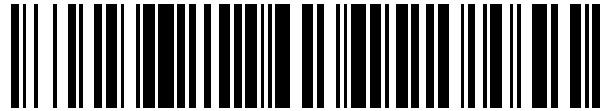


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 580**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03749630 .4**

96 Fecha de presentación: **12.09.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1539126**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54

Título: **Comprimidos que contienen entre 250 y 450 mg de modafinilo**

30

Prioridad:

13.09.2002 US 410395 P
11.09.2003 US 660058

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

12.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

12.12.2012

73

Titular/es:

CEPHALON, INC. (100.0%)
145 BRANDYWINE PARKWAY
WEST CHESTER, PA 19380-4245, US

72

Inventor/es:

HEACOCK, CRAIG;
PARIKH, ALPA y
PATEL, PIYUSH, R.

74

Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 580 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

Comprimidos que contienen entre 250 y 450 mg de modafinilo.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones de modafinilo, y en particular, las reivindicadas dosis unitarias. También concierne al tratamiento de estados relacionados neurológicamente con la administración de modafinilo. La presente invención también se refiere a composiciones que incluyen modafinilo y uno o más excipientes tales como diluyentes, disgregantes, aglutinantes y lubricantes.

Antecedentes de la invención

10 El modafinilo, $C_{15}H_{15}NO_2S$, también conocido como 2-(bencidrilsulfinil)acetamida, o 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetamida, es un derivado sintético de la acetamida con una actividad estimulante de la vigilia, cuya estructura se ha descrito en la Patente francesa nº 78 05 510 y en la Patente de EE.UU. nº 4.177.290 ('290), y que ha sido aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos para su uso en el tratamiento de una excesiva somnolencia diurna asociada a la narcolepsia. El modafinilo se ha probado para el tratamiento de trastornos del comportamiento en combinación con varios agentes que incluyen apomorfina, anfetamina, reserpina, oxotremorina, hipnóticos, yohimbina, 5-hidroxitriptófano e inhibidores de la monoaminoxidasa, según se describe en las patentes mencionadas. Un procedimiento de preparación de una mezcla racémica se describe en la patente '290 y un procedimiento de preparación de un isómero levorrotatorio se describe en la Patente de EE.UU. nº 4.927.855. Se informa de que el isómero levorrotatorio es útil para el tratamiento de hipersomnio, depresión, enfermedad de Alzheimer y de que tiene actividad frente a los síntomas de la demencia y la pérdida de memoria, especialmente en ancianos. También se ha encontrado que el modafinilo tiene aplicación en el tratamiento de la fatiga, y en particular, en el tratamiento de la fatiga asociada con la esclerosis múltiple, así como somnolencia, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, infarto, apnea del sueño, trastornos alimentarios, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (descrito adicionalmente a continuación), para la estimulación del apetito o el incremento de peso, para estimular la vigilia o para mejorar la disfunción cognitiva.

25 La actividad farmacológica primaria del modafinilo es estimular la vigilia. El modafinilo promueve la vigilia en ratas (Touret y col., 1995; Edgar y Seidel, 1997), en gatos (Lin y col., 1992), en cánidos (Shelton y col., 1995) y en primates no humanos (Hernant y col., 1991), así como en modelos que mimetizan situaciones clínicas, tales como apnea del sueño (modelo de respiración alterada durante el sueño del bulldog inglés) (Panckeri y col., 1996) y narcolepsia (cánido narcoléptico) (Shelton y col., 1995).

30 El modafinilo también se ha descrito como un agente con actividad en el sistema nervioso central, y es un agente útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Patente de EE.UU. nº 5.180.745); en la protección del tejido cerebral frente a la isquemia (Patente de EE.UU. nº 5.391.576); en el tratamiento de la incontinencia urinaria y fecal (Patente de EE.UU. nº 5.401.776); y en el tratamiento de apneas del sueño y de alteraciones de origen central (Patente de EE.UU. nº 5.612.379). La Patente de EE.UU. nº 5.618.845 describe preparaciones de modafinilo con un tamaño de partícula definida menor de aproximadamente 200 micrómetros. Además, el modafinilo puede usarse en el tratamiento de trastornos alimentarios, o para promover el incremento de peso o estimular el apetito en seres humanos o en animales (Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. nº 60/150,071), o en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD) según se describe en la Patente de EE.UU. nº 6.346.548, o de la fatiga, especialmente de la fatiga asociada a la esclerosis múltiple (Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. nº 60/149.612). El ADHD es un trastorno neuropsiquiátrico crónico en niños que está caracterizado por un inapropiado desarrollo con hiperactividad, impulsividad y déficit de atención. Se estima que el ADHD afecta al 3% - 5% de los niños en edad escolar. Los principales síntomas del ADHD en adultos incluyen un patrón frecuente y persistente de déficit de atención/distracción y/o hiperactividad-impulsividad. Los síntomas más habituales mostrados por los adultos con ADHD son un notable déficit de atención, poca concentración, fácil distracción, ensoñación diurna, pérdida de memoria y un frecuente cambio en sus actividades. Los adultos con ADHD también refieren una notable impulsividad, intrusismo, baja tolerancia a la frustración/estrés, berrinches, irritabilidad e impaciencia extrema. Los síntomas menos habitualmente referidos en adultos incluyen hiperactividad, que puede estar limitada a inquietud, o un sentimiento interior de nerviosismo o agitación. Además de los síntomas principales del ADHD, los adultos con ADHD a menudo muestran unas características clínicas asociadas tales como hastío, impropiedad social y conflictos crónicos en situaciones sociales.

55 El modafinilo era conocido en la materia en forma de un envase terapéutico comercializado con el nombre de Provigil®. Provigil® es un producto farmacéutico vendido por Cephalon, Inc. of West Chester, PA. Provigil® se suministra como comprimidos que contienen 100 mg o 200 mg de modafinilo, con diversos excipientes que incluyen silicato magnésico y talco. En su uso comercial, los envases terapéuticos que contienen modafinilo se etiquetan para su uso en el tratamiento de una excesiva somnolencia diurna asociada con la narcolepsia.

Ruginno y col., J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 40: 2, febrero de 2001 desvelan ensayo abierto que implica la valoración del modafinilo en niños con ADHD. De los quince niños con ADHD incluidos, se informa de que uno ha tomado 300 mg y otro 400 mg en un día.

Broughtan y col., Neurology, 1997; 49, 444 - 541 informan de efectos adversos en pacientes que toman diariamente 400 mg de modafinilo. El estudio incluyó a 75 adultos con narcolepsia.

Resumen de la invención

La invención y las subformas de realización de la misma se establecen en las reivindicaciones

- 5 La presente invención está dirigida a una dosis unitaria de modafinilo con un tamaño y/o volumen de dosis unitaria global reducido, teniendo simultáneamente un mayor porcentaje, en peso, de modafinilo. La dosis unitaria puede estar exenta de silicato magnésico o talco, y contiene entre 250 y 450 mg de modafinilo, en los que el 70 - 90% del peso total de la dosis unitaria es modafinilo.

Breve descripción de los dibujos

- 10 La Fig. 1 representa una curva de concentración plasmática en sangre humana de modafinilo tras una dosis inicial de 100 mg de modafinilo seguido 4 horas después por una dosis de 200 mg de modafinilo.
- La Fig. 2 representa una curva de concentración plasmática en sangre humana de modafinilo tras una dosis inicial de 200 mg de modafinilo seguido 4 horas después por una dosis de 100 mg de modafinilo.
- 15 La Fig. 3 representa una curva de concentración plasmática en sangre humana de modafinilo tras una única dosis de 300 mg de modafinilo.
- La Fig. 4 representa una curva de concentración plasmática en sangre humana de modafinilo tras una única dosis de 100 mg de modafinilo.
- La Fig. 5 representa un gráfico que describe los resultados de un estudio clínico que muestra la eficacia de unas dosis de 340 mg y 425 mg de modafinilo en pacientes con ADHD.

Descripción detallada de la invención

- Según se usa en este documento, "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores de $\pm 10\%$ de un valor especificado. Por ejemplo, "aproximadamente 20" incluye $\pm 10\%$ de 20, o desde 18 hasta 22, ambos inclusive.
- Según se usa en este documento, "modafinilo" se refiere a modafinilo, a sus mezclas racémicas, a sus isómeros individuales (por ejemplo, el isómero (-) o el isómero "R" de modafinilo), a sus sales de adición ácida, tales como un ácido metabólico de modafinilo, a ácidos benzhidriilsulfonilacéticos y sus formas de sulfona, a formas hidroxiladas y a formas polimorfos.
- Según se usa en este documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o dosis unitarias que son, en el ámbito de un juicio médico razonable, adecuados para su administración a seres humanos, por ejemplo, sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones inaceptables proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.
- 30 Una "composición farmacéutica", según se usa en este documento, significa un medicamento para su uso en el tratamiento de un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que comprende modafinilo. Una composición farmacéutica según la invención también puede, pero no necesariamente, incluir uno o más portadores no tóxicos farmacéuticamente aceptables.
- 35 Según se usa en este documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para reducir, eliminar, tratar, prevenir o controlar los síntomas de las enfermedades y trastornos descritos en este documento.
- De forma similar, un "procedimiento de tratamiento" es un procedimiento para reducir, eliminar, tratar, prevenir o controlar los síntomas de las enfermedades y trastornos descritos en este documento. Se entiende que el efecto de los agentes farmacológicos variará en una población grande de sujetos.
- 40 Según se usa en este documento, "dosis unitaria farmacéutica", "dosis unitaria" o "forma de dosificación unitaria" significa una única dosis susceptible de ser administrada a un sujeto, y que puede ser fácilmente manipulada y envasada, quedando como una dosis unitaria física y químicamente estable que comprende modafinilo, o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende modafinilo.
- 45 Según se usa en este documento, "consistente esencialmente en" una cantidad especificada de un agente farmacéuticamente activo significa que no hay ninguna cantidad adicional de ese agente. No se excluye la presencia de otros ingredientes, por ejemplo, excipientes y/o lubricantes, etc. Tampoco se excluye la presencia de otros agentes farmacéuticamente activos adicionales.
- Según se usa en este documento, "sustancialmente" significa aproximadamente, en gran medida o en alto grado.

50

1. Cantidades de modafinilo de la presente invención.

Una composición de la presente invención incluye una composición farmacéutica de modafinilo. La composición farmacéutica incluye al menos una dosis unitaria farmacéutica (en lo sucesivo "dosis unitaria") de modafinilo, típicamente en una forma de dosificación unitaria sólida, tal como un comprimido o una cápsula.

- 5 Una dosis unitaria farmacéutica de la invención consiste esencialmente en entre 250 y 450 mg de modafinilo según se establece en la reivindicación 1. En otra forma de realización, una composición farmacéutica de la invención consiste esencialmente en aproximadamente entre 275 y 325 mg de modafinilo o aproximadamente 325 hasta aproximadamente 425 mg de modafinilo. En otra forma de realización más, una composición de la invención
10 consiste esencialmente en aproximadamente 255 mg de modafinilo, aproximadamente 300 mg de modafinilo, aproximadamente 340 mg de modafinilo o aproximadamente 425 mg de modafinilo, es decir, no contienen más o menos modafinilo, pero puede contener otros ingredientes, por ejemplo, excipientes u otros agentes activos. En otra forma de realización más, una composición de la invención consiste esencialmente en aproximadamente 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345 ó 350 mg de modafinilo, o aproximadamente 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445 ó
15 450 mg de modafinilo. Preferiblemente, una dosis unitaria consiste esencialmente en aproximadamente 255, 300, 340 ó 425 mg de modafinilo. Muy preferiblemente, una dosis unitaria consiste esencialmente en 255, 300, 340 ó 425 mg de modafinilo.

- Una composición farmacéutica de la invención también puede ser un líquido, una cápsula blanda, una suspensión, una emulsión, una microemulsión, un complejo, así como una forma de disolución sólida que puede ser dispensada
20 de forma que suministre una cantidad requerida de modafinilo según se establece en este documento. Una composición farmacéutica de la presente invención también puede ser una forma de liberación modificada tal como, pero no limitada a, una forma de liberación bimodal o prolongada.

- Las administraciones convencionales de modafinilo incluían pequeñas cantidades eficaces de modafinilo, típicamente dosis unitarias individuales de 100 mg o de 200 mg. Para tratar el ADHD usando estas dosis unitarias
25 convencionales en estudios clínicos, el modafinilo se administraba como una dosis de 100 mg seguida 4 - 6 horas después por una dosis de 200 mg, o alternativamente, a una dosis de 200 mg seguida 4 - 6 horas después por una dosis de 100 mg. Dichos regímenes de dosificación se denominan "dosis fraccionadas", y son particularmente eficaces para el tratamiento del ADHD, y fueron considerados necesarios para evitar que los niveles sanguíneos de modafinilo alcanzaran unos niveles indeseables.

- 30 A partir de estudios previos con 100 mg, resumidos de forma general por la Fig. 4, también se predijo que el tratamiento del ADHD con una única dosis de 300 mg podría producir una incidencia inaceptable de efectos secundarios porque la dosis de 300 mg podría generar niveles sanguíneos indeseables de modafinilo. Por lo tanto, se esperaba que el uso de una dosis fraccionada de dosis de 100 mg y 200 mg de modafinilo administradas de la forma descrita anteriormente proporcionara los resultados más favorables, y particularmente por la tarde.

- 35 Sin embargo, sorprendentemente se ha encontrado que una única dosis individual de modafinilo que contiene entre 250 y 450 mg, y en particular aproximadamente 255, 300, 340 ó 425 mg de modafinilo, induce una respuesta neurológica beneficiosa con respecto al tratamiento del ADHD. Específicamente, a una única dosis que contiene entre aproximadamente 250 hasta aproximadamente 350 mg o entre aproximadamente 250 hasta aproximadamente
40 450 mg, o entre aproximadamente 275 hasta aproximadamente 325 mg o entre aproximadamente 325 hasta aproximadamente 425 o aproximadamente 255, 300, 340 ó 425 mg de modafinilo puede ser tan eficaz como una dosis de 200 mg seguida por una dosis de 100 mg o de 200 mg, o una dosis de 100 mg seguida por una dosis de 200 mg cuando las dos dosis se administran según el régimen de dosificación fraccionada descrito anteriormente, sin la previamente predicha incidencia de efectos secundarios indeseables.

- También se ha encontrado sorprendentemente, que las composiciones de modafinilo de la presente invención
45 proporcionan una mejora significativa en la atención y una mejora significativa en los síntomas del ADHD. La mejora en la atención y en los síntomas del ADHD era sustancialmente la misma que, y continuaba durante una duración de tiempo comparable a, tanto a) 100 mg de modafinilo seguido 4 - 6 horas después por 200 mg de modafinilo, y b) 200 mg de modafinilo seguido 4 - 6 horas después por 100 mg de modafinilo. Por lo tanto, una única dosis de la presente invención conseguía inesperadamente una mejora en la atención y en los síntomas del ADHD hasta un grado
50 comparable al régimen de dosificación doble descrito aquí anteriormente.

- Según se muestra en las Figs. 1 y 2, la concentración plasmática en sangre del modafinilo comienza a disminuir después de aproximadamente dos horas tras de la administración del modafinilo. En particular, las Figs. 1 y 2 muestran las concentraciones plasmáticas en sangre de modafinilo cuando se administra a una dosis de 100 mg
55 antes (Fig. 1) o después (Fig. 2) de administrar una dosis de 200 mg según el régimen descrito anteriormente y en la breve descripción de las Figs. 1 y 2 anterior. Las Figs. 1 y 2 también muestran que, después de que los niveles sanguíneos de modafinilo comienzan a disminuir, la segunda dosis de modafinilo aumenta los niveles sanguíneos de modafinilo hasta una concentración que puede ser mayor que los niveles sanguíneos máximos conseguidos con la primera dosis.

La Fig. 3 proporciona la concentración plasmática en sangre de modafinilo tras la administración de una única dosis según la presente invención, a saber, 300 mg de modafinilo. La Fig. 3 muestra que el nivel sanguíneo de modafinilo también comienza a disminuir después de aproximadamente 2 horas tras la administración de la dosis. A partir de la Fig. 3, también fue sorprendente averiguar que la mejora en la atención y en los síntomas del ADHD eran el resultado de las concentraciones sanguíneas de modafinilo, que eran aproximadamente un 20 - 30% menores que las predichas, basadas en una extrapolación de los datos de una dosis unitaria de 100 mg, y por lo tanto podía evitarse la incidencia predicha de efectos secundarios indeseables. Adicionalmente se concluyó que el perfil sanguíneo mostrado en la Fig. 3 proporciona un perfil sanguíneo deseable de concentración sanguínea de modafinilo para el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos que son tratables con modafinilo y se han descrito en este documento, tales como el ADHD. Consecuentemente, la presente invención también incluye una dosis unitaria tal que la administración por vía oral de la dosis unitaria a un ser humano dé como resultado un perfil sanguíneo de modafinilo sustancialmente como se muestra en la Fig. 3.

Según se muestra en la Fig. 5, también se obtuvieron unas mejoras significativas y sorprendentes en el ADHD con dosis únicas de 340 mg y 425 mg de modafinilo.

Por lo tanto, las composiciones y las dosis unitarias de la presente invención pueden ser beneficiosas para sujetos que necesiten modafinilo con respecto a las dosis unitarias convencionales que contienen 100 mg y 200 mg de modafinilo. Específicamente, la presente invención puede aumentar la cantidad de tiempo entre las dosis requeridas por un sujeto y/o disminuir el número total de dosis de modafinilo que puede requerir un sujeto o durante un periodo de tiempo dado (por ejemplo, en un periodo de 24 horas o por día), es decir, una reducción en la necesidad de fraccionar los regímenes de dosificación.

2. La composición de modafinilo de la presente invención

Una composición farmacéutica de la presente invención es una dosis de modafinilo, y en una forma de realización preferida de la presente invención, una dosis unitaria de modafinilo, en forma de un comprimido o una cápsula que incluye entre 250 y 450 mg de modafinilo, entre 275 y 325 mg de modafinilo, entre 325 y 425 mg de modafinilo, 255 mg de modafinilo, 300 mg de modafinilo, 340 mg de modafinilo o 425 mg de modafinilo.

En algunas formas de realización, una dosis unitaria de la invención puede prepararse de una forma convencional, de forma que mantenga las proporciones relativas entre el modafinilo y otros ingredientes de la composición farmacéutica (por ejemplo, lubricantes y agentes de relleno) en comparación con las dosis unitarias convencionales de 100 mg y 200 mg de modafinilo. Estas formas de realización son típicamente más grandes (en tamaño y/o volumen) que las dosis unitarias convencionales de 100 mg y 200 mg. Dichas dosis unitarias de la presente invención también pueden prepararse con o sin uno o más de silicato magnésico o talco.

En otras formas de realización de la presente invención, la proporción de modafinilo en la dosis unitaria puede ser significativamente mayor que en las dosis unitarias convencionales de 100 mg y 200 mg de modafinilo. El aumento en la proporción ponderal de modafinilo, reduciendo simultáneamente la proporción ponderal de otros ingredientes, facilita la elaboración de dosis unitarias más pequeñas (en tamaño y/o volumen) aportando todavía la misma cantidad de modafinilo, es decir, entre 250 mg y 450 mg, a un sujeto. Dichas dosis unitarias de la presente invención también pueden prepararse con o sin uno o más de silicato magnésico o talco.

Las formas de realización típicas incluyen composiciones de modafinilo con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a, diluyentes, disgregantes, aglutinantes y lubricantes. Preferiblemente, los excipientes cumplen los estándares del Formulario Nacional ("NF") o de la Farmacopea de los Estados Unidos ("USP"). En una forma de realización en particular se prevé una composición consistente en modafinilo con uno o más diluyentes, disgregantes, aglutinantes y lubricantes.

En ciertas formas de realización preferidas la composición comprende modafinilo; uno o más diluyentes, elegido cada uno independientemente de un almidón, una lactosa monohidratada o una celulosa microcristalina; uno o más disgregantes, elegido cada uno independientemente de un almidón pregelatinizado o una carboximetil celulosa sódica reticulada; un aglutinante; y un lubricante. En otras formas de realización preferidas, el aglutinante es una polivinilpirrolidona, y el lubricante es estearato magnésico. En ciertas formas de realización preferidas, un diluyente es Fast Flo® #316, un segundo diluyente es Avicel® PH 102; un disgregante es Starch 1500®, un segundo disgregante es Ac-Di-Sol®; y el aglutinante es Povidone K-29/32. En otras formas de realización preferidas, el diluyente es lactosa monohidratada, NF; el disgregante es croscarmelosa sódica, NF o Ac-Di-Sol®; y el aglutinante es K90 D, USP. En otras formas de realización, la dosis unitaria puede estar exenta de una o más de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado.

En ciertas formas de realización más preferidas, la lactosa monohidratada es Fast Flo® #316; la celulosa microcristalina es Avicel® PH 102; el almidón pregelatinizado es Starch 1500®, la carboximetil celulosa sódica reticulada es Ac-Di-Sol® y la polivinilpirrolidona es Povidone K-29/32.

En una forma de realización, el modafinilo es una proporción sustancial de la composición en peso. En otras formas de realización, la Fast Flo® #316 puede ser aproximadamente el 28,7%, la Avicel® PH 102 puede ser aproximadamente el 10,4%, el Starch 1500® puede ser aproximadamente el 10,9%, el Ac-Di-Sol® puede ser

ES 2 392 580 T3

aproximadamente el 4,0%, la Povidone K-29/32 puede ser aproximadamente el 5,2% y el estearato magnésico puede ser aproximadamente el 0,8%.

La cantidad total de modafinilo presente en la dosis unitaria es del 70% al 90%, del 70% al 75%, preferiblemente del 70% al 80% del peso total de la dosis unitaria.

- 5 En otras formas de realización, el modafinilo comprende desde aproximadamente el 80 - 90% de la composición en peso. La composición puede incluir adicionalmente un diluyente, tal como lactosa monohidratada, preferiblemente desde aproximadamente el 3 - 15% de la composición en peso; un disgregante, tal como carboximetil celulosa sódica reticulada, preferiblemente desde aproximadamente el 2 - 10% de la composición en peso; un aglutinante tal como una polivinilpirrolidona, preferiblemente desde aproximadamente el 2 - 10% de la composición en peso; y un lubricante tal como estearato magnésico, preferiblemente desde aproximadamente el 0,2 - 2,0% de la composición en peso. En ciertas formas de realización preferidas, el diluyente es lactosa monohidratada, NF, el disgregante es croscarmelosa sódica, NF, el ligante es povidona K90D, USP, y el lubricante es estearato magnésico, NF.

- 15 En una forma de realización, el modafinilo es aproximadamente el 70% en peso de la composición. En la composición, la lactosa monohidratada NF es aproximadamente el 20%, la croscarmelosa sódica NF es aproximadamente el 4%, la povidona USP es aproximadamente el 5,2%, y el estearato magnésico NF es aproximadamente el 0,8%.

- 20 En una forma de realización, el modafinilo es aproximadamente el 75% en peso de la composición. En la composición, la lactosa monohidratada NF es aproximadamente el 15%, la croscarmelosa sódica NF es aproximadamente el 4%, la povidona USP es aproximadamente el 5,2%, y el estearato magnésico NF es aproximadamente el 0,8%.

- 25 En otra forma de realización, el modafinilo está incluido en una composición de la presente invención aproximadamente al 80% en peso de la composición, la lactosa monohidratada NF es aproximadamente el 10%, la croscarmelosa sódica NF es aproximadamente el 4%, la povidona K90 D USP es aproximadamente el 5,2%, y el estearato magnésico NF es aproximadamente el 0,8%. En una forma de realización adicional, el estearato magnésico NF es aproximadamente el 1%.

En otra forma de realización más, la composición de la presente invención incluye modafinilo aproximadamente al 90% en peso de la composición, la lactosa monohidratada NF es aproximadamente el 3,5%, la croscarmelosa sódica NF es aproximadamente el 3%, la povidona K90 D USP es aproximadamente el 3%, y el estearato magnésico NF es aproximadamente el 1%.

- 30 En las formas de realización en las que el modafinilo está incluido en una dosis unitaria tal como un comprimido, el comprimido puede incluir 300 mg de un modafinilo en un comprimido de 375 mg (aproximadamente el 80% del peso total del comprimido es atribuido al modafinilo). En otras formas de realización, el comprimido puede incluir 300 mg de modafinilo en un comprimido de 336 mg (aproximadamente el 90% del peso total del comprimido es atribuido al modafinilo). Pueden realizarse cálculos similares para comprimidos que contienen entre 250 y 450 mg de modafinilo.

- 35 De forma similar, una cápsula puede contener 300 mg de un modafinilo en una cápsula de 375 mg. Una cápsula también puede contener 300 mg de modafinilo en una cápsula de 336 mg. Pueden realizarse cálculos similares para cápsulas que contienen entre 250 y 450 mg de modafinilo.

- 40 Tanto las dosis unitarias de tamaño mayor como menor (mayor porcentaje de ponderal de modafinilo) de la presente invención, que incluyen entre 250 y 450 mg de modafinilo, pueden mostrar las ventajas sobre las dosis unitarias convencionales según se describió anteriormente, tal como una mejora en el tratamiento del ADHD y una reducción en el número total de dosis de modafinilo requeridas al día por un sujeto, mejorando así el cumplimiento por parte del paciente. Sin embargo, las dosis unitarias que contienen un mayor porcentaje en peso de modafinilo también pueden mostrar ventajas adicionales, según se describe a continuación.

- 45 En primer lugar, el cumplimiento por parte del paciente puede aumentar porque una dosis unitaria de la presente invención puede ser más fácil de ingerir por un sujeto, en particular una forma de dosificación unitaria sólida tal como un comprimido. Adicionalmente, algunas de las dosis unitarias de la presente invención pueden facilitar la administración del modafinilo a sujetos pediátricos porque las dosis unitarias pueden contener un mayor porcentaje en peso de modafinilo, y por lo tanto pueden tener un tamaño y/o volumen global menores con respecto a las dosis unitarias preparadas convencionalmente que contienen entre 250 y 450 mg de modafinilo.

- 50 Cuando se administra modafinilo en forma sólida, el tamaño de partícula del modafinilo es preferiblemente tal que al menos el 95% de las partículas tienen menos de aproximadamente 200 μm de diámetro. Véase el documento U.S. RE 37.516, cuyo contenido se incorpora al presente documento como referencia como si se hubiera establecido completamente en este documento.

- 55 Según la presente invención, el modafinilo también puede formularse en formas líquidas y administrarse por múltiples vías, por ejemplo, con cuchara, mezclado con alimentos o bebidas, en cápsulas, etc. Las dosis unitarias líquidas de modafinilo se describen en el documento U.S. RE 37,516, y otras formas de dosificación alternativas se

describen en las Publicaciones de Patente de EE.UU. nº 02-0099097 y 02-0098240 y en la Publicación PCT nº 02/056915.

3. Ejemplos

Ejemplo 1

5 Se estudió un grupo de 248 niños (edad media: 9 años, peso medio: 35,5 kilogramos) para determinar el efecto del modafinilo sobre el ADHD.

10 Tras un periodo de reposo farmacológico de 1 semana, dos niños con un ADHD entre moderado y grave recibieron 4 semanas de tratamiento con placebo o con modafinilo en dosis fraccionadas por la mañana/a mediodía de 100/200 mg, 200/100 mg, una única dosis de 300 mg y 200/200 mg (400 mg en total). La aleatorización permitió una distribución equitativa de los niños según el peso, excepto para el grupo de dosificación de 200/200 mg, que sólo contenía niños con un peso mayor o igual a 30 kg. El criterio de eficacia primario era la valoración del profesor de la escala de evaluación IV de la ADHD.

15 Los resultados indicaron que el modafinilo mejoró significativamente los síntomas del ADHD para el criterio de resultados primario para la dosis diaria unitaria de 200/100 mg y de 300 mg. Los resultados del estudio también indicaron que el modafinilo era seguro y generalmente bien tolerado, aunque sin embargo los estudios también han revelado que 400 mg de modafinilo tienen un perfil de efectos adversos mayor que las otras dosis.

Ejemplo 2

20 Se evaluaron la seguridad y la eficacia de las dosis fijas de 340 mg y 425 mg después de un periodo de dosificación de 2 semanas (1 semana de valoración y 1 semana en estado estacionario). La dosis de 340 mg se administró a niños con un peso < 30kg, y la dosis de 425 mg se administró a niños con un peso ≥ 30kg.

25 Los 24 niños incluidos en este estudio eran predominantemente varones (17 M : 7 F) y predominantemente de raza blanca (13 B : 9 N : 20 otras). La edad (9,0 años), el peso (32,9 kg) y la altura (133,7cm) medios era similares a los observados en ensayos previos de ADHD en niños. Los niños < 30 y > 30 kg se dividieron aproximadamente igualmente. La puntuación total de la escala de evaluación media del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD-RS) en su línea basal era de 46,3.

Después de 2 semanas de tratamiento bien con 340 mg o bien con 425 mg de modafinilo, una única dosis por día, las puntuaciones totales en la línea basal de la ADHD-RS (46,3) disminuyeron significativamente, representando aproximadamente una mejora del 70% desde la línea basal. Estos datos están representados en la Fig. 5.

Ejemplo 3

30 Formulaciones

| Excipientes | Cantidad por comprimido de 255 mg (mg) | Cantidad por comprimido de 340 mg (mg) | Cantidad por comprimido de 425 mg (mg) |
|------------------------------------|--|--|--|
| Sustancia farmacológica modafinilo | 255,0 | 340,0 | 425,0 |
| Lactosa NF | 51,0 | 68,0 | 85,0 |
| Povidona USP | 17,7 | 23,6 | 29,5 |
| Croscarmelosa sódica NF | 13,5 | 18,0 | 22,5 |
| Agua purificada USP | q. s. | q. s. | q. s. |
| Estearato magnésico NF | 2,7 | 3,6 | 4,5 |
| <i>Peso total del comprimido -</i> | 339,9 | 453,2 | 566,5 |

Aunque la presente invención se ha descrito con considerable detalle, los expertos en la materia apreciarán que pueden realizarse numerosos cambios y modificaciones en las formas de realización y en las formas de realización preferidas de la invención, y que dichos cambios y modificaciones están comprendidos en el ámbito de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una dosis unitaria farmacéutica consistente esencialmente en entre 250 y 450 mg de modafinilo, en la que entre el 70 y el 90% del peso total de la dosis unitaria es modafinilo, y en la que la dosis unitaria es un comprimido.
- 5 2. La dosis unitaria de la reivindicación 1, en la que la dosis unitaria consiste esencialmente en entre 250 y 350 mg de modafinilo.
3. La dosis unitaria de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que entre el 70 y el 75% del peso total de la dosis unitaria es modafinilo.
4. La dosis unitaria de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el 80% del peso total de la dosis unitaria es modafinilo.
- 10 5. La dosis unitaria de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el 90% del peso total de la dosis unitaria es modafinilo.
6. La dosis unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que está exenta de silicato magnésico o talco.
7. La dosis unitaria de la reivindicación 6 que comprende uno o más diluyentes, elegido cada uno independientemente de entre un almidón, una lactosa monohidratada o una celulosa microcristalina; uno o más disgregantes, elegido cada uno independientemente de entre un almidón pregelatinizado o una carboximetil celulosa sódica reticulada; un aglutinante; y un lubricante.
- 15 8. La dosis unitaria de la reivindicación 7, en la que el aglutinante es una polivinilpirrolidona, y el lubricante es estearato magnésico.
9. La dosis unitaria de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el modafinilo es R-(-)-2-
20 [(difenilmetil)sulfinil]acetamida.
10. La dosis unitaria de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en terapia.
11. El uso de una dosis unitaria según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del ADHD en un sujeto humano, en el que el tratamiento comprende administrar una única dosis unitaria en un periodo de 24 horas.
- 25 12. El uso de la reivindicación 11, en el que el sujeto es un sujeto pediátrico.
13. La dosis unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en un procedimiento de tratamiento del ADHD en un sujeto humano, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de administrar una única dosis en un periodo de 24 horas al sujeto humano.
14. La dosis unitaria de la reivindicación 13, en la que el sujeto es un sujeto pediátrico.

30

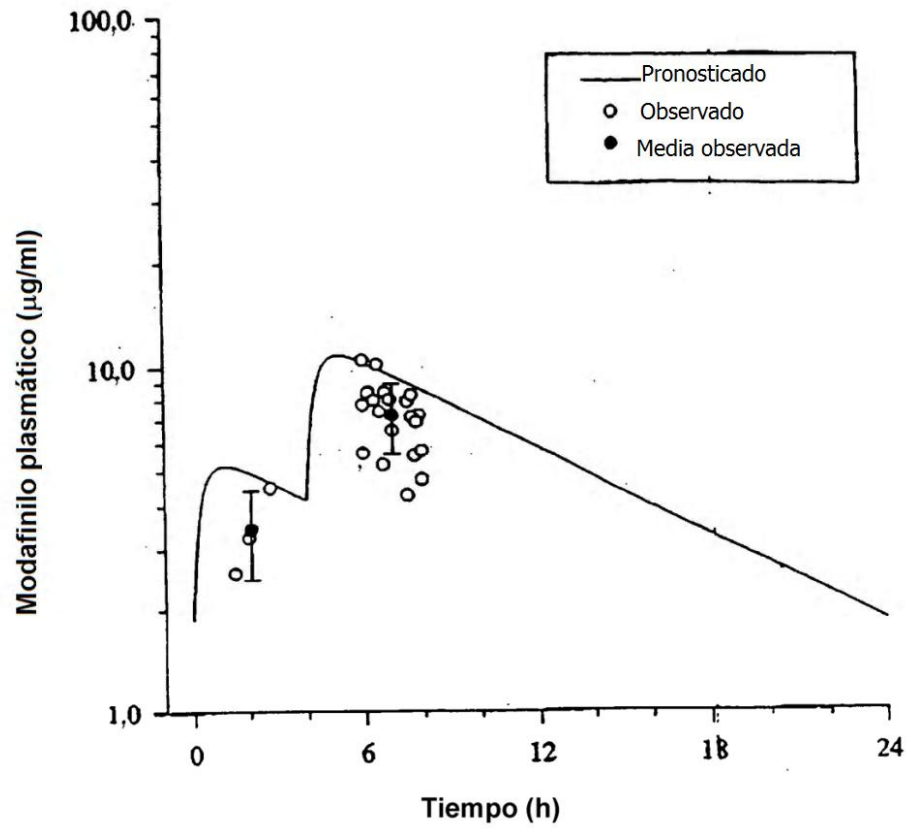


FIGURA 1

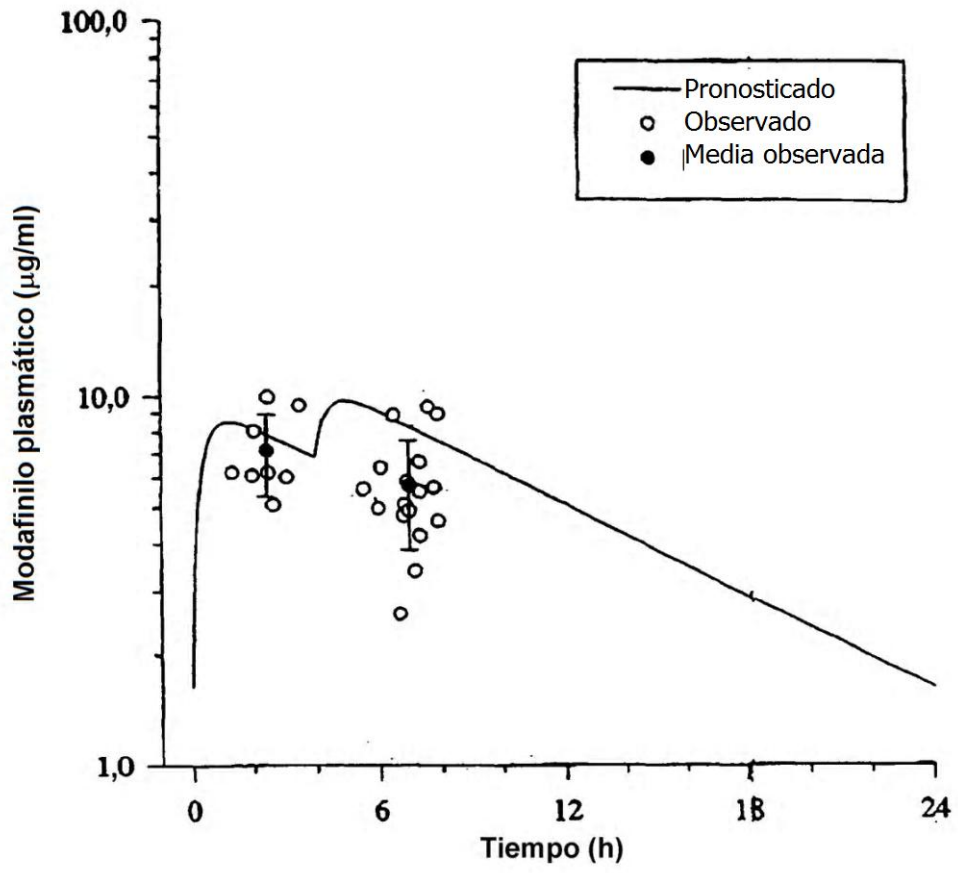


FIGURA 2

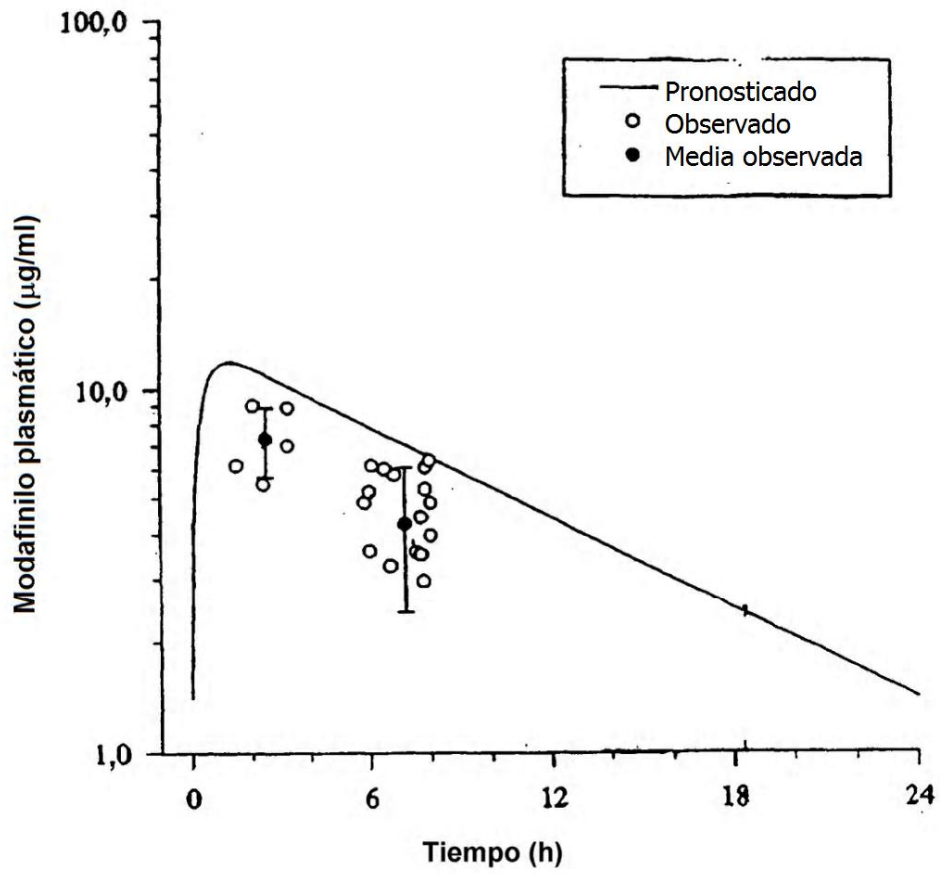


FIGURA 3

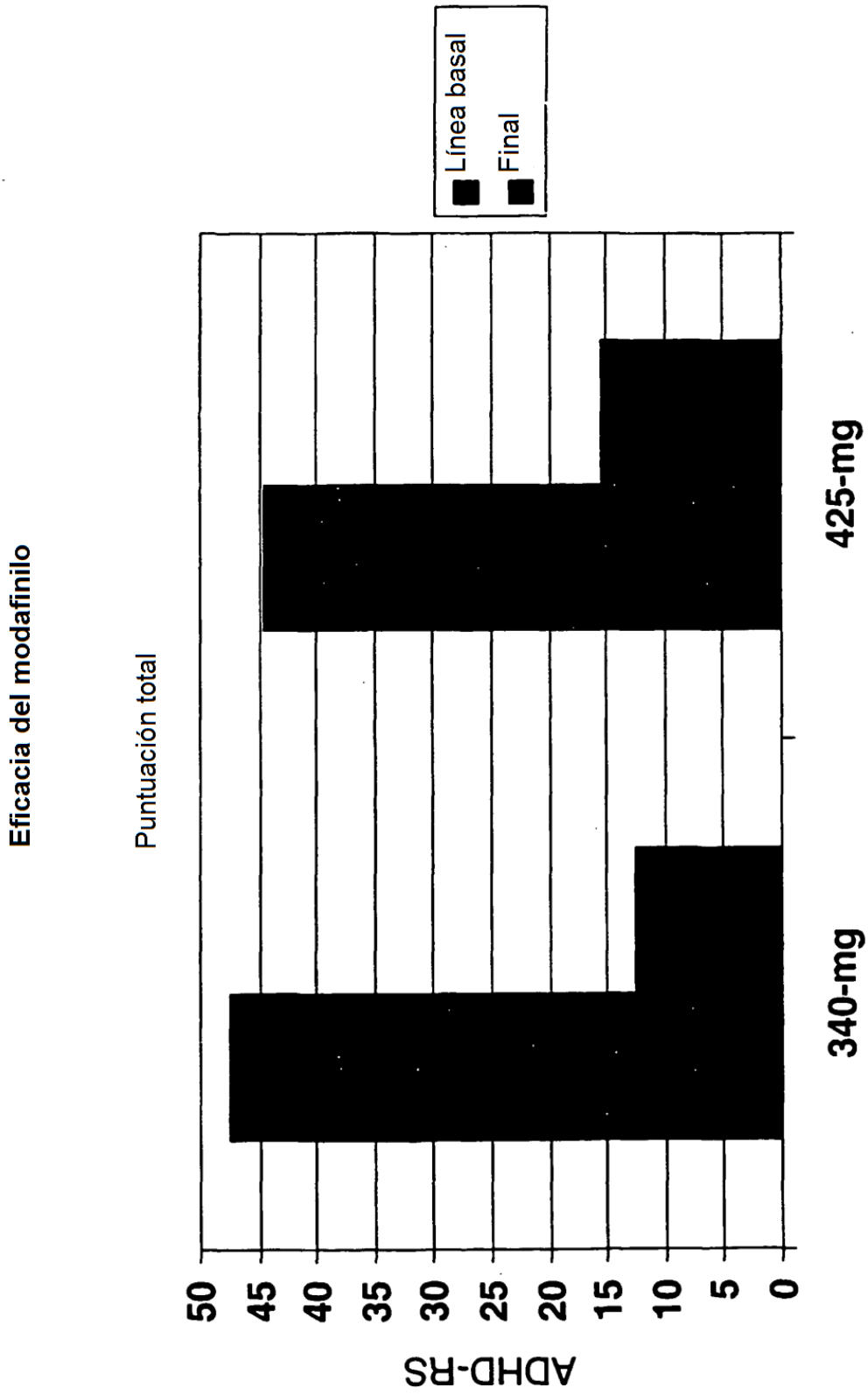


FIGURA 5