



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76810** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 9/14
A61K 9/16
A61K 9/51
A61K 31/5377 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРА ТАХІКІНІНУ У ФОРМІ НАНОЧАСТИНОК

1

2

(21) 20040705610

(22) 09.12.2002

(24) 15.09.2006

(86) PCT/US02/41655, 09.12.2002

(31) 60/340,040

(32) 10.12.2001

(33) US

(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.

(72) Бош Уїлльям Г., US, Ліверсідж Елейн, US,
Шелукар Сухас Д., US, Томпсон Карен К., US

(73) МЕРК ЕНД КО., ІНК., US

(56) EP 0499299, A, 19.08.1992

US 5719147, A, 17.02.1998

(57) 1. Композиція у формі наночастинок, що містить сполуку 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолін або її фармацевтично прийнятну сіль, де вказана сполука має адсорбований на її поверхні щонайменше один поверхневий стабілізатор в кількості, достатній для підтримки ефективного розміру частинок, меншого ніж близько 1000 нм.

2. Композиція за п. 1, де наночастинок є ефективного середнього розміру, що менший ніж близько 400 нм.

3. Композиція за п. 2, де наночастинок є ефективного середнього розміру, що менший ніж близько 250 нм.

4. Композиція за п. 1, де поверхневий стабілізатор вибрано з гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози дуже низької в'язкості, гідроксипропілцелюлози низької в'язкості, полівінілпіролідону, блок-співполімерів етиленоксиду і пропіленоксиду, сульфосукцинату діоктилнатрію і лаурилсульфату натрію.

5. Композиція за п. 3, де поверхневим стабілізатором є гідроксипропілцелюлоза дуже низької в'язкості або лаурилсульфат натрію.

6. Фармацевтична композиція, що містить композицію у формі наночастинок за п. 1 та фармацевтично прийнятний носій.

7. Фармацевтична композиція за п. 6, що містить композицію в формі наночастинок за п. 1, одержану розпилювальним сушінням або розпиленням покриття на тверду основу.

8. Фармацевтична композиція за п. 7, де тверду основу вибрано з кульок мікрокристалічної целюлози, кульок цукру-крохмалю і кульок лактози.

9. Фармацевтична композиція, що містить близько 5-60 мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну, що має розмір частинок, менший ніж близько 1000 нм; близько 1-20 мас. % поверхневого стабілізатора; до 50 мас. % редиспергувального агента; до 90 мас. % твердої основи.

10. Фармацевтична композиція за п. 9, що містить сполуку 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолін, що має розмір частинок, менший ніж близько 400 нм.

11. Фармацевтична композиція за п. 9, яка додатково містить до 5 мас. % змащувального агента.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка містить близько 25-50 мас. % 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну, що має розмір частинок, менший ніж близько 1000 нм; близько 5-15 мас. % поверхневого стабілізатора; до 50 мас. % редиспергувального агента; близько 10-50 мас. % твердої основи та до 5 мас. % змащувального агента.

13. Фармацевтична композиція за п. 11, яка містить близько 5-60 мас. % 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну, що має розмір частинок, менший ніж близько 1000 нм; близько 1-20 мас. % гідроксипропілцелюлози; близько 10-50 мас. % сахарози; близько 5-80 мас. % мікрокри-

(13) **C2**

(11) **76810**

(19) **UA**

сталічної целюлози та до 5 мас. % лаурилсульфату натрію.

14. Фармацевтична композиція за п. 13, яка містить близько 10-50 мас. % 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну, що має розмір частинок, менший ніж близько 1000 нм; близько 2-15 мас. % гідроксипропілцелюлози; близько 10-50 мас. % сахарози; близько 5-60 мас. % мікрокри-

сталічної целюлози та до 2 мас. % лаурилсульфату натрію.

15. Фармацевтична композиція за п. 14, яка містить близько 30-45 мас. % 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну; близько 5-10 мас. % гідроксипропілцелюлози; близько 30-45 мас. % сахарози; близько 15-20 мас. % мікрокристалічної целюлози та до 5 мас. % лаурилсульфату натрію.

Субстанція Р являє собою природний ундекапептид, що належить до сімейства пептидів тахікініну, останнє назване таким чином через його скорочувальну швидку дію на позасудинну гладком'язову тканину. Тахікініни характеризуються збереженою послідовністю карбоксильних залишків. На додаток до SP, відомі тахікініни ссавців включають нейрокінін А і нейрокінін В. Сучасна номенклатура позначає рецептори субстанції Р, нейрокініну А і нейрокініну В, як нейрокінін-1 (NK-1), нейрокінін-2 (NK-2) і нейрокінін-3 (NK-3), відповідно.

Розглядаються докази застосовності антагоністів рецептора тахікініну при болю, головному болю, особливо мігрені, хворобі Альцгеймера, розсіяному склерозі, послабленні синдрому відміни морфіну, серцево-судинних змінах, набряку, такому як набряк, викликаний температурним пошкодженням, хронічних запальних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит, астма/бронхіальний гіперреактивності і інших респіраторних захворюваннях, включаючи алергічний риніт, запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, включаючи виразковий коліт і хворобу Крона, пошкодженні очей і запальних захворюваннях очей, проліферативній вітреоретинопатії, синдромі подразненого кишечника, порушеннях функції сечового міхура, включаючи цистит і гіперрефлексію детрузора сечового міхура.

Крім того, передбачають, що антагоністи рецептора тахікініну є ефективними при наступних розладах: тривога, депресія, дистимічні розлади, хронічні обструктивні захворювання дихальних шляхів, стани гіперчутливості, такі як дерматит при контакті з сумахом, що вкорінюється, вазоспастичні захворювання, такі як стенокардія і хвороба Рейно, фіброзні і колагенозні захворювання, такі як склеродермія і еозинофільний фасціоляр, симпатична рефлекторна дистрофія, така як лопатково-плечовий синдром, залежність, така як алкоголізм, пов'язані зі стресом соматичні розлади, невропатія, невралгія, розлади, пов'язані з імунною активністю або супресією, такими як системний червоний вовчак, офтальмологічні захворювання, такі як кон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт і подібні, і шкірні захворювання, такі як контактний дерматит, атопічний дерматит, кропивниця і інші екзематозні дерматити.

Проводилися спроби отримати антагоністи рецепторів субстанції Р і інших пептидів тахікініну з метою більш ефективного лікування різних станів

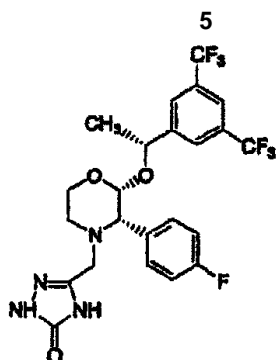
і захворювань, згаданих вище. Зокрема, [публікація РСТ №WO94/00440, публікація ЕРО №0577394, публікація РСТ №95/16679, патент США №5719147 і патент США №6096742] описують окремі морфолінові і тіоморфолінові сполуки, як антагоністи субстанції Р. Зокрема, сполука 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолін описана як вказана в заголовку сполука прикладу 75 патенту США №5719147.

Композиції в формі наночастинок, вперше описані в патенті США №5145684, являють собою частинки, що складаються з слаботорозчинних терапевтичних або діагностичних агентів, що мають адсорбований на їх поверхні незшитий поверхневий стабілізатор. Дані і більш пізні посилання не описують композиції в формі наночастинок, що містять 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолін.

Даний винахід пов'язаний з новими терапевтичними композиціями сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолін. Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом є застосовними для лікування або запобігання розладам, при яких корисний антагоніст рецептора тахікініну, включаючи захворювання центральної нервової системи, такі як психіатричні розлади, включаючи депресію і тривогу, запальні захворювання і блювання. Дані фармацевтичні композиції мають перевагу над іншими відомими фармацевтичними композиціями 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфоліну, оснований на підвищеній пероральній біодоступності.

Даний винахід відноситься до нових терапевтичних композицій сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолін і способу отримання таких фармацевтичних композицій.

Сполука 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метил)морфолін має структуру:



і є антагоністом рецептора тахікініну, що застосовується при лікуванні захворювань, при яких застосування антагоніста рецептора тахікініну є корисним, включаючи захворювання центральної нервової системи, такі як психіатричні захворювання, включаючи депресію і тривогу, запальні захворювання, біль або мігрень, астму і блювання.

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, які використовують композиції в формі наночастинок сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін. Композиції в формі наночастинок містять сполуку 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін і щонайменше один поверхневий стабілізатор, адсорбований на поверхні сполуки.

Інший аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, що містять композицію в формі наночастинок сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну. Фармацевтична композиція містить сполуку 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін, щонайменше один поверхневий стабілізатор, адсорбований на поверхні лікарського засобу, і фармацевтично прийнятний носій, а також будь-які бажані допоміжні речовини.

Заявники несподівано виявили, що суспензія, дисперсія або тверда лікарська композиція 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну, що має розмір частинок менший ніж близько 1000нм, і поверхневого стабілізатора (наприклад, гідроксипропілцелюлози) істотно поліпшує біодоступність сполуки.

Даний винахід відноситься до композиції в формі наночастинок (тобто «наночастинок»), що містить сполуку 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін, або його фармацевтично прийнятну сіль, де на поверхні сполуки адсорбований поверхневий стабілізатор в кількості, достатній для підтримки середнього ефективного розміру частинок менше ніж близько 1000нм, переважно, менше ніж близько 400нм, більш переважно менше ніж близько 250нм і найбільш переважно, менше ніж близько 100нм. На сполуку, що має адсорбований на її поверхні поверхневий ста-

76810

6

білізатор, для підтримки середнього ефективного розміру частинок менше ніж близько 1000нм (переважно, менше ніж близько 400нм, більш переважно, менше ніж близько 250нм і найбільш переважно, менше ніж 100нм), також посилюється в даному описі, як на активний інгредієнт «наночастинок» або «частинок лікарського засобу у вигляді наночастинок».

В одному варіанті втілення винаходу він є композицією в формі наночастинок, де поверхневий стабілізатор вибирають з HPC, HPMC, HPC-SL або HPC-L.

В іншому аспекті винаходу наночастинок мають щонайменше один додатковий поверхневий стабілізатор, адсорбований на поверхні активного інгредієнта.

Даний винахід також відноситься до твердої дозованої композиції в формі наночастинок, що містить розчинні наночастинок.

Також винахід відноситься до фармацевтичної дисперсії, що містить рідке дисперсійне середовище і описані вище наночастинок, дисперговані в ньому. Терміни «дисперсія» або «суспензія» є синонімічними і застосовуються взаємозамінно в даному описі і відносяться до композиції, в якій наночастинок активного інгредієнта залишаються суспендованими нерозчиненими в рідині, такий як вода.

Даний винахід, крім того, відноситься до способів отримання композиції в формі наночастинок сполуки

2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін, що має щонайменше один поверхневий стабілізатор, адсорбований на поверхні сполуки. Такі способи включають контактування сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну з, щонайменше одним поверхневим стабілізатором протягом часу і за умов, достатніх для отримання композиції наночастинок/поверхневого стабілізатора. Поверхневі стабілізатори можуть бути приведені в контакт із сполукою до, під час або після зменшення розміру сполуки.

Крім того, даний винахід відноситься до способів лікування, що включають введення потребуючому пацієнту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом.

Композиції в формі наночастинок згідно з даним винаходом містять сполуку 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін, що має щонайменше один поверхневий стабілізатор, адсорбований на його поверхні. Композиції в формі наночастинок мають середній ефективний розмір частинок менший ніж близько 2000нм. Переважно, середній ефективний розмір частинок складає менше ніж близько 1500нм, менше ніж близько 1000нм, менше ніж близько 800нм, менше ніж близько 600нм, менше ніж близько 500нм, менше ніж близько 400нм, менше ніж близько 300нм, менше ніж близько 250нм, менше ніж близько 100нм, або менше

ніж близько 50нм. Поверхневі стабілізатори, що застосовуються в даному описі, фізично адсорбуються на поверхні сполуки, але хімічно не реагують з лікарським засобом або самі з собою. Окремо адсорбовані молекули поверхневого стабілізатора є по суті вільними від міжмолекулярних поперечних зв'язків.

Даний винахід також включає композиції в формі наночастинок, що мають, щонайменше, один поверхневий стабілізатор, адсорбований на їх поверхні, що утворюють композиції разом з одним або більше нетоксичними фізіологічно прийнятними носіями, допоміжними лікарськими речовинами або розчинниками, які всі разом називаються носіями. Композиції можуть бути створені для парентеральної ін'єкції, перорального введення в твердій або рідкій формі, ректального або місцевого введення, введення в формі аерозолу і подібного.

Наночастинки згідно з винаходом містять сполуку

2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін. Сполука існує у вигляді застарілої кристалічної фази або у вигляді аморфної фази. Кристалічна фаза відрізняється від некристалічної або аморфної фази, яку одержують внаслідок різних методик осадження.

Вважають, що застосовні поверхневі стабілізатори, які відомі в області техніки і описані, наприклад, в патенті США №5145684, включають ті, які фізично прилипають до поверхні активного агента, але не зв'язуються з ними хімічно або не взаємодіють з активним агентом. Поверхневий стабілізатор адсорбований на поверхні сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(3)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну в кількості, достатній для підтримки середнього ефективного розміру частинок активного агента менше ніж близько 2000нм. Крім того, окремо адсорбовані молекули поверхневого стабілізатора є по суті вільними від міжмолекулярних поперечних зв'язків. Два або більше поверхневих стабілізатори можуть застосовуватися в композиціях і способах винаходу.

Відповідні поверхневі стабілізатори можуть переважно бути вибрані з відомих органічних і неорганічних фармацевтичних допоміжних речовин. Такі допоміжні речовини включають різні полімери, низькомолекулярні олігомери, натуральні продукти і поверхнево-активні речовини. Переважні поверхневі стабілізатори включають неіонні і іонні поверхнево-активні речовини.

Приклади представників поверхневих стабілізаторів включають желатин, казеїн, лецитин (фосфатид), декстран, аравійську камедь, холестерин, трагакант, стеаринову кислоту, бензалконій хлорид, стеарат кальцію, моностеарат гліцерину, кетостеариловий спирт, кетомакроголевий емульгуючий віск, складні ефіри сорбіту, поліоксіетиленалкілові ефіри (наприклад, прості ефіри макрогону, такі як кетомакрогол 1000), похідні поліоксіетиленрицинової олії, складні ефіри поліоксіетиленсорбіту і жирних кислот [наприклад, комерційно доступні Tween®, такі як наприклад, Tween 20® і Tween 80® (ICI Speciality Chemicals)]; поліетиленгліколі (наприклад, Crabowax 3550® і

934® (Union Carbide)), старати поліоксіетилену, колоїдний діоксид кремнію, фосфати, додецилсульфат натрію, кальційкарбоксиметилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, фталат гідроксипропілметилцелюлози, некристалічна целюлоза, алюмосилікат магнію, триетаноламін, полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон (ПВП), полімер 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенолу з етиленоксидом і формальдегідом (також відомий як тилоксапол, суперіон і тритон), полоксамери (наприклад, Pluronic F68® і F108®, які є блок-співполімерами етиленоксиду і пропіленоксиду); полоксамами (наприклад, Tetronic 908®, також відомий як Poloxamine 908®, який є тетрафункціональним блок-співполімером, отриманим при послідовному доданні пропіленоксиду і етиленоксиду до етилендіаміну (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic 1508® (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), діалкілові ефіри натрієвої сульфоянтарної кислоти (наприклад, Aerosol OT®, який є діоктиловим ефіром натрієвої сульфоянтарної кислоти (American Cyanamid)), діоктилсульфосукцинат натрію (DOCH (DOSS)), докузат натрію (Ashland Chem. Co., Columbus, OH); Duponol P®, який являє собою лаурилсульфат натрію (DuPont); Triton X-200®, який являє собою сульфонат алкіларилового поліефіру (Rohm and Haas); Crodeastas F-110®, який являє собою суміш стеарату сахарози і дистеарату сахарози (Croda Inc.); п-ізононілфеноксиполі(гліцидол), також відомий як Olin-LOG® або Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas SL-40® (Croda, Inc.); і SA90HCO, який являє собою C₁₈H₃₇CH₂ (CON (CH₃)-CH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂ (Eastman Kodak Co.); деканоїл-N-метилглюкамід; н-децил-β-D-глюкопіранозид; н-децил-β-D-мальтопіранозид; н-додецил-β-D-глюкопіранозид; н-додецил-β-D-мальтозид; гептаноїл-N-метилглюкамід; н-гептил-β-D-глюкопіранозид; н-гептил-β-D-тіоглюкозид; н-гексил-β-D-глюкопіранозид; нонаноїл-N-метилглюкамід; н-ноїл-β-D-глюкопіранозид; октаноїл-N-метилглюкамід; н-октил-β-D-глюкопіранозид; октил-β-D-тіоглюкопіранозид; і подібні.

Більшість з цих поверхневих стабілізаторів є відомими фармацевтичними допоміжними речовинами і описані в деталях в Handbook of Pharmaceutical Excipients, опублікованої спільно Американською Фармацевтичною Асоціацією і Фармацевтичним Товариством Великобританії [The Pharmaceutical Press, 1986], спеціально включеною у вигляді посилання. Поверхневі стабілізатори є комерційно доступними і/або можуть бути отримані за допомогою методик, відомих в галузі техніки.

Наночастинки згідно з винаходом містять дискретну фазу активного інгредієнта з поверхневим стабілізатором, адсорбованим на його поверхні. Було виявлено, що поверхневий стабілізатор фізично адгезується на активному інгредієнті (прилипає), але не зв'язується хімічно або не реагує хімічно з лікарським засобом. Таке хімічне зв'язування або взаємодія є небажаним, оскільки воно

може призводити до порушення функції лікарського засобу. Поверхневий стабілізатор адсорбований на поверхні активного інгредієнта в кількості, достатній для підтримки середнього ефективного розміру частинок менше ніж близько 1000нм і більш переважно, менше ніж близько 400нм і найбільш переважно, менше ніж близько 250нм. Більше того окремо адсорбовані молекули поверхневого стабілізатора є по суті вільними від міжмолекулярних поперечних зв'язків.

В одному аспекті даного винаходу поверхневий стабілізатор вибирають з гідроксипропілцелюлози (ГПЦ), яка є ефіром целюлози, ГПЦ дуже низької в'язкості (ГПЦ-СН), ГПЦ низької в'язкості (ГПЦ-Н) і гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ). Переважні поверхневі стабілізатори включають, але не обмежені гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ), ГПЦ-СН, ГПЦ-Н, метилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу або гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) [див., наприклад, Remington's стор.1304-1308]. Переважно ГПЦ, ГПЦ-СН, ГПЦ-Н або ГПМЦ застосовують як поверхневі стабілізатори; ГПЦ-СН є особливо переважним у вигляді поверхневого стабілізатора.

Відносна кількість сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолін і одного або більше поверхневих стабілізаторів може широко варіюватися. Оптимальна кількість поверхневих стабілізаторів може залежати, наприклад, від гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ), температури плавлення і розчинності у воді поверхневого стабілізатора, і поверхневого натягнення водних розчинів стабілізатора, і інш.

В іншому варіанті втілення винаходу забезпечують спосіб отримання описаних вище частинок лікарського засобу в формі наночастинок. Спосіб включає диспергування активного інгредієнта в рідкому дисперсійному середовищі і застосування механічних засобів в присутності подрібнюючого середовища для зменшення середнього розміру частинок активного інгредієнта до середнього ефективного розміру частинок менше ніж близько 1000нм, більш переважно, менше ніж близько 400нм і найбільш переважно менше ніж близько 250нм. Частинок лікарського засобу можуть бути зменшені в розмірі в присутності поверхневого стабілізатора, або частинки лікарського засобу можуть бути піддані контактуванню з поверхневим стабілізатором після стирання.

В іншому варіанті втілення винаходу забезпечують спосіб отримання фармацевтичної композиції, що містить наночастинки, в формі таблетки. У такому способі наночастинки пресують в таблетки. Таблетки звичайно також містять щонайменше, один фармацевтично прийнятний носій.

Інший варіант втілення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції в формі наночастинок, де дисперсію поверхневого стабілізатора і сполуки

2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолін в формі наночастинок, висушують розпилювальним сушінням або покривають напilenням на твердий носій, такий як ку-

льки целюлози або цукру або на інший фармацевтичний допоміжний засіб.

При більш точному ілюструванні, винахід являє собою спосіб отримання композиції в формі наночастинок, що включає:

(а) диспергування сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолін в рідкому дисперсійному середовищі,

(б) вологе подрібнення сполуки в присутності твердого подрібнювального середовища, що має середній розмір частинок менший ніж близько 3мм, і поверхневого стабілізатора для зменшення розміру частинок активного інгредієнта до ефективного середнього розміру частинок менше ніж 1000нм (переважно, менше ніж близько 400нм і більш переважно, менше ніж близько 250нм), і

(с) виділення одержаної композиції в формі наночастинок з подрібнювального середовища.

Наступний варіант втілення винаходу відноситься до композиції в формі наночастинок, отриманої таким способом.

У наступних прикладах даний винахід являє собою спосіб отримання композиції в формі наночастинок, що включає:

(а) диспергування сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолін в рідкому дисперсійному середовищі,

(б) вологе подрібнення сполуки в присутності твердого подрібнювального середовища, що має середній розмір частинок менший ніж близько 3мм для отримання дисперсійного середовища,

(с) контактування дисперсійного середовища, що містить подрібнений активний інгредієнт з поверхневим стабілізатором за допомогою змішування поверхневого стабілізатора з дисперсійним середовищем для отримання частинок, що мають середній ефективний розмір частинок менший ніж близько 1000нм (переважно менше ніж близько 400нм і більш переважно, менше ніж близько 250нм), і

(д) виділення одержаної композиції в формі наночастинок з подрібнювального середовища.

Наступний варіант втілення винаходу відноситься до композиції в формі наночастинок, отриманої таким способом.

Даний винахід також відноситься до способу отримання фармацевтичної композиції 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну, який включає:

отримання суспензії в формі наночастинок 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну і поверхневого стабілізатора, такого як гідроксипропілцелюлоза;

додання редиспергувального допоміжного засобу, такого як сахароза;

покривання напilenням суспензії твердої основи, такої як целюлоза для отримання кульок, покритих оболонкою;

змазування кульок, покритих оболонкою, мас- тильним агентом, таким як лаурилсульфат натрію;

необов'язково, інкапсулювання отриманого продукту в тверді желатинові капсули.

Наступний варіант втілення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, отриманої таким способом.

При подальшому ілюструванні винахід являє собою спосіб отримання фармацевтичної дисперсії, який включає змішування (суспендування) композиції в формі наночастинок, описаній вище, в рідкому дисперсійному середовищі.

Згідно з більш точними прикладами, винахід являє собою фармацевтичну дисперсію, отриману шляхом змішування (суспендування) композиції в формі наночастинок в рідкому дисперсійному середовищі.

Додатковим прикладом винаходу є фармацевтична композиція, отримана будь-яким способом з описаних вище.

Як застосовується в даному описі, розмір частинок визначається на основі маси середнього розміру частинок, вимірної за звичайними методиками вимірювання розміру частинок, добре відомими фахівцям в даній області техніки. Такі методики включають, наприклад, фракціонування осадженням області потоку, спектроскопію фотонної кореляції, розсіяння світла і дискове центрифугування.

«Ефективний середній розмір частинок менший ніж близько 1000нм» означає, що, щонайменше, 50% частинок 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну мають середній розмір частинок менший ніж близько 1000нм при вимірюванні вищезгаданими методиками. Переважно, щонайменше, 70% частинок мають середній розмір частинок менше ніж ефективний середній, тобто близько 1000нм, більш переважно, щонайменше, близько 90% частинок мають середній розмір частинок менше ніж ефективний середній. У переважних варіантах втілення винаходу, ефективний середній розмір частинок складає менше ніж близько 800нм, менше ніж близько 600нм, менше ніж близько 500нм, менше ніж близько 400нм, менше ніж близько 300нм, менше ніж близько 250нм, менше ніж близько 100нм або менше ніж близько 50нм.

Терміни «дисперсія» і «суспензія» є синонімічними і взаємозамінно застосовуються в даному описі і відносяться до композиції, де частинки інгредієнта залишаються суспендованими, нерозчиненими в рідині, такий як вода.

Терміни «пацієнт» і «суб'єкт», в даному описі, відносяться до тварини, переважно ссавця, найбільш переважно, людини (такої як дорослий, включаючи літню людину, таку як літній чоловік або літня жінка), яка є об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

Термін «терапевтично ефективна кількість», як застосовується в даному описі, означає кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, який викликає біологічну або медичну відповідь в тканині, системі, тварині або у людини, яка спостерігається дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом, що включає полегшення симптомів захворювання яке лікують.

Термін «фармацевтично прийнятний» застосовується в даному описі відносно таких сполук, речовин, композицій і/або лікарських форм, які є, в рамках обгрунтованої медичної думки, відповідними для застосування в контакт з тканинами людей і тварин, без надмірної токсичності, подразнення, алергічної відповіді або інших проблем або ускладнень, і відповідними раціональному співвідношенню користі/ризиків.

Як застосовується в даному описі, термін «фармацевтично прийнятні солі» відноситься до похідних, де початкова сполука модифікується шляхом утворення її кислот і основних солей. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежені, мінеральними або органічними кислотними солями основних залишків, таких як аміни; лужними або органічними солями кислотних залишків, таких як карбонові кислоти; і подібними. Фармацевтично прийнятні солі включають звичайні нетоксичні солі або четвертинні амонієві солі початкової сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі звичайні нетоксичні солі включають отримані з неорганічних кислот, таких як соляна, бромистоводнева, сірчана, сульфамінова, фосфорна, азотна і подібні; і солі, отримані з органічних кислот, таких як оцтова, пропіонова, янтарна, гліколева, стеаринова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, памоїнова, малеїнова, гідроксималеїнова, фенілоцтова, глютамінова, бензойна, саліцилова, сульфанілова, 2-ацетоксibenзойна, фумарова, толуолсульфонова, метансульфонова, етандисульфонова, щавлева, ізетіонова і подібні.

Фармацевтично прийнятні солі можуть бути отримані з початкової сполуки, яка містить основний або кислотний компонент, шляхом звичайних хімічних методів. Звичайно такі солі можуть бути отримані шляхом взаємодії вільних кислот або основних форм даних сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику, або в суміші обох; звичайно є переважним безводне середовище, таке як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Відповідні солі можна знайти, наприклад, в [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p.1418].

Способи отримання сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолін повністю описані, наприклад, в патентах США №№ 5719147, 6096742, 6255545, 6297376, 6350915, 6407255 і 6469164.

Що стосується фармацевтичних композицій сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолін, описаних в галузі техніки, фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом проявляють несподівані властивості, такі як підвищена пероральна біодоступність або абсорбція і/або, відносно розчинності у воді, стабільності, легкості отримання і/або метаболізування.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть застосовуватися в формі фарма-

цевитичного препарату, наприклад, в твердій, напівтвердій або рідкій формі, який містить одну або більше сполук згідно з даним винаходом як активний інгредієнт, в суміші з органічним або неорганічним носієм або допоміжною сполукою, відповідною для зовнішнього, ентерального або парентерального застосування. Активний інгредієнт може бути змішаний, наприклад, із звичайними нетоксичними, фармацевтично прийнятними носіями для таблеток, драже, капсул, супозиторіїв, розчинів, емульсій, суспензій, і будь-яких інших форм, придатних для застосування. Носіями, які можуть бути використані, є вода, глюкоза, лактоза, аравійська камедь, желатин, маніт, крохмалева паста, трисилікат магнію, тальк, кукурудзяний крохмаль, кератин, колоїдний діоксид кремнію, картопляний крохмаль, сечовина і інші носії, придатні для застосування в промисловому отриманні, в твердій, напівтвердій або рідкій формі, і в доданні можуть застосовуватися допоміжні, стабілізуючі, загущуючі і фарбувальні речовини і віддушки. Активну цільову сполуку включають в фармацевтичну композицію в кількості, достатній для отримання бажаного ефекту відносно процесу або стану захворювання.

У класифікації винахід являє собою фармацевтичну дисперсію, де рідке дисперсійне середовище вибирають з води, соняшникової олії, етанолу, т-бутанолу, гексану або гліколю. Переважно рідким дисперсійним середовищем є вода.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом також можуть містити один або більше зв'язуючих агентів, наповнювачів, мастильних агентів, суспендуючих агентів, підсолоджувачів, смакових речовин, консервантів, буферів, зволожувальних агентів, розпушувачів, шипучих агентів і інших допоміжних речовин. Такі допоміжні речовини відомі в галузі техніки.

Поверхневий стабілізатор також може застосовуватися в зв'язку з одним або більше іншими поверхневими стабілізаторами. Відповідні додаткові поверхневі стабілізатори можуть переважно бути вибрані з відомих органічних і неорганічних фармацевтичних допоміжних речовин. Такі допоміжні речовини включають різні полімери, низькомолекулярні олігомери, природні продукти і поверхнево-активні речовини. Переважні додаткові поверхневі стабілізатори включають неіонні і аніонні поверхнево-активні речовини. Типові приклади допоміжних речовин включають желатин, казеїн, лецитин (фосфатиди), аравійську камедь, холестерин, трагакант, стеаринову кислоту, бензалконій хлорид, стеарат кальцію, гліцерилмоностеарат, кетостироловий спирт, кетомакроголевий емульгуючий віск, складні ефіри сорбіту, алкілові ефіри поліоксіетилену, наприклад, простий ефір макроголу, такий як кетомакрогол 1000, поліоксіетиленові похідні рицинової олії, поліоксіетиленовий ефір сорбіту і жирної кислоти, наприклад, комерційно доступні Tween, поліетиленгліколи, стеарати поліоксіетилену, колоїдний діоксид кремнію, фосфати, додецилсульфат натрію, кальційкарбоксиметилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, фталат гідроксипропілметилцелюлози, некристалічна целюлоза, алюмосилікат магнію, триетано-

ламін, полівініловий спирт і полівінілпіролідон (ПВП). Більшість з названих допоміжних речовин детально описані в Handbook of Pharmaceutical Excipients, опублікованої спільно Американською Фармацевтичною Асоціацією і Фармацевтичним Товариством Великобританії (The Pharmaceutical Press, 1986). Поверхневі стабілізатори є комерційно доступними і/або можуть бути отримані методами, відомими в галузі техніки.

Особливо переважні поверхневі стабілізатори, які можуть застосовуватися в зв'язку з поверхневим стабілізатором, включають полівінілпіролідон, Pluronic F68® і F108®, які є блок-співполімерами етиленоксиду і пропіленоксиду, Tetronic 908®, який є тетрафункціональним блок-співполімером, отриманим при послідовному доданні етиленоксиду і пропіленоксиду до етилендіаміну, декстран, лецитин, Aerosol OT®, який є діоктиловим ефіром натрійсульфоянтарної кислоти, доступним від American Cyanamid, діоктиловий сульфосукцинат натрію, Duponol P®, який є лаурилсульфатом натрію, доступним від DuPont, Triton X-200®, який є алкілариловим поліефіром сульфатом, доступним від Rohm and Haas, Tween 80®, який є поліоксіетиленовим ефіром сорбіту і жирної кислоти, доступним від ICI Specialty Chemicals і Carbowax 3350® і 934®, які є гліколями поліетилену, доступними від Union Carbide.

Прикладами наповнювачів є моногідрат лактози, безводна лактоза і різні крохмалі; прикладами зв'язуючих агентів є різні целюлози і зшитий полівінілпіролідон, мікрокристалічна целюлоза, така як Avicel® PH101 і Avicel® PH102 мікрокристалічна целюлоза і силікатована мікрокристалічна целюлоза (СМКЦ (SMCC)). Приклади твердої основи, які можуть бути основою для висушеної розпилювальним сушінням або покритої напilenням композиції в формі наночастинок, включають кульки целюлози, такі як кульки мікрокристалічної целюлози, кульки крохмалю, кульки цукру, кульки цукру і крохмалю, кульки лактози або інших фармацевтичних допоміжних речовин, які добре відомі в галузі техніки.

Відповідними мастильними агентами, включаючи агенти, які діють на сипкість процесуального порошку, є лаурилсульфат, колоїдний діоксид кремнію, такий як Aerosil®200, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, стеарат кальцію і силікагель.

Прикладами підсолоджувачів є будь-які натуральні або штучні підсолоджувачі, такі як сахароза, ксиліт, сахарин натрію, цикламат, аспартам і асульфам. Прикладами смакових агентів є Magnasweet® (торгова марка MAFCO), смак жуваної гумки і фруктові смаки і подібні. Прикладами консервантів є сорбат калію, метилпарабен, пропілпарабен, бензойна кислота і її солі, інші складні ефіри парагідроксибензойної кислоти, такі як бутилпарабен, спирти, такі як етиловий або бензиловий спирт, фенольні сполуки, такі як фенол, або четвертинні сполуки, такий як бензалконій хлорид.

Відповідні розріджувачі включають фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі, такі як мікрокристалічна целюлоза, лактоза, двоосновний фосфат кальцію, сахариди і/або суміші будь-яких

Подрібнення сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін для отримання дисперсії в формі наночастинок включає диспергування частинок сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін в рідкому дисперсійному середовищі з подальшим застосуванням механічних засобів в присутності подрібнювального середовища для зменшення розміру частинок сполуки до бажаного ефективного середнього розміру частинки. Частинки сполуки можуть бути зменшені в розмірі в присутності, щонайменше, одного поверхневого стабілізатора. Як альтернатива, частинки сполуки можуть бути піддані контакту з одним або більше поверхневими стабілізаторами після стирання. Інші сполуки, такі як розріджувач, можуть

дає від близько 1 до близько 75% і більш переважно від близько 20 до близько 60 мас.% від загальної об'єднаної маси активного інгредієнта і поверхневого стабілізатора. Уявна в'язкість суспензії преміксу переважно складає менше ніж близько 1000 сантипуаз.

Премікс можна використати безпосередньо шляхом використання механічних засобів для зменшення середнього розміру частинок в дисперсії до менше ніж близько 1000 нм, переважно, менше ніж близько 400 нм, більш переважно, менше ніж близько 250 нм і найбільш переважно, менше ніж близько 100 нм. Є переважним, щоб премікс використали безпосередньо, коли для стирання застосовують кульовий млин. Як альтернатива, активний інгредієнт і необов'язково поверхневий стабілізатор, може бути диспергований в рідкому середовищі із застосуванням відповідного перемішування, такого як валковий млин або міксер типу Cowles, доти, поки не буде спостерігатися гомогенна дисперсія. У гомогенній дисперсії неозброєним оком не видно великі агломерати. Є переважним, щоб премікс зазнавав такої стадії диспергування перед подрібненням, коли для стирання застосовують млин з рециркулювальним середовищем.

Механічним засобом, що застосовується для зменшення розміру частинок активного інгредієнта, може бути дисперсійний млин. Відповідні дисперсійні млини включають, але не обмежені, кульовим млином, млином тонкого помелу, вібраційним млином і млином із середовищем, такі як піщаний млин або кульовий млин. Млин із середовищем є переважним внаслідок відносно більш короткого часу подрібнення, необхідного для отримання бажаного зменшення розміру частинок. Для подрібнення в середовищі, уявна в'язкість преміксу переважно складає від близько 100 до близько 1000 сантипуаз. Для кульового подрібнення, уявна в'язкість преміксу переважно складає від близько 1 до близько 100 сантипуаз. Такі діапазони сприяють досягненню оптимального балансу між ефективною фрагментацією частинок і ерозією середовища.

Час стирання може широко варіюватися і залежить головним чином від окремих механічних засобів і вибраних умов обробки. Для кульових млинів, може бути потрібен час обробки до п'яти днів або більше. При застосуванні високозсувального млина із середовищем, час обробки менше ніж 1 день (час утримання від однієї хвилини до декількох годин) забезпечує бажані результати.

Частинки лікарського засобу повинні бути зменшені в розмірі при температурі, яка істотно не руйнує активний інгредієнт. Температура обробки менша ніж близько 30-40°C є звичайно переважною. За бажанням, обладнання для обробки може бути охолоджене за допомогою звичайного охолоджувального обладнання. Звичайно, способи згідно з винаходом можуть звичайно проводитися при умовах температури навколишнього середовища і при тиску при обробці, який є безпечним і ефективним для процесу подрібнення. Наприклад, тиск навколишнього середовища при обробці є типовим для кульових млинів, млинів тонкого помелу і вібраційних млинів. Регуляція температури, на-

приклад, за допомогою обшивки або занурення млинової камери в крижану воду, визначається винаходом.

З даним винаходом тиск обробки становить від близько 1 фунт/дюйм (0,07 кг/см²) до близько 50 фунт/дюйм² (3,5 кг/см²). Тиск обробки звичайно знаходиться в діапазоні від близько 10 фунт/дюйм² до близько 20 фунт/дюйм².

Поверхневий стабілізатор, якщо не присутній в преміксі, повинен бути доданий до дисперсії після стирання в кількості, як описано для преміксу вище. Згодом дисперсія може бути змішана шляхом, наприклад, енергійного перемішування. Необов'язково, дисперсія може зазнавати стадії обробки ультразвуком із застосуванням, наприклад, джерела енергії ультразвуку. При такому способі джерело ультразвукової енергії може, наприклад, вивільняти ультразвукову енергію, що має частоту від близько 20 до близько 80 кГц протягом часу від близько 1 до близько 120 секунд.

Після завершення стирання, подрібнювальне середовище відділяють від подрібненого продукту в формі частинок і застосуванням звичайних методик розділення, таких як шляхом фільтрації, просіювання через сито і подібних. Поверхневий стабілізатор додають до подрібненого продукту в формі наночастинок до або після відділення подрібненого продукту від подрібнювального середовища.

У переважному способі подрібнення частинки отримують безперервно. У такому безперервному способі суспензію активного інгредієнта/поверхневого стабілізатора і необов'язково, додаткового поверхневого стабілізатора, безперервно подають в млинову камеру, активний інгредієнт безперервно контактує з подрібнювальним середовищем, поки в камері зменшується розмір частинок активного інгредієнта, і активний інгредієнт безперервно видаляють з млинової камери. Поверхневий стабілізатор, один або в суміші з одним або більше додатковими поверхневими стабілізаторами, також може безперервно додаватися в камеру із середовищем, разом з активним інгредієнтом, або може бути доданий до активного інгредієнта, який видаляють з камери після подрібнення.

Отримана дисперсія згідно з даним винаходом є стабільною і містить рідке дисперсійне середовище, описане вище. Дисперсія поверхневого стабілізатора і активного інгредієнта в формі наночастинок може бути висушена розпилювальним сушінням, нанесена покриттям напиленням на тверду основу, таку як кульки целюлози або кульки цукру або інші фармацевтичні допоміжні речовини із застосуванням методик, добре відомих в галузі техніки.

Подрібнювальне середовище для стадії зменшення розміру частинок може бути вибрано з твердого середовища, яке переважно є за формою сферичним або у вигляді частинок, і яке має середній розмір частинок менший ніж близько 3 мм і, більш переважно, менше ніж близько 1 мм. Таке середовище може забезпечити бажаний розмір частинок лікарського засобу згідно з винаходом з більш коротким часом обробки і дає менший знос подрібнювального обладнання. Вважають, що ви-

бір речовини для подрібнювального середовища не є критичним. Було виявлено, що оксид цирконію, такий як 95% ZrO, стабілізований ітрієм і 96% ZrO, стабілізований магнієм, силікат цирконію і скляне подрібнювальне середовище забезпечують частинки, що мають прийнятні мінімальні рівні забруднення при отриманні фармацевтичних композицій. Інші середовища, такі як нержавіюча сталь, титан і окисел алюмінію також можуть застосовуватися. Переважні подрібнювальні середовища мають щільність більшу ніж близько 3г/см³.

Подрібнювальні середовища можуть містити частинки, переважно сферичні за формою, такі як кульки, що складаються головним чином з полімерної смоли. Як альтернатива, подрібнювальне середовище може містити частинки, що мають серцевину з покриттям з полімерної гуми на ній. Середовище може мати розмір від близько 0,1 до близько 3мм. Для дрібного подрібнення, частинки переважно мають розмір від близько 0,2 до близько 2мм і більш переважно, від близько 0,25 до близько 1мм.

Полімерна смола може мати щільність від близько 0,8 до близько 3,0г/см³. Смоли більш високої щільності є переважними, оскільки такі смоли можуть забезпечувати більш ефективне зменшення розміру частинок.

Взагалі, полімерні смоли, відповідні для використання в даному винаході, є хімічно і фізично інертними, практично вільними від металів, розчинника і мономерів і від достатньої твердості і крихкості так, що це дозволяє їм уникнути розщеплення і роздушування під час подрібнення. Відповідні полімерні смоли включають, але не обмежені зшитими полістиролами, такими як полістирол, зшитий з дивінілбензолом, співполімерами стиролу, полікарбонатами, поліацеталами, такими як Delrin®, полімерами і співполімерами вінілхлориду, поліуретанами, поліамідами, полі(тетрафторетиленами), такими як Teflon® і інші фторполімери, поліетиленами високої щільності, поліпропіленами, простими і складними ефірами целюлози, таким як ацетат целюлози, полігидроксиметакрилатом, полігидроксіетилакрилатом, полімерами, що містять силікон, такими як полісилоксани, і подібними. Полімер також може бути біорозкладальним. Приклади біорозкладальних полімерів включають, але не обмежені полі(лактидними), полі(гліколідними) співполімерами лактидів і гліколідів, поліангідридами, полі(гідроксіетилметакрилатом), полі(імінокарбонатами), полі(N-ацилгідроксипроліновими) складними ефірами, полі(N-пальмітоїлгідроксипроліновими) складними ефірами, співполімерами етилену-вінілацетату, полі(ортоефірами), полі(капролактонами) і полі(фосфазенами). Для біорозкладальних полімерів забруднення отриманої композиції середовищем саме по собі може вигідно метаболізуватися in vivo в біологічно прийнятні продукти, які можуть бути виділені тілом.

Подрібнювальне середовище відділяють від подрібненого активного інгредієнта в формі частинок з використанням звичайних методик відділення у повторному процесі, такому як фільтрація, просіювання через сітчастий фільтр або сито і по-

дібні. Також можна застосовувати інші методики розділення, такі як центрифугування.

Як застосовується в даному описі, розмір частинок визначають на основі середнього розміру частинок, що вимірюється за звичайними методиками, добре відомими фахівцями в галузі техніки, такими як фракціонування осадження поля течії, спектроскопія фотонної кореляції або дискове центрифугування. Коли як спосіб визначення розміру частинок використовується спектроскопія фотонної кореляції (СФК (PCS)), середній діаметр частинок являє собою Z-середній діаметр частинок, відомий фахівцям в галузі техніки. Під «середнім ефективним розміром частинок менше ніж 1000нм» мають на увазі, що щонайменше 90% частинок по масі мають розмір частинок менший ніж близько 1000нм, при вимірюванні вищезазначеними методиками. У переважному варіанті втілення винаходу, ефективний середній розмір частинок складає менше ніж близько 400нм, більш переважно менше ніж близько 250нм і в ще більш переважному варіанті втілення винаходу, ефективний середній розмір частинок складає менше ніж близько 100нм. Є переважним, щоб, щонайменше, 95% і більш переважно, щонайменше, 99% частинок мали розмір частинок менший ніж ефективний середній, наприклад, 1000нм. В особливо переважному варіанті втілення винаходу, практично всі частинки мають розмір менший ніж близько 400нм, в більш переважних варіантах втілення винаходу, практично всі частинки мають розмір менший ніж близько 250нм і в найбільш переважному варіанті втілення винаходу, практично всі частинки мають розмір менший ніж близько 100нм.

Прикладом способу отримання активних інгредієнтів в формі наночастинок в таблетованій композиції включає: (1) застосування способу, описаного нижче для отримання висушених в розпилювальній сушарці наночастинок бажаного активного інгредієнта; (2) просіювання через сітчастий фільтр висушених в розпилювальній сушарці наночастинок для отримання однакових частинок розміром меншим ніж близько 20меш; (3) змішування наночастинок активного інгредієнта з допоміжними речовинами для утворення таблеток; (4) пресування однакових частинок в таблетки з використанням таблетувального апарату; і (5) нанесення покриття у вигляді плівки на таблетки.

Процес розпилювального сушіння застосовують для отримання «проміжного» порошку наночастинок, що йде за процесом подрібнення, який застосовується для перетворення активного інгредієнта в наночастинки. У прикладі процесу розпилювального сушіння, високосухо речовину наносують на активний інгредієнт і поверхневий стабілізатор подають в розпилювач із застосуванням перистальтичного насоса і розпилюють в дрібні краплі. Розпилена рідина контактує з гарячим повітрям в сушильній камері, що призводить до випаровування рідини з крапель. Отриманий аерозоль пропускають через циклонний вловлювач, де порошок відділяється і збирається. Альтернативи розпилювальному сушінню включають гранулювання псевдозрідженого шару, сухе гранулювання розпиленої сухої речовини, ротогранулювання, гранулювання псевдозріджений

шар/розпилювальне сушіння, екструзія і сферонізація.

При завершенні процесу розпилювального сушіння, зібраний висушений в розпилювальній сушарці проміжний продукт містить наночастинки активного інгредієнта, суспендовані в твердій полімерній матриці поверхневого стабілізатора. Вміст води в проміжному продукті регулюють робочими умовами процесу розпилювального сушіння. Характеристики порошку наночастинок є критичними для утворення сипучого порошку, який може бути змішаний з іншими допоміжними речовинами, придатними для таблетованої композиції, що безпосередньо пресується.

Таблетки можуть бути отримані із застосуванням безпосереднього процесу пресування таблеток або із застосуванням процесу роликів пресування. У прикладі процесу безпосереднього пресування розпилювально висушений проміжний продукт і стабілізатор просівають через сито і просіяну речовину перемішують. Бажані допоміжні речовини просівають і додають в змішувач. По завершенні змішування, вміст змішувача може бути вивантажений в контейнер для вмісту як тари і пресування серцевини таблеток може бути завершене на таблетувальному пресі. Змішана речовина може бути вміщена в бункерний завантажувальний пристрій і під високим тиском вміщена в порожнину штампування із застосуванням автоматичного завантажувального (заповнювального) пристрою. Умови роботи таблетувального преса можуть бути встановлені для відповідності технічним вимогам до товщини, твердості і маси. По завершенні процедури пресування на серцевині таблеток може наноситися плівкове покриття із застосуванням, наприклад, машини Vector-Freund Hi-Coated.

У прикладі процесу роликів пресування, що йде за процесом подрібнення середовища, суспензія лікарського засобу в формі наночастинок може бути висушена розпилювальним сушінням для утворення проміжного продукту. Розпилювальна сушарка може бути виконана в прямотечійній конфігурації із застосуванням роторної форсунки і наносуспензія може подаватися в роторний розпилювач із застосуванням перистальтичного насоса. Прийнятний висушений в розпилювальній сушарці продукт має вміст води, який не перевищує 1,0% (мас/мас).

Процедура сухого гранулювання може застосовуватися для отримання таблеток, що містять активний інгредієнт. Необхідні кількості активного інгредієнта/поверхневого стабілізатора, висушеного в розпилювальній сушарці проміжного продукту і відповідних допоміжних речовин можуть бути просіяні і змішані. Змішану речовину потім пресують із застосуванням, наприклад, роликів ущільнювача. Потім пресована речовина може бути гранульована. Після гранулювання додаткові допоміжні речовини можуть бути просіяні і змішані з гранулюванням. Потім змішані речовини можуть бути спресовані в таблетки із застосуванням таблетувального преса з подальшим покриттям оболонкою.

Загалом фармацевтична композиція згідно з даним винаходом містить сполуку 2-(R)-(1-(R)-(3,5-

біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін, що має розмір частинок менший ніж близько 1000нм, і поверхневий стабілізатор в твердій композиції. У переважному варіанті втілення винаходу, фармацевтична композиція містить сполуку 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін, що має розмір частинок менший ніж близько 1000нм, поверхневий стабілізатор, редиспергуючий агент, тверду основу і мастильний агент.

В одному варіанті втілення даного винаходу фармацевтична композиція містить сполуку 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін, що має розмір частинок менший ніж близько 400нм, поверхневий стабілізатор, редиспергуючий агент, тверду основу і, не обов'язково, мастильний агент.

У переважному варіанті втілення даного винаходу фармацевтична композиція містить сполуку 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін, що має розмір частинок менший ніж близько 400нм, поверхневий стабілізатор, яким є гідроксипропілцелюлоза, редиспергуючий агент, яким є сахароза, тверду основу, якою є кульки целюлози і, не обов'язково, мастильний агент, яким є лаурилсульфат натрію.

У конкретних варіантах втілення даного винаходу фармацевтична композиція може містити сполуку 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін з рівнем дози, який вибирають з: 25мг, 40мг, 80мг, 125мг, 150мг, 160мг і 250мг.

Концентрація одного або більше поверхневих стабілізаторів може варіюватися від близько 0,01 до близько 90%, від близько 1 до близько 75%, від близько 10 до близько 60% або від близько 10 до близько 31мас.%, на основі загальної об'єднаної сухої ваги лікарської речовини і поверхневого стабілізатора. Концентрація сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну може варіюватися від близько 99,99% до близько 10%, від близько 99% до близько 25%, від близько 90% до близько 40%, або від близько 90% до близько 70%мас, на основі загальної об'єднаної сухої ваги сполуки, поверхневого стабілізатора і інших допоміжних речовин.

Поверхневий стабілізатор переважно присутній в кількості від близько 0,1 до близько 10мг на квадратний метр площі активного інгредієнта, або в кількості від близько 0,1 до близько 90% і більш переважно від близько 5 до близько 50мас.% від загальної маси сухої частинки. Як альтернатива, поверхневий стабілізатор присутній в кількості близько 1-20мас.%, переважно близько 2-15мас.% і більш переважно близько 3-10мас.%.

Тверда основа присутня в кількості близько 0-90мас.%, переважно близько 5-80мас.%, і більш переважно близько 5-60мас.%. Переважні тверді

основи включають, але не обмежені цукром, крохмалем і целюлозою, такою як мікрокристалічна целюлоза, особливо кульки мікрокристалічної целюлози.

Редиспергуючий агент присутній в кількості близько 0-50мас.%, переважно близько 10-50мас.%, і більш переважно близько 10-40мас.%. Переважні редиспергуючі агенти включають, але не обмежені цукром, таким як глюкоза, маніт, лактоза, декстроза, ксиліт або сахароза, особливо сахароза.

Мастильний агент присутній в кількості близько 0-5мас.%, переважно близько 0-2мас.% і більш переважно близько 0-1мас.%. Переважні мастильні агенти включають, але не обмежені лаурилсульфатом, колоїдним діоксидом кремнію, тальком, стеариною кислотою, стеаратом магнію, стеаратом кальцію і силікагелем, особливо лаурилсульфатом натрію.

У переважному варіанті втілення фармацевтична композиція містить від близько 0,1 до близько 90мас.% сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну, що має розмір частинок менший ніж близько 1000нм, і від близько 0,1 до 50мас.% поверхневого стабілізатора.

В одному варіанті втілення даного винаходу фармацевтична композиція містить сполуку 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфолін, що має розмір частинок менший ніж близько 400нм, поверхневий стабілізатор, редиспергуючий агент, тверду основу і мастильний агент.

Варіант втілення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, які містять близько 5-60мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну, що має розмір частинок менший ніж близько 1000нм; близько 1-20мас.% поверхневого стабілізатора; близько 0-50мас.% редиспергуючого агента; близько 0-90мас.% твердої основи; і близько 0-5мас.% мастильного агента, де сума всіх інгредієнтів становить 100%.

Наступний варіант втілення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, які містять близько 25-50мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну, що має розмір частинок менший ніж близько 1000нм; близько 5-15мас.% поверхневого стабілізатора; близько 0-50мас.% редиспергуючого агента; близько 10-50мас.% твердої основи; і близько 0-5мас.% мастильного агента, де сума всіх інгредієнтів становить 100%.

Ще один варіант втілення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, які містять близько 5-60мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну, що має розмір частинок менший ніж близько 1000нм; близько 1-

20мас.% гідроксипропілцелюлози; близько 10-50мас.% сахарози; близько 5-80мас.% мікрокристалічної целюлози; і близько 0-5мас.% лаурилсульфату натрію; де сума всіх інгредієнтів становить 100%.

Наступний варіант втілення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, які містять близько 10-50мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну, що має розмір частинок менший ніж близько 1000нм; близько 2-15мас.% гідроксипропілцелюлози; близько 10-50мас.% сахарози; близько 5-60мас.% мікрокристалічної целюлози; і близько 0-2мас.% лаурилсульфату натрію; де сума всіх інгредієнтів становить 100%.

Інший варіант втілення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, які містять близько 20мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну; близько 4мас.% гідроксипропілцелюлози; близько 20мас.% сахарози; близько 55мас.% мікрокристалічної целюлози; і близько 0-1мас.% лаурилсульфату натрію.

Наступний варіант втілення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, які містять близько 30-45мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну; близько 5-10мас.% гідроксипропілцелюлози; близько 30-45мас.% сахарози; близько 15-20мас.% мікрокристалічної целюлози; і близько 0-0,5мас.% лаурилсульфату натрію.

Ще один варіант втілення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, які містять близько 37мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну; близько 7,5мас.% гідроксипропілцелюлози; близько 37мас.% сахарози; близько 18,2мас.% мікрокристалічної целюлози; і близько 0,3мас.% лаурилсульфату натрію.

Інший варіант втілення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, які містять близько 37мас.% 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну; близько 7,4мас.% гідроксипропілцелюлози; близько 37мас.% сахарози; близько 18мас.% мікрокристалічної целюлози; і близько 0,1мас.% лаурилсульфату натрію; і близько 0,2мас.% мікроіонізованого лаурилсульфату натрію.

Конкретний варіант втілення винаходу являє собою фармацевтичну композицію, яка містить близько 80мг 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1H,4H-1,2,4-триазоло)метилморфоліну; близько 16мг гідроксипропілцелюлози; близько 80мг сахарози; близько 39мг кульок мікрокристалічної целюлози; і близько 0,5мг лаурилсульфату натрію.

Конкретний варіант втілення винаходу являє

собою фармацевтичну композицію, яка містить близько 125мг 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну; близько 25мг гідроксипропілцелюлози; близько 125мг сахарози; близько 61мг кульок мікрокристалічної целюлози; і близько 1,1мг лаурилсульфату натрію.

Конкретний варіант втілення винаходу являє собою фармацевтичну композицію, яка містить близько 160мг 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну; близько 32мг гідроксипропілцелюлози; близько 160мг сахарози; близько 78мг кульок мікрокристалічної целюлози; і близько 1мг лаурил сульфату натрію.

Приклади наведені тільки з метою подальшої ілюстрації, і необхідно розуміти, що винахід не обмежується конкретними умовами або деталями даних прикладів. У всьому об'ємі опису будь-яке і всі посилання на доступні документи, включаючи патент США, включені спеціально у вигляді посилання. Також розкриті приклади винаходу по отриманню і застосуванню композицій, описаних в даному описі.

Спосіб отримання композицій в формі наночастинок 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну звичайно включає отримання суспензії, попереднє подрібнення, подрібнення в середовищі, отримання дисперсії обо-

лонки, покриття оболонкою в колонці Wurster, просіювання, змішування і інкапсулювання.

Конкретний процес отримання являє собою наступне:

(а) отримання препарату суспензії шляхом диспергування сполуки 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну і гідроксипропілцелюлози-СН у воді,

(b) попереднє подрібнення суспензії з водою і лаурилсульфатом натрію,

(c) подрібнення в середовищі,

(d) додання води і сахарози для отримання дисперсії оболонки,

(e) фільтрація,

(f) змішування,

(g) покриття оболонкою кульок мікрокристалічної целюлози в Wurster,

(h) просіювання,

(i) перемішування з доданням мікронізованого лаурилсульфату натрію,

(j) розділення речовини, і

(k) інкапсулювання в капсули.

Спосіб, описаний в даному описі, може застосовуватися фахівцем в галузі техніки для отримання композиції в формі наночастинок з різним рівнем доз 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну (наприклад, 25мг, 40мг, 50мг, 80мг, 100мг, 125мг, 150мг, 160мг, 250мг і інш.)

Композиції конкретних композицій капсул лікарського засобу

Компонент	Комп-я (% від заповненої маси)	Комп-я (мг)	Комп-я (мг)	Комп-я(мг)
Маса лікарського засобу	37,05	80,0	125,0	160,0
Гідроксипропілцелюлоза СН	7,41	16,00	25,00	32,00
Лаурилсульфат натрію NF	0,14	0,30	0,48	0,60
Сахароза NF	37,05	80,0	125,0	160,0
Кульки мікрокристалічної целюлози	18,14	39,16	61,21	78,32
Мікронізований лаурилсульфат натрію	0,21	0,45	0,67	0,90
Маса наповненої капсули	-	215,9	337,4	431,8

Суспензію 35кг (29мас.%) частинок лікарського засобу 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфолін отримують у водному розчині гідроксипропілцелюлози-СН в 150л резервуарі із захисним кожухом, забезпеченому турбіною з нахилом лопатей 45°. Суміш нагрівають до приблизно 70°C і заздалегідь подрібнюють при такій температурі за допомогою струминного млина IkaWorks для отримання частинок, що мають середній розмір менший ніж 60мкм і D90 менше ніж 150мкм. Заздалегідь подрібнену суспензію охолоджують до приблизно 5°C. Водний розчин лаурилсульфату натрію (ЛСН) додають до заздалегідь подрібненої суспензії. Потім суспендований сухий залишок мікронізують з використанням 10л млина, наповненого полістироловим середовищем, для отримання колоїдної дисперсії, що складається з приблизно в середньому 138нм части-

нок. Отриману колоїдну дисперсію потім вивантажують і зберігають при 5°C.

Водний розчин сахарози отримують з використанням турбінного імелера з нахилом лопатей 45° в 60л резервуарі.

Кількість розчину сахарози, яка забезпечує теоретичне співвідношення по масі 1:1 сахарози і 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну, змішують з колоїдною дисперсією з використанням змішувача Lightnin з турбіною з нахилом лопатей 45° в двох барабанах з нержавіючої сталі для отримання 20мас.% колоїдної дисперсії лікарського засобу для покриття оболонкою. Дисперсії для покриття оболонкою отримують з використанням двох подрібнених порцій (стадії 1-5), які потім фільтрують через проточний 30мкм поліпропіленовий фільтр. Стадію фільтрування проводять для видалення будь-яких потенційно подрібнених середовищ, що утворю-

ються під час стадії подрібнення в середовищі. Потім дисперсії оболонки з двох подрібнених порцій змішують в 347л резервуарі із застосуванням змішувача Lightnin з 3-лопатеvim весловим гвинтом для отримання однорідної колоїдної дисперсії для покриття оболонкою.

Дисперсію для покриття оболонкою розпилюють на кульки з субстрату мікрокристалічної целюлози (целфери) з формуванням цільової маси 450мас.% із застосуванням 24-дюймової Glatt Wurster колонки для покриття оболонкою. Кульки лікарського засобу, покриті оболонкою, просівають через номінальне 864мкм і 1532мкм сито для просіювання із застосуванням 30-дюймового сітчастого фільтра Sweco для видалення утвореного пилу (<864мкм) і агрегатів (>1532мкм), відповідно, які можуть утворюватися під час процесу покриття оболонкою. Кульки лікарського засобу, покриті оболонкою, між приблизно 864мкм і приблизно 1532мкм, змішують з подрібненим в струминному млині з лаурилсульфатом натрію використовуючи 300л змішувач Bohle. Змішані кульки, покриті оболонкою, із змішувача виділяють в групи або підгрупи за бажанням.

Підгрупами змішаних кульок наповнюють тверді желатинові капсули до цільової ваги для отримання капсул з дозою 125мг. Цільова наповнена вага основана на аналізі вимірювань. Інкапсулювання проводять із застосуванням пристрою для заповнення капсул Bosch GKF 1500, забезпеченого лінією подачі кульок і 10мм дозуючою камерою, встановленою на розмір капсули #1. Лікарські форми 25мг, 40мг, 50мг, 80мг, 100мг, 150мг, 160мг і 250мг отримують подібним чином, але з використанням різного розміру і наповненої ваги капсули.

Отримання і попереднє подрібнення суспензії: Вміщують 77,61кг води USP при кімнатній температурі в 150л резервуар. При обертанні турбіни з нахилом лопатей 45° приблизно при 175об./хв. повільно додають 7,000кг гідроксипропілцелюлози-СН (ГПЦ-СН) в резервуар. Забезпечують, щоб на поверхні рідини підтримувалися завихрення під час додання ГПЦ-СН шляхом збільшення швидкості мішалки при необхідності. Продовжують перемішування протягом 90 хвилин після додання ГПЦ-СН для забезпечення розчинення ГПЦ-СН у воді. При обертанні турбіни з нахилом лопатей 45° при

приблизно 200об./хв., повільно додають 35,00кг 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну в резервуар. Забезпечують, щоб на поверхні рідини підтримувалися завихрення під час додання сполуки шляхом збільшення швидкості мішалки при необхідності. Перемішують суспензію протягом 30 хвилин при швидкості приблизно 200об./хв. Починають попереднє подрібнення суспензії шляхом пропускання суспензії через млин IkaWorks для попереднього подрібнення. Вимірюють розмір частинок лікарського засобу під час попереднього подрібнення. Починають охолоджувати суспензію до 5°C. Швидкість перемішування підтримується для забезпечення того, щоб поверхня рідини не утворювала завихрень, при цьому забезпечують адекватне перемішування в резервуарі (тобто рух рідини біля стінки резервуара).

Після того, як суспензія досягає менше ніж 30°C, попереднє подрібнення зупиняють. Отримують розчин лаурилсульфату натрію (ЛСН) вміщуючи 948,5г води USP при кімнатній температурі в контейнер з нержавіючої сталі зі змішувачем Lightnin, що обертається при швидкості приблизно 400об./хв. Повільно додають 135,5г ЛСН у воду, що перемішується USP, і перемішують протягом 15 хвилин. Повільно додають розчин ЛСН до 5°C суспензії в резервуарі з мішалкою резервуара, що обертається при швидкості приблизно 200об./хв., і перемішують протягом 15 хвилин.

Подрібнення в середовищі: Забезпечують, щоб вміщений фільтр млина був забезпечений 150мкм ситом. Додають 5,60кг (приблизно 87,5% завантаження середовища) полімерного середовища в млин. Починають подрібнення в середовищі шляхом циркулювання суспензії через млин і початку обертання мішалки млина LMZ-10. Проводять подрібнення зі значеннями швидкості потоку, лінійними відносинами швидкості потоку суспензії, швидкостями мішалки млина і лінійними відносинами швидкості мішалки млина головним чином як описано нижче. Підтримують суспензію/дисперсію в резервуарі при 5°C і швидкості мішалки 200об./хв. під час початкового запуску подрібнення в середовищі. Параметри подрібнення в середовищі:

Стадія	Параметри	Установка
Заповнення	Швидкість потоку заповнення, л/хв.	0-3
	Об'єм заповнення, літри	0-3
Запуск	Швидкість потоку запуску, л/хв.	0-3
	Лінійне відношення швидкості потоку запуску, л/хв./хв.	0-2
	Лінійне відношення швидкості потоку стійкого стану, л/хв./хв.	0-2
	Початковий об'єм подрібнення	0-1200
	Швидкість мішалки запуску, об./хв.	500-1300
Стійкий стан	Проміжна швидкість мішалки, об./хв.	500-1300
	Лінійне відношення мішалки 1, об./хв./хв.	0-1300
	Швидкість потоку стійкого стану, л/хв.	0-20
	Остаточна швидкість мішалки, об./хв.	500-1300
	Лінійне відношення мішалки 2, об./хв./хв.	0-1300

Вимірюють розмір частинок лікарського засобу під час подрібнення в середовищі. Цільовим розподілом розміру частинок є середнє з усередненого трьох різних зразків менше ніж 138нм, середнє кожного з трьох зразків, менше ніж 144нм, середнє Д90 трьох зразків менше ніж 216нм, Д90 кожного з трьох зразків менше ніж 228нм. Зупиняють подрібнення в середовищі (шляхом вимкнення обертання мішалки млина і циркуляції дисперсії) тільки після підтвердження зменшення розміру частинок до вищезгаданого цільового розподілу. Розділяють колоїдну дисперсію в два барабани з нержавіючої сталі, закупорюють барабани і зберігають їх при 5°C.

Розчин сахарози і колоїдна дисперсія для покриття оболонкою: Для кожної порції колоїдної дисперсії, кількість сахарози і води USP, необхідна для отримання розчину сахарози, залежить від дослідження і кількості колоїдної дисперсії, подрібнення, що отримується в процесі. Цільова концентрація лікарського засобу в дисперсії для покриття оболонкою становить 20мас.% з теоретичним масовим співвідношенням сахарози до 2-(R)-(1-(R)-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етокси)-3-(S)-(4-фтор)феніл-4-(3-(5-оксо-1Н,4Н-1,2,4-триазоло)метилморфоліну 1:1. Визначення кількості сахарози і води USP, необхідної для отримання розчину сахарози (для кожної порції) ґрунтується на: Лікарський засіб (кг) в порції = (колоїдна дисперсія в кг)*(оцінка лікарського засобу в мг лікарського засобу/мг дисперсії); Сахароза (кг), що потрібна, для кожної порції = кількість лікарського засобу вище; Дисперсія, що теоретично отримується для покриття оболонкою (кг) = (5)*кількість лікарського засобу вище; Вода (кг) для отримання розчину сахарози = теоретична дисперсія для покриття оболонкою - зібрана колоїдна дисперсія - необхідна сахароза; Теоретичний розчин сахарози (кг) - сахароза + вода. Оскільки кожна порція колоїдної дисперсії може бути розділена в барабани, розчин сахарози, необхідний для кожного барабана оснований на фактичній колоїдній дисперсії, присутній в кожному барабані (як описано вище). Крім того, отримують надлишок розчину сахарози для кожного барабана.

Вміщують певну кількість води USP в 60л резервуар. При обертанні турбіни з нахилом лопатей 45° і швидкістю приблизно 75об./хв., повільно додають певну кількість сахарози в 60л резервуар. Продовжують перемішування протягом 90 хвилин після додавання сахарози для забезпечення розчинення сахарози у воді. Виймають барабан з колоїдною дисперсією з холодильного зберігання. Починають перемішування колоїдної дисперсії із застосуванням змішувача Lightnin. Зливають кількість розчину сахарози, необхідну для колоїдної дисперсії в контейнер з нержавіючої сталі. Виливають даний розчин сахарози повільно в барабан при безперервному перемішуванні і перемішують протягом 60 хвилин. Переносять дисперсію для покриття оболонкою з барабана в інший нержавіючий барабан через проточний приблизно 5фут² 30мм поліпропіленовий капсульний фільтр. Закупорюють барабан, що містить відфільтровану дисперсію для покриття оболонкою, і зберігають при

5°C до використання для покриття оболонкою.

Покриття оболонкою в колонці Wurster: У вакуумі завантажують 23,6кг кульок або целфер в 24-дюймову колонку для покриття оболонкою, забезпечену основними платами B�, 1,5 мм насадкою Schlick, 100 комірковим ситом на основних платах, 69-комірковим випускним фільтром, високошвидкісною втулкою, вставною виступаючою частиною, 40мм розділювальною прокладкою і двома 14 датчиками в кільці. Починають нагрівання целфер при швидкості вхідного потоку повітря 900scfm (фут³/м), при температурі 80°C і точці роси при 12°C. Підтримують розпилювальний потік повітря при 5scfm (фут³/м) протягом періоду нагрівання. Починають покриття оболонкою розпиленням з швидкістю потоку повітря 25scfm (фут³/м), коли температура підкладки перевищує 70°C. Підтримують вхідну швидкість потоку повітря між 500 і 2500scfm (фут³/м) і профілями інтенсивності розпилення між 200 і 900г/хв. протягом періоду покриття оболонкою. Зупиняють розпилення, коли відповідна дисперсія для покриття оболонкою розпилена. Зменшують потік розпилювача до 5scfm (фут³/м) і висушують покриті оболонкою кульки протягом 5 хвилин із застосуванням вхідного технологічного потоку при 80°C, 900scfm (фут³/м) і точкою роси 12°C. Після 5 хвилин висушування починають охолодження шляхом зменшення температури швидкості потоку технологічного повітря до 25°C. Зупиняють потік повітря, коли температура підкладки досягає менше ніж 45°C. Вивантажують покриті оболонкою кульки в тканинний (текстильний) барабан, облицьований подвійними поліетиленовими оболонками.

Просіювання: Встановлюють 30-дюймовий просіювальний змішувач Sweco з ситом 864мкм під ситом 1532мкм. При вібрації змішувача вручну наспаяють всі покриті оболонкою кульки повільно на сито 1532мкм. Збирають покриті оболонкою кульки менше ніж 864мкм, між 864мкм і 1532мкм і більше 1532мкм окремо в тканинній (текстильній) барабані, облицьованій подвійними поліетиленовими оболонками. Закупорюють барабан і зберігають до подальшої обробки.

Змішування: Завантажують покриті оболонкою кульки (між 864мкм і 1532мкм) в 300л змішувач Bonieg. Просівають 260г мікронізованого/перемеленого в струминному млині лаурилсульфату натрію (ЛСН) через сито з 60 комірками на поверхню покритих оболонкою кульок в змішувачі. (ЛСН мікронізований для мінімізації його відділення від покритих оболонкою кульок). Змішують покриті оболонкою кульки з мікронізованим лаурилсульфатом натрію шляхом обертання змішувача при швидкості 6 об./хв. протягом 15 хвилин. Розділяють змішані кульки на шість підгруп по 41,5кг, 27,0кг, 22,0кг, 13,5кг, 13,0кг, і залишок (приблизно 13,0кг) в шість текстильних (тканинних) барабанів, облицьованих подвійними поліетиленовими оболонками. Зберігають змішані кульки до подальшої обробки.

Інкапсулювання: Встановлюють інкапсулятор Bosch GKF 1500 із завантажувальним пристроєм кульок і 10мм дозувальною камерою для певного розміру капсули. Встановлюють швидкість інкап-

сулятора на 75 пунктів на хвилину. Завантажують капсули у лійку для капсул. Завантажують змішані кульки у лійку завантажувального пристрою. Визначають цільову наповнену вагу на основі оцінки змішаних покритих оболонкою кульок і цільової ваги наповненої капсули. Починають інкапсулювання після установки об'єму камери для досягнення цільової ваги наповненої капсули при швидкості інкапсулятора 75 пунктів на хвилину. Підтримують цільову вагу наповненої капсули в рамках вищезазначених верхніх і нижніх меж. Якщо необхідно, встановлюють об'єм камери для підтримки бажаної цільової ваги. Розвантажують наповнені капсули в текстильні (тканинні) барабани, облицьовані подвійними поліетиленовими оболонками. Зберігають продукт в капсулах до того, як їх використовують для упаковки.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть вводитися людям і тваринам будь-яким фармацевтично прийнятним способом, таким як пероральний, легеневий, ректальний, парентеральний (внутрішньовенно, внутрішньом'язово, або підшкірно), інтрацистернальний, інтравагінальний, інтраперитонеальний, місцевий (порошки, мазі або краплі) або у вигляді захічного або назального спрею.

Для отримання твердих композицій, таких як таблетки, композицію в формі наночастинок змішують з фармацевтичним носієм, наприклад, звичайними таблетувальними інгредієнтами, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, фосфат дикальцію або камеді, і іншими фармацевтичними розріджувачами, наприклад водою, для утворення твердої заздалегідь створеної композиції, що містить гомогенну суміш сполуки згідно з даним винаходом або її нетоксичну фармацевтично прийнятну сіль. Відносно таких заздалегідь створених композицій, як гомогенних, це означає, що активний інгредієнт диспергований рівномірно по всій композиції так, щоб композиція могла бути легко поділена на однаково ефективні стандартні лікарські форми, такі як таблетки, пілюлі і капсули. Таку тверду заздалегідь створену композицію потім поділяють на стандартні лікарські форми типу, описаного вище, що містять від 0,1 до близько 500мг активного інгредієнта згідно з даним винаходом. Таблетки або пілюлі нової композиції можуть бути покриті оболонкою або іншим чином перетворені для отримання лікарської форми, що має перевагу пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пілюля може містити внутрішній дозований і зовнішній дозований компоненти, останній в формі оболонки першого. Два компоненти можуть бути розділені кишково-розчинним шаром, який служить для запобігання розкладанню в шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту пройти інтактним в дванадцятипалу кишку або мати відстрочене вивільнення. Безліч речовин може бути використано для таких кишкових шарів або оболонок, такі речовини включають деяку кількість полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими речовинами як шелак, целюловий спирт і ацетат целюлози.

Для лікування клінічних станів і захворювань, зазначених вище, композиції згідно з даним винахо-

дом можуть бути введені перорально, місцево, парентерально, шляхом інгаляції спрею або ректально в стандартних лікарських формах, що містять звичайні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, допоміжні речовини і розчинники. Термін "парентеральний", який застосовується в даному описі, включає методики підшкірних ін'єкцій, внутрішньовенних, внутрішньом'язових, інтрастернальних ін'єкцій або інфузій.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом є застосовними в запобіганні і лікуванні широкої множини клінічних станів у суб'єкта, які характеризуються наявністю надлишку активності тахікініну, зокрема, субстанції Р. Так, наприклад, надлишок активності тахікініну і зокрема субстанції Р, залучений у множину захворювань центральної нервової системи. Такі розлади включають розлади настрою, такі як депресія або особливо, депресивні розлади, наприклад, один епізод або рецидивні великі депресивні розлади і дистимічні розлади, або біполярні розлади, наприклад, біполярний розлад I, біполярний розлад II і циклотимічний розлад; тривожні розлади, такі як панічний розлад з або без агорафобії, агорафобія без історії панічного розладу, конкретні фобії, наприклад, конкретні фобії тварин, соціальні фобії, обсесивно-компульсивні розлади, стресові розлади, включаючи посттравматичний стресовий розлад і розлад гострого стресу, і генералізовані тривожні розлади; шизофренія і інші психотичні розлади, наприклад, шизофреноподібні розлади, шизоафективні розлади, маревні розлади, короткочасні психотичні розлади, розділені психотичні розлади і психотичні розлади з ілюзіями або галюцинаціями; делірій, деменція і амnestичні і інші когнітивні або нейродегенеративні розлади, такі як хвороба Альцгеймера, сенільна деменція, деменція типу Альцгеймера, судинна деменція і інші деменції, наприклад, через ВІЛ-інфекцію, травму голови, хвороби Паркінсона, хвороби Гентінгтона, хвороби Піка, хвороби Крейтцфельда-Якоба або через множинну етіологію; хвороба Паркінсона і інші екстрапірамідні рухові розлади, такі як лікарсько-індуковані рухові розлади, наприклад, індукований нейролептиками паркінсонізм, нейролептичний зловиясний синдром, нейролептик-індукована гостра дистонія, нейролептик-індукована гостра акатизія, нейролептик-індукована пізня дискінезія і лікарсько-індукований постуральний тремор; пов'язані з речовинами розлади, що розвиваються через прийом алкоголю, амфетамінів (або амфетаміноподібних речовин), кофеїну, марихуани, кокаїну, галюциногенів, інгаляційних речовин і аерозольних газів-витискувачів, нікотину, опіоїдів, похідних фенілгліцидину, седативних, снотворних і анксіолітиків, такі пов'язані з речовинами розлади включають залежність і зловживання, інтоксикацію, припинення прийому, інтоксикаційний делірій, делірій при припиненні прийому, персистентну деменцію, психотичні розлади, розлади настрою, тривожні розлади, сексуальну дисфункцію і розлади сну; епілепсію; синдром Дауна; демієлінізуючі захворювання, такі як РС і БАС і інші нейропатологічні розлади, такі як периферична нейропатія, наприклад, діабетична і індукована хіміотерапією нейропатія, і постгерпетична невралгія, невралгія трійничкового нерва,

сегментарна або міжреберна невралгія і інші невралгії; і судинні захворювання головного мозку через гостре або хронічне цереброваскулярне пошкодження, таке як інфаркт головного мозку, субарахноїдальний крововилив або набряк головного мозку.

Активність тахікініну і зокрема субстанції Р також залучена в ноцицепцію і біль. Отже, композиції згідно з даним винаходом є корисними в запобіганні або лікуванні захворювань і станів, при яких переважає біль, включаючи пошкодження м'яких тканин і периферичні, такі як гостра травма, біль в хребті, міофасціальний больовий синдром, головний біль, біль при епізіотомії і опіках; глибокий і вісцеральний біль, такий як біль в серці, біль в м'язах, біль в оці, щелепно-лицьовий біль, наприклад, зубний біль, біль в животі, гінекологічний біль, наприклад, дисменорея і родовий біль; біль, пов'язаний з пошкодженням нервів і корінців, такий як біль, пов'язаний з периферичними нервовими розладами, наприклад, ущемлення нерва і відрив плечового сплетіння, ампутація, периферичні нейропатії, тригемінальна невралгія, атипичний лицьовий біль, пошкодження нервових корінців і арахноїдит; біль, пов'язаний з карциномою, що часто визначається як раковий біль; біль в центральній нервовій системі, такий як біль через пошкодження спинного мозку або стовбур головного мозку; біль в попереку; ішіас; анкілозуючий спондиліт, подагра; і біль в шрами.

Антагоністи тахікініну і зокрема субстанції Р також можуть бути корисними при лікуванні респіраторних захворювань, особливо таких, які пов'язані з надмірною секрецією слизу, таких як хронічні обструктивні захворювання дихальних шляхів, бронхопневмонія, хронічний бронхіт, кистозний фіброз і астма, респіраторний дистрес-синдром дорослих і бронхоспазм; запальні захворювання, такі як запальні захворювання кишечника, псоріаз, фіброзит, остеоартрит, ревматоїдний артрит, свербіж і опіки; алергії, такі як екзема і риніт; розлади гіперчутливості, такі як дерматит при контакт з сумахом що вкоріняється, офтальмологічні захворювання, такі як кон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт і подібні; офтальмологічні стани, пов'язані з проліферацією клітин, такі як проліферативна вітреоретинопатія; шкірні захворювання, такі як контактний дерматит, атонічний дерматит, кропивниця і інші екземоподібні дерматити.

Антагоністи тахікініну і зокрема субстанції Р також можуть бути корисними при лікуванні новоутворень, включаючи пухлини молочної залози, нейроангіобластоми і дрібноклітинні карциноми, такі як дрібноклітинний рак легенів.

Антагоністи тахікініну і зокрема субстанції Р також можуть бути корисними при лікуванні шлунково-кишкових (ШК) розладів, включаючи запальні розлади і захворювання ШК тракту, такі як гастрит, гастродуоденальні виразки, карциноми шлунка, лімфоми шлунка, розлади, пов'язані з нейрональним контролем внутрішніх органів, виразковий коліт, хвороба Крона, синдром подразненого кишечника і блювання, включаючи гостре, відкладене або передчасне блювання, таке як блювання, індуковане хіміотерапією, опроміненням, токсинами, вірусними або бактерійними інфекціями, вагіт-

ністю, вестибулярними розладами, наприклад, морською хворобою, вертиго, запамороченням і хворобою Мен'єра, хірургічним втручанням, мігренню, коливаннями внутрішньочерепного тиску, шлунково-стравохідною рефлюксною хворобою, надлишковим вживанням їжі або напоїв, гострим животом, відрижкою або регургітацією, печією, наприклад, епізодичною, нічною або індукованою прийомом їжі печією і диспепсією.

Антагоністи тахікініну і зокрема субстанції Р також можуть бути корисними при лікуванні множини інших станів, включаючи пов'язані зі стресом соматичні розлади; симпатичну рефлекторну дистрофію, таку як лопатково-плечовий синдром; несприятливі імунологічні реакції, такі як відторгнення трансплантованих тканин і розлади, пов'язані з імунним посиленням або пригніченням, такі як системний червоний вовчак; просочення плазми, що виникає при хіміотерапії цитокінами, розлади функції сечового міхура, такі як цистит, гіперрефлексія детрузора сечового міхура і нетримання сечі; фіброзуючі і колагенові захворювання, такі як склеродермія і еозинофільний фасціоїдоз; розлади кровотоку, викликані вазодилатуючими або вазоспастичними захворюваннями, такими як стенокардія, судинний головний біль, мігрень і хвороба Рейно; і біль або ноцицепція, що відноситься до або пов'язана з будь-якими вищезазначеними станами, особливо, передача болю при мігрені.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом також є цінними при лікуванні комбінацій вищезгаданих станів, зокрема, при лікуванні об'єданого післяопераційного болю і післяопераційної нудоти і блювання.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом є особливо застосовними при лікуванні блювання, включаючи гостре, відкладене і передчасне блювання, таке як блювання, індуковане хіміотерапією, опроміненням, токсинами, вагітністю, вестибулярними розладами, морською хворобою, хірургічним втручанням, мігренню і коливаннями внутрішньочерепного тиску. Особливо, фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом є корисними при лікуванні блювання, індукованого антинеопластичними (цитотоксичними агентами), включаючи такі, що звичайно застосовуються в хіміотерапії раку, і блювання, індукованого іншими фармакологічними агентами, наприклад, роліпрамом.

Приклади таких хіміотерапевтичних агентів включають алкілюючі агенти, наприклад, сполуки етиленіміну, алкіловані сульфонати і інші сполуки з алкілюючою дією, такі як нітрозосечовина, цисплатин і дакарбазин; мітотичні інгібітори, наприклад, алкалоїди Вінка і похідні подофіллотоксину; і цитотоксичні антибіотики. Хіміотерапевтичні агенти, що звичайно застосовуються, включають цисплатин, дакарбазин (DTIC), диктиноміцин, мехлоретамін, стрептозоцин, циклофосфамід, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), доксорубіцин (адріаміцин), даунорубіцин, прокарбазин, мітоміцин, цитарабін, етопозид, метотрекат, 5-фторурацил, вінбластин, вінкрестин, блеоміцин і хлорамбуцил.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом також є корисними при лікуванні блюван-

ня, індукованого променевою терапією, такою як при лікуванні раку; і при лікуванні післяопераційної нудоти і блювання.

Необхідно брати до уваги ту, що сполуки згідно з даним винаходом можуть бути присутніми разом з іншими терапевтичними агентами, у вигляді об'єднаного препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування для полегшення блювання або постопераційної нудоти і блювання.

Наступний аспект даного винаходу включає сполуки згідно з даним винаходом в комбінації з антагоністами 5-HT₃, такими як ондансетрон, гранісетрон або тропісетрон, або іншими протиблювотними лікарськими препаратами, наприклад, антагоністами допаміну, такими як метоклопрамід або домперидон, або агоністами рецептора GABA_B, такими як баклофен. Додатково фармацевтична композиція згідно з даним винаходом, окремо або в комбінації з одним або більше протиблювотними терапевтичними агентами, можуть бути введені в комбінації з протизапальними кортикостероїдами, такими як дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, триамцинолону ацетонід, флунизолід, будесонід або іншими. Дексаметазон (DecadronTM) є особливо переважним. Крім того, фармацевтична композиція згідно з даним винаходом може бути введена в комбінації з хіміотерапевтичним агентом, таким як алкілюючий агент, антиметаболіт, мітотичний інгібітор або цитотоксичний антибіотик, як описано вище. Взагалі, доступні в цей час лікарські форми відомих терапевтичних агентів є прийнятними для застосування в таких композиціях.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом також є особливо корисними при лікуванні болю або ноцицепції і/або запалення і розладів, пов'язаних з цим, такими як, наприклад, нейропатія, така як діабетична і нейропатія, індукована хіміотерапією, постгерпетична і інші невралгії, астма, остеоартрит, ревматоїдний артрит і головний біль, включаючи мігрень, гострий або хронічний головний біль натягнення, кластерний головний біль, скронево-щелепний біль і біль у верхньощелепних пазухах.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом є також особливо застосовними при лікуванні депресії, включаючи депресивні розлади, наприклад, один епізод або рецидивні великі депресивні розлади, і дистимічні розлади, депресивний невроз і невротичну депресію; меланхолійної депресії, включаючи анорексію, втрату ваги, порушення сну і ранній ранковий підйом, і психомоторну загальмованість; атипової депресії (або реактивної депресії) включаючи підвищений апетит, підвищену сонливість, психомоторне збудження або роздратованість, тривогу і фобії; сезонних афективних розладів; або біполярних розладів або маніакально-депресивних, наприклад, таких як біполярний розлад I, біполярний розлад II і циклотимічний розлад.

Наступний аспект даного винаходу включає застосування фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для досягнення хронобіологічного (зміщення фаз циркадного ритму) ефекту і полегшення розладів циркадного ритму у пацієнта.

Даний винахід, крім того, відноситься до застосування фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для блокування ефектів зміщення фаз світла у пацієнта.

Даний винахід, крім того, відноситься до застосування фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для посилення або поліпшення якості сну, зокрема, шляхом збільшення ефективності сну і відновлення здатності сну, також як і для запобігання і лікування розладів сну і порушень сну у пацієнта.

У переважному варіанті втілення даний винахід забезпечує спосіб для випередження по фазі або затримки по фазі в циркадному ритмі у суб'єкта, який включає введення пацієнту відповідної кількості фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід, крім того, відноситься до застосування фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для посилення або поліпшення якості сну, також як і для запобігання і лікування розладів сну і порушень сну у пацієнта. Зокрема, даний винахід відноситься до способу посилення або поліпшення якості сну шляхом збільшення ефективності сну і відновлення здатності сну. Крім того, даний винахід забезпечує спосіб для запобігання і лікування розладів сну і порушень сну у пацієнта, який включає введення фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. Даний винахід є застосовним для лікування розладів сну, включаючи Розлади Початку і Підтримки Сну (інсомнії) ("DIMS"), яка може виникати через психофізіологічні причини, як наслідок психіатричних розладів (що особливо відносяться до тривоги), від застосування і зловживання лікарських засобів і алкоголю (особливо під час припинення прийому), DIMS з появою у дитинстві, нічний міоклонус і синдром неспокійних ніг, і неконкретні порушення БС (REM), що спостерігається при старінні, включаючи безсоння і фіброміалгію.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть бути введені пацієнтам (тваринам або людям), потребуючим такого лікування, в дозах, які забезпечують оптимальну фармацевтичну ефективність. Необхідно брати до уваги, що доза, необхідна для використання в будь-якому окремому застосуванні, варіюється в залежності від стану пацієнта, не тільки від окремої фармацевтичної композиції або вибраної композиції, але також від шляху введення, природи стану, який лікують, віку і стану пацієнта, супутнього лікування або спеціальних дієт, яких дотримується пацієнт, і інших чинників, які відомі фахівцям в галузі техніки, з відповідною дозою, зрештою, яка є вибором лікаря.

У лікуванні станів, пов'язаних з надлишком тахікінінів, відповідний рівень доз складає від близько 0,001 до 50мг/кг на день, зокрема близько 0,01 до близько 25мг/кг, наприклад, від близько 0,05 до близько 10мг/кг на день.

Наприклад, при лікуванні станів, які включають нейротрансмісію відчуття болю, відповідний рівень доз складає від близько 0,001 до близько 25мг/кг на день, переважно від близько 0,005 до 10мг/кг на день, і особливо від близько 0,005 до близько

5мг/кг на день. Фармацевтичні композиції можуть бути введені в режимі 1-4 рази на день, переважно один або три рази на день.

При лікуванні блювання відповідний рівень доз складає від близько 0,001 до 10мг/кг на день, переважно від близько 0,005 до 5мг/кг на день, і особливо від близько 0,01 до 3мг/кг на день. Наприклад, фармацевтичні композиції можуть бути введені в режимі 1-4 рази на день, переважно один або два рази на день з рівнем дози 25мг, 40мг, 80мг, 100мг, 125мг, 150мг, 160мг, 250мг і інш.

При лікуванні психотичних розладів відповідний рівень доз складає від близько 0,001 до 10мг/кг на день, переважно від близько 0,005 до 5мг/кг на день, і особливо від 0,01 до близько 3мг/кг на день. Фармацевтичні композиції можуть бути введені в режимі 1-4 рази на день, переважно один або два рази на день. Наприклад, фармацевтичні композиції можуть бути введені в режимі 1-4 рази на день, переважно один або два рази на день з рівнем дози 25мг, 40мг, 80мг, 100мг, 125мг, 150мг, 160мг, 250мг і інш.

Даний винахід, крім того, відноситься до фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для застосування в терапії. У відповідності до наступного або альтернативного аспекту, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для застосування у виробництві лікарського препарату для лікування психологічних розладів, пов'язаних з надлишком тахікінінів, особливо субстанції Р. Даний винахід також відноситься до способу лікування або запобігання психологічним розладам, пов'язаним з надлишком тахікінінів, особливо субстанції Р, даний спосіб включає введення пацієнту, потребуючому цього, кількості фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом, яка зменшує тахікінін.

У відповідності до наступного аспекту даного винаходу, може бути бажаним лікування будь-яких вищезгаданих станів комбінацією фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом і одного або більше інших фармакологічно активних агентів, відповідних для лікування специфічного стану. Фармацевтична композиція згідно з даним винаходом і інший фармацевтично активний агент(и) можуть бути введені пацієнту одночасно, послідовно або в комбінації. Наприклад, дана фармацевтична композиція може використовуватися безпосередньо в комбінації з іншим активним агентом(ами), або вона може вводитися до, одночасно або після введення іншого активного агента(ов). Взагалі, в цей час доступні лікарські форми відомих терапевтичних агентів для застосування в таких комбінаціях є застосовними.

Наприклад, фармацевтична композиція згідно з даним винаходом може бути присутньою разом з іншим терапевтичним агентом у вигляді об'єднаного препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування для полегшення блювання. Такі об'єднані препарати можуть бути, наприклад, в формі здвоєної упаковки. Переважна комбінація включає фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом з хіміотерапевтичним агентом, таким як алкілюючий агент, антиметаболіт, мітотичний інгібітор, або цитотоксичний антибіотик, як описано вище.

Для запобігання або лікування блювання, фармацевтична композиція згідно з даним винаходом може додатково містити інші протиблювотні агенти, особливо антагоністи рецептора 5HT₃, такі як ондансетрон, гранісетрон, тропісетрон і затисетрон, або агоністи рецептору GABA_B, таких як баклофен. Також для запобігання або лікування мігрени фармацевтична композиція згідно з даним винаходом може, крім того, містити інші агенти, що застосовуються при мігрени, такі як ерготаміни або агоністи 5HT₁, особливо суматриптан.

Необхідно брати до уваги, що для лікування або запобігання мігрени, фармацевтична композиція згідно з даним винаходом може, крім того, містити протизапальний або знеболюючий агент, такий як агоніст опіатних рецепторів, інгібітор ліпоксигенази, такий як інгібітор 5-ліпоксигенази, інгібітор циклооксигенази, такий як інгібітор циклооксигенази-2, інгібітор інтерлейкіну, такий як інгібітор інтерлейкіну 1, антагоніст НМДА, інгібітор оксиду азоту або інгібітор синтезу оксиду азоту, нестероїдний протизапальний агент або протизапальний агент, що пригнічує цитокини, наприклад, з фармацевтичною композицією, такою як ацетамінофен, аспірин, кодеїн, фентаніл, ібупрофен, індометацин, кеторолак, морфін, напроксен, фенацетин, піроксикам, стероїдні знеболювальні, суфентаніл, сунліндак, тенідап і подібні. Подібним чином, поточні фармацевтичні композиції можуть, крім того, містити беззаспокійливі; стимулятори, такі як кофеїн, антагоніст H₂, симетикон, гідроксид алюмінію або магнію; протинабряковий засіб, такий як фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдофедрин, оксиметазолін, ефінефрин, нафазолін, ксилометазолін, пропілгекседрин або леводезоксифедрин; протикашльові, такі як кодеїн, гідрокодон, карбеттапентан або декстраметорфан; діуретик; і седативні або неседативні антигістамінні.

У наступному або альтернативному аспекті даного винаходу, пропонується продукт, що містить фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом і анальгетик, у вигляді об'єднаного препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні або запобіганні болю або ноцицепції.

Необхідно брати до уваги, що для лікування депресії або тривоги фармацевтична композиція згідно з даним винаходом може, крім того, містити інші антидепресанти або протитривожні агенти.

Відповідні класи антидепресантів включають інгібітори зворотного захоплення норадреналіну, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (I33C (SSRI)), інгібітори моноаміноксидази (IMAO (MAOI)), зворотні інгібітори моноаміноксидази (3IMAO (RIMA)), інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (I33CH (SNRI)), антагоністи кортикотропін-рилізінг фактора (КРФ), антагоністи α -адренорецептора і атипів антидепресанти. Відповідні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну включають третинні аміні трициклічні і вторинні аміні трициклічні похідні. Відповідні приклади третинних амініх трициклічних похідних включають: амітриптилін, кломіпрамін, доксерін, іміпрамін і триміпрамін, і їх фармацевтично прийнятні солі. Відповідні приклади

вторинних аміних трициклічних похідних включають: амоксапін, дезипрамін, мапротилін, нортриптілін і протриптілін і їх фармацевтично прийнятні солі. Відповідні селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну включають: флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, сетралін і їх фармацевтично прийнятні солі. Відповідні інгібітори моноаміноксидази включають: ізокарбоксамід, фенелзін, транілципромін і селегілін і їх фармацевтично прийнятні солі. Відповідні зворотні інгібітори міноаміноксидази включають: моклобемід і його фармацевтично прийнятні солі. Відповідні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну для застосування в даному винаході включають: венлафаксин і його фармацевтично прийнятні солі. Відповідні атипичні антидепресанти включають: бупропіон, літій, нефазодон, тразодон і вілоксазін, і їх фармацевтично прийнятні солі. Відповідні класи протитривожних агентів включають бензодіазепіни і агоністи або антагоністи 5-HT_{1A}, особливо часткові агоністи 5-HT_{1A} і антагоністи кортикотропін вивільняючого фактора (КРФ). Відповідні бензодіазепіни включають: альпразолам, хлордіазепоксид, клоназепам, хлоразепат, діазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам і празепам і їх фармацевтично прийнятні солі. Відповідні агоністи або антагоністи рецептора 5-HT_{1A} включають, зокрема, часткові агоністи рецептора 5-HT_{1A} буспірон, флезиноксан, гепірон і іпсапірон і їх фармацевтично прийнятні солі.

Отже, в наступному аспекті даного винаходу забезпечується фармацевтична композиція, що містить композицію в формі наночастинок згідно з даним винаходом і антидепресант або протитривожний агент, разом з, щонайменше, одним фармацевтично прийнятним носієм або допоміжною речовиною.

У наступному або альтернативному аспекті даного винаходу пропонується продукт, що містить композицію в формі наночастинок згідно з даним винаходом і антидепресант або протитривожний агент у вигляді об'єднаного препарату для одночасного, окремого або послідовного застосування

для лікування або запобігання депресії і/або тривоги.

Необхідно брати до уваги, що для лікування або запобігання харчовим розладам, включаючи ожиріння, нервову булімію і компульсивні харчові розлади, фармацевтична композиція згідно з даним винаходом може, крім того, містити інші аноректичні агенти.

Необхідно брати до уваги, що коли застосовують будь-яку комбінацію, описану в даному описі, фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом і інший активний агент(и) вводять пацієнту в межах визначеного періоду часу. Фармацевтичні композиції можуть бути в тому ж самому фармацевтично прийнятному носії і, отже, вводяться одночасно. Вони можуть бути в окремих фармацевтичних носіях, таких як звичайні пероральні лікарські форми, які приймають одночасно. Термін «комбінація» також відноситься до випадку, коли фармацевтичні композиції представлені в окремих лікарських формах і вводяться послідовно. Отже, у вигляді прикладу, один активний компонент може вводиться у вигляді таблетки і потім, в межах визначеного періоду часу, другий активний компонент може вводиться як у вигляді пероральної лікарської форми, такої як таблетка, так і у вигляді швидко розчинної пероральної лікарської форми. «Визначений період часу» означає період часу, який не перевищує близько 1 години. Таким чином, наприклад, якщо перший активний компонент вводять у вигляді таблетки, потім протягом однієї години, другий активний компонент повинен бути введений як в такий же лікарській формі, так і в іншій лікарській формі, яка забезпечує ефективну доставку лікарського засобу.

У той час як винахід був описаний і проілюстрований посиланнями на певні окремі варіанти його втілення, фахівець в галузі техніки може брати до уваги, що різні адаптації, зміни, модифікації, заміни, виключення або додання методик і протоколів можуть бути зроблені в межах даного винаходу.