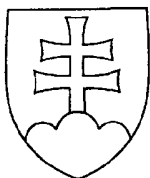


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **439-2003**
(22) Dátum podania prihlášky: **11. 10. 2001**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 12. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2009**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/239 490**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **11. 10. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 10. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2003**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **27. 11. 2009**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US01/31904**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/30414**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

287126

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2009):

A61K 31/165
A61K 9/10
A61K 9/48
A61K 47/14
A61K 47/26
A61P 25/00

(73) Majiteľ: **CEPHALON, INC., West Chester, PA, US;**

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

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

(54) Názov: **Kompozície obsahujúce modafinilové zlúčeniny, spôsob ich prípravy a ich použitie**

(57) Anotácia:
Kompozícia obsahujúca modafinilovú zlúčeninu, aspoň jednu povrchovo aktívnu látku a organické rozpúšťadla, pričom po kontakte tejto kompozície s vodným médiom sa tvorí stabilná suspenzia nekryštalických častíc obsahujúcich modafinilovú zlúčeninu, kde priemer týchto častíc je 1 až 1000 nm. Opísaná je tiež vodná kompozícia získaná po kontakte uvedenej kompozície s vodným médiom, spôsob jej prípravy a použitie uvedených kompozícií pri výrobe liečiv.

SK 287126 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka kompozícií tvoriacich častice a obsahujúcich modafinilovú zlúčeninu. Vynález sa týka aj kompozícií suspendovaných častíc, ktoré sa tvoria, keď sa kompozície tvoriace častice kontaktujú s vodným médiom. Vynález sa ďalej týka spôsobov prípravy týchto kompozícií a použitia kompozícií na výrobu liečiva na liečenie chorôb u subjektu s potrebou takej liečby.

Doterajší stav techniky

Modafinil ($C_{15}H_{15}NO_2S$) je 2-(benzhydriylsulfíny)acetamid a je známy aj ako 2-[(difenylmetyl)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“). Jediné podanie modafinilu má za následok zvýšenú lokomotorickú aktivitu u myši a zvýšenú nočnú aktivitu u opíc (Duteil et al., Eur. J. Pharmacol. 180:49 (1990)). Modafinil bol úspešne testovaný na ľuďoch na liečbu idiopatickej hypersomnie a narkolepsie (Bastuji et al., Prog. Neuro-Psych. Biol. Psych. 12:695 (1988)).

Boli publikované aj iné použitia modafinilu. Patent USA 5 180 745, uvádza použitie modafinilu na zabezpečenie neuroprotektívneho účinku u ľudí a najmä na liečbu Parkinsonovej choroby. Lavotočivá forma modafinilu, t. j. (-)-benzhydriylsulfínyacetamid, môže mať potenciálne priaznivý účinok pri liečbe depresie, hypersomnie a Alzheimerovej choroby (patent USA 4 927 855). 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, a prípravky lavotočivého izoméru modafinilu boli opísané v patente USA č. 4 927 855. Heterocyklické deriváty modafinilu sú opísané v patentovej prihláške USA č. 60/204 789.

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. Pozorovalo sa, že modafinil má veľmi slabú rozpustnosť vo vode a lipidoch a je preto ťažké solubilizovať modafinil vo farmaceuticky prijateľných kompozíciách. Konvenčné tuhé a kvapalné prípravky, ktoré zahŕňajú modafinil, sú opísané v patente '290. Kvapalné suspenzie alebo emulzie modafinilu boli spomenuté v patente USA č. 5,618,845. Suspenzia modafinilu bola uvádzaná v patente USA č. 5,180,745. Vodný cyklodextrínový roztok modafinilu bol opísaný v práci Rambert, F. A. et al., *Neuropsychopharmacology*, 10(3S), časť 2 (máj 1994). Modafinilové lyofilizované častice sú opísané v dokumente WO 9421371.

Technika nedávno vyvinutá na formulovanie kvapalných farmaceutických kompozícií pre prostriedky, ktoré vykazujú veľmi nízku rozpustnosť vo vode, zahŕňa samoemulgačný systém dodávania liečiv známy ako SEDDS (self-emulsifying drug delivery system). Tieto systémy dodávania liečiv sú izotropické zmesi lipidov alebo v lipidoch rozpustných zlúčenín a povrchovo aktívnej látky, ktoré po kontakte s vodou rýchlo tvoria termodynamicky stabilné mikročastice. Pozrite napr. prácu Shah et al., *International Journal of Pharmaceutics* (Netherlands), 106:15-23, (1994).

Napriek nízkej rozpustnosti modafinilu bolo zistené, že modafinil možno formulovať tak, aby dával kompozície tvoriace častice, pričom kompozície sú schopné tvoriť častice obsahujúce modafinilovú zlúčeninu po kontakte s vodou. Zistilo sa, že tieto kompozície účinne solubilizujú modafinil vo vodnom komponente a zabezpečujú účinné biologicky dostupné dodávanie modafinilu subjektu s príslušnou potrebou.

Podstata vynálezu

V súlade s uvedeným je jedným cieľom predloženého vynálezu poskytnúť kompozície tvoriace častice obsahujúce modafinilovú zlúčeninu. Kompozície tvoriace častice podľa predloženého vynálezu sú nevodné a obsahujú organické rozpúšťadla a určité množstvo aspoň jednej povrchovo aktívnej látky dostatočné na umožnenie tvorby kompozície častíc po kontakte kompozície tvoriacej častice s vodným médiom.

Ďalším cieľom vynálezu je poskytnúť kompozície častíc vo vodnom médiu, kde častice obsahujú modafinilovú zlúčeninu. Kompozície častíc výhodne predstavujú stabilnú suspenziu, kde suspendované častice obsahujú modafinilovú zlúčeninu.

Kompozície tvoriace častice aj kompozície častíc, kde častice zahŕňajú modafinilovú zlúčeninu, sú výhodne farmaceuticky prijateľnými kompozíciami a umožňujú biologicky dostupné dodávanie modafinilovej zlúčeniny pri orálnom podaní subjektu s príslušnou potrebou.

Ďalším cieľom vynálezu je poskytnúť spôsob tvorby kompozície častíc vo vodnom médiu, ktorý zahŕňa kontaktovanie kompozícií tvoriacich častice zahŕňajúce modafinilovú zlúčeninu s vodným médiom.

Ďalším cieľom vynálezu je poskytnúť použitie kompozícií podľa predloženého vynálezu na výrobu liečiva na liečenie choroby alebo poruchy u subjektu.

- 5 Tieto a ďalšie ciele, ktoré budú zrejmé na základe nasledujúceho podrobného opisu, boli dosiahnuté objavom vynálezcov, že napriek jej slabej rozpustnosti vo vode a lipidoch možno modafinilovú zlúčeninu formulovať na zabezpečenie účinnej biologickej dostupnosti po podaní subjektu s takou potrebou.

Podrobný opis vynálezu

- 10 V prvom uskutočnení teda predložený vynález poskytuje kompozíciu tvoriacu častice obsahujúcu modafinilovú zlúčeninu, aspoň jednu povrchovo aktívnu látku a organické rozpúšťadlo, pričom kompozícia spontánne tvorí stabilnú suspenziu nekryštalických častíc obsahujúcich modafinilovú zlúčeninu po kontakte s vodným médiom, pričom nekryštalické častice majú priemer 1 až 1000 nm. Výhodne kompozícia tvoriaca častice obsahuje modafinil.

- 15 V druhom uskutočnení predložený vynález poskytuje vodnú kompozíciu nekryštalických častíc obsahujúcu aspoň jednu povrchovo aktívnu látku, organické rozpúšťadlo a modafinilovú zlúčeninu, pričom nekryštalické častice majú priemer 1 až 1000 nm a pričom kompozícia je kvapalná, homogénna, stabilná, priehľadná a opticky izotropná. Výhodne častice obsahujú modafinil.

V istých výhodných uskutočneniach sú kompozície farmaceuticky prijateľné.

- 20 V tu používanom význame „kompozície“ označujú spoločne kompozície tvoriace častice a kompozície častíc, kde častice obsahujú modafinilovú zlúčeninu.

V tu používanom význame „nevodná kompozícia“ označuje kompozíciu, ktorá obsahuje 0 - 10 % hmotnostných vody.

- 25 V tu používanom význame „vodné médium“ označuje akékoľvek médium obsahujúce viac ako 10 % vody.

V tu používanom význame „kompozícia tvoriaca častice“ označuje kompozíciu, ktorá je schopná pri kontakte s vodným médiom tvoriť častice. Kompozícia tvoriaca častice je výhodne kvapalná alebo tuhý roztok.

- 30 V tu používanom význame „častica“ alebo „častice“ označujú v podstate nekryštalické štruktúry, výhodne agregáciu molekúl v diskretnej nekryštalickej štruktúre, napríklad micely, mikrosféry, kvapôčky, koloidy alebo globuly. Častice výhodne obsahujú modafinilovú zlúčeninu a s väčšou výhodou obsahujú modafinil.

V tu používanom význame „kompozícia častíc“ označuje kompozíciu zahŕňajúcu častice, pričom častice obsahujú modafinilovú zlúčeninu.

- 35 V tu používanom význame „stabilná suspenzia“ označuje zmes častíc, ktoré ostávajú intaktné a dispergované v kvapalnom médiu tak, že suspenziu možno skladovať a podávať farmaceuticky prijateľným spôsobom.

V tu používanom význame „modafinilová zlúčenina“ označuje modafinil, jeho racemické zmesi, jednotlivé izoméry, kyselinové adičné soli, napríklad metabolickú kyselinu modafinilu, benzhydrysulfinyloctové kyseliny a jeho sulfónové formy, hydroxylované formy a polymorfné formy. V istých výhodných uskutočneniach je modafinilovou zlúčeninou modafinil.

- 40 V tu používanom význame „biologicky dostupná“ 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.

- 45 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.

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

- 50 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.

- 55 V tu používanom význame „jednotková dávka“ znamená jedinú dávku, ktorú možno podať subjektu 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.

- 60 V tu používanom význame „nižší alkylalkohol“ označuje rozvetvený alebo lineárny alkylalkohol obsahujúci 1 až 6 atómov uhlíka, napríklad metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, n-butanol, izobutylalkohol,

sek-butylalkohol, t-butylalkohol, pentanol, hexanol; pričom výhodné nižšie alkylalkoholy zahŕňajú etanol, propanol a izopropanol.

V tu používanom význame pojem „arylalkylalkohol“ označuje aryl-substituované C₁-C₆ alkylalkoholy, napríklad benzylalkohol, fenetylalkohol, difenylmetylalkohol (benzhydrol); pričom medzi výhodné arylalkylalkoholy patrí benzylalkohol, α-fenetylalkohol a β-fenetylalkohol.

V tu používanom význame má „antioxidant“ označovať akúkoľvek látku užitočnú pri spomaľovaní znehodnocovania oxidáciou alebo inhibovaní reakcií urýchľovaných kyslíkom alebo peroxidmi.

V tu používanom význame má „lipid“ označovať tuk, olej, vosk, sterol, glyceroléter, triglycerid alebo ich kombináciu.

Pojem „približne“ v tu používanom význame označuje rozmedzie hodnôt ± 10 % od špecifikovanej hodnoty. Napríklad fráza „približne 50 %“ zahŕňa ± 10 % od 50, alebo od 45 do 55 %.

V niektorých výhodných uskutočneniach kompozície obsahujú modafinilovú zlúčeninu v koncentrácii 1 až 500 mg/ml. V istých výhodnejších uskutočneniach je modafinilová zlúčenina prítomná od 1 do 200 mg/ml a s najväčšou výhodou od 20 do 80 mg/ml.

Kompozície podľa predloženého vynálezu zahŕňajú aspoň jednu povrchovo aktívnu látku. V iných výhodných uskutočneniach sú tri povrchovo aktívne látky a iné výhodnejšie uskutočnenia zahŕňajú jednu alebo dve povrchovo aktívne látky. V istých uskutočneniach povrchovo aktívna látka pôsobí ako primárny solubilizačný prostriedok. V iných uskutočneniach kompozície zahŕňajú od 0,5 % do 50 % alebo od 1 % do 20 % celkovej povrchovo aktívnej látky. Množstvo celkovej povrchovo aktívnej látky je s väčšou výhodou najmenej 5 % a menej ako približne 40 % v závislosti od povrchovo aktívnej látky a dodatočných zložiek kompozície. Vhodné povrchovo aktívne látky sú výhodne tie, ktoré pri zmiešaní s modafinilovou zlúčeninou vedú ku kompozíciám tvoriacim častice a kompozíciám častíc a s väčšou výhodou k stabilným suspenziám. Odborník v danej oblasti dokáže ľahko učiť vhodnú povrchovo aktívnu látku alebo kombináciu povrchovo aktívnych látok a ich relatívne množstvá použitím konvenčných techník a pozorovaním charakteristík výslednej kompozície. Zvážiť možno niekoľko faktorov vrátane napríklad rozpustnosti modafinilovej zlúčeniny v roztoku, stupňa zrážania modafinilovej zlúčeniny, stupňa solubilizácie alebo emulgácie roztoku a stability roztoku v priebehu určitého času.

Medzi povrchovo aktívne látky patria polyoxyetylén-sorbitanové estery mastných kyselín, polyetylén-glykolétery, nasýtené polyglykolizované glyceridy, estery mastných kyselín a polyetylén-glykolov, monoglyceridy so strednou dĺžkou reťazca, estery mastných kyselín so strednou dĺžkou reťazca, d-α-tokoferyl polyetylén-glykol sukcinát, polyetylén-propylén-glykolové kopolyméry, blokové kopolyméry etylénoxidu a propylénoxidu, polyoxylstearyty, etoxylované ricínové oleje a etoxylované hydroxystearové kyseliny. Ďalšie povrchovo aktívne látky možno nájsť v monografii *The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Ed.*, (The Pharmaceutical Press, London and American Pharmaceutical Association (1994)), čo je bežný text v danej oblasti.

Polyoxyetylén-sorbitanové estery mastných kyselín (polysorbáty) sú neiónové povrchovo aktívne látky (detergenty), ktoré môžu obsahovať zmes mastných kyselín. Komerčne dostupnými príkladmi sú polyoxyetylén (20) sorbitan monolaurát (napríklad Tween[®] 20), polyoxyetylén (40) sorbitan monopalmitát (napríklad Tween[®] 40), polyoxyetylén (80) sorbitan monooleát (napríklad Tween[®] 80) a sorbitan monolaurát (napríklad Span[®] 20). Výhodnými polyoxyetylén-sorbitanovými esterami mastných kyselín sú polyoxyetylén (80) sorbitan monooleát (najmä Tween[®] 80) a sorbitan monolaurát (najmä Span[®] 20). Nasýtené polyglykolizované glyceridy zahŕňajú napríklad mono-, di- alebo triglyceridy. Diestery mastných kyselín a polyetylén-glykolov zahŕňajú napríklad Gelucire[®] 44/14 (prevažne ester mastnej kyseliny a PEG-1500 k dispozícii od Gattefossé, Saint-Priest, Francúzsko). Monoglyceridy so strednou dĺžkou reťazca, kde dĺžka reťazca je od 6 do 10 atómov uhlíka, zahŕňajú napríklad glyceryl monokaprylát (Imwitor[®] 308), glyceryl monokaproát (Capmul[®] MCM C-8), glyceryl kaprylát/kaprát (Capmul[®] MCM) a zmes polyoxyetylén glyceryl kaprylátu a polyoxyetylén glyceryl kaproátu (Labrasol[®]). Medzi estery mastných kyselín so strednou dĺžkou reťazca patria triglyceridy so strednou dĺžkou reťazca, napríklad zmes glyceryl trikaprátu a glyceryl trikaprilátu (Miglyol[®] 612). Blokové kopolyméry etylénoxidu a propylénoxidu zahŕňajú napríklad polyoxyetylén-polyoxypropylénový blokový kopolymér (Pluronic[®] F-68). Polyoxyl stearyty zahŕňajú polyetoxylovanú (40) kyselinu stearovú (Myrj[®] 52). Etoxylované ricínové oleje zahŕňajú napríklad polyetoxylovaný (60) hydrogenovaný ricínový olej (Cremophor[®] EL). Etoxylované hydroxystearové kyseliny zahŕňajú napríklad polyetylén-glykol 660 hydroxystearát (Solutol[®] HS 15). Niektoré povrchovo aktívne látky sú pri laboratórnej teplote tuhé alebo polotuhé, napr. glycerylmonokaprylát a Gelucire[®] 44/14.

Medzi príklady povrchovo aktívnych látok, ktoré sú osobitne účinné ako primárne solubilizačné prostriedky, napríklad tie kompozície, kde povrchovo aktívna látka tvorí viac ako 50 % kompozície, patrí polyetoxylovaný (60) hydrogenovaný ricínový olej (napríklad Cremofor[®] EL), polyetylén-glykol 660 hydroxystearát (napríklad Solutol[®] HS 15), polyetoxylovaná (40) kyselina stearová (napríklad Myrj[®] 52) a polyoxyetylén (80) sorbitan monooleát (napríklad Tween[®] 80).

V iných výhodných uskutočneniach kompozície zahŕňajú viac ako jednu povrchovo aktívnu látku. V istých uskutočneniach môžu byť dodatočné povrchovo aktívne látky vybrané spomedzi ktorýchkoľvek z uvedených povrchovo aktívnych látok. Dodatočnou alebo druhou povrchovo aktívnou látkou je výhodne polyoxyetylén-sorbitanový ester mastnej kyseliny a s väčšou výhodou polyoxyetylén (80) sorbitan monooleát (najmä Tween® 80) a sorbitan monolaurát (najmä Span® 20).

V iných uskutočneniach kompozície zahŕňajú polyoxyetylén-sorbitanový ester mastnej kyseliny, výhodne polyoxyetylén (80) sorbitan monooleát (najmä Tween® 80); monoglyceridy so strednou dĺžkou reťazca, najmä glyceryl kaprylát/kaprát (Capmul® MCM); a triglyceridy so strednou dĺžkou reťazca, napríklad zmes glyceryl trikaprátu a glyceryl trikaprilátu (najmä Miglyol® 612). Výhodná kompozícia zahŕňa Tween® 80, Capmul® MCM a Miglyol® 612.

Kompozície podľa predloženej vynálezu obsahujú aspoň jedno organické rozpúšťadlo. V istých výhodných uskutočneniach sú tri rozpúšťadlá a iné výhodnejšie uskutočnenia zahŕňajú jedno alebo dve rozpúšťadlá. V istých výhodných uskutočneniach množstvá akýchkoľvek dodatočných rozpúšťadiel zahŕňajú od približne 0,5 % do približne 50 % objemových kompozície, pričom výhodnejšie množstvo je približne 1 % až približne 50 % objemových a najvýhodnejšie množstvo je približne 5 % až približne 20 % objemových.

Vhodné organické rozpúšťadlo je výhodne také, ktoré zvyšuje rozpustnosť modafinilovej zlúčeniny v kompozícii tvoriacej častice a nemá nepriaznivý dopad na tvorbu suspendovaných častíc.

V istých výhodných uskutočneniach kompozície zahŕňajú aspoň jedno organické rozpúšťadlo vrátane glycerínu, propylénglykolu, dietylénglykol etyléteru, propylénkarbonátu, tetraglykolu (známeho aj ako glykofulol), monoglyceridov so strednou dĺžkou reťazca alebo poetylénglykolov. Medzi monoglyceridy so strednou dĺžkou reťazca patrí glycerylmonokaprylát (Imwitor®), glycerylkaprylát/kaprát (napríklad Capmul®) a polyoxyetylén glycerylkaproát (napríklad Labrasol®). Medzi výhodné organické rozpúšťadlá patria polyetylénglykoly alebo „PEG“, čo označuje kvapalnú alebo tuhý polymér všeobecného vzorca $H(OCH_2CH_2)_nOH$, kde n je najmenej 4. Výhodný PEG má priemernú molekulovú hmotnosť od približne 200 do približne 1500 a medzi komerčne dostupné PEG materiály patrí PEG-200, PEG-300, PEG-400, PEG-540, PEG-600, PEG-800, PEG-1000 a PEG-1450. Všetky sú komerčne dostupné napríklad od firmy Union Carbide v potravinárskej aj farmaceutickej čistote. Výhodné PEG rozpúšťadlá na použitie v tejto kompozícii zahŕňajú PEG-300, PEG-400 a PEG 1450, pričom PEG-300 a PEG-400 sú výhodnejšie.

V istých uskutočneniach kompozície zahŕňajú glykol a povrchovo aktívnu látku. Povrchovo aktívnou látkou je výhodne etoxylovaná kyselina hydroxystearová a najmä polyetylénglykol 660 hydroxystearát. V istých výhodných uskutočneniach je pomer glykolu k povrchovo aktívnej látke 1 : 1.

V iných výhodných uskutočneniach kompozície zahŕňajú dodatočné alebo druhé rozpúšťadlo, ktorým je výhodne nižší alkylalkohol alebo alkylarylalkohol a s väčšou výhodou benzylalkohol, α -fenetylalkohol alebo β -fenetylalkohol. Vo výhodnejších uskutočneniach zahŕňa rozpúšťadlový systém zmesi polyetylénglykolu a arylalkylalkoholu. Medzi výhodnejšie uskutočnenia patria zmesi PEG-400 a benzylalkoholu, PEG-400 a α -fenetylalkoholu, PEG-400 a β -fenetylalkoholu. Najvýhodnejšie uskutočnenie zahŕňa zmes 95 : 5 (objem/objem) PEG-400 a benzylalkoholu.

V istých výhodných uskutočneniach kompozície obsahujú modafinilovú zlúčeninu alebo výhodne modafinil v koncentrácii 1 až 100 mg/ml, výhodne od 1 do 60 mg/ml a s väčšou výhodou od 20 do 50 mg/ml; prvú povrchovo aktívnu látku vybranú spomedzi nasledujúcich: polyoxyetylén-sorbitanový ester mastnej kyseliny, polyetylénglykoléter, nasýtený polyglykolizovaný glycerid, ester mastnej kyseliny a polyetylénglykolu, monoglycerid so strednou dĺžkou reťazca, ester mastnej kyseliny so strednou dĺžkou reťazca, d - α -tokoferyl polyetylénglykol sukcinát, polyetylén/propylénglykolový kopolymér, blokové kopolyméry etylénoxidu a propylénoxidu, polyoxylsteárat, etoxylovaný ricínový olej a etoxylovaná kyselina hydroxystearová; a môže dodatočne obsahovať druhú povrchovo aktívnu látku vybranú spomedzi nasledujúcich: polyoxyetylén-sorbitanový ester mastnej kyseliny; a môže ďalej dodatočne obsahovať organické rozpúšťadlo vybrané spomedzi nasledujúcich: glycerín, propylénglykol, dietylénglykoléter, propylénkarbonát, monoglycerid so strednou dĺžkou reťazca a polyetylénglykol. Vo výhodnejšom uskutočnení sú kompozície farmaceuticky prijateľné.

V istých ďalších výhodných uskutočneniach je prvou povrchovo aktívnou látkou nasýtený polyglykolizovaný glycerid, ester mastnej kyseliny a polyetylénglykolu, alebo monoglycerid so strednou dĺžkou reťazca; druhou povrchovo aktívnou látkou je polyoxyetylén-sorbitanový ester mastnej kyseliny; a organickým rozpúšťadlom je polyetylénglykol. Vo výhodnejších uskutočneniach je prvou povrchovo aktívnou látkou glyceryl kaprylát/kaprát, glyceryl monokaprylát alebo polyetoxylovaná (40) kyselina stearová; druhou povrchovo aktívnou látkou je sorbitan monolaurát; a organickým rozpúšťadlom je PEG-300 alebo PEG-400.

V istých najvýhodnejších uskutočneniach kompozície obsahujú 90 % PEG-400, 5 % sorbitan monolaurátu, 5 % glyceryl kaprylátu/kaprátu (všetko hmotnostné percentá), alebo konkrétne 90 % PEG-400, 5 % Span® 20, 5 % Capmul® MCM (všetko hmotnostné percentá). V iných najvýhodnejších uskutočneniach kompozície obsahujú 90 % PEG-400, 5 % sorbitan monolaurátu, 5 % glyceryl monokaprylátu (všetko hmotnostné percentá), alebo konkrétne 90 % PEG-400, 5 % Span® 20, 5 % Imwitor® 308 (všetko hmotnostné percentá). V ďalšom najvýhodnejšom uskutočnení kompozície obsahujú 90 % PEG-400, 5 % sorbitan monolaurátu, 5 %

polyetoxylovanej (40) kyseliny stearovej (všetko hmotnostné percentá), alebo konkrétne 90 % PEG-400, 5 % Span® 20, 5 % Myrj® 52 (všetko hmotnostné percentá).

V iných výhodnejších uskutočneniach je prvou povrchovo aktívnou látkou glyceryl kaprylát/kaprát, glyceryl monokaprylát, polyetoxylovaná (40) kyselina stearová alebo zmes polyoxyetylénglyceryl kaprylátu a polyoxyetylénglyceryl kaproátu; druhou povrchovo aktívnou látkou je polyoxyetylén (80) sorbitan monooleát; a organickým rozpúšťadlom je PEG-300 alebo PEG-400.

V iných najvýhodnejších uskutočneniach kompozície obsahujú 70 % PEG-400, 15 % polyoxyetylén (80) sorbitan monooleátu, 15 % glyceryl kaprylátu/kaprátu (všetko hmotnostné percentá), konkrétne 70 % PEG-400, 15 % Tween® 80, 15 % Capmul® MCM (všetko hmotnostné percentá). V inom najvýhodnejšom uskutočnení kompozície obsahujú 70 % PEG-400, 15 % polyoxyetylén (80) sorbitan monooleátu, 15 % glyceryl monokaprylátu (všetko hmotnostné percentá), konkrétne 70 % PEG-400, 15 % Tween® 80, 15 % Imwitor® 308 (všetko hmotnostné percentá). V ďalšom najvýhodnejšom uskutočnení kompozície obsahujú 70 % PEG-400, 15 % polyoxyetylén (80) sorbitan monooleátu, 15 % polyetoxylovanej (40) kyseliny stearovej (všetko hmotnostné percentá), konkrétne 70 % PEG-400, 15 % Tween® 80, 15 % Myrj® 52 (všetko hmotnostné percentá). V ďalšom najvýhodnejšom uskutočnení kompozície obsahujú 70 % PEG-400, 15 % polyoxyetylén (80) sorbitan monooleátu, 15 % zmesi polyoxyetylénglyceryl kaprylátu a polyoxyetylénglyceryl kaproátu (všetko hmotnostné percentá), konkrétne 70 % PEG-400, 15 % Tween® 80, 15 % Labrasol® (všetko hmotnostné percentá).

V ďalšom uskutočnení predložený vynález poskytuje spôsob prípravy kompozície častíc, kde častice obsahujú modafinilovú zlúčeninu, ktorý zahŕňa kontaktovanie častice tvoriacej kompozície podľa vynálezu s vodným médiom. Modafinilovou zlúčeninou je výhodne modafinil.

Vo výhodnom uskutočnení je množstvo povrchovo aktívnej látky od 1 % do 50 % hmotnostných kompozície. Vo výhodnom uskutočnení je modafinilovou zlúčeninou modafinil. V inom výhodnom uskutočnení je kompozícia častíc tvorená kontaktovaním kompozície tvoriacej častice s vodným médiom in vitro.

V ďalšom uskutočnení predložený vynález poskytuje použitie modafinilovej zlúčeniny alebo výhodne modafinilu na prípravu farmaceutických kompozícií užitočných pri liečbe choroby alebo poruchy.

V istých výhodných uskutočneniach sú farmaceutické kompozície užitočné 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 podanie terapeuticky účinného množstva kompozície môže ľahko určiť ošetrojúci lekár ako odborník v danej oblasti pomocou konvenčných techník a pozorovaním výsledkov získaných za analogických podmienok. Pri určovaní terapeuticky účinného množstva ošetrojúci lekár zvažuje niekoľko faktorov vrátane nasledujúcich: druh subjektu; jeho veľkosť, vek a všeobecný zdravotný stav; konkrétna choroba; stupeň rozšírenia alebo závažnosť choroby; reakcia individuálneho subjektu; konkrétna podávaná zlúčenina; režim podávania; biologická dostupnosť charakteristická pre podávaný prípravok; vybraný dávkový režim; použitie súbežnej medicíny; a iné relevantné okolnosti.

Terapeuticky účinné množstvo modafinilovej zlúčeniny sa bude meniť v závislosti od niekoľkých faktorov vrátane dávkovania podávaného liečiva, chemických charakteristík (napr. hydrofóbnosti) použitých zlúčenín, potencie zlúčenín, typu choroby, chorobného stavu pacienta a cesty podania. Vo všeobecnosti sa liečba iniciuje malými dávkami, ktoré možno potom zvýšiť po malých prírastkoch, kým sa za daných okolností nedosiahne optimálny požadovaný účinok.

V istých výhodných uskutočneniach kompozície obsahujú jednu alebo viacero jednotkových dávok modafinilovej zlúčeniny. V istých výhodnejších uskutočneniach kompozície 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 µg/ml a s väčšou výhodou približne 1 až približne 20 µg/ml u subjektu.

Po podaní ktorejkoľvek kompozície subjektu má modafinilová zlúčenina u tohto subjektu krvnú sérovú hladinu približne 0,05 až približne 30 µg/ml. Vo výhodnom uskutočnení má modafinilová zlúčenina u tohto subjektu krvnú sérovú hladinu približne 1 až približne 20 µg/ml. V ďalšom výhodnom uskutočnení je kompozícia podávaná na dosiahnutie požadovaných krvných sérových hladín častice tvoriaca kompozícia obsahujúca modafinilovú zlúčeninu. V ďalšom výhodnom uskutočnení je kompozícia podávaná na dosiahnutie požadovaných krvných sérových hladín vodná kompozícia častíc, kde častice obsahujú modafinilovú zlúčeninu. Vo výhodnejších uskutočneniach je modafinilovou zlúčeninou modafinil.

V ďalšom uskutočnení predložený vynález poskytuje kompozície, ktoré sú vhodné na orálne podávanie subjektu. Orálne podanie zahŕňa použitie vo forme kvapalnej kompozície, napríklad sirupu, elixíru, emulzie;

alebo ako kapsuly. Výhodné uskutočnenie je vo forme kapsuly a výhodnejšie ako tvrdé kapsuly zahŕňajúce želatínu, hydroxypropylmetylcelulózu („celulózu“) alebo škrob. Iné výhodnejšie uskutočnenie je vo forme mäkkých želatínových kapsúl. Mäkké gélové kapsuly výhodne obsahujú nevodnú kompozíciu. V ďalších výhodných uskutočneniach je kompozíciou používanou na orálne podanie častice tvoriaca kompozícia obsahujúca modafinilovú zlúčeninu. V ďalšom výhodnom uskutočnení je kompozíciou používanou na orálne podávanie vodná kompozícia častíc, kde častice obsahujú modafinilovú zlúčeninu.

V iných uskutočneniach vynálezu môžu byť kompozície pripravené aj v zmesi s dodatočnými farmaceuticky prijateľnými pomocnými látkami alebo zložkami 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, siričitan sodný, a estery mastných kyselín a kyseliny askorbovej, napríklad askorbyl palmitát; chelačné prostriedky ako kyselina etyléndiamintetraoctová; tlmivé prostriedky ako acetáty, citráty alebo fosfáty a prostriedky upravujúce toxicitu, napríklad chlorid sodný alebo dextróza; a iné pomocné látky, napríklad príchute, sladidlá a farbivá. Iné vhodné pomocné látky 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, London a American Pharmaceutical Association (1994)).

Kompozície 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.

Vo formulácii kompozícií podľa predloženého vynálezu je veľký priestor. Kompozície častíc možno vytvoriť kontaktovaním častice tvoriacich kompozícií obsahujúcich modafinilovú zlúčeninu s vodným médiom *in vitro*, t. j. po predbežnom zriedení, pred požitím subjektom, alebo *in vivo*, napr. v kontakte s vodným obsahom gastrointestinálnej kompozície subjektu. Ak je kompozícia predbežne zriedená, výhodný pomer riedenia je od približne 1 : 1000 (1 diel prípravku do 999 dielov vodného média) až približne 1 : 2 (1 diel prípravku do 1 dielu vodného média). Výhodnejšie je pomer riedenia od približne 1 : 500 (1 diel prípravku do 499 dielov vodného média) až približne 1 : 3 (1 diel prípravku do 2 dielov vodného média). Orientačne je na podávanie ľuďom vhodný pomer približne 1 : 250, čo zhruba zodpovedá 1 ml jednotkovej dávky dispergovanej v 250 ml pohári vodnej kvapaliny.

V istých výhodných uskutočneniach sa pri kontaktovaní kompozície tvoriacej častice s vodným médiom tvorí homogénna, stabilná kompozícia obsahujúca suspendované častice. Častice výhodne obsahujú modafinilovú zlúčeninu. Častice sú spravidla termodynamicky stabilné a tvoria sa spontánne pri zmiešaní bez vonkajšieho mechanického miešania. Častice sú výhodne v rozmedzí veľkosti mikročastíc s priemerom 1 až 1000 nm. S väčšou výhodou majú častice priemer 1 až 400 nm a s najväčšou výhodou 1 až 100 nm.

Vlastnosťou týchto výhodných kompozícií je, že sú priehľadné a opticky izotropné. Užitočnou indikáciou veľkosti častíc je stupeň optickej transparentnosti daného objemu vody obsahujúcej dané množstvo prípravku. Je to v dôsledku rozptylu viditeľného svetla časticami, pričom väčšie častice spôsobujú väčší rozptyl. Vo všeobecnosti platí, že čím je väčšia optická transparentnosť, tým menšia je veľkosť častíc. Vysoká optická transparentnosť, t. j. neviditeľný alebo takmer neviditeľný modrastý zákal, vo všeobecnosti indikuje veľkosť častíc menej ako 100 nm. Zreteľný modrastý zákal vo všeobecnosti indikuje veľkosť častíc od 100 nm do 400 nm. Bez obmedzenia platnosti teóriou sa poznamenáva, že veľkosť častíc má tendenciu byť pre daný prípravok v podstate konštantnou bez ohľadu na pomer riedenia, že veľkosť častíc má tendenciu byť pre daný prípravok možno podporiť zvýšením pomeru riedenia alebo úpravou množstva a typu povrchovo aktívnej látky.

Ďalšou vlastnosťou týchto výhodných kompozícií je, že ostávajú fyzikálne stabilné, čo umožňuje požadované a efektívne použitie kompozícií ako farmaceuticky prijateľných prípravkov. Indikáciou stabilných kompozícií je zachovanie rovnakého vonkajšieho vzhľadu a vlastností v priebehu dlhšieho časového obdobia, čo je dostatočné na zachovanie farmaceutickej prijateľnosti. V stabilných kompozíciách častice vo všeobecnosti ostávajú intaktné a dostatočne dispergované alebo suspendované v kvapalnom médiu. Rozvrstvenie alebo sedimentácia je spravidla minimálna, alebo inak možno častice redispergovať miernym premiešaním. Okrem toho sa častice ľahko alebo nevratne neagregujú, nezhlukujú ani inak sa nevracajú späť do dvoch oddelených hlavných fáz.

Kompozície podľa predloženého vynálezu môžu byť pri teplote miestnosti kvapalné, polotuhé alebo tuhé. Ak sú kvapalné, kompozície môžu byť obsiahnuté v kapsule. Ak sú polotuhé alebo tuhé, kompozície môžu byť vo forme kapsuly alebo tablety.

Či bude kompozícia podľa vynálezu pri teplote miestnosti kvapalná, polotuhá alebo tuhá, môže závisieť od výberu zložiek alebo iných aspektov, ako je komerčná praktickosť a podávanie. Polotuhý alebo tuhý prípravok je napríklad vhodný na výrobu jednotkových dávok modafinilovej zlúčeniny vo forme kapsuly vrátane tvrdých želatínových a mäkkých želatínových kapsúl a tabliet. Keď sa kvapalná alebo tuhý prípravok kontaktuje s vodným médiom, napr. gastrointestinálnymi kvapalinami, prípravok sa disperguje do suspendovaných častíc, v ktorých je modafinilová zlúčenina biologicky dostupná.

Kompozície, ktorých inertné alebo neaktívne zložky (t. j. zložky iné ako modafinil) sú všetky pri teplote miestnosti kvapalné, možno pripraviť jednoducho zmiešaním zložiek bez zahrievania. Požadované množstvo modafinilovej zlúčeniny možno navážiť a rozpustiť v zmesi inertných zložiek bez zahrievania. Na urýchlenie úplného zmiešania inertných zložiek, na urýchlenie rozpúšťania modafinilovej zlúčeniny alebo na oboje možno použiť mierne zahriatie, výhodne na menej ako 60 °C.

Príprava kompozícií obsahujúcich jeden alebo viacero komponentov, ktoré sú pri laboratórnej teplote tuhé, sa uskutočňuje pri mierne zvýšenej teplote, výhodne nižšej ako 60 °C. Zatiaľ čo mierne zahriatie môže byť užitočné, nadmerné zahrievanie môže spôsobiť rozklad jednej alebo viacerých zložiek prípravku. Napríklad rozklad prípravku Polysorbate 80 môže nastať pri teplotách nad 60 °C. Rozklad prípravku Polysorbate 80 môže nastať, ak sa udržiava pri 90 °C viac ako jednu hodinu. Odborníkom z danej oblasti bude zrejmé, že akékoľvek škodlivé účinky tepla sa časom akumulujú. Preto pri aplikovaní tepla musia byť čas a teplota spravidla navzájom vyvážené.

Materiály, metódy a príklady tu uvedené sú mienené ako ilustrácia. 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. Povrchovo aktívne látky boli použité tak, ako sa dodávajú, bez ďalšieho čistenia alebo zriedovania. Použili sa rozpúšťadlá čistoty USP/NF alebo čistejšie.

B. Metódy:

1. HPLC

Nasledujúca metóda HPLC bola použitá na meranie obsahu modafinilu v kompozíciách: A 10 ml sérová fľaštička alebo 4 ml ampulka so závitovým uzáverom obsahujúca roztok povrchovo aktívnej látky nasýtený modafinilom sa prefiltrovala cez 1,2 µm striekačkový filter, ako je uvedené v príkladoch príprav opísaných ďalej. 10 µl číreho roztoku sa nariedilo do 1 ml s 990 µl dimetylsulfoxidu (čistota Fischer Certified ACS). Na každú injekciu v HPLC analýze na obsah modafinilu v každej zmesi sa použilo 10 µl zriedeného roztoku. Podmienky kolóny sú uvedené neskôr.

Prietok: 1,2 ml/min.

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

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

Čas analýzy: 5 minút

Vlnová dĺžka: 222 nanometrov

Koncentrácia sa vypočítala porovnaním plochy so štandardom modafinilu pri 0,4 mg/ml s vhodným zriedením. Výsledky sú uvedené v príklade 8, tabuľka 1. Každé meranie koncentrácie bolo priemerom dvoch injekcií.

2. H₂O disperzia

Aby sa určilo, či by bol prípravok vhodný ako SEDDS, pripravilo sa skúšobné zriedenie každého pokusného prípravku 1 : 20 s vodou a meral sa čas vytvorenia zákalu alebo výskytu zrazeniny. Vo väčšine prípadov sa zlyhanie SEEDS zaregistrovalo pozorovaním hrubej emulzie (indikovanej zákalom) alebo zrejým zrážaním tuhých častíc v priebehu približne 10 minút po zmiešaní.

3. Metóda merania krvnej hladiny u potkanov po podaní prípravkov modafinilu

21 dospelých samcov potkanov Sprague-Dawley (telesná hmotnosť: 356 ± 6 gramov) sa nechalo hladovať cez noc pred použitím. Každý orálny prípravok sa podal žalúdočnou sondou (n = 3/prípravok). Podaná dávka modafinilu bola 100 mg/kg použitím objemu 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 oddelil a zmrazil na suchom ľade. Vzorky sa uložili pri -70 °C až do analýzy. Krvné sérové hladiny modafinilu v týchto experimentoch sa zmerali pomocou LC/MS, ako je uvedené v príklade 9, tabuľka 2.

Príklad 1: Príprava 90 % PEG 400, 5 % Span[®] 20, 5 % Capmul[®] MCM (všetko hmotnostné percentá)

Do 90 gramov PEG 400 sa pridalo 5 gramov Span[®] 20 a 5 gramov Capmul[®] MCM s miešaním, kým nebol roztok homogénny. Do osobitnej nádoby sa pridalo 0,1 gramu modafinilu a za miešania a zahrievania na

55 - 60 °C sa pridal 1 ml miešaného rozpúšťadla a povrchovo aktívnej látky. Roztok sa nechal vychladnúť na teplotu miestnosti a nerozpustená tuhá látka sa oddelila prefiltrovaním roztoku pomocou 1,2 µl striekačkového filtra.

5 Príklad 2: Príprava 90 % PEG 400, 5 % Span® 20, 5 % Imwitor® 308 (všetko hmotnostné percentá)

Určité množstvo tuhého prípravku Imwitor® 308 sa roztavilo a 5 gramov sa pridalo do 90 gramov PEG-400 a 5 gramov Span® 20 s miešaním, kým nebol roztok homogénny. Do osobitnej nádoby sa pridalo 0,1 gramu modafinilu a za miešania a zahrievania na 55 - 60 °C sa pridal 1 ml miešaného rozpúšťadla a povrchovo aktívnej látky. Roztok sa nechal vychladnúť na laboratórnu teplotu. Keďže táto zmes je polotuhá, bolo potrebné jemné zahriatie na približne 35 - 40 °C, kým bola viskozita dostatočne nízka, aby bola možná filtrácia na odstránenie akéhokoľvek nerozpusteného modafinilu prefiltrovaním roztoku pomocou 1,2 µl striekačkového filtra.

15 Príklad 3: Príprava 90 % PEG 400, 5 % Span® 20, 5 % Myrj®-52 (všetko hmotnostné percentá)

Určité množstvo tuhého prípravku Myrj®-52 sa roztavilo a 5 gramov sa pridalo do 90 gramov PEG-400 a 5 gramov Span® 20 s miešaním, kým nebol roztok homogénny. Do osobitnej nádoby sa pridalo 0,1 gramu modafinilu a za miešania a zahrievania na 55 - 60 °C sa pridal 1 ml miešaného rozpúšťadla a povrchovo aktívnej látky. Roztok sa nechal vychladnúť na laboratórnu teplotu. Keďže táto zmes je polotuhá, bolo potrebné jemné zahriatie na približne 35 - 40 °C, kým bola viskozita dostatočne nízka, aby bola možná filtrácia na odstránenie akéhokoľvek nerozpusteného modafinilu prefiltrovaním roztoku pomocou 1,2 µl striekačkového filtra.

25 Príklad 4: Príprava 70 % PEG 400, 15 % Tween® 80, 15 % Labrasol® (všetko hmotnostné percentá)

Do 70 gramov PEG-400 sa pridalo 15 gramov Tween® 80 (Polysorbate 80) a 15 gramov Labrasol® s miešaním, kým nebol roztok homogénny. Do osobitnej nádoby sa navážilo 0,1 gramu modafinilu a za miešania a zahrievania na 55 - 60 °C sa pridal 1 ml miešaného rozpúšťadla a povrchovo aktívnej látky. Roztok sa nechal vychladnúť na teplotu miestnosti a nerozpustená tuhá látka sa oddelila prefiltrovaním roztoku pomocou 1,2 µl striekačkového filtra.

30 Príklad 5: Príprava 70 % PEG 400, 15 % Tween® 80, 15 % Myrj®-52 (všetko hmotnostné percentá)

Určité množstvo tuhého prípravku Myrj®-52 sa roztavilo a 15 gramov sa pridalo do 70 gramov PEG-400 a 15 gramov Tween® 80 s miešaním, kým nebol roztok homogénny. Do osobitnej nádoby sa pridalo 0,1 gramu modafinilu a za miešania a zahrievania na 55 - 60 °C sa pridal 1 ml miešaného rozpúšťadla a povrchovo aktívnej látky. Roztok sa nechal vychladnúť na laboratórnu teplotu. Keďže táto zmes je polotuhá, bolo potrebné jemné zahriatie na približne 35 - 40 °C, kým bola viskozita dostatočne nízka, aby bola možná filtrácia na odstránenie akéhokoľvek nerozpusteného modafinilu prefiltrovaním roztoku pomocou 1,2 µl striekačkového filtra.

40 Príklad 6: Príprava 70 % PEG 400, 15 % Tween® 80, 15 % Capmul® MCM (všetko hmotnostné percentá)

Do 70 gramov PEG-400 sa pridalo 15 gramov Tween® 80 (Polysorbate 80) a 15 gramov Capmul® MCM s miešaním, kým nebol roztok homogénny. Do osobitnej nádoby sa pridalo 0,1 gramu modafinilu a za miešania a zahrievania na 55 - 60 °C sa pridal 1 ml miešaného rozpúšťadla a povrchovo aktívnej látky. Roztok sa nechal vychladnúť na teplotu miestnosti a nerozpustená tuhá látka sa oddelila prefiltrovaním roztoku pomocou 1,2 µl striekačkového filtra.

45 Príklad 7: Príprava 70 % PEG 400, 15 % Tween® 80, 15 % Imwitor® 308 (všetko hmotnostné percentá)

Určité množstvo tuhého prípravku Imwitor®-308 sa roztavilo a 15 gramov sa pridalo do 70 gramov PEG-400 a 15 gramov Tween® 80 s miešaním, kým nebol roztok homogénny. Do osobitnej nádoby sa pridalo 0,1 gramu modafinilu a za miešania a zahrievania na 55 - 60 °C sa pridal 1 ml miešaného rozpúšťadla a povrchovo aktívnej látky. Roztok sa nechal vychladnúť na laboratórnu teplotu. Keďže táto zmes je polotuhá, bolo potrebné jemné zahriatie na približne 35 - 40 °C, kým bola viskozita dostatočne nízka, aby bola možná filtrácia na odstránenie akéhokoľvek nerozpusteného modafinilu prefiltrovaním roztoku pomocou 1,2 µl striekačkového filtra.

55 Príklad 8: Rozpustnosť modafinilu v kompozíciách tvoriacich častice

Rozpustnosť modafinilu v kompozíciách z príkladov 1 - 7 meraná pomocou HPLC je uvedená neskôr v tabuľke 1.

Tabuľka 1:
Rozpustnosť modafinilu v kompozíciách tvoriacich častice

Pomocné látky (hmotnostné percentá)				Rozpustnosť (mg/ml)
Pr. 1	90 % PEG 400	5 % Span 20	5 % Capmul® MCM	50
Pr. 2	90 % PEG 400	5 % Span 20	5 % Imwitor® 308	52
Pr. 3	90 % PEG 400	5 % Span 20	5 % Myrj® 52	57
Pr. 4	70 % PEG 400	15 % Tween® 80	15 % Labrasol®	43
Pr. 5	70 % PEG 400	15 % Tween® 80	15 % Myrj® 52	47
Pr. 6	70 % PEG 400	15 % Tween® 80	15 % Capmul® MCM	40
Pr. 7	70 % PEG 400	15 % Tween® 80	15 % Imwitor® 308	44

5 Příklad 9: Krvné sérové hladiny modafinilu u potkanov

Krvné sérové hladiny modafinilu u potkanov po podaní kompozícií z príkladov 1 - 6 sú uvedené neskôr v tabuľke 2. Kompozícia Oraplus® má napodobňovať biologickú dostupnosť tuhého modafinilu dávkaného 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, mikrokrystalickej celulózy, nátrium karboxymetylcelulózy, xantánovej gummy, karagénanu, kyseliny citrónovej a fosforečnanu sodného (ako tlmivých látok), simethicone (odpeňovač) a sorbanu draselného a metylparabénu (konzervačné látky).

Tabuľka 2:

15 Krvné sérové hladiny modafinilu u potkanov

Roztoky modafinilu	Krvná sérová hladina (ng/ml)						
	Pr. 1	Pr. 2	Pr. 3	Pr. 4	Pr. 5	Pr. 6	Oraplus
ČAS (h)							
0,25	2,6	11,2	2,6	2,2	0,5	1,0	3,4
0,5	2,2	5,1	4,2	2,3	9,7	3,4	4,9
1	2,3	16,5	3,8	1,4	8,2	1,7	3,0
2	1,2	1,7	2,8	0,6	5,8	3,4	1,9
4	0,6	1,4	0,7	0,6	3,5	1,9	0,4
6	0,4	0,4	0,2	0,3	0,2	0,4	0,2

PATENTOVÉ NÁROKY

20

1. Kompozícia tvoriaca častice obsahujúca modafinilovú zlúčeninu, aspoň jednu povrchovo aktívnu látku a organické rozpúšťadlo, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že kompozícia spontánne tvorí stabilnú suspenziu nekrystalických častíc obsahujúcich modafinilovú zlúčeninu po kontakte s vodným médiom, pričom nekrystalické častice majú priemer 1 až 1000 nm.

25

2. Vodná kompozícia nekrystalických častíc obsahujúca aspoň jednu povrchovo aktívnu látku, organické rozpúšťadlo a modafinilovú zlúčeninu, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že nekrystalické častice majú priemer 1 až 1000 nm a pričom kompozícia je kvapalná, homogénna, stabilná, priehľadná a opticky izotropná.

3. Kompozícia podľa nárokov 1 alebo 2, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že kompozícia je farmaceuticky prijateľná.

30

4. Kompozícia podľa nárokov 1 alebo 2, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že povrchovo aktívna látka alebo povrchovo aktívne látky tvoria od 0,5 % do 50 % hmotnostných kompozície.

5. Kompozícia podľa nároku 4, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že povrchovo aktívna látka alebo povrchovo aktívne látky tvoria od 1 % do 20 % hmotnostných kompozície.

6. Kompozícia podľa nárokov 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že povrchovo aktívnou látkou alebo povrchovo aktívnymi látkami sú polyoxyetylén-sorbitanový ester mastnej kyseliny, polyetylén-glykoléter, nasýtený polyglykolizovaný glycerid, ester mastnej kyseliny a polyetylén-glykolu, monoglycerid so strednou dĺžkou reťazca, ester mastnej kyseliny so strednou dĺžkou reťazca, d- α -tokoferyl-polyetylén-glykol sukcinát, polyetylén-propylén-glykolový kopolymér, blokové kopolyméry etylénoxidu a propylénoxidu, polyoxylstearát, etoxylovaný ricínový olej alebo etoxylovaná kyselina hydroxystearová.
7. Kompozícia podľa nároku 6, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje druhú povrchovo aktívnu látku.
8. Kompozícia podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že druhou povrchovo aktívnou látkou je polyoxyetylén-sorbitanový ester mastnej kyseliny.
9. Kompozícia podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že druhou povrchovo aktívnou látkou je sorbitan monolaurát alebo Polysorbate 80.
10. Kompozícia podľa nároku 6, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že kompozícia obsahuje Polysorbate 80, glyceryl kaprylát/kaprát a zmes glyceryl trikapráta a glyceryl trikaprilátu.
11. Kompozícia podľa nárokov 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že organickým rozpúšťadlom je glycerín, propylén-glykol, dietylén-glykol etyléter, propylénkarbonát, monoglycerid so strednou dĺžkou reťazca alebo polyetylén-glykol.
12. Kompozícia podľa nároku 11, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že ďalej obsahuje benzylalkohol, α -fenetylalkohol alebo β -fenetylalkohol.
13. Kompozícia podľa nárokov 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje jednu alebo viacero jednotlivých dávok modafinilovej zlúčeniny.
14. Kompozícia podľa nároku 13, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje jednu jednotkovú dávku modafinilovej zlúčeniny.
15. Kompozícia podľa nároku 14, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že jednotková dávka je 200 mg.
16. Kompozícia podľa nároku 14, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že jednotková dávka je 100 mg.
17. Kompozícia podľa nárokov 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že kompozícia je vhodná na orálne podávanie subjektu.
18. Kompozícia podľa nároku 17, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že kompozícia je uzavretá v kapsule.
19. Kompozícia podľa nároku 18, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že kapsulou je mäkká želatínová kapsula.
20. Kompozícia podľa nároku 18, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že kapsulou je tvrdá kapsula.
21. Kompozícia podľa nároku 17, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že kompozíciou je sirup, elixír alebo emulzia.
22. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že modafinilovou zlúčeninou je modafinil.
23. Kompozícia podľa nároku 22, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že modafinil je prítomný v koncentrácii 1 až 500 mg/ml.
24. Kompozícia podľa nároku 23, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že modafinil je prítomný v koncentrácii 1 až 200 mg/ml.
25. Kompozícia podľa nárokov 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že modafinilová zlúčenina je prítomná v koncentrácii 1 až 100 mg/ml; prvá povrchovo aktívna látka je vybraná spomedzi nasledujúcich: polyoxyetylén-sorbitanový ester mastnej kyseliny, polyetylén-glykoléter, nasýtený polyglykolizovaný glycerid, ester mastnej kyseliny a polyetylén-glykolu, monoglycerid so strednou dĺžkou reťazca, ester mastnej kyseliny so strednou dĺžkou reťazca, d- α -tokoferyl polyetylén-glykol sukcinát, polyetylén-propylén-glykolový kopolymér, blokové kopolyméry etylénoxidu a propylénoxidu, polyoxylstearát, etoxylovaný ricínový olej a etoxylovaná kyselina hydroxystearová; druhá povrchovo aktívna látka je vybraná spomedzi nasledujúcich: polyoxyetylén-sorbitanový ester mastnej kyseliny; organické rozpúšťadlo je vybrané spomedzi nasledujúcich: glycerín, propylén-glykol, dietylén-glykoletyléter, propylénkarbonát, monoglycerid so strednou dĺžkou reťazca alebo polyetylén-glykol.
26. Kompozícia podľa nároku 25, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že modafinilovou zlúčeninou je modafinil.
27. Kompozícia podľa nároku 26, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že prvou povrchovo aktívnou látkou je nasýtený polyglykolizovaný glycerid, ester mastnej kyseliny a polyetylén-glykolu, alebo monoglycerid so strednou dĺžkou reťazca; druhou povrchovo aktívnou látkou je polyoxyetylén-sorbitanový ester mastnej kyseliny; a organickým rozpúšťadlom je polyetylén-glykol.
28. Kompozícia podľa nároku 27, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že prvou povrchovo aktívnou látkou je glyceryl kaprylát/kaprát, glyceryl monokaprylát alebo polyetoxylovaná (40) kyselina stearová; druhou povrchovo aktívnou látkou je sorbitan monolaurát; a organickým rozpúšťadlom je PEG-300 alebo PEG-400.

29. Kompozícia podľa nároku 28, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že kompozícia obsahuje 90 % PEG-400, 5 % sorbitan monolaurátu, 5 % glyceryl kaprylátu/kaprátu (všetko hmotnostné percentá).

30. Kompozícia podľa nároku 28, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že kompozícia obsahuje 90 % PEG-400, 5 % sorbitan monolaurátu, 5 % glyceryl monokaprylátu (všetko hmotnostné percentá).

5 31. Kompozícia podľa nároku 28, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že kompozícia obsahuje 90 % PEG-400, 5 % sorbitan monolaurátu, 5 % polyetoxylovanej (40) kyseliny stearovej (všetko hmotnostné percentá).

10 32. Kompozícia podľa nároku 27, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že prvou povrchovo aktívnou látkou je glyceryl kaprylát/kaprát, glyceryl monokaprylát, polyetoxylovaná (40) kyselina stearová alebo zmes polyoxyetylénglyceryl kaprylátu a polyoxyetylénglyceryl kaproátu; druhou povrchovo aktívnou látkou je polyoxyetylén (80) sorbitan monooleát; a organickým rozpúšťadlom je PEG-300 alebo PEG-400.

33. Kompozícia podľa nároku 32, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že kompozícia obsahuje 70 % PEG-400, 15 % polyoxyetylén (80) sorbitan monooleátu, 15 % glyceryl kaprylátu/kaprátu (všetko hmotnostné percentá).

15 34. Kompozícia podľa nároku 32, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že kompozícia obsahuje 70 % PEG-400, 15 % polyoxyetylén (80) sorbitan monooleátu, 15 % glyceryl monokaprylátu (všetko hmotnostné percentá).

20 35. Kompozícia podľa nároku 32, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že kompozícia obsahuje 70 % PEG-400, 15 % polyoxyetylén (80) sorbitan monooleátu, 15 % polyetoxylovanej (40) kyseliny stearovej (všetko hmotnostné percentá).

36. Kompozícia podľa nároku 32, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že kompozícia obsahuje 70 % PEG-400, 15 % polyoxyetylén (80) sorbitan monooleátu, 15 % zmesi polyoxyetylénglyceryl kaprylátu a polyoxyetylénglyceryl kaproátu (všetko hmotnostné percentá).

25 37. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že modafinilovou zlúčeninou je (-)benzhydrysulfinyl-acetamid.

38. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 37 na použitie ako liečivo.

39. Spôsob prípravy kompozície častíc, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa kontaktovanie častice tvoriacej kompozíciu podľa nároku 1 s vodným médiom.

30 40. Spôsob podľa nároku 39, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že častice tvoriaca kompozícia sa kontaktuje s vodným médiom in vitro.

41. Spôsob podľa nároku 39, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že modafinilovou zlúčeninou je modafinil.

42. Použitie kompozície tvoriacej častice podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie choroby alebo poruchy subjektu.

35 43. Použitie kompozície nekryštalických častíc podľa nároku 2 na výrobu liečiva na liečenie chorôb alebo porúch subjektu.

44. Použitie podľa nárokov 42 alebo 43, kde modafinilovou zlúčeninou je modafinil.

40 45. Použitie podľa nárokov 42 alebo 43, kde chorobou alebo poruchou je ospalosť, únava, Parkinsonova choroba, cerebrálna ischemia, mŕtvica, spánkové apnoe, porucha príjmu potravy, ľahká mozgová dysfunkcia spojená s hyperaktivitou, kognitívna dysfunkcia alebo únava; a liečba je na podporu bdelosti, stimuláciu apetítu alebo stimuláciu príberania na váhe pacientovi s potrebou takej liečby.

46. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 42 až 45, kde modafinilovou zlúčeninou je (-)benzhydrysulfinyl-acetamid.

45 47. Kompozícia podľa nárokov 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že nekryštalické častice majú priemer 1 až 400 nm.

48. Kompozícia podľa nárokov 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že nekryštalické častice majú priemer 1 až 100 nm.