

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 794**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2013 E 13715262 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2819654**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de una composición farmacéutica a base de modafinil, la composición farmacéutica así obtenida y su aplicación**

30 Prioridad:

**28.02.2012 FR 1200580**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**23.12.2015**

73 Titular/es:

**DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA (100.0%)  
79 rue de Miromesnil  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**LEBON, CHRISTOPHE;  
SUPLIE, PASCAL;  
LEBOEUF, FABRICE;  
JUNG, JENNIFER y  
DESCHAMPS, FRANTZ**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

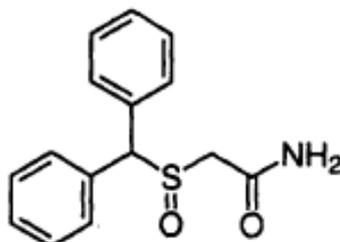
**ES 2 554 794 T3**

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

Procedimiento para la obtención de una composición farmacéutica a base de modafinil, la composición farmacéutica así obtenida y su aplicación

El modafinil es la 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetamida, la fórmula molecular es C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S y su fórmula desarrollada:



5

En 1970 los derivados bencidriilsulfonílicos fueron desarrollados en Francia por los laboratorios farmacéuticos Lafon. En 1986 el Adrafinil fue ensayado en el tratamiento de la narcolepsia y abandonado por razón de problemas de orden gastrointestinal, por fenómenos de "rash" y de importantes alergias cutáneas. El modafinil es un medicamento alertante utilizado en Europa desde 1992; aumenta los niveles de vigilia y de vigilancia diurna y, así se prescribe actualmente en el tratamiento de la narcolepsia. El modo de acción no está totalmente explicado, pero hace intervenir una inhibición de la recaptación de la noradrenalina a nivel de los núcleos inductores del sueño del núcleo ventrolateral óptico; presentaría igualmente un efecto agonista alfa 1adrenérgico, un efecto positivo sobre la transmisión glutamatérgica y se une al transportador de la dopamina disminuyendo la recaptación.

10

Se comercializa bajo los nombres de Modiodal, Provigil y Alertec. La dosis administrada varía desde una toma de 100 mg a dos tomas de 200 mg al día; la semivida de eliminación es aproximadamente 14 horas en el caso del hombre.

15

El modafinil se distribuye en su forma racémica que presenta un centro quiral que es en realidad un átomo de azufre; sin embargo, existen dos isómeros ópticamente activos: el enantiómero dextrógiro y la forma levógira, estando a priori presentes estas dos formas en cantidades iguales en el racémico.

20

Los dos enantiómeros tienen la misma actividad farmacológica en el caso animal. No obstante, en el hombre el enantiómero levógiro (R) presenta una semivida de 10 a 14 horas; en cuanto al enantiómero dextrógiro (S) presenta una semivida de 3 a 4 horas [ref. biblio: Wong et al., J. Clin. pharmacol. 39:30-40(1999); Wong et al., J. Clin. pharmacol. 39: 281-288(1999); Robertson et al., Clin Pharmacokinetics, 42: 123-137 (2003)].

25

Después de su administración, el enantiómero R presentaría una AUC superior al racémico y una menor variabilidad de las tasas plasmáticas.

El modafinil se utiliza en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva asociada a una narcolepsia con o sin catalepsia. La somnolencia diurna excesiva se caracteriza por una dificultad de permanecer despierto y un aumento de los endormecimientos que sobrevienen en momentos inoportunos. La dosis inicial recomendada es de 200 mg al día administrada en una sola toma por la mañana o en dos tomas por la mañana y mediodía según la respuesta del paciente. Las dosis se pueden aumentar hasta 600 mg para los pacientes que presentan una respuesta insuficiente.

30

El problema de las formas comerciales disponibles actualmente reside en la persistencia del efecto del modafinil bastante más allá de periodo deseado por el paciente e incluso esta remanencia de la vigilia es finalmente de tal naturaleza que perturba el ciclo normal de sueño del paciente e incluso pueda inducir un insomnio.

35

El modafinil se utilizó igualmente con éxito en niños en el tratamiento del ADHD (trastorno de déficit de atención e hiperactividad); en todas estas patologías se observa a nivel de las señales clínicas una fuerte variabilidad y, por lo tanto, se hace necesario proceder a un ajuste terapéutico individual.

Un objeto de la presente invención es poner a disposición del paciente una nueva forma medicamentosa oral de S modafinil que posea una biodisponibilidad aumentada comparativamente con el racémico y una duración de acción más corta.

40

Uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar igualmente una formulación capaz de responder a la fuerte variabilidad interindividual y, por lo tanto, poner a disposición una formulación homotética que permita un ajuste fácil de la dosis administrada.

Otro objeto de la invención es poner a disposición del paciente un preparado terapéutico que permita un efecto terapéutico muy rápido en comparación con el racémico y en comparación con el enantiómero S administrado solo.

Así, la presente invención se refiere a formas terapéuticas orales de S Modafinil que se presentan en forma de comprimidos, bolsitas o bien en forma de cápsulas de gelatina blanda dosificadas entre 25 y 200 mg de principio activo, el modafinil S, y preferentemente de 50 a 100 mg.

5 Las formulaciones aquí presentadas son homotéticas y por lo tanto son idénticas cualesquiera que sean las dosificaciones administradas al paciente, lo que contribuye a disminuir la fuerte variabilidad señalada anteriormente.

Las composiciones que se van a describir se han desarrollado específicamente de manera a obtener *in vitro* una disolución muy rápida y, en cualquier caso, superior a la obtenida con una forma comercializada en el mercado; por lo tanto, se ha desarrollado especialmente un método de disolución discriminante y que ha permitido seleccionar los excipientes y procedimientos de fabricación.

10 En el estado anterior de la técnica se han descrito numerosas formulaciones orales de modafinil; así la patente US 7297 346 describe una composición de modafinil que comprende lactosa, almidón de maíz, silicato de magnesio, croscarmelosa de sodio, pvp, talco y estearato de magnesio.

Esta composición utiliza el modafinil en forma racémica y corresponde a la formulación comercial Provigil.

15 El texto US nº RE37516 presenta composiciones farmacéuticas que utilizan partículas de granulometría bien definida, y particularmente composiciones en las cuales 95% de las partículas presentan un tamaño inferior a 200 micras. En este documento, el efecto farmacológico obtenido está directamente ligado al tamaño de las partículas finales del principio activo y depende del tamaño de éstas; también se describe que las partículas de granulometría definida se obtienen por múltiples operaciones sucesivas de molienda y tamizado. Estas operaciones son pesadas y fastidiosas y difícilmente compatibles económicamente con la realidad de una producción industrial. El procedimiento  
20 de la formulación que es objeto de la presente invención utiliza una técnica totalmente diferente, denominada de fluido supercrítico, que será descrita más adelante.

La familia de las patentes US 6919378, US 6489363 y EP1562572B1 apunta a una administración en forma de soluciones preferentemente no acuosas, cuyo alcance es muy amplio: soluciones que se presentan en forma de mezcla de dos o varias sustancias, pudiendo estar dichas soluciones en forma de un sólido disperso en un líquido,  
25 un sólido o un medio semisólido. Así, la patente EP 1562572 menciona una dispersión sólida que comprende al menos un soporte sólido, perteneciendo este mismo soporte a la familia de los PEG (polietilenglicol) de peso molecular comprendido entre 3000 y 8000 Dalton, habiéndose excluido el PEG 400.

La patente US 6919378 describe composiciones no acuosas. En cuanto a la patente US 6489363, describe una composición farmacéutica que comprende modafinil en solución preferentemente no acuosa, pero se reivindican  
30 igualmente las composiciones acuosas.

La solicitud de patente US 2007/0275057 describe una composición oral que comprende uno o varios excipientes farmacéuticos, en la cual al menos 65% de las partículas de modafinil presentan un diámetro superior a 220 micras. En la composición que es objeto de la presente invención, el modafinil se disuelve en un fluido supercrítico, después se cristaliza sobre un soporte después de la expansión del fluido. En este procedimiento las partículas de modafinil S  
35 obtenidas son del orden de la micra.

La patente EP 1542666 describe una composición farmacéutica que comprende al menos dos poblaciones de partículas de modafinil con rangos de dimensiones acotados, estando excluidos algunos de estos rangos de la composición farmacéutica final. Esto supone, en términos de fabricación, varias etapas de separación y de controles de granulometría e implica un procedimiento largo y difícil.

40 La solicitud de patente US 2004/0121003 describe un método particular para la obtención de una mezcla de un principio activo y de al menos un excipiente de tamaño medio comprendido entre 10 y 500 micras; esta misma mezcla se muele (molienda con chorro de aire) para mantener el tamaño y el aspecto de las partículas individuales.

La solicitud de patente internacional WO 2008/008879 se refiere a composiciones de nanopartículas que comprenden modafinil o una de sus sales y al menos un estabilizante de superficie absorbido sobre estas mismas nanopartículas; la granulometría media de las partículas es al menos de 2000 nm. En las composiciones de la  
45 presente invención, el principio activo se disuelve en el fluido supercrítico, después se absorbe sobre un soporte.

La presente invención se va a entender mejor con ayuda de los elementos siguientes.

El modafinil se presenta en forma de un polvo blanco cristalino prácticamente insoluble en agua y parcialmente soluble en metanol y en acetona. De allí, resulta una baja biodisponibilidad del modafinil; se estima en  
50 aproximadamente 40%; en efecto, al ser demasiado débil la solubilidad del modafinil, no pudo ser determinada la biodisponibilidad absoluta.

Así, se ha intentado mejorar la solubilidad del modafinil; en particular, y este es uno de los objetos de la invención, la solubilidad del modafinil fue estudiada en los fluidos supercríticos.

Entre estos fluidos supercríticos se pueden citar el CO<sub>2</sub>: la tecnología del CO<sub>2</sub> supercrítico se basa en el poder disolvente del CO<sub>2</sub>, que es modulable a voluntad según las condiciones de presión y temperatura que se apliquen.

5 En estado supercrítico (más de 74 bar y 31°C) el CO<sub>2</sub> posee propiedades muy particulares. El fluido obtenido se caracteriza por una gran difusividad (del orden de la de los gases) lo que le confiere una buena aptitud para la difusión, y por una densidad elevada que le dota de una capacidad de transporte y de extracción importantes.

Un procedimiento de extracción por CO<sub>2</sub> supercrítico funciona en circuito cerrado. Comprende órganos para la puesta a presión (bombas) y a temperatura (intercambiadores) con el fin de llevar el CO<sub>2</sub> por encima de su punto crítico.

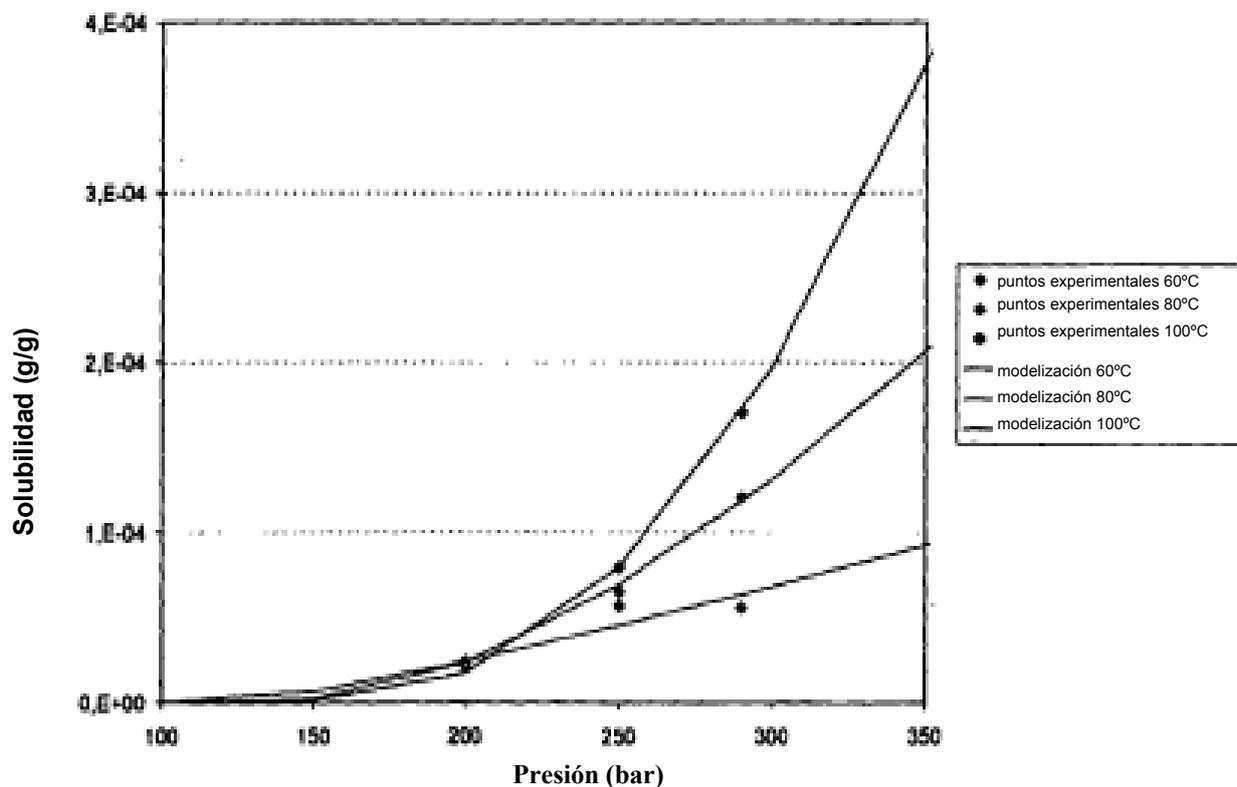
10 El producto a tratar se dispone en un extractor atravesado por el flujo de CO<sub>2</sub> supercrítico. Las moléculas solubles en el CO<sub>2</sub> supercrítico, por lo tanto extraíbles, son los compuestos poco polares de baja masa molecular.

El fluido supercrítico posee varias ventajas en relación al fluido líquido:

- un gran coeficiente de difusividad y un bajo coeficiente de viscosidad;
- una ausencia de tensión superficial, lo que aumenta el poder de penetración del fluido supercrítico.

15 Un fluido supercrítico presenta otra ventaja en relación a los demás disolventes: su solubilidad cambia según se varíe su temperatura o su presión. Así, se puede conseguir que en un momento dado sea un disolvente para ciertas sustancias y no lo sea un instante después. Esto facilita la recuperación de la sustancia que se ha disuelto.

Así se ha puesto de manifiesto que el modafinil presenta una solubilidad aceptable en el CO<sub>2</sub> como lo muestra la figura siguiente:



20 Seguidamente, se ha intentado pulverizar el principio activo disuelto sobre un soporte inerte de manera a tener gránulos constituidos por este soporte, en la superficie de los cuales habían sido absorbidas las partículas de modafinil obtenidas según el procedimiento antes citado. La granulometría de estas partículas, así como la forma cristalina de estas mismas partículas ha sido objeto de un profundo estudio.

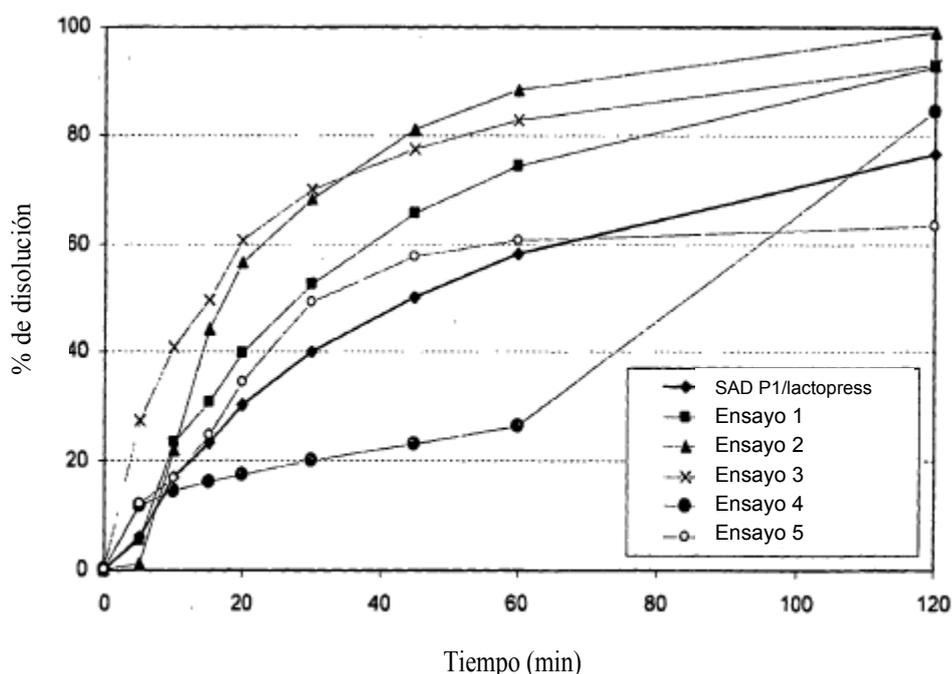
Se realizaron varios ensayos, primero utilizando lactosa anhidra como soporte.

Diferentes muestras se realizaron haciendo variar los parámetros: temperatura y presión de extracción, temperatura de pre-expansión, presión de expansión, porcentaje de CO<sub>2</sub> líquido.

5 Estudiando las formas cristalinas de los polvos obtenidos por análisis térmico diferencial o por difracción de los rayos X y comparando estos mismos datos con los de la bibliografía, se puede sacar la conclusión de que los perfiles son idénticos y corresponden a la lactosa anhidra y a la forma IV del modafinil racémico.

La disolución fue estudiada a continuación en HPLC, en cestas, 50 rpm; medio de disolución: HCl 0,1 N; temperatura del baño: 37°C; volumen: 450 ml; porción de ensayo equivalente a aproximadamente 50 mg de modafinil S; formulaciones dispuestas en cápsulas de gelatina blanda tamaño 000 (dos cápsulas).

10 Los resultados obtenidos aparecen en la figura siguiente:



Se observa un aumento *in vitro* de la disolución en comparación con la mezcla sola (SAD P1/lactopress).

A continuación, se modificaron diferentes parámetros:

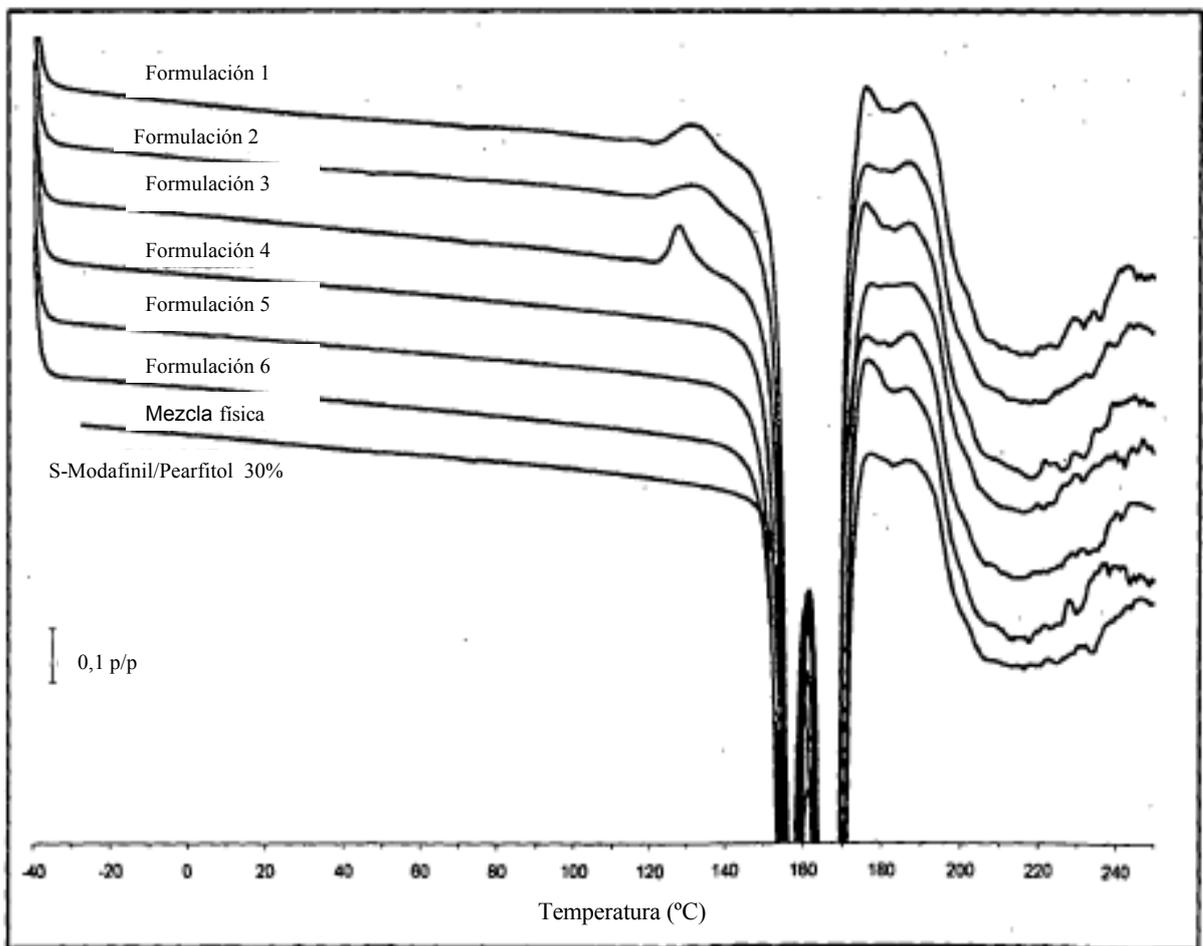
- 15
- cambio del soporte por manitol,
  - aumento de la tasa de carga hasta 30% de la carga de principio activo,
  - utilización de S modafinil
  - disolvente distinto al CO<sub>2</sub> especialmente el tetrafluoroetano, más específicamente el 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

20 La tabla siguiente recupera los resultados utilizando S modafinil y manitol en lugar de lactosa anhidra; además, la tasa de carga fue aumentada en aproximadamente 30%.

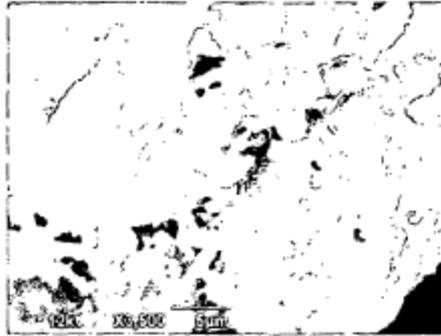
Ensayo	Cantidad de modafinil extraído (g)	Solubilidad (g/g)	Cantidad de formulación colectada (g)	Rendimiento de la colecta (%)	Tasa de carga teórica (%)
Formulaciones preparadas con CO <sub>2</sub> supercrítico					
Formulación 1	10,0	1.0.E-04	29,54	96	32,65
Formulación 2	9,5	9,3.E-05	29,40	98	31,52

Formulación 3	9,7	9,9.E-05	29,62	98	32,18
Formulaciones preparadas con tetrafluoroetano					
Formulación 4	11,4	2,5.E-04	28,81	86	31,38
Formulación 5	11,5	1,9.E-04	26,68	80	31,66
Formulación 6	11,5	2,7.E-04	30,36	91	34,27

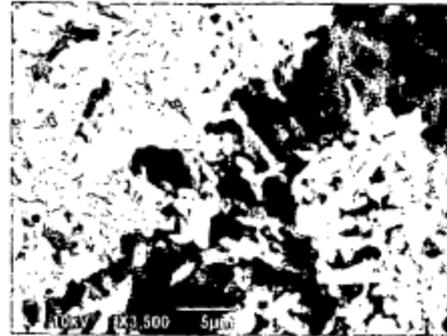
5 Las curvas siguientes ilustran la comparación de los perfiles DSC de las formulaciones de tipo S-modafinil/manitol, preparadas por los procedimientos CO<sub>2</sub> supercrítico o tetrafluoroetano, con la mezcla física de referencia. El modo operativo para obtener el modafinil que entra en estas formulaciones es el de la solicitud de patente internacional WO 2010/112702.



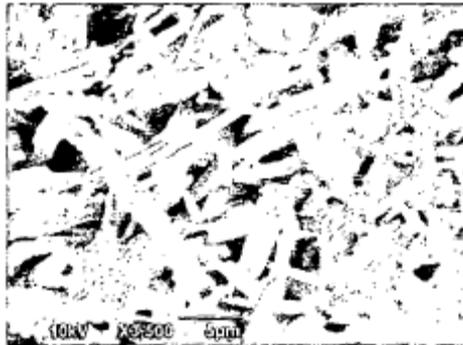
10 Se obtuvieron diferentes clichés de partículas de S modafinil con ayuda de un microscopio electrónico de barrido (MEB) a partir de formulaciones de S-Modafinil/manitol al 30%; estos clichés se han reproducido a continuación, habiéndose obtenido la muestra 2 con el CO<sub>2</sub> como disolvente supercrítico, y la muestra 4 con tetrafluoroetano.



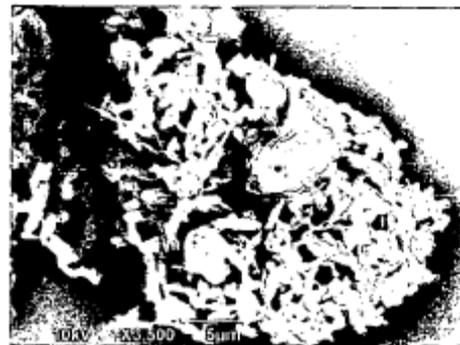
manitol (Pearlitol 2005D) (X3500)



Muestra 1 (x 3500)

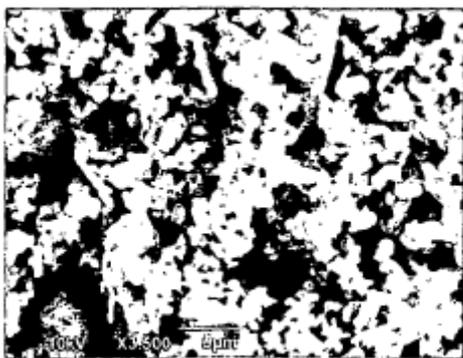


Muestra 2 (X 3500)

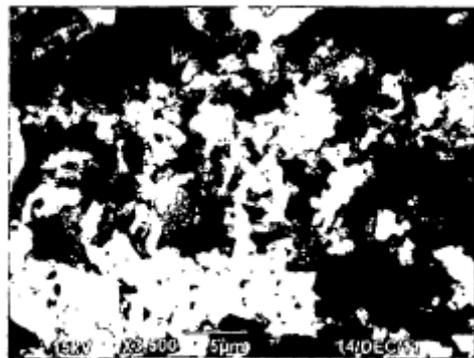


Muestra 3 (X 3500)

5

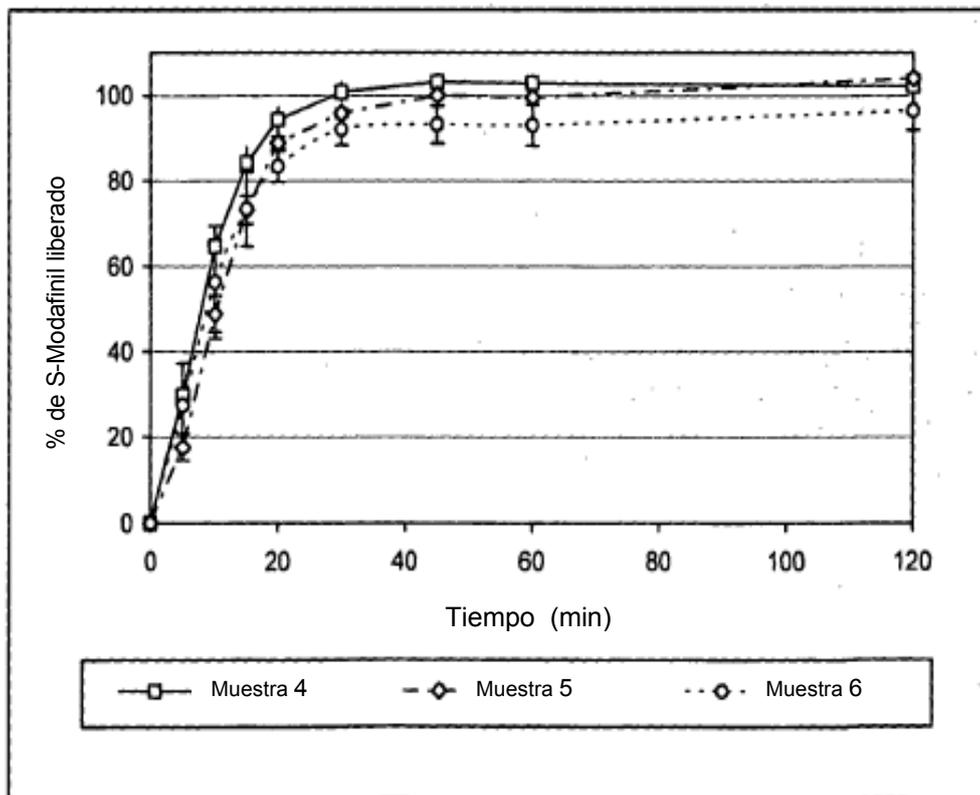
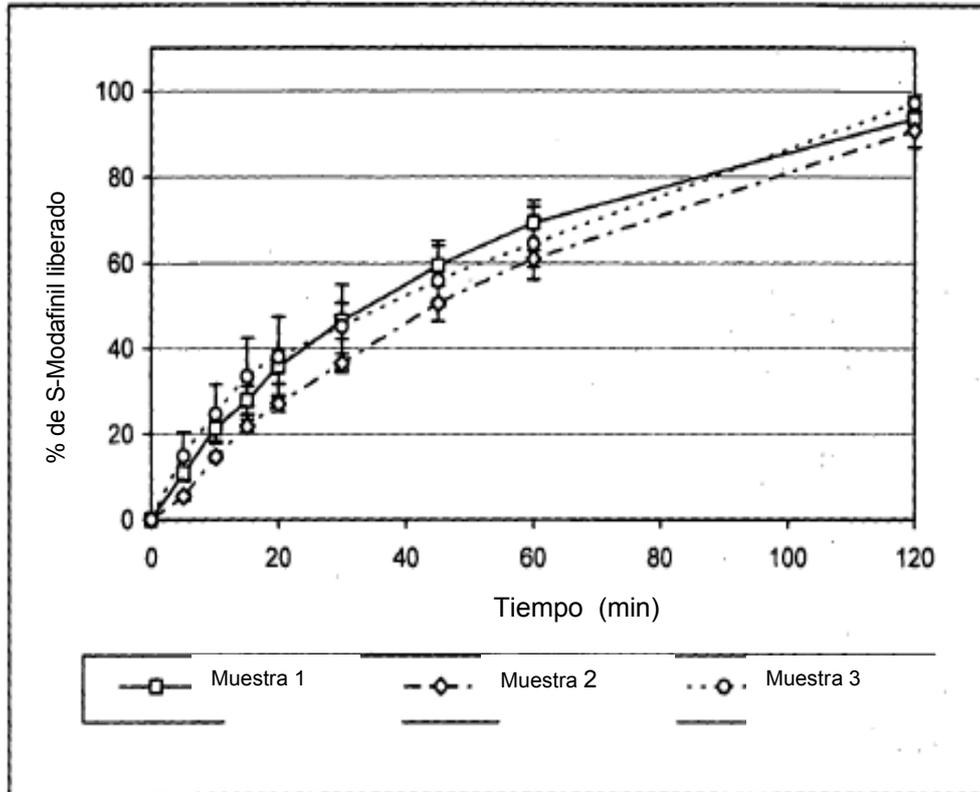


Muestra 4 (X 3500)



Muestra 5 (X 3500)

10 Las figuras siguientes ilustran sucesivamente la comparación de las cinéticas de disolución de las formulaciones al 30% de S-modafinil / manitol preparado por el procedimiento del CO2 supercrítico (medio HCl 0,1 N) – muestra 2 – y por el procedimiento que utiliza tetrafluoroetano – muestra 4.



Los resultados analíticos de las formulaciones confirman los resultados obtenidos durante los estudios precedentes, aunque el excipiente de captura haya sido modificado:

- preparación de formulaciones del mismo título con una buena eficacia de captura de las partículas de S-modafinil;
- 5 - los perfiles de DSC son similares a los perfiles de las formulaciones preparadas en las mismas condiciones operativas de las tandas precedentes;
- las observaciones en MEB de las formulaciones parecen indicar que el S modafinil está cristalizado en forma de partículas de tamaño del orden de micras;
- 10 - las cinéticas de disolución son reproducibles para los dos tipos de formulaciones y similares a los resultados obtenidos anteriormente. La velocidad de disolución de las formulaciones en CO<sub>2</sub> supercrítico es bastante lenta. Las formulaciones con tetrafluoroetano presentan un perfil de disolución muy rápido.

Los preparados obtenidos anteriormente fueron formulados de manera a obtener comprimidos dosificados a 2 mg de S modafinil, estando destinados estos comprimidos a ser administrados a ratas durante un estudio de farmacocinética.

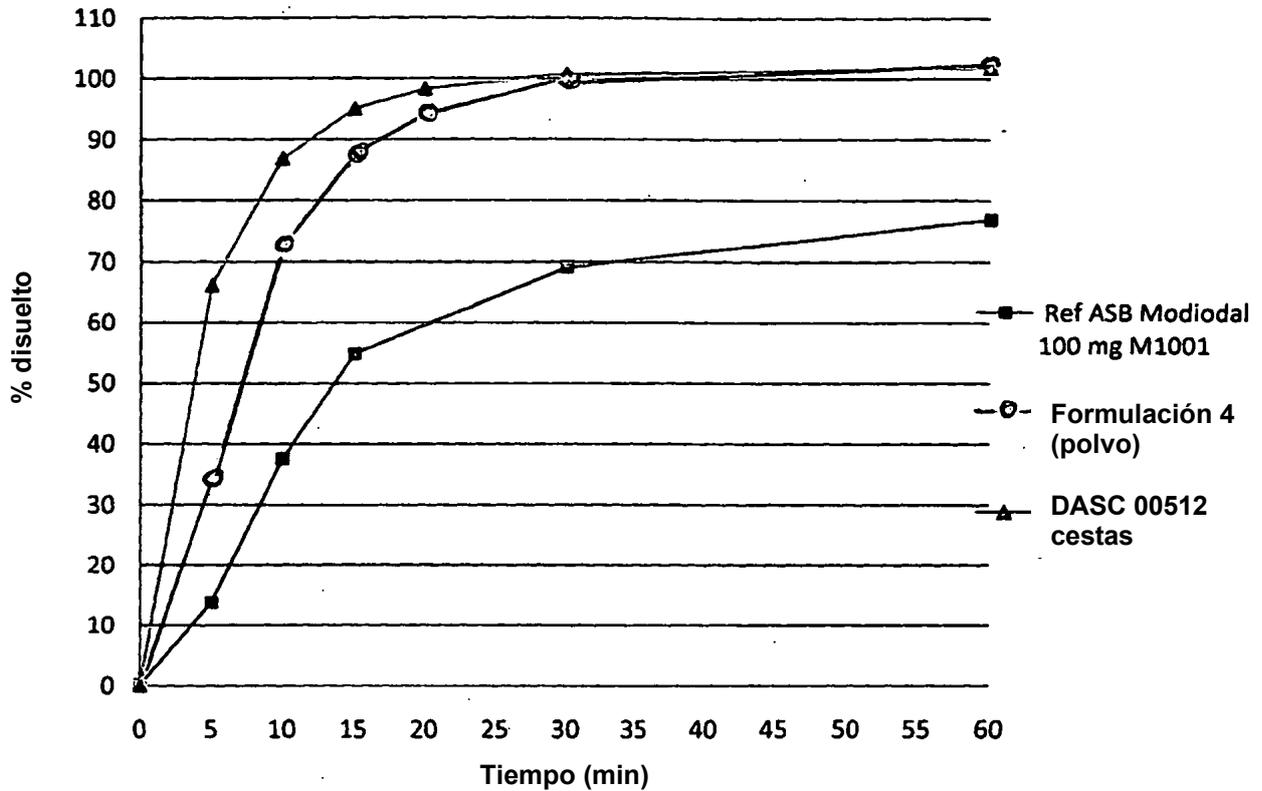
15 El procedimiento utilizado es el siguiente:

- después de pesar cada uno de los componentes, los excipientes se introducen sucesivamente por orden creciente ponderal en un mezclador;
- la mezcla se tamiza a continuación para eliminar los eventuales conglomerados;
- 20 - la mezcla obtenida se compacta a continuación, después se calibra sobre una rejilla con aberturas de 1,25 mm a 250 rpm;
- a continuación, se procede a la compresión en máquina de comprimir SVIAC.

Fórmula DASC00512:

<b>Materias primas</b>	<b>g</b>	<b>%</b>
Muestra 4	5,000	55,64
Aerosil 200	1,250	13,91
PVP XL	0,358	3,99
PVP K30	0,765	8,51
Pearlitol 400 DC	1,523	16,95
St de mg	0,090	1,00
<b>TOTAL</b>	<b>8,987</b>	<b>100,00</b>

25 Los resultados de disolución aparecen en la figura siguiente, en la cual se compara el Modiodal, la formulación 4 (polvo), y la muestra DASC 00512 (comprimidos con disolución en cestas).



La formulación de S modafinil obtenida según el procedimiento del fluido supercrítico confirma bien que ésta permite a la vez una liberación muy rápida (inferior a 1 hora) y un efecto de duración limitada (entre 3 y 4 horas): es esta doble característica lo que hace interesante la formulación según la presente invención.

- 5 Esta formulación consiste en gránulos que constituyen un soporte, por ejemplo de manitol o de lactosa anhidra, o cualquier otro soporte inerte sobre la superficie de los cuales han sido absorbidas las partículas de S modafinil obtenidas con ayuda de la tecnología del fluido supercrítico.

Ventajosamente, los comprimidos obtenidos a partir de esta formulación se dosificarán entre 25 a 200 mg de S modafinil, y aún más ventajosamente entre 50 y 100 mg.

- 10 La característica anteriormente citada permite utilizar estos comprimidos en cuanto el paciente tiene necesidad de una vigilancia incrementada a corto plazo, es decir muy rápidamente (menos de una hora) durante un breve periodo (3 a 4 horas por ejemplo).

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Procedimiento para la obtención de una composición farmacéutica caracterizado porque consiste en disolver el S modafinil en un fluido en estado supercrítico, luego, después de la expansión de dicho fluido, en recuperar dicho S modafinil haciendo que se absorba en superficie por un soporte inerte que se presenta en forma de gránulos.
- 2.** Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el fluido supercrítico es CO<sub>2</sub>.
- 3.** Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el fluido supercrítico es tetrafluoroetano.
- 4.** Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho soporte es manitol.
- 10 **5.** Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho soporte es lactosa anhidra.
- 6.** Composición farmacéutica obtenida según el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 7.** Composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque se presenta en forma oral.
- 15 **8.** Composición farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque dicha forma oral contiene de 25 a 200 mg de S modafinil.
- 9.** Composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque dicha forma oral contiene de 50 a 100 mg de S modafinil.
- 10.** Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada porque dicha forma oral es un comprimido.

20