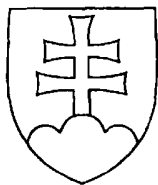


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **19. 12. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/256 681**
10/023 441
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **19. 12. 2000**
18. 12. 2001
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 12. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US01/49189**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/056915**

(11), (21) Číslo dokumentu:

901-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A61K 47/40,
A61K 31/165,
A61K 47/48

(71) Prihlasovateľ: **CEPHALON, INC., West Chester, PA, US;**

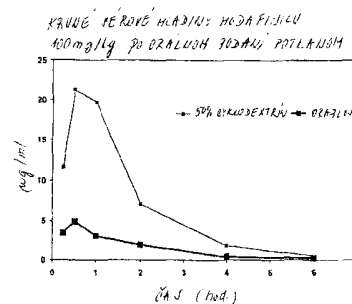
(72) Pôvodca: **Jacobs Martin J., West Chester, PA, US;**
Patel Piyush R., Wallingford, PA, US;

(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Zmesi modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu**

(57) Anotácia:

Uvádžajú sa zmesi modafinilovej zlúčeniny s cyklodextrínom, spôsoby ich použitia a ich kompozície spolu s komplexmi zahŕňajúcimi modafinilovú zlúčeninu a cyklodextrín, ktoré sú chuťovo maskované a vhodné na orálnu konzumáciu vo vodnom roztoku.



Zmesi modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka komplexov modafinilovej zlúčeniny s cyklodextrínom, spôsobu ich použitia a ich kompozícií. Konkrétne sa vynález týka komplexov obsahujúcich modafinilovú zlúčeninu a cyklodextrín vo vodnom roztoku, ktorý je vhodný na orálne podávanie.

Doterajší stav techniky

Modafinil ($C_{15}H_{15}NO_2S$) je 2-(benzhydrysulfinyl)acetamid a je známy aj ako 2-[(difenylnetyl)sulfinyl]acetamid.

Modafinil bol opísaný ako prezentujúci „neuropsychofarmakologické spektrum charakterizované prítomnosťou vzrušenia s hyperaktivitou a hypermotilitou; a absenciou stereotypie (s výnimkou vysokých dávok) a potenciáciou efektov apomorfínu a amfetamínu“ (patent USA č. 4,177,290; ďalej len „patent '290“, ktorý sa týmto celý zahŕňa odkazom). Jediné podanie modafinilu má za následok zvýšenú lokomotorickú aktivitu u myší a zvýšenú nočnú aktivitu u opíc. Duteil et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **1990**, 180, 49. Modafinil bol úspešne testovaný na ľuďoch na liečbu idiopatickej hypersomnie a narkolepsie. Bastuji et al., *Prog. Neuro-Psych. Biol. Psych.*, **1988**, 12, 695.

Boli publikované aj iné použitia modafinilu. Patent USA 5,180,745, ktorý sa týmto celý zahŕňa odkazom, uvádza použitie modafinilu na zabezpečenie neuroprotektívneho účinku u ľudí a najmä na liečbu Parkinsonovej choroby. Ľavotočivá forma modafinilu, t.j. (-)benzhydrysulfinylacetamid, môže mať potenciálne priaznivý účinok pri liečbe depresie, hypersomnie a Alzheimerovej choroby (patent USA 4,927,855, ktorý sa týmto celý zahŕňa odkazom). Európska publikovaná prihláška 547952 (zverejnená 23. júna 1993) uvádza použitie modafinilu ako prostriedku proti ischémii. Európska publikovaná prihláška 594507 (zverejnená 27. apríla 1994) uvádza použitie modafinilu na liečbu inkontinencie moču.

Prípravky modafinilu s definovanou veľkosťou tuhých častíc boli opísané v patente USA č. 5,618,845, ktorý sa týmto celý zahŕňa odkazom, a prípravky ľavotočivého izoméru

modafinilu boli opísané v patente USA č. 4,927,855. Heterocyklické deriváty modafinilu sú opísané v patentovej prihláške USA č. 60/204,789, ktorá sa týmto celá zahŕňa odkazom.

Modafinil bol schválený na použitie u ľudí v 100 mg a 200 mg tuhých jednotkových liekových formách v USA. Je tiež vhodné formulovať modafinil v kvapalných kompozíciách. Avšak formulácii modafinilu v kvapalných kompozíciách bráni nízka rozpustnosť a nepríjemná chuť modafinilovej zlúčeniny. Je žiaduce formulovať kompozície, ktoré účinne maskujú chuť modafinilovej zlúčeniny a poskytujú jej terapeuticky účinné množstvo. Zistilo sa, že tieto ciele možno dosiahnuť použitím komplexačného činidla, čím sa zlepšia farmakologické vlastnosti kompozícií modafinilovej zlúčeniny. Použitie cyklodextrínov umožňuje formuláciu modafinilovej zlúčeniny vo vodných roztokoch vhodných na orálne podávanie a zabezpečuje efektívnejšiu absorpciu liečiva telom.

Cyklodextríny (CD) sú známe a sú predmetom mnohých prehľadných článkov. Pozrite napríklad J. Szejtli, *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes* Budapest: Akademiai Kiado (1982); Loftsson, T., *Pharm. Technol. Eur.* **1999**, 11(10), 2032 a J. S. Pagington, *Chemistry in Britain*, **1987**, 5, 455-458. Pozostávajú z glukózových jednotiek spojených do kruhovej konfigurácie a konkrétnejšie ide o cyklické oligosacharidy pozostávajúce z α (1,4)-prepojených D-glukopyranozylových jednotiek. Cyklodextrínové molekuly majú v podstate toroidný alebo pampúchovitý tvar s vnútornou lipofilnou kavitou a hydrofóbnym exteriérom. Najbežnejšími cyklodextrínmi sú prírodne sa vyskytujúce α -, β - a γ - formy, ktoré pozostávajú zo 6, 7 a 8 glukopyranózových jednotiek, pričom príslušné kavity majú priemer 5,7 Å , 7,8 Å a 9,5 Å. Inklúzne komplexy sa tvoria, keď hosťovská molekula zapadne čiastočne alebo úplne do lipofilnej kavity cyklodextrínu. Hnacou silou pre tvorbu komplexu je vytlačenie molekúl vody hydrofóbnejšou hosťovskou molekulou. Stupeň a stabilita komplexácie závisí od toho, ako dobre hosťovská molekula alebo jej časti zapadajú do kavity cyklodextrínu. Vonkajšok cyklodextrínovej molekuly je hydrofilný, čo môže zlepšiť rozpustnosť komplexu vo vode a tým rozpustnosť hosťovskej molekuly.

Cyklodextrínové kompozície našli určité využitie vo farmaceutickom priemysle. Pozrite Uekama, K, et al., *CRC Critical Reviews in therapeutic Drug Carrier Systems*, **1987**, 3(1), 1-40; Duchene, D, et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **1986**, 12(11-13) 2193-2215.

Napríklad kompozície lieku Droloxifene v rôznych cyklodextrínoch sú opísané v patente USA č. 6,077,871. Solubilizácia ibuprofenu v cyklodextrínových roztokoch bola opísaná v rôznych patentoch vrátane patentov USA č. 5,024,997, 4,727,064 a 5,866,162. Kompozície lieku Pirprofen a cyklodextrínu boli publikované v patente USA č. 4 565 807. Roztok cyklodextrínu a modafinilu bol publikovaný v práci Rambert, F.A., et al. *Neuropsychopharmacology*, **1994**, 10(3S), Part 2, 169S. Udávalo sa, že 1 % a 2 % vodné roztoky hydroxypropyl- β -cyclodextrínu sa pripravovali na intracerebroventrikulárnu injekciu u potkanov. Tieto roztoky však boli pomerne zriedené, obsahovali nízku koncentráciu modafinilu a podávali sa priamou injekciou do mozgu a nie orálne.

Zatiaľ čo cyklodextríny majú farmaceutické aplikácie a používali sa na solubilizáciu alebo stabilizáciu mnohých zlúčenín, tieto použitia mali obmedzenejšiu aplikovateľnosť na terapeutické prostriedky a existuje mnoho zlúčenín, pre ktoré komplexácia s cyklodextrínom buď nie je možná, alebo prináša nevýhody, ktoré ju robia nevhodnou na farmaceutické použitie. Pozrite J. Szejtli, *Pharmaceutical Technology*, **1991**, 24-38; a patent USA č. 5,362,860. Biologická dostupnosť zmesi liečiva s cyklodextrínom je často nepredvídateľná a tvorba komplexov liečiva s cyklodextrínom často vedie k zníženiu biologickej dostupnosti liečiva. Pozrite T. Loftsson, *Pharmaceutical Technology*, **1999**, 12, 40-50; a Uekama, K, et al., *CRC Critical Reviews in therapeutic Drug Carrier Systems*, **1987**, 3(1), 1-40.

Vynálezcovia zistili, že zmesi modafinilovej zlúčeniny s cyklodextrínom zabezpečujú biologicky dostupné dodávanie modafinilovej zlúčeniny. Zatiaľ čo cyklodextríny môžu zvýšiť solubilizáciu liečiva, nemusí byť nutne priama korelácia so zvýšením biologickej dostupnosti liečiva, alebo konkrétne biologickej dostupnosti pri orálnom podaní. Mechanizmy pre absorpciu liečiv v týchto systémoch sú zložitejšie ako jednoduchá korelácia so solubilizačným profilom, čo dokazuje fakt, že tvorba komplexov liečivo- β -cyclodextrín často vedie k zníženej biologickej dostupnosti liečiva. Komplex samotný nemôže preniknúť membránovou bariérou, preto sa liečivo musí disociovať z komplexu pred prekonaním bariéry. Disociácia liečiva sa odráža na konštante stability rovnováhy liečivo – komplex. Konštanta stability, ktorá vo všeobecnosti vedie k tvorbe komplexu, môže viesť aj nadmernej labilite a predčasnému uvoľňovaniu liečiva, zatiaľ čo veľmi stabilné komplexy môžu viesť k spomalenému alebo neúplnému uvoľňovaniu

liečiva. Navyše vysoká koncentrácia cyklodextrínu alebo prítomnosť pomocných látok môže ďalej brániť disociácii komplexu a tým absorpcii liečiva.

Predložený vynález poskytuje komplexy modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu, najmä inklúzne komplexy, ktoré zabezpečujú zlepšenú rozpustnosť modafinilovej zlúčeniny pri farmaceuticky vhodných koncentráciách a ponúkajú zlepšené farmakologické vlastnosti. Zistilo sa, že také komplexy môžu poskytnúť biologickú dostupnosť modafinilovej zlúčeniny, najmä orálnu biologickú dostupnosť, ako aj účinne maskovať chuť modafinilovej zlúčeniny, čím sa získavajú chuťovo prijateľné kvapalné kompozície.

Podstata vynálezu

Cieľom predloženého vynálezu je poskytnúť komplexy modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu. Modafinilová zlúčenina za prítomnosti cyklodextrínu má rozpustnosť vo vode najmenej 10 mg/ml. Modafinilovou zlúčeninou je s výhodou modafinil, cyklodextrínom je β -cyklodextrín a komplexom je inklúzny komplex. V niektorých uskutočneniach môže byť komplex tuhý, alebo môže byť v roztoku.

Ďalším cieľom je poskytnúť komplexy modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu, kde je modafinilová zlúčenina biologicky dostupná pri orálnom podaní subjektu.

Ďalším cieľom vynálezu je poskytnúť kompozície modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu. Modafinilová zlúčenina za prítomnosti cyklodextrínu má rozpustnosť vo vode najmenej 10 mg/ml. Vo výhodných uskutočneniach sú kompozície farmaceuticky prijateľné a môžu ďalej obsahovať jednu alebo viacero farmaceuticky prijateľných pomocných látok. V ďalších výhodných uskutočneniach je modafinilovou zlúčeninou modafinil, cyklodextrínom je β -cyklodextrín a kompozície zahŕňajú komplex, s výhodou inklúzny komplex modafinilu a cyklodextrínu. V ďalšom výhodnom uskutočnení je kompozícia vodná a vhodná na orálnu konzumáciu.

Ďalším cieľom vynálezu je poskytnúť spôsob prípravy komplexu modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu kontaktovaním modafinilovej zlúčeniny s cyklodextrínom. V istých uskutočneniach sa komplex pripravuje vo vodnom prostredí. V istých výhodných

uskutočneniach komplex zahŕňa inklúzny komplex modafinilu a β -cyklodextrínu. V iných uskutočneniach je komplex vysušený a izolovaný vo forme tuhej látky.

Ďalším cieľom predloženého vynálezu je poskytnúť spôsob liečby choroby alebo poruchy podaním terapeuticky účinného množstva kompozície modafinilovej zlúčeniny cyklodextrínu subjektu s príslušnou potrebou. Kompozícia s výhodou zahŕňa inklúzny komplex modafinilu a cyklodextrínu a je vhodná na orálne podávanie.

Ďalším cieľom vynálezu je poskytnúť kompozíciu modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu, ktorá poskytuje aspoň 10 % zvýšenie krvnej sérovej hladiny u cicavcov v porovnaní s tuhou dávkou modafinilovej zlúčeniny bez cyklodextrínu. V istých výhodných uskutočneniach je kompozíciou roztok a s väčšou výhodou ide o vodný roztok. V ďalších výhodných uskutočneniach je modafinilovou zlúčeninou modafinil a subjektom je cicavec, s výhodou potkan alebo človek.

Ďalším cieľom predloženého vynálezu je poskytnúť kompozíciu modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu, ktorá poskytuje aspoň 25 % zvýšenie krvnej sérovej hladiny u cicavcov v priebehu prvej hodiny po podaní v porovnaní s tuhou dávkou modafinilovej zlúčeniny bez cyklodextrínu. V istých výhodných uskutočneniach je kompozíciou roztok a s väčšou výhodou ide o vodný roztok. V ďalších výhodných uskutočneniach je modafinilovou zlúčeninou modafinil a cicavcom je potkan alebo človek.

Ďalším cieľom vynálezu je poskytnúť kompozíciu modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu, kde modafinilová zlúčenina je chuťovo maskovaná. V istých výhodných uskutočneniach je kompozícia prijateľnej chuti a vhodná na orálne podanie cicavcovi, s výhodou človeku.

Ďalším cieľom je poskytnúť kompozíciu modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu, ktorá po orálnom podaní poskytuje v podstate krvný sérový profil podľa obrázka 1 u cicavca, s výhodou potkana alebo človeka.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obrázok 1 ukazuje krvné sérové profily 50 % roztoku cyklodextrínu a modafinilu a suspenzie prípravku Oraplus® s modafinilom po orálnom podaní potkanom podľa príkladu 3.

Podrobný opis vynálezu

Predložený vynález poskytuje zmesi modafinilovej zlúčeniny s cyklodextrínom a s výhodou modafinilová zlúčenina za prítomnosti cyklodextrínu má rozpustnosť vo vode najmenej 10 mg/ml. Jeden aspekt vynálezu sa týka komplexu modafinilovej zlúčeniny s cyklodextrínom a ďalší aspekt sa týka farmaceutických kompozícií modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu. Komplexom je s výhodou inklúzny komplex.

Pojem „komplex“ v tu používanom význame označuje spojenie molekúl tvorené nekovalentnými interakciami medzi molekulami. Toto je spravidla rovnovážny proces v roztoku a môže existovať aj v tuhom stave. Vo výhodnom uskutočnení je komplexom inklúzny komplex.

V tu používanom význame pojem „inklúzny komplex“ označuje akúkoľvek štruktúru, kde je hosťovská molekula buď čiastočne alebo úplne obsiahnutá v dutine hosťiteľskej makrocyclickej molekuly. V predloženom vynáleze je hosťovskou molekulou modafinilová zlúčenina a hosťiteľskou makrocyclickou molekulou je cyklodextrín.

V tu používanom význame „modafinilová zlúčenina“ a podobne označuje modafinil, jeho racemické zmesi, jednotlivé izoméry, kyselinové adičné soli, napríklad metabolickú kyselinu modafinilu, benzhydrylsulfinyloctové kyseliny a jeho sulfónové formy, hydroxylované formy, polymorfné formy, analógy, deriváty, kogenery a prekursor. Prekursor sú v danej oblasti techniky známe ako zlúčeniny, ktoré sa konvertujú na účinnú látku (modafinilovú zlúčeninu) v tele subjektu. Vo výhodných uskutočneniach je modafinilovou zlúčeninou modafinil.

Pojem „cyklodextrín“ v tu používanom význame označuje prírodné cyklodextríny, α -cyklodextrín, β -cyklodextrín a γ -cyklodextrín a ich príslušné deriváty. Cyklodextrín je s výhodou β -cyklodextrín, ktorý zahŕňa β -cyklodextrín a jeho deriváty. S väčšou výhodou

je cyklodextrínom β -cyklodextrín, hydroxypropyl- β -cyklodextrín a β -cyklodextrín sulfobutyléter.

V tu používanom význame „zmesi modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu“ označujú kombináciu modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu. Zmesi označujú buď komplex modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu alebo kompozíciu obsahujúcu modafinilovú zlúčeninu a cyklodextrín. V istých uskutočneniach zmesi zahŕňajú komplex modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu buď ako tuhú látku alebo v roztoku.

V tu používanom význame pojem „farmaceuticky prijateľný“ označuje tie zlúčeniny, látky, kompozície a/alebo liekové formy, ktoré sú v rozsahu zdravého lekárskeho úsudku vhodné na kontakt s tkanivami človeka a zvierat bez nadmernej toxicity, iritácie, alergickej reakcie alebo iných problematických komplikácií úmerných rozumnému pomeru prínos/riziko.

V tu používanom význame „terapeuticky účinné množstvo“ označuje množstvo, ktoré je účinné pri znižovaní, odstraňovaní, liečení, prevencii alebo kontrole symptómov tu opísaných chorôb a stavov. Pojem „kontrolovanie“ má označovať všetky procesy, kde môže dôjsť k spomaleniu, prerušeniu, pozastaveniu alebo zastaveniu postupu chorôb a stavov tu opísaných, ale nemusí nutne znamenať úplné odstránenie všetkých symptómov choroby a stavu a zahŕňa aj profylaktické pôsobenie.

V tu používanom význame „biologicky dostupné“ označuje tú časť podanej dávky, ktorá sa absorbuje do krvného riečiska a možno ju ľahko určiť technikami známymi v danej oblasti techniky, napríklad meraním krvnej sérovej hladiny zlúčeniny, a najmä výpočtom plochy pod krivkou v krvnom sérovom profile.

Pojem „subjekt“ v tu používanom význame označuje teplokrvného živočícha, napríklad cicavca, s výhodou človeka alebo dieťa, ktoré je postihnuté alebo má potenciál byť postihnuté jednou alebo viacerými chorobami a stavmi tu opísanými.

V tu používanom význame „jednotková dávka“ znamená jedinú dávku, ktorú možno podať pacientovi a s ktorou možno jednoducho manipulovať a baliť ju, ostáva ako

fyzikálne a chemicky stabilná jednotková dávka obsahujúca buď modafinilovú zlúčeninu alebo farmaceuticky prijateľnú kompozíciu obsahujúcu modafinilovú zlúčeninu.

V tu používanom význame „pomocné látky“ označujú látky, ktoré sa používajú pri formulácii farmaceutických kompozícií a samotné majú vo všeobecnosti malú alebo žiadnu terapeutickú hodnotu. Medzi typické pomocné látky patria antioxidanty, antibakteriálne prostriedky a iné konzervačné látky; chelačné prostriedky; tlmivé prostriedky; prostriedky upravujúce toxicitu; farbiace, chuťové a riediace prostriedky; emulgačné a suspenzné prostriedky; a iné látky bežne používané vo farmaceutických aplikáciách.

Pojem „približne“ v tu používanom význame označuje rozmedzie hodnôt $\pm 10\%$ od špecifikovanej hodnoty. Napríklad fráza „približne 20“ zahŕňa $\pm 10\%$ od 20, alebo od 18 do 22.

V prvom uskutočnení predložený vynález poskytuje komplex modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu a s výhodou komplex modafinilu a β -cyclodextrínu. Vo výhodnejšom uskutočnení je komplexom inklúzny komplex. Komplex alebo inklúzny komplex môže byť tuhý alebo v roztoku. Tuhý komplex možno podať priamo subjektu, alebo ho možno rekonštituovať vo vodnom prostredí. Tuhý komplex možno kontaktovať s vodným médiom in vitro, teda podrobiť predbežnému zriedeniu pred podaním subjektu, alebo in vivo, teda kontaktovať s vodným prostredím subjektu, napríklad v gastrointestinálnom trakte. Komplex môže byť prítomný aj v kvapalnom roztoku, s výhodou vodnom roztoku, a možno ho podávať priamo subjektu.

V ďalšom uskutočnení predložený vynález poskytuje kompozície obsahujúce modafinilovú zlúčeninu a cyklodextrín. Kompozícia je s výhodou farmaceuticky prijateľná a voliteľne ďalej obsahuje jednu alebo viacero farmaceuticky prijateľných pomocných látok. V ďalšom uskutočnení kompozície obsahujú komplex modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu. Komplexom je s výhodou inklúzny komplex. Okrem toho kompozícia môže byť tuhá alebo vo forme roztoku, s výhodou vodného roztoku.

V predloženom vynáleze možno použiť akýkoľvek cyklodextrín, ktorý zlepšuje rozpustnosť vo vode a/alebo zabezpečuje biologicky dostupné dodávanie modafinilovej

zlúčeniny. Výhodný cyklodextrín je taký, ktorý dáva komplex s modafinilovou zlúčeninou a s väčšou výhodou dáva inklúzny komplex. Cyklodextrín s výhodou umožňuje biologickú dostupnosť modafinilovej zlúčeniny a s väčšou výhodou umožňuje biologickú dostupnosť rovnakú alebo väčšiu ako tuhá tabletová forma. Podľa ďalšieho aspektu vhodný cyklodextrín chuťovo maskuje modafinilovú zlúčeninu.

Cyklodextríny podľa predloženého vynálezu môžu zahŕňať prírodne sa vyskytujúce cyklodextríny a ich deriváty. Prírodné cyklodextríny zahŕňajú α -cyklodextrín, β -cyklodextrín a γ -cyklodextrín, pričom výhodný je β -cyklodextrín. Deriváty sa spravidla pripravujú modifikovaním hydroxylových skupín nachádzajúcich sa na vonkajšej alebo hydrofilnej strane cyklodextrínu. Tieto modifikácie možno urobiť s cieľom zvýšiť rozpustnosť vo vode a stabilitu komplexu a môžu modifikovať fyzikálne charakteristiky komplexu vrátane tvorby a disociácie komplexu. Typy a stupeň modifikácie ako aj ich príprava sú všeobecne známe v danej oblasti techniky. Pozrite napríklad Szejtli, J., *Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes*, Akadémiai Kiadó: Budapešť, 1982; patent USA č. 5,024,998; patent USA č. 5,874,418 a patent USA č. 5,660,845, a tam obsiahnuté odkazy, ktoré všetky zdroje sa týmto zahŕňajú celé odkazom.

Ktorékoľvek z prírodných cyklodextrínov môžu byť derivatizované, pričom výhodné sú deriváty β -cyklodextrínu. Cyklodextrínové deriváty zahŕňajú alkylované cyklodextríny, s výhodou metyl-, dimetyl-, trimetyl- a etyl- β -cyklodextríny; hydroxyalkylované cyklodextríny, vrátane hydroxyetyl-, hydroxypropyl- a dihydroxypropyl- β -cyklodextrínu; etylkarboxymetyl cyklodextríny; sulfátové, sulfonátové a sulfoalkyl cyklodextríny, s výhodou β -cyklodextrín sulfát, β -cyklodextrín sulfonát a β -cyklodextrín sulfobutyléter; ako aj polymérne cyklodextríny. Ďalšie cyklodextrínové deriváty možno pripraviť substitúciou hydroxylových skupín sacharidmi, napríklad glukozyl- a maltózyl- β -cyklodextrín.

Výhodné cyklodextríny zahŕňajú prírodne sa vyskytujúce cyklodextríny, metyl- β -cyklodextrín, dimetyl- β -cyklodextrín, trimetyl- β -cyklodextrín, 2-hydroxymetyl- β -cyklodextrín, hydroxyetyl- β -cyklodextrín, 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrín, 3-hydroxypropyl- β -cyklodextrín, β -cyklodextrín sulfát, β -cyklodextrín sulfonát alebo β -cyklodextrín sulfobutyléter. Mnohé z nich sú komerčne dostupné od dodávateľov ako Aldrich Chemical

Company, Milwaukee Wisconsin a Wacker Chemicals, New Canaan, Connecticut. Výhodnejšie cyklodextríny zahŕňajú β -cyklodextrín, hydroxypropyl- β -cyklodextrín a β -cyklodextrín sulfobutyléter.

Výhodným cyklodextrínom je taký, ktorý zlepšuje vodnú rozpustnosť modafinilovej zlúčeniny 0,44 mg/ml a s väčšou výhodou umožňuje farmaceuticky užitočnú koncentráciu modafinilovej zlúčeniny. Vodná solubilizácia modafinilovej zlúčeniny je s výhodou najmenej približne 10 mg/ml a s väčšou výhodou najmenej 20 mg/ml. V istých uskutočneniach je rozpustnosť modafinilovej zlúčeniny od približne 10 alebo 20 do približne 100 mg/ml; s väčšou výhodou od približne 10 do približne 50 mg/ml. V iných uskutočneniach je rozpustnosť modafinilovej zlúčeniny od približne 20 do približne 50 mg/ml.

Rozpustnosť modafinilovej zlúčeniny vo vode možno zlepšiť tvorbou komplexu, s výhodou inklúzneho komplexu s cyklodextrínom. Stupeň komplexácie sa môže meniť a závisí od veľkosti liečiva, stupňa inklúzie, typu cyklodextrínu a koncentrácie cyklodextrínu. Molárny pomer inklúzných komplexov liečiva a cyklodextrínu sa môže meniť. Vynálezcovia zistili, že modafinil s cyklodextrínom má molárny pomer 1:1, teda jedna molekula liečiva zapadá do kavít jednej cyklodextrínovej molekuly. Predložený vynález uvažuje s molárnym pomerom cyklodextrínu k modafinilovej zlúčenine v intervale od približne 0,8:1 do 10:1, s výhodou od približne 1:1 do približne 3:1 a s najväčšou výhodou približne 1:1. Molárny pomer možno ľahko určiť prípravou nasýteného roztoku cyklodextrínu a primiešaním liečiva, aby sa vytvoril komplex. Komplex možno potom izolovať rôznymi tu opísanými spôsobmi a potom možno komplex analyzovať, aby sa určil príslušný pomer.

V danej oblasti techniky sú známe rôzne metódy na prípravu komplexov liečiva a cyklodextrínu vrátane roztokovej metódy, koprecipitačnej metódy, suspenznej metódy, metódy miesenia a metódy mletia. Pozrite T. Loftsson, *Pharmaceutical Technology*, 1999, 12, 41-50. V roztokovej metóde sa liečivo, buď ako tuhá látka alebo v roztoku, pridáva do roztoku obsahujúceho nadbytok cyklodextrínu. Je tiež možné pridať nadbytok liečiva do vodného roztoku cyklodextrínu. Zmes sa mieša a možno ju voliteľne aj zahrievať, kým sa nedosiahne rovnováha, čo môže trvať niekoľko hodín alebo niekoľko dní. Roztok

v rovnováhe sa potom prefiltruje alebo odstredí, čím sa získa číry roztok komplexu liečiva s cyklodextrínom. Číry roztok sa môže priamo podávať subjektu, alebo možno získať tuhý komplex odstránením vody odparením (napríklad sušením rozprašovaním), sublimáciou (napríklad lyofilizáciou) alebo sušiacimi prostriedkami známymi v danej oblasti techniky.

Tuhý komplex možno získať aj precipitačnou metódou. Cyklodextrínové komplexy sa často vyzrážajú pri ochladení roztoku. Inak sa na vyzrážanie tuhého komplexu použije rozpúšťadlo, v ktorom má komplex minimálnu rozpustnosť, spravidla organické rozpúšťadlo. Zrazenina obsahujúca komplex sa potom môže prefiltrovať alebo odstrediť, čím sa získa tuhý komplex liečiva s cyklodextrínom. Vo všeobecnosti menej účinnou metódou prípravy tuhej komplexnej zmesi je pomlieť suchú zmes liečiva a cyklodextrínu v zatavenej nádobe, ktorá sa potom jemne zahrieva na teplotu medzi 60 až 140 °C.

Ak je liečivo slabo rozpustné vo vode, možno použiť suspenznú metódu alebo metódu miesenia. Liečivo a cyklodextrín možno suspendovať vo vode za vzniku suspenzie, ktorá sa podobne mieša a/alebo zahrieva do rovnováhy. Komplex možno oddeliť filtráciou alebo odparením vody. Metóda miesenia je podobná suspenznej metóde, kedy sa liečivo a cyklodextrín zmiešajú s minimálnym množstvom vody za vzniku pasty. Komplex možno izolovať metódami podobnými vyššie diskutovaným.

Existujú rôzne fyzikálnochemické metódy na určenie tvorby inklúzneho komplexu v roztoku vrátane UV spektroskopie, cirkulárneho dichroizmu a fluorescenčnej spektroskopie. Aj nukleárna magnetická rezonancia a potenciometria môže ukázať komplexáciu. Tuhé cyklodextrínové komplexy možno študovať röntgenovou difraktometriou z prášku, diferenciálnou skenovacou kalorimetriou alebo termogravimetriou.

Vyššie uvedené metódy vo všeobecnosti využívajú nadbytok cyklodextrínu na minimalizovanie rovnováhy komplexu cyklodextrínu s liečivom. Množstvo cyklodextrínu v požadovanom prípravku priamo súvisí s množstvom požadovanej koncentrácie liečiva a molárnym pomerom cyklodextrínu a liečiva v komplexe. Vynálezcovia zistili, že modafinil spravidla tvorí komplex 1:1 s β -cyklodextrínom. Ako taký bude potom 2 % hydroxypropyl- β -cyklodextrínový („HP β CD“) roztok solubilizovať približne 4,4 mg/ml modafinilovej zlúčeniny. 20 % HP β CD roztok bude solubilizovať približne 39,5 mg/ml

modafinilu. 40 % HP β CD roztok solubilizuje približne 78,4 mg/ml modafinilu. Typický bod nasýtenia HP β CD vo vode je približne 50 %. Roztoky s viac ako približne 30 % HP β CD môžu tvoriť 1:1 inklúzny komplex s ekvivalentným množstvom modafinilu, ale vo všeobecnosti sa pri ochladení na teplotu miestnosti zakalia. Preto sa pri týchto vyšších koncentráciách cyklodextrínu spravidla používa menej ako 1 molárny ekvivalent modafinilu.

Zmesi modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu podľa predloženého vynálezu zahŕňajú modafinilové zlúčeniny, ktoré môže ľahko pripraviť odborník v danej oblasti pomocou konvenčných metód. Metódy na prípravu modafinilu a rôznych derivátov sú uvedené v patente USA č. 4,177,290 a metódy na prípravu iných modafinilových zlúčenín sú uvedené v patente USA č. 4,927,855, 5,719,168 a v patentovej prihláške USA č. 60/204,789.

Terapeuticky účinné množstvo zmesi modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu možno podať na liečbu choroby alebo poruchy. Zmesi možno použiť najmä na liečbu ospalosti, napríklad nadmernej dennej ospalosti spojenej s narkolepsiou alebo ospalosti spojenej so spánkovými apnoe, únavy, Parkinsonovej choroby, mozgovej ischémie, mŕtvice, spánkových apnoe, porúch príjmu potravy, ľahkej mozgovej dysfunkcie spojenej s hyperaktivitou, kognitívnej dysfunkcie alebo únavy, napríklad únavy vyplývajúcej z roztrúsenej sklerózy; a na podporu bdlosti, stimuláciu apetitu alebo stimuláciu priberania na váhe.

V istých uskutočneniach zmesi modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu obsahujú aspoň jednu jednotkovú dávku modafinilovej zlúčeniny. V istých výhodnejších uskutočneniach zmesi obsahujú jednu jednotkovú dávku modafinilu. Výhodné denné dávky modafinilu sa pohybujú od asi 0,01 do 100 mg/kg telesnej hmotnosti. Denné dávky pre ľudí sa vo všeobecnosti pohybujú od asi 0,1 do asi 2 000 mg. Jednotkové rozmedzie dávok je od asi 1 do asi 500 mg podávané raz až štyrikrát denne a s ešte väčšou výhodou od asi 10 mg do asi 400 mg raz až dvakrát denne. V istých výhodných uskutočneniach je jednotková dávka 100 alebo 200 mg. V iných výhodných uskutočneniach je jednotková dávka taká, ktorá je potrebná na dosiahnutie krvnej sérovej hladiny približne 0,05 až 30 μ g/ml a s väčšou výhodou približne 1 až približne 20 μ g/ml u subjektu.

V iných uskutočneniach môže pridanie cyklodextrínu zlepšiť biologickú dostupnosť modafinilovej zlúčeniny. Modafinilová zlúčenina je s výhodou biologicky dostupná pri orálnom podaní. Biologickú dostupnosť modafinilovej zlúčeniny možno merať sledovaním krvnej sérovej hladiny modafinilovej zlúčeniny u subjektu v priebehu času. Tuhá tabletová forma modafinilovej zlúčeniny sa používa ako báza pre porovnanie. V istom uskutočnení zmesi modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu poskytujú pri podaní subjektu v podstate profil krvnej sérovej hladiny zobrazený na obrázku 1. Akýkoľvek profil krvnej sérovej hladiny v podstate zodpovedá obrázku 1, ak profil spadá do $\pm 15\%$ buď 50% cyklodextrín-modafinilovej krivky z obrázka 1, alebo krvných sérových koncentrácií modafinilu pri 0,25, 0,5, 1, 2, 4 a 6 h podľa tabuľky 2. Profil krvnej sérovej hladiny sa s výhodou získa po podaní ľuďom alebo potkanom.

V iných uskutočneniach zmesi modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu poskytujú aspoň 25% nárast v krvnej sérovej hladine v porovnaní s tuhou dávkou modafinilovej zlúčeniny. Zmesi modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu poskytujú konkrétne približne $25 - 500\%$ zvýšenie, s výhodou približne $25 - 200\%$ zvýšenie a s väčšou výhodou $25 - 100\%$ zvýšenie v krvných sérových hladinách v priebehu času. V istých uskutočneniach sa profil krvnej sérovej hladiny získal po podaní ľuďom alebo potkanom. Komplex modafinilovej zlúčeniny s cyklodextrínom je s výhodou v roztoku.

Okrem toho zmesi modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu môžu poskytnúť ostré zvýšenie modafinilovej zlúčeniny v krvnom sére v priebehu prvej hodiny po podaní. V istých uskutočneniach zmesi modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu poskytujú aspoň 50% nárast v krvnej sérovej hladine v prvej hodine po podaní v porovnaní s tuhou dávkou modafinilu. Zvýšenie sa konkrétne pohybuje od približne 50 do 400% , s výhodou od približne 50 do 200% a s väčšou výhodou $50 - 100\%$ zvýšenie v krvných sérových hladinách v priebehu prvej hodiny po podaní v porovnaní s tuhou dávkou modafinilu. V istých uskutočneniach sa profil krvnej sérovej hladiny získa po podaní ľuďom alebo potkanom. Komplex modafinilovej zlúčeniny s cyklodextrínom je s výhodou v roztoku.

V ďalšom uskutočnení cyklodextríny maskujú horkú chuť modafinilovej zlúčeniny, čím robia modafinilovú zlúčeninu chuťovo prijateľnejšou. Modafinilové zlúčeniny v granulovanej forme alebo v roztoku majú horkú kovovú chuť, čo ich robí menej

vhodnými na orálne podávanie. Kompozície podľa predloženého vynálezu obsahujú modafinilovú zlúčeninu a cyklodextrín, pričom modafinilová zlúčenina je účinne chuťovo maskovaná. Modafinilová zlúčenina je s výhodou komplexovaná s cyklodextrínom. V istých uskutočneniach je chuťovo maskovanou kompozíciou roztok, s výhodou vodný roztok. V iných uskutočneniach je chuťovo maskovanou kompozíciou tuhá látka. V istých výhodných uskutočneniach má modafinilová zlúčenina za prítomnosti cyklodextrínu koncentráciu najmenej 10 mg/ml a s väčšou výhodou má koncentráciu najmenej 20 mg/ml.

V ďalšom uskutočnení predložený vynález poskytuje zmesi modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu, ktoré sú vhodné na orálne alebo parenterálne podávanie subjektu. Výhodný režim podania je orálny a zahŕňa požitie vo forme kvapalnej kompozície, napríklad roztoku, sirupu alebo elixíru; alebo ako tuhej látky, napríklad tablety, kapsuly alebo prášku alebo granulovanej formy na priame podanie alebo na rekonštitúciu vo vodnom roztoku.

V istých uskutočneniach sú zmesi obsiahnuté v kapsule. Vodné zmesi sú vo všeobecnosti obsiahnuté najmä v tvrdých kapsulách obsahujúcich želatínu, hydroxypropylmetylcelulózu („celulózu“) alebo škrob, zatiaľ čo vo všeobecnosti sú tuhé alebo prevažne nevodné zmesi vo všeobecnosti obsiahnuté v mäkkých želatínových kapsulách. V iných uskutočneniach sú zmesi v sirupe alebo elixíre. Sirupy spravidla obsahujú 85 % sacharózy vo vode a elixíry spravidla obsahujú približne 25 % alkoholu. Sirupy a elixíry voliteľne ďalej obsahujú sladidlá a príchute ako aj iné pomocné látky známe v danej oblasti techniky.

Kompozície môžu byť pripravené aj v zmesi s dodatočnými farmaceuticky prijateľnými pomocnými látkami kvôli ďalšiemu zlepšeniu účinného terapeutického použitia. Pomocné látky môžu zahŕňať lipidy, napríklad tie, ktoré sú užitočné na zmenu veľkosti častíc; antibakteriálne prostriedky ako benzylalkohol alebo metylparabén; antioxidanty ako kyselina askorbová, siričitán sodný, a estery mastných kyselín a kyseliny askorbovej, napríklad askorbyl palmitát; chelačné prostriedky ako kyselina etyléndiamíntetraoctová; tlmivé prostriedky ako acetáty, citráty alebo fosfáty a prostriedky upravujúce tonicitu, napríklad chlorid sodný alebo dextróza; spojivá, napríklad rôzne

škroby a celulózy, agar, arabská guma a fragantová guma; mazivá, napríklad mastenec, stearan horečnatý alebo vápenatý alebo kremičitan hlinitý; alebo iné pomocné látky, napríklad príchuť, sladidlá a farbivá. Iné vhodné pomocné látky, vhodné pre svoju formu, môže ľahko určiť odborník v danej oblasti a môžu ďalej zahŕňať tie, ktoré sú uvedené v monografii *The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Ed.*; The Pharmaceutical Press, Londýn, 1994.

Materiály, metódy a príklady tu uvedené sú mienené ako ilustrácia a nie sú myslené ako obmedzenie rozsahu alebo obsahu vynálezu. Všetky technické a vedecké pojmy, pokiaľ nie sú definované inak, majú svoj význam uznávaný v danej oblasti.

Príklady uskutočnenia vynálezu

A. Materiály:

Všetky materiály v nasledujúcich príkladoch sú komerčne dostupné, alebo ich môže ľahko pripraviť odborník v danej oblasti známymi alebo ľahko dostupnými metódami z literatúry. Hydroxypropyl- β -cyklodextrín bol kúpený ako C* Cavitron 82005 od firmy Cerestar USA, Inc., Hammond, Indiana. Chuť maskujúci prostriedok, Bell Bitter Blocker, bol kúpený od firmy Bell Flavors and Fragrances, Northbrook, Illinois. Sladidlo, Pharmsweet powder, bolo kúpené od firmy Crompton and Knowles, Mahwah, New Jersey. Rozpúšťadlá boli čistoty USP/NF alebo čistejšie.

B. Metódy:

1. HPLC meranie koncentrácií modafinilu

Nasledujúcu metódu HPLC možno použiť na meranie obsahu modafinilovej zlúčeniny v kompozíciách. Prefiltrujte roztok nasýtený modafinilovou zlúčeninou cez 1,2 μ m striekačkový filter. Nariedte 10 μ l číreho roztoku do 1 ml s 990 μ l dimetylsulfoxidu (čistota Fischer Certified ACS). Vezmite 10 μ l zriedeného roztoku na HPLC analýzu s nasledujúcimi reprezentatívnymi podmienkami kolóny:

Prietok: 1,2 ml/min

Kolóna: ODS, 4,6 x 20 mm, teplota kolóny: 30 °C

Mobilná fáza: 80 % (65 % acetonitrilu/35 % 1M fosfátového tlmivého roztoku) 20 % vody

Čas analýzy: 5 minút

Vlnová dĺžka: 222 nanometrov

Koncentráciu možno vypočítať porovnaním plochy so štandardom modafinilovej zlúčeniny pri 0,4 mg/ml s vhodným zriedením.

2. Metóda merania krvnej hladiny u potkanov po podaní roztokov modafinilu

Dospelé samce potkanov Sprague-Dawley sa nechali hladovať cez noc pred podaním. Každý prípravok bol podaný potkanom žalúdočnou sondou, pričom dávka modafinilovej zlúčeniny bude 100 mg/kg pri objeme dávky 3,3 ml/kg. Krv sa odoberala z laterálnej chvostovej žily 0,25, 0,5, 1, 2, 4 a 6 hodín po dávke. Krv sa odložila na mokrý ľad a odstredila sa pri 13 000 ot./min v priebehu 10 minút. Supernatant (plazma) sa oddelila a zmrazila na suchom ľade a uloží sa pri -70 °C až do analýzy. Krvné sérové hladiny modafinilovej zlúčeniny v týchto experimentoch sa merali pomocou LC/MS.

Príklad 1: Príprava modafinilu vo vodnom 50 % hydroxypropyl- β -cyklodextrínovom roztoku

Roztok hydroxypropyl- β -cyklodextrínu (3,53 gramov) v 3,54 gramoch vody sa miešal so zahrievaním na 60 – 70 °C, čím sa získal číry, mierne viskózný roztok. Do tohto roztoku sa naraz pridal modafinil (veľmi jemne mletý, 0,1815 gramov) a miešal sa, kým sa nerozpustila všetka tuhá látka. Ochladením na laboratórnu teplotu sa získal objem približne 6 ml bez tvorby zrazeniny a s koncentráciou modafinilu približne 30 mg/ml.

Príklad 2: Sirupové prípravky zmesí modafinilu a HP β CD

Nasledujúce prípravky sa pripravili skombinovaním nižšie uvedených zložiek a zahriatím roztoku na 65 – 70 °C. Prípravky sú po ochladení na laboratórnu teplotu číre.

Tabuľka 1:

Príklady sirupových prípravkov modafinilu a HP β CD

Príklad	Zložky	Množstvo [g]
2-A	1) Modafinil	0,38
	2) 70 % maltitol	8,38
	3) 40 % hm. vod. C [*] Cavitron 82005	35,32
2-B	1) Modafinil	0,11
	2) 85% maltitol	2,72
	3) 50% hm. vod. C [*] Cavitron 82005	9,39
	4) Bell Bitter Blocker	0,36
	5) Pharmasweet powder	0,01
2-C	1) Modafinil	0,10
	2) 50% hm. vod. C [*] Cavitron 82005	7,97
	3) Sacharóza	2,36
	4) 67 % hm. vod. sacharózový sirup	2,12
	5) Sacharín, sodná soľ	0,08
	6) Pharmasweet powder	0,01
2-D	1) Modafinil	0,10
	2) 50% hm. vod. C [*] Cavitron 82005	8,53
	3) 67 % hm. vod. sacharózový sirup	0,40
	4) Kukuričný sirup	2,77
	5) Pharmasweet powder	0,01

Príklad 3: Krvné sérové hladiny modafinilu u potkanov

Krvné sérové hladiny modafinilu u potkanov po podaní kompozícií z príkladu 1 sú uvedené nižšie v tabuľke 2. Kompozícia Oraplus[®] má napodobňovať biologickú dostupnosť tuhého modafinilu dávkovaného orálne, napríklad ako tableta, ale bez problému podávania tablety potkanovi. Oraplus[®] je orálne suspenzačné vehikulum, ktoré je komerčne dostupné (Paddock Laboratories, Minneapolis, USA) a primárne pozostáva z čistenej vody, mikrokryštalickej celulózy, natrium karboxymetylcelulózy, xantánovej

gumy, karagénanu, kyseliny citrónovej a fosforečnanu sodného (ako tlmivých látok), simethicone (odpeňovač) a sorbanu draselného a metylparabénu (konzervačné látky).

Tabuľka 2:

Krvné sérové hladiny modafinilu u potkanov

Roztoky modafinilu	Príklad 1	Oraplus
ČAS (h)		
0,25	11,65	3,4
0,5	21,3	4,9
1	19,7	3,0
2	7,1	1,9
4	1,8	0,4
6	0,5	0,2

Tieto dáta sú znázornené graficky na obrázku 1.

Ako bude zrejmé odborníkom, vo svetle vyššie uvedených poznatkov sú možné mnohé modifikácie a variácie predloženého vynálezu. Preto sa rozumie, že v rámci rozsahu pripojených nárokov možno vynález praktizovať inak, ako je tu špecificky opísané, a rozsah vynálezu má zahŕňať všetky také variácie.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

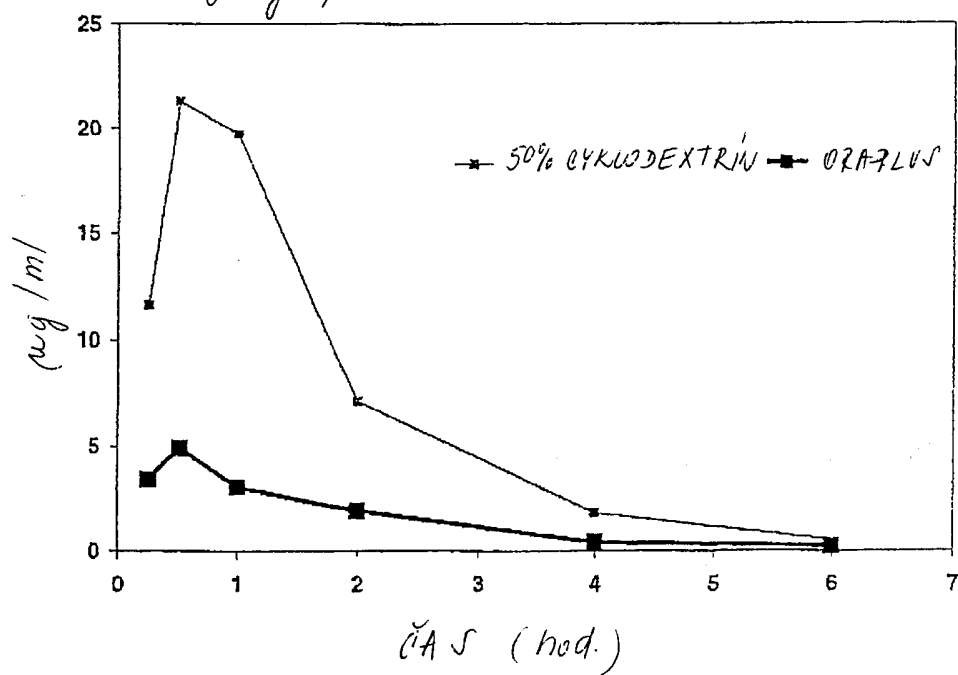
1. Komplex modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu.
2. Komplex podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že modafinilová zlúčenina má rozpustnosť vo vode najmenej 10 mg/ml.
3. Komplex podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že komplexom je inklúzny komplex.
4. Komplex podľa nároku 3, vyznačujúci sa tým, že modafinilovou zlúčeninou je modafinil a cyklodextrínom je β -cyklodextrín.
5. Komplex podľa nároku 3, vyznačujúci sa tým, že cyklodextrínom je α -cyklodextrín, β -cyklodextrín, γ -cyklodextrín, dimetyl- β -cyklodextrín, trimetyl- β -cyklodextrín, 2-hydroxymetyl- β -cyklodextrín, 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrín, 3-hydroxypropyl- β -cyklodextrín, β -cyklodextrín sulfát, β -cyklodextrín sulfonát alebo β -cyklodextrín sulfobutyléter.
6. Komplex podľa nároku 5, vyznačujúci sa tým, že cyklodextrínom je 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrín.
7. Komplex podľa nároku 2, vyznačujúci sa tým, že molárny pomer cyklodextrínu k modafinilovej zlúčenine je od približne 10:1 do približne 0,8:1.
8. Komplex podľa nároku 7, vyznačujúci sa tým, že molárny pomer cyklodextrínu k modafinilovej zlúčenine je približne 1:1.
9. Komplex podľa nároku 2, vyznačujúci sa tým, že modafinilová zlúčenina má rozpustnosť vo vode najmenej 20 mg/ml.
10. Komplex podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že komplex je v roztoku.
11. Komplex podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že komplex je tuhá látka.
12. Komplex modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu, vyznačujúci sa tým, že modafinilová zlúčenina je biologicky dostupná pri orálnom podaní subjektu.

13. Kompozícia, vyznačujúca sa tým, že zahŕňa modafinilovú zlúčeninu a cyklodextrín.
14. Kompozícia podľa nároku 13, vyznačujúca sa tým, že modafinilová zlúčenina má rozpustnosť vo vode najmenej 10 mg/ml.
15. Kompozícia podľa nároku 13, vyznačujúca sa tým, že komplex je farmaceuticky prijateľný.
16. Kompozícia podľa nároku 15, vyznačujúca sa tým, že ďalej zahŕňa jednu alebo viacero farmaceuticky prijateľných pomocných látok.
17. Kompozícia podľa nároku 15, vyznačujúca sa tým, že modafinilovou zlúčeninou je modafinil a cyklodextrínom je β -cyklodextrín.
18. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 15, vyznačujúca sa tým, že modafinil a cyklodextrín tvoria inklúzny komplex.
19. Kompozícia podľa nároku 18, vyznačujúca sa tým, že inklúzny komplex je v roztoku.
20. Kompozícia podľa nároku 18, vyznačujúca sa tým, že inklúzny komplex je tuhá látka.
21. Kompozícia podľa nároku 14, vyznačujúca sa tým, že modafinilová zlúčenina má rozpustnosť vo vode najmenej 20 mg/ml.
22. Kompozícia podľa nároku 13, vyznačujúca sa tým, že molárny pomer cyklodextrínu k modafinilovej zlúčenine je od približne 10:1 do približne 0,8:1.
23. Komplex podľa nároku 22, vyznačujúci sa tým, že molárny pomer cyklodextrínu k modafinilovej zlúčenine je približne 1:1.
24. Kompozícia podľa nároku 13, vyznačujúca sa tým, že obsahuje jednu alebo viacero jednotkových dávok modafinilu.
25. Kompozícia podľa nároku 24, vyznačujúca sa tým, že obsahuje jednu jednotkovú dávku modafinilu.

26. Kompozícia podľa nároku 25, vyznačujúca sa tým, že jednotková dávka je 200 mg modafinilu.
27. Kompozícia podľa nároku 25, vyznačujúca sa tým, že jednotková dávka je 100 mg modafinilu.
28. Farmaceutická kompozícia zahŕňajúca modafinilovú zlúčeninu a cyklodextrín vyznačujúca sa tým, že kompozícia je vodná a vhodná na orálnu konzumáciu.
29. Spôsob prípravy komplexu modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa kontaktovanie modafinilovej zlúčeniny s cyklodextrínom vo vodnom prostredí.
30. Spôsob podľa nároku 29, vyznačujúci sa tým, že kompozícia zahŕňa inklúzny komplex modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu.
31. Spôsob podľa nároku 29, vyznačujúci sa tým, že komplex je vysušený a izolovaný ako tuhá látka.
32. Spôsob liečby choroby alebo poruchy u subjektu, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa podanie terapeuticky účinného množstva kompozície modafinilovej zlúčeniny a cyklodextrínu subjektu.
33. Spôsob podľa nároku 32, vyznačujúci sa tým, že kompozícia sa podáva na liečbu ospalosti, únavy, Parkinsonovej choroby, cerebrálnej ischemie, mŕtvice, spánkových apnoe, porúch príjmu potravy, ľahkej mozgovej dysfunkcie spojennej s hyperaktivitou, kognitívnej dysfunkcie alebo únavy; a na podporu bdlosti, stimuláciu apetítu alebo stimuláciu priberania na váhe.
34. Spôsob podľa nároku 32, vyznačujúci sa tým, že kompozícia sa podáva orálne.
35. Kompozícia podľa nároku 13, vyznačujúca sa tým, že poskytuje aspoň 25 % nárast v krvnej sérovej hladine modafinilovej zlúčeniny u cicavca v porovnaní s tuhou dávkou modafinilovej zlúčeniny.

36. Kompozícia podľa nároku 35, vyznačujúca sa tým, že cicavcom je človek alebo potkan.
37. Kompozícia podľa nároku 35, vyznačujúca sa tým, že je roztokom.
38. Kompozícia podľa nároku 13, vyznačujúca sa tým, že poskytuje aspoň 50 % nárast v krvnej sérovej hladine modafinilovej zlúčeniny u cicavca v priebehu prvej hodiny po podaní v porovnaní s tuhou dávkou modafinilovej zlúčeniny.
39. Kompozícia podľa nároku 38, vyznačujúca sa tým, že cicavcom je človek alebo potkan.
40. Kompozícia podľa nároku 38, vyznačujúca sa tým, že je roztokom.
41. Kompozícia zahŕňajúca modafinilovú zlúčeninu a cyklodextrín, vyznačujúca sa tým, že modafinilová zlúčenina je chuťovo maskovaná.
42. Kompozícia podľa nároku 41 vyznačujúca sa tým, že modafinilovou zlúčeninou je modafinil a cyklodextrínom je β -cyklodextrín.
43. Kompozícia podľa nároku 41, vyznačujúca sa tým, že modafinilová zlúčenina je prítomná v koncentrácii najmenej 10 mg/ml.
44. Kompozícia podľa nároku 13, vyznačujúca sa tým, že je to tuhá látka vo forme tablety alebo kapsuly.
45. Kompozícia podľa nároku 13 alebo 41, vyznačujúca sa tým, že kompozíciou je sirup alebo elixír.
46. Kompozícia podľa nároku 13, vyznačujúca sa tým, že modafinilovou zlúčeninou je modafinil a cyklodextrínom je hydroxypropyl- β -cyklodextrín.
47. Kompozícia podľa nároku 46, vyznačujúca sa tým, že zahŕňa modafinil vo vodnom 50 % hydroxypropyl- β -cyklodextrínovom roztoku.
48. Kompozícia podľa nároku 13, vyznačujúca sa tým, že má v podstate krvný sérový profil z obrázka 1.

KRVNÉ SÉROVÉ HLADINY MODAFINILU
100 mg/kg PO ORÁLNOU PODANÍ POTLAČENOM



OBR. 1