95% del total acumulativo de las partículas de modafinilo en la composición farmacéutica total son partículas pequeñas que tienen diámetros inferiores o iguales a aproximadamente 200 micras. Aún en otra realización, la composición farmacéutica contiene al menos 15 miligramos de modafinilo tomado de un lote diferenciado que tiene un tamaño promedio de partícula inferior o igual a de aproximadamente 10 micras a aproximadamente 80 micras de diámetro, incluyendo el resto de la composición farmacéutica (en peso) partículas pequeñas adicionales y/o partículas grandes y/o muy grandes de modafinilo.

15

En otra realización, al menos del 25% al 100% del total acumulativo de partículas de una primera parte tienen diámetros inferiores o iguales a aproximadamente 20 micras. Todavía en otra realización, la primera parte contiene modafinilo en forma de partículas sólidas, en la que al menos del 50% al 100% de las partículas de la primera parte tienen diámetros inferiores o iguales a aproximadamente 30 micras. En otra realización, la primera parte contiene modafinilo en forma de partículas sólidas, en la que menos del 70% al 100% de las partículas de la primera parte tienen diámetros inferiores o iguales a aproximadamente 40 micras. En otras realizaciones, la primera parte contiene modafinilo en forma de partículas sólidas, en la que al menos del 75% al 100% de las partículas de la primera parte tienen diámetros inferiores o iguales a aproximadamente 50 micras. Aún en otra realización, la primera parte contiene modafinilo en forma de partículas sólidas, en la que al menos del 80% al 100% de las partículas de la primera parte tienen diámetros inferiores o iguales a aproximadamente 60 micras. Todavía en otra realización, la primera parte contiene modafinilo en forma de partículas sólidas, en la que al menos del 85% al 100% de las partículas de la primera parte tienen diámetros inferiores o iguales a aproximadamente 70 micras. En otra realización, la primera parte contiene modafinilo en forma de partículas sólidas, en la que al menos del 90% al 100% de las partículas de la primera parte tienen diámetros inferiores o iguales a aproximadamente 80 micras.

20

Tal como se describió anteriormente, la segunda parte y/o partes adicionales pueden contener partículas pequeñas. Sin embargo, la segunda parte o partes adicionales también pueden contener partículas grandes de modafinilo y, en particular, partículas con diámetros superiores a 220 micras e inferiores o iguales a 440 micras. En otras realizaciones, la segunda parte contiene partículas de modafinilo con diámetros superiores a 220 micras e inferiores a aproximadamente 350 micras. Todavía en otras realizaciones, la segunda parte contiene partículas de modafinilo que tienen diámetros superiores a 220 micras e inferiores a aproximadamente 300 micras. Aún en otra realización, la segunda parte contiene partículas de modafinilo que tienen diámetros superiores a 220 micras e inferiores a aproximadamente 250 micras. Además, en algunas realizaciones, preferiblemente no más del 50% y más preferiblemente no más del 20% del total acumulativo de las partículas de modafinilo pueden ser partículas muy grandes (partículas que tienen un diámetro superior a 440 micras).

25

En una realización de una composición farmacéutica de la presente invención, la primera parte de partículas pequeñas incluye menos del 90% del total acumulativo de partículas de modafinilo en la composición farmacéutica. En otra realización de una composición farmacéutica de la presente invención, la segunda parte (y cualquier parte adicional) de partículas grandes o muy grandes incluye más del 10% del total acumulativo de partículas de modafinilo en la composición farmacéutica, de tal forma que la primera y segunda parte (y cualquier parte adicional) constituyen el 100% del total acumulativo de las partículas de modafinilo en la composición farmacéutica.

30

En una realización, una unidad de dosificación farmacéutica de la presente invención contiene una cantidad eficaz de modafinilo, en la que al menos de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 10 micras de diámetro y más de aproximadamente el 5% de las partículas acumulativas totales son partículas grandes, que tienen un diámetro superior a 220 micras. En otra realización, al menos aproximadamente del 10% el 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 10 micras de diámetro. Todavía en otra realización, al menos aproximadamente del 15% al 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 10 micras de diámetro. Aún en otra realización, al menos de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 10 micras de diámetro.

35

ES 2 285 189 T3

Y en otra realización, al menos de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a 10 micras de diámetro.

5 En una realización, una unidad de dosificación farmacéutica de la presente invención contiene una cantidad eficaz de modafinilo, en la que de al menos aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 15 micras de diámetro y más de aproximadamente el 5% del de las partículas acumulativas totales son superiores a 220 micras de diámetro. En otra realización, al menos aproximadamente del 10% al 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 15 micras de diámetro. Todavía en otra realización, al menos aproximadamente del 15% al 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 15 micras de diámetro. Aún en otra realización, al menos de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 15 micras de diámetro. En otra realización, al menos de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 15 micras de diámetro.

15 Aún en otra realización, una unidad de dosificación farmacéutica de la presente invención contiene una cantidad eficaz de modafinilo, en la que al menos de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 20 micras de diámetro y más de aproximadamente el 5% de las partículas acumulativas totales tienen más de 220 micras de diámetro. En otra realización, al menos aproximadamente del 10% al 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 20 micras de diámetro. Todavía en otra realización, al menos aproximadamente del 15% al 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 20 micras de diámetro. Aún en otra realización, al menos de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 20 micras de diámetro. Y en otra realización, al menos de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% del total acumulativo de partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 20 micras de diámetro.

20 Aún en otra realización, una unidad de dosificación farmacéutica de la presente invención contiene una cantidad eficaz de modafinilo, en la que al menos de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 25 micras de diámetro y más de aproximadamente el 5% de las partículas acumulativas totales son superiores a 220 micras de diámetro. En otra realización, al menos aproximadamente del 10% al 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 25 micras de diámetro. Todavía en otra realización, al menos aproximadamente del 15% al 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 25 micras de diámetro. Aún en otra realización, al menos de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 25 micras de diámetro. Y en otra realización, al menos de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a 25 micras de diámetro.

30 Todavía en otra realización de la invención, una unidad de dosificación farmacéutica (incluyendo un comprimido, una píldora o una cápsula de modafinilo) contiene partículas en las que de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 35% del número total acumulativo de las partículas son superiores a 220 micras de diámetro. En otras realizaciones, normalmente entre aproximadamente del 10% al 30%, más normalmente del 15% al 30%, y en algunas realizaciones entre el 20% y el 30%, e incluso del 25% al 30% del total acumulativo de las partículas tienen diámetros superiores a 220 micras. Además, en tales unidades de dosificación, la cantidad total de modafinilo puede ser de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 800 miligramos, más normalmente de aproximadamente 15 miligramos a aproximadamente 800 miligramos, y, en otras realizaciones, la cantidad total de modafinilo en la unidad de dosificación puede ser al menos aproximadamente de 100 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. En realizaciones preferidas, las unidades de dosificación contienen 100 miligramos o 200 miligramos de modafinilo.

45 El peso total de modafinilo en la composición farmacéutica, que contiene al menos la primera parte y opcionalmente partes adicionales de modafinilo de lotes diferenciados, tal como se describió anteriormente, puede incluir entre aproximadamente 10 miligramos y aproximadamente 800 miligramos de modafinilo, más normalmente entre aproximadamente 15 miligramos y aproximadamente 800 miligramos, preferiblemente entre aproximadamente 50 y 400 miligramos y lo más preferiblemente entre aproximadamente 100 miligramos y 200 miligramos de modafinilo.

50 En realizaciones en las que el modafinilo está en forma farmacéutica unitaria, una composición farmacéutica de la presente invención puede contener entre aproximadamente 10 miligramos y aproximadamente 800 miligramos de modafinilo, más normalmente entre aproximadamente 15 miligramos y aproximadamente 800 miligramos, preferiblemente entre aproximadamente 50 y aproximadamente 400 miligramos y lo más preferiblemente entre aproximadamente 100 miligramos y aproximadamente 200 miligramos de modafinilo. En una forma farmacéutica unitaria, en realizaciones que tienen primera y al menos segunda partes, tal como se describió anteriormente, la primera parte de partículas sólidas puede ser al menos el 15%, normalmente al menos el 50%, más normalmente al menos el 90% y en algunas realizaciones al menos el 99% del peso total del modafinilo total en la forma farmacéutica unitaria.

65 Aunque se ha descrito principalmente en el presente documento con respecto al “número total acumulativo de partículas”, está dentro de la capacidad de un experto en la técnica preparar también mezclas basándose en el peso de las partes usadas de cada uno de los lotes diferenciados, tal como se detalló anteriormente. En particular, la densidad

ES 2 285 189 T3

del modafinilo es de aproximadamente 0,50 gramos por centímetro cúbico (densidad aparente) y de aproximadamente 0,60 gramos por centímetro cúbico (densidad aparente después de la compactación). Usando la información sobre la densidad, la información estadística que se describe en el presente documento y suponiendo que las partículas de modafinilo son esféricas, pueden realizarse determinaciones precisas del peso apropiado de las partículas en cada lote diferenciado. Pueden realizarse cálculos similares con respecto al área superficial de las partículas.

No obstante la similar disolución y/o bioequivalencia con respecto a los productos de modafinilo aprobados, las composiciones que incluyen más de aproximadamente el 5% de partículas grandes o muy grandes someterse cuidadosamente a pruebas, preferiblemente en ensayos clínicos en seres humanos, con el fin de verificar la seguridad en seres humanos.

Métodos de tratamiento

Aunque los ejemplos específicos presentados en el presente documento se refieren a modafinilo de un tamaño de partícula definido, se han presentado otros usos de modafinilo (por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, de la incontinencia urinaria, del trastorno de Alzheimer, etc.) en la técnica y esos usos son apropiados junto con la invención descrita en el presente documento.

En consecuencia, la presente invención también incluye el uso de la composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para alterar el estado de somnolencia de un mamífero, tal como un ser humano.

Además, la presente invención incluye el uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para potenciar el estado de alerta o aumentar la regularidad de los ritmos del sueño.

La presente invención incluye también en su alcance el uso de la composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar a un mamífero diagnosticado con una enfermedad o estado sensible al modafinilo, incluyendo, pero sin limitarse a, la narcolepsia, la somnolencia, la somnolencia excesiva, la somnolencia diurna excesiva asociada a narcolepsia, la enfermedad de Parkinson, la incontinencia urinaria, la fatiga por esclerosis múltiple, ADHD, el trastorno de Alzheimer, la apnea del sueño, la apnea del sueño obstructiva, la depresión y la isquemia, mediante administración de una cantidad de modafinilo, como una o más dosis unitarias orales, en el que las dosis unitarias contienen una cantidad eficaz de la composición de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Separación de un lote de modafinilo en lotes diferenciados

Se prepara un lote a granel de modafinilo de una manera convencional que tiene una distribución de tamaño de partícula de entre aproximadamente 10 micras y 500 micras. Las partículas del lote a granel pasan a través de una serie de tamices de separación de partículas que tienen diámetros de abertura del tamiz de 440 micras, 300 micras, 220 micras, 100 micras, 30 micras, 20 micras y 10 micras. Después del tamiz de 10 micras, hay un recipiente de contención para contener cualquier partícula de modafinilo que pase a través del tamiz de 10 micras. El modafinilo pasa a través de los tamices en orden de diámetro decreciente. Los tamices están diseñados para retener una parte de modafinilo que no puede pasar a través de las aberturas del tamiz.

Entonces se colocan las partes en un recipiente apropiado. Las etiquetas de cada recipiente indican el diámetro de partícula del contenido. El primer recipiente tiene una etiqueta "superior o igual a 440 micras". El segundo recipiente tiene una etiqueta "inferior a 440 micras y superior o igual a 300 micras". El tercer recipiente tiene una etiqueta "inferior a 300 micras y superior o igual a 220 micras". El cuarto recipiente tiene una etiqueta "inferior a 220 micras y superior o igual a 100 micras". El quinto recipiente tiene una etiqueta "inferior a 100 micras y superior o igual a 30 micras". El sexto recipiente tiene una etiqueta "inferior a 30 micras y superior o igual a 20 micras". El séptimo recipiente tiene una etiqueta "inferior a 20 micras y superior o igual a 10 micras". El octavo recipiente tiene una etiqueta "inferior a 10 micras".

Ejemplo 2

Composiciones farmacéuticas de lotes diferenciados

La combinación de una primera parte del octavo recipiente del ejemplo 1, una segunda parte del sexto recipiente del ejemplo 1, una tercera parte del cuarto recipiente del ejemplo 1 y una cuarta parte del segundo recipiente del ejemplo 1 forma una composición farmacéutica de la presente invención.

La primera parte contiene aproximadamente el 40% de las partículas acumulativas totales de modafinilo en la composición farmacéutica. La segunda parte contiene aproximadamente el 30% de las partículas acumulativas totales de modafinilo en la composición farmacéutica. La tercera parte contiene aproximadamente el 27% de las partículas acumulativas totales de modafinilo en la composición farmacéutica. La cuarta parte contiene aproximadamente el 3% de las partículas acumulativas totales de modafinilo en la composición farmacéutica. En consecuencia, aproximadamente

ES 2 285 189 T3

el 97% del total acumulativo de las partículas en la composición farmacéutica son inferiores o iguales a aproximadamente 200 micras de diámetro. En la figura 2 se muestra una curva de distribución del tamaño de partícula de este ejemplo de la presente invención.

5 Ejemplos 3-42

En la presente invención, preferiblemente ninguna, o sustancialmente ninguna, de las partículas supera de 600 a 1.500 micras de diámetro. Ejemplos ilustrativos específicos de la invención incluyen, pero no se limitan a, comprimidos que comprenden aproximadamente 100 miligramos de modafinilo, en los que la distribución del tamaño de las partículas de modafinilo es tal como sigue:

Tamaño de partícula (um)	Ej. 3 (%)	Ej. 4 (%)	Ej. 5 (%)	Ej. 6 (%)	Ej. 7 (%)	Ej. 8 (%)	Ej. 9 (%)	Ej. 10 (%)	Ej. 11 (%)	Ej. 12 (%)
<=10	10	10	85	50	20	20	30	40	20	75
>=200	5	5	15	50	10	10	20	5	60	25
<=400	100	95-100	100	100	100	95-100	95-100	95-100	95-100	100
	Ej. 13 (%)	Ej. 14 (%)	Ej. 15 (%)	Ej. 16 (%)	Ej. 17 (%)	Ej. 18 (%)	Ej. 19 (%)	Ej. 20 (%)	Ej. 21 (%)	Ej. 22 (%)
<=15	10	10	85	50	20	20	30	40	20	75
>=200	5	5	15	50	10	10	20	5	60	25
<=400	100	95-100	100	100	100	95-100	95-100	95-100	95-100	100
	Ej. 23 (%)	Ej. 24 (%)	Ej. 25 (%)	Ej. 26 (%)	Ej. 27 (%)	Ej. 28 (%)	Ej. 29 (%)	Ej. 30 (%)	Ej. 31 (%)	Ej. 32 (%)
<=20	10	10	85	50	20	20	30	40	20	75
>=200	5	5	15	50	10	10	20	5	60	25
<=400	100	95-100	100	100	100	95-100	95-100	95-100	95-100	100
	Ej. 33 (%)	Ej. 34 (%)	Ej. 35 (%)	Ej. 36 (%)	Ej. 37 (%)	Ej. 38 (%)	Ej. 39 (%)	Ej. 40 (%)	Ej. 41 (%)	Ej. 42 (%)

ES 2 285 189 T3

<=25	10	10	85	50	20	20	30	40	20	75
>=200	5	5	15	50	10	60	15	30	60	5
<=400	100	95-100	100	100	100	90	50	70	95	90

Ejemplo 43

Disolución

Se separa el modafinilo en dos lotes diferenciados que tienen diámetros de partícula superiores o iguales a aproximadamente 250 micras en un lote diferenciado e inferiores o iguales a aproximadamente 200 micras en el segundo lote diferenciado. Se separa adicionalmente una parte del segundo lote diferenciado (inferior o igual a 200 micras) en tres lotes diferenciados: (a) entre 0 micras y 10 micras, (b) entre 10 micras y 100 micras y (c) entre 100 micras y 200 micras de diámetro. Se preparan dos combinaciones usando los lotes diferenciados, teniendo una combinación el 80% de las partículas entre 10 micras y 100 micras y el 20% de las partículas superiores a aproximadamente 250 micras de diámetro. La segunda combinación contiene el 60% de partículas inferiores o iguales a aproximadamente 200 micras y teniendo el 40% de partículas diámetros superiores o iguales a aproximadamente 250 micras. Se combinan adicionalmente partes de las combinaciones con SDS (dodecilsulfato de sodio), tal como se detalla a continuación, y se les da luego forma de comprimidos. Entonces se realizan estudios de disolución comparativos *in vitro* con los comprimidos.

Tal como se muestra en la figura 3, se comparó el perfil de disolución del comprimido de 100 miligramos de Provigil® (modafinilo) aprobada por la FDA con comprimidos de modafinilo en los que el 80% de las partículas del comprimido tenían un diámetro de entre aproximadamente 10 micras y 100 micras y el 20% de las partículas eran superiores a aproximadamente 250 micras de diámetro. Los tres comprimidos de comparación contenían o bien nada de SDS, SDS al 0,2% o bien SDS al 0,5%, en peso, tal como se muestra en la figura 3. Los resultados del experimento de disolución mostrado en la figura 3 indican que, en algunas realizaciones, cuando mayor es la cantidad de SDS en el comprimido más próximas están las curvas de disolución de las combinaciones a la curva del comprimido de Provigil® (modafinilo) aprobado por la FDA.

Definiciones

“Partícula”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una unidad física primaria o a una unidad física agregada del compuesto de acetamida, es decir, una parte o grano de acetamida.

Tal como se usa en el presente documento, el término “medio”, cuando se usa en relación al tamaño de las partículas de modafinilo, se refiere a la suma de las mediciones de tamaños de todas las partículas mensurables medidas dividido por el número total de partículas medidas. Por ejemplo, para cinco partículas mensurables que pueden medirse y de las que se determina un diámetro de 20 micras, 23 micras, 20 micras, 35 micras y 20 micras, el diámetro medio sería de 23,6 micras. Tal como se usa en el presente documento, el término estadístico “promedio” es sinónimo del término “medio”.

Tal como se usa en el presente documento, el término “diámetro” es una medición volumétrica basada en la forma esférica teórica de una partícula de modafinilo. Específicamente, el volumen de una partícula teóricamente esférica de modafinilo puede definirse como: Volumen (V) = $(4/3) \cdot \pi \cdot r^3$. Por lo tanto, el diámetro teórico puede definirse como: Diámetro (D) = $2 \cdot (3 \cdot V / 4 \cdot \pi)^{1/3}$. De forma similar, también puede determinarse el área superficial de una partícula a partir del diámetro de la partícula teóricamente esférica mediante la ecuación: Área superficial (AS) = $4 \cdot \pi \cdot (0,5 \cdot D)^2$.

Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” significa más o menos el diez por ciento del valor indicado, tal como “aproximadamente 20 micras”, que indica de 18 a 22 micras. El tamaño de la partícula puede determinarse, por ejemplo, mediante los métodos proporcionados a continuación y mediante otros métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “partículas pequeñas” se refiere a partículas que tienen diámetros inferiores o iguales a aproximadamente 200 micras. Tal como se usa en el presente documento, el término “partículas grandes” se refiere a partículas que son superiores a 220 micras de diámetro e inferiores o iguales a aproximadamente 400 micras. Tal como se usa en el presente documento, el término “partículas muy grandes” se refiere a partículas que tienen un diámetro superior a 440 micras.

Tal como se utiliza en el presente documento, “que consiste esencialmente en” se refiere a que se excluyen otros principios activos, pero se incluyen excipientes y cantidades adicionales del componente activo para responder de la degradación o similar.

La expresión “bioequivalente” o “bioequivalencia” es un término de la técnica y se pretende que se defina según Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 22^a ed., publicado por el U.S. Department of Health and Human Services y comúnmente conocido como el “Libro Naranja”. En general, la bioequivalencia puede definirse como la ausencia de diferencias significativas en la velocidad y el grado en el que el principio activo o el resto activo en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas resulta disponible en el sitio de acción del fármaco cuando se administra a la misma dosis molar en condiciones similares en un estudio apropiadamente diseñado. La bioequivalencia de diferentes formulaciones del mismo principio activo implica la equivalencia con respecto a la velocidad y el grado de absorción del fármaco. El grado y velocidad de absorción de la formulación de prueba se compara con una formulación de referencia con el fin de determinar si las dos formulaciones son bioequivalentes. El estudio de bioequivalencia habitual se lleva a cabo de forma cruzada mediante pruebas extensivas que incluyen la administración de dosis únicas de los fármacos de prueba y de referencia a varios voluntarios, normalmente de 12 a 24 adultos normales sanos, y luego la medición de los niveles en sangre o plasma del fármaco a lo largo del tiempo. Se examinan las características farmacocinéticas de la curva de concentración-tiempo, tales como la concentración plasmática máxima observada (C_m), el tiempo para alcanzar la C_m y el área bajo la curva (“AUC”) de la concentración plasmática frente al tiempo, mediante procedimientos estadísticos bien establecidos en el campo de la farmacocinética. Se considera, en general, que dos formulaciones cuya velocidad y grado de absorción difieren en un -20%/+25% o menos son bioequivalentes. La Office of Generic Drugs, Division of Bioequivalence, de la FDA ha publicado directrices detalladas para establecer la bioequivalencia de una formulación con una formulación de referencia.

Una “cantidad eficaz”, tal como se usa en el presente documento, es una cantidad de modafinilo que es eficaz para tratar un estado somnoliento o de somnolencia, es decir, una cantidad de modafinilo que puede reducir o eliminar los síntomas de un estado de somnolencia. Una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de la invención es útil para potenciar el estado de alerta o para aumentar la regularidad de los ritmos del sueño.

Una “composición farmacéutica”, tal como se utiliza en el presente documento, significa un medicamento para uso en el tratamiento de un mamífero que comprende modafinilo preparado de un modo apropiado para su administración a un mamífero. Una composición farmacéutica según la invención también puede, aunque no necesariamente, incluir un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéutica también puede incluir partículas voluminosas de modafinilo de la presente invención para uso en la preparación de unidades de dosificación.

Tal como se usa en el presente documento, el término “acotado” se refiere a los límites superior e inferior de los diámetros de las partículas de modafinilo. Por ejemplo, un lote diferenciado de partículas de modafinilo en el que sustancialmente todas las partículas tienen un diámetro de 10 a 50 micras tiene un intervalo acotado de tamaño de partícula de 10 a 50 micras.

Aunque esta invención se ha descrito en referencia a realizaciones específicas, es evidente que otros expertos en la técnica pueden concebir otras realizaciones y variaciones de esta invención sin desviarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

ES 2 285 189 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende dos o más partes de partículas de modafinilo sólidas de un lote a granel de modafinilo, en la que cada parte tiene un intervalo acotado de tamaño de partícula y en la que uno o más intervalos de tamaño de partícula presentes en el lote a granel no están representados en la composición farmacéutica.
- 10 2. Composición farmacéutica que comprende dos o más partes de partículas de modafinilo sólidas, en la que cada parte tiene un intervalo acotado de tamaño de partícula y en la que existe un intervalo de tamaño de partícula entre los intervalos de tamaño representados en las dos o más partes que no está representado en la composición farmacéutica.
- 15 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que más de aproximadamente el 5% de las partículas de la composición son superiores a aproximadamente 200 micras.
- 20 4. Composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que la composición tiene sustancialmente el mismo perfil de disolución que una composición de modafinilo en la que al menos aproximadamente el 95% de las partículas son inferiores a aproximadamente 200 micras.
- 25 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que al menos aproximadamente el 80% del modafinilo se disuelve tras aproximadamente 45 minutos.
- 30 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que la composición es bioequivalente (80-125%) a una composición de modafinilo en la que al menos aproximadamente el 95% de las partículas son inferiores a aproximadamente 200 micras.
- 35 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, 5, ó 6, en la que menos de aproximadamente el 85% de las partículas son partículas pequeñas, es decir, inferiores a aproximadamente 200 micras.
- 40 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, 5, ó 6, en la que menos de aproximadamente el 75% de las partículas son partículas pequeñas, es decir, inferiores a aproximadamente 200 micras.
- 45 9. Composición farmacéutica según de la reivindicación 4, 5, ó 6, en la que menos de aproximadamente el 65% de las partículas son partículas pequeñas, es decir, inferiores a aproximadamente 200 micras.
- 50 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, 5, ó 6, en la que menos de aproximadamente el 50% de las partículas son partículas pequeñas, es decir, inferiores a aproximadamente 200 micras.
- 55 11. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 7, 8, 9, ó 10, en la que las partículas pequeñas son inferiores a aproximadamente 175 micras.
- 60 12. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 7, 8, 9, ó 10, en la que las partículas pequeñas son inferiores a aproximadamente 150 micras.
- 65 13. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 7, 8, 9, ó 10, en la que las partículas pequeñas son inferiores a aproximadamente 125 micras.
14. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 7, 8, 9, ó 10, en la que las partículas pequeñas son inferiores a aproximadamente 100 micras.
15. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 7, 8, 9, ó 10, en la que las partículas pequeñas son inferiores a aproximadamente 75 micras.
16. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 7, 8, 9, ó 10, en la que las partículas pequeñas son inferiores a aproximadamente 50 micras.
17. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 7, 8, 9, ó 10, en la que las partículas pequeñas son inferiores a aproximadamente 25 micras.
18. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 7, 8, 9, ó 10, en la que las partículas pequeñas son inferiores a aproximadamente 10 micras.
19. Composición farmacéutica que comprende modafinilo preparado mediante el procedimiento de combinar una primera y una segunda parte de dichas partículas de modafinilo, en la que dicha primera parte tiene un intervalo de tamaño de partícula predeterminado y dicha segunda parte tiene un intervalo de tamaño de partícula predeterminado que es diferente del de la primera parte.

ES 2 285 189 T3

20. Composición farmacéutica que comprende al menos una primera y una segunda parte de modafinilo, en la que:

a) la primera parte de modafinilo, que está en forma de partículas de modafinilo sólidas, procede de un lote a granel y tiene una distribución acotada de tamaño de partícula; y

b) la segunda parte de modafinilo, que está en forma de partículas de modafinilo sólidas, procede del mismo lote a granel o de otro diferente y tiene una distribución acotada de tamaño de partícula;

en la que la combinación de la primera parte y de la segunda parte da una distribución acotada de tamaño de partícula que es diferente de la distribución de tamaño de partícula del lote a granel y del otro lote a granel si el otro lote a granel es diferente del primer lote a granel.

21. Composición farmacéutica según la reivindicación 20, en la que un 95% del total acumulativo de las partículas en la composición son inferiores o iguales a aproximadamente 200 micras de diámetro.

22. Composición farmacéutica según la reivindicación 20, en la que al menos una parte comprende partículas pequeñas.

23. Composición farmacéutica según la reivindicación 22, en la que al menos otra parte comprende partículas grandes.

24. Composición farmacéutica según la reivindicación 22, en la que al menos otra parte comprende partículas muy grandes.

25. Composición farmacéutica según la reivindicación 22, en la que la primera parte comprende cantidad eficaz de modafinilo.

26. Composición farmacéutica según la reivindicación 22, en la que la primera y la segunda parte comprenden juntas una cantidad eficaz de modafinilo.

27. Composición farmacéutica según la reivindicación 20, en la que la primera y la segunda parte comprenden al menos 15 miligramos de modafinilo que tiene diámetros de partícula de entre aproximadamente 10 micras y 80 micras.

28. Composición farmacéutica según la reivindicación 20, en la que la composición libera al menos el 80% del modafinilo en 45 minutos en una disolución de HCl 0,1 N.

29. Método de formulación de una composición de modafinilo que comprende las siguientes de:

a) proporcionar un lote de modafinilo, en el que las partículas del lote tienen una distribución de diámetros de partícula;

b) separar las partículas del lote de modafinilo en al menos dos lotes diferenciados de partículas de modafinilo, en el que cada lote diferenciado contiene modafinilo de un diámetro de partícula definido, formando así al menos un primer lote diferenciado y un segundo lote diferenciado;

c) combinar una parte del primer lote con una parte del segundo lote; y

d) formar una composición de modafinilo a partir de la combinación del primer lote y del segundo lote.

30. Método según la reivindicación 29, que además comprende la etapa de ajustar las proporciones del primer lote y del segundo lote en la composición para preparar una composición que libere al menos el 80% del modafinilo en 45 minutos en una disolución de HCl 0,1 N.

31. Unidad de dosificación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de modafinilo en la que al menos aproximadamente el 10% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores a aproximadamente 25 micras de diámetro y más de aproximadamente el 5% de las partículas acumulativas totales son superiores a aproximadamente 200 micras de diámetro.

32. Unidad de dosificación farmacéutica según la reivindicación 31, en la que al menos aproximadamente el 15% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 25 micras de diámetro y más de aproximadamente el 5% de las partículas acumulativas totales son superiores a aproximadamente 200 micras.

33. Unidad de dosificación farmacéutica según la reivindicación 31, en la que al menos aproximadamente el 20% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 25 micras de diámetro y más de aproximadamente el 5% de las partículas acumulativas totales son superiores a aproximadamente 200 micras.

ES 2 285 189 T3

34. Unidad de dosificación farmacéutica según la reivindicación 31, en la que al menos aproximadamente el 25% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores o iguales a aproximadamente 25 micras de diámetro y más de aproximadamente un 5% de las partículas acumulativas totales son superiores a aproximadamente 200 micras.

5 35. Unidad de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 30-34, en la que al menos aproximadamente el 95% del total acumulativo de las partículas de modafinilo son inferiores a 400 micras de diámetro.

36. Unidad de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 30-35, en la que la cantidad de modafinilo es de aproximadamente 100 mg.

10 37. Unidad de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 30-35, en la que la cantidad de modafinilo es de aproximadamente 200 mg.

15 38. Unidad de dosificación farmacéutica según la reivindicación 35, en la que más de aproximadamente el 10% de las partículas acumulativas totales son superiores a aproximadamente 200 micras.

39. Unidad de dosificación farmacéutica según la reivindicación 35, en la que más de aproximadamente el 15% de las partículas acumulativas totales son superiores a aproximadamente 200 micras.

20 40. Unidad de dosificación farmacéutica según la reivindicación 35, en la que más de aproximadamente el 20% de las partículas acumulativas totales son superiores a aproximadamente 200 micras.

41. Unidad de dosificación farmacéutica según la reivindicación 35, en la que más de aproximadamente el 25% de las partículas acumulativas totales son superiores a aproximadamente 200 micras.

25 42. Unidad de dosificación farmacéutica según la reivindicación 35, en la que más de aproximadamente el 30% de las partículas acumulativas totales son superiores a aproximadamente 200 micras.

30 43. Unidad de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 38-42, en la que la cantidad de modafinilo es de aproximadamente 100 mg.

44. Unidad de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 38-42, en la que la cantidad de modafinilo es de aproximadamente 200 mg.

35 45. Método de formulación de una composición de modafinilo que comprende las etapas de:

a) proporcionar un primer lote y un segundo lote de modafinilo, en el que las partículas de cada lote tienen una distribución de diámetros de partícula;

40 b) separar las partículas del primer lote de modafinilo en al menos dos lotes diferenciados de partículas de modafinilo, en el que cada lote diferenciado contiene modafinilo de un diámetro de partícula definido, formando así al menos un primer lote diferenciado y un segundo lote diferenciado;

45 c) recombinar al menos uno de los lotes diferenciados con el segundo lote; y

d) alterar la distribución de los diámetros de partícula de las partículas del segundo lote.

46. Composición farmacéutica que comprende al menos una primera y una segunda parte de modafinilo, en la que:

50 a) la primera parte de modafinilo, que está en forma de partículas de modafinilo sólidas, procede de un lote a granel y tiene una distribución acotada de tamaño de partícula; y

b) una segunda parte de modafinilo, que está en forma de partículas de modafinilo sólidas, procede del mismo lote a granel o de otro diferente y tiene una distribución acotada de tamaño de partícula;

55 en la que la combinación de dicha primera parte y de la segunda parte da una distribución acotada de tamaño de partícula que es diferente de la distribución de tamaño de partícula del lote a granel y del otro lote a granel si el otro lote a granel es diferente del primer lote a granel, y

60 en la que la distribución del tamaño de partícula del primer lote es al menos una distribución de tamaño de partícula seleccionada del grupo que consiste en $0,01 \leq P \leq 200$, $0,01 \leq P \leq 40$, $40 \leq P \leq 80$, $80 \leq P \leq 120$, $120 \leq P \leq 160$, $160 \leq P \leq 200$, $0,01 \leq P \leq 10$, $10 \leq P \leq 20$, $20 \leq P \leq 30$, $30 \leq P \leq 40$, $40 \leq P \leq 50$, $50 \leq P \leq 60$, $60 \leq P \leq 70$, $70 \leq P \leq 80$, $80 \leq P \leq 90$, $90 \leq P \leq 100$, $100 \leq P \leq 110$, $110 \leq P \leq 120$, $120 \leq P \leq 130$, $130 \leq P \leq 140$, $140 \leq P \leq 150$, $150 \leq P \leq 160$, $160 \leq P \leq 170$, $170 \leq P \leq 180$, $180 \leq P \leq 190$, $190 \leq P \leq 200$.

65 47. Composición farmacéutica según la reivindicación 46 en la que la distribución del tamaño de partícula del segundo lote es al menos una distribución de tamaño de partícula seleccionada del grupo que consiste en $220 < P \leq 400$, $220 < P \leq 310$, $310 \leq P \leq 400$, $220 < P \leq 230$, $230 \leq P \leq 240$ y $240 \leq P \leq 250$, $250 \leq P \leq 260$, $260 \leq P \leq 270$, $270 \leq P \leq 280$,

ES 2 285 189 T3

280≤P≤290, 290≤P≤300, 300≤P≤310, 310≤P≤320, 330≤P≤340, 340≤P≤350, 350≤P≤360, 360≤P≤370, 370≤P≤380, 380≤P≤390, 390≤P≤400.

48. Composición farmacéutica fabricada mediante las etapas que comprenden:

a) preparar un lote a granel; y

b) retirar al menos un lote diferenciado de partículas que tienen un intervalo acotado de tamaño de partícula del lote a granel.

49. Composición farmacéutica obtenida a partir de un lote a granel de modafinilo, en la que la composición farmacéutica tiene una distribución de tamaño de partícula que es diferente de la distribución de tamaño de partícula del lote a granel.

50. Composición farmacéutica según la reivindicación 46, que además incluye un tensioactivo.

51. Composición farmacéutica según la reivindicación 50, en la que el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en tensioactivos no iónicos, iónicos y de sales de bilis.

52. Composición farmacéutica según la reivindicación 50, en la que el tensioactivo es el tensioactivo iónico dodecilsulfato de sodio.

53. Composición farmacéutica según la reivindicación 50, en la que el tensioactivo es un tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en estearatos de polioxietileno y copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno.

54. Composición farmacéutica según la reivindicación 50, en la que el tensioactivo es un tensioactivo de sal de bilis seleccionado del grupo que consiste en colato de sodio, taurocolato de sodio y desoxicolato de sodio.

55. Uso de una composición según las reivindicaciones 1, 2, 19, 20 ó 31 en la fabricación de un medicamento para:

i) alterar el estado de somnolencia de un mamífero;

ii) potenciar el estado de alerta o aumentar la regularidad de los ritmos del sueño en un mamífero; o

iii) tratar a un mamífero diagnosticado con una enfermedad o estado sensible al modafinilo seleccionada del grupo que consiste en narcolepsia, somnolencia, somnolencia excesiva, somnolencia diurna excesiva asociada a narcolepsia, enfermedad de Parkinson, incontinencia urinaria, fatiga por esclerosis múltiple, ADHD, trastorno de Alzheimer, apnea del sueño, apnea del sueño obstructiva, depresión e isquemia.

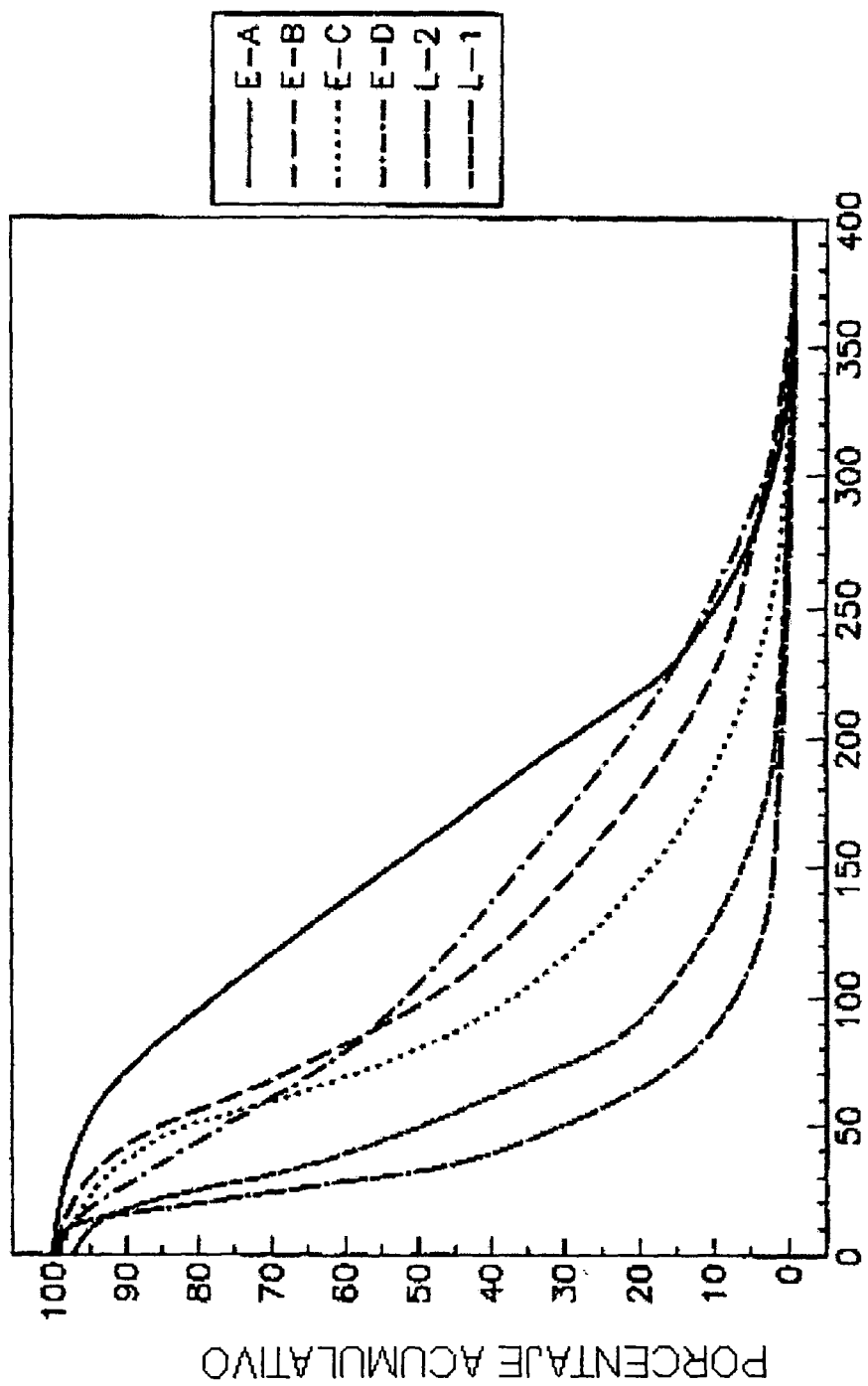
56. Composición que comprende dos o más partes de partículas de modafinilo sólidas de un lote a granel de modafinilo, en la que cada parte tiene un intervalo acotado de tamaño de partícula y en la que uno o más intervalos de tamaño de partícula presentes en el lote a granel no están representados en la composición farmacéutica.

57. Composición que comprende dos o más partes de partículas de modafinilo sólidas, en la que cada parte tiene un intervalo acotado de tamaño de partícula y en la que hay un intervalo de tamaño de partícula entre los intervalos de tamaño representados en las dos o más partes que no está representado en la composición farmacéutica.

58. Composición según la reivindicación 56, en la que más de aproximadamente el 5% de las partículas de la composición son superiores a aproximadamente 200 micras.

59. Composición según la reivindicación 58, en la que la composición tiene sustancialmente el mismo perfil de disolución que una composición de modafinilo en la que al menos aproximadamente el 95% de las partículas son inferiores a aproximadamente 200 micras.

60. Composición según las reivindicaciones 1, 2, 3, 56 ó 57, en la que el compuesto de modafinilo es R(-)-2[(difenilmetil)sulfinil]acetamida o (-)-benzhidrilsulfinilacetamida.



DIÁMETRO DE PARTICULA (MICRAS)

FIG. 1

COMBINACIÓN DE LOTES DIFERENCIADOS

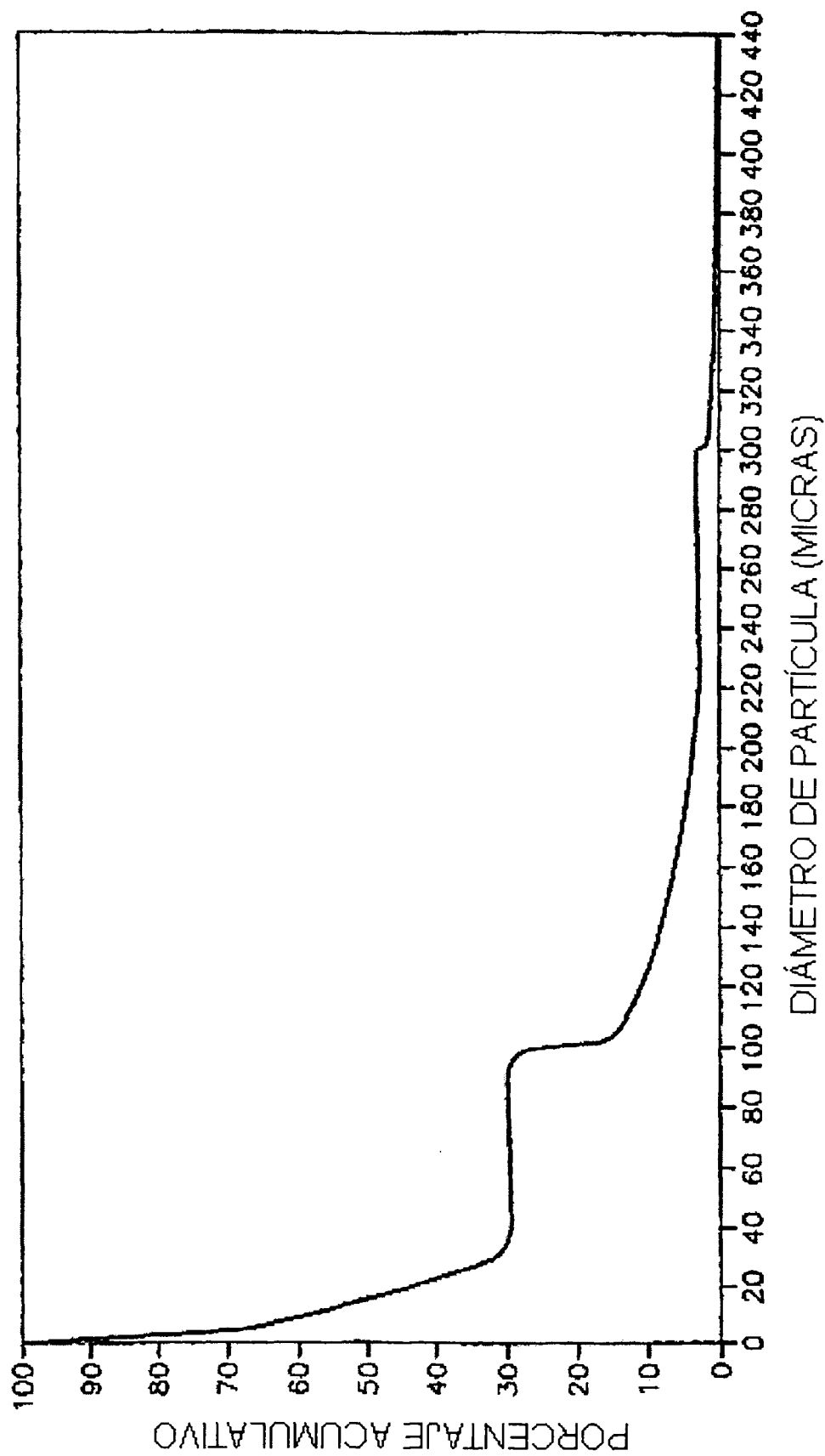


FIG. 2

FIG. 3 EFECTO DE SDS SOBRE EL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS DE 100 mg

