

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2003-1878**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A 61 K 47/40

A 61 K 31/165

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.12.2001**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.12.2000 18.12.2001**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/256681 2001/023441**  
(33) Země priority: **US US**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.10.2004**  
**(Věstník č. 10/2004)**  
(86) PCT číslo: **PCT/US2001/049189**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/056915**

(71) Přihlašovatel:

CEPHALON, INC., West Chester, PA, US

(72) Původce:

Jacobs Martin J., West Chester, PA, US

Patel Piyush R., Wallingford, PA, US

(74) Zástupce:

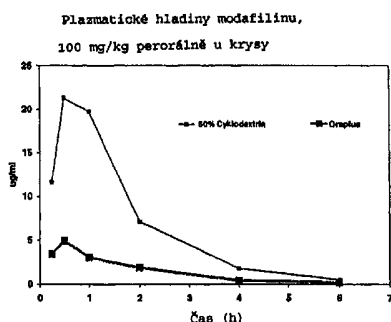
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Směsi modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu**

(57) Anotace:

Směs modafinilové sloučeniny s cyklodextrinem, způsoby jejich použití a přípravky, které je obsahují, se popisují spolu s komplexy obsahujícími modafinilovou sloučeninu a cyklodextrin, jejichž chuť je maskovaná a jsou vhodné pro perorální použití ve vodném roztoku.



Směsi modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu

### Oblast techniky

Tento vynález se týká komplexů modafinilové sloučeniny s cyklodextrinem, způsobu jejich použití a prostředků, které je obsahují. Zejména se tento vynález týká komplexů obsahujících modafinilovou sloučeninu a cyklodextrin ve vodném roztoku, který je vhodný pro perorální podávání.

### Dosavadní stav techniky

Modafinil ( $C_{15}H_{15}NO_2S$ ), je 2-(benzhydrylsulfinyl)-acetamid a nazývá se též 2-[(difenylmethyl)sulfinyl]acetamid.

Popisuje se, že modafinil vykazuje "neuropsychofarmakologické spektrum charakterizované excitací s hyperaktivitou a hypermotilitou, bez stereotypie (kromě vysokých dávek) a bez posilování účinků apomorfinu a amfetaminu" (U.S. patent č. 4 177 290, dále pouze "patent č. '290", který se zde zahrnuje v celku formou odkazu). Jednotlivé podání modafinilu vede ke zvýšené pohybové aktivitě u myší a ke zvýšené noční aktivitě u opic. Duteil a kol., *Eur. J. Pharmacol.*, **180**, 49 (1990). Modafinil vykazuje úspěšné výsledky zkoušek u lidí při léčení idiopatické hypersomnie a narkolepsie. Bastuji a kol., *Prog. Neuro-Psych. Biol. Psych.*, **12**, 695 (1998).

Popisují se další použití modafinilu. U.S. patent č. 5 180 745, který se zde zahrnuje jako celek formou odkazu, popisuje použití modafinilu pro zajištění neuroprotektivních účinků u lidí a zejména pro léčení Parkinsonovy choroby. Levotočivá forma modafinilu, to jest (-)-benzhydrylsulfinyl-

acetamid, může být prospěšná při léčení deprese, hypersomnie a Alzheimerovy choroby (U.S. patent č. 4 927 855, který se zde zahrnuje jako celek formou odkazu). Publikace evropské patentové přihlášky č. 547952 (uveřejněná 23. června, 1993) popisuje použití modafinilu jako prostředku proti ischemii. Publikace evropské patentové přihlášky č. 594507 (uveřejněná 27. dubna, 1994) popisuje použití modafinilu pro léčení inkontinence moči.

Způsoby přípravy modafinilové sloučeniny o definovaném rozměru částic popisuje U.S. patent č. 5 618 845, který se zde zahrnuje jako celek formou odkazu, a způsoby přípravy levotočivého isomeru modafinilu popisuje U. S. patent č. 4 927 855. Heterocyklické deriváty modafinilu se popisují v U.S. patentové přihlášce č. 60/204 789, která se zde zahrnuje jako celek formou odkazu.

Modafinil byl schválen pro použití u lidí v U.S.A. v jednotkových dávkových formách tuhé látky 100 mg a 200 mg. Je též vhodné formulovat modafinil do kapalných směsí. Avšak formulace modafinilu v kapalných směsích je ztížena nízkou rozpustností a nepříjemnou chutí modafinilové sloučeniny. Je vhodné formulovat směsi tak, aby účinně maskovaly chuť modafinilové sloučeniny při zajištění stejného terapeuticky účinného množství. Zjišťuje se, že použití komplexotvorného činidla může dosáhnout těchto cílů a tím zlepšit farmakologické vlastnosti směsí modafinilových sloučenin. Použití cyklodextrinů umožňuje formulaci modafinilové sloučeniny ve vodných roztocích vhodných pro perorální podávání a zajišťuje účinnější absorpci léku v těle.

Cyklodextriny ("CD") jsou dobře známy a jsou předmětem mnoha přehledných článků. Viz například, J. Szejtli,

*Cyclodextrins and Inclusion Complexes*, Budapest: Akademiai Kiado (1982), T. Loftsson, *Pharm. Technol. Eur.* 11, (10) 2032, (1999) and J. S. Pagington, *Chemistry in Britain*, 5, 455-458 (1987). Obsahují glukosové jednotky spojené v kruhovém uspořádání a konkrétněji představují cyklické oligosacharidy skládající se z  $\alpha$ -(1,4)-připojených D-glukopyranosylových jednotek. Molekuly cyklodextrinu mají v podstatě tvar prstence či ořechu s vnitřní lipofilní dutinou a hydrofobní vnější částí. Nejběžnější cyklodextriny jsou v přirozených formách  $\alpha$ ,  $\beta$  a gama, které obsahují 6, 7 respektive 8 glukopyranosových jednotek a jejich příslušné dutiny mají průměry 0,57 nm, 0,78 nm a 0,95 nm. Jestliže se hostující molekuly částečně či úplně hodí do lipofilní dutiny cyklodextrinu, vznikají inkluzní komplexy. Hnací silou tvorby komplexu je vytěsnění molekul vody hydrofobnější hostující molekulou. Stupeň a stabilita tvorby komplexu závisí na tom, jak dobře se hodí hostující molekula nebo její část do dutiny cyklodextrinu. Vnější část cyklodextrinové molekuly je hydrofilní, což může zvyšovat rozpustnost komplexu ve vodě a tím i rozpustnost hostující molekuly.

Kompozice cyklodextrinu nacházejí některá svá použití ve farmaceutickém průmyslu. Viz. K. Uekama a kol. *CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 3, 1-40 (1987), D. Duchene a kol., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12 (11-13), 2193-2215 (1986). Například se popisují kompozice Droloxifenu v různých cyklodextrinech v U. S. patentu č. 6 077 871. Solubilizace ibuprofenu v cyklodextrinových roztocích se popisuje v různých patentech včetně U. S. patentu č. 5 024 997, U. S. patentu č. 4 727 064 a U. S. patentu č. 5 866 162. Kompozice pirprofenu a cyklodextrinu se popisují v U. S. patentu č. 4 565 807. Roztok cyklodextrinu a modafinilu popisují F. A. Rambert a kol. *Neuropsychopharmacology*, 10

(3S), část 2, 169S (1994). Popisuje se příprava 1% a 2% vodného roztoku hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrinu pro intracerebroventrikulární injekce u krys. Avšak tyto roztoky jsou relativně zředěné, obsahují nízkou koncentraci modafinilu a podávají se přímo do mozku a nikoliv perorálně.

I když cyklodextriny mají farmaceutické aplikace a používají se pro solubilizaci či stabilizaci mnoha sloučenin, mají dosud omezenou použitelnost v terapeutických prostředcích a je řada sloučenin, se kterými je tvorba komplexu s cyklodextrinem buď nemožná nebo spojená s nevýhodami, takže jejich použití ve farmacii je nevhodné. Viz J. Szejtli, *Pharmaceutical Technology*, 24-38 (1991) a U. S. patent č. 5 362 860. Zejména biologická dostupnost směsi lék/cyklodextrin je často nepředvídatelná a tvorba komplexů lék/cyklodextrin vede často ke snížené biologické dostupnosti léku. Viz. T. Loftsson, *Pharmaceutical Technology*, 12, 40-50 (1999), a K. Uekama a kol., *CRS Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 3 (1), 1-40 (1987).

Původci tohoto vynálezu zjišťují, že směsi modafinilová sloučenina/cyklodextrin zajišťují biologicky dostupnou dodávku modafinilové sloučeniny. I když cyklodextriny mohou zvyšovat solubilizaci léku, není nezbytně nutná přímá korelace se zvýšenou biologickou dostupností léku nebo zejména s biologickou dostupností při perorálním podávání. Mechanismy absorpce léků v těchto systémech jsou složitější, než je jednoduchá korelace se solubilizačním profilem, jak ukazuje skutečnost, že tvorba komplexů lék/ $\beta$ -cyklodextrin často vede ke snížené biologické dostupnosti léku. Samotný komplex nemůže pronikat bariérou membrány, takže lék se musí před průchodem bariérou z komplexu odštěpit. Disociaci léku odráží rovnovážná konstanta stability systému lék/komplex.

Konstanta stability, která obecně vede ke tvorbě komplexu, může též vést k nadměrné labilitě a k předčasnému uvolňování léku, zatímco velice stabilní komplexy mohou poskytovat retardované či neúplné uvolňování léku. Dále může vysoká koncentrace cyklodextrinu či přítomnost pomocných látek navíc bránit disociaci komplexu a tím absorpci léku.

Tento vynález poskytuje komplexy modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu, zejména inkluzní komplexy, které zajišťují zvýšenou rozpustnost modafinilové sloučeniny ve vodě při farmaceuticky použitelných koncentracích a nabízí zlepšené farmakologické vlastnosti. Zjišťuje se, že tyto komplexy mohou poskytovat biologickou dostupnost modafinilové sloučeniny, zejména perorální biologickou dostupnost, stejně tak jako účinné maskování chuti modafinilové sloučeniny, čímž poskytují chuťově přijatelné kapalně směsi.

#### Podstata vynálezu

Jedním předmětem tohoto vynálezu je poskytovat komplexy modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu. Přednostně má modafinilová sloučenina za přítomnosti cyklodextrinu rozpustnost ve vodě alespoň 10 mg/ml. Přednostně je modafinilovou sloučeninou modafinil, cyklodextrinem je  $\beta$ -cyklodextrin a komplexem je inkluzní komplex. V určitých ztělesněních může být komplex tuhý nebo může být ve formě roztoku.

Dalším předmětem je poskytnout komplexy modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu, ve kterých je modafinilová sloučenina biologicky dostupná při perorálním podávání subjektu.

Dalším předmětem tohoto vynálezu je poskytovat směsi

modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu. Přednostně má modafinilová sloučenina za přítomnosti cyklodextrinu rozpustnost ve vodě alespoň 10 mg/ml. V preferovaných ztělesněních jsou prostředky farmaceuticky přijatelné a mohou dále obsahovat jednu či více farmaceuticky přijatelných látek. V dalších preferovaných ztělesněních je modafinilovou sloučeninou modafinil, cyklodextrinem je  $\beta$ -cyklodextrin a sloučeniny obsahují komplex, přednostně inkluzní komplex modafinilu a cyklodextrinu. V dalším preferovaném ztělesnění je směs vodná a je vhodná pro perorální použití.

Dalším předmětem tohoto vynálezu je poskytnutí přípravy komplexu modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu uvedením modafinilové sloučeniny do styku s cyklodextrinem. V určitých ztělesněních se komplex připraví ve vodném prostředí. V určitých preferovaných ztělesněních tento komplex představuje inkluzní komplex modafinilu  $\beta$ -cyklodextrinu. V dalších ztělesněních je tento komplex vysušený a izolovaný ve formě tuhé látky.

Dalším předmětem tohoto vynálezu je poskytnutí způsobu léčení onemocnění či poruchy podáváním pacientovi, který potřebuje tuto léčbu, terapeuticky účinného množství směsi modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu. Přednostně tato směs obsahuje modafinilovou sloučeninu a cyklodextrin. Přednostně tato směs obsahuje inkluzní komplex modafinilu a cyklodextrinu a je vhodná pro perorální podávání.

Dalším předmětem tohoto vynálezu je poskytnutí směsi modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu, který zajišťuje alespoň 10% zvýšení hladiny v krevním séru savců vzhledem k dávce modafinilové sloučeniny podávané v tuhém stavu bez cyklodextrinu. V určitých preferovaných ztělesněních je touto

směsí roztok a v preferovanějších případech je tímto roztokem vodný roztok. V dalších preferovaných ztělesněních je modafinilovou sloučeninou modafinil a pacientem je savec, přednostně krysa nebo člověk.

Dalším předmětem tohoto vynálezu je poskytnutí směsi modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu, který zajišťuje alespoň 25% zvýšení hladiny v krevním séru savců vzhledem k dávce modafinilové sloučeniny podávané v tuhém stavu bez cyklodextrinu. V určitých preferovaných ztělesněních je touto směsí roztok a v preferovanějších případech je tímto roztokem vodný roztok. V dalších preferovaných ztělesněních je modafinilovou sloučeninou modafinil a pacientem je savec, přednostně krysa nebo člověk.

Ještě dalším předmětem vynálezu je poskytnutí směsi modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu, ve které je maskovaná chuť modafinilové sloučeniny. V určitých preferovaných ztělesněních je tato směs chuťově přijatelná a vhodná pro perorální podávání u savce, přednostně u člověka.

Ještě dalším předmětem je poskytnutí směsi modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu, která při perorálním podávání poskytuje v podstatě profil v krevním séru podle obrázku 1 u savce, přednostně u krysy či člověka.

#### Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 znázorňuje profily v krevním séru 50% roztoku cyklodextrin/modafinil a suspenze modafinilu Oraplus<sup>R</sup> při perorálním podávání krysám podle příkladu 3.

Následuje podrobný popis vynálezu.

Tento vynález poskytuje směsi modafinilové sloučeniny

s cyklodextrinem a přednostně má modafinilová sloučenina za přítomnosti cyklodextrinu rozpustnost ve vodě alespoň 10 mg/ml. Jeden aspekt tohoto vynálezu zahrnuje komplex modafinilová sloučenina/cyklodextrin a další aspekt zahrnuje farmaceutické směsi komplexu modafinilová sloučenina/cyklodextrin. Přednostně je tímto komplexem inkluzní komplex.

Pojem "komplex", jak se zde používá, se týká spojení molekul vytvořeného nekovalentními interakcemi mezi molekulami. To je obvykle rovnovážný proces v roztoku a může též existovat v tuhém stavu. V jednom preferovaném ztělesnění je tímto komplexem inkluzní komplex.

Pojem "inkluzní komplex", jak se zde používá, se týká kterékoliv struktury, ve které je hostující molekula buď částečně nebo úplně uzavřená v dutině hostitelské makrocyclické molekuly. V tomto vynálezu je hostující molekulou modafinilová sloučenina, přednostně modafinil a hostitelskou makrocyclickou molekulou je cyklodextrin.

Pojem "některá modafinilová sloučenina" nebo "modafinilová sloučenina" a podobně se týká modafinilu, jeho racemických směsí, jednotlivých isomerů, kyselých adičních solí, jako je metabolická kyselina modafinilu, benzhydrylsulfinyloctové kyseliny a jeho sulfonových forem, hydroxylovaných forem, polymorfních forem, analogů, derivátů, kogerických sloučenin a lékových prekurzorů. Lékové prekurzory jsou známy v oboru jako sloučeniny, které se převádějí na účinnou složku (modafinilovou sloučeninu) v těle pacienta. V preferovaných ztělesněních je touto modafinilovou sloučeninou modafinil.

Pojem "cyklodextrin", jak se zde používá, se týká přirozených cyklodextrinů,  $\alpha$ -cyklodextrinu,  $\beta$ -cyklodextrinu a

gama-cykloextrinu a jejich příslušných derivátů. Přednostně je tímto cykloextrinem  $\beta$ -cykloextrin, který zahrnuje  $\beta$ -cykloextrin a jeho deriváty. Přednostněji je tímto cykloextrinem  $\beta$ -cykloextrin, hydroxypropyl- $\beta$ -cykloextrin a  $\beta$ -cykloextrin(sulfobutyl)ether.

Pojem "směsi modafinilová sloučenina/cykloextrin" se týká kombinace modafinilové sloučeniny a cykloextrinu. Zejména se směsi týkají buď komplexu modafinilové sloučeniny a cykloextrinu nebo směsí obsahujících modafinilovou sloučeninu a cykloextrin. V určitých ztělesněních tyto směsi obsahují komplex modafinilová sloučenina/cykloextrin buď ve formě tuhé látky nebo ve formě roztoků.

Pojem "farmaceuticky přijatelný" se týká těch sloučenin, látek, směsí a/nebo dávkových forem, které jsou v rámci zdravého lékařského posouzení vhodné pro styk s lidskými a zvířecími tkáněmi bez nadměrné toxicity, iritace, alergické odpovědi či jiných problémových komplikací v souladu s rozumným poměrem prospěch/riziko.

Pojem "terapeuticky účinné množství", jak se zde používá, se týká množství, které je účinné při snižování, eliminaci, léčení, prevenci či potlačování příznaků onemocnění a stavů, které se zde popisují. Pojem "potlačování" se uvažuje tak, že se týká všech procesů, při kterých může dojít ke zpomalení, přerušení, pozdržení či zastavení progresu onemocnění a stavů, které se zde popisují, avšak nemusí nezbytně znamenat úplnou eliminaci veškerých příznaků onemocnění a stavu a zamýšlí se tím způsobem, že zahrnuje profylaktickou léčbu.

Pojem "biologicky dostupný", jak se zde uvažuje, se

29.12.03

týká podílu podávané dávky, která se absorbuje v krevním řečišti a může se snadno stanovit způsoby známými v oboru, jako je například měření hladiny sloučeniny v krevním séru a zejména výpočet plochy pod křivkou v profilu krevního séra.

Pojem "pacient" jak se zde používá, označuje teplo-krevního živočicha, jako je savec, přednostně člověk nebo dítě, postiženého nebo potenciálně postiženého jednou či více z chorob a stavů, které se zde popisují.

Pojem "jednotková dávka", jak se zde používá, znamená jednotlivou dávku, kterou lze podávat pacientovi a se kterou lze snadno zacházet a lze ji snadno balit, přičemž zůstává fyzikálně a chemicky stabilní dávkovou jednotkou obsahující buď modafinilovou sloučeninu nebo farmaceuticky přijatelnou směs obsahující modafinilovou sloučeninu.

Pojem "pomocné látky" se týká látek používaných při formulaci farmaceutických směsí, které samy o sobě obecně mají pouze malou nebo nemají žádnou terapeutickou hodnotu. Obvykle pomocné látky zahrnují antioxidanty, antibakteriální prostředky a další konzervační látky, chelatotvorné prostředky, pufrovací prostředky, prostředky pro úpravu toxicity, barviva, příchutě a zředovací prostředky, emulgační a suspenzační prostředky a další látky běžně užívané ve farmaceutických aplikacích.

Pojem "zhruba" se týká rozmezí hodnot  $\pm 10\%$  určené hodnoty. Například věta "zhruba 20" zahrnuje  $\pm 10\%$  z 20 neboli od 18 do 22.

V jednom preferovaném ztělesnění poskytuje tento vynález komplex modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu a

přednostně komplex modafinilové sloučeniny a  $\beta$ -cyklodextrinu. V jednom preferovanějším ztělesnění je tímto komplexem inkluzní komplex. Tento komplex nebo inkluzní komplex může být ve formě tuhé látky nebo v roztoku. Komplex ve formě tuhé látky lze podávat přímo pacientovi nebo se může rozpustit ve vodném prostředí. Tuhý komplex lze uvést do kontaktu s vodným prostředím *in vitro*, to jest předchozím zředěním před podáním pacientovi, nebo *in vivo*, to jest může se uvést do kontaktu s vodným prostředím pacienta, jako je tomu v trávicím a zažívacím traktu. Tento komplex může být též ve formě kapalného roztoku, přednostně vodného roztoku a může se podávat přímo pacientovi.

V dalším ztělesnění poskytuje tento vynález směsi obsahující modafinilovou sloučeninu a cyklodextrin. Přednostně je tato směs farmaceuticky přijatelná a případně dále obsahuje jednu či více farmaceuticky přijatelných pomocných látek. V dalším ztělesnění tyto směsi obsahují komplex modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu. Přednostně je tímto komplexem inkluzní komplex. Dále může být tato směs tuhá látka nebo roztok, přednostně vodný roztok.

Kterýkoliv cyklodextrin zlepšující rozpustnost ve vodě a/nebo zajišťující biologicky dostupnou dodávku modafinilové sloučeniny lze použít podle tohoto vynálezu. Preferovaný cyklodextrin je takový, který poskytuje komplex s modafinilovou sloučeninou a v preferovanějších případech poskytuje inkluzní komplex. Přednostně cyklodextrin umožňuje biologickou dostupnost modafinilové sloučeniny a přednostněji umožňuje biologickou dostupnost stejnou nebo vyšší, než je dostupnost při použití tuhé formy tablety. V dalším aspektu vhodný cyklodextrin chuťově maskuje modafinilovou sloučeninu.

Cyklodextriny podle tohoto vynálezu mohou zahrnovat

přirozené cyklodextriny a jejich deriváty. Přirozené cyklodextriny zahrnují  $\alpha$ -cyklodextrin,  $\beta$ -cyklodextrin a  $\gamma$ -cyklodextrin, mezi kterými se preferuje  $\beta$ -cyklodextrin. Deriváty se obvykle připravují modifikací hydroxylových skupin na vnější či hydrofilní straně cyklodextrinu. Tyto modifikace lze provádět pro zvyšování rozpustnosti ve vodě a stability komplexu a mohou pozměňovat fyzikální charakteristiky komplexu včetně tvorby a disociace komplexu. Typy a stupeň modifikace, stejně tak jako jejich příprava, jsou dobře známé z oboru. Viz například J.Szejtli *Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes*, Akadémiai Kiadó: Budapest, 1982, U. S. patent č. 5 024 998, U.S. patent č. 5 874 418 a U. S. patent č. 5 660 845 a odkazy, které se v nich citují. Všechny tyto práce se zde zahrnují jako celek.

Kterékoliv z přirozených cyklodextrinů lze derivatizovat a preferují se deriváty  $\beta$ -cyklodextrinu. Cyklodextrinové deriváty zahrnují alkylované cyklodextriny, přednostně methyl-, dimethyl-, trimethyl- a ethyl- $\beta$ -cyklodextriny, hydroxyalkylované cyklodextriny včetně hydroxyethyl-, hydroxypropyl- a dihydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrinu, ethylkarboxymethylcyklodextriny, sulfát, sulfonát a sulfoalkylcyklodextriny, přednostně  $\beta$ -cyklodextrinsulfát,  $\beta$ -cyklodextrin-sulfonát a  $\beta$ -cyklodextrin(sulfobutyl)ether, stejně tak jako polymerní cyklodextriny. Další cyklodextrinové deriváty lze připravit substitucí hydroxylových skupin sacharidy, jako je glukosyl- a maltosyl- $\beta$ -cyklodextrin.

Preferované cyklodextriny zahrnují přirozené cyklodextriny, methyl- $\beta$ -cyklodextrin, dimethyl- $\beta$ -cyklodextrin, trimethyl- $\beta$ -cyklodextrin, 2-hydroxymethyl- $\beta$ -cyklodextrin, 2-hydroxyethyl- $\beta$ -cyklodextrin, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrin, 3-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrin,  $\beta$ -cyklodextrin-

-sulfát,  $\beta$ -cyklodextrin-sulfonát nebo  $\beta$ -cyklodextrin-(sulfobutyl)ether. Mnohé z nich jsou komerčně dostupné od dodavatelů, jako je Aldrich Chemical Company, Milwaukee Wisconsin and Wacker Chemicals, New Canaan, Connecticut. Preferovanější cyklodextriny zahrnují  $\beta$ -cyklodextrin, hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrin a  $\beta$ -cyklodextrin(sulfobutyl)-ether.

Preferovaný cyklodextrin je takový, který zlepšuje rozpustnost ve vodě modafinilové sloučeniny 0,44 mg/ml, a přednostněji umožňuje obdržení farmaceuticky použitelné koncentrace modafinilové sloučeniny. Přednostně je vodná solubilizace modafinilové sloučeniny alespoň zhruba 10 mg/ml a přednostněji alespoň 20 mg/ml. V určitých ztělesněních je rozpustnost modafinilové sloučeniny od zhruba 10 nebo 20 do zhruba 100 mg/ml, přednostněji od zhruba 10 do zhruba 50 mg/ml. V dalších ztělesněních je rozpustnost modafinilové sloučeniny od zhruba 20 do zhruba 50 mg/ml.

Vodnou rozpustnost modafinilové sloučeniny lze zvýšit tvorbou komplexu, přednostně inkluzního komplexu, s cyklodextrinem. Stupeň tvorby komplexu se může měnit a závisí na rozměru molekuly léku, stupni inkluze, typu cyklodextrinu a koncentraci cyklodextrinu. Molární poměr inkluzních komplexů lék/cyklodextrin se může měnit. Původci tohoto vynálezu zjišťují, že komplex modafinil/cyklodextrin má molární poměr 1:1, to jest jedna molekula léku se hodí do dutiny jedné cyklodextrinové molekuly. Tento vynález uvažuje, že molární poměr cyklodextrinu k modafinilové sloučenině je v rozmezí od zhruba 0,8:1 do 10:1, přednostně od zhruba 1:1 do zhruba 3:1 a nejlépe zhruba 1:1. Tento molární poměr lze snadno stanovit přípravou nasyceného roztoku cyklodextrinu a smísením léku pro vytvoření komplexu. Tento komplex lze

oddělit různými způsoby, které se zde popisují a může se analyzovat pro zjištění správného poměru.

V oboru se používají různé způsoby přípravy komplexů lék/cyklodextrin včetně způsobu rozpouštění, koprecipitace suspenzace, hnětení a mletí. Viz. T. Loftsson, *Pharmaceutical Technology*, 12, 41-50 (1999). Při způsobu v rozpouštění se lék, buď v tuhé formě nebo v roztoku, přidává k roztoku obsahujícímu přebytek cyklodextrinu. Lze též přidávat přebytek léku do vodného roztoku cyklodextrinu. Směs se třepe a může se případně zahřívát do dosažení rovnováhy, což může trvat několik h nebo několik d.

Roztok v rovnováze se poté filtruje nebo centrifuguje s obdržením čirého roztoku komplexu lék-cyklodextrin. Čirý roztok lze přímo podávat pacientovi nebo lze obdržet tuhý komplex odstraněním vody odpařením (jako je sušení ve spreji), sublimací (jako je lyofilizace) a dalšími způsoby sušení dobře známými v oboru.

Komplex v tuhém stavu lze též obdržet srážecím způsobem. Často se cyklodextrinové komplexy vysráží při ochlazení roztoku. Jinak se používá rozpouštědlo, ve kterém má komplex minimální rozpustnost, obvykle organické rozpouštědlo, pro vysrážení tuhého komplexu. Sraženina obsahující komplex se poté může filtrovat nebo centrifugovat s obdržením tuhého komplexu lék/cyklodextrin. Obecně méně účinným způsobem přípravy komplexní směsi v tuhém stavu je mletí suché směsi léku a cyklodextrinu v uzavřené nádobě, která se poté jemně zahřívá na teplotu mezi 60 a 140°C.

Pokud je lék špatně rozpustný ve vodě, lze použít způsoby suspenzace či hnětení. Lék a cyklodextrin lze suspen-

dovat ve vodě s obdržením suspenze, která se podobným způsobem míchá a/nebo zahřívá do dosažení rovnováhy. Komplex lze získávat filtrací nebo odpařením vody. Způsob hnětení je podobný způsobu suspenzace, při kterém se lék a cyklodextrin mísí s minimálním množstvím vody s vytvořením pasty. Komplex lze oddělit způsoby podobnými způsobům diskutovaným výše.

Existují různé fyzikálně chemické způsoby stanovení tvorby inkluzního komplexu v roztoku včetně ultrafialové, cirkulární dichroické a fluorescenční spektroskopie. Tvorbu komplexu lze též prokazovat nukleární magnetickou rezonancí a potenciometrií. Tuhé komplexy cyklodextrinu lze studovat práškovou rentgenovou difrakcí, diferenciální skenovací kalorimetrií nebo termogravimetrií.

Výše vyjmenované způsoby obecně používají přebytek cyklodextrinu pro maximalizaci rovnováhy komplexu cyklodextrin/lék. Množství cyklodextrinu v požadované formulaci se přímo vztahuje k množství požadované lékové koncentrace a molárnímu poměru cyklodextrin/lék v komplexu. Původci tohoto vynálezu zjišťují, že modafinil obvykle tvoří komplex s cyklodextrinem v poměru 1:1. Jako takový solubilizuje 2% roztok hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrinu ("HP $\beta$ CD") zhruba 4,4 mg/ml modafinilové sloučeniny. 20% roztok HP $\beta$ CD solubilizuje zhruba 39,5 mg/ml modafinilu. 40% roztok HP $\beta$ CD solubilizuje zhruba 78,4 mg/ml modafinilu. Obvyklá hodnota nasycení HP $\beta$ CD ve vodě je zhruba 50 %. Roztoky o vyšší koncentraci než zhruba 30 % HP $\beta$ CD mohou tvořit inkluzní komplex v poměru 1:1 s ekvivalentním množstvím modafinilu, avšak při ochlazení na teplotu místnosti se obvykle zakalí. Proto se obvykle používá při těchto vysokých koncentracích cyklodextrinu méně než 1 molární ekvivalent modafinilu.

Směsi modafinilová sloučenina/cyklodextrin podle tohoto vynálezu obsahují modafinilové sloučeniny, které může snadno připravit ten, kdo má zkušenost v oboru, konvenčními způsoby. Způsoby přípravy modafinilu a různých derivátů popisuje U.S. patent č. 4 177 290 a způsoby pro přípravu dalších modafinilových sloučenin popisuje U.S. patent č. 4 927 855, 5 719 168 a U. S. patentová přihláška č. 60/204 789.

Terapeuticky účinné množství směsí modafinilová sloučenina/cyklodextrin lze podávat pro léčení choroby či poruchy. Konkrétně lze tyto směsi použít při léčení stavu ospalosti, jako je nadměrná spavost v průběhu dne spojená s narkolepsií nebo spavost spojená se spánkovou apneou, únavou, Parkinsonovou chorobou, mozkovou ischemií, mrtvicí, zástavami dechu při spánku, poruch stravování, poruch hyperaktivity s nedostatečnou pozorností, kognitivní dysfunkce či únavy, jako je únava vyplývající z mnohočetné sklerózy a pro podporu bdělosti, stimulaci chuti k jídlu nebo stimulaci hmotnostního přírůstku.

V určitých ztělesněních obsahují směsi modafinilová sloučenina/cyklodextrin alespoň jednu jednotkovou dávku modafinilové sloučeniny. V určitých preferovanějších ztělesněních obsahují tyto směsi jednu jednotkovou dávku modafinilu. Přednostně jsou denní dávky modafinilu v rozmezí od zhruba 0,01 do 100 mg/kg tělesné hmotnosti. Jako obecné vodítko lze uvažovat denní dávky pro člověka v rozmezí od zhruba 0,1 mg do zhruba 2000 mg. Přednostně je rozmezí jednotkové dávky od zhruba 1 do zhruba 500 mg podávaných jednou až čtyřikrát denně a dokonce ještě lépe od zhruba 10 mg do zhruba 400 mg jednou až dvakrát denně. V určitých preferovaných ztělesněních je jednotková dávka 100 až 200

mg. V dalších preferovaných ztělesněních je jednotková dávka taková, která je nutná pro dosažení koncentrace v krevním séru zhruba 0,05 až 30  $\mu\text{g/ml}$  a přednostněji od zhruba 1 do zhruba 20  $\mu\text{g/ml}$  krevního séra pacienta.

V dalších ztělesněních může přidání cyklodextrinu zvyšovat biologickou dostupnost modafinilové sloučeniny. Přednostně je modafinilová sloučenina biologicky dostupná při perorálním podávání. Biologickou dostupnost modafinilové sloučeniny lze měřit sledováním hladiny modafinilové sloučeniny v krevním séru pacienta v průběhu času. Forma tuhých tablet modafinilové sloučeniny se používá za základ pro srovnání. V určitém ztělesnění poskytují směsi modafinilová sloučenina/cyklodextrin v podstatě profil v krevním séru znázorněný na obrázku 1 při podání pacientovi. Kterýkoliv profil hladin v krevním séru je v podstatě takový, jaký znázorňuje obrázek 1, pokud tento profil odpovídá v rozmezí  $\pm 15\%$  buď křivce 50% směsi cyklodextrin/modafinil nebo koncentracím modafinilu v krevním séru v časech 0,25, 0,5, 1, 2, 4 a 6 h, jaké ukazuje tabulka 2. Přednostně se profil hladin obdrží při podávání lidem nebo krysám.

V dalších ztělesněních poskytují směsi modafinilová sloučenina/cyklodextrin alespoň 25% vzrůst hladiny v krevním séru vzhledem k pevné dávce modafinilové sloučeniny. Zejména směsi modafinilová sloučenina/cyklodextrin poskytují zvýšení zhruba 25 až 500 %, přednostně zhruba 25 až 200 % a přednostněji 25 až 100 % hladin v krevním séru v průběhu času. V určitých ztělesněních se obdrží profil hladin krevního séra při podání lidem nebo krysám. Přednostně je komplex modafinilová sloučenina/cyklodextrin v roztoku.

Navíc mohou směsi modafinilová sloučenina/cyklodextrin poskytnout strmý vzrůst modafinilové sloučeniny v krevním séru v průběhu první hodiny po podání. V určitých ztělesněních poskytují směsi modafinilová sloučenina/cyklodextrin alespoň 50% vzrůst hladiny v krevním séru v průběhu první hodiny po podání vzhledem k pevné dávce modafinilu. Vzrůst je zejména od zhruba 50 do 400 %, přednostně od zhruba 50 do 200 % a přednostněji od 50 do 100 % hladin v krevním séru v průběhu první hodiny po podání vzhledem k pevné dávce modafinilu. V určitých ztělesněních se profil hladin v krevním séru obdrží při podávání lidem nebo krysám. Přednostně je komplex modafinilová sloučenina/cyklodextrin v roztoku.

V dalším ztělesnění maskují cyklodextriny hořkou chuť modafinilové sloučeniny, takže se modafinilová sloučenina stává přijatelnější. Modafinilové sloučeniny v granulované formě nebo v roztoku mají hořkou kovovou příchut, takže jsou pro perorální podávání méně vhodné. Směsi podle tohoto vynálezu obsahují modafinilovou sloučeninu a cyklodextrin z účinným maskováním chuti modafinilové sloučeniny. Přednostně tvoří modafinilová sloučenina komplex s cyklodextrinem. V určitých ztělesněních je chuťově maskovaná směs roztok, přednostně vodný roztok. V dalších ztělesněních je chuťově maskovaná směs v tuhé formě. V určitých preferovaných ztělesněních má modafinilová sloučenina za přítomnosti cyklodextrinu koncentraci alespoň 10 mg/ml a přednostněji má koncentraci alespoň 20 mg/ml.

V dalším ztělesnění tento vynález poskytuje směsi modafinilová sloučenina/cyklodextrin, které jsou vhodné pro perorální či parenterální podávání pacientovi. Preferovaný způsob podávání je perorální a zahrnuje požití ve formě kapalné směsi, jako je roztok, sirup nebo exlixír nebo

prostředku v tuhé formě, jako je tableta, tobolka či prášek nebo granulovaná forma pro přímé podávání nebo pro rekonstituci ve vodném roztoku.

V určitých ztělesněních jsou směsi uzavřené v tobolce. Zejména vodné směsi jsou obecně uzavřené uvnitř tvrdých tobolek obsahujících želatinu, hydroxypropylmethylelulosu ("celulosu") nebo škrob, zatímco obecně tuhé či převážně nevodné směsi se obecně uzavírají do měkkých želatinových tobolek. V dalších ztělesněních jsou tyto směsi v sirupu či elixíru. Sirupy obvykle obsahují 85 % sacharosy ve vodě a elixíry obvykle obsahují 25 % alkoholu. Sirupy a elixíry případně dále obsahují sladidla a příchutě, stejně tak jako další pomocné látky známé v oboru.

Tyto směsi lze též připravit s přidavkem dalších farmaceuticky přijatelných pomocných látek pro další podporu účinného terapeutického použití. Tyto pomocné látky mohou zahrnovat lipidy, například takové, které jsou použitelné pro změnu velikosti částic, antibakteriální prostředky, jako je benzylalkohol nebo methylparaben, antioxidační prostředky, jako je kyselina askorbová, natrium-bisulfit a estery mastných kyselin s kyselinou askorbovou, jako je askorbyl-palmitát, chelatotvorné prostředky, jako je kyselina ethylendiaminetetraoctová, pufrý, jako jsou acetátové citrátové či fosfátové pufrý a prostředky pro úpravu osmotického tlaku, jako je chlorid sodný nebo dextrosa, pojiva, jako jsou různé škroby a celulosy, agar, arabská klovatina a traganthová klovatina, maziva, jako je mastek, stearát hořečnatý nebo vápenatý nebo křemičitan hlinitý nebo další pomocné látky, jako jsou příchutě, sladidla a barviva. Další vhodné pomocné látky odpovídající jejich formě může snadno určit ten, kdo má zkušenost v oboru, a může dále zahrnout do

použití ty látky, které se popisují v *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2. vydání, The Pharmaceutical Press, London, 1994.

Materiály, způsoby a příklady, které se zde popisují jsou pouze ilustrativní a nelze je uvažovat tak, aby omezovaly rozsah či obsah tohoto vynálezu. Pokud se nedefinuje jinak, uvažují se veškeré technické a vědecké pojmy v tom smyslu, že mají svůj význam obecně uznávaný v oboru.

#### Příklady provedení vynálezu

##### A. Použité materiály

Veškeré materiály použité v následujících příkladech jsou komerčně dostupné nebo je může snadno připravit ten, kdo má zkušenost v oboru, způsoby, které jsou známé nebo snadno dostupné v literatuře. Hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrin se obdrží jako C\* Cavitron 82005, od Cerestar USA, Inc., Hammond, Indiana. Prostředek pro maskování chuti, Bell Bitter Blocker se obdrží od Bell Flavors and Fragrances, Northbrook, Illinois. Sladidlo, prášek Pharnasweet, se obdrží od Cromton and Knowles, Mahwah, New Jersey. Rozpouštědla jsou čistoty USP/NF nebo vyšší.

##### B. Způsoby provedení

###### 1. Měření koncentrací modafinilu vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií

Pro měření obsahu modafinilové sloučeniny ve směsích lze použít následující způsob vysokovýkonné kapalinové chromatografie. Roztok sloučeniny nasycené modafinilem se

zfiltruje injekční stříkačkou s filtrem 1,2  $\mu\text{m}$ . 10  $\mu\text{l}$  čirého roztoku se zředí do objemu 1 ml 990  $\mu\text{l}$  dimethylsulfoxidu (Fisher Certified ACS). 10  $\mu\text{l}$  zředěného roztoku se odebere pro analýzu vysokovýkonovou kapalinovou chromatografií za následujících reprezentativních podmínek sloupce:

průtok: 1,2 ml/min,  
sloupec ODS, 4.6 x 20 mm, teplota sloupce: 30  $^{\circ}\text{C}$ ,  
mobilní fáze 80 % směsi (65 % acetonitrilu/35 %  
1M fosfátového pufru), 20 % vody,  
dobu analýzy: 5 min.  
vlnová délka: 222 nm.

Koncentraci lze vypočítat srovnáním plochy od použitého standardu modafinilové sloučeniny při 0,4 mg/ml s příslušným zředěním.

## 2. Způsob měření hladiny v krvi krys po podání modafinilových roztoků

Dospělé krysy Sprague-Dawley se ponechají hladovět přes noc před podáváním. Každá směs se podává krysám perorální sondou při dávce modafinilové sloučeniny 100 mg/kg v objemu 3,3 ml/kg. Krev se odebírá z laterální ocasní žíly v době 0,25, 0,5, 1, 2, 4 a 6 h po podání. Vzorky krve se umístí na vlhký led a centrifugují při frekvenci otáčení 13 000  $\text{min}^{-1}$  po dobu 10 min. Supernatant (krevní plazma) se odebírá a mrazí na suchém ledu a ukládá při teplotě -70  $^{\circ}\text{C}$  do provedení analýzy. Hladiny modafinilové sloučeniny v krevním séru se v těchto pokusech měří kapalinovou chromatografií/hmotnostní spektrometrií.

### Příklad 1

# Příprava modafinilu ve vodném roztoku 50% hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrinu

Roztok hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrinu (3,53 g) v 3,54 g vody se míchá při zahřívání na teplotu 60 až 70 °C s obdržením čirého slabě viskózního roztoku. K tomuto roztoku se najednou přidá modafinil (mikronizovaný, 0,1815 g) a směs se míchá tak dlouho, až zmizí veškeré částice. Ochlazení na teplotu místnosti poskytuje objem zhruba 6 ml bez tvorby sraženiny a koncentrace modafinilu je zhruba 30 mg/ml.

## Příklad 2

### Sirupové směsi modafinil/HP $\beta$ CD

Následující směsi se připraví spojením níže vyjmenovaných složek a zahřátím roztoku na teplotu 65 až 70 °C. Tyto směsi zůstávají při ochlazení na teplotu místnosti čiré.

## Tabulka 1

### Příklady sirupových směsí modafinil/HP $\beta$ CD

| Příklad | Složky               | Množství / g |
|---------|----------------------|--------------|
| 2-A     | 1) Modafinil         | 0,38         |
|         | 2) 70% maltitol      | 8,38         |
|         | 3) 40% (hmotn.) vod. | 35,32        |
|         | C* Cavitron 82005    |              |
| 2-B     | 1) Modafinil         | 0,11         |

|       |                                           |      |
|-------|-------------------------------------------|------|
|       | 2) 85% maltitol                           | 2,72 |
|       | 3) 50% (hmotn.) vod.<br>C* Cavitron 82005 | 9,39 |
|       | 4) Bell Bitter Blocker                    | 0,36 |
|       | 5) prášek Pharmasweet                     | 0,01 |
| <hr/> |                                           |      |
| 2-C   | 1) Modafinil                              | 0,10 |
|       | 2) 50% (hmotn.) vod.<br>C* Cavitron 82005 | 7,97 |
|       | 3) Sacharosa                              | 2,36 |
|       | 4) 67% (hmotn.) vod.<br>sacharosový sirup | 2,12 |
|       | 5) Sodná sůl sacharinu                    | 0,08 |
|       | 6) prášek Pharmasweet                     | 0,01 |
| <hr/> |                                           |      |
| 2-D   | 1) Modafinil                              | 0,10 |
|       | 2) 50% (hmotn.) vod.<br>C* Cavitron 82005 | 8,53 |
|       | 3) 67% (hmotn.) vod.<br>sacharosový sirup | 0,40 |
|       | 4) kukuřičný sirup                        | 2,77 |
|       | 5) prášek Pharmasweet                     | 0,01 |
| <hr/> |                                           |      |

### Příklad 3

Hladiny modafinilu v krevním séru u krys

Hladiny modafinilu v krevním séru krys při podání směsí z příkladu 1 ukazuje tabulka 2 níže. Směs Oraplus<sup>R</sup> má napodobovat biologickou dostupnost z pevného modafinilu

podávaného perorálně, jako je tomu v tabletě, avšak bez obtíží spojených s podáváním tablety kryse. Oraplus<sup>R</sup> je perorální suspenzační vehikulum, které je komerčně dostupné (Paddock Laboratories, Minneapolis, MN), a obsahuje především purifikovanou vodu, mikrokrystallickou celulosu, sodnou sůl karboxymethylcelulosy, xanthanovou klovatinu, karagenan, kyselinu citronovou a fosforečnan sodný (jako pufr), simethikon (protipěňivý prostředek) a sorbát draselný a methylparaben (konzervační prostředky).

Tabulka 2

Hladiny modafinilu v krevním séru krys

| Roztoky<br>modafinilu | Příklad 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     |

Tyto údaje znázorňuje graficky obrázek 1.

Jak si uvědomí ti, kteří mají zkušenost v oboru, jsou možné četné modifikace a různá obměnění tohoto vynálezu ve světle výše popsaných informací. Je tedy třeba chápat, že

tento vynález lze provádět v rámci připojených nároků jiným způsobem, než se zde specificky popisuje a uvažuje se, že obsah tohoto vynálezu zahrnuje veškerá tato pozměnění.

2003 - 1878

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Komplex modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu.
2. Komplex podle nároku 1, kde rozpustnost modafinilové sloučeniny ve vodě je alespoň 10 mg/ml.
3. Komplex podle nároku 1, který je inkluzním komplexem.
4. Komplex podle nároku 3, ve kterém je modafinilovou sloučeninou modafinil a cyklodextrinem je  $\beta$ -cyklodextrin.
5. Komplex podle nároku 3, ve kterém cyklodextrinem je  $\alpha$ -cyklodextrin,  $\beta$ -cyklodextrin, gama-cyklodextrin, dimethyl- $\beta$ -cyklodextrin, trimethyl- $\beta$ -cyklodextrin, 2-hydroxymethyl- $\beta$ -cyklodextrin, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrin, 3-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrin,  $\beta$ -cyklodextrin-sulfát,  $\beta$ -cyklodextrin-sulfonát nebo  $\beta$ -cyklodextrin(sulfobutyl)ether.
6. Komplex podle nároku 5, ve kterém cyklodextrinem je 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrin.
7. Komplex podle nároku 2, ve kterém je molární poměr cyklodextrinu k modafinilové sloučenině od zhruba 10:1 do zhruba 0,8:1.
8. Komplex podle nároku 7, ve kterém je molární poměr cyklodextrinu k modafinilové sloučenině zhruba 1:1.
9. Komplex podle nároku 2, kde rozpustnost modafinilové sloučeniny ve vodě je alespoň 20 mg/ml.

10. Komplex podle nároku 1, který je v roztoku.

11. Komplex podle nároku 1, který je v tuhé formě.

12. Komplex modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu, ve kterém je modafinilová sloučenina biologicky dostupná při perorálním podání pacientovi.

13. Prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje modafinilovou sloučeninu a cyklodextrin.

14. Prostředek podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpustnost modafinilové sloučeniny ve vodě je alespoň 10 mg/ml.

15. Prostředek podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že komplex je farmaceuticky přijatelný.

16. Prostředek podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jednu další farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku.

17. Prostředek podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že modafinilovou sloučeninou je modafinil a cyklodextrinem je β-cyklodextrin.

18. Farmaceutický přípravek podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že modafinil a cyklodextrin tvoří inkluzní komplex.

19. Prostředek podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento inkluzní komplex je v roztoku.

20. Prostředek podle nároku 18, v y z n a č u j í -  
c í s e t í m, že tento inkluzní komplex je ve formě  
tuhé látky.

21. Prostředek podle nároku 14, v y z n a č u j í -  
c í s e t í m, že rozpustnost modafinilové sloučeniny  
ve vodě je alespoň 20 mg/ml.

22. Prostředek podle nároku 13, v y z n a č u j í -  
c í s e t í m, že molární poměr cyklodextrinu k modafi-  
nilové sloučenině je od zhruba 10:1 do zhruba 0,8:1.

23. Prostředek podle nároku 22, ve kterém je molární  
poměr cyklodextrinu k modafinilové sloučenině zhruba 1:1.

24. Prostředek podle nároku 13, v y z n a č u j í -  
c í s e t í m, že obsahuje alespoň jednu jednotkovou  
dávku modafinilu.

25. Prostředek podle nároku 24, v y z n a č u j í -  
c í s e t í m, že obsahuje jednu jednotkovou dávku  
modafinilu.

26. Prostředek podle nároku 25, v y z n a č u j í -  
c í s e t í m, že tato jednotková dávka je 200 mg  
modafinilu.

27. Prostředek podle nároku 25, v y z n a č u j í -  
c í s e t í m, že tato jednotková dávka je 100 mg  
modafinilu.

28. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í  
s e t í m, že obsahuje modafinilovou sloučeninu a cyklo-

dextrin, který je ve vodném prostředí a je vhodný pro perorální podávání.

29. Způsob přípravy komplexu modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se modafinilová sloučenina uvede do styku s cyklodextrinem ve vodném prostředí.

30. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m , že prostředek obsahuje inkluzní komplex modafinilové sloučeniny a cyklodextrinu.

31. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se komplex vysuší a oddělí ve formě tuhé látky.

32. Způsob léčení onemocnění či poruchy pacienta, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se pacientovi podává terapeuticky účinné množství prostředku obsahujícího modafinilovou sloučeninu a cyklodextrin.

33. Způsob podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se prostředek podává při léčení stavů ospalosti, únavy, Parkinsonovy choroby, mozkové ischemie, mrtvice, stavu zástavy dechu při spánku, poruch stravování, poruchy hyperaktivity s nedostatkem pozornosti, kognitivní dysfunkce či únavy a pro podporu bdělosti, stimulaci chuti k jídlu nebo stimulaci hmotnostního přírůstku.

34. Způsob podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se prostředek podává perorálně.

35. Způsob podle nároku 13, v y z n a č u j í c í

s e t í m, že poskytuje alespoň 25% vzrůst hladiny modafinilové sloučeniny v krevním séru savce ve srovnání s pevnou dávkou modafinilové sloučeniny.

36. Prostředek podle nároku 35 ,v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto savcem je člověk nebo krysa.

37. Prostředek podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě roztoku.

38. Prostředek podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poskytuje alespoň 50% vzrůst hladiny modafinilové sloučeniny v krevním séru u savce v průběhu první h po podání ve srovnání s pevnou dávkou modafinilové sloučeniny.

39. Prostředek podle nároku 38, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto savcem je člověk nebo krysa.

40. Prostředek podle nároku 38, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě roztoku.

41. Prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje modafinilovou sloučeninu a cyklodextrin a modafinilová sloučenina je chuťově maskována.

42. Prostředek podle nároku 41, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto modafinilovou sloučeninou je modafinil a tímto cyklodextrinem je  $\beta$ -cyklodextrin.

43. Prostředek podle nároku 41, v y z n a č u j í c í s e t í m, že koncentrace modafinilové sloučeniny je alespoň 10 mg/ml.

44. Prostředek podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že představuje tuhou látku ve formě tablety či tobolky.

45. Prostředek podle nároku 13 nebo 41, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě sirupu či elixíru.

46. Prostředek podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto modafinilovou sloučeninou je modafinil a tímto cyklodextrinem je hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrin.

47. Prostředek podle nároku 46, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje modafinil ve vodném 50% roztoku hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrinu.

48. Prostředek podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že vykazuje profil v krevním séru v podstatě podle obrázku 1.

29.12.03

2001-1878

1/1

Obrázek 1

Plazmatické hladiny modafilinu,  
100 mg/kg perorálně u krysy

