

### Предпосылки изобретения

Субстанция Р представляет собой природный ундекапептид, принадлежащий к семейству пептидов тахикинина, последнее названо таким образом из-за его быстрого сокращающего действия на внесосудистую гладкомышечную ткань. Тахикинины характеризуются сохранной последовательностью карбоксильных остатков. В дополнение к SP, известные тахикинины млекопитающих включают нейрокинин А и нейрокинин В. Современная номенклатура обозначает рецепторы субстанции Р, нейрокинина А и нейрокинина В, как нейрокинин-1 (НК-1), нейрокинин-2 (НК-2) и нейрокинин-3 (НК-3), соответственно.

Рассматриваются доказательства применимости антагонистов рецептора тахикинина при боли, головной боли, особенно мигрени, болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе, ослаблении синдрома отмены морфина, сердечно-сосудистых изменениях, отеке, таком как отек, вызванный температурным повреждением, хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, астма/бронхиальной гиперреактивности и других респираторных заболеваниях, включая аллергический ринит, воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая язвенный колит и болезнь Крона, повреждении глаз и воспалительных заболеваниях глаз, пролиферативной витреоретинопатии, синдроме раздраженного кишечника, нарушениях функции мочевого пузыря, включая цистит и гиперрефлексию детрузора мочевого пузыря.

Кроме того, предполагают, что антагонисты рецептора тахикинина являются эффективными при следующих расстройствах: тревога, депрессия, дистимические расстройства, хронические обструктивные заболевания дыхательных путей, состояния гиперчувствительности, такие как дерматит при контакте с сумахом укореняющимся, вазоспастические заболевания, такие как стенокардия и болезнь Рейно, фиброзные и коллагенозные заболевания, такие как склеродермия и эозинофильный фасциолез, симпатическая рефлекторная дистрофия, такая как лопаточно-плечевой синдром, зависимости, такие как алкоголизм, связанные со стрессом соматические расстройства, невропатия, невралгия, расстройства, связанные с иммунной активацией или супрессией, такие как системная красная волчанка, офтальмологические заболевания, такие как конъюнктивит, весенний конъюнктивит и подобные, и кожные заболевания, такие как контактный дерматит, атопический дерматит, крапивница и другие экзематоидные дерматиты.

Проводились попытки получить антагонисты рецепторов субстанции Р и других пептидов тахикинина с целью более эффективного лечения различных состояний и заболеваний, упомянутых выше. В частности, публикация РСТ № W094/00440, публикация ЕРО № 0577394, публикация РСТ № 95/16679, патент США № 5719147 и патент США № 6096742 описывают отдельные морфолиновые и тиоморфолиновые соединения, как антагонисты субстанции Р. В частности, соединение 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин) описано в качестве указанного в заголовке соединения примера 75 патента США № 5719147.

Композиции в форме наночастиц, впервые описанные в патенте США № 5145684, представляют собой частицы, состоящие из плохо растворимых терапевтических или диагностических агентов, имеющих адсорбированный на их поверхности несшитый поверхностный стабилизатор. Данная и более поздние ссылки не описывают композиции в форме наночастиц, содержащие 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин).

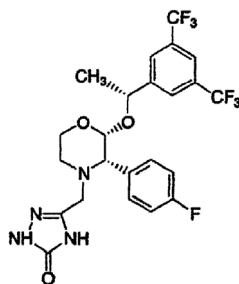
### Краткое описание изобретения

Данное изобретение связано с новыми терапевтическими композициями соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин). Фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются применимыми для лечения или предотвращения расстройств, при которых полезен антагонист рецептора тахикинина, включая заболевания центральной нервной системы, такие как психиатрические расстройства, включая депрессию и тревогу, воспалительные заболевания и рвоту. Данные фармацевтические композиции имеют преимущество перед другими известными фармацевтическими композициями 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил) фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолина, основанное на повышенной пероральной биодоступности.

### Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым терапевтическим композициям соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин и способу получения таких фармацевтических композиций.

Соединение 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин имеет структуру



и является антагонистом рецептора тахикинина, применяемым в лечении заболеваний, при которых применение антагониста рецептора тахикинина является полезным, включая заболевания центральной нервной системы, такие как психиатрические заболевания, включая депрессию и тревогу, воспалительные заболевания, боль или мигрень, астму и рвоту.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые используют композиции в форме наночастиц соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин. Композиции в форме наночастиц содержат соединение 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин и по меньшей мере один поверхностный стабилизатор, адсорбированный на поверхности соединения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим композицию в форме наночастиц соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина. Фармацевтическая композиция содержит соединение 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, по меньшей мере один поверхностный стабилизатор, адсорбированный на поверхности лекарственного средства, и фармацевтически приемлемый носитель, а также любые желаемые вспомогательные вещества.

Заявители неожиданно обнаружили, что суспензия, дисперсия или твердая лекарственная композиция 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина, имеющая размер частиц менее чем около 1000 нм, и поверхностного стабилизатора (например, гидроксипропилцеллюлозы) существенно улучшает биодоступность соединения.

Настоящее изобретение относится к композиции в форме наночастиц (т.е. «наночастицам»), содержащей соединение 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, или его фармацевтически приемлемую соль, где на поверхности соединения адсорбирован поверхностный стабилизатор в количестве, достаточном для поддержания среднего эффективного размера частиц менее чем около 1000 нм, предпочтительно менее чем около 400 нм, более предпочтительно менее чем около 250 нм и наиболее предпочтительно менее чем около 100 нм. На соединение, имеющее адсорбированный на его поверхности поверхностный стабилизатор, для поддержания среднего эффективного размера частиц менее чем около 1000 нм (предпочтительно менее чем около 400 нм, более предпочтительно менее чем около 250 нм и наиболее предпочтительно, менее чем 100 нм), также ссылаются в данном описании как на активный ингредиент «наночастиц» или «частиц лекарственного средства в виде наночастиц».

В одном варианте воплощения изобретения оно является композицией в форме наночастиц, где поверхностный стабилизатор выбирают из НРС, НРМС, НРС-SL или НРС-L.

В другом аспекте изобретения наночастицы имеют по меньшей мере один дополнительный поверхностный стабилизатор, адсорбированный на поверхности активного ингредиента.

Настоящее изобретение также относится к твердой дозированной композиции в форме наночастиц, содержащей растворимые наночастицы.

Также изобретение относится к фармацевтической дисперсии, содержащей жидкую дисперсионную среду и описанные выше наночастицы, диспергированные в ней. Термины «дисперсия» или «суспензия» являются синонимичными и применяются взаимозаменяемо в данном описании и относятся к композиции, в которой наночастицы активного ингредиента остаются суспендированными не растворенными в жидкости, такой как вода.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам получения композиции в форме наночастиц соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, имеющей по меньшей мере один поверхностный стабилизатор, адсорбированный на поверхности соединения. Такие способы включают контактирование соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина по меньшей мере с одним поверхностным стабилизатором в течение времени и при условиях, достаточных для получения композиции наночастиц/поверхностного стабилизатора. Поверхностные стабилизаторы могут быть приведены в контакт с соединением до, во время или после уменьшения размера соединения.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способам лечения, включающим введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Композиции в форме наночастиц по настоящему изобретению содержат соединение 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, имеющее по меньшей мере один поверхностный стабилизатор, адсорбированный на его поверхности. Композиции в форме наночастиц имеют средний эффективный размер частиц менее чем около 2000 нм. Предпочтительно, средний эффективный размер частиц составляет менее чем около 1500 нм, менее чем около 1000 нм, менее чем около 800 нм, менее чем около 600 нм, менее чем около 500 нм, менее чем около 400 нм, менее чем около 300 нм, менее чем около 250 нм, менее чем около 100 нм или менее чем около 50 нм. Поверхностные стабилизаторы, применяемые в данном описании, физически адсорбируются на поверхности соединения, но химически не реагируют с лекарственным средством или сами с собой. Отдельно адсорбированные молекулы поверхностного стабилизатора являются по существу свободными от межмолекулярных поперечных связей.

Настоящее изобретение также включает композиции в форме наночастиц, имеющие по меньшей мере один поверхностный стабилизатор, адсорбированный на их поверхности, образующие композиции вместе с одним или более нетоксическими физиологически приемлемыми носителями, вспомогательными лекарственными веществами или растворителями, все вместе называемыми носителями. Композиции могут быть созданы для парентеральной инъекции, перорального введения в твердой или жидкой форме, ректального или местного введения, введения в форме аэрозоля и подобного.

Наночастицы по изобретению содержат соединение 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин. Соединение существует в виде старелой кристаллической фазы или в виде аморфной фазы. Кристаллическая фаза отличается от некристаллической или аморфной фазы, которая получается в результате разных методик осаждения.

Считают, что применимые поверхностные стабилизаторы, которые известны в области техники и описаны, например, в патенте США № 5145684, включают те, которые физически прилипают к поверхности активного агента, но не связываются с ними химически или не взаимодействуют с активным агентом. Поверхностный стабилизатор адсорбирован на поверхности соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина в количестве, достаточном для поддержания среднего эффективного размера частиц активного агента менее чем около 2000 нм. Кроме того, отдельно адсорбированные молекулы поверхностного стабилизатора являются по существу свободными от межмолекулярных поперечных связей. Два или более поверхностных стабилизатора могут применяться в композициях и способах изобретения.

Подходящие поверхностные стабилизаторы могут предпочтительно быть выбраны из известных органических и неорганических фармацевтических вспомогательных веществ. Такие вспомогательные вещества включают различные полимеры, низкомолекулярные олигомеры, натуральные продукты и поверхностно активные вещества. Предпочтительные поверхностные стабилизаторы включают неионные и ионные поверхностно активные вещества.

Примеры представителей поверхностных стабилизаторов включают желатин, казеин, лецитин (фосфатид), декстран, арабийскую камедь, холестерин, трагакант, стеариновую кислоту, бензалконий хлорид, стеарат кальция, моностеарат глицерина, кетостеариловый спирт, кетомакроголевый эмульгирующий воск, сложные эфиры сорбита, полиоксиэтиленалкиловые эфиры (например, простые эфиры макрогола, такие как кетомакрогол 1000), производные полиоксиэтиленкасторового масла, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и жирных кислот (например, коммерчески доступные Tween<sup>®</sup>, такие как, например, Tween 20<sup>®</sup> и Tween 80<sup>®</sup> (ICI Speciality Chemicals)); полиэтиленгликоли (например, Crabowax 3550<sup>®</sup> и 934<sup>®</sup> (Union Carbide)), стеараты полиоксиэтилена, коллоидный диоксид кремния, фосфаты, додецилсульфат натрия, кальций карбоксиметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, некристаллическая целлюлоза, алюмосиликат магния, триэтанолламин, поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), полимер 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенола с этиленоксидом и формальдегидом (также известный как тилоксапол, суперион и тритон), поллоксамеры (например, Pluronic F68<sup>®</sup> и F108<sup>®</sup>, которые являются блок-сополимерами этиленоксида и пропиленоксида); поллоксамин (например, Tetronic 908<sup>®</sup>, также известный как Poloxamine 908<sup>®</sup>, который является тетрафункциональным блок-сополимером, полученным при последовательном добавлении пропиленоксида и этиленоксида к этилендиамину (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic 1508<sup>®</sup> (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), диалкиловые эфиры натриевой сульфоянтарной кислоты (например, Aerosol OT<sup>®</sup>, который является диоктиловым эфиром натриевой сульфоянтарной кислоты (American Cyanamid)), диоктил сульфосукцинат натрия (DOCH (DOSS)), докузат натрия (Ashland Chem. Co., Columbus, OH); Duponol P<sup>®</sup>, который представляет собой лаурилсульфат натрия (DuPont); Triton X-200<sup>®</sup>, который представляет собой сульфонат алкиларилового полиэфира (Rohm and Haas); Crodestas F-110<sup>®</sup>, который представляет собой смесь стеарата сахарозы и дистеарата сахарозы (Croda Inc.); п-изононилфеноксиполи(глицидол), также известный как Olin-LOG<sup>®</sup> или Surfactant 10-G<sup>®</sup> (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas SL-40<sup>®</sup> (Croda, Inc.); и SA90HCO, который представляет собой C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>CH<sub>2</sub> (CON

(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub> (CHOH)<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> (Eastman Kodak Co.); деканоил-N-метилглюкамид; н-децил β-D-глюкопиранозид; н-децил β-D-мальтопиранозид; н-додецил β-D-глюкопиранозид; н-додецил β-D-мальтозид; гептаноил-N-метил-глюкамид; н-гептил β-D-глюкопиранозид; н-гептил β-D-тиоглюкозид; н-гексил β-D-глюкопиранозид; нонано-ил-N-метилглюкамид; н-ноил β-D-глюкопиранозид; октаноил-N-метилглюкамид; н-октил-β-D-глюкопиранозид; октил β-D-тиоглюкопиранозид; и подобные.

Большинство из этих поверхностных стабилизаторов являются известными фармацевтическими вспомогательными веществами и описаны в деталях в Handbook of Pharmaceutical Excipients, опубликованной совместно Американской Фармацевтической Ассоциацией и Фармацевтическим Обществом Великобритании (The Pharmaceutical Press, 1986), специально включенной в виде ссылки. Поверхностные стабилизаторы являются коммерчески доступными и/или могут быть получены при помощи методик, известных в области техники.

Наночастицы по изобретению содержат дискретную фазу активного ингредиента с поверхностным стабилизатором, адсорбированным на его поверхности. Было обнаружено, что поверхностный стабилизатор физически адгезируется на активном ингредиенте (прилипает), но не связывается химически или не реагирует химически с лекарственным средством. Такое химическое связывание или взаимодействие является нежелательным, так как оно может приводить к нарушению функции лекарственного средства. Поверхностный стабилизатор адсорбирован на поверхности активного ингредиента в количестве, достаточном для поддержания среднего эффективного размера частиц менее чем около 1000 нм, и более предпочтительно менее чем около 400 нм, и наиболее предпочтительно менее чем около 250 нм. Более того, отдельно адсорбированные молекулы поверхностного стабилизатора являются по существу свободными от межмолекулярных поперечных связей.

В одном аспекте настоящего изобретения поверхностный стабилизатор выбирают из гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), которая является эфиром целлюлозы, ГПЦ очень низкой вязкости (ГПЦ-СН), ГПЦ низкой вязкости (ГПЦ-Н) и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ). Предпочтительные поверхностные стабилизаторы включают, но не ограничены гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), ГПЦ-СН, ГПЦ-Н, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу или гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) (см., например, Remington's стр. 1304-1308). Предпочтительно, ГПЦ, ГПЦ-СН, ГПЦ-Н или ГПМЦ применяют в качестве поверхностных стабилизаторов; ГПЦ-СН является особенно предпочтительным в виде поверхностного стабилизатора.

Относительное количество соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин и одного или более поверхностных стабилизаторов может широко варьироваться. Оптимальное количество поверхностных стабилизаторов может зависеть, например, от гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ), температуры плавления и растворимости в воде поверхностного стабилизатора и поверхностного натяжения водных растворов стабилизатора и др.

В другом варианте воплощения изобретения обеспечивают способ получения вышеописанных частиц лекарственного средства в форме наночастиц. Способ включает диспергирование активного ингредиента в жидкой дисперсионной среде и применение механических средств в присутствии измельчающей среды для уменьшения среднего размера частиц активного ингредиента до среднего эффективного размера частиц менее чем около 1000 нм, более предпочтительно менее чем около 400 нм и наиболее предпочтительно менее чем около 250 нм. Частицы лекарственного средства могут быть уменьшены в размере в присутствии поверхностного стабилизатора, или частицы лекарственного средства могут быть подвергнуты контактированию с поверхностным стабилизатором после истирания.

В другом варианте воплощения изобретения обеспечивают способ получения фармацевтической композиции, содержащей наночастицы, в форме таблетки. В таком способе наночастицы прессуются в таблетки. Таблетки обычно также содержат по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Другой вариант воплощения изобретения относится к фармацевтической композиции в форме наночастиц, где дисперсию поверхностного стабилизатора и соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин в форме наночастиц высушивают распылительной сушкой или покрывают напылением на твердый носитель, такой как шарики целлюлозы или сахара или на другое фармацевтическое вспомогательное средство.

При более точном иллюстрировании изобретение представляет собой способ получения композиции в форме наночастиц, включающий:

(а) диспергирование соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин в жидкой дисперсионной среде,

(b) влажное измельчение соединения в присутствии твердой измельчающей среды, имеющей средний размер частиц менее чем около 3 мм, и поверхностного стабилизатора для уменьшения размера частиц активного ингредиента до эффективного среднего размера частиц менее чем 1000 нм (предпочтительно менее чем около 400 нм и более предпочтительно менее чем около 250 нм), и

(c) выделение получающейся в результате композиции в форме наночастиц из измельчающей среды.

Следующий вариант воплощения изобретения относится к композиции в форме наночастиц, полученной таким способом.

В следующих примерах данное изобретение представляет собой способ получения композиции в форме наночастиц, включающий:

(а) диспергирование соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин в жидкой дисперсионной среде,

(b) влажное измельчение соединения в присутствии твердой измельчающей среды, имеющей средний размер частиц менее чем около 3 мм для получения дисперсионной среды,

(с) контактирование дисперсионной среды, содержащей измельченный активный ингредиент с поверхностным стабилизатором посредством смешивания поверхностного стабилизатора с дисперсионной средой для получения частиц, имеющих средний эффективный размер частиц менее чем около 1000 нм (предпочтительно менее чем около 400 нм и более предпочтительно менее чем около 250 нм), и

(d) выделение получающейся в результате композиции в форме наночастиц из измельчающей среды.

Следующий вариант воплощения изобретения относится к композиции в форме наночастиц, полученной таким способом.

Настоящее изобретение также относится к способу получения фармацевтической композиции 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина, который включает

получение суспензии в форме наночастиц 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина и поверхностного стабилизатора, такого как гидроксипропилцеллюлоза;

добавление редиспергирующего вспомогательного средства, такого как сахароза;

покрытие напылением суспензии твердой основы, такой как целлюлоза, для получения шариков, покрытых оболочкой;

смазывание шариков, покрытых оболочкой, смазывающим агентом, таким как лаурилсульфат натрия; необязательно, инкапсулирование полученного продукта в твердые желатиновые капсулы.

Следующий вариант воплощения изобретения относится к фармацевтической композиции, полученной таким способом.

При дальнейшем иллюстрировании изобретение представляет собой способ получения фармацевтической дисперсии, который включает смешивание (суспендирование) композиции в форме наночастиц, описанной выше, в жидкой дисперсионной среде.

Приводя более точные примеры, изобретение представляет собой фармацевтическую дисперсию, полученную путем смешивания (суспендирования) композиции в форме наночастиц в жидкой дисперсионной среде.

Дополнительным примером изобретения является фармацевтическая композиция, полученная любым способом из описанных выше.

Как применяется в данном описании, размер частиц определяется на основании массы среднего размера частиц, измеренной обычными методиками измерения размера частиц, хорошо известными специалисту в данной области техники. Такие методики включают, например, фракционирование осаждением области потока, спектроскопию фотонной корреляции, рассеяние света и дисковое центрифугирование.

«Эффективный средний размер частиц менее чем около 1000 нм» означает, что по меньшей мере 50% частиц 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина имеют средний размер частиц менее чем около 1000 нм при измерении вышеуказанными методиками. Предпочтительно, по меньшей мере 70% частиц имеют средний размер частиц менее, чем эффективный средний, т.е. около 1000 нм, более предпочтительно по меньшей мере около 90% частиц имеют средний размер частиц менее, чем эффективный средний. В предпочтительных вариантах воплощения изобретения эффективный средний размер частиц составляет менее чем около 800 нм, менее чем около 600 нм, менее чем около 500 нм, менее чем около 400 нм, менее чем около 300 нм, менее чем около 250 нм, менее чем около 100 нм или менее чем около 50 нм.

Термины «дисперсия» и «суспензия» являются синонимичными и взаимозаменяемым образом применяются в данном описании и относятся к композиции, где частицы ингредиента остаются суспендированными, нерастворенными в жидкости, такой как вода.

Термин «пациент» и «субъект», как применяется в данном описании, относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку (такому как взрослый, включая пожилого взрослого, такого как пожилой мужчина или пожилая женщина), который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин «терапевтически эффективное количество», как применяется в данном описании, обозначает количество активного соединения или фармацевтического агента, который вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, животном или у человека, который наблюдается исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом, который включает облегчение симптомов заболевания, которое лечат.

Фраза «фармацевтически приемлемый» применяется в данном описании в отношении таких соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые являются, в рамках обоснованного медицинского суждения, подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных, без чрез-

мерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или других проблем или осложнений, и соответствующими рациональному соотношению пользы/риска.

Как применяется в данном описании, «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным, где исходное соединение модифицируется путем образования его кислых и основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничены, минеральными или органическими кислыми солями основных остатков, таких как амины; щелочными или органическими солями кислых остатков, таких как карбоновые кислоты; и подобными. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксические соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксических неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксические соли включают полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромисто-водородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и подобные; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глютаминавая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, азетионовая и подобные.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный компонент, путем обычных химических методов. Обычно такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободных кислых или основных форм данных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси обоих; обычно является предпочтительной безводная среда, такая как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Подходящие соли можно найти, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418.

Способы получения соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин полностью описаны, например, в патентах США №№ 5719147, 6096742, 6255545, 6297376, 6350915, 6407255 и 6469164.

Что касается фармацевтических композиций соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, описанных в области техники, фармацевтические композиции по настоящему изобретению проявляют неожиданные свойства, такие как повышенная пероральная биодоступность или абсорбция и/или, в отношении растворимости в воде, стабильности, легкости получения и/или метаболизирования.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут применяться в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, который содержит одно или более соединений по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента, в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным соединением, подходящим для наружного, энтерального или парентерального применения. Активный ингредиент может быть смешан, например, с обычными нетоксическими, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, драже, капсул, суппозитория, растворов, эмульсий, суспензий, и любых других форм, подходящих для применения. Носителями, которые могут быть использованы, являются вода, глюкоза, лактоза, аравийская камедь, желатин, маннит, крахмаловая паста, трисиликат магния, тальк, кукурузный крахмал, кератин, коллоидный диоксид кремния, картофельный крахмал, мочевины и другие носители, подходящие для применения в промышленном получении, в твердой, полутвердой или жидкой форме, и в добавлении могут применяться вспомогательные, стабилизирующие, сгущающие и красящие вещества и отдушки. Активное целевое соединение включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для получения желаемого эффекта в отношении процесса или состояния заболевания.

В классификации изобретение представляет собой фармацевтическую дисперсию, где жидкую дисперсионную среду выбирают из воды, подсолнечного масла, этанола, т-бутанола, гексана или гликоля. Предпочтительно, жидкой дисперсионной средой является вода.

Фармацевтические композиции по изобретению также могут содержать один или более связывающих агентов, наполнителей, смазывающих агентов, суспендирующих агентов, подсластителей, вкусовых веществ, консервантов, буферов, увлажняющих агентов, разрыхлителей, шипучих агентов и других вспомогательных веществ. Такие вспомогательные вещества известны в области техники.

Поверхностный стабилизатор также может применяться в связи с одним или более другими поверхностными стабилизаторами. Подходящие дополнительные поверхностные стабилизаторы могут предпочтительно быть выбраны из известных органических и неорганических фармацевтических вспомогательных веществ. Такие вспомогательные вещества включают различные полимеры, низкомолекулярные олигомеры, естественные продукты и поверхностно активные вещества. Предпочтительные дополнительные поверхностные стабилизаторы включают неионные и анионные поверхностно активные вещества. Типичные примеры вспомогательных веществ включают желатин, казеин, лецитин (фосфатиды), аравийскую камедь, холестерин, трагакант, стеариновую кислоту, бензалконий хлорид, стеарат кальция, глицерилмоностеарат, кетостироловый спирт, кетомacroголевый эмульгирующий воск, сложные эфиры сорбита, алкиловые эфиры полиоксисилана, например простые эфиры макрогола, такие как кетомacroгол 1000, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, полиоксиэтиленовый эфир

сорбита и жирной кислоты, например коммерчески доступные Tween, полиэтиленгликоли, стеараты полиоксиэтилена, коллоидный диоксид кремния, фосфаты, додецилсульфат натрия, кальций карбоксиметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, некристаллическая целлюлоза, алюмосиликат магния, триэтаноламин, поливиниловый спирт и поливинилпирролидон (ПВП). Большинство из названных вспомогательных веществ детально описаны в Handbook of Pharmaceutical Excipients, опубликованной совместно Американской Фармацевтической Ассоциацией и Фармацевтическим Обществом Великобритании (The Pharmaceutical Press, 1986). Поверхностные стабилизаторы являются коммерчески доступными и/или могут быть получены методиками, известными в области техники.

Особенно предпочтительными поверхностными стабилизаторами, которые могут применяться в связи с поверхностным стабилизатором, включают поливинилпирролидон, Pluronic F68<sup>®</sup> и F108<sup>®</sup>, которые являются блок-сополимерами этиленоксида и пропиленоксида, Tetronic 908<sup>®</sup>, который является тетрафункциональным блок-сополимером, полученным при последовательном добавлении этиленоксида и пропиленоксида к этилендиамину, декстран, лецитин. Aerosol OT<sup>®</sup>, который является диоктиловым эфиром натрий сульфоянтарной кислоты, доступным от American Cyanamid, диоктиловый сульфосукцинат натрия, Duponol P<sup>®</sup>, который является лаурилсульфатом натрия, доступным от DuPont, Triton X-200<sup>®</sup>, который является алкиларильным полиэфиром сульфатом, доступным от Rohm and Haas, Tween 80<sup>®</sup>, который является полиоксиэтиленовым эфиром сорбита и жирной кислоты, доступным от ICI Specialty Chemicals и Carbowax 3350<sup>®</sup> и 934<sup>®</sup>, которые являются гликолями полиэтилена, доступными от Union Carbide.

Примерами наполнителей являются моногидрат лактозы, безводная лактоза и различные крахмалы; примерами связывающих агентов являются различные целлюлозы и сшитый поливинилпирролидон, микрокристаллическая целлюлоза, такая как Avicel<sup>®</sup> PH101 и Avicel<sup>®</sup> PH102 микрокристаллическая целлюлоза и силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (СМКЦ (SMCC)). Примеры твердой основы, которые могут быть основой для высушенной распылительной сушкой или покрытой напылением композиции в форме наночастиц, включают шарики целлюлозы, такие как шарики микрокристаллической целлюлозы, шарики крахмала, шарики сахара, шарики сахара и крахмала, шарики лактозы или других фармацевтических вспомогательных веществ, которые хорошо известны в области техники.

Подходящими смазывающими агентами, включая агенты, которые действуют на сыпучесть процессуального порошка, являются лаурилсульфат, коллоидный диоксид кремния, такой как Aerosil<sup>®</sup> 200, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, стеарат кальция и силикагель.

Примерами подсластителей являются любые натуральные или искусственные подсластители, такие как сахароза, ксилит, сахарин натрия, цикламат, аспартам и асульфам. Примерами вкусовых агентов являются Magnasweet<sup>®</sup> (торговая марка MAFCO), вкус жевательной резинки и фруктовые вкусы и поддобрные. Примерами консервантов являются сорбат калия, метилпарабен, пропилпарабен, бензойная кислота и ее соли, другие сложные эфиры парагидроксибензойной кислоты, такие как бутилпарабен, спирты, такие как этиловый или бензиловый спирт, фенольные соединения, такие как фенол, или четвертичные соединения, такие как бензалконий хлорид.

Подходящие разбавители включают фармацевтически приемлемые инертные наполнители, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, двухосновный фосфат кальция, сахариды и/или смеси любых вышеупомянутых. Примеры разбавителей включают микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel<sup>®</sup> PH101 и Avicel<sup>®</sup> PH102; лактозу, такую как моногидрат лактозы, безводная лактоза и Pharmatose<sup>®</sup> DCL21; двухосновный фосфат кальция, такой как Emcompress<sup>®</sup>; маннит; крахмал; сорбит; сахарозу; и глюкозу.

Подходящие разрыхлители включают слегка сшитый поливинилпирролидон, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, маисовый крахмал и модифицированные крахмалы, натрий кроскармеллозу, кросс-повидон, натрий крахмал гликолят и их смеси. Примерами шипучих агентов являются шипучие пары, такие как органическая кислота и карбонат или бикарбонат. Подходящие органические кислоты включают, например, лимонную, винную, яблочную, фумаровую, адипиновую, янтарную и альгиновую кислоты и ангидриды, и кислые соли. Подходящие карбонаты и бикарбонаты включают, например, карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат калия, карбонат магния, карбонат глицин-натрий, L-лизин карбонат и аргинин карбонат. В качестве альтернативы, может присутствовать только бикарбонатно-натриевый компонент шипучей пары.

Композиции в форме наночастиц могут быть получены с применением, например, методик измельчения или осаждения. Примеры характерных способов получения композиций в форме наночастиц описаны в патентах США №№ 5145684 и 5862999.

Частицы лекарственного препарата в форме наночастиц по настоящему изобретению могут быть получены сначала путем диспергирования соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этоксид)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин в жидкой дисперсионной среде с последующим применением механических средств в присутствии измельчающей среды для уменьшения размера частиц активного ингредиента до эффективного среднего размера частиц менее чем около 1000 нм, предпочтительно менее чем около 400 нм, и более предпочтительно, менее чем около 250 нм. Частицы лекарственного средства могут быть уменьшены в размере в присутствии поверхностного

стабилизатора или частицы лекарственного средства могут быть подвергнуты контакту с поверхностным стабилизатором после истирания.

Измельчение соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин для получения дисперсии в форме наночастиц включает диспергирование частиц соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин в жидкой дисперсионной среде с последующим применением механических средств в присутствии измельчающей среды для уменьшения размера частиц соединения до желаемого эффективного среднего размера частицы. Частицы соединения могут быть уменьшены в размере в присутствии по меньшей мере одного поверхностного стабилизатора. В качестве альтернативы частицы соединения могут быть подвергнуты контакту с одним или более поверхностными стабилизаторами после истирания. Другие соединения, такие как разбавитель, могут быть добавлены к композиции 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина/поверхностного стабилизатора в ходе процесса уменьшения размера. Дисперсии можно получать непрерывно или порциями. Полученная дисперсия в форме наночастиц может быть использована в твердых или жидких лекарственных формах, таких как лекарственные формы регулируемого высвобождения, быстро тающие твердые лекарственные формы, аэрозольные композиции, таблетки, капсулы и др.

Другим способом получения желаемой композиции в форме наночастиц является микроосаждения (микропреципитация). Она представляет собой способ получения стабильных дисперсий соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина в присутствии одного или более поверхностных стабилизаторов и одного или более коллоидных поверхностно активных веществ, усиливающих стабильность, свободных от любых следов токсических растворителей или растворенных примесей тяжелых металлов. Такой способ включает, например, (1) растворение соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин в подходящем растворителе; (2) добавление композиции по стадии (1) к раствору, содержащему по меньшей мере один поверхностный стабилизатор для образования чистого раствора; и (3) осаждение композиции по пункту (2) с использованием подходящего нерастворителя. За данным способом может следовать удаление любой образованной соли, если присутствует, путем диализа или диалфильтрации и концентрирование дисперсии обычными способами. Полученная дисперсия наночастиц может использоваться в твердых или жидких лекарственных формах.

Общая методика для получения наночастиц лекарственного средства по изобретению изложена ниже. Активный ингредиент получают коммерчески или получают с помощью методик, известных в области техники в обычной сырой форме. Является предпочтительным, но не обязательным, чтобы размер частиц выбранного лекарственного средства был менее чем около 100 мкм, как определяют ситовым анализом. Если размер сырых частиц лекарственного средства больше, чем около 100 мкм, тогда является предпочтительным, чтобы размер частиц лекарственного средства был уменьшен в размере до менее чем около 100 мкм с применением обычных измельчающих способов, таких как воздушная струя или фрагментирующее измельчение, до уменьшения частиц лекарственного средства до субмикронного размера частиц.

Сырые частицы лекарственного средства затем могут быть добавлены к жидкой среде, в которой лекарственное средство является по существу нерастворимым, для образования премикса. Концентрация лекарственного средства в жидкой среде может варьироваться от около 0,1 до около 60%, но предпочтительно составляет от около 5 до около 30% (мас./мас.). Является предпочтительным, но не обязательным, чтобы поверхностный стабилизатор присутствовал в премиксе. Концентрация поверхностного стабилизатора может варьироваться от около 0,1 до около 90%, но предпочтительно составляет от около 1 до около 75% и более предпочтительно от около 20 до около 60 мас.% от общей объединенной массы активного ингредиента и поверхностного стабилизатора. Кажущаяся вязкость суспензии премикса предпочтительно составляет менее чем около 1000 сП.

Премикс можно использовать непосредственно путем использования механических средств для уменьшения среднего размера частиц в дисперсии до менее чем около 1000 нм, предпочтительно менее чем около 400 нм, более предпочтительно менее чем около 250 нм и наиболее предпочтительно менее чем около 100 нм. Является предпочтительным, чтобы премикс использовали непосредственно, когда для истирания применяют шаровую мельницу. В качестве альтернативы, активный ингредиент и необязательно поверхностный стабилизатор может быть диспергирован в жидкой среде с применением подходящего перемешивания, такого как валковая мельница или миксер типа Cowles, до тех пор, пока не будет наблюдаться гомогенная дисперсия. В гомогенной дисперсии невооруженному глазу не видны большие агломераты. Является предпочтительным, чтобы премикс подвергался такой стадии диспергирования перед измельчением, когда для истирания применяют мельницу с рециркулирующей средой.

Механическим средством, применяемым для уменьшения размера частиц активного ингредиента, может быть дисперсионная мельница. Подходящие дисперсионные мельницы включают, но не ограничены, шаровую мельницу, мельницу тонкого помола, вибрационную мельницу и мельницы со средой, такие как песчаная мельница или шаровая мельница. Мельница со средой является предпочтительной из-за относительно более короткого времени измельчения, необходимого для получения желаемого умень-

шения размера частиц. Для измельчения в среде кажущаяся вязкость премикса предпочтительно составляет от около 100 до около 1000 сП. Для шарового измельчения кажущаяся вязкость премикса предпочтительно составляет от около 1 до около 100 сП. Такие диапазоны способствуют достижению оптимального баланса между эффективной фрагментацией частиц и эрозией среды.

Время истирания может широко варьироваться и зависит, главным, образом от отдельных механических средств и выбранных условий обработки. Для шаровых мельниц может потребоваться время обработки до пяти дней или более. При применении высокосдвиговой мельницы со средой время обработки менее чем 1 день (время удержания от 1 мин до нескольких часов) обеспечивает желаемые результаты.

Частицы лекарственного средства должны быть уменьшены в размере при температуре, которая существенно не разрушает активный ингредиент. Температура обработки менее чем около 30–40°C является обычно предпочтительной. При желании, оборудование для обработки может быть охлаждено с помощью обычного охлаждающего оборудования. Обычно, способы по изобретению могут проводиться при условиях температуры окружающей среды и при давлении при обработке, которое является безопасным и эффективным для процесса измельчения. Например, давление окружающей среды при обработке является типичным для шаровых мельниц, мельниц тонкого помола и вибрационных мельниц. Регуляция температуры, например, при помощи обшивки или погружения мельничной камеры в ледяную воду, определяется изобретением.

Давление обработки от около 1 фунт/дюйм<sup>2</sup> (0,07 кг/см<sup>2</sup>) до около 50 фунт/дюйм<sup>2</sup> (3,5 кг/см<sup>2</sup>) охватывается данным изобретением. Давление обработки обычно находится в диапазоне от около 10 до около 20 фунт/дюйм<sup>2</sup>.

Поверхностный стабилизатор, если не присутствует в премиксе, должен быть добавлен к дисперсии после истирания в количестве, как описано для премикса выше. Впоследствии дисперсия может быть смешана путем, например, энергичного перемешивания. Необязательно, дисперсия может подвергаться стадии обработки ультразвуком с применением, например, источника энергии ультразвука. При таком способе источник ультразвуковой энергии может, например, высвобождать ультразвуковую энергию, имеющую частоту от около 20 до около 80 кГц в течение времени от около 1 до около 120 с.

После завершения истирания измельчающую среду отделяют от измельченного продукта в форме частиц и применением обычных методик разделения, таких как путем фильтрации, просеивания через сито и подобных. Поверхностный стабилизатор добавляют к измельченному продукту в форме наночастиц до или после отделения измельченного продукта от измельчающей среды.

В предпочтительном способе измельчения частицы получают непрерывно. В таком непрерывном способе, взвесь активного ингредиента/поверхностного стабилизатора и, необязательно, дополнительно поверхностного стабилизатора непрерывно подают в мельничную камеру, активный ингредиент непрерывно контактирует с измельчающей средой, пока в камере уменьшается размер частиц активного ингредиента, и активный ингредиент непрерывно удаляют из мельничной камеры. Поверхностный стабилизатор, один или в смеси с одним или более дополнительными поверхностными стабилизаторами, также может непрерывно добавляться в камеру со средой вместе с активным ингредиентом или может быть добавлен к активному ингредиенту, который удаляют из камеры после измельчения.

Полученная дисперсия по настоящему изобретению является стабильной и содержит жидкую дисперсионную среду, описанную выше. Дисперсия поверхностного стабилизатора и активного ингредиента в форме наночастиц может быть высушена распылительной сушкой, нанесена покрытием напылением на твердую основу, такую как шарики целлюлозы или шарики сахара или другие фармацевтические вспомогательные вещества, с применением методик, хорошо известных в области техники.

Измельчающая среда для стадии уменьшения размера частиц может быть выбрана из твердой среды, которая предпочтительно является по форме сферической или в виде частиц и которая имеет средний размер частиц менее чем около 3 мм и, более предпочтительно менее чем около 1 мм. Такая среда может обеспечить желаемый размер частиц лекарственного средства по изобретению с более коротким временем обработки и дает меньший износ измельчающего оборудования. Считают, что выбор вещества для измельчающей среды не является критичным. Было обнаружено, что оксид циркония, такой как 95% ZrO, стабилизированный иттрием, и 96% ZrO, стабилизированный магнием, силикат циркония и стеклянная измельчающая среда обеспечивают частицы, имеющие приемлемые минимальные уровни загрязнения при получении фармацевтических композиций. Другие среды, такие как нержавеющая сталь, титан и окись алюминия, также могут применяться. Предпочтительные измельчающие среды имеют плотность более чем около 3 г/см<sup>3</sup>.

Измельчающие среды могут содержать частицы, предпочтительно сферические по форме, такие как шарики, состоящие главным образом из полимерной смолы. В качестве альтернативы измельчающая среда может содержать частицы, имеющие сердцевину с покрытием из полимерной резины на ней. Среда может иметь размер от около 0,1 до около 3 мм. Для мелкого измельчения частицы предпочтительно имеют размер от около 0,2 до около 2 мм и более предпочтительно от около 0,25 до около 1 мм.

Полимерная смола может иметь плотность от около 0,8 до около 3,0 г/см<sup>3</sup>. Смолы более высокой плотности являются предпочтительными, так как такие смолы могут обеспечивать более эффективное уменьшение размера частиц.

Вообще, полимерные смолы, подходящие для использования в настоящем изобретении, являются химически и физически инертными, практически свободными от металлов, растворителя и мономеров и от достаточной твердости и хрупкости так, что это позволяет им избежать расщепления и раздавливания во время измельчения. Подходящие полимерные смолы включают, но не ограничены сшитыми полистиролами, такими как полистирол, сшитый с дивинилбензолом, сополимерами стирола, поликарбонатами, полиацетатами, такими как Delrin<sup>®</sup>, полимерами и сополимерами винилхлорида, полиуретанами, полиамидами, поли(тетрафторэтиленами), такими как Teflon<sup>®</sup> и другие фторполимеры, полиэтиленами высокой плотности, полипропиленами, простыми и сложными эфирами целлюлозы, такими как ацетат целлюлозы, полигидроксиметакрилатом, полигидроксизтилакрилатом, полимерами, содержащими силикон, такими как полисилоксаны, и подобными. Полимер также может быть биоразлагаемым. Примеры биоразлагаемых полимеров включают, но не ограничены, поли(лактидными), поли(гликолидными) сополимерами лактидов и гликолидов, полиангидридами, поли(гидроксизтилметакрилатом), поли(иминокарбонатами), поли(N-ацилгидроксипропиновыми) сложными эфирами, поли(N-пальмитоилгидроксипропиновыми) сложными эфирами, сополимерами этилена-винилацетата, поли(ортоэфирами), поли(капролактонами) и поли(фосфазенами). Для биоразлагаемых полимеров, загрязнение полученной композиции средой само по себе может выгодно метаболизироваться *in vivo* в биологически приемлемые продукты, которые могут быть выделены телом.

Измельчающую среду отделяют от измельченного активного ингредиента в форме частиц с использованием обычных методик отделения во вторичном процессе, таком как фильтрация, просеивание через сетчатый фильтр или сито и подобные. Также можно применять другие методики разделения, такие как центрифугирование.

Как применяется в данном описании, размер частиц определяют на основании среднего размера частиц, измеряемого обычными методиками, хорошо известными специалисту в области техники, такими как фракционирование осаждением поля течения, спектроскопия фотонной корреляции или дисковое центрифугирование. Когда в качестве способа определения размера частиц используется спектроскопия фотонной корреляции (СФК (PCS)), средний диаметр частиц представляет собой Z-средний диаметр частиц, известный специалисту в области техники. Под «средним эффективным размером частиц менее чем 1000 нм» подразумевают, что по меньшей мере 90% частиц по массе имеют размер частиц менее чем около 1000 нм при измерении вышеупомянутыми методиками. В предпочтительном варианте воплощения изобретения эффективный средний размер частиц составляет менее чем около 400 нм, более предпочтительно менее чем около 250 нм и в еще более предпочтительном варианте воплощения изобретения эффективный средний размер частиц составляет менее чем около 100 нм. Является предпочтительным, чтобы по меньшей мере 95% и более предпочтительно по меньшей мере 99% частиц имеют размер частиц менее чем эффективный средний, например 1000 нм. В особенно предпочтительном варианте воплощения изобретения практически все частицы имеют размер менее чем около 400 нм, в более предпочтительных вариантах воплощения изобретения практически все частицы имеют размер менее чем около 250 нм и в наиболее предпочтительном варианте воплощения изобретения практически все частицы имеют размер менее чем около 100 нм.

Пример способа получения активных ингредиентов в форме наночастиц в таблетированной композиции включает: (1) применение способа, описанного ниже, для получения высушенных в распылительной сушке наночастиц желаемого активного ингредиента; (2) просеивание через сетчатый фильтр высушенных в распылительной сушке наночастиц для получения одинаковых частиц менее чем около 20 меш; (3) смешивание наночастиц активного ингредиента с вспомогательными веществами для образования таблеток; (4) прессование одинаковых частиц в таблетки с использованием таблетующего аппарата; и (5) нанесение покрытия в виде пленки на таблетки.

Процесс распылительной сушки применяют для получения «промежуточного» порошка наночастиц, следующий за процессом измельчения, применяемым для преобразования активного ингредиента в наночастицы. В примере процесса распылительной сушки высокосухое вещество наносуспензии активного ингредиента и поверхностный стабилизатор подают в распылитель с применением перистальтического насоса и распыляют в мелкие капли. Распыленная жидкость контактирует с горячим воздухом в сушильной камере, что приводит к выпариванию жидкости из капель. Полученный аэрозоль пропускают через циклонный уловитель, где порошок отделяется и собирается. Альтернативы распылительной сушке включают гранулирование псевдооживленного слоя, сухое гранулирование распыленного сухого вещества, ротогранулирование, гранулирование псевдооживленный слой/распылительная сушка, экструзию и сферонизацию.

При завершении процесса распылительной сушки собранный высушенный в распылительной сушке промежуточный продукт содержит наночастицы активного ингредиента, суспендированные в твердой полимерной матрице поверхностного стабилизатора. Содержание влаги в промежуточном продукте регулируют рабочими условиями процесса распылительной сушки. Характеристики порошка наночастиц являются критическими для образования сыпучего порошка, который может быть смешан с другими вспомогательными веществами, подходящими для непосредственно прессуемой таблетированной композиции.

Таблетки могут быть получены с применением непосредственного процесса прессования таблеток или с применением процесса роликового прессования. В примере процесса непосредственного прессования распылительно высушенный промежуточный продукт и стабилизатор просеивают через сито и просеянное вещество перемешивают. Желаемые вспомогательные вещества просеивают и добавляют в смеситель. По завершении смешивания содержимое смесителя может быть выгружено в контейнер для содержания в качестве тары и прессование сердцевин таблеток может быть завершено на таблетировочном прессе. Смешанное вещество может быть помещено в бункерное загрузочное устройство и под высоким давлением помещено в полости штампования с применением автоматического загрузочного (заполняющего) устройства. Условия работы таблетировочного пресса могут быть установлены для соответствия техническим требованиям к толщине, твердости и массе. По завершении процедуры прессования на сердцевину таблеток может наноситься пленочное покрытие с применением, например, машины Vector-Freund Hi-Coated.

В примере процесса роликового прессования, следующем за процессом измельчения среды, суспензия лекарственного средства в форме наночастиц может быть высушена распылительной сушкой для образования промежуточного продукта. Распылительная сушка может быть смонтирована в прямоточную конфигурацию с применением роторной форсунки и наносуспензия может подаваться в роторный распылитель с применением перистальтического насоса. Приемлемый высушенный в распылительной сушке продукт имеет содержание влаги, которое не превышает 1,0% (мас./мас.).

Процедура сухого гранулирования может применяться для получения таблеток, содержащих активный ингредиент. Необходимые количества активного ингредиента/поверхностного стабилизатора, высушенного в распылительной сушке промежуточного продукта и соответствующих вспомогательных веществ, могут быть просеяны и перемешаны. Смешанное вещество затем прессуют с применением, например, роллерного уплотнителя. Затем прессованное вещество может быть гранулировано. После гранулирования, дополнительные вспомогательные вещества могут быть просеяны и перемешаны с гранулированием. Затем смешанные вещества могут быть спрессованы в таблетки с применением таблетировочного пресса с последующим покрытием оболочкой.

В общем, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит соединение 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, имеющий размер частиц менее чем около 1000 нм и поверхностный стабилизатор в твердой композиции. В предпочтительном варианте воплощения изобретения фармацевтическая композиция содержит соединение 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, имеющий размер частиц менее чем около 1000 нм, поверхностный стабилизатор, редиспергирующий агент, твердую основу и смазывающий агент.

В одном варианте воплощения настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит соединение 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, имеющее размер частиц менее чем около 400 нм, поверхностный стабилизатор, редиспергирующий агент, твердую основу и, необязательно, смазывающий агент.

В предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит соединение 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, имеющее размер частиц менее чем около 400 нм, поверхностный стабилизатор, которым является гидроксипропилцеллюлоза, редиспергирующий агент, которым является сахароза, твердую основу, которой являются шарики целлюлозы и, необязательно, смазывающий агент, которым является лаурилсульфат натрия.

В конкретных вариантах воплощения настоящего изобретения фармацевтическая композиция может содержать соединение 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин с уровнем дозы, который выбирают из 25 мг, 40 мг, 80 мг, 125 мг, 150 мг, 160 мг и 250 мг.

Концентрация одного или более поверхностных стабилизаторов может варьироваться от около 0,01 до около 90%, от около 1 до около 75%, от около 10 до около 60% или от около 10 до около 31 мас.% на основании общего объединенного сухого веса лекарственного вещества и поверхностного стабилизатора. Концентрация соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина может варьироваться от около 99,99 до около 10 мас.%, от около 99 до около 25 мас.%, от около 90 до около 40 мас.%, или от около 90 до около 70 мас.% на основании общего объединенного сухого веса соединения, поверхностного стабилизатора и других вспомогательных веществ.

Поверхностный стабилизатор предпочтительно присутствует в количестве от около 0,1 до около 10 мг на квадратный метр площади активного ингредиента или в количестве от около 0,1 до около 90 мас.% и более предпочтительно от около 5 до около 50 мас.% от общей массы сухой частицы. В качестве альтернативы поверхностный стабилизатор присутствует в количестве около 1-20 мас.%, предпочтительно около 2-15 мас.% и более предпочтительно около 3-10 мас.%.

Твердая основа присутствует в количестве около 0-90 мас.%, предпочтительно около 5-80 мас.% и более предпочтительно около 5-60 мас.%. Предпочтительные твердые основы включают, но не ограни-

чены, сахар, крахмал и целлюлозу, такую как микрокристаллическая целлюлоза, особенно шарики микрокристаллической целлюлозы.

Редиспергирующий агент присутствует в количестве около 0-5 мас.%, предпочтительно около 10-50 мас.% и более предпочтительно около 10-40 мас.%. Предпочтительные редиспергирующие агенты включают, но не ограничены сахарами, такими как глюкоза, маннит, лактоза, декстроза, ксилит или сахароза, особенно сахароза.

Смазывающий агент присутствует в количестве около 0-5 мас.%, предпочтительно около 0-2 мас.% и более предпочтительно около 0-1 мас.%. Предпочтительные смазывающие агенты включают, но не ограничены лаурилсульфатом, коллоидным диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, стеаратом кальция и силикагелем, особенно лаурилсульфатом натрия.

В предпочтительном варианте воплощения фармацевтическая композиция содержит от около 0,1 до около 90 мас.% соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, имеющего размер частиц менее чем около 1000 нм, и от около 0,1 до 50 мас.% поверхностного стабилизатора.

В одном варианте воплощения настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит соединение 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, имеющее размер частиц менее чем около 400 нм, поверхностный стабилизатор, редиспергирующий агент, твердую основу и смазывающий агент.

Вариант воплощения изобретения относится к фармацевтическим композициям, которые содержат около 5-60 мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина, имеющего размер частиц менее чем около 1000 нм; около 1-20 мас.% поверхностного стабилизатора; около 0-50 мас.% редиспергирующего агента; около 0-90 мас.% твердой основы; и около 0-5 мас.% смазывающего агента, где сумма всех ингредиентов составляет 100%.

Следующий вариант воплощения изобретения относится к фармацевтическим композициям, которые содержат около 25-50 мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина, имеющего размер частиц менее чем около 1000 нм; около 5-15 мас.% поверхностного стабилизатора; около 0-50 мас.% редиспергирующего агента; около 10-50 мас.% твердой основы и около 0-5 мас.% смазывающего агента, где сумма всех ингредиентов составляет 100%.

Еще один вариант воплощения изобретения относится к фармацевтическим композициям, которые содержат около 5-60 мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина, имеющего размер частиц менее чем около 1000 нм; около 1-20 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; около 10-50 мас.% сахарозы; около 5-80 мас.% микрокристаллической целлюлозы и около 0-5 мас.% лаурилсульфата натрия, где сумма всех ингредиентов составляет 100%.

Следующий вариант воплощения изобретения относится к фармацевтическим композициям, которые содержат около 10-50 мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина, имеющего размер частиц менее чем около 1000 нм; около 2-15 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; около 10-50 мас.% сахарозы; около 5-60 мас.% микрокристаллической целлюлозы и около 0-2 мас.% лаурилсульфата натрия, где сумма всех ингредиентов составляет 100%.

Другой вариант воплощения изобретения относится к фармацевтическим композициям, которые содержат около 20 мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина; около 4 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; около 20 мас.% сахарозы; около 55 мас.% микрокристаллической целлюлозы; и около 0-1 мас.% лаурилсульфата натрия.

Следующий вариант воплощения изобретения относится к фармацевтическим композициям, которые содержат около 30-45 мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина; около 5-10 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; около 30-45 мас.% сахарозы; около 15-20 мас.% микрокристаллической целлюлозы; и около 0-0,5 мас.% лаурилсульфата натрия.

Еще один вариант воплощения изобретения относится к фармацевтическим композициям, которые содержат около 37 мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина; около 7,5 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; около 37 мас.% сахарозы; около 18,2 мас.% микрокристаллической целлюлозы и около 0,3 мас.% лаурилсульфата натрия.

Другой вариант воплощения изобретения относится к фармацевтическим композициям, которые содержат около 37 мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина; около 7,4 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; около 37 мас.% сахарозы; около 18 мас.% микрокристаллической целлюлозы; около 0,1 мас.% лаурилсульфата натрия и около 0,2 мас.% микроионизированного лаурилсульфата натрия.

Конкретный вариант воплощения изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, которая содержит около 80 мг 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-

оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолина; около 16 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 80 мг сахарозы; около 39 мг шариков микрокристаллической целлюлозы и около 0,5 мг лаурилсульфата натрия.

Конкретный вариант воплощения изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, которая содержит около 125 мг 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолина); около 25 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 125 мг сахарозы; около 61 мг шариков микрокристаллической целлюлозы и около 1,1 мг лаурилсульфата натрия.

Конкретный вариант воплощения изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, которая содержит около 160 мг 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолина); около 32 мг гидроксипропилцеллюлозы; около 160 мг сахарозы; около 78 мг шариков микрокристаллической целлюлозы; и около 1 мг лаурилсульфата натрия.

Примеры представлены только с целью дальнейшей иллюстрации, и необходимо понимать, что изобретение не ограничивается конкретными условиями или деталями данных примеров. Во всем объеме описания любая и все ссылки на доступные документы, включая патент США, включены специально в виде ссылки. Также раскрыты примеры изобретения по получению и применению композиций, описанных в данном описании.

Способ получения композиций в форме наночастиц 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолина обычно включает получение взвеси, предварительное измельчение, измельчение в среде, получение дисперсии оболочки, покрытие оболочкой в колонке Wurster, просеивание, смешивание и инкапсулирование.

Конкретный процесс получения представляет собой следующее:

- (a) получение препарата взвеси путем диспергирования соединения 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолина и гидроксипропилцеллюлозы-СН в воде,
- (b) предварительное измельчение взвеси с водой и лаурилсульфатом натрия,
- (c) измельчение в среде,
- (d) добавление воды и сахарозы для получения дисперсии оболочки,
- (e) фильтрация,
- (f) смешивание,
- (g) покрытие оболочкой шариков микрокристаллической целлюлозы в Wurster,
- (h) просеивание,
- (i) перемешивание с добавлением микронизированного лаурилсульфата натрия,
- (j) разделение вещества и
- (k) инкапсулирование в капсулы.

Способ, описанный в данном описании, может применяться специалистом в области техники для получения композиция в форме наночастиц с различным уровнем доз 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолина (например, 25 мг, 40 мг, 50 мг, 80 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 160 мг, 250 мг и др.).

Композиции конкретных композиций капсул лекарственного средства

Компонент	Комп-я (% от заполненной массы)	Комп-я (мг)	Комп-я (мг)	Комп-я (мг)
Масса лекарственного средства	37,05	80,0	125,0	160,0
Гидроксипропилцеллюлоза СН	7,41	16,00	25,00	32,00
Лаурилсульфат натрия NF	0,14	0,30	0,48	0,60
Сахароза NF	37,05	80,0	125,0	160,0
Шарики микрокристаллической целлюлозы	18,14	39,16	61,21	78,32
Микронизированный лаурилсульфат натрия	0,21	0,45	0,67	0,90
Масса наполненной капсулы	-	215,9	337,4	431,8

Взвесь 35 кг (29 мас.%) частиц лекарственного средства 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолин получают в водном растворе гидроксипропилцеллюлозы-СН в 150 л резервуаре с защитным кожухом, снабженном турбиной с наклоном лопастей 45°. Смесь нагревают до приблизительно 70°C и предварительно измельчают при такой температуре посредством поточной мельницы IkaWorks для получения частиц, имеющих средний размер менее чем 60 мкм и D90 менее чем 150 мкм. Предварительно измельченную взвесь охлаждают до приблизительно 5°C. Водный раствор лаурилсульфата натрия (ЛСН) добавляют к предварительно измельченной взвеси. Затем суспендированный сухой остаток микронизируют с использованием 10 л мельницы, наполненной полистироловой средой, для получения коллоидной дисперсии, состоящей из приблизительно в среднем 138 нм частиц. Полученную коллоидную дисперсию затем выгружают и хранят при 5°C.

Водный раствор сахарозы получают с использованием турбинного импеллера с наклоном лопастей 45° в 60 л резервуаре. Количество раствора сахарозы, которое обеспечивает теоретическое соотношение по массе 1:1 сахарозы и 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолина, смешивают с коллоидной дисперсией с использованием смесителя Lightnin с турбиной с наклоном лопастей 45° в двух барабанах из нержавеющей стали для получения 20 мас.% коллоидной дисперсии лекарственного средства для покрытия оболочкой. Дисперсии для покрытия оболочкой получают с использованием двух измельченных порций (стадии 1-5), которые затем фильтруют через проточный 30 мкм полипропиленовый фильтр. Стадию фильтрования проводят для удаления любых потенциально измельченных сред, образующихся во время стадии измельчения в среде. Затем дисперсии оболочек из двух измельченных порций смешивают в 347 л резервуаре с применением смесителя Lightnin с 3-лопастным гребным винтом для получения однородной коллоидной дисперсии для покрытия оболочкой.

Дисперсию для покрытия оболочкой распыляют на шарики из субстрата микрокристаллической целлюлозы (целферы) с формированием целевой массы 450 мас.% с применением 24-дюймовой Glatt Wurster колонки для покрытия оболочкой. Шарики лекарственного средства, покрытые оболочкой, просеивают через номинальное 864 мкм и 1532 мкм сито для просеивания с применением 30-дюймового сетчатого фильтра Sweco для удаления образующейся пыли (<864 мкм) и агрегатов (>1532 мкм), соответственно, которые могут образовываться во время процесса покрытия оболочкой. Шарики лекарственного средства, покрытые оболочкой, между приблизительно 864 мкм и приблизительно 1532 мкм смешивают с измельченным в струйной мельнице с лаурилсульфатом натрия используя 300 л смеситель Bohle. Смешанные шарики, покрытые оболочкой, из смесителя выделяют в группы или подгруппы по желанию.

Подгруппами смешанных шариков наполняют твердые желатиновые капсулы до целевого веса для получения капсул с дозой 125 мг. Целевой наполненный вес основан на анализе измерений. Инкапсулирование проводят с применением устройства для заполнения капсул Bosch GKF 1500, снабженного линией подачи шариков и 10 мм дозирующей камерой, установленной на размер капсулы #1. Лекарственные формы 25 мг, 40 мг, 50 мг, 80 мг, 100 мг, 150 мг, 160 мг и 250 мг получают подобным образом, но с использованием различного размера и наполненного веса капсулы.

Получение и предварительное измельчение взвеси.

Помещают 77,61 кг воды USP при комнатной температуре в 150 л резервуар. При вращении турбины с наклоном лопастей 45° приблизительно при 175 об/мин медленно добавляют 7,000 кг гидроксипропилцеллюлозы-СН (ГПЦ-СН) в резервуар. Обеспечивают, чтобы на поверхности жидкости поддерживались завихрения во время добавления ГПЦ-СН путем увеличения скорости мешалки при необходимости. Продолжают перемешивание в течение 90 мин после добавления ГПЦ-СН для обеспечения растворения ГПЦ-СН в воде. При вращении турбины с наклоном лопастей 45° при приблизительно 200 об/мин, медленно добавляют 35,00 кг 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолина в резервуар. Обеспечивают, чтобы на поверхности жидкости поддерживались завихрения во время добавления соединения путем увеличения скорости мешалки при необходимости. Перемешивают взвесь в течение 30 мин при приблизительно 200 об/мин. Начинают предварительное измельчение взвеси путем пропуска взвеси через мельницу IkaWorks для предварительного измельчения. Измеряют размер частиц лекарственного средства во время предварительного измельчения. Начинают охлаждать взвесь до 5°C. Скорость перемешивания поддерживается для обеспечения того, чтобы поверхность жидкости не образовывала завихрений, при этом обеспечивая адекватное перемешивание в резервуаре (т.е. движение жидкости у стенки резервуара).

После того как взвесь достигает менее чем 30°C, предварительное измельчение останавливают. Получают раствор лаурилсульфата натрия (ЛСН) помещая 948,5 г воды USP при комнатной температуре в контейнер из нержавеющей стали со смесителем Lightnin, вращающимся при приблизительно 400 об/мин. Медленно добавляют 135,5 г ЛСН в перемешиваемую воду USP и перемешивают в течение 15 мин. Медленно добавляют раствор ЛСН к 5°C суспензии в резервуаре с мешалкой резервуара, вращающейся приблизительно 200 об/мин, и перемешивают в течение 15 мин.

Измельчение в среде.

Обеспечивают, чтобы помещенный фильтр мельницы был снабжен 150 мкм ситом. Добавляют 5,60 кг (приблизительно 87,5% загрузки среды) полимерной среды в мельницу. Начинают измельчение в среде путем циркулирования взвеси через мельницу и начала вращения мешалки мельницы LMZ-10. Проводят измельчение со значениями скорости потока, линейными отношениями скорости потока взвеси, скоростями мешалки мельницы и линейными отношениями скорости мешалки мельницы, главным образом, как представлено ниже. Поддерживают взвесь/дисперсию в резервуаре при 5°C и скорости мешалки 200 об/мин во время исходного запуска измельчения в среде.

Параметры измельчения в среде.

Стадия	Параметры	Установка
Заполнение	Скорость потока заполнения, л/мин	0-3
	Объем заполнения, литры	0-3
Запуск	Скорость потока запуска, л/мин	0-3
	Степень увеличения скорости потока запуска, л/мин/мин	0-2
	Степень увеличения скорости потока устойчивого состояния, л/мин/мин	0-2
	Исходный объем измельчения	0-1200
Устойчивое состояние	Скорость мешалки запуска, об/мин	500-1300
	Промежуточная скорость мешалки, об/мин	500-1300
	Степень увеличения скорости мешалки 1, об/мин/мин	0-1300
	Скорость потока устойчивого состояния, л/мин	0-20
	Окончательная скорость мешалки, об/мин	500-1300
	Степень увеличения скорости мешалки 2, об/мин/мин	0-1300

Измеряют размер частиц лекарственного средства во время измельчения в среде. Целевым распределением размера частиц является среднее из усредненного трех различных образцов менее чем 138 нм, среднее каждого из трех образцов, менее чем 144 нм, среднее Д90 трех образцов менее чем 216 нм, Д90 каждого из трех образцов менее чем 228 нм. Останавливают измельчение в среде (путем выключения вращения мешалки мельницы и циркуляции дисперсии) только после подтверждения уменьшения размера частиц до вышеуказанного целевого распределения. Разделяют коллоидную дисперсию в два барабана из нержавеющей стали, запечатывают барабаны и хранят их при 5°C.

Раствор сахарозы и коллоидная дисперсия для покрытия оболочкой.

Для каждой порции коллоидной дисперсии количество сахарозы и воды USP, требуемое для получения раствора сахарозы, зависит от исследования и количества коллоидной дисперсии, получаемого в процессе измельчения. Целевая концентрация лекарственного средства в дисперсии для покрытия оболочкой составляет 20 мас.% с теоретическим массовым соотношением сахарозы к 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолину 1:1. Определение количества сахарозы и воды USP, требуемого для получения раствора сахарозы (для каждой порции) основано на: лекарственное средство (кг) в порции = (коллоидная дисперсия в кг) (оценка лекарственного средства в мг лекарственного средства/мг дисперсии); сахароза (кг), требующаяся для каждой порции = количество лекарственного средства выше; Теоретически получаемая дисперсия для покрытия оболочкой (кг) = (5) количество лекарственного средства выше; Вода (кг) для получения раствора сахарозы = теоретическая дисперсия для покрытия оболочкой - собранная коллоидная дисперсия - требуемая сахароза; Теоретический раствор сахарозы (кг) - сахароза + вода. Так как каждая порция коллоидной дисперсии может быть разделена в барабаны, раствор сахарозы, необходимый для каждого барабана, основан на фактической коллоидной дисперсии, присутствующей в каждом барабане (как описано выше). Кроме того, получают избыток раствора сахарозы для каждого барабана.

Помещают определенное количество воды USP в 60 л резервуар. При вращении турбины с наклонном лопастей 45° приблизительно 75 об/мин медленно добавляют определенное количество сахарозы в 60 л резервуар. Продолжают перемешивание в течение 90 мин после добавления сахарозы для обеспечения растворения сахарозы в воде. Вынимают барабан с коллоидной дисперсией из холодильного хранения. Начинают перемешивание коллоидной дисперсии с применением смесителя Lightnin. Сливают количество раствора сахарозы, требуемое для коллоидной дисперсии в контейнер из нержавеющей стали. Выливают данный раствор сахарозы медленно в барабан при непрерывном перемешивании и перемешивают в течение 60 мин. Переносят дисперсию для покрытия оболочкой из барабана в другой нержавеющей барабан через поточный приблизительно 5 фут<sup>2</sup> 30 мкм полипропиленовый капсульный фильтр. Запечатывают барабан, содержащий отфильтрованную дисперсию для покрытия оболочкой, и хранят при 5°C до использования для покрытия оболочкой.

Покрывание оболочкой в колонке Wurster.

В вакууме загружают 23,6 кг шариков или целфер в 24-дюймовую колонку для покрытия оболочкой, снабженную основными платами B&#0, 1,5 мм насадкой Schlick, 100-ячеечным ситом на основных платах, 69-ячеечным выпускным фильтром, высокоскоростной втулкой, вставной выступающей частью, 40 мм разделяющей прокладкой и двумя ИК датчиками в кольце. Начинают нагревание целфер при ско-

рости входного потока воздуха 900 scfm (фут<sup>3</sup>/м), при температуре 80°C и точке росы при 12°C. Поддерживают распыляющий поток воздуха при 5 scfm (фут<sup>3</sup>/м) в течение периода нагревания. Начинают покрытие оболочкой распылением со скоростью потока воздуха 25 scfm (фут<sup>3</sup>/м), когда температура подложки превышает 70°C. Поддерживают входную скорость потока воздуха между 500 и 2500 scfm (фут<sup>3</sup>/м) и профилями интенсивности распыления между 200 и 900 г/мин в течение периода покрытия оболочкой. Останавливают распыление, когда соответствующая дисперсия для покрытия оболочкой распылена. Уменьшают поток распылителя до 5 scfm (фут<sup>3</sup>/м) и высушивают покрытые оболочкой шарики в течение 5 мин с применением входного технологического потока при 80°C, 900 scfm (фут<sup>3</sup>/м) и точкой росы 12°C. После 5 мин высушивания начинают охлаждение путем уменьшения температуры скорости потока технологического воздуха до 25°C. Останавливают поток воздуха, когда температура подложки достигает менее чем 45°C. Выгружают покрытые оболочкой шарики в тканевый (текстильный) барабан, облицованный двойными полиэтиленовыми оболочками.

#### Просеивание.

Устанавливают 30-дюймовый просеивающий смеситель Sweco с ситом 864 мкм под ситом 1532 мкм. При вибрации смесителя вручную насыпают все покрытые оболочкой шарики медленно на сито 1532 мкм. Собирают покрытые оболочкой шарики менее чем 864 мкм, между 864 мкм и 1532 мкм и более 1532 мкм отдельно в тканевые (текстильные) барабаны, облицованные двойными полиэтиленовыми оболочками. Запечатывают барабан и хранят до последующей обработки.

#### Смешивание.

Загружают покрытые оболочкой шарики (между 864 мкм и 1532 мкм) в 300 л смеситель Bohler. Просеивают 260 г микронизированного/перемолотого в струйной мельнице лаурилсульфата натрия (ЛСН) через сито с 60 ячейками на поверхность покрытых оболочкой шариков в смесителе. (ЛСН микронизирован для минимизации его отделения от покрытых оболочкой шариков). Смешивают покрытые оболочкой шарики с микронизированным лаурилсульфатом натрия путем вращения смесителя при 6 об/мин в течение 15 мин. Разделяют перемешанные шарики на шесть подгрупп по 41,5 кг, 27,0 кг, 22,0 кг, 13,5 кг, 13,0 кг, и остаток (приблизительно 13,0 кг) в шесть текстильных (тканевых) барабанов, облицованных двойными полиэтиленовыми оболочками. Хранят перемешанные шарики до дальнейшей обработки.

#### Инкапсулирование.

Устанавливают инкапсулятор Bosch GKF 1500 с загрузочным устройством шариков и 10 мм дозирующей камерой для определенного размера капсулы. Устанавливают скорость инкапсулятора на 75 пунктов/мин. Загружают капсулы в воронку для капсул. Загружают перемешанные шарики в воронку загрузочного устройства. Определяют целевой наполненный вес на основании оценки перемешанных покрытых оболочкой шариков и целевого веса наполненной капсулы. Начинают инкапсулирование после установки объема камеры для достижения целевого веса наполненной капсулы при скорости инкапсулятора 75 пунктов/мин. Поддерживают целевой вес наполненной капсулы в рамках вышеупомянутых верхних и нижних пределов. Если необходимо, устанавливают объем камеры для поддержания желаемого целевого веса. Разгружают наполненные капсулы в текстильные (тканевые) барабаны, облицованные двойными полиэтиленовыми оболочками. Хранят продукт в капсулах до того, как их используют для упаковки.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут вводиться людям и животным любым фармацевтически приемлемым способом, таким как пероральный, легочный, ректальный, парентеральный (внутривенно, внутримышечно или подкожно), интрацистернальный, интравагинальный, интраперитонеальный, местный (порошки, мази или капли) или в виде защечного или назального спрея.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, композицию в форме наночастиц смешивают с фармацевтическим носителем, например обычными таблетирующими ингредиентами, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стерат магния, фосфат дикальция или камеди, и другими фармацевтическими разбавителями, например водой, для образования твердой предварительно созданной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению или его нетоксическую фармацевтически приемлемую соль. Относительно таких предварительно созданных композиций, как гомогенных, это обозначает, что активный ингредиент диспергирован равномерно по всей композиции, так, чтобы композиция могла быть легко подразделена на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Такую твердую предварительно созданную композицию затем подразделяют на стандартные лекарственные формы типа, описанного выше, содержащие от 0,1 до около 500 мг активного ингредиента по настоящему изобретению. Таблетки или пилюли новой композиции могут быть покрыты оболочкой или другим образом преобразованы для получения лекарственной формы, имеющей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний дозированный и наружный дозированный компоненты, последний в форме оболочки первого. Два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, которая служит для препятствия разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить интактным в двенадцатиперстную кишку или иметь отсроченное высвобождение. Множество веществ может быть использовано для таких кишечных слоев

или оболочек, такие вещества включают некоторое количество полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Для лечения клинических состояний и заболеваний, упомянутых выше, композиции по настоящему изобретению могут быть введены перорально, местно, парентерально, путем ингаляции спрея или ректально в стандартных лекарственных формах, содержащих обычные нетоксические фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и растворители. Термин парентеральный, как применяется в данном описании, включает методики подкожных инъекций, внутривенных, внутримышечных, интратеральных инъекций или инфузий.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются применимыми в предотвращении и лечении широкого множества клинических состояний у субъекта, которые характеризуются наличием избытка активности тахикинина, в частности субстанции Р. Так, например, избыток активности тахикинина и, в частности, субстанции Р вовлечен во множество заболеваний центральной нервной системы. Такие расстройства включают расстройства настроения, такие как депрессия или в особенности, депрессивные расстройства, например один эпизод или рецидивные большие депрессивные расстройства и дистимические расстройства, или биполярные расстройства, например биполярное расстройство I, биполярное расстройство II и циклотимическое расстройство; тревожные расстройства, такие как паническое расстройство с или без агорафобии, агорафобия без истории панического расстройства, конкретные фобии, например конкретные фобии животных, социальные фобии, обсессивно-компульсивные расстройства, стрессовые расстройства, включая посттравматическое стрессовое расстройство и расстройство острого стресса и генерализованные тревожные расстройства; шизофрения и другие психотические расстройства, например шизофреноподобные расстройства, шизоаффективные расстройства, бредовые расстройства, кратковременные психотические расстройства, разделенные психотические расстройства и психотические расстройства с иллюзиями или галлюцинациями; делирий, деменция и амнестические и другие когнитивные или нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера, сенильная деменция, деменция типа Альцгеймера, сосудистая деменция и другие деменции, например из-за ВИЧ-инфекции, травмы головы, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, болезни Пика, болезни Крейтцфельда-Якоба или из-за множественной этиологии; болезнь Паркинсона и другие экстрапирамидные двигательные расстройства, такие как лекарственно-индуцированные двигательные расстройства, например, индуцированный нейролептиками паркинсонизм, нейролептический злокачественный синдром, нейролептик-индуцированная острая дистония, нейролептик-индуцированная острая акатизия, нейролептик-индуцированная поздняя дискинезия и лекарственно-индуцированный постуральный тремор; связанные с веществами расстройства, развивающиеся из-за приема алкоголя, амфетаминов (или амфетаминоподобных веществ), кофеина, марихуаны, кокаина, галлюциногенов, ингаляционных веществ и аэрозольных газов-вытеснителей, никотина, опиоидов, производных фенилглицидина, седативных, снотворных и анксиолитиков, такие связанные с веществами расстройства включают зависимость и злоупотребление, интоксикацию, прекращение приема, интоксикационный делирий, делирий при прекращении приема, персистирующую деменцию, психотические расстройства, расстройства настроения, тревожные расстройства, сексуальную дисфункцию и расстройства сна; эпилепсия; синдром Дауна; демиелинизирующие заболевания, такие как РС и БАС и другие нейропатологические расстройства, такие как периферическая нейропатия, например диабетическая и индуцированная химиотерапией нейропатия, и постгерпетическая невралгия, невралгия тройничного нерва, сегментарная или межреберная невралгия и другие невралгии; и сосудистые заболевания головного мозга из-за острого или хронического цереброваскулярного повреждения, такого как инфаркт головного мозга, субарахноидальное кровоизлияние или отек головного мозга.

Активность тахикинина и, в частности, субстанции Р также вовлечена в ноцицепцию и боль. Следовательно, композиции по настоящему изобретению являются полезными в предотвращении или лечении заболеваний и состояний, при которых преобладает боль, включая повреждения мягких тканей и периферические, такие как острая травма, боль в позвоночнике, миофасциальный болевой синдром, головная боль, боль при эпизиотомии и ожогах; глубокая и висцеральная боль, такая как боль в сердце, боль в мышцах, боль в глазу, челюстно-лицевая боль, например зубная боль, боль в животе, гинекологическая боль, например дисменоррея и родовая боль; боль, связанная с повреждением нервов и корешков, такая как боль, связанная с периферическими нервными расстройствами, например ущемление нерва и отрыв плечевого сплетения, ампутация, периферические нейропатии, тригеминальная невралгия, атипичная лицевая боль, повреждение нервных корешков и арахноидит; боль, связанная с карциномой, часто определяемая как раковая боль; боль в центральной нервной системе, такая как боль из-за повреждения спинного мозга или ствола головного мозга; боль в пояснице; ишиас; анкилозирующий спондилит, подагра; и боль в шраме.

Антагонисты тахикинина и, в частности, субстанции Р также могут быть полезными в лечении респираторных заболеваний, особенно таковых, связанных с избыточной секрецией слизи, таких как хронические обструктивные заболевания дыхательных путей, бронхопневмония, хронический бронхит, кистозный фиброз и астма, респираторный дистресс-синдром взрослых и бронхоспазм; воспалительные заболевания, такие как воспалительные заболевания кишечника, псориаз, фиброзит, остеоартрит, ревмато-

идный артрит, зуд и ожоги; аллергии, такие как экзема и ринит; расстройства гиперчувствительности, такие как дерматит при контакте с сумахом укореняющимся, офтальмологические заболевания, такие как конъюнктивит, весенний конъюнктивит и подобные; офтальмологические состояния, связанные с пролиферацией клеток, такие как пролиферативная витреоретинопатия; кожные заболевания, такие как контактный дерматит, атопический дерматит, крапивница и другие экземоподобные дерматиты.

Антагонисты тахикинина и, в частности, субстанции Р также могут быть полезными в лечении новообразований, включая опухоли молочной железы, нейроангиобластомы и мелкоклеточные карциномы, такие как мелкоклеточный рак легких.

Антагонисты тахикинина и, в частности, субстанции Р также могут быть полезными в лечении желудочно-кишечных (ЖК) расстройств, включая воспалительные расстройства и заболевания ЖК тракта, такие как гастрит, гастродуоденальные язвы, карциномы желудка, лимфомы желудка, расстройства, связанные с нейрональным контролем внутренних органов, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника и рвота, включая острую, отложенную или преждевременную рвоту, такую как рвота, индуцированная химиотерапией, облучением, токсинами, вирусными или бактериальными инфекциями, беременностью, вестибулярными расстройствами, например морской болезнью, вертиго, головокружением и болезнью Меньера, хирургическим вмешательством, мигренью, колебаниями внутричерепного давления, желудочно-пищеводной рефлюксной болезнью, излишним употреблением пищи или напитков, острым животом, отрыжкой или регургитацией, изжогой, например эпизодической, ночной или индуцированной приемом пищи изжогой и диспепсией.

Антагонисты тахикинина и, в частности, субстанции Р также могут быть полезными в лечении множества других состояний, включая связанные со стрессом соматические расстройства; симпатическую рефлекторную дистрофию, такую как плечелопаточный синдром; неблагоприятные иммунологические реакции, такие как отторжение трансплантированных тканей и расстройства, связанные с иммунным усилением или подавлением, такие как системная красная волчанка; просачивание плазмы, возникающее при химиотерапии цитокинами, расстройства функции мочевого пузыря, такие как цистит, гиперрефлексия детрузора мочевого пузыря и недержание; фиброзирующие и коллагеновые заболевания, такие как склеродермия и эозинофильный фасциолез; расстройства кровотока, вызванные вазодилатирующими или вазоспастическими заболеваниями, такими как стенокардия, сосудистая головная боль, мигрень и болезнь Рейно; и боль или ноцицепция, относящаяся к или связанная с любыми вышеупомянутыми состояниями, особенно, передача боли при мигрени.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также являются ценными в лечении комбинаций вышеуказанных состояний, в частности в лечении объединенной постоперационной боли и постоперационной тошноты и рвоты.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются особенно применимыми в лечении рвоты, включая острую, отложенную и преждевременную рвоту, такую как рвота, индуцированная химиотерапией, облучением, токсинами, беременностью, вестибулярными расстройствами, морской болезнью, хирургическим вмешательством, мигренью и колебаниями внутричерепного давления. В особенности, фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются полезными в лечении рвоты, индуцированной антинеопластическими (цитотоксическими агентами), включая таковые, обычно применяемые в химиотерапии рака, и рвоты, индуцированной другими фармакологическими агентами, например ролипрамом.

Примеры таких химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты, например соединения этиленимина, алкилированные сульфаты и другие соединения с алкилирующим действием, такие как нитрозомочевина, цисплатин и дакарбазин; митотические ингибиторы, например алкалоиды винка и производные подофиллотоксина; и цитотоксические антибиотики. Обычно применяемые химиотерапевтические агенты включают цисплатин, дакарбазин (DTIC), диктиномицин, мехлорэтамин, стрептозоцин, циклофосфамид, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), доксорубин (адриамицин), даунорубин, прокарбазин, митомицин, цитарабин, эпопозид, метотрексат, 5-фторурацил, винбластин, винкристин, блеомицин и хлорамбуцил.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также являются полезными в лечении рвоты, индуцированной лучевой терапией, такой как в лечении рака; и в лечении постоперационной тошноты и рвоты.

Необходимо принимать во внимание то, что соединения по настоящему изобретению могут присутствовать вместе с другими терапевтическими агентами, в виде объединенного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения для облегчения рвоты или постоперационной тошноты и рвоты.

Следующий аспект настоящего изобретения включает соединения по настоящему изобретению в комбинации с антагонистами 5-HT<sub>3</sub>, такими как ондансетрон, гранисетрон или трописетрон, или другими противорвотными лекарственными препаратами, например антагонистами допамина, такими как метоклопрамид или домперидон, или агонистами рецептора САВА<sub>B</sub>, такими как баклофен. Дополнительно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, отдельно или в комбинации с одним или более противорвотными терапевтическими агентами, могут быть введены в комбинации с противовоспа-

лительными кортикостероидами, такими как дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, флунизолид, будесонид или другими. Дексаметазон (Decadron™) является особенно предпочтительным. Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть введена в комбинации с химиотерапевтическим агентом, таким как алкилирующий агент, антиметаболит, митотический ингибитор или цитотоксический антибиотик, как описано выше. Вообще, доступные в настоящее время лекарственные формы известных терапевтических агентов являются приемлемыми для применения в таких композициях.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также являются особенно полезными в лечении боли или ноцицепции и/или воспаления и расстройств, связанных с этим, такими как, например, нейропатия, такая как диабетическая и нейропатия, индуцированная химиотерапией, постгерпетическая и другие невралгии, астма, остеоартрит, ревматоидный артрит и головная боль, включая мигрень, острая или хроническая головная боль натяжения, кластерная головная боль, височно-челюстная боль и боль в верхнечелюстных пазухах.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются также особенно применимыми в лечении депрессии, включая депрессивные расстройства, например один эпизод или рецидивные большие депрессивные расстройства, и дистимические расстройства, депрессивный невроз и невротическая депрессия; меланхолическая депрессия, включая анорексию, потерю веса, нарушения сна и ранний утренний подъем, и психомоторную заторможенность; атипичная депрессия (или реактивная депрессия) включая повышенный аппетит, повышенную сонливость, психомоторное возбуждение или раздражимость, тревогу и фобии; сезонные аффективные расстройства; или биполярные расстройства или маниакально-депрессивные, например биполярное расстройство I, биполярное расстройство II и циклотимическое расстройство.

Следующий аспект настоящего изобретения включает применение фармацевтической композиции по настоящему изобретению для достижения хронобиологического (смещение фаз циркадного ритма) эффекта и облегчения расстройств циркадного ритма у пациента. Настоящее изобретение, кроме того, относится к применению фармацевтической композиции по настоящему изобретению для блокирования эффектов смещения фаз света у пациента.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к применению фармацевтической композиции по настоящему изобретению для усиления или улучшения качества сна, в частности путем увеличения эффективности сна и восполнения способности сна, также как и для предотвращения и лечения расстройств сна и нарушений сна у пациента.

В предпочтительном варианте воплощения настоящее изобретение обеспечивает способ для опережения по фазе или задержки по фазе в циркадном ритме у субъекта, который включает введение пациенту соответствующего количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению или ее фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к применению фармацевтической композиции по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для усиления или улучшения качества сна, также как и предотвращения и лечения расстройств сна и нарушений сна у пациента. В частности, настоящее изобретение относится к способу усиления или улучшения качества сна путем увеличения эффективности сна и восполнения способности сна. Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ для предотвращения и лечения расстройств сна и нарушений сна у пациента, который включает введение фармацевтической композиции по настоящему изобретению или ее фармацевтически приемлемой соли. Настоящее изобретение является применимым для лечения расстройств сна, включая Расстройства Начала и Поддержания Сна (инсомнии) ("DIMS"), которые могут возникать из-за психофизиологических причин, в качестве следствия психиатрических расстройств (особенно относящихся к тревоге), от применения и злоупотребления лекарственными средствами и алкоголя (особенно во время прекращения приема), DIMS с дебютом в детстве, ночной миоклонус и синдром беспокойных ног, и неконкретные нарушения БС (REM), что наблюдается при старении, включая бессонницу и фибромиалгию.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть введены пациентам (животным или людям), нуждающимся в таком лечении, в дозах, которые обеспечивают оптимальную фармацевтическую эффективность. Необходимо принимать во внимание, что доза, требуемая для использования в любом отдельном применении, варьируется от пациента к пациенту не только от отдельной фармацевтической композиции или выбранной композиции, но также от пути введения, природы состояния, которое лечат, возраста и состояния пациента, сопутствующего лечения или специальных диет, которым следует пациент, и других факторов, которые известны специалисту в области техники, с соответствующей дозой, в конечном счете, которая является выбором врача.

В лечении состояний, связанных с избытком тахикининов, подходящий уровень доз составляет от около 0,001 до 50 мг/кг в день, в частности около 0,01 до около 25 мг/кг, например от около 0,05 до около 10 мг/кг в день.

Например, в лечении состояний, вовлекающих нейротрансмиссию ощущения боли, подходящий уровень доз составляет от около 0,001 до около 25 мг/кг в день, предпочтительно от около 0,005 до 10

мг/кг в день и особенно от около 0,005 до около 5 мг/кг в день. Фармацевтические композиции могут быть введены в режиме 1-4 раза в день, предпочтительно 1 или 3 раза в день.

В лечении рвоты, подходящий уровень доз составляет от около 0,001 до 10 мг/кг в день, предпочтительно от около 0,005 до 5 мг/кг в день, и особенно от около 0,01 до 3 мг/кг в день. Например, фармацевтические композиции могут быть введены в режиме 1-4 раза в день, предпочтительно 1 или 2 раза в день с уровнем дозы 25 мг, 40 мг, 80 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 160 мг, 250 мг и др.

В лечении психотических расстройств, подходящий уровень доз составляет от около 0,001 до 10 мг/кг в день, предпочтительно от около 0,005 до 5 мг/кг в день, и особенно от 0,01 до около 3 мг/кг в день. Фармацевтические композиции могут быть введены в режиме 1-4 раза в день, предпочтительно 1 или 2 раза в день. Например, фармацевтические композиции могут быть введены в режиме 1-4 раза в день, предпочтительно 1 или 2 раза в день с уровнем дозы 25 мг, 40 мг, 80 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 160 мг, 250 мг и др.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в терапии. В соответствии со следующим или альтернативным аспектом, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в производстве лекарственного препарата для лечения психологических расстройств, связанных с избытком тахикининов, особенно субстанции Р. Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предотвращения психологических расстройств, связанных с избытком тахикининов, особенно субстанции Р, данный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, количество фармацевтической композиции по настоящему изобретению, уменьшающее тахикинин.

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения может быть желательным лечение любых вышеуказанных состояний комбинацией фармацевтической композиции по настоящему изобретению и одного или более других фармакологически активных агентов, подходящих для лечения специфического состояния. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению и другой фармацевтически активный агент(ы) могут быть введены пациенту одновременно, последовательно или в комбинации. Например, настоящая фармацевтическая композиция может использоваться непосредственно в комбинации с другим активным агентом(ами), или она может вводиться до, одновременно или после введения другого активного агента(ов). Вообще, в настоящее время доступные лекарственные формы известных терапевтических агентов для применения в таких комбинациях являются применимыми.

Например, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может присутствовать вместе с другим терапевтическим агентом в виде объединенного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения для облегчения рвоты. Такие объединенные препараты могут быть, например, в форме сдвоенной упаковки. Предпочтительная комбинация включает фармацевтическую композицию по настоящему изобретению с химиотерапевтическим агентом, таким как алкилирующий агент, антимиетаболит, митотический ингибитор или цитотоксический антибиотик, как описано выше.

Для предотвращения или лечения рвоты фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать другие противорвотные агенты, особенно антагонисты рецептора 5HT<sub>3</sub>, такие как ондансетрон, гранисетрон, трописетрон и затисетрон, или агонисты рецептора GABA<sub>B</sub>, такие как баклофен. Также для предотвращения или лечения мигрени фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может, кроме того, содержать другие агенты, применяющиеся при мигрени, такие как эрготамины или агонисты 5HT<sub>1</sub>, особенно суматриптан.

Необходимо принимать во внимание, что для лечения или предотвращения мигрени фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может, кроме того, содержать противовоспалительный или обезболивающий агент, такой как агонист опиатных рецепторов, ингибитор липоксигеназы, такой как ингибитор 5-липоксигеназы, ингибитор циклооксигеназы, такой как ингибитор циклооксигеназы-2, ингибитор интерлейкина, такой как ингибитор интерлейкина 1, антагонист НМДА, ингибитор оксида азота или ингибитор синтеза оксида азота, нестероидный противовоспалительный агент или противовоспалительный агент, подавляющий цитокины, например с фармацевтической композицией, такой как ацетаминофен, аспирин, кодеин, фентанил, ибупрофен, индометацин, кеторолак, морфин, напроксен, фенацетин, пироксикам, стероидные обезболивающие, суфентанил, сунлиндак, тенидап и подобные. Подобным образом, текущие фармацевтические композиции могут, кроме того, содержать болеутоляющие; стимулятор, такой как кофеин, антагонист H<sub>2</sub>, симетикон, гидроксид алюминия или магния; противоотечное средство, такое как фенилэфрин, фенилпропаноламин, псевдофедрин, оксиметазолин, эпинефрин, нафазолин, ксилометазолин, пропилгекседрин или леводезоксиэфедрин; противокашлевые, такие как кодеин, гидрокодон, карамифен, карбеттапентан или декстраметорфан; диуретик; и седативные или неседативные антигистаминные.

В следующем или альтернативном аспекте настоящего изобретения предлагается продукт, содержащий фармацевтическую композицию по настоящему изобретению и анальгетик в виде объединенного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении или предотвращении боли или ноцицепции.

Необходимо принимать во внимание, что для лечения депрессии или тревоги фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может, кроме того, содержать другие антидепрессанты или противотревожные агенты.

Подходящие классы антидепрессантов включают ингибиторы обратного захвата норадреналина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС (SSRI)), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО (MAOI)), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (ОИМАО (RIMA)), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН (SNRI)), антагонисты кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ), антагонисты  $\alpha$ -адренорецептора и атипичные антидепрессанты. Подходящие ингибиторы обратного захвата норадреналина включают третичные аминные трициклические и вторичные аминные трициклические производные. Подходящие примеры третичных аминных трициклических производных включают амитриптилин, кломипрамин, доксепин, имипрамин и тримипрамин и их фармацевтически приемлемые соли. Подходящие примеры вторичных аминных трициклических производных включают амоксапин, дезипрамин, мапротилин, нортриптилин и протриптилин и их фармацевтически приемлемые соли. Подходящие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина включают флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сетралин и их фармацевтически приемлемые соли. Подходящие ингибиторы моноаминоксидазы включают изокарбоксамид, фенелзин, транилципромин и селегилин и их фармацевтически приемлемые соли. Подходящие обратимые ингибиторы моноаминоксидазы включают моклобемид и его фармацевтически приемлемые соли. Подходящие ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина для применения в настоящем изобретении включают венлафаксин и его фармацевтически приемлемые соли. Подходящие атипичные антидепрессанты включают бупропион, литий, нефазодон, тразодон и виллоксазин и их фармацевтически приемлемые соли. Подходящие классы противотревожных агентов включают бензодиазепины и агонисты или антагонисты  $5\text{-HT}_{1A}$ , особенно частичные агонисты  $5\text{-HT}_{1A}$  и антагонисты кортикотропин высвобождающего фактора (КРФ). Подходящие бензодиазепины включают альпразолам, хлордиазепоксид, клоназепам, хлоразепат, диазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам и празепам и их фармацевтически приемлемые соли. Подходящие агонисты или антагонисты рецептора  $5\text{-HT}_{1A}$  включают, в частности, частичные агонисты рецептора  $5\text{-HT}_{1A}$  буспирон, флезиноксан, гепирон и ипсапирон и их фармацевтически приемлемые соли.

Следовательно, в следующем аспекте настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая композицию в форме наночастиц по настоящему изобретению и антидепрессант или противотревожный агент, вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

В следующем или альтернативном аспекте настоящего изобретения, предлагается продукт, содержащий композицию в форме наночастиц по настоящему изобретению и антидепрессант или противотревожный агент в виде объединенного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения или предотвращения депрессии и/или тревоги.

Необходимо принимать во внимание, что для лечения или предотвращения пищевых расстройств, включая ожирение, нервную булимию и компульсивные пищевые расстройства, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может, кроме того, содержать другие аноректические агенты.

Необходимо принимать во внимание, что, когда применяют любую комбинацию, описанную в данном описании, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению и другой активный агент(ы) вводят пациенту в пределах умеренного периода времени. Фармацевтические композиции могут быть в том же самом фармацевтически приемлемом носителе и, следовательно, вводиться одновременно. Они могут быть в отдельных фармацевтических носителях, таких как обычные пероральные лекарственные формы, которые принимают одновременно. Термин «комбинация» также относится к случаю, когда фармацевтические композиции представлены в отдельных лекарственных формах и вводятся последовательно. Следовательно, в виде примера, один активный компонент может вводиться в виде таблетки и затем, в пределах разумного периода времени, второй активный компонент может вводиться как в виде пероральной лекарственной формы, такой как таблетка так и быстрорастворимой пероральной лекарственной формы. «Разумный период времени» обозначает период времени, который не превышает около 1 ч. Таким образом, например, если первый активный компонент вводят в виде таблетки, затем в течение одного часа второй активный компонент должен быть введен как в такой же лекарственной форме, так и в другой лекарственной форме, которая обеспечивает эффективную доставку лекарственного средства.

В то время как изобретение было описано и проиллюстрировано ссылками на определенные отдельные варианты его воплощения, специалист в области техники может принимать во внимание, что различные адаптации, изменения, модификации, замены, исключения или добавления методик и протоколов могут быть сделаны без отступления от духа и границ изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция в форме наночастиц, содержащая соединение 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин или его фармацевтически приемлемую соль, где указанное соединение имеет адсорбированный на его поверхности по

меньшей мере один поверхностный стабилизатор в количестве, достаточном для поддержания эффективного размера частиц менее чем около 1000 нм.

2. Композиция по п.1, где наночастицы имеют эффективный средний размер частиц менее чем около 400 нм.

3. Композиция по п.2, где наночастицы имеют эффективный средний размер частиц менее чем около 250 нм.

4. Композиция по п.1, где поверхностный стабилизатор выбирают из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы очень низкой вязкости, гидроксипропилцеллюлозы низкой вязкости, поливинилпирролидона, блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида, сульфосукцината диоктилнатрия и лаурилсульфата натрия.

5. Композиция по п.3, где поверхностным стабилизатором является гидроксипропилцеллюлоза очень низкой вязкости или лаурилсульфат натрия.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию в форме наночастиц по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию в форме наночастиц по п.1, полученную распылительной сушкой или распылением покрытия на твердую основу.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, где твердую основу выбирают из шариков микрокристаллической целлюлозы, шариков сахара-крахмала и шариков лактозы.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолин, имеющее размер частиц менее чем около 400 нм, поверхностный стабилизатор, редиспергирующий агент и твердую основу.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая около 5-60 мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина, имеющего размер частиц менее чем около 1000 нм, около 1-20 мас.% поверхностного стабилизатора, около 0-50 мас.% редиспергирующего агента, около 0-90 мас.% твердой основы и около 0-5 мас.% смазывающего агента.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая около 25-50 мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина, имеющего размер частиц менее чем около 1000 нм, около 5-15 мас.% поверхностного стабилизатора, около 0-50 мас.% редиспергирующего агента, около 10-50 мас.% твердой основы и около 0-5 мас.% смазывающего агента.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая около 5-60 мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина, имеющего размер частиц менее чем около 1000 нм, около 1-20 мас.% гидроксипропилцеллюлозы, около 10-50 мас.% сахарозы, около 5-80 мас.% микрокристаллической целлюлозы и около 0-5 мас.% лаурилсульфата натрия.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая около 10-50 мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина, имеющего размер частиц менее чем около 1000 нм, около 2-15 мас.% гидроксипропилцеллюлозы, около 10-50 мас.% сахарозы, около 5-60 мас.% микрокристаллической целлюлозы и около 0-2 мас.% лаурилсульфата натрия.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая около 30-45 мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этокси)-3-(S)-(4-фтор)фенил-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолина, около 5-10 мас.% гидроксипропилцеллюлозы, около 30-45 мас.% сахарозы, около 15-20 мас.% микрокристаллической целлюлозы и около 0-0,5 мас.% лаурилсульфата натрия.

15. Способ подавления действия (эффекта) субстанции Р в рецепторном участке или блокады рецепторов нейрокина-1 у пациента, который включает введение пациенту композиции по п.1 в количестве, которое является эффективным для подавления эффекта субстанции Р в его рецепторном участке у пациента.

16. Способ лечения депрессии у пациента, нуждающегося в этом, который включает введение пациенту эффективного количества композиции по п.1.

17. Способ лечения или предотвращения тревоги у пациента, нуждающегося в этом, который включает введение пациенту эффективного количества композиции по п.1.

18. Способ лечения или предотвращения рвоты у пациента, нуждающегося в этом, который включает введение пациенту эффективного количества композиции по п.1.

