



HU000230736B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **230 736**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 04 02596**(22) A bejelentés napja: **2002. 12. 09.**(40) A közzététel napja: **2005. 03. 29.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2018. 01. 29.**(51) Int. Cl.: **A61K 9/14** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)**A61K 31/5377** (2006.01)**A61P 25/24** (2006.01)**A61K 9/16** (2006.01)**A61K 9/51** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 02/41655

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 03049718

(30) Elsőbbségi adatok:

60/340,040**2001. 12. 10.****US**

(73) Jogosult(ak):

**MERCK SHARP & DOHME CORP., Rahway,
New Jersey (US)**

(72) Feltalálók:

Bosch, William H., Rahway, New Jersey (US)**Liversidge, Elaine, Rahway, New Jersey (US)****Shelukar, Suhas D., Rahway, New Jersey (US)****Thompson, Karen C., Rahway, New Jersey (US)**

(74) Képviselő:

**DANUBIA Szabadalmi és Jogi Iroda Kft.,
Budapest**(54) **Tachikinin receptor antagonistát tartalmazó gyógyászati nanorészecskéjű készítmény**

(57) Kivonat

A találmány tárgya gyógyászati nanorészecskéjű, tachikinin receptor antagonisták készítmény. A találmány tárgya új gyógyászati készítmény, amely 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolint tartalmaz, ahol a vegyület felületén legalább egy felületi stabilizátor van adszorbeálva, egy mennyiségben, amely elegendő ahhoz, hogy fenntartsa a mintegy 1000 nm-nél kisebb hatékony átlagos részecskeméretet; ahol a „mintegy 1000 nm-nél kisebb hatékony átlagos részecskeméret” azt jelenti, hogy a részecskék legalább 95 tömeg%-ának részecskemérete kisebb, mint mintegy 1000 nm.

Tachikinin receptor antagonistát tartalmazó gyógyászati nanorészecskéjű készítmény

A találmány tárgya tachikinin receptor antagonistát tartalmazó gyógyászati nanorészecskéjű készítmény.

A P anyag természetes előfordulású, a peptidok tachikinin családjához tartozó undekapeptid, ezeket a peptidokat az extravaszkuláris simaizom szövetre gyakorolt gyors összehúzó hatás miatt nevezik így. A tachikinineket konzervált karboxil-terminális szekvenciájukkal különböztethetjük meg. A SP-n kívül az ismert emlős tachikininekhez tartozik még a neurokinin A és neurokinin B. A jelenleg használatos nomenklatúra a P anyagra, a neurokinin A-ra és neurokinin B-re a receptorokat neurokinin-1-nek (NK-1), neurokinin 2-nek (NK-2) és neurokinin 3-nak (NK-3) nevezi.

Megvizsgálták a bizonyítékot a tachikinin receptor antagonisták hasznosságának szempontjából fájdalom, fejfájás, különösen migrén, Alzheimer kór, multiplex szklerózis, morfin megvonási tüneteinek csökkentése, kardiovaszkuláris változások, ödéma, pl. hősérülés által előidézett ödéma, krónikus gyulladásos betegségek, pl. reumatoid arthritisz, asztma/hörgő hiperreaktivitás és egyéb légúti betegségek, pl. allergiás nátha, gyulladásos bélbetegségek, pl. fekélyes kolitisz és Crohn betegség, szemsérülés és gyulladásos szembetegségek, burjánzásos vitreoretinopátia, irritábilis bélszindróma, hólyagműködési rendellenességek, pl. hólyaggyulladás és hólyag detrusor hiperreflexia (reflexfokozódás) esetében.

Javasolták továbbá, hogy a tachikinin receptor antagonisták a következő rendellenességek ellen alkalmazhatók: szorongás, depresszió, disztímiás rendellenességek, krónikus légúti elzáródásos betegség, túlérzékenységi rendellenességek, pl. mérges szömörce betegség, érgörcs betegségek, pl. angina és Reynaud kór, fibrózis és kollagén betegségek, pl. szkleroderma és eosinofil paraziták által okozott fertőzés, reflex szimpatikus disztrofia, pl. váll/kéz szindróma, függőségi rendellenességek, pl. alkoholizmus, stresszel kapcsolatos szomatikus rendellenességek, neuropátia, neuralgia, az immunfokozással vagy -elnyomással kapcsolatos rendellenesség, pl. szisztémikus lupus erythematosus, szemészeti betegségek, pl. kötőhártya-gyulladás, lavaszi kötőhártya-gyulladás stb., és kután betegségek, pl. kontakt dermatitisz, atópiás bőrgyulladás, csalánkiütés és egyéb ekcémás bőrgyulladások.

Kísérletet tettek arra, hogy kidolgozzanak antagonistákat a P anyag és más tachikinin peptidok receptoraira annak érdekében, hogy hatékonyabban lehessen kezelni a különböző fenti rendellenességeket és betegségeket. Különösen a WO 94/00440 sz. nemzetközi közzétételi iratban, a 0,577,394 sz. európai nyilvánosságra hozatali iratban, a WO 95/16679 sz. nemzetközi közzétételi iratban, az 5,719,147 és 6,096,742 sz. USA szabadalmi leírásban írják le bizonyos morfolin és tiomorfolin vegyületeket, mint P anyag antagonistákat. Az 5,719,147 sz. USA szabadalmi leírás 75. példája szerinti vegyületként írják le a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil)-morfolint.

Először az 5,145,684 sz. USA szabadalmi leírásban írtak le olyan nanorészecskéjű készítményeket, ahol a készítmények gyengén oldódó terápiás vagy diagnosztikai szerből állnak, melynek felületére nem térhálós felületi stabilizátor van adszorbeálva. Ez, illetve a későbbi referenciák



nem írják le azt a nanorészecskéjű készítményt, amely 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) tartalmaz.

A találmány tárgya a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) tartalmazó új gyógyszerkészítmény az igénypontokban meghatározott módon. A találmány szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazható olyan betegségek és rendellenességek kezelésére és megelőzésére, amelyekre előnyös a tachikinin receptor antagonisták alkalmazása, ilyen rendellenességek például a központi idegrendszeri rendellenességek, pl. pszichiátriai rendellenességek, beleértve a depressziót és szorongást, gyulladáshoz kapcsolódó betegségek és hányás. A 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) ismert gyógyszerkészítményeihez képest ezek a gyógyszerkészítmények előnyösek, amennyiben orális biohosszúhatóságuk megnövekszik.

A jelen találmány tárgya új gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) tartalmaznak az igénypontokban meghatározott módon.

A 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) az (A) képlettel jellemezhető, és ez a vegyület egy tachikinin receptor antagonisták alkalmazása, amellyel olyan rendellenességek kezelhetők, amelyeknél előnyös a tachikinin receptor antagonisták alkalmazása; ilyen betegségek a központi idegrendszeri rendellenességek, pl. a pszichiátriai rendellenességek, pl. depresszió és szorongás, gyulladáshoz kapcsolódó betegségek, fájdalom vagy migrén, asztma és hányás.

A jelen találmány tárgya gyógyszerkészítmény, amely a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) nanorészecskéjű készítményeire vonatkozik. A nanorészecskéjű készítmény tartalmazza hatóanyagként a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) és legalább felületi stabilizátort, amely utóbbi adszorbeálva van a vegyület felületére.

A találmány egy további vonatkozása gyógyszerkészítmény, amely a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) nanorészecskéjű készítményből áll. A gyógyszerkészítmény tartalmazza vegyületként a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) a gyógyszer felületére adszorbeált legalább egy felületi stabilizátort, és gyógyászatilag elfogadható hordozót, valamint bármilyen segédanyagot.

A jelen találmány feltalálói váratlanul azt találtuk, hogy a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) szuszpenziója, diszperziója vagy szilárd dózisformája kb. 1000 nm-nél kisebb részecskével rendelkezik, és tartalmaz egy felületi stabilizátort, pl. hidroxipropil-cellulózt, amely lényegesen javítja a vegyület biológiai hozzáférhetőségét.

A jelen találmány tárgya nanorészecskéjű készítmény, azaz nanorészecskék, amelyek hatóanyagként 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák, ahol a vegyület felületére felületi stabilizáló van adszorbeálva, olyan mennyiségben, amely elegendő ahhoz, hogy a hatóanyag átlagos részecskemérete kisebb, mint 1000 nm, előnyösen kisebb, mint 400 nm, még

előnyösebben, kisebb, mint kb. 250 nm, és legelőnyösebben kisebb, mint kb. 100 nm legyen. Azt a vegyületet, amelynek felületére felületi stabilizátor van adszorbeálva annak érdekében hogy a hatásos átlagos részecskeméret kb. 1000 nm-nél kisebb legyen (előnyösen kisebb, mint 400 nm, még előnyösebben kisebb, mint 250 nm, és legelőnyösebben kisebb, mint 100 nm) nevezhetjük nanorészecske hatóanyagoknak vagy nanorészecskéjű gyógyszer részecskékként.

A találmány egyik változata szerint a találmány tárgya nanorészecskéjű készítmény, ahol a felületi stabilizátor lehet HPC, HPMC, HPC-SL vagy HPC-L.

A nanorészecskék a hatóanyag felületén adszorbeált legalább egy további felületi stabilizátort tartalmaznak.

A jelen találmány tárgya továbbá szilárd adagolású nanorészecskéjű készítmény, amely a találmány szerinti nanorészecskéket tartalmazza.

A jelen találmány tárgya tehát gyógyszer diszperzió is, amely folyékony diszpergáló közegből és a fent leírt, abban diszpergált nanorészecskékből áll. A "diszperzió" vagy "szuszpenzió" kifejezések szinonim fogalmak, és változtatva használhatók, és egy olyan készítményre utalnak, amelyben a hatóanyag nanorészecskéi szuszpendálva vagy feloldatlanul maradnak egy folyadékban, pl. vízben.

A jelen találmány tárgya továbbá eljárás 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,3-triazolo)-metil-morfolin) vegyület nanorészecskéjű készítményének előállítására, ahol a készítmény legalább egy felületi stabilizátort tartalmaz a vegyület felületére adszorbeálva. Az ilyen eljárások abból állnak, hogy érintkezésbe hozzuk a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) legalább egy felületi stabilizátorral annyi ideig és olyan körülmények között, hogy nanorészecske/felületi stabilizátor készítményt kapjunk. A felületi stabilizátorokat érintkezésbe hozhatjuk a vegyülettel a vegyület méretének csökkentése előtt, alatt vagy után.

A jelen találmány tárgya továbbá kezelési eljárás, amellyel a páciensnek hatékony mennyiségben adagolunk találmány szerinti gyógyszerkészítményt.

A találmány szerinti nanorészecskéjű készítmények 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) tartalmaznak, amely a felületén legalább egy felületi stabilizátort tartalmaz adszorbeálva. A nanorészecskéjű készítmények hatékony átlagos részecskemérete kisebb, mint kb. 1000 nm. Előnyösen a hatékony átlagos részecskeméret kisebb, mint kb. 800 nm, kisebb, mint kb. 600 nm, kisebb, mint kb. 500 nm, kisebb, mint kb. 400 nm, kisebb, mint kb. 300 nm, kisebb, mint kb. 250 nm, kisebb, mint kb. 100 nm vagy kisebb, mint kb. 50 nm. A felületi stabilizátorok fizikailag tapadnak a vegyület felületéhez, de kémiaiilag a gyógyszerrel vagy önmagával nem reagálnak. A felületi stabilizátor egyedileg adszorbeált molekulái lényegében nem tartalmaznak molekulák közötti térhálókat.

A jelen találmány kiterjed azon nanorészecskéjű készítményekre is, amelyek felületükre adszorbeálva legalább egy felületi stabilizátort tartalmaznak, és amelyet az egy vagy több nem toxikus, fiziológiailag elfogadható hordozóval, segédanyaggal vagy oldószerrel, egyszóval hordozóval együtt szerelnek ki. A készítményeket kiszerezhetjük parenterális injekció formájában, orális adagolású szilárd vagy folyékony formában, rektális vagy topikális adagolásra, aerosol adagolásra stb.

A találmány szerinti nanorészecskék 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) tartalmazznak. A vegyület vagy különálló kristályos fázis vagy amorf fázis formájában létezik. A kristályos fázis a nem kristályos vagy amorf fázistól eltér, ami kicsapódási technikából származik.

Az irodalomból ismert hasznos felületi stabilizátorok megtalálhatók például az 5,145,684 sz. USA szabadalmi leírásban, és ide tartoznak azok az anyagok, amelyek a hatóanyag felületéhez fizikailag tapadnak, de kémiaiilag nem kötődnek vagy nem reagálnak a hatóanyaggal. A felületi stabilizátor a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) felületére adszorbeálódik elegendő mennyiségben ahhoz, hogy fennmaradjon a kb. 2000 nm-nél kisebb hatékony átlagos részecskeméret a hatóanyagra. Ezenkívül, a felületi stabilizátor egyénileg adszorbeált molekulái lényegében mentesek molekulák közötti térhálótól. Két vagy több felületi stabilizátor alkalmazható a találmány szerinti készítményekben és eljárásokban.

Megfelelő felületi stabilizátorokat kaphatunk előnyösen ismert szerves vagy szervetlen gyógyászati segédanyagokból. Ilyen segédanyagok a különböző polimerek, kis molekulatömegű oligomerek, természetes termékek és felületaktív anyagok. Előnyös felületi stabilizátorokhoz tartoznak a nemionos és ionos felületaktív anyagok.

A felületi stabilizátorok például a következők lehetnek: zselatin, kazein, lecitin (foszfatidok), dextrán, gumiarábikum, koleszterin, tragantmészga, sztearinsav, benzalkónium-klorid, kalcium-sztearát, glicerin-monosztearát, cetosztearil-alkohol, cetomakrogol emulgeáló viasz, szorbitán-észterek, poli-oxietilén-alkil-éterek, pl. makrogol-éterek, pl. cetomakrogol 1000, poli-oxietilén-ricinusolaj-származékok, poli-oxietilén-szorbitán-zsír-savészterek, pl. a kereskedelemben kapható Tween®-ek, pl. Tween 20® és Tween 80® (ICI Speciality Chemicals); polietilén-glikolok, pl. Carbowax 3550® és 934® (Union Carbide), poli-oxietilén-sztearátok, koloid szilícium-dioxid, foszfátok, nátrium-dodecyl-szulfát, karboxi-metil-cellulóz-kalcium, karboxi-metil-cellulóz-nátrium, metil-cellulóz, hidroxietil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát, nem kristályos cellulóz, magnézium-alumínium-szilikát, trietanol-amin, polivinil-alkohol, polivinil-pirrolidon, etilén-oxiddal és formaldehiddel képezett 4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenol polimer (amely tiloxapolként, szuperionként és tritonként is ismert), poloxamerek, pl. Pluronic F68® és F108®, amelyek etilén-oxid és propilén-oxid blokk kopolimerjei, poloxaminok, pl. Tetronic 908®, amely Poloxamine 908®-ként is ismert, és amely propilén-oxid és etilén-oxid etilén-diaminhoz egymást követően történő hozzáadásából származó tetrafunkciós blokk kopolimer (BASF, Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.); Tetronic 1508® (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), nátrium-szulfó-borostyánkősav dialkileszterei, pl. Aerosol OT®, amely nátrium-szulfó-borostyánkősav dioktilesztere (American Cyanamid), dioktil-nátrium-szulfó-szukcinát (DOSS), dokuzát-nátrium (Ashland Chem. Co., Columbus, OH); Duponol P®, amely egy nátrium-lauril-szulfát (DuPont); Triton X-200®, amely alkil-aril-poliéter-szulfonát (Rohm and Haas); Crodestas F-110®, amely szacharóz-sztearát és szacharóz diasztearát elegye (Croda Inc.); para-izononil-fenoxi-poli-(glicidol), amely Olin-IOG®-ként is ismert, vagy Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas SI-40® (Croda, Inc.); és SA90HCO, amely C₁₈H₃₇CH₂(CON(CH₃)-

$\text{CH}_2(\text{CHOH})_4(\text{CH}_2\text{OH})_2$ (Eastman Kodak Co.); dekanoil-N-metil-glukamid; n-decil- β -D-glukopiranozid; n-decil- β -D-maltopiranozid; n-dodecil- β -D-glukopiranozid; n-dodecil- β -D-maltozid; heptanoil-N-metil-glukamid; n-heptil- β -D-glukopiranozid; n-hetil- β -D-tioglukozid; n-hexil- β -D-glukopiranozid; nonanoil-N-metil-glukamid; n-noil- β -D-glukopiranozid; oktanoil-N-metil-glukamid; n-oktil- β -D-glukopiranozid; oktil- β -D-tio-glukopiranozid stb.

Ezen felületi stabilizátorok nagy része ismert gyógyászati segédanyag, és részletesen megtalálhatók a *Handbook of Pharmaceutical Excipients* című könyvben, amelyet az American Pharmaceutical Association és a The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986) együttesen adtak ki. A felületi stabilizátorok a kereskedelemben hozzáférhetők és/vagy az irodalomból ismert módon állíthatók elő.

A találmány szerinti nanorészecskék a hatóanyag elkülönülő fázisát tartalmazzák a felületen adszorbeált felületi stabilizátorral együtt. Azt találtuk, hogy a felületi stabilizátor fizikailag tapad a hatóanyaghoz, de kémiailag nem kötődik, vagy kémiailag nem reagál a gyógyszerrel. Az ilyen kémiai kötés vagy kölcsönhatás nem volna kívánatos, mert a gyógyszer hatásának megváltozását eredményezné. A felületi stabilizátor a hatóanyag felületén elegendő mennyiségben adszorbeálódik ahhoz, hogy fenntartsa a hatóanyag átlagos részecskeméretét, amely kb. 1000 nm-nél kisebb, még előnyösebben kb. 400 nm-nél, és még előnyösebben kb. 250 nm-nél kisebb. Továbbá a felületi stabilizátor külön-külön adszorbeált molekulái lényegében mentesek a molekulán belüli térhálósodástól.

A találmány szerinti felületi stabilizátor lehet hidroxipropil-cellulóz (HPC), amely cellulóz-éter, HPC szuper alacsony viszkozitású (HPC-SL), HPC alacsony viszkozitású (HPC-L) és hidroxipropil-metil-cellulóz (HPMC). Az előnyös felületi stabilizátorokhoz tartozik például a hidroxipropil-cellulóz (HPC), HPC-SL, HPC-L, metil-cellulóz, hidroxietil-cellulóz, karboxi-metil-cellulóz-nátrium vagy hidroxipropil-metil-cellulóz (HPMC) (lásd pl. Remington, 1304-1308.o.). Előnyösen a HPC-t, a HPC-SL-t, a HPC-L-t vagy a HPMC-t használjuk felületi stabilizátorként; felületi stabilizátorként különösen a HPC-SL előnyös.

A 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin és egy vagy több felületi stabilizátor egymáshoz viszonyított mennyisége széles határok között változhat. A felületi stabilizátorok optimális mennyisége függhet például a hidrofil-lipofil egyensúlytól (HLB), az olvadásponttól és a felületi stabilizátor vízdékonyságától, valamint a stabilizátor vizes oldatainak felületi tenziójától stb.

A találmány egy másik vonatkozása szerint a találmány kiterjed a fent leírt nanorészecskéjű gyógyszerészecskék előállítására. A módszer szerint egy hatóanyagot folyékony diszperziós közegben diszpergálunk, és mechanikai eszközzel örlőközeg jelenlétében csökkentjük a hatóanyag átlagos részecskeméretét 1000 nm-nél, még előnyösebben kb. 400 nm-nél, és még előnyösebben kb. 250 nm-nél kisebb átlagos részecskeméretre. A gyógyszerészecskéket méretben egy felületi stabilizátor jelenlétében csökkenthetjük, vagy a gyógyszerészecskéket szétörzsolés után hozhatjuk érintkezésbe egy felületi stabilizátorral.

A találmány egy másik vonatkozása szerint előállítunk egy nanorészecskéjű gyógyszerkészítményt tablettáformában. A találmány szerinti eljárás során a nanorészecskéket tablettákká préseljük. A tabletták általában legalább egy gyógyászati elfogadható hordozót is tartalmaznak.

Egy másik vonatkozás szerint a találmány tárgya nanorészecskéjű gyógyszerkészítmény, amelyben a felületi stabilizátor és a nanorészecskéjű 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) vegyület diszperzióját permetezve szárítjuk, vagy permetezve egy szilárd hordozóra visszük, amely lehet cellulóz vagy cukorgömbök, vagy egy másik gyógyszer segédanyagra alkalmazzuk.

Közelebbről, a találmány szerinti eljárással nanorészecskéjű készítményt állítunk elő oly módon, hogy

(a) a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) folyékony diszperziós közegben diszpergáljuk,

(b) a vegyületet nedvesen megőröljük merev őrlési közeg jelenlétében, amelynek átlagos részecskemérete kisebb, mint kb. 3 mm, és egy felületi stabilizátor jelenlétében, amellyel csökkentjük a hatóanyag részecskeméretét egy hatékony átlagos részecskeméretre, amely kisebb, mint kb. 1000 nm, előnyösen kisebb, mint kb. 400 nm, és még előnyösebben kisebb, mint kb. 250 nm, és

(c) a kapott nanorészecskéjű készítményt az őrlési közegből izoláljuk.

A találmány egyik változata egy ilyen eljárással előállított nanorészecskéjű készítményre vonatkozik.

A találmány szerint továbbá nanorészecskéjű készítményt állítunk elő a következő módon:

(a) a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) vegyületet folyékony diszperziós közegben diszpergáljuk,

(b) a vegyületet nedvesen megőröljük merev őrlési közeg jelenlétében, melynek átlagos részecskemérete kisebb, mint kb. 3 mm, és így diszperziós közeget képezünk,

(c) a megőrölt hatóanyagot tartalmazó diszpergáló közeget érintkezésbe hozzuk a felületi stabilizátorral oly módon, hogy a felületi stabilizátort összekeverjük a diszperziós közeggel, és így átlagosan kisebb, mint kb. 1000 nm, előnyösen kisebb, mint kb. 400 nm, és még előnyösebben kisebb, mint kb. 250 nm hatékony részecskeméretű részecskéket képezünk, és

(d) a kapott nanorészecskéjű készítményt az őrlési közegből izoláljuk.

A találmány további tárgya az ilyen eljárással előállított nanorészecskéjű készítmény.

A jelen találmány továbbá kiterjed egy eljárásra a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) gyógyszerkészítmény előállítására oly módon, hogy

előállítjuk a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) és egy felületi stabilizátor, pl. hidroxipropil-cellulóz nanorészecskéjű szuszpenzióját;

hozzáadunk egy újradiszpergáló szert, pl. szacharózt,

a szuszpenziót permetezve felvisszük egy szilárd hordozóra, pl. cellulózgömbökre, és így bevont gömböket képezünk;

a bevont gömböket egy nedvesítőszerezrel, pl. nátrium-lauril-szulfáttal nedvesítjük;

adott esetben a kapott terméket keményszelatin kapszulákká kapszulázzuk.

A találmány tárgya továbbá az ilyen eljárással előállított gyógyászati készítmény.

Továbbá a találmány tárgya eljárás gyógyászati diszperzió előállítására oly módon, hogy a nanorészecskéjű készítményt, amelyet fent leírtunk, egy folyékony diszpergáló közegben összekeverjük (szuszpendáljuk).

Közelebbről, a találmány egy gyógyszer diszperzióra vonatkozunk, amelyet úgy kapunk, hogy a nanorészecskéjű készítményt folyékony diszpergáló közegben összekeverjük (szuszpendáljuk).

A találmány további példája egy gyógyszerkészítmény, amelyet a fent leírt módszerek bármelyikével előállíthatunk.

A részecskeméretet az átlagos részecskeméret tömegének alapján határozzuk meg, amelyet szokásos részecskeméret mérő módszerrel mérünk, ami a szakember számára jól ismert. Az ilyen módszer lehet például az ülepedési mező áramlási frakcionálása, a foton korrelációs spektroszkópia, fényszórás és lemez centrifuga.

A "diszperzió" és "szuszpenzió" fogalmak szinonim fogalmak, és váltakozva használjuk, és olyan készítményre alkalmazzuk, ahol a hatóanyag részecskék feloldatlan és szuszpendált állapotban maradnak egy fluidban, pl. vízben.

A "páciens" vagy "alany" kifejezés egy állatra, előnyösen emlősre, még előnyösebben emberre vonatkozik (felnőttként ideértjük az idősebb felnőtteket is, pl. idősebb férfiakat vagy nőket), aki a kezelés, kísérlet vagy megfigyelés tárgya.

A "gyógyászatiilag hatékony mennyiség" a hatóanyag vagy gyógyszerkészítmény azon mennyisége, amely biológiai vagy orvosi reakciót vált ki egy szövetben, rendszerben, állaton vagy emberen, amit egy kutató, állatorvos vagy humán orvos vagy egyéb klinikus vizsgál, ideértve a kezelendő betegség tüneteinek csillapítását.

A "gyógyászatiilag elfogadható" kifejezés olyan vegyületekre, anyagokra, készítményekre és/vagy dózisformákra utal, amelyek az orvosi megítélés körén belül alkalmasak felhasználásra emberek és állatok szöveteivel érintkezésben túlzott toxicitás, irritáció, allergiás reakció vagy egyéb probléma vagy szövődmény nélkül, az ésszerű haszon/risziko aránnyal összemérhetően.

A "gyógyászatiilag elfogadható sók" kifejezés olyan származékokra vonatkozik, ahol a kiindulási vegyület módosítva van savas vagy bázikus sók előállítására révén. A gyógyászatiilag elfogadható sók lehetnek például a bázikus maradékok, pl. aminok ásványi vagy szerves savas sói; a savas maradékok, pl. karbonsavak alkáli- vagy szerves sói stb. A gyógyászatiilag elfogadható sókhoz tartoznak a szokásos nem toxikus sók vagy kvaterner ammóniumsók, amelyek a kiindulási vegyületből keletkeznek, például ilyen savak a nem toxikus szervetlen vagy szerves savak. Így például a szokásos nem toxikus sókhoz tartoznak a szervetlen savakból, pl. sósavból, hidrogén-bromidból, kénsavból, szulfaminsavból, foszforsavból, salétromsavból stb. képezett sók; valamint a szerves savakból, pl. ecetsavból, propionsavból, borostyánkősavból, glikolsavból, sztearinsavból, tejsavból, almasavból, borkősavból, citromsavból, aszkorbinsavból, pamoosavból, maleinsavból, hidroximaleinsavból, fenil-ecetsavból, glutaminsavból, benzoosavból, szalicilsavból, szulfanilsavból, 2-acetoxi-benzoosavból, fumársavból, toluolszulfonsavból, metánszulfonsavból, etán-diszulfonsavból, oxálsavból, izetionsavból képezett sók.

A gyógyászatiilag elfogadható sók a kiindulási vegyületből előállíthatók, amely bázikus vagy csoportot tartalmaz, és a szokásos kémiai módszereket alkalmazzuk. Általában ezek a sók előállít-

hatók úgy, hogy a szabad sav- vagy bázikus formát reagáltatjuk sztöchiometrikus mennyiségű megfelelő bázissal vagy savval vízben vagy szerves oldószerben vagy a kettő elegyében; általában vízmentes közeget, pl. éfirt, etil-acetátot, etanol, izopropanolt vagy acetoniitrilt használunk előnyösen. Az előnyös sók megtalálhatók például a Remington's Pharmaceutical Sciences 17. kiadásában, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 1418 o.

A 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin előállításának módszerei teljes mértékben megtalálhatók az 5,719,147, 8,096,742, 6,255,545, 6,297,376, 6,350,915, 6,407,255 és 6,460,164 sz. USA szabadalmi leírásokban.

A 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin hatóanyag-tartalmú gyógyászati készítmények vonatkozásában a találmány szerinti gyógyszerkészítmények váratlan tulajdonságokkal rendelkeznek, ilyenek például a vízdékonysággal, stabilitással, az előállítás könnyűségével és/vagy az anyagcserével kapcsolatos fokozott orális biohosszúhatóság vagy abszorpció.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények gyógyszerkészítmény formájában állíthatók elő, pl. szilárd, félig szilárd vagy folyékony formában, melyek egy vagy több találmány szerinti vegyület tartalmaznak hatóanyagként a külső, belső vagy parenterális adagolásra alkalmas szerves vagy szervetlen hordozóval vagy segédanyaggal összekeverve. A hatóanyag lehet például összepréselve a szokásos nem toxikus, gyógyászatiilag elfogadható hordozókkal, pl. tablettá, pellet, kapszula, kúp, oldat, emulzió, szuszpenzió és más, alkalmazásra megfelelő formában. Használhatunk hordozóként vizet, glükózt, laktózt, gumiarábikumot, zselatint, mannitot, keményítőpépet, magnézium-triszilikátot, talkumot, kukoricakeményítőt, keratint, kolloid szilícium-dioxidot, burgonyakeményítőt, karbamidot és más hordozókat, amelyek az előállítási eljáráshoz megfelelőek, a készítmények szilárd, félig szilárd vagy folyékony formában lehetnek, és ezenkívül hozzáadhatunk még segédanyagot, stabilizátort, sűrítőszert vagy színezőszert és parfümöt. A hatékony célvegyület a gyógyszerkészítményben elegendő mennyiségben van jelen ahhoz, hogy a betegség folyamatára vagy állapotára a kívánt hatást elérjük.

A találmányhoz tartozik a gyógyászati diszperzió, ahol a folyékony diszperziós közeg lehet víz, sáfrányolaj, etanol, t-butanol, hexán vagy glikol. A folyékony diszperziós közeg előnyösen víz.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények egy vagy több kötőanyagból, töltőanyagból, csúszást elősegítő szerből, szuszpendáló szerből, édesítő, ízesítő vagy konzerváló szerből, pufferekből, nedvesítőszerekből, szétválasztó szerekből, pezsgő szerekből és egyéb segédanyagokból állnak. Az ilyen segédanyagok az irodalomból ismertek.

A felületi stabilizátort együtt is alkalmazhatjuk egy vagy több más felületi stabilizátorral. Megfelelő további felületi stabilizátort választhatunk előnyösen ismert szerves és szervetlen gyógyászati hordozók közül. Ilyen hordozókhöz tartoznak a különböző polimerek, alacsony molekulatömegű oligomerek, természetes termékek és felületaktív anyagok. Az előnyös további felületi stabilizátorok közül megemlítjük a nemionos és anionos felületaktív anyagokat. A segédanyag lehet például zselatin, kazein, lecitin (foszfatidok), gumiarábikum, koleszterin, traganthézag, sztearinsav, benzalkónium-klorid, kalcium-sztearát, glicerín-monosztearát, cetosztearil-alkohol, cetomakrogol emulgeáló viasz, szorbitán-észterek, poli-oxietilén-alkil-éterek, pl. makrogol éterek, pl. cetomakrogol

1000, poli-oxietilén-ricinusolaj-származékok, poli-oxietilén-szorbitán zsírsavészterek, pl. a kereskedelemben kapható Tween-ek, polietilén-glikolok, poli-oxietilén-sztearátok, kolloid szilícium-dioxid, foszfátok, nátrium-dodecil-szulfát, karboxi-metil-cellulóz-kalcium, karboxi-metil-cellulóz-nátrium, metil-cellulóz, hidroxietil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát, nem kristályos cellulóz, magnézium-alumínium-szilikát, trietanol-amin, polivinil-alkohol és polivinil-pirrolidon. A segédanyagok nagy részét részletesen megtalálhatjuk a *Handbook of Pharmaceutical Excipients* irodalomban, amelyet egyidejűleg tettek közzé az American Pharmaceutical Association és a The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986). A felületi stabilizátorok a kereskedelemben hozzáférhetők és/vagy irodalomból ismert módon állíthatók elő.

Különösen előnyös felületi stabilizátorok, amelyeket együtt használhatunk a felületi stabilizátorral, pl. a polivinil-pirrolidon, Pluronic F68® és F108®, amelyek etilén-oxid és propilén-oxid blokk kopolimerjei, a Tetronic 908®, amely etilén-oxid és propilén-oxid etilén-diáminhoz egymást követően hozzáadott tetrafunkcionális blokk kopolimer, továbbá dextrans, lecitin, Aerosol OT®, amely nátrium-szulfó-borostyánkősav dioktil-észtere, amely az American Cyanamid-tól származik, dioktil-nátrium-szulfó-szukcinát, Duponol P®, amely egy nátrium-lauril-szulfát (DuPont termék), Triton X-200®, amely a Rohm and Haas alkil-aril-poliéter-szulfonátja, Tween 80®, amely poli-oxietilén-szorbitán-zsírsavészter (ICI Specialty Chemicals), és Carbowax 3350® és 934®, amelyek a Union Carbide polietilén-glikoljai.

A töltőanyagok lehetnek pl. laktóz-monohidrát, vízmentes laktóz és különböző keményítők; a kötőanyagok lehetnek pl. különböző cellulózok és térhátós polivinil-pirrolidon, mikrokristályos cellulóz, pl. Avicel® PH101 és Avicel® PH102, mikrokristályos cellulóz és szilíciumozott mikrokristályos cellulóz (SMCC). A szilárd hordozók, amelyek bázisul szolgálhatnak a permetezve szárított vagy permetezve bevont nanorészecskéjű készítményekhez, lehetnek például a cellulóz gömbök, pl. mikrokristályos cellulóz gömbök, keményítő gömbök, cukorgömbök, cukor-keményítő gömbök, laktóz gömbök vagy más, irodalomból ismert gyógyászati segédanyagok.

Csúszást elősegítő szerként alkalmasak az olyan szerek, amelyek a préselendő por folyékonyságát befolyásolják, ilyenek a nátrium-lauril-szulfát, a kolloid szilícium-dioxid, pl. Aerosil® 200, talkum, sztearinsav, magnézium-sztearát, kalcium-sztearát és szilikagél.

Édesítőszerként használhatunk bármilyen természetes vagy mesterséges édesítőszert, pl. szacharózt, xilitet, nátrium-szacharint, ciklamátot, aszpartámot és aceszulfámot. Az ízesítőszerre példaképpen említhető a Magnasweet® (MAFCO védjegy), rágógumi ízesítő és gyümölcsíz stb. Konzerváló szer lehet pl. kálium-szorbát, metil-parabén, propil-parabén, benzoosav és sói, parahidroxibenzoosav egyéb észterei, pl. butil-parabén, alkoholok, pl. etil- vagy benzil-alkohol, fenolos vegyületek, pl. fenol, vagy kvaterner vegyületek, pl. benzalkónium-klorid.

Higítőszerként használhatunk gyógyászatiilag elfogadható inert töltőanyagokat, pl. mikrokristályos cellulózt, laktózt, kétértékű kalcium-foszfátot, szacharidokat és/vagy a fentiek bármilyen elegyét. Higítőszerként használhatunk például mikrokristályos cellulózt, pl. Avicel® PH101-et és Avicel® 102-t, laktózt, pl. laktóz-monohidrátot, vízmentes laktózt és Pharmatose® DCL21-et; kétértékű kalcium-foszfátot, pl. Emcompress®-t; mannitot, keményítőt, szorbitot, szacharózt és glükózt.

Szétesést elősegítő szerként használhatunk enyhén térhálós polivinil-pirrolidont, kukorica-keményítőt, burgonyakeményítőt, módosított keményítőket, kroszkarmellóz-nátriumot, térhálós povidont, nátrium-keményítő-glikolátot és ezek elegyét. Pezsgést elősegítő szerként példaként használhatunk pezsgő párokat, pl. szerves savat és karbonátot vagy bikarbonátot. Szerves savként használhatunk például citromsavat, borkősavat, almasavat, fumársavat, adipinsavat, borostyánkősavat és alginsavakat, és anhidrideket vagy savanyú sókat. Karbonátként és hidrogén-karbonátként használhatunk például nátrium-karbonátot, nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot, magnézium-karbonátot, nátrium-glicin-karbonátot, L-lizin-karbonátot és arginin-karbonátot. Egy másik változat szerint a pezsgő párnak csak a nátrium-hidrogén-karbonát komponense van jelen.

A nanorészecskéjű készítményeket előállíthatjuk például őrési vagy kicsapási módszerekkel. A nanorészecskéjű készítmények előállításának példái megtalálhatók az 5,145,684 és 5,862,999 sz. USA szabadalmi leírásokban.

A jelen találmány szerinti nanorészecskéjű gyógyszerészeti készítményeket úgy állítjuk elő, hogy először diszpergáljuk a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) egy folyékony diszperziós közegben, majd mechanikai eszközt alkalmazunk őrítőközeg jelenlétében, hogy a hatóanyag részecskeméretét hatékony átlagos, 1000 nm-nél, előnyösen 400 nm-nél, és még előnyösebben 250 nm-nél kisebb részecskeméretre csökkentjük. A gyógyszer részecskéket méretben a felületi stabilizátor jelenlétében csökkenthetjük, vagy a gyógyszer részecskéket szétdőrszülés után hozhatjuk érintkezésbe a felületi stabilizátorral.

A 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) vegyületet megőrölve nanorészecskéjű diszperziót kapunk oly módon, hogy a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) vegyület részecskéit folyékony diszperziós közegben diszpergáljuk, majd mechanikai eszközt alkalmazunk az őrítőközeg jelenlétében, hogy a vegyület részecskeméretét a kívánt hatékony átlagos részecskeméretre csökkentjük. A vegyület részecskéit méretben csökkenthetjük legalább egy felületi stabilizátor jelenlétében. Egy másik változat szerint a vegyület részecskéit egy vagy több felületi stabilizátorral hozhatjuk érintkezésbe szétdőrszülés után. Más vegyületeket, pl. egy hígítószerrel adhatunk a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) / felületi stabilizátor készítményhez a méretcsökkentési folyamat során. Diszperziókat folyamatosan vagy szakaszos módon állíthatunk elő. A kapott nanorészecskéjű diszperziót szilárd vagy folyékony dóziskészítményekben alkalmazhatjuk, pl. szabályzott felszabadulású dóziskészítményekben, szilárd dózisú, gyorsan olvadó készítményekben, aeroszol készítményekben, tablettákban, kapszulákban stb.

A kívánt nanorészecskéjű készítmény előállításának további módja a mikrokicsapás. Ezzel a módszerrel a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) stabil diszperzióját állítjuk elő egy vagy több felületi stabilizátor és egy vagy több kolloid stabilitás-fokozó felületi hatóanyag jelenlétében, amelyek nyomnyi toxikus oldószerrel vagy szolubilizált nehézfém szennyeződéstől mentesek. Ez a módszer például a következő lépésekből áll: (1) feloldjuk a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) vegyületet egy megfelelő oldószerben; (2) az

(1)-es lépésben kapott készítményt hozzáadjuk egy oldathoz, amely legalább egy felületi stabilizátort tartalmaz, így tiszta oldatot kapunk; és (3) a (2)-es lépésben kapott készítményt kicsapjuk megfelelő nem-oldószer segítségével. A módszert követően a képezett bármilyen sólt eltávolítjuk, ha van jelen, dialízis vagy diaszűrés segítségével, és a diszperziót ismert módon bepároljuk. A kapott nanorészecskéjű diszperziót szilárd vagy folyékony dóziskészítményben alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti gyógyszer nanorészecskék előállításának általános eljárását az alábbiakban fejtjük ki. A hatóanyagot vagy a kereskedelembe szerezzük be, vagy önmagában ismert módon szokásos durva formában állítjuk elő. Előnyös, de nem lényeges, hogy a kiválasztott gyógyszer részecskemérete kisebb legyen, mint kb. 100 μm , szitaanalízissel meghatározva. Ha a gyógyszer durva részecskemérete nagyobb, mint 100 μm , akkor előnyös, ha a gyógyszer részecskéit kb. 100 μm -nél kisebb részecskeméretűre csökkentjük szokásos őrlési módszerrel, pl. légsugár őrléssel vagy fragmentációs őrléssel, mielőtt a gyógyszer részecskéit szubmikron részecskeméretre csökkentenénk.

A durva gyógyszer részecskéket ezután hozzáadhatjuk egy folyékony közeghez, amelyben a gyógyszer lényegében oldhatatlan, és egy premixet kapunk. A gyógyszer koncentrációja a folyadékban kb. 0,1-től kb. 60 %-ig, előnyösen kb. 5-től kb. 30 tömeg%-ig változhat. Előnyös, de nem lényeges, hogy felületi stabilizátor legyen jelen a premixben. A felületi stabilizátor koncentrációja kb. 0,1-től kb. 90 %-ig, előnyösen kb. 1-től kb. 75 %-ig, még előnyösen kb. 20-tól 60 tömeg%-ig változhat a hatóanyag és a felületi stabilizátor együttes össztömegére vonatkoztatva. A premix szuszpenzió látható viszkozitása előnyösen kevesebb, mint kb. 1000 centipoise.

A premixet közvetlenül használhatjuk úgy, hogy mechanikai eszközzel csökkentjük a diszperzióban levő átlagos részecskeméretet kb. 1000 nm alá, előnyösen kb. 400 nm alá, még előnyösebben kb. 250 nm alá, és leginkább kb. 100 nm alá. Előnyös, ha a premixet közvetlenül használjuk; ha a szétdörzsöléshez golyós malmot használunk. Egy másik módszer szerint a hatóanyagot és adott esetben a felületi stabilizátort folyékony közegben diszpergálhatjuk megfelelő keverés, pl. hengermalom vagy Cowles-típusú keverő segítségével, ameddig homogén diszperziót nem kapunk. Egy homogén diszperzióban szabad szemmel nem láthatók nagyobb agglomerátumok. Előnyös, ha a premixet ilyen előőrlési diszperziós lépésnek vetjük alá, ha egy recirkuláló közeg malmot használunk a szétdörzsöléshez.

A mechanikus eszköz, amelyet a hatóanyag részecskeméretének csökkentésére használunk, egy diszpergáló malom lehet. Megfelelő diszpergáló malmokhoz tartoznak pl. a golyós malom, köves malom, vibrációs malom, és a közeget tartalmazó malom, pl. homok malom vagy gyöngymalom. A közeget tartalmazó malom előnyös a viszonylag rövidebb őrlési idő miatt, amely ahhoz szükséges, hogy a részecskeméret kívánt csökkentését előidézzük. A közeggel működő őrléshez a premix látható viszkozitása előnyösen kb. 100 - 1000 centipoise között van. A golyós malomban történő őrléshez a premix látható viszkozitása előnyösen kb. 1 és 100 centipoise közé esik. Az ilyen tartomány optimális egyensúlyt nyújt a hatásos részecske fragmentáció és a médium erózió között.

A szétdörzsölési idő széles tartományon belül változhat, és elsődlegesen az adott mechanikai eszköztől és a választott feldolgozási feltételektől függ. Golyó malmok esetén szükséges lehet a feldolgozáshoz maximum 5 munkanap vagy ennél hosszabb idő. Egy nagy nyírású, közeggel

működő malom alkalmazásakor az 1 napnál rövidebb feldolgozási idő (tartózkodási idő 1 perctől több óráig terjed) hozza a kívánt eredményeket.

A gyógyszer részecskéket méretben olyan hőmérsékleten kell csökkenteni, amelyen a hatóanyag jelentősen nem bomlik le. Rendszerint előnyös feldolgozási hőmérséklet a kb. 30-40 °C alatti hőmérséklet. Kívánt esetben a feldolgozási berendezést szokásos hűtőberendezéssel hűthetjük. Általában a találmány szerinti eljárásokat szobahőmérsékleten hajthatjuk végre, és olyan feldolgozási nyomáson, amely biztonságos és hatékony az őrlési folyamathoz. Így például a szobahőmérséklet és az atmoszférikus nyomás tipikus a golyós malmok, dörzsölő malmok és vibrációs malmok esetén. A találmány szerint a hőmérsékletet szabályozzuk, pl. úgy, hogy köpenyt alakítunk ki, vagy az őrlőkamrát jeges vízbe merítjük.

Az eljárás folyamán a nyomás kb. 1 psi-től ($0,07 \text{ kg/cm}^2$) kb. 50 psi-ig ($3,5 \text{ kg/cm}^2$) terjed. A feldolgozás során a nyomás rendszerint kb. 10 psi-től 20 psi-ig változik.

A felületi stabilizátort, ha nincs jelen a premixben, hozzá kell adni dörzsölés után a diszperzióhoz a fenti premixnél megadott mennyiségben. Ezután a diszperziót például úgy keverhetjük, hogy intenzíven rázzuk. Adott esetben a diszperziót ultrahangos kezelésnek vetjük alá, pl. ultrahangos energiaforrás alkalmazásával. Ennél az eljárásnál az ultrahangos energiaforrás pl. felszabadíthat ultrahang energiát, melynek frekvenciája kb. 20-80 kHz, kb. 1-120 mp-ig.

Miután a dörzsölést befejeztük, az őrlési közeget elválasztjuk a megőrölt részecskéjű terméktől a szokásos szétválasztási technika alkalmazásával, pl. szűréssel, szitahálón keresztüli történő szitálással stb. A felületi stabilizátort hozzáadjuk a megőrölt részecskéjű termékhez az előtt vagy az után, hogy a megőrölt terméket az őrlési közegtől elválasztjuk.

Egy előnyös őrlési folyamatban a részecskéket folyamatosan állítjuk elő. Az ilyen folyamatos módszernél a hatóanyag/felületi stabilizátor és adott esetben egy további felületi stabilizátor szuszpenzióját folyamatosan vezetjük be az őrlőkamrába, a hatóanyagot folyamatosan hozzuk érintkezésbe az őrlő közeggel, amíg a kamrában van, hogy a hatóanyag részecskeméretét lecsökkentjük, és a hatóanyagot folyamatosan távolítjuk el az őrlőkamrából. A felületi stabilizátort önmagában vagy egy vagy több további felületi stabilizátorral folyamatosan is adagolhatjuk a közeget tartalmazó kamrába a hatóanyaggal együtt, vagy hozzáadhatjuk a hatóanyaghoz, amelyet a kamrából az őrlés után eltávolítunk.

A kapott találmány szerinti diszperzió stabil, és a fent leírt folyékony diszperziós közegből áll. A felületi stabilizátor és a nanorészecskéjű hatóanyag diszperzióját permetezve száríthatjuk, permetezve bevonhatunk vele egy szilárd hordozót, pl. cellulózgömböket vagy cukorgömböket vagy más gyógyászati segédanyagokat, az irodalomból ismert módszer segítségével.

A részecskeméret csökkentési lépéshez az őrlőközeget merev közegekből választhatjuk ki, melyek előnyösen gömb alakúak vagy részecske formájúak, és amelyeknek átlagos mérete kisebb, mint kb. 3 mm, és még előnyösebben kisebb, mint kb. 1 mm. Az ilyen közegek a találmány szerinti gyógyszer részecskéket rövidebb feldolgozási idő alatt eredményezik, és kevésbé koptatják el az őrlőberendezést. Az őrlési közeghez kiválasztott anyag nem döntő. Cirkónium-oxid, pl. 95 % ZrO₂, amely itriummal stabilizált, és 95 % ZrO₂, amely magnéziummal, stabilizált, cirkónium-szilikát és üveg őrlőközeg felhasználásával olyan részecskéket kapunk, amelyek a gyógyszerkészítmény előállításához elfogadható szintű szennyeződést tartalmaznak. Más közegeket is használhatunk,

pl. rozsdamentes acélt, titánt és alumíniumot. Az előnyös őrlőközegek sűrűsége nagyobb, mint kb. 3 g/cm^3 .

Az őrlőközeg tartalmazhat részecskéket, előnyösen gömb alakúakat, pl. gyöngyöket, amelyek lényegében polimer gyantát tartalmaznak. Egy alternatív változat szerint az őrlőközegben lehet maggal rendelkező részecske, amelyek hozzátapadó polimer gyantával vannak bevonva. A közeg mérete kb. 0,1 - 3 mm közötti. Finom őrléshez a részecskék előnyösen kb. 0,2 - 2 mm, még előnyösebben 0,25 - 1 mm méretűek.

A polimer gyanta sűrűsége kb. $0,8 - 3,0 \text{ g/cm}^3$. Előnyösek a nagy sűrűségű gyanták, mint-hogy az ilyen gyanták hatékonyabb részecskeméret csökkentést idézhetnek elő.

Általában a találmány szerint alkalmazható polimer gyanták kémiaileg és fizikailag inerteek, lényegében fémektől, oldószertől és monomerektől mentesek, és elég kemények és morzsolhatók ahhoz, hogy elkerülhető legyen az őrlés alatt az összetöredezés vagy zúzódás. Alkalmos polimer gyanták például a térhálós polisztirolok, pl. polisztirol, amely divinil-benzollal van térhálósítva, sztírol kopolimerek, polikarbonátok, poliacetátok, pl. Delrin®, vinil-klorid polimerek és kopolimerek, poliuretánok, poliamidok, poli(tetrafluor-etilén), pl. Teflon® és más fluorozott polimerek, nagy sűrűségű polietilének, polipropilének, cellulóz-éterek és -észterek, pl. cellulóz-acetát, polihidroxi-metakrilát, polihidroxi-etil-akrilát, szilícium-dioxid tartalmú polimerek, pl. polisziloxánok stb. A polimer biobontható is lehet. A biobontható polimerekhez tartoznak például a poli(laktidok), laktidok és glikolid poli(glikolid) kopolimerjei, polianhidridek, poli(hidroxi-etil-metakrilát), poli(imino-karbonátok), poli(N-acil-hidroxi-prolin)-észterek, poli(N-palmitoil-hidroxi-prolin)-észterek, etilén-vinil-acetát kopolimerek, poli(ortoészterek), poli(kaprolaktonok), és poli(foszfazánok). A biodegradálható polimerekhez a kapott készítmény szennyeződése előnyösen in vivo metabolizálható biológiailag elfogadható termékekké, amelyeket a testből eltávolíthatunk.

Az őrlőközeget elválasztjuk a megőrölt hatóanyag részecskéktől a szokásos szétválasztási technika alkalmazásával egy második folyamatban, pl. szűréssel, a szűrés mesh szűrőn vagy screen-en keresztül történik, stb. Más szétválasztási módszereket, pl. centrifugálást is alkalmazhatunk.

A részecske méretének meghatározása az átlagos részecskeméret alapján történik, amelyet a szakember számára szokásos módszerrel mérnek, pl. ülepedési mező áramlási frakcionálással, foton korrelációs spektroszkópiával vagy lemez centrifugálással. Ha a részecskék méretének meghatározására foton korrelációs spektroszkópiát (PCS) alkalmazunk, akkor az átlagos részecske átmérő a szakember számára ismert Z-átlagos részecske átmérő. Egy kb. 1000 nm-nél kisebb átlagosan hatékony részecskeméret azt jeleníti, hogy a részecskék legalább 90 tömeg%-ának részecskemérete kisebb, mint 1000 nm, a fent megadott módszerrel mérve. Egy előnyös változat szerint a hatékony átlagos részecskeméret kb. 400 nm-nél kisebb, még előnyösebben kb. 250 nm-nél kisebb, és még előnyösebben a hatékony átlagos részecskeméret kb. 100 nm-nél kisebb. Előnyös, ha a részecskék legalább 95 %-ának, még előnyösebben legalább 99 %-ának a részecskemérete kisebb, mint a hatékony átlag, pl. 1000 nm. Egy különösen előnyös módszer szerint, lényegében az összes részecske mérete kb. 400 nm alatti, még előnyösebben lényegében az összes részecske mérete kisebb, mint 250 nm, egy még előnyösebb változat szerint lényegében az összes részecske mérete kisebb, mint kb. 100 nm.

A nanorészecskéjű hatóanyag előállításának módszere szerint tablettá készítményt kapunk: (1) az alábbi módszert alkalmazzuk permetezve szárított kivánt hatóanyag nanorészecskék előállítására; (2) a permetezve szárított nanorészecskék átszítalása azt célozza, hogy kb. 20 mesh-nél kisebb részecskeméretű terméket kapjunk; (3) a nanorészecskéjű hatóanyagot tablettázó segédanyagokkal összekeverjük; (4) az egységes részecskéket tablettákká préseljük tablettázó készülék segítségével; és (5) a tablettákat filmmel bevonjuk.

A permetezve szárító módszert használjuk "intermedier" nanorészecskéjű por előállítására, majd megőröljük, és a hatóanyagot nanorészecskékké alakítjuk. Egy példászerű permetezve szárító folyamatnál a magas szilárd anyag tartalmú hatóanyagból álló nanoszuszpenziót és a felületi stabilizátort egy porlasztóba tápláljuk perisztaltikus pumpa segítségével, és finom cseppekké porlasztjuk. A permetet forró levegővel hozzuk érintkezésbe egy szárítókamrában, és így a cseppekből a nedvességet lepároljuk. A kapott permetet egy ciklonba engedjük, ahol a port elválasztjuk és összegyűjtjük. A permetezve szárítás alternatívája a fluidágyas granulálás, a permetezve szárító granulálás, a rotációs granulálás, a fluidágy/permetezve szárító granulálás, az extrudálás és a szferonizálás.

A permetezve szárító folyamat befejezésekor az összegyűjtött, permetezve szárított intermedier a hatóanyag nanorészecskéit szuszpendálva tartalmazza a felületi stabilizátor szilárd polimer mátrixában. Az intermedier nedvességtartalmát a permetezve szárító folyamat működési körülményeivel szabályozzuk. A nanorészecskéjű por jellemzői kritikusak egy szabad folyású por szempontjából, amelyet más, közvetlenül préselhető tablettá készítményhez alkalmas segédanyagokkal keverünk össze.

A tabletták előállítása közvetlen préselési tablettázó folyamatból áll, vagy egy hengerpréselési folyamatot alkalmazunk. Egy közvetlen préselési folyamatban a permetezve szárított intermedier és a stabilizátort átszítaljuk, és az átszítált anyagot összekeverjük. A kivánt segédanyagokat szítaljuk és hozzáadjuk a keverőbe. A keverés befejezésekor a keverő tartalmát áthelyezzük egy tárált gyűjtőkonténerbe, és a tablettamagok préselését tablettázógépen fejezzük be. Az összekevert anyagot egy töltőgaratba tápláljuk, és betömjük a kézi lyukasztó lyukaiba automata betápláló alkalmazásával. A tablettaprés műveleti körülményeket beállíthatjuk úgy, hogy megfelelő vastagságot, keménységet és tömeget kapjunk. A préselési művelet befejezése után egy filmbevonatot vihetünk fel a tablettamagokra, pl. Vector-Freund Hi-bevonatú gép alkalmazásával.

Egy henger tömörítési folyamatban a közeggel végzett őrlési eljárást követően a nanorészecskéjű gyógyszer szuszpenziót permetezve száríthatjuk egy intermedier előállítására. A permet szárítót összeszerelhetjük egy párhuzamos konfigurációban, rotációs porlasztó alkalmazásával, és a nanoszuszpenziót betáplálhatjuk a rotációs porlasztóba perisztaltikus pumpa segítségével. Egy elfogadható permetezve szárított termék nedvességtartalma nem haladja meg az 1,0 tömeg%-ot.

Egy száraz granulálási műveletet alkalmazhatunk a hatóanyagot tartalmazó tabletták előállításához. A hatóanyag/felületi stabilizátor permetezve szárított intermedier és a megfelelő segédanyagok kivánt mennyiségeit átszítalhatjuk és összekeverhetjük. Az összekevert anyagot ezután összepréseljük, például egy hengerprés segítségével. Az összepréselt anyagot ezután granulálhatjuk. A granulálás után további segédanyagokat szítalhatunk át és keverhetünk össze a granulá-

tummal. Az összekevert anyagokat ezután tablettákká préseljük tablettaprés segítségével, majd bevonjuk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény hatóanyagként 2-(R)-1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) tartalmaz 25 mg, 40 mg, 80 mg, 125 mg, 150 mg, 160 mg vagy 250 mg dózisban.

Az egy vagy több felületi stabilizátor koncentrációja kb. 0,01 - 90 tömeg%, kb. 1 - 75 tömeg%, kb. 10 - 60 tömeg% vagy kb. 10 - 30 tömeg% között változik, a gyógyszer és a felületi stabilizátor összes kombinált száraztömegére vonatkoztatva. A 2-(R)-1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) vegyület koncentrációja kb. 99,99 - 10 tömeg%, kb. 99 - 25 tömeg%, kb. 90 - kb. 40 tömeg%, kb. 90 - 70 tömeg% között változik, a vegyület, a felületi stabilizátor és egyéb segédanyagot összes kombinált száraztömegére vonatkoztatva.

A felületi stabilizátor előnyösen kb. 0,1 - 10 mg/m² hatóanyag felületi terület vagy kb. 0,1 - 90 tömeg%, még előnyösebben kb. 5 - 50 tömeg% mennyiségben van jelen a száraz részecske össztömegére vonatkoztatva. Egy másik változat szerint a felületi stabilizátor kb. 1-20 tömeg%, előnyösen kb. 2-15 tömeg%, és még előnyösebben kb. 3-10 tömeg% mennyiségben van jelen.

A szilárd hordozó kb. 0-90 tömeg%, előnyösen kb. 5-80 tömeg%, és még előnyösebben kb. 5-60 tömeg% mennyiségben van jelen. Az előnyös szilárd hordozók lehetnek pl. cukor, keményítő és cellulóz, pl. mikrokristályos cellulóz, különösen mikrokristályos cellulóz gömbök.

Az újra diszpergáló szer kb. 0-50 tömeg%, előnyösen kb. 10-50 tömeg%, még előnyösebben kb. 10-40 tömeg% mennyiségben van jelen. Előnyös újra diszpergáló szerek pl. a cukrok, pl. a glükóz, mannit, laktóz, dextróz, xilit vagy szacharóz, különösen szacharóz.

A csúszást elősegítő szer mennyisége kb. 0-5 tömeg%, előnyösen kb. 0-2 tömeg%, még előnyösebben kb. 0-1 tömeg%. Előnyös csúszást elősegítő szer pl. a nátrium-lauril-szulfát, koloid szilícium-dioxid, talkum, sztearinsav, magnézium-sztearát, kalcium-sztearát és szilikagél, különösen a nátrium-lauril-szulfát.

A találmányra példaként említhetők az itt leírt készítmények előállítása és alkalmazása.

A 2-(R)-1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) nanorészecskéjű készítmények előállítására irányuló eljárás általában magában foglalja a szuszpenzió előállítását, előőrését, közeggel történő őrlését, a diszperziós készítmény bevonását, Wurster oszlop bevonását, szitálást, keverést és kapszulázást.

Egy speciális gyártási eljárás a következő lépésekből áll.

(a) egy szuszpenzió készítményt állítunk elő a 2-(R)-1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) vegyület és hidroxipropilcellulóz-SL vízben történő diszpergálásával;

(b) a szuszpenzió vízzel és nátrium-lauril-szulfáttal történő előőrése;

(c) közeggel való őrlés;

(d) víz és szacharóz hozzáadása a bevonó diszperzió előállítására;

(e) szűrés;

(f) keverés;

(g) mikrokristályos cellulóz gömbökön történő Wurster bevonat előállítása;

- (h) szitálás,
- (i) mikronizált nátrium-lauryl-szulfát hozzáadásával egyidejű keverés,
- (j) az anyag álfelosztása, és
- (k) kapszulákba zárása.

Az itt leírt eljárások alkalmazhatók szakemberek által különböző dóziserősségű 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin nanorészecskéjű készítmények előállítására (pl. 25 mg-os, 40 mg-os, 50 mg-os, 80 mg-os, 100 mg-os, 125 mg-os, 150 mg-os, 160 mg-os, 250 mg-os stb. készítmények előállítására).

Speciális gyógyszer kapszula készítmények összetétele

| Komponens | Összetétel (töltőtömeg %) | Összetétel (mg) | Összetétel (mg) | Összetétel (mg) |
|------------------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Gyógyszermassza | 37,05 | 80,0 | 125,0 | 160,0 |
| Hidroxi-propil-cellulóz-SL | 7,41 | 16,00 | 25,00 | 32,00 |
| Nátrium-lauryl-szulfát-NF | 0,14 | 0,30 | 0,48 | 0,60 |
| Szacharóz NF | 37,05 | 80,0 | 125,0 | 160,0 |
| Mikrokristályos cellulóz gömbök | 18,14 | 39,16 | 61,21 | 78,32 |
| Mikronizált nátrium-lauryl-szulfát | 0,21 | 0,45 | 0,67 | 0,90 |
| Kapszula töltőtömeg | - | 215,9 | 337,4 | 431,8 |

35 kg, 29 tömeg% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin gyógyszerészecskék szuszpenzióját állítjuk elő vizes hidroxi-propil-cellulóz-SL oldatban, egy 45°-os lapátosztású turbinával felszerelt, 150 literes kettős-falú tartályban. A szuszpenziót kb. 70 °C-ra melegítjük, ezen a hőmérsékleten egy in-line Ikaworks malomban előőröljük, és így elérjük, hogy a részecskék átlagos mérete 60 µm-nél kisebb, és a D90 150 µm-nél kisebb legyen. Az előőrölt szuszpenziót kb. 5 °C-ra hűtjük. Az előőrölt szuszpenzióhoz nátrium-lauryl-szulfát (SLS) vizes oldatát adjuk. A szuszpendált szilárd anyagokat ezután 10 literes, közeggel működő malom alkalmazásával, amely polisztirollal van megtöltve, mikronizáljuk, és így kb. 138 nm átlagos részecskékből álló kolloid diszperziót kapunk. A kapott kolloid diszperziót ezután eltávolítjuk és 5 °C-on tároljuk.

Vizes szacharóz oldatot állítunk elő egy 45°-os lapát osztású turbina lapátkerék alkalmazásával egy 60 literes tartályban. Olyan mennyiségű szacharóz oldatot keverünk a kolloid diszperzióval 45°-os lapátosztású turbina Lightnin keverővel a két rozsdamentes acéldobban, amelynél a szacharóz és a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin elméleti súlyaránya 1:1, és így előállítjuk a 20 tömeg%-os gyógyszer kolloid bevonatú diszperziót. A bevonó diszperziókat úgy állítjuk elő, hogy két megőrölt sarzsot alkalmazunk (1-5. lépés), majd egy "in-line" 30 µm-es polipropilén szűrőn keresztül leszűr-

jük. A szűrési lépést azért végezzük, hogy eltávolítsunk bármilyen lehetséges dörzsölt közeget, amelyet a média őrlés során állítunk elő. A két megőrölt sarzsából származó bevonó diszperziókat ezután összekeverjük egy 347 literes tartályban egy 3-lapátos hajó propeller Lightnin keverő alkalmazásával, és így homogén kolloid bevonó diszperziót kapunk.

A bevonó diszperziót mikrokristályos cellulóz (celphere) anyag gömbökre permetezzük, és így a végső tömeg 450 tömeg% egy 24 inches Glatt Wurster bevonó oszlop alkalmazásával. A gyógyszerrel bevont gyöngyöket ezután egy nominálisan 864 μm -es és 1532 μm -es szitán szitáljuk át 30 inches Sweco szita alkalmazásával, a finom részecskék (> 864 μm) és az aggregátumok (> 1532 μm) eltávolítására, mely utóbbiakat a bevonó eljárás során állítottunk elő. A kb. 864 μm és kb. 1532 μm közötti méretű, gyógyszerrel bevont gyöngyöket összekeverjük a sugármalomban őrlött nátrium-lauril-szulfáttal egy 300 literes Bohle-féle keverő alkalmazásával. Az összekevert bevont gyöngyöket a keverőből a sarzsokba vagy alsarzsokba helyezzük kívánság szerint.

Az összekevert gyöngyök alsarzsát keményzselatin kapszulákba töltjük, és a cél töltő súly 125 mg dózisu kapszulák. A cél töltő súly a mérési kísérleten alapszik. A kapszulázást Bosch GKF 1500 kapszulatöltővel végezzük, amely pellet táplálóval és egy 10 mm-es adagoló kamrával van felszerelve, mely utóbbi az 1-es számú kapszulaméretre van beállítva. A 25 mg-os, 40 mg-os, 50 mg-os, 80 mg-os, 100 mg-os, 150 mg-os, 160 mg-os és 250 mg-os dózisformákat ugyanígy állítjuk elő, de eltérő méretű és töltőtömegű kapszulát alkalmazunk.

Szuszpenzió készítmény és előőrlés: Szobahőmérsékleten 77,61 kg USP vizet töltünk egy 150 literes tartályba. Egy 45°-os lapát osztású turbinával, kb. 175 rpm melletti rotációval hozzáadunk 7000 kg hidroxipropilcellulóz-SL-1 (HPCL-SL) a tartályhoz. Biztosítjuk, hogy a folyadék felülete a HPC-SL adagolás folyamán fenntartja az örvénylést, szükség esetén a keverő sebességének növelésével. További 90 percig keverjük a HPCL-SL adagolás után, hogy biztosítsuk, hogy a HPC-SL a vízben feloldódjon. A 45°-os lapátosztású turbina kb. 200 rpm mellett forog, eközben lassan hozzáadunk 35,00 kg 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin)-a tartályba. Biztosítjuk, hogy a folyadék felszíne fenntartja az örvénylést a vegyület hozzáadása folyamán, a keverő sebességének növelésével, ha ez szükséges. A szuszpenziót 30 percig keverjük kb. 200 rpm mellett. A szuszpenziót az I Kaworks előmalmon keresztül áramoltatva a szuszpenziót előőrlésnek vesszük alá. A gyógyszer részecskeméretét az előőrlés alatt mérjük. A szuszpenziót 5 °C-ra hűtjük. A keverősebességet fenntartjuk annak biztosítására, hogy a folyadék felülete nem örvénylik, mégis megfelelő keverést biztosítunk a tartályban, azaz a folyadék a tartály falánál mozog.

Miután a szuszpenzió 30 °C alatti hőmérsékletet ér el, az előőrlést leállítjuk. Nátrium-lauril-szulfát (SLS) oldatot állítunk elő úgy, hogy 948,5 g USP vizet helyezünk szobahőmérsékleten egy rozsdamentes acélkonténerbe, amely kb. 400 rpm mellett forgó Lightnin keverővel van ellátva. Lassan a kevert USP vízbe 135,5 g SLS-t engedünk, és 15 percig keverjük. Az SLS oldatot lassan az 5 °C-os szuszpenzióhoz adagoljuk a tartályban, ahol a tartály keverője kb. 200 rpm sebességgel forog, és 15 percig keverjük.

Közeggel végzett őrlés: Biztosítjuk, hogy a malom szűrője 150 μm -es szűrővel legyen ellátva. 5,60 kg (kb. 87,5 % terhelés) polimer közeget helyezünk a malomba. A szuszpenziót elkezdjük

a közeggel őrölni úgy, hogy a szuszpenziót a malmon keresztül cirkuláltatjuk, és megindítjuk az LMZ-10 malom keverő rotációt. A szuszpenzió áramlási sebességével végzett őrlésnél a szuszpenzió áramlási sebességének gyorsulási sebességét, a malom keverési sebességét és a malom keverési sebességének gyorsulási sebességi értékeit az alábbiakban soroljuk fel. A szuszpenzió/diszperzió elegyet a tartályban 5 °C-on tartjuk, és a keverő sebességét 200 rpm-en állapítjuk meg a teljes média őrlési folyamat során.

A média őrlés paraméterei a következők:

| Lépés | Paraméterek | Beállítás |
|-----------------|---|-----------|
| Előtöltés | | |
| | Előtöltő áramlási sebesség, 1pm | 0-3 |
| | Előtöltő térfogat, liter | 0-3 |
| Beindulás | Beindulási áramlási sebesség, 1pm | 0-3 |
| | Beindulási áramlási sebesség gyorsulási sebessége, 1pm/perc | 0-2 |
| | Állandó állapotú áramlási sebesség gyorsulási sebessége, 1pm/perc | 0-2 |
| | Kezdeti őrlési térfogat, liter | 0-1200 |
| | Kezdeti keverősebesség, rpm | 500-1300 |
| | Közbenes keverősebesség, rpm | 500-1300 |
| | Keverő gyorsulási sebessége 1, rpm/perc | 0-1300 |
| Állandó állapot | | |
| | Állandó állapotú áramlási sebesség, 1pm | 0-20 |
| | Keverő végső sebessége, rpm | 500-1300 |
| | Keverő gyorsulási sebessége 2, rpm/perc | 0-1300 |

A közeggel való őrlés folyamán mérjük a gyógyszer részecskeméretét. A cél részecskeméret eloszlás a három különböző minta állagának eloszlása, ami 138 nm-nél kevesebb, a három minta mindegyikének átlaga kisebb, mint 144 nm, a három minta D90 átlaga kevesebb, mint 216 nm, a három minta mindegyikének D90 értéke kevesebb, mint 228 nm. Leállítjuk a közeggel való őrlést a malomkeverő forgásának lezárásával és diszperzió keringésének lezárásával, de csak akkor, miután a fenti cél részecskeméret eloszlást csökkentettük. A kolloid diszperziót két rozsdamentes acélhordóba helyezzük, a hordókat lezárjuk és 5 °C-on tároljuk.

Szacharózoldat és kolloid bevonó diszperzió: Minden kolloid diszperzió sarzsra a szacharóz és a szacharózoldat előállításához szükséges USP víz mennyisége függ az őrlési eljárás folyamán visszanyert kolloid diszperzió mennyiségétől és a kísérlettől. A bevonó diszperzió célzott gyógyszer koncentrációja 20 tömeg%, miközben a szacharóz és a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin elméleti lómegearánya

1:1. Meghatározzuk a szacharóz és a szacharózoldat előállításához szükséges USP víz mennyiségét minden sarzsra az alábbiak alapján: gyógyszer (kg) a sarzsban = (izolált kolloid diszperzió kg-ban)*(gyógyszer kísérlet gyógyszer mg/diszperzió mg-ban); a sarzsonként szükséges szacharóz (kg) = a fenti gyógyszer mennyiség; elméleti előállított bevonó diszperzió (kg) = (5)*fenti gyógyszer mennyiség; víz (kg) szacharózoldat előállításához = elméleti bevonó diszperzió - izolált kolloid diszperzió - szükséges szacharóz; elméleti szacharózoldat (kg) = szacharóz + víz. Minthogy a kolloid diszperzió minden sarzsát szét lehet osztani dobokba, az egyes dobokhoz szükséges szacharózoldat az egyes dobokban jelenlevő aktuális kolloid diszperzió alapszik (lásd fent). Ezenkívül minden sarzshoz előállítunk szacharózoldat felesleget.

Az USP víz meghatározott mennyiségét egy 60 literes tartályba helyezzük. A 45°-os lapátosztású turbina kb. 75 rpm mellett forog, így lassan hozzáadjuk a meghatározott mennyiségű szacharózt a 60 literes tartályhoz. 90 percig folytatjuk a keverést a szacharóz adagolása után, hogy biztosítsuk, hogy a szacharóz a vízben fel legyen oldva. A hideg tárolásból eltávolítjuk a kolloid diszperziót tartalmazó dobot. A kolloid diszperziót elkezdjük keverni Lightnin keverő alkalmazásával. A kolloid diszperzióhoz szükséges mennyiségű szacharózoldatot leeresztjük egy rozsdamentes acélkonténerbe. Ezt a szacharózoldatot lassan, folyamatos keverés közben a dobba öntjük, és 60 percig keverjük. A bevonó diszperziót a doból egy másik rozsdamentes dobba visszük át egy in-line, kb. 5 láb² 30 µm-es polipropilén kapszulaszűrőn keresztül. A leszűrt bevonó diszperziót tartalmazó dobot lezárjuk és 5 °C-on tároljuk, ameddig a bevonáshoz fel nem használjuk.

Wurster oszlop bevonás: 23,6 kg mikrokristályos cellulóz gömböket vagy "celphere"-t vákuumban betöltünk egy 24 inches bevonó oszlopba, amely B&O bázislemezekkel, 1,5 mm-es Schlick fúvókával, 100 mesh szitával az alaplemezekken van felszerelve, továbbá fel van szerelve egy 69 mesh leszívó szűrővel, nagy sebességű betéttel, betét meghosszabbítással, 40 mm-es elválasztónyílással és két NIR kémcsővel a gyűrűben. A "celphere" kezdeti melegítése a bevezető folyamatban 800 scfm levegő áramlási sebesség mellett, 80 °C hőmérséklet mellett, és 12 °C harmatpontnál megy végbe. A levegő áramlását porlasztjuk 5 scfm mellett a fűtési periódus alatt. A kezdeti bevonás 25 scfm porlasztó levegőáramlási sebesség mellett megy végbe, amikor az ágy hőmérséklete meghaladja a 70 °C-ot. Fenntartjuk a bevezető légáramlási sebességet 500 és 2500 scfm között, és a permetezési sebesség profilt 200 és 900 g/perc között, a bevonás alatt. A permetezést leállítjuk, amikor megfelelő bevonó diszperziót permetezettünk fel. A porlasztó levegőt 5 scfm-re csökkentjük, és a bevont gyöngyöket 5 percig szárítjuk bevezető levegő alkalmazásával 80 °C-on, 900 scfm és 12 °C harmatpont mellett. 5 percig szárítjuk, majd a hűtést beindítjuk oly módon, hogy a bevezető levegő áramlási sebességének hőmérsékletét 25 °C-ra csökkentjük. A levegő áramlását leállítjuk, amikor az ágy hőmérséklete 45 °C alá süllyed. Eltávolítjuk a bevont gyöngyöket egy kettős polietilén zsákkal bélelt fiberglass dobba.

Szitálás: Egy 30 inches Sweco szitarázót állítunk fel 864 µm-es szitával az 1532 µm-es szita alá. A szita sékert vibráltatjuk, kézzel az összes bevont gyöngyöt lassan az 1532 µm-es szita fölé öntjük. A 864 µm-nél kisebb, a 864 µm és 1532 µm közötti és az 1532 µm feletti bevont gyöngyöket külön izoláljuk kettős polietilén zsákkal bélelt fiberglass dobokba. A dobot lezárjuk, és további feldolgozásig tároljuk.

Keverés: A 864 μm és 1532 μm közötti bevont gyöngyöket betöltjük egy 300 literes Bohle-féle keverőbe 260 g mikronizált/sugármalomban megőrölt nátrium-lauryl-szulfátot (SLS) átszítaljuk 60 mesh nyílású szitán keresztül a keverőben levő bevont gyöngyök tetejére. (Az SLS-t mikronizáljuk, hogy a bevont gyöngyöktől való elválását minimalizáljuk.) A bevont gyöngyöket összekeverjük a mikronizált nátrium-lauryl-szulfáttal úgy, hogy a keverőt 6 rpm sebességgel rotáljuk 15 percig. Az összekevert gyöngyöket 6 alszakra osztjuk, melyek egyenként 41,5, 27,0, 22,0, 13,5, 13,0 kg-osak, és a maradékot (kb. 13,0 kg) a kettős polietilén zsákkal bélelt hat fiberglass dobba öntjük. Az összekevert gyöngyöket további feldolgozásig tároljuk.

Kapszulázás: Egy Bosch GKF 1500 kapszulázót beállítunk egy pellet betáplálóval és egy 10 mm-es adagolókamrával a megadott kapszulaméretre. A kapszulázó sebességét 75 állomás/perc-re állítjuk. A kapszulákat egy kapszulatölcsérbe töltjük. Az összekevert gyöngyöket egy pellet betápláló tölsérbe töltjük. Meghatározzuk a kevert bevont gyöngyök vizsgálatán alapuló cél töltőmeget és a cél kapszula töltőülyt. A kapszulázást azután indítjuk be, hogy a kamra térfogatát beállítjuk, hogy elérjük a cél töltött kapszulatömeget 75 állomás/perc kapszulázó sebesség mellett. A cél töltött kapszulatömeget a fenti felső és alsó korlátok között tartjuk. Szükség esetén a kamra térfogatát beállítva fenntartjuk a kívánt célömeget. A töltött kapszulákat a kettős polietilén zsákkal bélelt fiberglass dobokba helyezzük. A kapszula terméket addig tároljuk, ameddig csomagoláshoz nem transzferáljuk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket adagolhatjuk embernek és állatnak bármilyen gyógyászatiilag elfogadható módon, pl. orálisan, tudón keresztül, rektálisan, parenterálisan (intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután), intraciszternálisan, intravaginálisan, intraperitoneálisan, helyileg (por, kenőcs vagy csepp formájában) vagy száj- vagy orrspray formájában.

Szilárd készítmények, pl. tabletták előállításához a nanorészecskéjű készítményt gyógyászatiilag elfogadható hordozóval összekeverjük, pl. használhatjuk a szokásos tablettázási segédanyagokat, pl. kukoricakeményítőt, laktózt, szacharózt, szorbitot, talkumot, sztearinsavat, magnézium-sztearátot, dikaicium-foszfátot vagy gumikat, és más gyógyászati hígítót, pl. vizet, és így olyan szilárd előkészítményt kapunk, amely a találmány szerinti vegyület vagy egy nem toxikus, gyógyászatiilag elfogadható sója homogén elegyét tartalmazza. Ha ezeket az előformált készítményeket homogéneknek nevezzük, akkor ezen azt értjük, hogy a hatóanyagot diszpergáljuk egyenletesen a készítményben úgy, hogy a készítményt könnyen el lehessen osztani egyenlő hatékony egységdózis formákra, pl. tablettákra, pirulákra és kapszulákra. Ezt a szilárd előformált készítményt ezután feloszthatjuk további egységdózis formákká a fent leírt típusokból, amelyek 0,1 - kb. 500 mg találmány szerinti hatóanyagot tartalmaznak. Az új készítmény tablettáját vagy piruláját bevonhatjuk vagy másképp összehérselhetjük, és így nyújtott hatás előnyét nyújtó dózisformát kapjuk. Így például a tabletták vagy pirulák tartalmazhat egy belső és egy külső dóziskomponenst, utóbbi az előbbi borítéka formájában fordul elő. A két komponenst enteroszolvens réteggel választhatjuk külön, amely arra szolgál, hogy megakadályozza a gyomorban való szétesést, és lehetővé teszi, hogy a belső komponens érintetlenül jusson a nyombélbe, vagy késleltesse a felszabadulást. Az ilyen enteroszolvens bevonatokra vagy rétegekre alkalmazhatunk különböző anyagokat, pl. polimer savakat és polimer savak sellakkal, cetil-alkohollal vagy cellulóz-acetáttal képezett elegyeit.

A fent említett klinikai állapotok és betegségek kezelésére a találmány szerinti készítményeket adagolhatjuk orálisan, topikálisan, parenterálisan, inhaláló sprayvel vagy rektálisan dóziseség készítmény formájában, amely a szokásos nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható hordozókat, segédanyagokat és oldószereket tartalmazza. A parenterális kifejezésen szubkután injekciókat, intravénás, intramuszkuláris, intrastemális injekciókat vagy infúziós módszereket értünk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények alkalmasak a klinikai állapotok széles skálájának megelőzésére és kezelésére. Ezeket a betegségek a tachikinin feleslegének jelenléte, különösen a P anyag aktivitás jelenléte jellemzi. Így például a tachikinin feleslege, és különösen a P anyagé, szerepet játszik a központi idegrendszer különböző rendellenességeiben. Az ilyen rendellenességek például a hangulati rendellenességek, pl. depresszió vagy közelebbről a depressziós rendellenességek, pl. egyetlen epizódos vagy újra előforduló major depressziós rendellenességek és disztímiás rendellenességek, vagy bipoláros rendellenességek, pl. bipoláros I rendellenesség, bipoláros II rendellenesség és ciklotímiás rendellenesség, szorongásos rendellenességek, pl. pánikbetegség agorafóbiával vagy anélkül, agorafóbia pánik-rendellenesség története nélkül, speciális fóbiák, pl. speciális állati fóbiák, szociális fóbiák, kényszerképzet rendellenesség, stressz rendellenesség, ideértve a poszt-traumatikus stressz rendellenességet és akut stressz rendellenességet és általános szorongásos rendellenességet, skizofrénia és más pszichotikus rendellenességek, pl. skizofreniform rendellenességek, skizoaffektív rendellenességek, érzéksalódási rendellenességek, rövid pszichotikus rendellenességek, megosztott pszichotikus rendellenességek és érzéksalódással vagy hallucinációval járó pszichotikus rendellenességek; delírium, demencia, amnéziás és más kognitív vagy neurodegeneratív rendellenességek, pl. Alzheimer kór, szenilis demencia, Alzheimer típusú demencia, vaszkuláris demencia és egyéb demenciák, pl. HIV betegség következtében, fejsérülés, Parkinson kór, Huntington kór, Pick betegség, Creutzfeldt-Jakob kór következtében vagy multiplex etiológiák következtében fennálló demenciák; Parkinson kór és más extrapiramidális mozgási rendellenességek, pl. gyógyszerelés által előidézett mozgási rendellenességek, pl. neuroleptikusan előidézett parkinsonizmus, neuroleptikus rosszindulatú szindróma, neuroleptikusan előidézett akut disztónia, neuroleptikusan előidézett akut akatizia, neuroleptikusan előidézett késleltetett mozgászavar és gyógyszereléssel előidézett poszturális remegés; anyaggal kapcsolatos rendellenességek alkohol, amfetaminok (vagy amfetamin típusú anyagok), koffein, kannabisz, kokain, hallucinogének, inhalálószeres és aeroszol felhajtószeres, nikotin, ópiumok, fenil-glicidinszármazékok, nyugtatók, hipnotikumok és szorongásgátlók használatából származóan, az ilyen anyagokkal kapcsolatos rendellenességekhez tartozik a függőség és az anyaggal való visszaélés, intoxikálás, megvonás, intoxikációs delírium, elvonási delírium, kitartó demencia, pszichotikus rendellenességek, hangulati rendellenességek, szorongásos rendellenességek, szexuális működési zavarok és alvászavarok; epilepszia, Down szindróma, demielinizációs betegségek, pl. MS és ALS, és más neuropatológiai rendellenességek, pl. perifériás neuropátia, pl. diabéteszes és kemo-terápiával előidézett neuropátia és poszt-herpeszes neuralgia, trigeminális neuralgia, szegmentális vagy bordaközi neuralgia és más neuralgiák; és agyérrendellenességek akut vagy krónikus agyérkárosodás, pl. agyi infarktus, szubarachnoid vérzés vagy agyi ödéma következtében.

A tachikinin, és különösen a P anyag aktivitása részt vesz a nocicepcióban (fájdalomérzet) és a fájdalomban. A találmány szerinti készítmények ezért olyan betegségek és állapotok kezelé-

sénél és megelőzésénél alkalmazhatók, ahol a fájdalom dominál, ideértve a légyszövet és perifériás károsodást, pl. akut traumát, oszteoartritist, reumatoid artritist, izomvázias fájdalmat, különösen trauma után, gerincfájdalmat, miofasciális fájdalom szindrómát, fejfájást, epiziotómiás fájdalmat és égéseket; mély és zsigeri fájdalmat, pl. szív-, izom-, szemfájdalmat, orofaciális fájdalmat, pl. odontalgia, alhasi fájdalmat, nőgyógyászati fájdalmat, pl. dysmenorrhoea-t és szülési fájdalmat; további ilyen betegségek az idegi és gyökérkárosodással kapcsolatos fájdalom, pl. perifériás idegzavarokkal kapcsolatos fájdalom, pl. idegbeicipődés és karhoz tartozó idegkiszakadás, amputáció, perifériás neuropátia, tic douloureux, atípusos arcfájdalom, ideggyökér károsodás és arachnoiditis; karcinómával kapcsolatos fájdalom, amely gyakran rákos fájdalom; központi idegrendszeri fájdalom, pl. gerincvelő vagy agytörzs károsodás következtében fennálló fájdalom; alsó hátfájdalom; isiász; ízületi csigolyagyulladás, köszvény és sebhely fájdalom.

A tachikinin és különösen a P anyag antagonisták alkalmazhatók légúti betegségek kezelésénél is, különösen a nyálkiválasztás feleslegével kapcsolatos betegségeknél, pl. krónikus légúti elzáródásos betegségnél, bronchopneumoniánál, krónikus hörgőgyulladásnál, cisztás fibrózisnál és asztmánál, felnőtt légúti distress szindrómánál és hörgőgörcsnél; gyulladásos betegségeknél, ilyen pl. a gyulladásos bélbetegség, pikkelysömör, fibrozitisz, oszteoarthritisz, reumatoid arthritisz, pruritisz és nap leégés; allergia, pl. ekcéma és rinitisz esetén; túlérzékenységi rendellenességek, pl. mérges szömörce betegség esetén; szemészeti betegségeknél, ilyen pl. a kötőhártya-gyulladás, tavaszi kötőhártya-gyulladás stb.; sejtburjánzással kapcsolatos szemészeti állapotoknál, mint amilyen a burjánzásos vitreoretinopátia; kután betegségeknél, pl. kontakt bőrgyulladás, atópiás bőrgyulladás, csalánkiütés és más ekcémás bőrgyulladások esetén.

A tachikinin és különösen a P anyag antagonisták alkalmazhatók neoplazmák, pl. emlőtumороk, neuroganglioblasztómák és kissejtű karcinómák, pl. kissejtű tüdőrák kezelésére és megelőzésére is.

A tachikinin és különösen a P anyag antagonisták alkalmazhatók továbbá gyomor-bélrendszeri rendellenességek, pl. gyulladásos betegségek és a gyomor-bél traktus betegségei, pl. gasztritisz, gasztroduodenális fekély, gyomor karcinóma, gyomor limfóma, a zsigerek neuronális szabályzásával kapcsolatos rendellenességek, fekélyes kolitisz, Crohn betegség, irritábilis bélszindróma és hányás, ideértve az akut, késleltetett vagy előzetes hányást, pl. kemoterápia, besugárzás, toxinok, vírus vagy bakteriális fertőzés, terhesség, fültromác rendellenességek, pl. mozgási betegség, vertigo, szédülés és Menier kór, sebészet, migrén, koponyán belüli nyomás változásai, gyomor-nyelöcső reflux betegség, sav emésztési zavar, táplálék és ital túltengés, savanyú gyomor, gyomorégés vagy öklendezés, pl. epizódikus, éjszakai vagy táplálék által előidézett gyomorégés és diszpepszia által kiváltott hányást.

A tachikinin és különösen a P anyag antagonisták alkalmazhatók különböző más betegségek kezelésére is, ideértve a stresszel kapcsolatos szomatikus rendellenességeket, reflex szimpatikus disztrófiát, pl. váll/kéz szindrómát; fordított immunológiai reakciókat, pl. az átültetett szövetek kilökődését és olyan rendellenességeket, amelyek az immunfokozódáshoz vagy szuppresszióhoz kapcsolhatók, pl. szisztémikus lupus erythematosus; plazmaszivárgást a citokin kemoterápiából eredően, a hólyagműködés rendellenességeit, pl. cisztitist, hólyag kinyomódási hiper-reflexiát és inkontinenciát; rostos és kollagén betegségeket, pl. szklerodermát és az

eosinophil fascioliasis-t, a véráramlás rendellenességeit, amelyeket értágítás és érgörcsös betegség, pl. angina, ér eredetű fejfájás, migrén és Reynaud betegség okoz, bármilyen fenti állapottal kapcsolatos fájdalmat vagy fájdalomérzetet, különösen a fájdalom migrénné alakulását.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények alkalmasak továbbá a fenti állapotok kombinációjának, különösen a kombinált poszt-operatív fájdalom és poszt-operatív szédülés és hányás kezelésére.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények különösen alkalmasak hányás kezelésére, ideértve az akut, késleltetett vagy előzetes hányást, pl. kemoterápia, besugárzás, toxinok, terhesség, fültornác rendellenességek, mozgás, sebészet, migrén és a koponyán belüli nyomás változásaival kiváltott hányást. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények különösen antineoplasztikus, azaz citotoxikus szerek által előidézett hányás kezelésénél használhatók, ideértve azokat a szereket, amelyeket rendszeresen használnak a rák kemoterápiájánál, továbbá alkalmazhatók olyan hányás ellen, amelyet más farmakológiai szerek, pl. rotiprám idéznek elő.

Kemoterápiás szerként példaképpen említhetők az alkilező szerek, pl. etilén-imin vegyületek, alkilszulfonátok és más alkilező hatású vegyületek, pl. nitrozo-karbamidok, ciszplatin és dakarbazin, antimetabolitok, pl. folsav, purin vagy pirimidin antagonisták, mitotikus inhibitorok, pl. vinka alkaloidák és podofilotoxin-származékok, valamint citotoxikus antibiotikumok. A szokásosan alkalmazott kemoterápiás szerek pl. a következők: ciszplatin, dakarbazin (DTIC), daktinomycin, mekloretamin, sztreptozocin, ciklofoszamid, karmusztiin (BCNU), lomusztiin (CCNU), doxorubicin (adriamicin), daunorubicin, prokarbazin, mitomicin, citarabin, etopozid, metotrexát, 5-fluor-uracil, vinblasztin, vinkrisztin, belomicin és klorambucil.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények alkalmazhatók sugárzás által előidézett hányás kezelésére is, ideértve a sugárterápia, pl. rák kezelésénél, és az operáció utáni szédülés és hányás kezelése.

Nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyületek más gyógyszerkészítményekkel kombinált készítmény formájában is alkalmazhatók egyidejű, külön-külön történő vagy egymást követő alkalmazásra hányás csillapítására vagy operáció utáni szédülés és hányás ellen.

A találmány további tárgya a találmány szerinti vegyületekből 5-HT₃ antagonistával, pl. ondanszetronnal, graniszetronnal vagy tropiszetronnal, vagy más hányás elleni gyógyszerekkel, pl. dopamin antagonistával, pl. metoklopramidval vagy domperidonnal vagy GABA_B receptor agonistákkal, pl. baklofennel képezett kombinációk. Ezenkívül a találmány szerinti gyógyszerkészítmények adagolhatók önmagukban vagy egy vagy több más hányás elleni gyógyszerrel együtt gyulladásgátló kortikoszteroiddal, pl. dexametazonnal, betametazonnal, triamcinolonnal, triamcinolon-acetoniddal, flunizoliddal, budezoniddal vagy egyéb szerrel kombinálva. Különösen előnyös a dexametazon (Decadron™). A találmány szerinti gyógyszerkészítményt továbbá adagolhatjuk kombinálva kemoterápiás szerrel, pl. alkilező szerrel, antimetabolittal, mitotikus inhibitorral vagy citotoxikus antibiotikummal, lásd fent. Az ismert terápiás szerek jelenleg hozzáférhető dózisformái általában alkalmasak az ilyen kombinációkban történő felhasználásra.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények különösen alkalmasak fájdalom és fájdalomérzet és/vagy gyulladás és ezzel kapcsolatos rendellenességek, pl. neuropátia, pl. diabéteszes és kemoterápiával előidézett neuropátia, poszt-herpeszes és más neuralgia, asztma, oszteoarthritisz,

reumatooid artritisz és fejfájás, pl. migrén, akut vagy krónikus nyomásos fejfájás, cluster fejfájás, állkapocs-halánték fájdalom és felső állkapocs fájdalom kezelésére.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények különösen alkalmasak depresszió kezelésére is, ideértve a depressziós rendellenességeket, pl. egyszeri epizódot vagy újra előforduló major depressziós rendellenességeket, disztímiás rendellenességeket, depressziós neurózist és neurotikus depressziót, melankólikus depressziót, pl. anorexiát, fogyást, álmatlanságot és hajnali felébredést, és pszichomotoros retardáltságok, atipikus depressziót (vagy reakcióképes depressziót), ideértve a megnövekedett étvágyat, hiperszomniát, pszichomotoros agitációt vagy irritálhatóságot, szorongást és fóbiákat, szezonális affektív rendellenességet, vagy bipoláris rendellenességeket vagy mániás depressziót, pl. bipoláris I rendellenességet, bipoláris II rendellenességet és ciklotímiás rendellenességet.

A találmány tárgya továbbá a találmány szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazása kronobiológiai (24-órás ritmus fáziseltolódás) hatás elérésére, és egy páciensnél a 24-órás ritmus rendellenesség csökkentésére. A jelen találmány kiterjed továbbá a találmány szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazására fény fáziseltolódási hatások gátlására egy páciensnél.

A jelen találmány tárgya továbbá a találmány szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazása az alvás minőségének javítására vagy fokozására, különösen az alvás hatékonyságának növelésével és az alvással töltött idő meghosszabbításával, valamint alvási rendellenességek és zavarok megelőzésére és kezelésére egy páciensnél.

Egy előnyös változat szerint a jelen találmány tárgya továbbá eljárás egy egyénnél a 24-órás ritmus fázis elöretolására vagy fáziskésleltetésére oly módon, hogy a páciensnek megfelelő mennyiségű találmány szerinti gyógyszerkészítményt vagy gyógyászatilag elfogadható sóját adagoljuk.

A jelen találmány tárgya továbbá a találmány szerinti gyógyszerkészítmény vagy gyógyászatilag elfogadható sójának alkalmazása az alvás minőségének fokozására vagy javítására, valamint alvási zavarok és rendellenességek megelőzésére és kezelésére egy páciensnél. A találmány különösen kiterjed egy eljárásra az alvás minőségének fokozására vagy javítására az alvás hatékonyságának növelésével és az alvás időtartamának meghosszabbításával. Ezenkívül a jelen találmány kiterjed egy eljárásra alvási rendellenességek és zavarok kezelésére és megelőzésére oly módon, hogy a találmány szerinti gyógyszerkészítményt vagy gyógyászatilag elfogadható sóját adagoljuk. A jelen találmány alkalmas alvási rendellenességek kezelésére, ideértve az alvás beindításának és fenntartásának rendellenességeit (DIMS) (álmatlanság), ahol az alváshiány pszichofiziológiai eredetű lehet, pszichiátriai rendellenességek, különösen szorongással kapcsolatos rendellenesség következményeképpen, vagy gyógyszer- vagy alkoholhasználattól és avval való visszaéléstől származhat, különösen a megvonási stádiumban, gyermekkori álmatlanságtól eredhet, vagy éjszakai myoclonus-tól, nyugtalan lábaktól és nem specifikus REM zavaroktól, ahogy a korosodás során észlelhető, ideértve az álmatlanságot és az izomrost-fájdalmat (fibromialgia).

A találmány szerinti gyógyszerkészítményt pácienseknek, állatoknak és embernek egyaránt adagolhatjuk olyan dózisban, amely optimális gyógyászati hatékonyságot eredményez. Nyilvánvaló, hogy az egyes alkalmazásoknál szükséges dózis páciensről páciensre változik, nem csak a használt gyógyszerkészítmény függvényében, de az adagolás módjától, a kezelendő állapot természetétől, a páciens korától és állapotától, az egyidejű gyógyszerkezeltől vagy páciens speciális

diétájától függően, és más tényezőktől függően is, amelyek a szakember számára nyilvánvalóak, miközben a megfelelő dózis a kezelőorvos megítélésétől függ.

A tachikininek feleslegével kapcsolatos állapotok kezelésénél a megfelelő dózisszint kb. 0,001 - 50 mg/kg/nap, különösen kb. 0,01 - 25 mg/kg, pl. kb. 0,05 - 10 mg/kg/nap.

Így például olyan állapotok kezelésénél, mint amilyenek a fájdalomérzet neurotranszmissziója, egy megfelelő dózisszint a kb. 0,001 - 25 mg/kg/nap, előnyösen kb. 0,005 - 10 mg/kg/nap, és különösen kb. 0,005 - 5 mg/kg/nap. A gyógyszerkészítményeket adagolhatjuk naponta 1-4 ízben, előnyösen egyszer vagy kétszer naponta.

Hányás kezelésénél a megfelelő dózisszint kb. 0,001 - 10 mg/kg/nap, előnyösen kb. 0,005 - 5 mg/kg/nap, és különösen 0,01 - 3 mg/kg/nap. A gyógyszerkészítményeket adagolhatjuk naponta 1-4-szer, előnyösen naponta 1-2-szer 25, 40, 80, 100, 125, 150, 160 és 250 mg dózisban.

A pszichiátriai rendellenességek kezelésénél a megfelelő dózisszint kb. 0,001 - 10 mg/kg/nap, előnyösen kb. 0,005 - 5 mg/kg/nap, és különösen 0,01 - 3 mg/kg/nap. A gyógyszerkészítmény adagolható naponta 1-4-szer, előnyösen egyszer vagy kétszer naponta. A gyógyszerkészítmények adagolhatók naponta 1-4-szer, előnyösen egyszer vagy kétszer, 25, 40, 80, 100, 125, 150, 160, 250 mg stb. dózisban.

A jelen találmány tárgya továbbá a találmány szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazása a gyógyászatban. Egy további vagy egy alternatív szempont szerint a jelen találmány kiterjed a találmány szerinti gyógyszerkészítményre gyógyszer előállítására olyan fiziológiai rendellenességek kezelésére, amelyek tachikininek feleslegével, különösen P anyag feleslegével kapcsolatosak. A jelen találmány tárgya továbbá eljárás a tachikininek feleslegével kapcsolatos fiziológiai rendellenességek, különösen a P anyag feleslegével kapcsolatos fiziológiai rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére oly módon, hogy a páciensnek tachikinin csökkentő mennyiségű találmány szerinti gyógyszerkészítményt adagolunk.

A találmány további vonatkozása, hogy kívánatos lehet a fenti állapotok kezelése a találmány szerinti gyógyszerkészítmény és egy vagy több egyéb farmakológiai hatóanyag kombinációjával, amely alkalmas a speciális állapot kezelésére. A találmány szerinti gyógyszerkészítményt és az egyéb farmakológiai hatóanyagot vagy hatóanyagot egyidejűleg adagolhatjuk egy páciensnek, vagy az adagolás történhet egymást követően vagy kombinációban is. Így például a találmány szerinti gyógyszerkészítményt alkalmazhatjuk közvetlenül kombinációban más hatóanyaggal vagy hatóanyagokkal, vagy adagolható az egyéb hatóanyag vagy hatóanyagok alkalmazása előtt, egyidejűleg vagy azt követően. Általában az ismert gyógyszerkészítmények jelenteg hozzáférhető dózisformái megfelelnek az ilyen kombinációkban történő alkalmazásra.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményt például adagolhatjuk egy másik terápiás szerrel együtt kombinált készítmény formájában egyidejű, külön-külön vagy egymást követő alkalmazásra hányás csökkentésére. Az ilyen kombinált készítmény lehet például egy ikercsomagolásban. Egy előnyös kombináció a találmány szerinti gyógyszerkészítményből és egy kemoterápiás szerből, pl. alkilező szerből, antimetabolitból, mitotikus inhibitorból vagy citotoxikus antibiotikumából áll, lásd fent.

A hányás megelőzésére vagy kezelésére a találmány szerinti gyógyszerkészítmény tartalmazhat még további hányás elleni szereket, különösen 5HT₃ receptor antagonistákat, pl.

ondanszetront, graniszetront, tropiszetront, dekadront és zatiszetront, vagy GABA_B receptor agonistákat, pl. baklofent. Hasonlóképpen, migrén megelőzésére vagy kezelésére a találmány szerinti gyógyszerkészítmény tartalmazhat még egyéb migrénellenes szereket, pl. ergotaminokat vagy 5HT₁ agonistákat, különösen szumatriptánt.

Migrén kezelésére a találmány szerinti gyógyszerkészítmény tartalmazhat még egyéb migrénellenes szereket, pl. ergotaminokat vagy 5HT₁ agonistákat, különösen szumatriptánt, naratriptánt, zolmatriptánt vagy rizatriptánt.

Fájdalom vagy fájdalomérzet vagy gyulladós betegségek kezelésére vagy megelőzésére a találmány szerinti gyógyszerkészítmény tartalmazhat továbbá gyulladásgátló vagy analgetikus szert, pl. ópiát agonistát, lipoxigenáz inhibitor, pl. 5-lipoxigenáz inhibitor, ciklooxygenáz inhibitor, pl. ciklooxygenáz-2 inhibitor, interleukin inhibitor, pl. interleukin-1 inhibitor, NMDA antagonistát, nitrogén-oxid inhibitor vagy nitrogén-oxid szintézis gátlót, nem szteroid gyulladásgátlót vagy citokin-elnyomó gyulladásgátló szert, pl. egy gyógyszerkészítménnyel együtt pl. acetaminofennel, aszpirinnel, kodiennel, fentanillal, ibuprofennel, indometacinnal, ketorolakkal, morfínnal, naproxennel, fenacetinnel, piroxikámmal, szteroid fájdalomcsillapítóval, szufentanillal, szunilindakkal, tenidappal stb.

Hasonlóképpen, a jelen gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak még fájdalomcsökkentőt, potenciátort, pl. koffeint, H₂-antagonistát, szimetikont, alumínium- vagy magnézium-hidroxidot; dekongentánst, pl. fenilefrint, fenil-propanol-amin, pszeudofedrint, oximetazolin, efinefrint, nafazolin, xilometazolin, propil-hexedrint vagy levo-dezoxi-efedrint; köhögéscsillapítót, pl. kodeint, hidrokodont, karamifent, karbetapentánt vagy dextrametorfánt; vízajtót; és nyugtató vagy nem nyugtató antihisztamint.

A találmány egy további vagy alternatív aspektusaként a találmány kiterjed a találmány szerinti gyógyszerkészítményt és egy fájdalomcsillapítót kombinált készítmény formájában tartalmazó termékre egyidejű, külön-külön történő vagy egymást követő alkalmazásra fájdalom vagy fájdalomérzet kezelésére vagy megelőzésére.

Magától értetődik, hogy a depresszió vagy szorongás kezelésére a találmány szerinti gyógyszerkészítmény tartalmazhat még további antidepresszáns vagy szorongásgátló anyagokat.

Az antidepresszánsok csoportjába tartoznak a norepinefrin újrafelvétel gátlók, szelektív szerotonin újrafelvétel inhibitorok, (SSRI-k), monoamin-oxidáz inhibitorok, (MAOI-k), monoamin-oxidáz reverzibilis inhibitorok (RIMA-k), szerotonin és noradrenalin újrafelvétel inhibitorok (SNRI-k), kortikotropin felszabadító faktor (CRF) antagonisták, α -adrenoreceptor antagonisták és atipikus antidepresszánsok. A norepinefrin újrafelvétel inhibitorok előnyösen terciér amin triciklusos vegyületek és szekunder amin triciklusos vegyületek. A terciér amin triciklusos vegyületei közül példaképpen említhető az amitriptilin, komipramin, doxepin, imipramin és trimipramin, és ezek gyógyászatilag elfogadható sói. Megfelelő szekunder amin triciklusos vegyületekhez tartoznak a következők: amoxapin, dezipramin, maprotilin, nortriptilin, protriptilin és gyógyászatilag elfogadható sóik. Megfelelő szelektív szerotonin újra felvétel inhibitorok a következők: fluoxetin, fluvoxamin, paroxefin és szertralín, és gyógyászatilag elfogadható sóik. Monoamin-oxidáz inhibitorok közé tartozik az izokarboxazid, fenelzín, tranilcipromin, szelegilin és gyógyászatilag elfogadható sói. A monoamin-oxidáz reverzibilis inhibitorai közül előnyösek a mokiobemid és gyógyászatilag elfogad-

ható sói. Alkalmos szerotonin és noradrenalin újrafelvétel inhibitorok a következők: venlafaxin és gyógyászatilag elfogadható sói. Alipikus antidepresszánsok a következők: bupropion, lítium, nefazodon, trazodon és viloxazin, és gyógyászatilag elfogadható sói. A szorongásgátló szerek közül előnyösek a benzodiazepinek és 5-HT_{1A} agonisták vagy antagonisták, különösen az 5-HT_{1A} parciális agonisták, és kortikotropin felszabadító faktor (CRF) antagonisták. Alkalmos benzodiazepinek a következők: alparzolam, klórdiazepoxid, klonazepam, klorazepát, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam és prazepam, és gyógyászatilag elfogadható sói. 5-HT_{1A} receptor agonisták és antagonisták előnyösen a következők: az 5-HT_{1A} receptor parciális agonista buspiron, fezinoxan, gepiron és ipszapiron, és gyógyászatilag elfogadható sóik.

A találmány további aspektusa gyógyászati készítmény, amely a találmány szerinti nanorészecskéjű készítményt és egy antidepresszáns vagy szorongás-gátló szer tartalmaz leg-
alább egy gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy segédanyaggal együtt.

A találmány további tárgya egy olyan termék, a találmány szerinti nanorészecskéjű készítményből és antidepresszánsból vagy szorongásgátló szerből áll, mint kombinált készítményből egyidejű, elkülönülő vagy egymást követő alkalmazásra depresszió és/vagy szorongás kezelésére vagy megelőzésére.

Nyilvánvaló, hogy az evési rendellenességek, pl. elhízás, bulimia nervosa és kényszeres evési rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére a találmány szerinti gyógyszerkészítmény tartalmazhat még egyéb anorektikus (étvágycsökkentő) szereket is.

Nyilvánvaló, hogy bármilyen itt leírt kombinációt alkalmazunk, mind a találmány szerinti gyógyszerkészítményt, mind a másik hatóanyagot vagy hatóanyagokat megfelelő időn belül adagoljuk egy páciensnek. A gyógyszerkészítmény ugyanabban a gyógyászatilag elfogadható hordozóban lehet, és ezért egyidejűleg alkalmazható. Lehetnek különálló hordozókban, pl. a szokásos orális dózisforma, melyeket egyidejűleg adagolunk. A kombináció arra az esetre is vonatkozik, amikor a gyógyszerkészítményt különálló dózisformákban állítjuk elő, és egymást követően adagoljuk. Ezért például az egyik hatóanyagot tablettaként adagolhatjuk, majd ésszerű időn belül a második hatóanyagot adagolhatjuk vagy orális dózisformában, pl. tabletta formájában, vagy gyorsan oldódó orális dózisformában. Az "elfogadható időn belül" olyan időperiódust jelöl, amely nem halad meg kb. 1 órát. Így például, ha az első hatóanyagot tabletta formájában állítjuk elő, akkor 1 órán belül a másik hatóanyagot is adagolni kell, vagy ugyanolyan típusú dózisformában vagy egy másik dózisformában, amely a gyógyszer hatékony eljuttatását eredményezi.

A találmányt bizonyos speciális kiviteli formákban ismertettük, a szakember számára nyilvánvaló, hogy különböző módosítások, helyettesítések és törlések vagy hozzáadások is elvégezhetők anélkül, hogy a találmány szellemétől és tartalmától eltérnénk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK



1. Nanorészecskéjű készítmény, amely 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-etoxi)-3-(S)-(4-fluor)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metil-morfolin) vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza, ahol a vegyület felületén legalább egy felületi stabilizátor van adszorbeálva, egy

mennyiségben, amely elegendő ahhoz, hogy fenntartsa a mintegy 1000 nm-nél kisebb hatékony átlagos részecskeméretet, ahol a „mintegy 1000 nm-nél kisebb hatékony átlagos részecskeméret” azt jelenti, hogy a részecskék legalább 95 tömeg%-ának részecskemérete kisebb, mint mintegy 1000 nm.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a nanorészecskék hatékony átlagos részecskemérete kisebb, mint 400 nm.

3. A 2. igénypont szerinti készítmény, ahol a nanorészecskék hatékony átlagos részecskemérete kisebb, mint 250 nm.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol a felületi stabilizátor hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz-szuper alacsony viszkozitású, hidroxipropil-cellulóz-alacsony viszkozitású, polivinil-pirrolidon, etilén-oxid és propilén-oxid blokk kopolimerjei, dioktil-nátrium-szulfoszukcinát vagy nátrium-lauril-szulfát.

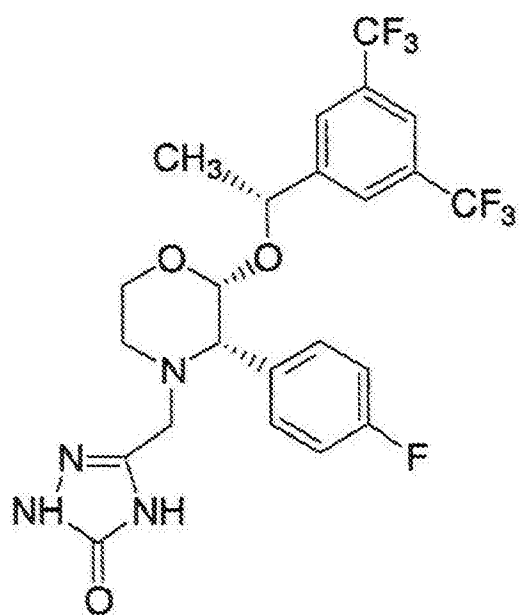
5. A 3. igénypont szerinti készítmény, ahol a felületi stabilizátor hidroxipropil-cellulóz-szuper alacsony viszkozitású vagy nátrium-lauril-szulfát.

6. Gyógyszerkészítmény, amely az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti nanorészecskéjű készítményt és gyógyászatiilag elfogadható hordozót tartalmaz.

7. Gyógyszerkészítmény, amely az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti nanorészecskéjű készítményt tartalmazza, amelyet permetezve szárítottak vagy permetezve vontak be egy szilárd hordozón.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a szilárd hordozó mikrokristályos cellulóz gömb, cukor-keményítő gömb vagy laktóz gömb.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti készítmény alkalmazása szorongás vagy hányás kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.



(A)