

(19)



(10)

LT 4303 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **4303**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/165**
A61K 9/16

(21) Paraiškos numeris: **97-060**

(22) Paraiškos padavimo data: **1997 04 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 10 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1998 03 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US95/12944**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1995 10 04**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 04 03**

(31, 32, 33) Prioritetas: **319124, 1994 10 06, US**

(72) Išradėjas:

Peter E. Grebow, US
Vincent Corvari, US
David Stong, US

(73) Patent savininkas:

CEPHALON, INC., 145 Brandywine Parkway, West Chester, Pennsylvania
19380, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Modafinilas su apibrėžtu dalelių dydžiu

(57) Referatas:

Išradime aprašomas modafinilas su tam tikru dalelių dydžiu, jo gavimo būdas ir farmacinės kompozicijos, į kurias įeina toks modafinilas. Šios kompozicijos leidžia pasiekti tą patį terapinį efektą, esant mažesnėms dozėms, ir leidžia išvengti nepageidaujamų pašalinių poveikių.

Šis išradimas susijęs su acetamido dariniu modafilinu. Modafilinas ($C_{15}H_{15}NO_2S$) yra 2-(benzhidrilsulfinil)acetamidas, taip pat žinomas kaip 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetamidas.

Išradimo kilmė

Buvo aprašyta, kad modafilinas turi “neuropsichofarmakologinį spektrą, apibūdinamą kaip turintį sužadinimą su hiperaktyvumu ir hiperjudrumu, ir kaip neturintį stereotipijos (išskyrus jo dideles dozes), bei pasižymintį apomorfino ir amfetamino efektų stiprinimu” (US patentas Nr.4177290; toliau ‘290 patentas). Vienkartinis modafilino panaudojimas padidina pelių lokomotorinį aktyvumą ir padidina beždžionių naktinį aktyvumą (Duteil et al., *Eur. J. Pharmacol.* **180**:49 (1990)). Buvo nustatyta, kad modafilino neurofarmakologinis profilis skiriasi nuo amfetaminų profilio (Saletu et al., *Int. J. Clin. Pharm. Res.* **9**:183 (1989)). Manoma, kad modafilinas moduliuoja centrinį posinapsinį α_1 -adrenerginį receptorių, nedalyvaujant dopaminerginei sistemai (Duteil et al., supra). Modafilinas buvo sėkmingai išbandytas su žmonėmis idiopatinės hipersomnijos ir narkolepsijos gydymui (Bastuji et al., *Progr. Neuro-Psych. Bio. Psych.* **12**:695 (1988)).

Narkolepsija yra chroniškas sutrikimas, apibūdinamas besikaitaliojančiomis miego atakomis, pastoviu, perdėtu mieguistumu dieną ir nenormaliais greito akių judėjimo (REM) miego pasireiškimais, tokiais kaip staigus REM miego laikotarpiais, katalepsija, miego paralyžiumi ir hipnozinėmis haliucinacijomis, arba ir tuo ir tuo (Assoc. of Sleep Disorders Centers, *Sleep* **2**:1 (1979)). Dauguma narkolepsija sergančių pacientų taip pat turi sutrikusį nakties miegą (Montplaisir, in Guilleminault et al. eds., *Narcolepsy*, Spectrum Pub., New York, pp. 43-56). Patologinė somnolencija, esanti dėl narkolepsijos arba kitokių priežasčių, žaloja žmogų ir yra potencialiai pavojinga. Patologinės somnolencijos priežastys, kitokios nei narkolepsija, yra chroniška nemiga (Carskadon et al., *Sleep*, **5**:S73 (1982); Carskadon et al., *Psychophysiology*, **18**:107

(1981)), miego apnėja (Kryger et al., Principles and Practice of Sleep Medicine, W. B. Saunders Co., Philadelphia, PA (1989)), ir kitokie miego sutrikimai (International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, American Sleep Disorder Association, Rochester, MN (1990)). Patologinė somnolencija, esanti dėl narkolepsijos arba kitokių priežasčių, sukelia nelauktus miego epizodus, sumažintą dėmesingumą ir elgsenos klaidas. Dėl šios priežasties ji yra susijusi su įvairiais nelaimingais atsitikimais transporte ir pramonėje (Mitler et al., *Sleep*, 11:100 (1988)). Terapinis agentas, kuris mažina arba pašalina patologinę somnolenciją, būtų labai svarbus ne tik atskiriems pacientams, bet taip pat ir visuomenės sveikatai ir saugumui. Nurodomos ir kitokios modafilino panaudojimo galimybės. US patente Nr.5180745 aprašomas modafilino panaudojimas neuroapsauginio efekto sukėlimui žmonėms, ypač Parkinsono ligos gydymui. Modafilino L-forma, t.y. (-)-benzhidriulsulfinil-acetamidas, gali duoti potencialią naudą, gydant depresiją, hipersomniją ir Alchaimerio ligą (US patentas Nr.4927855). Europos publikuotoje paraiškoje Nr.547952 (publikuotoje 1993 m. birželio 23 d.) aprašomas modafilino, kaip priešišeminio agento, panaudojimas. Europos publikuotoje paraiškoje Nr.594507 (publikuotoje 1994 m. balandžio 27 d.) aprašomas modafilino panaudojimas šlapimo nelaikymo gydymui.

Išradimo santrauka

Mūsų išradime aprašomos farmacinės kompozicijos, į kurias įeina modafilinas su tam tikru dalelių dydžiu, ir tokių kompozicijų panaudojimas. Mes atradome, kad modafilino dalelių dydis yra svarbus faktorius vaisto veiksmingumo ir nekenksmingumo profiliui. Čia naudojamas terminas "dalelė" reiškia acetamidinio junginio agreguotą fizikinį vienetą, t.y. acetamido gabaliuką arba grūdelį. Pavyzdžiui, 2-5 figūrose duotos įvairių modafilino dalelių iš E-D ir L-1 partijų fotografijos.

Čia naudojamas terminas "vidutinis", skirtas modafilino dalelių dydžiui nusakyti, reiškia visų išmatuojamų dalelių dydžių išmatavimų sumą, padalintą iš bendro išmatuotų dalelių skaičiaus. Pavyzdžiui, penkių išmatuojamų dalelių, kurias galima

buvo išmatuoti, ir kurių nustatyti skersmenys buvo 20, 23, 20, 35 ir 20 μm , atveju, vidutinis skersmuo bus 23,6 μm . Čia naudojamas terminas “skersmuo” yra paimtas iš tūrinių matavimų, remiantis prielaida, kad modafilino dalelės yra sferinės.

Čia naudojamas terminas “vidurinis”, skirtas modafilino dalelių dydžiui nusakyti, rodo, kad apie 50 % visų išmatuojamų matuotų dalelių turi dalelių dydį, mažesnę nei apibrėžta vidurinė dalelių dydžio reikšmė, ir apie 50 % visų išmatuojamų matuotų dalelių turi dalelių dydį, didesnę nei apibrėžta vidurinė dalelių dydžio reikšmė. Pavyzdžiui, aukščiau minėtų penkių dalelių atveju vidurinis skersmuo bus 20 μm .

Čia naudojamas terminas “moda”, skirtas modafilino dalelių dydžiui nusakyti, rodo dažniausiai stebimą dalelių dydžio reikšmę. Pavyzdžiui, aukščiau minėtų penkių dalelių atveju modos skersmuo bus 20 μm .

Čia naudojamas terminas “sankaupos procentas”, skirtas modafilino dalelių dydžiui nusakyti, reiškia individualių procentinių reikšmių visumą visoms išmatuojamoms dalelėms, turinčioms tiksliai apibrėžtus skersmenis.

Čia naudojamas terminas “maždaug” reiškia plius arba minus 10 procentų nuo nurodytos reikšmės, pavyzdžiui “maždaug 20 μm ” yra apytikriai 18-20 μm . Dalelių dydį galima nustatyti, pavyzdžiui, žemiau norodomais metodais, o taip pat ir kitais šios srities specialistams žinomais metodais.

Pagal šį išradimą, tinkamas vidutinis modafilino dalelių dydis yra nuo maždaug 2 μm iki maždaug 19 μm , geriau - nuo maždaug 5 μm iki maždaug 18 μm , geriausia - nuo maždaug 10 μm iki maždaug 17 μm .

Pagal šį išradimą, tinkamas vidurinis modafilino dalelių dydis yra nuo maždaug 2 μm iki maždaug 60 μm , geriau - nuo maždaug 10 μm iki maždaug 50 μm , geriausia - nuo maždaug 20 μm iki maždaug 40 μm .

Pagal šį išradimą, tinkamas modos modafilino dalelių dydis yra nuo maždaug 2 μm iki maždaug 60 μm , geriau - nuo maždaug 10 μm iki maždaug 50 μm , geriausia - nuo maždaug 20 μm iki maždaug 40 μm .

Mes manome, kad vidurinio dydžio matavimai yra svarbesni, lyginant su modos arba vidutinio dydžio matavimais, nes vidurinės reikšmės parodo išmatuotų dalelių

pasiskirstymą populiacijoje. Nors tai nėra būtinas apribojimas, bet tik matuotos populiacijos vienodumo rodiklis, idealiu atveju santykis tarp vidurinio:vidutinio:modos dydžio turėtų būti 1:1:1, tačiau yra priimtinas ir santykis tarp vidurinio ir vidutinio dydžio lygus 1:2,50, bei santykis tarp vidurinio ir modos dydžio nuo 1:2,50 iki 1:0,50. Idealizu atveju modafilino dalelių populiacijos vidutinio, vidurinio ir modos dydžių matavimų standartinis nukrypimas turėtų artėti į nulį, kas rodytų, kad visos dalelės išmatuotoje populiacijoje yra iš esmės identiškos, arba atitinkančios idealaus normalinio pasiskirstymo kriterijų. Priimtinas mažesnis nei 25 vidutinio, vidurinio ir modos dydžių matavimo standartinis nukrypimas, kuris rodo išmatuotų dalelių populiacijos vienodumą.

Pagal šį išradimą, pageidautina, kad kokioje nors žinduoliui skirtoje dozėje ne daugiau nei maždaug 5 % nuo bendro modafilino dalelių kiekio (sankaupos procentai) būtų didesnio nei 200 μm skersmens dalelių; geriau, kad kokioje nors žinduoliui skirtoje dozėje ne daugiau nei maždaug 5 % nuo bendro modafilino dalelių kiekio (sankaupos procentai) būtų didesnio nei 190 μm skersmens dalelių; ir visų geriausia, kad kokioje nors žinduoliui skirtoje dozėje ne daugiau nei maždaug 5 % nuo bendro modafilino dalelių kiekio (sankaupos procentai) būtų didesnio nei 180 μm skersmens dalelių. Taigi, čia naudojamas terminas "iš esmės homogeniškas mišinys" reiškia modafilino dalelių mišinį, kuriame bent maždaug 95 % dalelių yra mažesnio, nei apibrėžtas, dydžio.

Aukščiau nurodyti reikšmių intervalai yra paremti matavimais, atliktais naudojant Hiac/Royko Division of Pacific Scientific (11801 Tech Road, Silver Spring, MD 20904, USA) išstobulintą technologiją ir prietaisus. Reikia pripažinti, kad kiti prietaisai, gaminami kitų kompanijų, gali duoti kitokius tų pačių dalelių išmatavimus. Pavyzdžiui, būdingos modafilino partijos (L-2 partijos) dalelių vidutinio, vidurinio ir modos dydžių matavimai, gauti naudojant Coulter Counter TA II dydžių skaičiuoklį, buvo atitinkamai 43, 31 ir 29 μm . Naudojant Hiac/Royko Model 9064 dydžių skaičiuoklį, L-2 partijos dalelių vidutinio, vidurinio ir modos dydžių matavimai buvo atitinkamai 18,75, 31,41 ir 25,31 μm . Šie skirtumai, matyt, atsiranda dėl skirtingų

priėjimų, naudojamų matuojant tokių mažų dydžių daleles. Taigi, aukščiau nurodyti dalelių dydžių intervalai yra santykiniai, ir pageidautina juos nagrinėti, Hiac/Royko gaminamų prietaisų ir operacinių sistemų, pavyzdžiui, Hiac/Royko Model 9064 sistemos dydžių skaičiuoklio, panaudojimo požiūriu. Šio išradimo modafilino dalelės gali būti farmakologiškai tinkamos druskos formoje, pvz., adityvinės druskos su rūgštimi arba baze formoje.

Kitu požiūriu, šiame išradime pateikiamas somnolentinės būsenos, pvz., narkolepsijos, idiopatinės hipersomnijos ir giminingų miego sutrikimų, pakeitimo būdas, panaudojant tam tikro dydžio modafilino daleles. Šis būdas apima farmacinės kompozicijos, į kurią įeina modafilino, esančio tam tikro dydžio dalelių formoje, skyrimą žinduoliui.

Čia naudojamas terminas "efektyvus kiekis" reiškia farmacinės kompozicijos, kiekį, kuris yra efektyvus, gydant somnolentinę arba somnolescentinę būseną, t.y. tam tikro dydžio modafilino dalelių kiekį, kuris gali sumažinti arba pašalinti somnolescentinės būsenos simptomus. Efektyvus išradimo farmacinės kompozicijos kiekis tinka budrumo arba miego ritmo reguliarumo padidinimui.

Čia naudojamas terminas "farmacinė kompozicija" reiškia vaistą žinduolių gydymui, į kurį įeina tam tikro dydžio modafilino dalelės, pagamintą žinduoliams vartoti tinkamu būdu. Šio išradimo farmacinėje kompozicijoje taip pat gali būti, nors ir nebūtinai, netoksiškas farmaciškai tinkamas nešiklis.

Šio išradimo farmacinėje kompozicijoje gali būti bent apie 50 mg, geriau bent apie 100 mg ir geriausia bent apie 200 mg modafilino, turinčio aukščiau nurodytą dalelių dydį. Pageidautina, kad farmacinėje kompozicijoje būtų ne daugiau nei apie 700 mg, geriau ne daugiau nei 600 mg ir geriausia ne daugiau nei 400 mg modafilino, turinčio aukščiau nurodytą dalelių dydį.

Kitos šio išradimo ypatybės ir privalumai paaiškės iš toliau duodamo smulkaus aprašymo ir apibrėžties.

Smulkus išradimo aprašymas

Pirmiausia trumpai aprašome brėžinius.

I. Brėžiniai

Fig.1 yra grafikas, vaizduojantis šešių modafilino partijų (L-1, L-2, E-A, E-B, E-C ir E-D) dalelių dydžių pasiskirstymus.

Fig.2 yra skenuojančiu elektroniniu mikroskopu gauta modafilino E-D partijos mėginio fotografija, esant 50x padidinimui.

Fig.3 yra skenuojančiu elektroniniu mikroskopu gauta modafilino E-D partijos mėginio fotografija, esant 100x padidinimui.

Fig.4 yra skenuojančiu elektroniniu mikroskopu gauta modafilino L-1 partijos mėginio fotografija, esant 50x padidinimui.

Fig.5 yra skenuojančiu elektroniniu mikroskopu gauta modafilino L-1 partijos mėginio fotografija, esant 100x padidinimui.

Fig.6 yra grafikas, vaizduojantis E-D partijos (vidurinis dalelių dydis 94,05 μm) ir L-1 partijos (vidurinis dalelių dydis 50,18 μm) modafilino dalelių tirpimo greitį.

Fig.7 yra grafikas, vaizduojantis E-B partijos (vidurinis dalelių dydis 89,10 μm), E-D partijos (vidurinis dalelių dydis 94,05 μm) ir L-1 partijos (vidurinis dalelių dydis 50,18 μm) modafilino dalelių tirpimo greitį.

Fig.8 yra grafikas, vaizduojantis vidutinę modafilino koncentraciją šunų, gavusių vienkartines peroralines skirtingų modafilino dalelių dydžių dozes, plazmoje.

Fig.9 yra grafikas, vaizduojantis vidutinę modafilino ekvivalentų, t.y. modafilino ir modafilino rūgštinio metabolito, koncentraciją šunų, gavusių vienkartines modafilino partijų su skirtingų dydžių dalelėmis, plazmoje.

II. Išradimas

Šis išradimas kyla iš mūsų atradimo, kad modafilino dalelių dydis ir dalelių dydžių vienodumas gali turėti svarbų poveikį jo veiksmingumo ir nekenksmingumo profiliui.

Pirmieji modafilino panaudojimo žmonių narkolepsijos gydymui bandymai atlikti ne Jungtinėse Amerikos Valstijose. Pradiniuose tyrimuose naudotas modafilinas buvo pagamintas nekomercinio masto partijomis (čia vadinamomis "ankstyvosios" arba "E" partijos). Sutinkamai su mūsų šiame išradime aprašomu atradimu, buvo pastebėta,

kad ankstyvųjų partijų vidurinis dalelių dydis yra tarp 80 ir 150 μm . Pradiniuose nekenksmingumo tyrimuose, atliktuose ne Jungtinėse Valstijose, ankstyvosios modafilino partijos buvo skiriamos žmonėms, nepranešant apie klinikiškai reikšmingus nepageidaujamus poveikius ūmaus vartojimo atveju.

Vėliau atskiri modafilino nekenksmingumo ir efektyvumo tyrimai buvo atlikti Jungtinėse Valstijose, vadovaujant Cephalon, Inc., kuriuose buvo naudojamos modafilino partijos, pagamintos komercinės gamybos masto metodu (čia vadinamos "vėlyvosios" arba "L" partijos). Kai vėlyvosios modafilino partijos buvo skiriamos žmonėms Jungtinėse Valstijose, pradiniai klinikiniai bandymai parodė, kad, vartojant dozių lygį (800 mg/per dieną), nurodytą kaip tinkamą ne Jungtinėse Valstijose atliktuose tyrimuose, atsiranda nepageidaujami poveikiai. Mes atradome, kad šių vėlyvųjų partijų vidurinis dalelių dydis yra tarp 30 ir 50 μm . Taigi, pradiniai klinikiniai bandymai su žmonėmis Jungtinėse Valstijose, buvo atlikti, naudojant modafiliną, turintį daug mažesnes daleles.

Kaip vėliau buvo atrasta, partijos, turinčios mažesnio dydžio daleles, duoda modafilino veiksmingumo padidėjimą, ir iš to galėjome padaryti išvadą, kad vaistas gali būti lengviau absorbuojamas, lyginant su modafilinu, paimtu iš partijų, turinčių didesnes daleles. Tokiu būdu, modafilinas su tam tikro dydžio dalelėmis turi mažiausiai du reikšmingus ir nelauktus privalumus. Pirmasis yra veiksmingumo padidėjimas. Mažesnio vidutinio dydžio dalelės leidžia pasiekti tam tikrą modafilino koncentraciją plazmoje, vartojant mažesnę peroralinę dozę. Antrasis yra tas, kad žinant dalelių dydžio svarbą veiksmingumui, galima tiksliau kontroliuoti vaisto nekenksmingumo profilį, nes vienodo ir apibrėžto dydžio dalelių dozė, reikalinga norimam efektui pasiekti, gali būti nustatoma daug patikimiau.

III. Klinikinio nekenksmingumo tyrimai su žmonėmis (užsienyje)

Modafilino nekenksmingumas ir farmakodinamika iš pradžių buvo apibūdinta keliuose tyrimuose, atliktuose ne Jungtinėse Valstijose, naudojant modafiliną, gautą ankstyvosiose partijose. Šiuose tyrimuose buvo naudota net iki 4500 mg modafilino peroraliniu būdu ir didelių pašalinių klinikinių efektų nepastebėta (žr., pavyzdžiui,

Bastuji, supra; žr. taip pat Lyons, T.J. and French, J. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, May, 1991, 432). Pacientų arba sveikų savanorių, naudojusių tiriamąsias modafilino dozes užsienyje atliktuose tyrimuose, statistiškai arba kliniškai reikšmingų širdies plakimo greičio hemodinaminių pokyčių arba kraujo spaudimo pokyčių aprašyta nebuvo.

IV. Klinikinio nekenksmingumo tyrimai su žmonėmis (Jungtinėse Valstijose)

Nors svarbus modafilino testavimas jau buvo atliktas ne Jungtinėse Valstijose, naujas vaistas-kandidatas, toks kaip modafilinas, Jungtinėse Valstijose paprastai praeina klinikinius tyrimus, norint patvirtinti informaciją, gautą užsienyje atliktuose tyrimuose. Pirmasis modafilino klinikinis įvertinimas Jungtinėse Valstijose buvo dvigubai aklas, didinant modafilino dozę, įvedamą peroraliniu būdu sveikiems vyriškos lyties subjektams (t.y. fiziškai ir protišcai sveikiems 18-50 metų amžiaus vyrams; vidutinis kūno svoris buvo nuo -10 % iki +15 %, skaičiuojant nuo normalaus svorio atitinkančio amžių, ūgį, kūno sudėjimą ir lytį; 2101).

Suplanuotos dozės pirmuosiuose Jungtinių Valstijų klinikiniuose tyrimuose buvo 200, 400, 600, 800, 1000, 1200 ir 1400 mg/per dieną modafilino arba placebo. Dozių pasirinkimą nulėmė nekenksmingumo profilis, nustatytas užsienyje atliktų klinikinių modafilino tyrimų metu. Didesnė dozė buvo duodama tik tada, kai buvo nustatyta, kad prieš tai duota dozė buvo nekenksminga ir gerai pernešama. Pavyzdžiui, prieš duodant kitiems savanoriams 400 mg dozę, buvo aptariami ir įvertinami 200 mg dozės nekenksmingumo duomenys.

Šiuose pirmuosiuose Jungtinių Valstijų I fazės klinikiniuose tyrimuose buvo naudotas L-1 partijos modafilinas. Pilni duomenys buvo gauti trims iš septynių numatytų testuoti modafilino dozių, t.y. 200, 400 ir 600 mg/per dieną. Tačiau, paėmus 800 mg dozę, pastebėtas dviejų savanorių širdies plakimo greičio ir kraujo spaudimo padidėjimas. Šie simptomai dingo be gydymo, praėjus tam tikram laikui po vaisto vartojimo nutraukimo. Tai buvo stebėtinas ir visiškai nelauktas faktas ryšium su duotu išplėstu modafilino dozių intervalu, tirtu užsienyje. Kadangi šie rezultatai buvo netikėti ir kadangi jie pastebėti sveikų savanorių atveju, dėl tokių nepalankių rezultatų 1000,

1200 ir 1400 mg/per dieną dozių progresijos tyrimai buvo nutraukti tol, kol bus surasta tokių rezultatų priežastis.

V. Prieštaravimas tarp užsienyje ir Jungtinėse Valstijose gautų rezultatų

Ieškant šio prieštaravimo priežasčių, mes lyginome modafilino kiekį plazmoje, išmatuotą pirminiuose tyrimuose Jungtinėse Valstijose ir ankstesniuose tyrimuose užsienyje. Mes radome, kad imant tam tikrą peroralinę dozę ir lyginant su užsienyje tirtais subjektais, Jungtinėse Valstijose tirtų subjektų plazmoje modafilino kiekio maksimumai yra didesni.

Modafilino tabletės, naudotos užsienyje atliktuose tyrimuose, buvo pagamintos iš ankstyvųjų modafilino partijų, o modafilino tabletės, naudotos Jungtinėse Valstijose atliktuose tyrimuose, buvo pagamintos iš vėlyvųjų modafilino partijų. Mes padarėme išvadą, kad įvairių modafilino partijų bioprieinamumo skirtumas yra atsakingas už maksimalios pernešamos dozės skirtumus tarp užsienio ir Jungtinių Valstijų klinikinių tyrimų. Nors tai ir nėra akivaizdu arba lengvai pastebima, vienas iš galimų paaiškinimų, kuriuos mes iškėlėme, yra galimas skirtumas tarp modafilino, naudoto užsienyje ir Jungtinėse Valstijose, dalelių dydžio.

VI. Dalelių dydžio analizė

Pagal šią prielaidą, mes lyginome įvairius vaisto didžiosios dalies iš įvairių partijų parametrus; anksčiau tokie palyginimai nebuvo atlikti, laikant kad Jungtinėse Valstijose tirtas modafilinas yra "toks pats", kaip ir ne Jungtinėse Valstijose tirtas modafilinas. Tarp tirtųjų parametrų buvo ir vaisto didžiosios dalies dalelių dydžių pasiskirstymas. Mes analizavome modafilino dalelių dydį Hiac/Royko Model 9064 dydžių skaičiuokliu, Coulter Counter dydžių skaičiuokliu, optinės mikroskopijos metodu ir elektroninės skenuojančios mikroskopijos metodu.

Mūsų dalelių dydžių matavimai buvo atlikti, naudojant Hiac/Royko Model 9064 dydžių skaičiuoklį pagal gamintojo instrukcijas (400 μm apertūra; sotus modafilino tirpalas vandenyje; PDAS programa). Šių matavimų rezultatai susumuoti 1 lentelėje, kurioje duota šešių pavyzdinių modafilino partijų dalelių vidutinis, vidurinis ir modos dydžiai. Palyginimui pateikiamos standartinio nukrypimo reikšmės, išvestos iš

vidutinio, vidurinio ir modos dydžių matavimų, o taip pat ir vidurinio:vidutinio:modos dydžių santykio reikšmės. E-A, E-B, E-C ir E-D partijos yra tarp taip vadinamų ankstyvųjų partijų, o L-1 ir L-2 - tarp taip vadinamų vėlyvųjų partijų.

1 lentelė

Modafilino dalelių skersmenys

Partija	Vidutinė reikšmė* (μm)	Vidurinė reikšmė* (μm)	Modos reikšmė* (μm)	Standartinis nukrypimas tarp vidutinės, vidurinės ir modos reikšmių	Vidurinio: vidutinio: modos dydžiai
E-A	34,60±5,21	143,65±3,26	176,48±5,32	74,27	1:4,15:0,81
E-B	29,99±1,09	89,10±4,28	78,59±2,60	31,53	1:2,97:1,13
E-C	28,27±4,10	79,00±3,78	101,00±40,92	37,30	2:2,79:0,78
E-D	22,14±0,76	94,05±13,78	158,63±63,81	68,28	1:4,25:0,59
L-1	21,40±2,52	50,18±12,57	56,56±22,39	18,73	1:2,34:0,89
L-2	18,75±1,89	31,41±3,57	25,31±1,34	6,36	1:1,68:1,24

*n=4; ± reikšmės yra standartiniai nukrypimai

Fig.1 yra vėlyvųjų L-1, L-2 partijų ir ankstyvųjų E-A, E-B, E-C ir E-C partijų dalelių skersmens priklausomybės nuo dalelių sankaupos procento grafikas. L-1 ir L-2 partijų dalelių sankaupos 50 procentų sudaro apytikriai 30-50 μm dydžio dalelės, tuo tarpu E-A, E-B, E-C ir E-D partijų dalelių sankaupos 50 procentų sudaro apytikriai 80-140 μm dydžio dalelės.

Apart Hiac/Royko duomenų, modafilino dalelių dydžiui ir morfologijai patikrinti panaudota elektroninė mikroskopija ir optinė mikroskopija. Ankstyvosios E-D partijos dalelių tipingos fotografijos, gautos skenuojančiu elektroniniu mikroskopu, parodytos fig.2 (50x padidinimas) ir fig.3 (100x padidinimas). Tipingos vėlyvosios L-1 partijos skenuojančiu elektroniniu mikroskopu gautos fotografijos parodytos fig.4 (50x padidinimas) ir fig.5 (100x padidinimas).

Buvo pažymėta, kad modafilino dalelių dydį galima nustatyti keletu įprastų metodų. Metodai, tinkami dalelių dydžiams, esantiems 100 angstromų - 100 μm ribose, tirti, apima, bet neapsiriboja: dalelių dydžių analizę lazerio spindulių difrakcijos metodu, mechaninį siojimą, optinę mikroskopiją, ultracentrifugavimą, sedimentaciją, oro laidumą, elektroninę mikroskopiją, skanuojančią elektroninę mikroskopiją ir Coulter Counter metodikas. Bendrą dalelių dydžių nustatymo metodų apžvalgą galima rasti Martin et al., Physical Pharmacy, 3rd Ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1983). Žr. taip pat O'Conner in Remington's, infra., Section IX.

Optinė mikroskopija tinka dalelių dydžiams, esantiems 0,2-100 μm intervale, matuoti. Optinėje mikroskopijoje praskiesta arba nepraskiesta emulsija arba suspensija uždedama ant stiklelio arba suliniuotos celės. Prie mikroskopo akutės pritaistas mikrometras, kuriuo galima įvertinti dalelių dydį.

Mechaniniame siojime naudojama eilė standartinių sietų, sukalibruotų nacionaliniame standartų biure (National Bureau of Standards). Mechaniniai sietai gali būti naudojami net 44 μm (sietas Nr.325) dydžio medžiagos atskyrimui. Prieinami sietai, pagaminti fotoėsdinimo ir elektroformavimo būdu, turintys nuo 90 μm iki 5 μm skylutes.

Pirmenybė teikiama matavimams, atliekamiems Hiac/Royco išstobulintais prietaisais ir metodais. Hiac/Royco dydžių matuoklyje dalelių dydžiams nustatyti naudojamas šviesos ekstinkcijos (užtamsinimo) principas. Šio metodo naudojamas principas yra toks: kai skystyje suspenduota dalelė pereina per sensorinę celę, per kurios langelį yra nukreiptas lazerio spindulys, skystyje esančios dalelės užtveria lazerio spindulį nuo šviesos ekstinkcijos fotodiodo (fotodetektoriaus), ir gaunamas šviesos intensyvumo sumažėjimas. Šis šviesos intensyvumo sumažėjimas, kurį detektuoja fotodetektorius, duoda signalą kiekvienai dalelei. Tokių signalų amplitudės yra proporcingos šviesos intensyvumui (šviesos ekstinkcijai), kuri yra dalelės dydžio matas.

VII. Modafilino dalelių dydžio įtaka į modafilino tirpimo greitį

Mes tyrėme modafilino dalelių dydžio įtaką į tirpimo greitį. Šių eksperimentų rezultatai susumuoti fig.6 ir fig.7.

Pirmajame eksperimente į 1 litro talpos stiklinę įpilama 500 ml dejonizuoto vandens ir pridedama 50 mg E-D arba L-1. Suspensija visą laiką maišoma teflonu padengtu magnetiniu strypo pavidalo maišikliu ir magnetinio maišiklio plokštele (Thermolyne model # 546725). 1 ml tūrio mėginiai išimami po 0, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 ir 60 minučių, ir vietoj kiekvieno mėginiū įpilama 1 ml dejonizuoto vandens. Magnetinės plokštelės greitis buvo “2” padėtyje per pirmąjį 20 min. laikotarpį ir “7” padėtyje nuo 20 iki 60 min. Neištirpusių dalelių pašalinimui kiekvienas mėginys tuoj pat nufiltruojamas per 0,45 µm filtrą. Nufiltruotuose mėginiuose nustatomas modafilino kiekis, panaudojant didelio efektyvumo skysčių chromatografiją, remiantis Moachon et al. (*J. Chromatog. B* 654:91 (1994)) metodu. Modafilino L-1 partija (vidurinis dydis: 50,18 µm) turėjo didesnę tirpimo greitį, nei modafilino E-D partija (vidutinis dydis: 94,05 µm). Pirmojo eksperimento rezultatai susumuoti fig.6.

Antras tirpimo greičio eksperimentas buvo atliktas, norint nustatyti santykinį modafilino ištirpimo greičius iš kapsulių, panaudotų nustatant modafilino kiekius plazmoje po modafilino iš E-B, E-D ir L-1 partijų peroralinio įvedimo bandymuose su šunimis (aprašyti žemiau). Antrajame tirpimo greičio eksperimente tirpiklis buvo 900 ml 0,01 N HCl, išlaikytos 37 °C temperatūroje. Kiekvienas mėginys, dedamas į tirpiklį, buvo 200 mg modafilino, supakuoto į želatinos kapsulę. Norint apsaugoti nuo iškilimo į paviršių, prie kapsulių prirašami ratukai iš nerūdijančio plieno. Maišymui naudota 100 aps./min. greičiu besisukanti maišymo mentė. Tirpalo mėginiai imami po 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 ir 60 minučių. Modafilino kapsulės ištirpimo eksperimento rezultatai susumuoti fig.7.

VIII. Modafilino dalelių dydžio įtaka į modafilino koncentraciją plazmoje

Esant neatitikimui tarp užsienyje ir Jungtinėse Valstijose gautų rezultatų, kai buvo laikoma, kad modafilinas yra “identiškas”, prieš tęsiant klinikinius bandymus su žmonėmis, reikėjo atlikti papildomus bandymus ne su žmonėmis. Šiam tikslui buvo atlikti bandymai su šunimis, norint nustatyti modafilino su skirtingais vidutiniais dalelių skersmenimis, grubiai pažymėto kaip turinčio “mažus” (L-1 partija) ir “didelius” (E-B ir E-D partijos) vidurinius dalelių dydžius, farmakokinetiką *in vivo*. Devyni šunys-

patinai buvo atsitiktinai padalinti į tris dozės grupes. Kiekvienai grupei peroraliniu būdu buvo duota viena 200 mg modafilino dozė kartą per savaitę, iš viso tris savaites pagal atsitiktinį, kryžminį planą, kaip aprašyta 2 lentelėje.

2 lentelė

Grupė	Šunų skaičius	Savaitė	Vaisto partija ir vidurinis dalelių dydis
1	3	1	E-D (94,05 μm)
		2	L-1 (50,18 μm)
		3	E-B (89,10 μm)
2	3	1	L-1 (50,18 μm)
		2	E-B (89,10 μm)
		3	E-D (94,05 μm)
3	3	1	E-B (89,10 μm)
		2	E-D (94,05 μm)
		3	L-1 (50,18 μm)

Po kiekvienos savaitinės dozės iš kiekvieno gyvulio imami kraujo mėginiai (2 ml), panaudojant venos pradūrimą, prieš dozę (vienos valandos laikotarpyje) ir praėjus 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24 ir 36 valandoms po dozės įvedimo. Kraujo mėginiai surenkami į heparinizuotus (ličio heparinu) mėgintuvėlius ir centrifuguojami 2500-3000 aps./min. greičiu. Plazma išimama stikline pipete ir laikoma užšaldyta (-20 °C) iki analizavimo. Modafilino ir jo rūgštinio ir sulfoninio metabolitų koncentracija plazmoje nustatoma tuo pačiu metu aukšto slėgio skysčių chromatografijos metodu pagal Moachon et al. (*J. Chromatog.* B 654:91 (1994)) metodiką.

Devynių šunų modafilino koncentracijos plazmoje, praėjus 0-36 valandoms po modafilino įvedimo, atvaizduotos fig.8. Esant “mažoms” dalelėms (L-1 partija), modafilino koncentracijos plazmoje maksimumas yra 10 $\mu\text{g/ml}$. Priešingai, esant “didelėms” dalelėms (E-D arba E-B partijos), modafilino koncentracijos plazmoje maksimumas yra 8 $\mu\text{g/ml}$. Taigi, modafilinas, kurio vidurinis dalelių dydis yra 50,18 μm , duoda didesnę maksimalią koncentraciją plazmoje nei ta pati modafilino dozė, kurioje yra didesnės dalelės. Panašūs rezultatai stebimi ir tiriant modafilino rūgštinį metabolitą - 2-benzhidrilsulfinilacto rūgštį, kaip parodyta fig.9.

Šiuose rezultatuose atsispindi skirtingų dalelių dydžių pasekmės ir modafilino dalelių dydžio kontrolės svarba. Kontroliuojant dalelių dydį, galima užtikrinti nekenksmingumą. Pavyzdžiui, nehomogeninis modafilino dalelių dydžių mišinys gali neužtikrinti pastovaus veiksmingumo ir gali neleisti išvengti nepageidaujamų modafilino koncentracijos plazmoje svyravimų; tokie svyravimai gali sukelti nepageidaujamus ir nelauktus įvykius. Be to, tam tikro dydžio modafilino dalelių panaudojimas yra efektyvesnis, nes reikiama modafilino koncentracija plazmoje gali būti pasiekama, panaudojant mažesnę peroralinę dozę.

Išsprendus prieštaravimus tarp užsienyje ir Jungtinėse Valstijose atliktų pirmųjų bandymų ir nustatius, kad šie nesutapimai yra susiję su dalelių dydžiais, Jungtinėse Valstijose atliktas antrasis I fazės klinikinis tyrimas, norint geriau nustatyti apibrėžto dalelių dydžio modafilino klinikinį nekenksmingumą, toleruojamumą ir farmakokinetines savybes. Antrajame tyrime dalyvavo normalūs jauni vyrai, o eksperimento planas buvo panašus į pirmąjį Jungtinėse Valstijose atliktą tyrimą (aprašytas aukščiau).

Antrasis tyrimas buvo pradėtas, visiems subjektams skiriant 200 mg/per dieną dozę, naudojant L-1 arba L-2 partijų modafiliną. Tada dozės buvo palaipsniui didinamos, pridedant 200 mg/per dieną dozę, iki tikslinės dozės. Šio tyrimo rezultatai leidžia manyti, kad 600 mg/per dieną dozė yra maksimali pernešama modafilino dozė ("MTD"), o 800 mg/per dieną dozė yra minimali nepernešama dozė.

IX. Modafilino su tam tikru dalelių dydžiu gavimo būdai

Modafilinas ir giminingi modafilinui junginiai gali būti pagaminami įprastais būdais. Modafilino ir giminingų modafilinui junginių gavimo būdai duoti '290 patente. Čia aprašytas modafilinas su tam tikru dalelių dydžiu gali būti gaunamas įvairiais keliais, naudojant įprastus būdus, pvz. '290 patente aprašytus būdus, o po to modafiliną su neapibrėžtu dalelių dydžiu apdorojant įprastais malimo ir siojimo metodais. Smulkinimo (t.y. mechaninio dalelių arba agregatų dydžių sumažinimo) metodai yra žinomi šios srities specialistams. Jų pavyzdžiai yra duoti O'Conner et al. Chp. 88, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA

(1990). Po susmulkinimo, daleles galima skirstyti pagal sietų tankumą į atskiras serijas, praleidžiant daleles žemyn per vertikalų judinamą sietų su vis mažėjančiais skylių dydžiais įrenginį ir surenkant granules, esančias ant kiekvieno sieto arba apatiniaame padėkle. Dalelės, kurios nepatenka į norimą intervalą, vėl gali būti malamos ir sijoamos.

X. Receptūros ir vartojimas

Tinkamos modafilino su tam tikru dalelių dydžiu dozės yra tarp maždaug 50 mg ir maždaug 700 mg.

Čia aprašytą farmacinę kompoziciją geriausia vartoti peroraliniu būdu vaisto formoje, tokioje kaip tabletė, kapsulė, milteliai, piliulė, suspensija arba emulsija skystyje. Į vartojamą vaisto formą gali įeiti farmaciškai tinkamas nešiklis. Nešikliais gali būti agentai, kurie gerina vaisto formos tirpumą, absorbciją, skonį, spalvą, tekstūrą arba jos turinį. Taip pat priimtinas ir topinis vartojimo būdas per epiderminius pleistrus arba pan., arba tiesioginis vaisto suleidimo būdas. Šio išradimo vaisto formoje gali būti $\pm 10\text{--}15\%$ modafilino dalelių, priimant dėmesin faktorius, tokius kaip jo išsilaikymas gamyboje ir numatomas modafilino saugojimo laikas. Pavyzdžiui, vaisto forma, kurioje nurodyta, kad yra 50 mg modafilino, iš pradžių gali būti pagaminta su pvz., 55 arba 58 mg modafilino, tikintis, kad po mėnesio arba po dviejų laikymo metų aktyvaus modafilino kiekis sumažės. Vaisto formos, pagamintos pagal tokį sureguliovimą, norint kompensuoti numatomą vaisto degradaciją, įeina į šį išradimą.

Nors išradimas yra aprašytas gana detalai, jis neturi būti apribotas šiuo konkrečiu aprašymu; jo apimtis nusakoma toliau duodama apibrėžtimi ir galimais ekvivalentais. Nors čia pateikti būdingi pavyzdžiai yra skirti modafilino su tam tikru dalelių dydžiu panaudojimui narkolepsijos gydymui, nurodomos ir kitokios žinomos modafilino panaudojimo galimybės (pvz., Parkinsono ligos, šlapimo nelaikymo, Alchaimerio sutrikimo ir t.t. gydymui), ir toks panaudojimas taip pat įeina į šį išradimą.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmacinė kompozicija, besiskirianti tuo, kad į ją įeina iš esmės homogeninis modafilino dalelių mišinys, kuriame bent 95 % bendro šios kompozicijos modafilino dalelių kiekio sudaro dalelės, turinčios mažesnę nei maždaug 200 μm skersmenį.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtosios dalelės turi vidurinį skersmenį nuo 2 μm iki 60 μm .

3. Kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad joje yra nuo 50 mg iki 700 mg minėto modafilino.

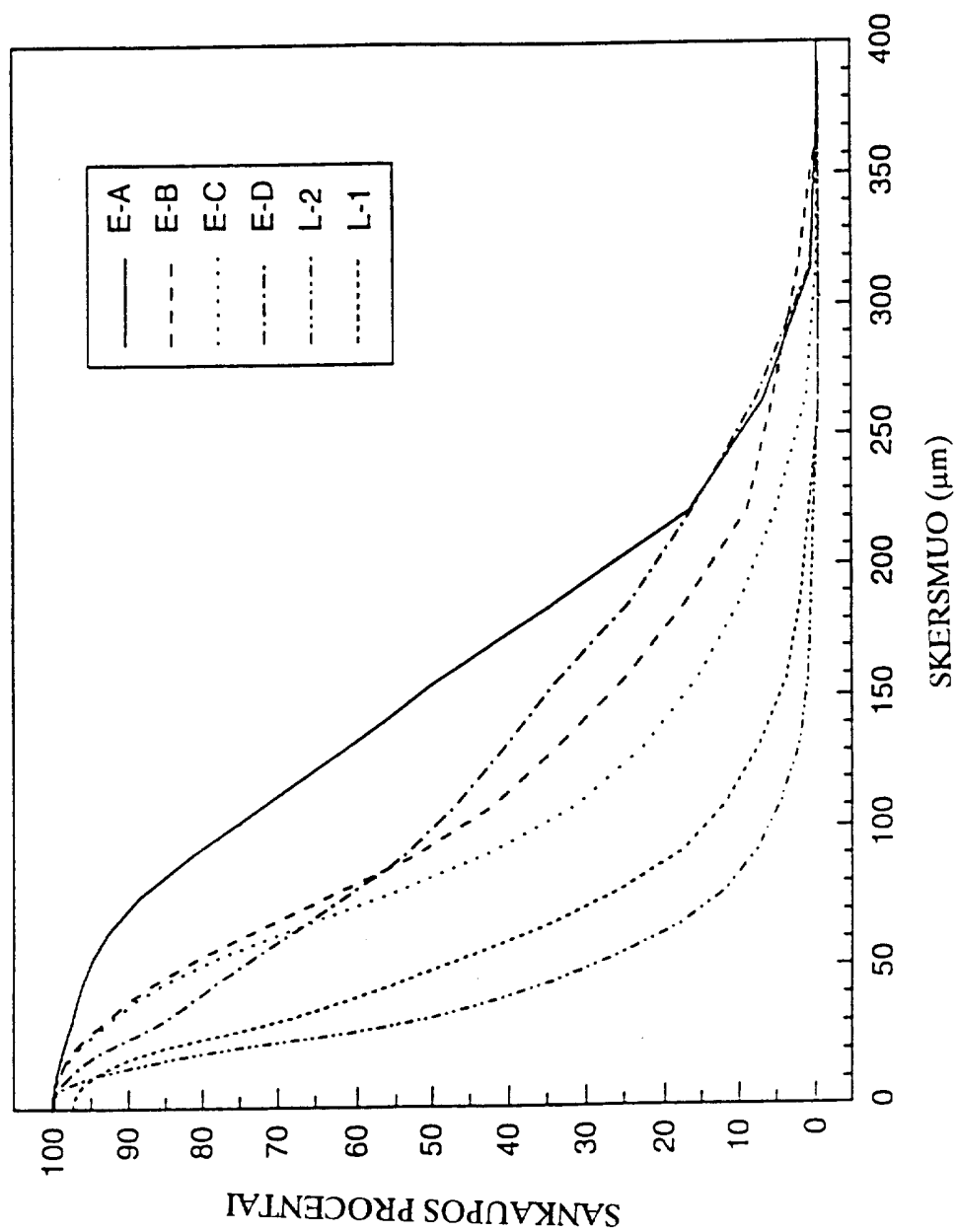


FIG. 1

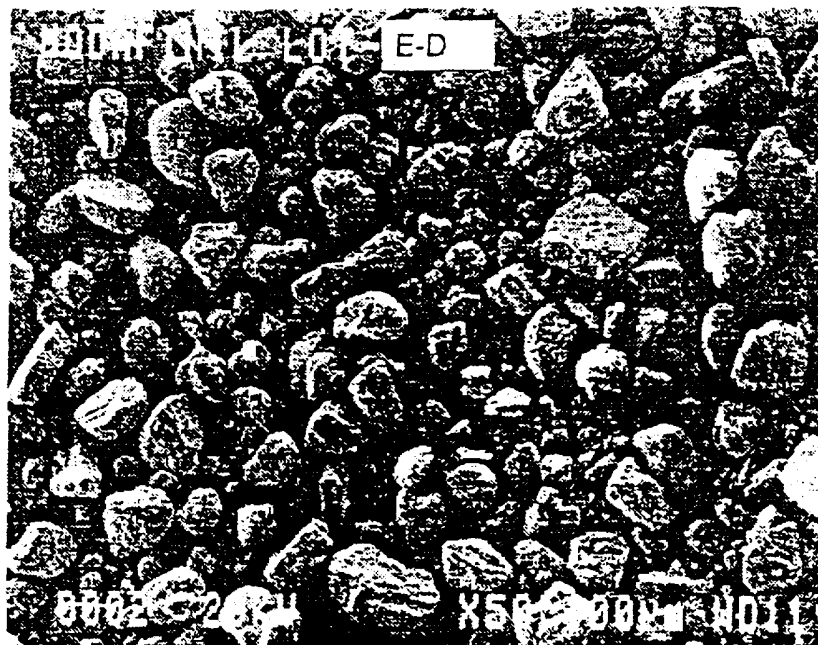


FIG. 2

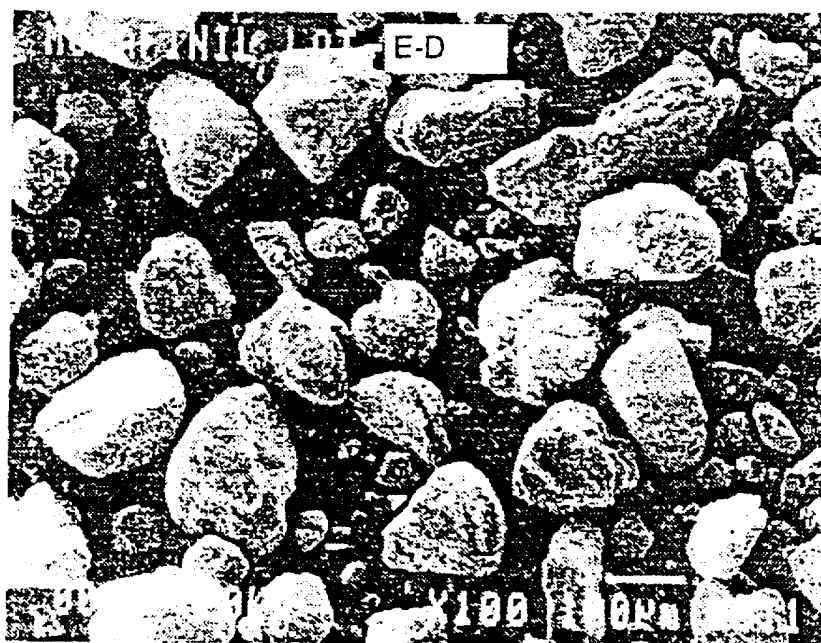


FIG. 3

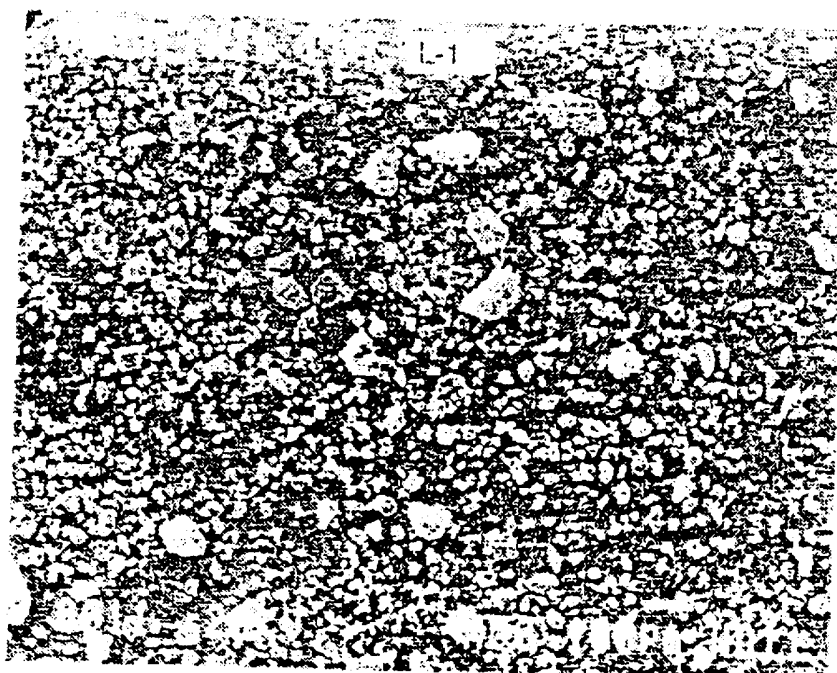


FIG. 4

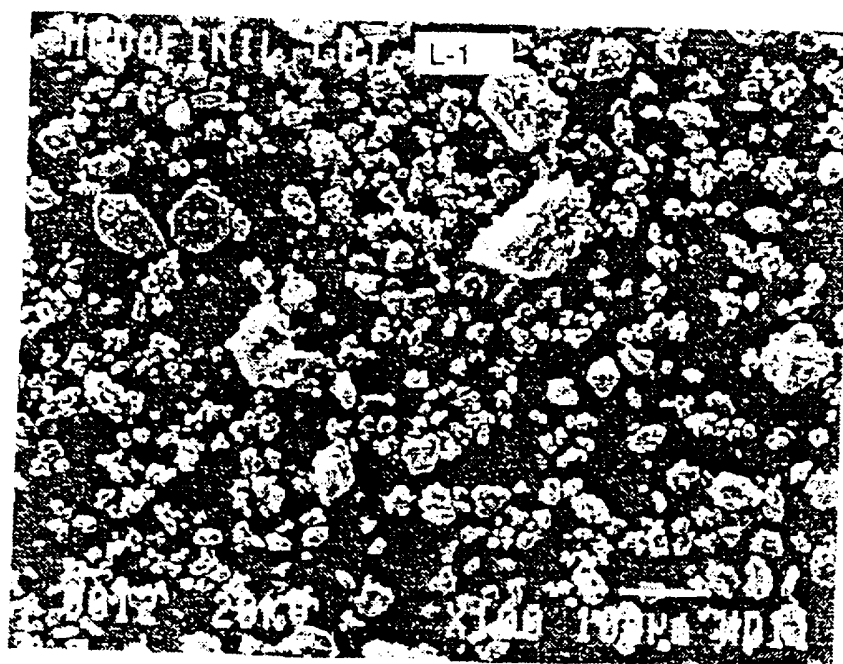


FIG. 5

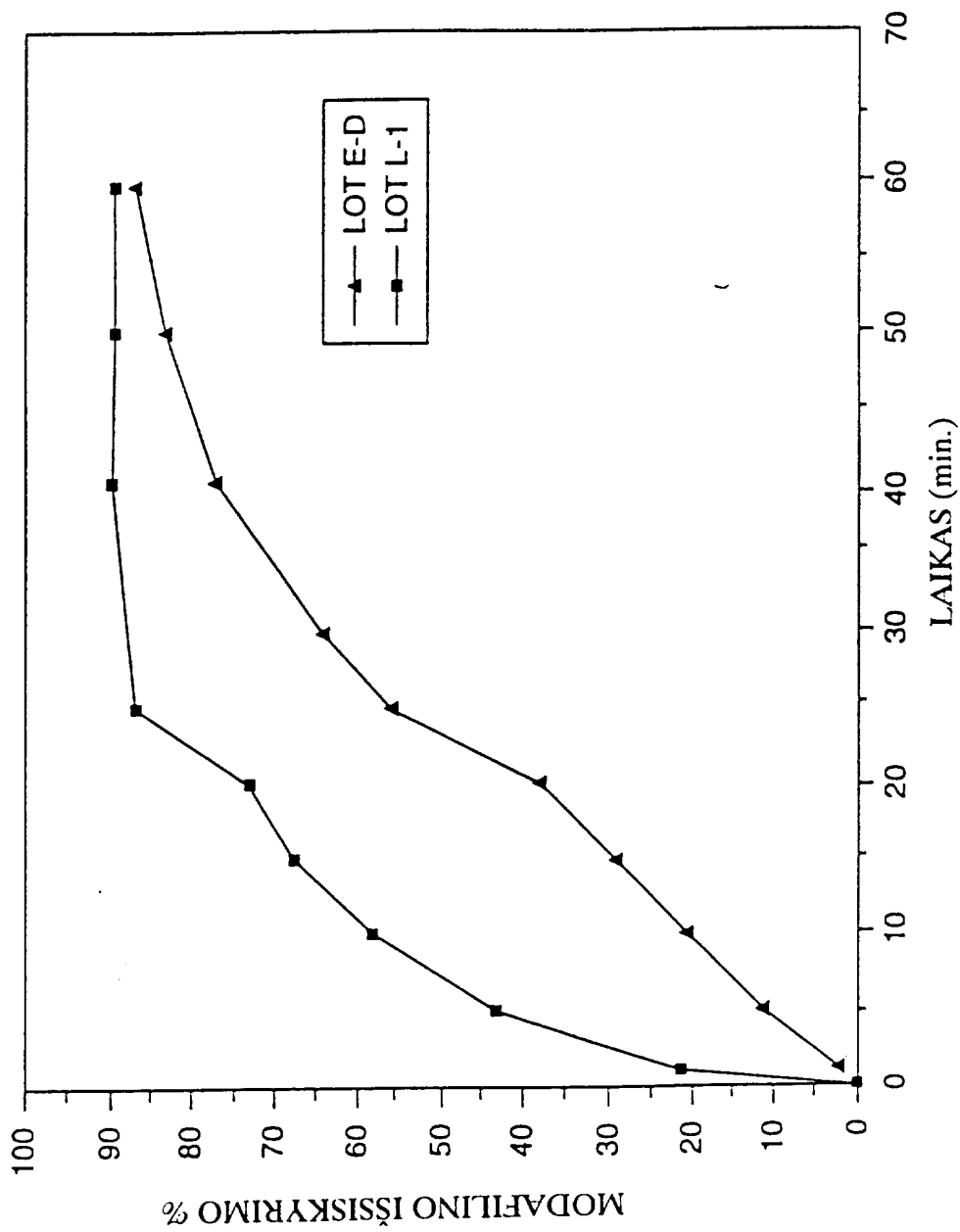


FIG. 6

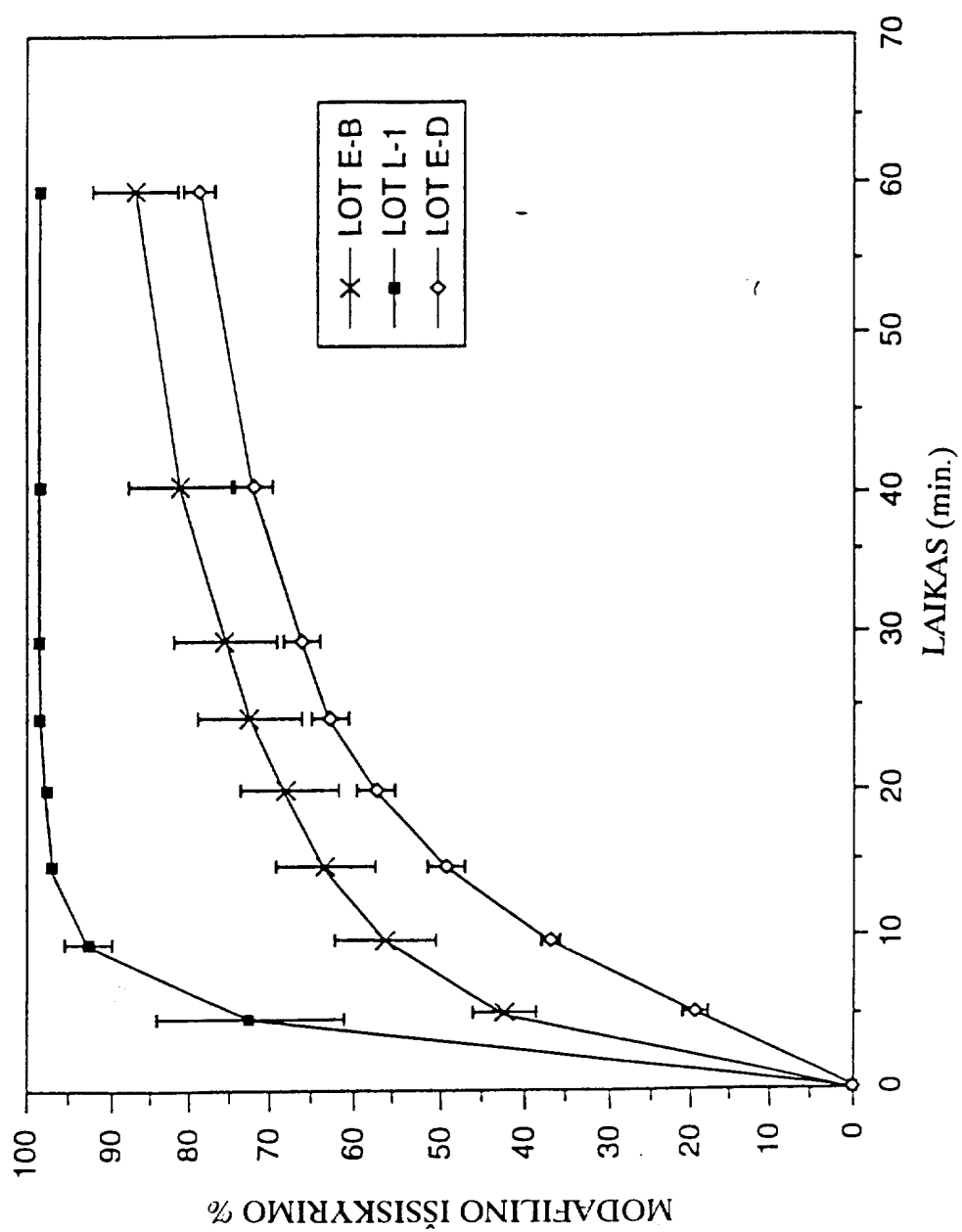


FIG. 7

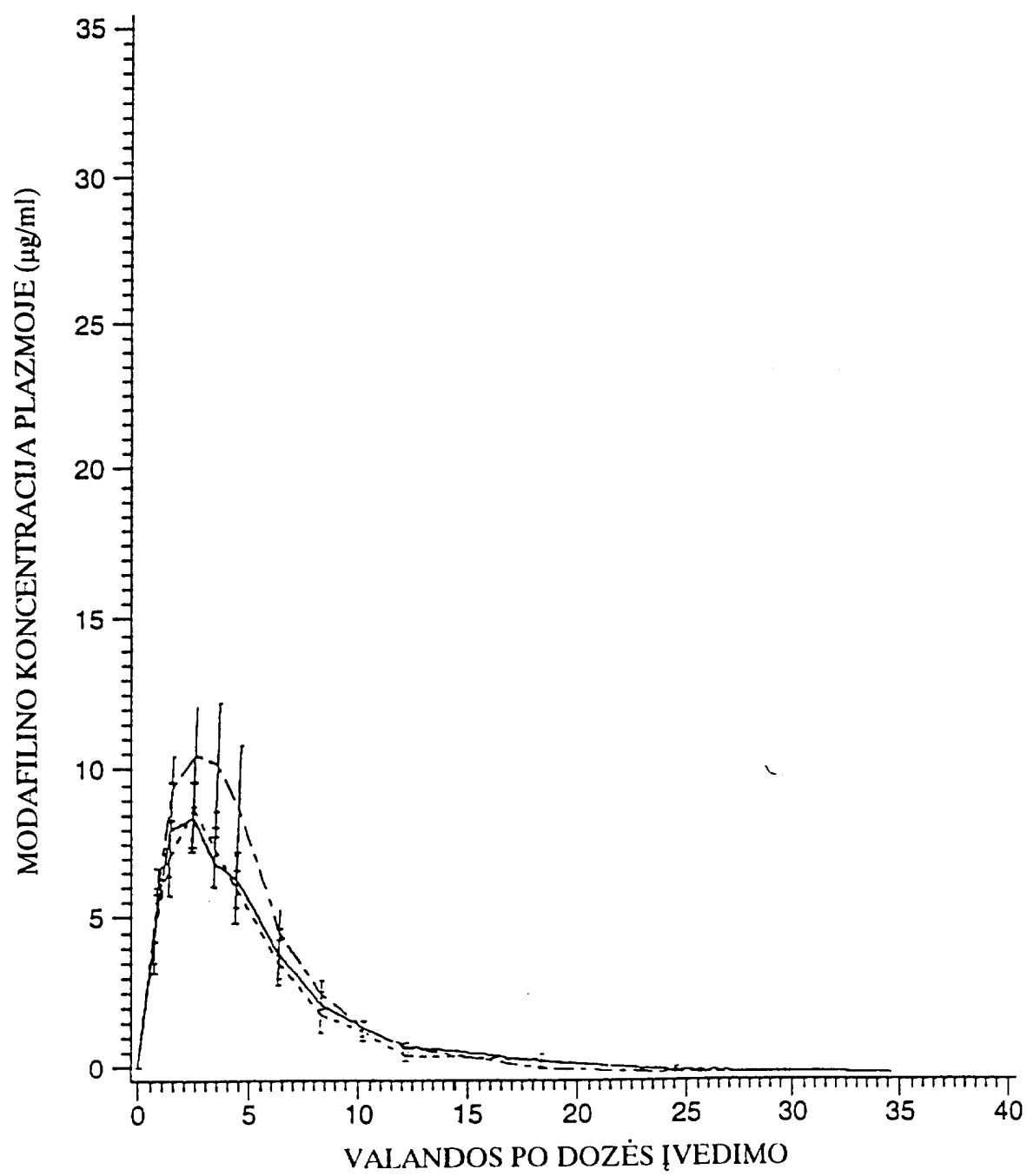


FIG. 8

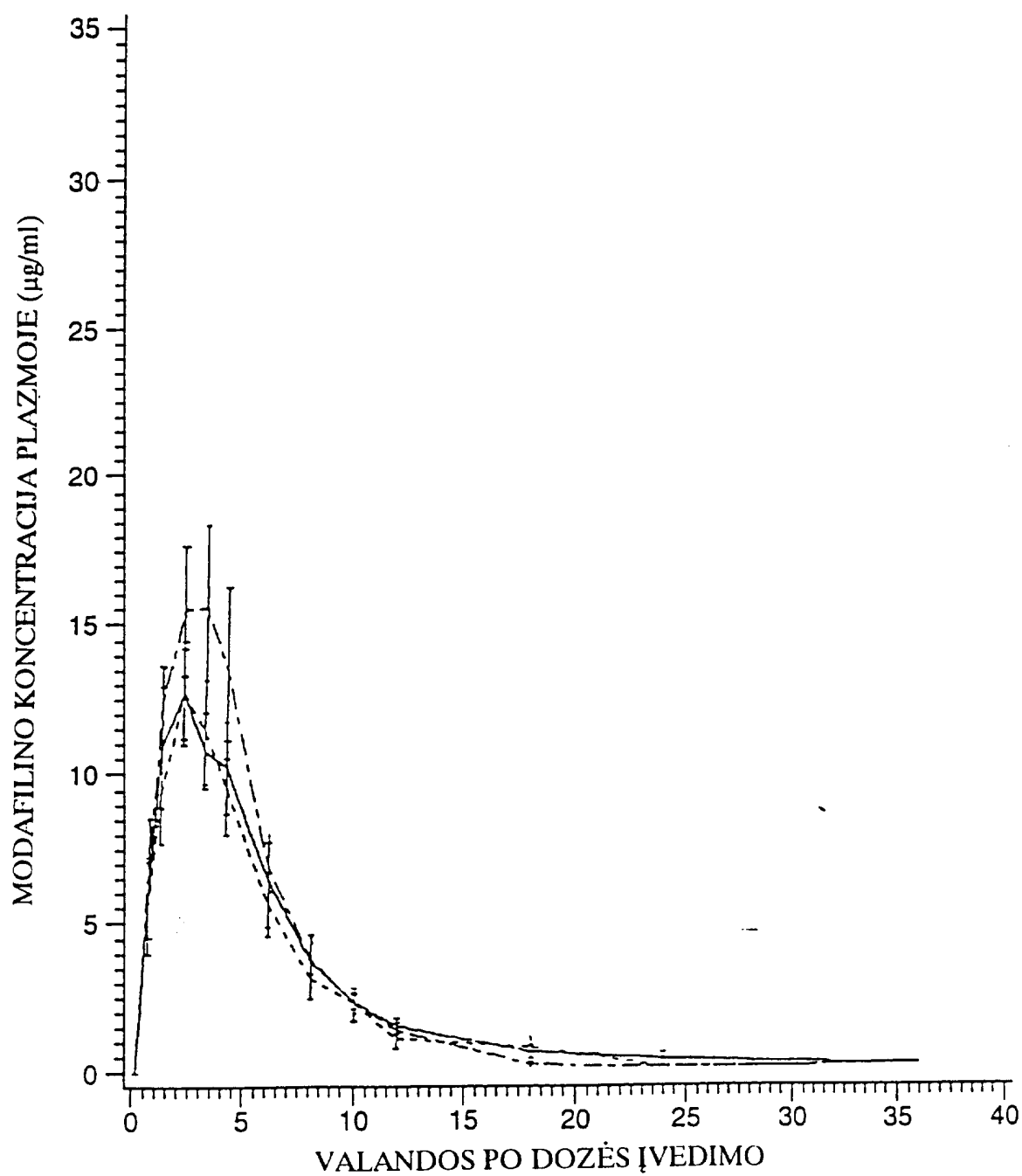


FIG. 9