

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 307 820**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2002 E 02796109 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **23.09.2015 EP 1455756**

54

Título: **Composición nanoparticulada farmacéutica de un antagonista del receptor de taquiquinina**

30

Prioridad:

10.12.2001 US 340040 P

45

Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
13.01.2016

73

Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065, US

72

Inventor/es:

BOSCH, WILLIAM H.;
LIVERSIDGE, ELAINE;
SHELUKAR, SUHAS D. y
THOMPSON, KAREN C.

74

Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

DESCRIPCIÓN

Composición nanoparticulada farmacéutica de un antagonista del receptor de taquiquinina

5 Antecedentes de la invención

La sustancia P es un undecapéptido que se produce en la naturaleza que pertenece a la familia de péptidos de taquiquinina, denominándose ésta de ese modo debido a su rápida acción contráctil sobre el tejido muscular liso extravascular. Las taquiquininas se distinguen por una secuencia carboxilo terminal conservada. Además de SP, las taquiquininas de mamífero conocidas incluyen neurokinina A y neurokinina B. La nomenclatura actual designa los receptores para la sustancia P, neurokinina A y neurokinina B como neurokinina-1 (NK-1), neurokinina-2 (NK-2) y neurokinina-3 (NK-3), respectivamente.

Se han revisado pruebas para la utilidad de antagonistas del receptor de taquiquinina en dolor, cefalea, especialmente migraña, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atenuación de la abstinencia a morfina, cambios cardiovasculares, edema, tal como edema provocados por lesión térmica, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, hiperreactividad bronquial/asma y otras enfermedades respiratorias incluyendo rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Chron, lesión ocular y enfermedades inflamatorias oculares, vitreoretinopatía proliferativa, síndrome del intestino irritable y trastornos de la función de la vejiga incluyendo cistitis e hiperreflexia del detrusor de la vejiga.

Además se ha sugerido que los antagonistas del receptor de taquiquinina tienen utilidad en los siguientes trastornos: ansiedad, depresión, trastornos distímicos, enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica, trastornos de hipersensibilidad tales como a la hiedra venenosa, enfermedades vasoespásticas tales como angina y enfermedad de Reynauld, enfermedades del colágeno y fibrosas tales como esclerodermia y fascioliasis eosinofílica, distrofia simpática refleja tal como síndrome hombro-mano, trastornos de adicción tales como alcoholismo, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuropatía, neuralgia, trastorno relacionado con la estimulación o supresión inmunitarias tal como lupus eritematoso sistémico, enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis primaveral y similares, y enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eczematoides.

Se han realizado intentos para proporcionar antagonistas para los receptores de la sustancia P y otros péptidos de taquiquinina con el fin de tratar más eficazmente los diversos trastornos y enfermedades mencionados anteriormente. En particular, la publicación PCT n.º WO 94/00440, la publicación EPO n.º 0.577.394, la publicación PCT n.º WO 95/16679, la patente estadounidense n.º 5.719.147 y la patente estadounidense n.º 6.096.742 dan a conocer ciertos compuestos de morfina y tiomorfina como antagonistas de la sustancia P. En particular, el compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina se da a conocer como el compuesto del título del ejemplo 75 de la patente estadounidense n.º 5.719.147.

Las composiciones nanoparticuladas, descritas por primera vez en la patente estadounidense n.º 5.145.684, son partículas constituidas por agentes de diagnóstico o terapéuticos poco solubles que tienen adsorbido sobre la superficie de los mismos un estabilizador de superficie no reticulado. Esta y posteriores referencias no describen composiciones nanoparticuladas que comprenden 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina.

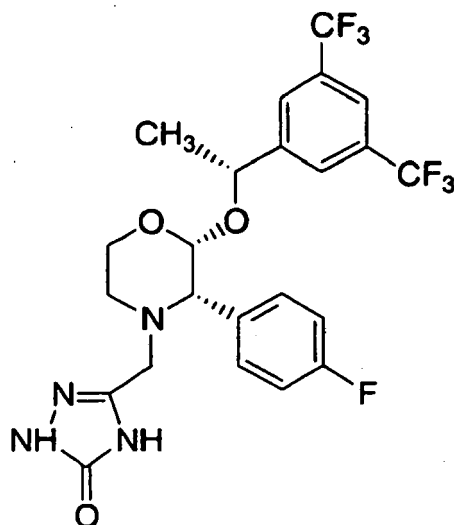
Sumario de la invención

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas novedosas del compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina como se define en las reivindicaciones adjuntas a la misma. Las composiciones farmacéuticas de esta invención útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos que se benefician del uso de un antagonista del receptor de taquiquinina, incluyendo trastornos del sistema nervioso central tales como trastornos psiquiátricos incluyendo depresión y ansiedad, enfermedades inflamatorias y emesis. Estas composiciones farmacéuticas favorecen con respecto a las otras composiciones farmacéuticas conocidas de 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil-morfolina en cuanto al aumento de la biodisponibilidad oral.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas novedosas del compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina como se define en las reivindicaciones adjuntas a la misma.

El compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina tiene la estructura:



y es un antagonista del receptor de taquiquinina útil en el tratamiento de trastornos que se benefician del uso de un antagonista del receptor de taquiquinina, incluyendo trastornos del sistema nervioso central tales como trastornos psiquiátricos incluyendo depresión y ansiedad, enfermedades inflamatorias, dolor o migraña, asma y emesis.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que emplean composiciones nanoparticuladas del compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metilmorfolina. Las composiciones nanoparticuladas comprenden el compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina y al menos un estabilizador de superficie adsorbido en la superficie del compuesto.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una composición nanoparticulada del compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina. La composición farmacéutica comprende el compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina, al menos un estabilizador de superficie adsorbido en la superficie del fármaco y un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como cualquier excipiente deseado.

Los solicitantes han descubierto inesperadamente que una formulación de dosificación sólida, en dispersión o en suspensión de 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina, que tiene un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 1000 nm y un estabilizador de superficie (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa) mejora sustancialmente la biodisponibilidad del compuesto.

La presente invención proporciona una composición nanoparticulada (es decir, "nanopartículas") que comprende el compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, teniendo adsorbido el compuesto sobre la superficie del mismo un estabilizador de superficie en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 1000 nm, preferiblemente, inferior a aproximadamente 400 nm, más preferiblemente, inferior a aproximadamente 250 nm, y lo más preferiblemente, inferior a aproximadamente 100 nm. El compuesto que tiene adsorbido el estabilizador de superficie sobre la superficie del mismo para mantener un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 1000 nm (preferiblemente, inferior a aproximadamente 400 nm, más preferiblemente, inferior a aproximadamente 250 nm, y lo más preferiblemente, inferior a aproximadamente 100 nm) también se denomina en el presente documento como el principio activo. "Nanopartículas" o "partículas de fármaco nanoparticuladas".

Una realización de la invención es la composición nanoparticulada en la que el estabilizador de superficie se selecciona de HPC, HPMC, HPC-SL o HPC-L.

En otro aspecto de la invención, las nanopartículas tienen adsorbido al menos un estabilizador de superficie adicional en la superficie del principio activo.

La presente invención también proporciona una composición nanoparticulada de dosis sólida que comprende las presentes nanopartículas.

La invención también proporciona una dispersión farmacéutica que comprende un medio de dispersión líquido y las

nanopartículas anteriormente descritas dispersadas en el mismo. Los términos "dispersión" o "suspensión" son sinónimos y se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a una formulación en la que las nanopartículas de principio activo permanecen suspendidas no disueltas en un fluido tal como agua.

- 5 También se dan a conocer procedimientos para preparar una composición nanoparticulada del compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metilmorfolina que tienen adsorbido al menos un estabilizador de superficie sobre la superficie del compuesto. Tales procedimientos comprenden poner en contacto el compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina con al menos un estabilizador de superficie durante un tiempo y en
10 condiciones suficientes para proporcionar una composición de nanopartículas/estabilizador de superficie. Los estabilizadores de superficie pueden ponerse en contacto con el compuesto antes, durante o bien tras la reducción del tamaño del compuesto

- 15 También se dan a conocer procedimientos de tratamiento que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la presente invención.

- Las composiciones nanoparticuladas de la presente invención comprenden el compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina que tiene adsorbido al menos un estabilizador de superficie sobre la superficie del mismo. Las composiciones nanoparticuladas tienen un
20 tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 1000 nm. Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio eficaz es inferior a aproximadamente 800 nm, inferior a aproximadamente 600 nm, inferior a aproximadamente 500 nm, inferior a aproximadamente 400 nm, inferior a aproximadamente 300 nm, inferior a aproximadamente 250 nm, inferior a aproximadamente 100 nm o inferior a aproximadamente 50 nm. Los estabilizadores de superficie útiles en el presente documento se adhieren físicamente a la superficie del compuesto,
25 pero no reaccionan químicamente con el fármaco o entre sí. Las moléculas adsorbidas individualmente del estabilizador de superficie están esencialmente libres de reticulaciones intermoleculares.

- La presente invención también incluye composiciones nanoparticuladas que tienen adsorbido al menos un estabilizador de superficie sobre la superficie del mismo, formuladas para dar composiciones junto con uno o más
30 vehículos, adyuvantes o vehículos fisiológicamente aceptables no tóxicos, conjuntamente denominados en lo sucesivo vehículos. Las composiciones pueden formularse para inyección parenteral, administración oral en forma sólida o líquida, administración rectal o tópica, administración en aerosol y similares.

- Las nanopartículas de la invención comprenden el compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina. El compuesto existe como una fase cristalina diferenciada o bien como una fase amorfa. La fase cristalina difiere de una fase no cristalina o amorfa que resulta de las técnicas de precipitación.

- Se cree que los estabilizadores de superficie útiles, que se conocen en la técnica y se describen por ejemplo en la
40 patente estadounidense n.º 5.145.684, incluyen aquéllos que se adhieren físicamente a la superficie del agente activo pero no se unen químicamente ni interactúan con el agente activo. El estabilizador de superficie se adsorbe sobre la superficie del compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 2000 nm para el agente activo. Además, las moléculas adsorbidas
45 individualmente del estabilizador de superficie están esencialmente libres de reticulaciones intermoleculares. Pueden emplearse dos o más estabilizadores de superficie en las composiciones y los procedimientos de la invención.

- Los estabilizadores de superficie adecuados pueden seleccionarse preferiblemente de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Tales excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Los estabilizadores de superficie preferidos incluyen tensioactivos no iónicos e iónicos.

- Los ejemplos representativos de estabilizadores de superficie incluyen gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), dextrano, goma arábiga, colesterol, goma tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, polioxietilentalquil éteres (por ejemplo, éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano (por ejemplo, los disponibles comercialmente Tween® tal como por ejemplo, Tween 20® y Tween 80® (ICI Speciality Chemicals)); polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowax 3550® y 934® (Union Carbide)), estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal,
60 fosfatos, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol, superione y triton), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68® y F108®, que son copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); poloxaminas (por ejemplo, Tetric 908®, también conocido como Poloxamina 908®, que es un copolímero en bloque tetrifuncional derivado de adición secuencial de óxido de propileno y óxido de

etileno a etilendiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.); Tetronic 1508® (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), dialquilésteres del ácido sulfosuccínico de sodio (por ejemplo, Aerosol OT®, que es un éster dioctílico del ácido sulfosuccínico de sodio (American Cyanamid)), dioctilsulfosuccinato de sodio (DOSS), docusato de sodio (Ashland Chem. Co., Columbus, OH); Duponol P®, que es un laurilsulfato de sodio (DuPont); Tritons X-200®, que es un sulfonato de alquilaril poliéter (Rohm y Haas); Crodestas F-110®, que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa (Croda Inc.); p-isononilfenoxi-poli-(glicidol), también conocido como Olin-LOG® o Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas SL-40® (Croda, Inc.); y SA9OHCO que es C₁₈H₃₇CH₂(CON(CH₃)-CH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂ (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil-β-D-glucopiranosido; n-decil-β-D-maltopiranosido; n-dodecil-β-D-glucopiranosido; n-dodecil-β-D-maltósido; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil-β-D-glucopiranosido; n-heptil-β-D-tiogluconósido; n-hexil-β-D-glucopiranosido; nonanoil-N-metilglucamida; n-noil-β-D-glucopiranosido; octanoil-N-metilglucamida; n-octil-β-D-glucopiranosido; octil-β-D-tiogluconopiranosido; y similares.

La mayoría de estos estabilizadores de superficie son excipientes farmacéuticos conocidos y se describen en detalle en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986). Los estabilizadores de superficie están comercialmente disponibles y/o pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la técnica.

Las nanopartículas de la invención contienen una fase diferenciada de un principio activo con el estabilizador de superficie adsorbido en la superficie del mismo. Se ha descubierto que el estabilizador de superficie se adhiere físicamente al principio activo, pero no se une químicamente a ni reacciona químicamente con el fármaco. Tal unión o interacción química sería indeseable ya que podría dar como resultado la alteración en la función del fármaco. El estabilizador de superficie se adsorbe sobre la superficie del principio activo en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 1000 nm y más preferiblemente, inferior a aproximadamente 400 nm, y lo más preferiblemente, inferior a aproximadamente 250 nm. Además, las moléculas adsorbidas individualmente del estabilizador de superficie están esencialmente libres de reticulaciones intermoleculares.

En un aspecto de la presente invención, el estabilizador de superficie se selecciona de hidroxipropilcelulosa (HPC), que es un éter de celulosa, HPC de súper-baja viscosidad (HPC-SL), HPC de baja viscosidad (HPC-L) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Los estabilizadores de superficie preferidos incluyen, pero no se limitan a hidroxipropilcelulosa (HPC), HPC-SL, HPCL, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). (Véase, por ejemplo, Remington's en las páginas 1304-13 8). Preferiblemente, HPC, HPC-SL, HPC-L o HPMC se usan como estabilizadores de superficie; se prefiere particularmente HPC-SL como estabilizador de superficie.

La cantidad relativa del compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metilmorfolina y uno o más estabilizadores de superficie puede variar ampliamente. La cantidad óptima de los estabilizadores de superficie puede depender, por ejemplo, del equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB), del punto de fusión y de la solubilidad en agua del estabilizador de superficie y la tensión superficial de las soluciones acuosas del estabilizador, etc.

También se da a conocer un procedimiento de preparación de las partículas de fármaco nanoparticuladas descritas anteriormente. El procedimiento comprende dispersar un principio activo en un medio de dispersión líquido y aplicar medios mecánicos en presencia de medios de trituración para reducir el tamaño de partícula promedio del principio activo hasta un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 1000 nm, más preferiblemente, inferior a aproximadamente 400 nm, y lo más preferiblemente, inferior a aproximadamente 250 nm. Las partículas de fármaco pueden reducirse en tamaño en presencia de un estabilizador de superficie, o las partículas de fármaco pueden ponerse en contacto con un estabilizador de superficie tras la reducción de tamaño.

También se da a conocer un procedimiento para preparar una composición farmacéutica nanoparticulada en una forma de comprimido. En un procedimiento de este tipo, las nanopartículas se comprimen para dar comprimidos. Los comprimidos generalmente también comprenden al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica nanoparticulada en la que la dispersión del estabilizador de superficie y del compuesto nanoparticulado 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina se ha secado por pulverización o revestido por pulverización sobre un soporte sólido tal como esferas de azúcar o celulosa o sobre otro excipiente farmacéutico.

La invención ilustra más específicamente un procedimiento para preparar una composición nanoparticulada que comprende

- (a) dispersar el compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil-morfolina en un medio de dispersión líquido,
- (b) triturar en húmedo el compuesto en presencia de medios de trituración rígidos que tienen un tamaño de partícula promedio inferior a aproximadamente 3 mm y un estabilizador de superficie para reducir el tamaño de partícula del principio activo hasta un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 1000 nm

(preferiblemente, inferior a aproximadamente 400 nm, y más preferiblemente, inferior a aproximadamente 250 nm), y

(c) aislar la composición nanoparticulada resultante de los medios de trituración.

- 5 La invención ejemplifica adicionalmente un procedimiento para preparar una composición nanoparticulada que comprende:

(a) dispersar el compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil-morfolina en un medio de dispersión líquido,

- 10 (b) triturar en húmedo el compuesto en presencia de medios de trituración rígidos que tienen un tamaño de partícula promedio inferior a aproximadamente 3 mm para formar un medio de dispersión,

(c) poner en contacto el medio de dispersión que comprende el principio activo triturado con un estabilizador de superficie mezclando el estabilizador de superficie con el medio de dispersión para formar partículas que tienen un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 1000 nm (preferiblemente, inferior a

- 15 aproximadamente 400 nm, y más preferiblemente, inferior a aproximadamente 250 nm), y

(d) aislar la composición nanoparticulada resultante de los medios de trituración.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica de 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-toxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina que comprende:

- 20

preparar una suspensión nanoparticulada de 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina y un estabilizador de superficie tal como hidroxipropilcelulosa;

añadir un adyuvante redispersante tal como sacarosa;

- 25 revestir por pulverización la suspensión sobre un soporte sólido tal como esferas de celulosa para formar esferas revestidas;

lubricar las esferas revestidas con un lubricante tal como laurilsulfato de sodio;

opcionalmente encapsular el producto resultante dentro de cápsulas de gelatina dura.

- 30 La invención ilustra adicionalmente un procedimiento para preparar una dispersión farmacéutica que comprende mezclar (suspender) la composición nanoparticulada descrita anteriormente en un medio de dispersión líquido.

La invención ejemplifica más específicamente una dispersión farmacéutica preparada mezclando (suspendiendo) la composición nanoparticulada en un medio de dispersión líquido.

- 35

Otro ejemplo de la invención es una formulación farmacéutica preparada mediante cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el tamaño de partícula se determina basándose en el tamaño de partícula promedio en peso tal como se mide mediante técnicas de medición del tamaño de partícula convencionales bien conocidas para los expertos en la materia. Tales técnicas incluyen, por ejemplo, fraccionamiento de campo-flujo sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, dispersión de luz y centrifugación con discos.

- 40

Los términos "dispersión" y "suspensión" son sinónimos y se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a una formulación en la que las partículas de ingrediente permanecen suspendidas no disueltas en un fluido tal como agua.

- 45

El término "paciente" o "sujeto" tal como se usa en el presente documento se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano (tal como un adulto, incluyendo un adulto anciano tal como un hombre anciano o una mujer anciana), que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

- 50

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se usa en el presente documento significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que logra la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que busca un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad que se está tratando.

- 55

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico responsable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, conmensurados con una proporción beneficio/riesgo razonable.

- 60

Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados en los que el compuesto original se modifica preparando sales de ácido o de base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácido orgánico o mineral de residuos básicos tales como aminas; sales orgánicas o alcalinas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternarias del

- 65

compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, parnoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir del compuesto original que contiene un resto ácido o básico mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido o la base apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Sales adecuadas se encuentran, por ejemplo en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418.

Los procedimientos para preparar el compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metilmorfolina se describen completamente por ejemplo en las patentes estadounidenses n.º. 5.719.147, 5.096.742, 6.255.545, 6.297.376, 6.350.915, 6.407.255 y 6.469.164.

Con respecto a las composiciones farmacéuticas del compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)-metilmorfolina dadas a conocer en la técnica, las composiciones farmacéuticas de la presente invención muestran propiedades inesperadas, tales como absorción o biodisponibilidad oral mejorada y/o con respecto a la solubilidad acuosa, estabilidad, facilidad de preparación y/o metabolismo.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden usarse en la forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que contiene uno o más de los compuestos de la presente invención, tal como un principio activo, en mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones externas, enterales o parenterales. El principio activo puede estar combinado, por ejemplo, con los vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos, habituales para comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los vehículos que pueden usarse son agua, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea y otros vehículos adecuados para su uso en preparaciones de fabricación, en forma sólida, semisólida, o líquida, y además pueden usarse perfumes, colorantes, espesantes, estabilizantes y agentes auxiliares. El compuesto activo objeto se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de la enfermedad.

Una clase de la invención es la dispersión farmacéutica en la que el medio de dispersión líquido se selecciona de agua, aceite de cártamo, etanol, t-butanol, hexano o glicol. Preferiblemente, el medio de dispersión líquido es agua.

Las composiciones farmacéuticas según la invención también pueden comprender uno o más agentes de unión, agentes de carga, agentes lubricantes, agentes de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes, tampones, agentes humectantes, disgregantes, agentes efervescentes y otros excipientes. Tales excipientes se conocen en la técnica.

El estabilizador de superficie también puede usarse conjuntamente con uno o más de otros estabilizadores de superficie. Los estabilizadores de superficie adicionales adecuados pueden seleccionarse preferiblemente de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Tales excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Los estabilizadores de superficie adicionales preferidos incluyen tensioactivos aniónicos y no iónicos. Los ejemplos representativos de excipientes incluyen gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), goma arábiga, colesterol, goma tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, alcohol cetosteárilico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, polioxietilentalquil éteres, por ejemplo, éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, por ejemplo, los Tween comercialmente disponibles, polietilenglicoles, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona (PVP). La mayoría de estos excipientes se describen en detalle en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986). Los estabilizadores de superficie están comercialmente disponibles y/o pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la técnica.

Los estabilizadores de superficie particularmente preferidos, que pueden usarse conjuntamente con el estabilizador de superficie, incluyen polivinilpirrolidona, Pluronic F68® y F108®, que son copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, Tetronic 908®, que es un copolímero en bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial

de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina, dextrano, lecitina, Aerosol OT®, que es un éster dioctílico del ácido sulfosuccínico de sodio, disponible de American Cyanamid, dioctilsulfosuccinato de sodio, Duponol P®, que es un laurilsulfato de sodio, disponible de DuPont, Triton X-200®, que es un sulfonato de alquilaril poliéter, disponible de Rohm y Haas, Tween 80®, que es un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano, disponible de ICI Specialty Chemicals, y Carbowax 3350® y 934®, que son polietilenglicoles disponibles de Union Carbide.

Son ejemplos de agentes de carga lactosa monohidratada, lactosa anhidra y diversos almidones; ejemplos de agentes de unión son diversas celulosas y polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina, tal como Avicel® PH101 y Avicel® PH102, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina siliconada (SMCC). Los ejemplos de soporte sólido que pueden ser como base para la composición nanoparticulada secada por pulverización o revestida por pulverización incluyen esferas de celulosa tales como esferas de celulosa microcristalina, esferas de almidón, esferas de azúcar, esferas de azúcar-almidón, esferas de lactosa u otros excipientes farmacéuticos que se conocen bien en la técnica.

Los lubricantes adecuados, incluyendo agentes que actúan sobre la fluidez del polvo que va a comprimirse, son laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, tal como Aerosil® 200, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y gel de sílice.

Son ejemplos de edulcorantes cualquier edulcorante natural o artificial, tal como sacarosa, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartamo y acesulfamo. Ejemplos de agentes aromatizantes son Magnasweet® (marca comercial de MAFCO), aroma a chicle y aromas a frutas y similares. Ejemplos de conservantes son sorbato de potasio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres del ácido parahidroxibenzoico tales como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o bencílico, compuestos fenólicos tales como fenol, o compuestos cuaternarios tales como cloruro de benzalconio.

Los diluyentes adecuados incluyen cargas inertes farmacéuticamente aceptables, tales como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacáridos y/o mezclas de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina, tal como Avicel® PH101 y Avicel® PH102; lactosa tal como lactosa monohidratada, lactosa anhidra y Pharmatose® DCL21; fosfato de calcio dibásico tal como Emcompress®; manitol; almidón; sorbitol; sacarosa; y glucosa.

Los disgregantes adecuados incluyen polivinilpirrolidona ligeramente reticulada, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de mijo turquesco y almidones modificados, croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón y mezclas de los mismos. Ejemplos de agentes efervescentes son parejas efervescentes tales como un ácido orgánico y un carbonato o bicarbonato. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico y algínico y anhídridos y sales de ácidos. Los carbonatos y bicarbonatos adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato sódico de glicina, carbonato de L-lisina y carbonato de arginina. Como alternativa, puede estar presente solo el componente de bicarbonato de sodio de la pareja efervescente.

Las composiciones nanoparticuladas pueden prepararse usando, por ejemplo, técnicas de molienda o precipitación. Procedimientos a modo de ejemplo de preparación de composiciones nanoparticuladas se describen en las patentes estadounidenses n.º 5.145.684 y 5.862.999.

Las partículas de fármaco nanoparticuladas de la presente invención pueden prepararse dispersando en primer lugar el compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina en un medio de dispersión líquido seguido de aplicar medios mecánicos en presencia de medios de trituración para reducir el tamaño de partícula del principio activo hasta un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 1000 nm, preferiblemente, inferior a aproximadamente 400 nm, y más preferiblemente, inferior a aproximadamente 250 nm. Las partículas de fármaco pueden reducirse en tamaño en presencia del estabilizador de superficie o las partículas de fármaco pueden ponerse en contacto con el estabilizador de superficie tras la reducción de tamaño.

La molienda del compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina para obtener una dispersión nanoparticulada comprende dispersar partículas del compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina en un medio de dispersión líquido, seguido de aplicar de medios mecánicos en presencia de medios de trituración para reducir el tamaño de partícula del compuesto hasta el tamaño de partícula promedio eficaz deseado. Las partículas del compuesto pueden reducirse en tamaño en presencia de al menos un estabilizador de superficie. Como alternativa, las partículas del compuesto pueden ponerse en contacto con uno o más estabilizadores de superficie tras la reducción de tamaño. Otros compuestos, tal como un diluyente, puede añadirse a la composición de 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina/estabilizador de superficie durante el procedimiento de reducción de tamaño. Las dispersiones pueden prepararse continuamente o de modo discontinuo. La dispersión nanoparticulada resultante puede utilizarse en formulaciones de dosificación sólidas o líquidas, tales como formulaciones de dosificación de

liberación controlada, formulaciones de fundido rápido de dosis sólidas, formulaciones en aerosol, comprimidos, cápsulas, etc.

Otro procedimiento de formación de la composición nanoparticulada deseada es mediante microprecipitación. Este es un procedimiento de preparación de dispersiones estables del compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina en presencia de uno o más estabilizadores de superficie y uno o más agentes activos de superficie que mejoran la estabilidad coloidal libres de cualquier traza de disolvente tóxico o impureza de metales pesado solubilizado. Un procedimiento de este tipo comprende, por ejemplo: (1) disolver el compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil-morfolina en un disolvente adecuado; (2) añadir la formulación de la etapa (1) a una solución que comprende al menos un estabilizador de superficie para formar una solución transparente; y (3) precipitar la formulación de la etapa (2) usando un no disolvente apropiado. El procedimiento puede seguirse de la eliminación de cualquier sal formada, si está presente, mediante diálisis o diafiltración y concentración de la dispersión por medios convencionales. La dispersión nanoparticulada resultante puede utilizarse en formulaciones de dosificación sólidas o líquidas.

Un procedimiento general para preparar las nanopartículas de fármaco de la invención se expone a continuación. El principio activo se obtiene comercialmente o bien se prepara mediante técnicas conocidas en la técnica en una forma gruesa convencional. Se prefiere, pero no es esencial, que el tamaño de partícula del fármaco seleccionado sea inferior a aproximadamente 100 µm tal como se determina mediante análisis granulométrico. Si el tamaño de partícula grueso del fármaco es superior a aproximadamente 100 µm, entonces se prefiere que las partículas de fármaco se reduzcan en tamaño hasta menos de aproximadamente 100 µm usando un procedimiento de molienda convencional, tal como molienda por fragmentación o por chorro de aire, antes de reducir el fármaco particulado hasta el tamaño de partícula de submicrón.

Entonces, las partículas de fármaco gruesas pueden añadirse a un medio líquido en el que el fármaco es esencialmente insoluble para formar una premezcla: La concentración del fármaco en el medio líquido puede variar desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 60 %, pero es preferiblemente desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 30 % (p/p). Se prefiere, pero no es esencial, que el estabilizador de superficie esté presente en la premezcla. La concentración del estabilizador de superficie puede variar desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 90 %, pero es preferiblemente desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 75 %, y más preferiblemente desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 60 %, en peso basada en el peso combinado total del principio activo y el estabilizador de superficie. La viscosidad aparente de la suspensión de premezcla es preferiblemente inferior a aproximadamente 1000 centipoise.

La premezcla puede usarse directamente sometiéndola a medios mecánicos para reducir el tamaño de partícula promedio en la dispersión hasta menos de aproximadamente 1000 nm, preferiblemente, menos de aproximadamente 400 nm, más preferiblemente, menos de aproximadamente 250 nm, y lo más preferiblemente, menos de aproximadamente 100 nm. Se prefiere que la premezcla se use directamente cuando se usa un molino de bolas para la reducción de tamaño. Como alternativa, el principio activo, y opcionalmente el estabilizador de superficie, pueden dispersarse en el medio líquido usando agitación adecuada, tal como un molino de rodillos o una mezcladora de tipo Cowles, hasta que se observe una dispersión homogénea. En una dispersión homogénea, no son visibles aglomerados grandes a simple vista. Se prefiere que la premezcla se someta a una etapa de dispersión de molienda previa de este tipo cuando se usa un molino con medios de recirculación para la reducción de tamaño.

Los medios mecánicos aplicados para reducir el tamaño de partícula del principio activo pueden ser un molino de dispersión. Los molinos de dispersión adecuados incluyen, pero no se limitan a, un molino de bolas, un molino de atrición, un molino vibratorio y molinos con medios tales como un molino de arena o un molino de perlas. Se prefiere un molino con medios debido al tiempo de molienda relativamente más corto necesario para proporcionar la reducción deseada en el tamaño de partícula. Para la molienda con medios, la viscosidad aparente de la premezcla es preferiblemente desde aproximadamente 100 centipoise hasta aproximadamente 1000 centipoise. Para la molienda de bolas, la viscosidad aparente de la premezcla es preferiblemente desde aproximadamente 1 centipoise hasta aproximadamente 100 centipoise. Tales intervalos tienden a permitir un equilibrio óptimo entre la fragmentación de partículas eficaz y la erosión de los medios.

El tiempo de la reducción de tamaño puede variar ampliamente y depende principalmente de los medios mecánicos particulares y las condiciones de procesamiento seleccionados. Para los molinos de bolas, pueden necesitarse tiempos de procesamiento de hasta cinco días o más. Usando un molino con medios de alta cizalladura, los tiempos de procesamiento inferiores a 1 día (tiempos de residencia de desde un minuto hasta varias horas) han proporcionado los resultados deseados.

Las partículas de fármaco deben reducirse en tamaño a una temperatura que no degrade significativamente el principio activo. Generalmente se prefieren temperaturas de procesamiento inferiores a aproximadamente 30-40 °C. Si se desea, el equipo de procesamiento puede enfriarse con equipos de enfriamiento convencionales. Generalmente, los procedimientos pueden llevarse a cabo convenientemente en condiciones de temperatura ambiente y a presiones de procesamiento que son seguras y eficaces para el procedimiento de molienda. Por

ejemplo, presiones de procesamiento ambiente son típicas de molinos de bolas, molinos de atrición y molinos vibratorios. La invención abarca el control de la temperatura, por ejemplo, mediante encamisado o inmersión de la cámara de molienda en agua helada.

- 5 La invención abarca presiones de procesamiento desde aproximadamente 1 psi (6,89 kPa) (0,07 kg/cm²) hasta aproximadamente 50 psi (344,7 kPa) (3,5 kg/cm²). Las presiones de procesamiento normalmente oscilan desde aproximadamente 10 psi (68,9 kPa) hasta aproximadamente 20 psi (137,8 kPa).

- 10 El estabilizador de superficie, si no está presente en la premezcla, debe añadirse a la dispersión tras la reducción de tamaño en una cantidad según se describe para la premezcla anterior. Por lo tanto, la dispersión puede mezclarse, por ejemplo, agitando vigorosamente. Opcionalmente, la dispersión puede someterse a una etapa de sonicación usando, por ejemplo, una fuente de energía ultrasónica. En un procedimiento de este tipo, la fuente de energía ultrasónica puede liberar, por ejemplo, energía ultrasónica que tiene una frecuencia de aproximadamente 20 kHz a aproximadamente 80 kHz durante un tiempo de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 120 segundos. 10

- 15 Tras completarse la reducción de tamaño, los medios de trituración se separan del producto particulado molido usando técnicas de separación convencionales, tales como mediante filtración, tamizando a través de una criba de malla, y similares. El estabilizador de superficie se añade al producto particulado molido antes o bien después de que se separe el producto molido de los medios de trituración.

- 20 En un procedimiento de trituración preferido, las partículas se preparan de continuamente. En un procedimiento continuo de este tipo, la suspensión espesa de principio activo/estabilizador de superficie y opcionalmente un estabilizador de superficie adicional se introduce continuamente dentro de una cámara de molienda, el principio activo se pone en contacto continuamente con los medios de trituración mientras está en la cámara para reducir el tamaño de partícula del principio activo, y el principio activo se elimina continuamente de la cámara de molienda. El estabilizador de superficie, solo o bien conjuntamente con uno o más estabilizadores de superficie adicionales, también puede añadirse continuamente a la cámara con medios junto con el principio activo, o puede añadirse al principio activo que se elimina de la cámara tras la trituración.

- 30 La dispersión resultante de la presente invención es estable y comprende el medio de dispersión líquido descrito anteriormente. La dispersión de estabilizador de superficie y principio activo nanoparticulado puede secarse por pulverización, revestirse por pulverización sobre un soporte sólido tal como esferas de celulosa o esferas de azúcar u otros excipientes farmacéuticos usando técnicas bien conocidas en la técnica.

- 35 Los medios de trituración para la etapa de reducción del tamaño de partícula puede seleccionarse de medios rígidos que son preferiblemente de forma esférica o particulada y que tienen un tamaño promedio inferior a aproximadamente 3 mm y, más preferiblemente, inferior a aproximadamente 1 mm. Tales medios pueden proporcionar las partículas de fármaco deseadas de la invención con tiempos de procesamiento más cortos y conferir menos desgaste al equipo de molienda. No se cree que la selección del material para los medios de trituración sea crítica. Se ha descubierto que el óxido de zirconio, tal como ZrO al 95 % estabilizado con itrio y ZrO al 95 % estabilizado con óxido de magnesio, silicato de zirconio y medios de trituración de vidrio proporcionan partículas que tienen niveles mínimos aceptables de contaminación para la preparación de composiciones farmacéuticas. También pueden usarse otros medios, tales como acero inoxidable, óxido de titanio y óxido de aluminio. Los medios de trituración preferidos tienen una densidad superior a aproximadamente 3 g/cm³.

- 45 Los medios de trituración pueden comprender partículas, preferiblemente de conformación esférica, tales como perlas, constituidas esencialmente por resina polimérica. Como alternativa, los medios de trituración pueden comprender partículas que tienen un núcleo con un revestimiento de la resina polimérica adherida al mismo. Los medios pueden oscilar en tamaño desde aproximadamente 0,1 mm hasta aproximadamente 3 mm. Para una trituración fina, las partículas preferiblemente son desde aproximadamente 0,2 mm hasta aproximadamente 2 mm, y más preferiblemente, desde aproximadamente 0,25 mm hasta aproximadamente 1 mm de tamaño.

- 50 La resina polimérica puede tener una densidad desde aproximadamente 0,8 g/cm³ hasta aproximadamente 3,0 g/cm³. Se prefieren resinas de densidades superiores ya que las resinas pueden proporcionar una reducción del tamaño de partícula más eficaz.

- 55 En general, las resinas poliméricas adecuadas para su uso en la presente invención son química y físicamente inertes, están sustancialmente libres de metales, disolventes y monómeros, y son de suficiente dureza y friabilidad para permitir que eviten romperse o aplastarse durante la trituración. Las resinas poliméricas adecuadas incluyen poliestirenos reticulados, tales como poliestireno reticulado con divinilbenceno, copolímeros de estireno, policarbonatos, poliacetales tales como polímeros y copolímeros de cloruro de vinilo Delrin®, poliuretanos, poliamidas, poli(tetrafluoroetilenos), tales como Teflon® y otros fluoropolímeros, polietilenos de alta densidad, polipropilenos, ésteres y éteres de celulosa tales como acetato de celulosa, polihidroximetacrilato, poli(acrilato de hidroxietilo), polímeros que contienen silicona tales como polisiloxanos y similares. El polímero también puede ser biodegradable. Los polímeros biodegradables a modo de ejemplo incluyen poli(láctidos), copolímeros de poli(glicólido) de láctidos y glicólido, polianhídridos, poli(metacrilato de hidroxietilo), poli(carbonatos de imino), ésteres

de poli(N-acilhidroxiprolina), ésteres de poli(N-palmitoil hidroxiprolina), copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poli(ortoésteres), poli(caprolactonas) y poli(fosfacenos). Para los polímeros biodegradables, la contaminación de la composición resultante desde a partir de los propios medios puede metabolizarse ventajosamente *in vivo* para dar productos biológicamente aceptables que pueden eliminarse del cuerpo.

5 Los medios de trituración se separan del principio activo particulado molido usando técnicas de separación convencionales en un procedimiento secundario, tal como mediante filtración, tamizando a través de una criba o un filtro de malla y similares. También pueden emplearse otras técnicas de separación tales como centrifugación.

10 Tal como se usa en el presente documento, el tamaño de partícula se determina basándose en el tamaño de partícula promedio tal como se mide mediante técnicas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia, tal como fraccionamiento de campo-flujo sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones o centrifugación con discos. Si se usa la espectroscopía de correlación de fotones (PCS) como el procedimiento de determinación del tamaño de partícula, el diámetro de partícula promedio es el diámetro Z de partícula promedio
15 conocido para aquellos expertos en la Por "un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 1000 nm," se entiende que al menos el 90 % de las partículas, en peso, tienen un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 1000 nm cuando se mide mediante las técnicas anteriormente citadas. En una realización preferida de la invención, el tamaño de partícula promedio eficaz es inferior a aproximadamente 400 nm, más preferido es inferior a aproximadamente 250 nm, y en una realización incluso más preferida, el tamaño de partícula
20 promedio eficaz es inferior a aproximadamente 100 nm. Se prefiere que al menos el 95 % y más preferiblemente, al menos el 99 % de las partículas tengan un tamaño de partícula inferior al promedio eficaz, por ejemplo, 1000 nm. En una realización particularmente preferida, esencialmente todas las partículas tienen un tamaño inferior a aproximadamente 400 nm, en una realización más preferida, esencialmente todas las partículas tienen un tamaño inferior a aproximadamente 250 nm, y en la realización más preferida, esencialmente todas las partículas tienen un
25 tamaño inferior a aproximadamente 100 nm.

Un procedimiento a modo de ejemplo para preparar principios activos nanoparticulados en una formulación de comprimido comprende: (1) usar el procedimiento descrito a continuación para obtener nanopartículas secadas por pulverización del principio activo deseado; (2) cribar con tamiz las nanopartículas secadas por pulverización para
30 obtener partículas uniformes inferiores a aproximadamente 20 de malla; (3) combinar el principio activo nanoparticulado con excipientes de preparación de los comprimidos; (4) comprimir las partículas uniformes para dar comprimidos usando un aparato de preparación de los comprimidos; y (5) revestir con película los comprimidos.

Se usa el procedimiento de secado por pulverización para obtener un polvo nanoparticulado "intermedio" posterior al procedimiento de molienda usado para transformar el principio activo para dar nanopartículas. En un procedimiento de secado por pulverización a modo de ejemplo, se alimentan la nanosuspensión de principio activo de alto contenido de sólidos y el estabilizador de superficie a un atomizador usando a bomba peristáltica y se atomizan para dar una pulverización fina de gotitas. Se pone en contacto la pulverización con aire caliente en la cámara de secado dando como resultado la evaporación de humedad de las gotitas. Se pasa la pulverización resultante dentro de un
40 ciclón en el que se separa el polvo y se recoge. Las alternativas al secado por pulverización incluyen granulación en lecho fluidizado, granulación en seco por pulverización, rotogranulación, granulación en lecho fluidizado/de secado por pulverización, extrusión y esferonización.

Cuando se completa el procedimiento de secado por pulverización, el producto intermedio secado por pulverización recogido comprende las nanopartículas del principio activo suspendidas en una matriz de polímero sólido del estabilizador de superficie. Se controla el contenido de humedad del producto intermedio mediante las condiciones de operación del procedimiento de secado por pulverización. Las características del polvo nanoparticulado son críticas para el desarrollo de un polvo de flujo libre que puede combinarse con otros excipientes adecuados para una formulación de comprimidos que puede comprimirse directamente.

50 Pueden prepararse los comprimidos usando un procedimiento de compresión directa de comprimidos o usando un procedimiento de compactación con rodillos. En un procedimiento de compresión directa a modo de ejemplo, se tamizan el estabilizador y el producto intermedio secado por pulverización a través de una criba y se combina el material cribado. Se tamizan los excipientes deseados y se añaden a la mezcladora. Cuando se completa la combinación, puede descargarse el contenido de la mezcladora dentro de un envase colector tarado y puede completarse la compresión de los núcleos de comprimidos en una prensa de comprimidos. Puede alimentarse el material combinado dentro de una tolva de alimentación y se alimenta a presión dentro de las cavidades del molde usando un alimentador automático. Pueden ajustarse las condiciones de operación de la prensa de comprimidos para cumplir las especificaciones de espesor, dureza y peso. Tras completar la operación de compresión, puede aplicarse un revestimiento de película a los núcleos de comprimidos usando, por ejemplo, una máquina Hi-Coated de Vector-Freund.

En un procedimiento de compactación con rodillos a modo de ejemplo tras el procedimiento de molienda con medios, puede secarse por pulverización la suspensión de fármaco nanoparticulado para formar un producto intermedio. Puede ensamblarse la secadora por pulverización en una configuración en corriente paralela usando una boquilla de atomización rotatoria y puede alimentarse la nanosuspensión al atomizador rotatorio usando una bomba

peristáltica. El producto secado por pulverización aceptable tiene un contenido de humedad que no excede el 1,0 % (p/p).

Puede usarse una operación de granulación en seco para fabricar comprimidos que comprenden el principio activo. Pueden cribarse y combinarse cantidades necesarias de excipientes apropiados y del producto intermedio secado por pulverización de principio activo/estabilizador de superficie. Entonces se compacta el material combinado usando, por ejemplo, un compactador de rodillos. Entonces puede granularse el material compactado. Tras la granulación, pueden cribarse y combinarse los excipientes adicionales con la granulación. Entonces pueden comprimirse los materiales combinados para dar comprimidos usando una prensa de comprimidos seguido de revestimiento.

En realizaciones específicas de la presente invención, la composición farmacéutica puede comprender el compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina a una concentración de dosificación que se selecciona de: 25 mg, 40 mg, 80 mg, 125 mg, 150 mg, 160 mg y 250 mg.

La concentración del uno o más estabilizadores de superficie puede variar desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 90 %, desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 75 %, desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 60 %, o desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 30 % en peso basado en el peso seco total combinado de la sustancia farmacológica y el estabilizador de superficie. La concentración del compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina puede variar desde aproximadamente el 99,99 % hasta aproximadamente el 10 %, desde aproximadamente el 99 % hasta aproximadamente el 25 %, desde aproximadamente el 90 % hasta aproximadamente el 40 %, o desde aproximadamente el 90 % hasta aproximadamente el 70 % en peso basado en el peso seco total combinado del compuesto, el estabilizador de superficie y otros excipientes.

El estabilizador de superficie está presente preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por metro cuadrado de área de superficie del principio activo, o en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 90 %, y más preferiblemente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 % en peso basado en el peso total de la partícula seca. Como alternativa, el estabilizador de superficie está presente en una cantidad de aproximadamente el 1-20 % en peso, de manera preferible aproximadamente el 2-15 % en peso, y de manera más preferible aproximadamente el 3-10 % en peso.

El soporte sólido está presente en una cantidad de aproximadamente el 0-90 % en peso, de manera preferible aproximadamente el 5-80 % en peso, y de manera más preferible aproximadamente el 5-60 % en peso. Los soportes sólidos preferidos incluyen azúcar, almidón y celulosa, tal como celulosa microcristalina, especialmente esfera de celulosa microcristalina.

El agente de redispersión está presente en una cantidad de aproximadamente el 0-50 % en peso, de manera preferible aproximadamente el 10-50 % en peso, y de manera más preferible aproximadamente el 10-40 % en peso. Los agentes de redispersión preferidos incluyen azúcares tales como glucosa, manitol, lactosa, dextrosa, xilitol o sacarosa, especialmente sacarosa.

El lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0-5 % en peso, de manera preferible aproximadamente el 0-2 % en peso, y de manera más preferible aproximadamente el 0-1 % en peso. Los lubricantes preferidos incluyen laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y gel de sílice, especialmente laurilsulfato de sodio.

La invención ejemplifica la preparación y el uso de las formulaciones dadas a conocer en el presente documento.

El procedimiento para preparar composiciones nanoparticuladas de 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina generalmente comprende la preparación de suspensión espesa, premoliendo previa, molienda con medios, preparación de dispersión de revestimiento. Revestimiento con columna Wurster, tamizado, combinación y encapsulamiento.

Un procedimiento de fabricación específico es tal como sigue:

- (a) preparar una preparación de suspensión espesa dispersando el compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina e hidroxipropilcelulosa-SL en agua,
- (b) moler previamente la suspensión espesa con agua y laurilsulfato de sodio,
- (c) moler con medios,
- (d) añadir agua y sacarosa para preparar la dispersión de revestimiento,
- (e) filtrar,
- (f) mezclar,
- (g) revestir con Wurster sobre esferas de celulosa microcristalina,

- (h) tamizar,
- (i) combinar con la adición de laurilsulfato de sodio micronizado,
- (j) subdividir el material, y
- (k) encapsular en cápsulas.

Los expertos en la materia pueden emplear los procedimientos descritos en el presente documento para preparar composiciones nanoparticuladas con concentraciones de dosificación diferentes de 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina (por ejemplo 25 mg, 40 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 160 mg, 250 mg, etc.)

Composiciones de Formulaciones en cápsula de fármaco específicas

Componente	Composición (% en peso de llenado)	Composición (mg)	Composición (mg)	Composición (mg)
Fármaco a granel	37,05	80,0	125,0	160,0
Hidroxipropilcelulosa SL	7,41	16,00	25,00	32,00
Laurilsulfato de sodio NF	0,14	0,30	0,48	0,60
Sacarosa NF	37,05	80,0	125,0	160,0
Esferas de celulosa microcristalina	18,14	39,16	61,21	78,32
Laurilsulfato de sodio micronizado	0,21	0,45	0,67	0,90
Peso de llenado de cápsula	-	215,9	337,4	431,8

Se prepara una suspensión espesa de 35 kg (29 % en peso) de partículas de fármaco 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina en una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa-SL en un tanque encamisado de 150 l equipado con una turbina de paletas inclinadas 45°. Se calienta la suspensión espesa hasta aproximadamente 70 °C y se muele previamente a esa temperatura a través de un molino Ika Works en línea para lograr partículas que tienen un tamaño medio inferior a 60 µm y D90 inferior a 150 µm. Se enfría la suspensión espesa molida previamente hasta aproximadamente 5 °C. Se añade una solución acuosa de laurilsulfato de sodio (SLS) a la suspensión espesa molida previamente. Entonces se micronizan los sólidos suspendidos usando un molino con medios de 10 l relleno con medios de poliestireno para producir una dispersión coloidal constituida por partículas medias de aproximadamente 138 nm. Entonces se descarga la dispersión coloidal resultante y se almacena a 5 °C.

Se prepara una solución acuosa de sacarosa usando un impulsor de turbina de paletas inclinadas 45° en un tanque de 60 l. Se mezcla una cantidad de solución de sacarosa, que proporciona una proporción en peso teórico 1 a 1 de sacarosa a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina, con la dispersión coloidal usando una mezcladora Lightnin de turbina de paletas inclinadas 45° en los dos tambores de acero inoxidable para obtener una dispersión de revestimiento coloidal de fármaco al 20 % en peso. Entonces se filtran las dispersiones de revestimiento preparadas usando dos series de molido (etapas 1 a 5) a través de un filtro de polipropileno de 30 µm en línea. Se realiza la etapa de filtración para eliminar cualquier posible medio reducido en tamaño generado durante la etapa de molienda con medios. Entonces se mezclan las dispersiones de revestimiento a partir de las dos series de molido en un tanque de 347 l usando una mezcladora Lightnin de hélice marina de 3 paletas para obtener una dispersión de revestimiento coloidal uniforme.

Se pulveriza la dispersión de revestimiento sobre esferas de sustrato de celulosa microcristalina (Celphre) hasta un aumento de peso objetivo del 450 % en peso usando una columna de revestimiento Glatt Wurster de 24". Se criban las perlas recubiertas con fármaco a través de una criba de tamiz de 864 µm y 1532 µm nominal usando un tamiz de Sweco de 30" para eliminar las partículas finas (< 864 µm) y agregados (> 1532 µm) generados, respectivamente, que pueden haberse generado durante el procedimiento de revestimiento. Se combinan las perlas recubiertas con fármaco entre aproximadamente 864 µm y aproximadamente 1532 µm con laurilsulfato de sodio molido por chorro usando una mezcladora Bohle de 300 l. Se descargan las perlas revestidas combinadas de la mezcladora en lotes o sublotos tal como se desee.

Se llena un sub lote de las perlas combinadas dentro de cápsulas de gelatina dura hasta el peso de llenado objetivo para proporcionar cápsulas de dosis de 125-mg. El peso de llenado objetivo se basa en el ensayo medido. Se lleva a cabo la encapsulación usando un cargador de cápsulas Bosch GKF 1500 equipado con un alimentador de gránulos y una cámara de dosificación de 10 mm fijados para el tamaño de cápsula nº1. Se preparan formas de dosificación de 25 mg, 40 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg, 150 mg, 160 mg y 250 mg de manera idéntica, pero usando un tamaño y peso de llenado de cápsula diferentes.

Preparación de suspensión espesa y molienda previa: Colocar 77,61 kg de agua USP a temperatura ambiente en un tanque de 150 l. Con una turbina de paletas inclinadas 45° rotando a aproximadamente 175 rpm, añadir 7.000 kg de hidroxipropilcelulosa-SL (HPC-SL) lentamente dentro del tanque. Asegurarse de que la superficie líquida mantiene un vórtice durante la adición de HPC-SL aumentando la velocidad del agitador si se necesita. Continuar la agitación durante 90 minutos tras la adición de HPC-SL para asegurarse de que la HPC-SL se disuelve en agua. Con la turbina de paletas inclinadas 45° rotando a aproximadamente 200 rpm, añadir 35,00 kg de 2-(R)-(1-(R)-(3,5-

bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina lentamente dentro del tanque. Asegurarse que la superficie líquida mantiene una agitación vórtex durante la adición del compuesto aumentando la velocidad del agitador si se necesita. Asegurarse de que la superficie líquida mantiene un vórtex durante la adición del compuesto aumentando la velocidad del agitador si se necesita. Mezclar la suspensión espesa durante 30 minutos a aproximadamente 200 rpm. Iniciar la molienda previa de la suspensión espesa haciendo fluir la suspensión espesa a través del molino previo Ika Works. Medir el tamaño de partícula del fármaco durante la molienda previa. Iniciar el enfriamiento de la suspensión espesa hasta 5 °C. Las velocidades del mezclado se mantienen para asegurarse de que la superficie líquida no se agite con vórtex, pero se proporcione un mezclado adecuado en el tanque (es decir, movimiento de los fluidos en la pared del tanque).

Detener la molienda previa tras alcanzar la suspensión espesa una temperatura inferior a 30 °C. Preparar la solución de laurilsulfato de sodio (SLS) colocando 948,5 g de agua USP a temperatura ambiente en un recipiente de acero inoxidable con agitador Lightnin rotando a aproximadamente 400 rpm. Añadir 135,5 g de SLS lentamente dentro del agua USP agitada y mezclar durante 15 minutos. Añadir la solución de SLS lentamente a la suspensión espesa a 5 °C en el tanque rotando el agitador de tanque a aproximadamente 200 rpm y mezclar durante 15 minutos.

Molienda con medios: Asegurarse de que el alojamiento del filtro de molino está equipado con criba de 150 µm. Añadir 5,60 kg (aproximadamente el 87,5 % de la carga de medios) de medios poliméricos dentro del molino. Iniciar la molienda con medios de la suspensión espesa haciendo circular la suspensión espesa a través del molino e iniciando la rotación del agitador de molino LMZ-10. Realizar la molienda con los valores de caudales de suspensión espesa, velocidades en rampa de caudal de suspensión espesa, velocidades del agitador de molino y velocidades en rampa de velocidad del agitador de molino esencialmente tal como se enumeran a continuación. Mantener la suspensión espesa/dispersión en el tanque a 5 °C y la velocidad del agitador a 200 rpm mientras se realiza toda la molienda con medios. Parámetros de molienda con medios:

Etapas	Parámetros	Ajuste
Llenado previo		
	Caudal en el llenado previo, 1pm	0-3
	Volumen en el llenado previo, litros	0-3
Arranque		
	Caudal en el arranque, 1pm	0-3
	Velocidad en rampa del caudal en el arranque, 1 pm/min.	0-2
	Velocidad en rampa del caudal en el estado estacionario, 1pm/min.	0-2
	Volumen de molienda inicial, litros	0-1200
	Velocidad del agitador en el arranque, rpm	500-1300
	Velocidad del agitador intermedia, rpm	500-1300
	Velocidad en rampa del agitador 1, rpm/min.	0-1300
Estado estacionario		
	Caudal en el estado estacionario, 1pm	0-20
	Velocidad final del agitador, rpm	500-1300
	Velocidad en rampa del agitador 2, rpm/min.	0-1300

Medición del tamaño de partícula de fármaco durante la molienda con medios. La distribución del tamaño de partícula objetivo es el promedio de la media de tres muestras diferentes, es inferior a 138 nm, la media de cada una de las tres muestras es inferior a 144 nm, el promedio del D90 de las tres muestras es inferior a 216 nm, el D90 de cada una de las tres muestras es inferior a 228 nm. Detener la molienda con medios (apagando la rotación del agitador de molino y la circulación de la dispersión) solo tras confirmar la reducción hasta la distribución de tamaño de partícula objetivo anterior. Descargar la dispersión coloidal dentro de dos tambores de acero inoxidable, sellar los tambores y almacenarlos a 5 °C.

Solución de sacarosa y dispersión de revestimiento coloidal: Para cada lote de la dispersión coloidal, la cantidad de sacarosa y agua USP necesaria para preparar la solución de sacarosa dependerá del ensayo y la cantidad de dispersión coloidal revestida tras el procedimiento de molienda. La concentración de fármaco objetivo de la dispersión de revestimiento es del 20 % en peso con la proporción en peso teórico de sacarosa a 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina de 1 a 1. Determinar la cantidad de sacarosa y agua USP necesaria para preparar la solución de sacarosa (para cada lote) basada en: fármaco (kg) en el lote = (dispersión coloidal recogida en kg)*(ensayo de fármaco en mg de fármaco/mg de dispersión); sacarosa (kg) necesaria para cada lote = cantidad de fármaco anterior; dispersión de revestimiento teórica (kg) preparada = (5)* cantidad de fármaco anterior; agua (kg) para preparar la solución de sacarosa = dispersión de revestimiento teórica - dispersión coloidal recogida - sacarosa necesaria; solución de sacarosa teórica (kg) = sacarosa + agua. Ya que cada lote de la dispersión coloidal puede dividirse en tambores, la solución de sacarosa necesaria para cada tambor se basa en la dispersión coloidal real presente en cada uno de los tambores (según se describió anteriormente). Además, se prepara la solución de sacarosa en exceso para cada lote. Colocar la cantidad determinada de agua USP en un tanque de 60 l. Con la turbina de paletas inclinadas 45° rotando

a aproximadamente 75 rpm, añadir la cantidad de sacarosa determinada lentamente dentro del tanque de 60 l. Continuar la agitación durante 90 minutos tras la adición de sacarosa para asegurarse de que la sacarosa se disuelve en agua. Retirar el tambor de dispersión coloidal del almacenamiento frío. Iniciar la agitación de la dispersión coloidal usando la mezcladora Lightnin. Vaciar la cantidad de solución de sacarosa necesaria para la dispersión coloidal dentro de un recipiente de acero inoxidable. Verter esta solución de sacarosa lentamente dentro del tambor con agitación continua y mezclar durante 60 minutos. Transferir la dispersión de revestimiento del tambor dentro de otro tambor inoxidable a través de un filtro de cápsula de polipropileno aproximadamente de 0,46 m² (5 ft²) 30 µm en línea. Sellar el tambor que contiene la dispersión de revestimiento filtrada y almacenarlo a 5 °C hasta que se transfiera para el revestimiento.

Revestimiento con columna Wurster: Cargar a vacío 23,6 kg de esferas de celulosa microcristalina o Celphere dentro de una columna de revestimiento de 0,61 m (24") equipada con placas de base B& nº0, toberas Schlick de 1,5 mm, criba de 100 de malla sobre las placas de base, filtro de escape de 69 de malla, inserto de alta velocidad, inserto de extensión, espacio de partición de 40 mm y dos sondas NIR en el anillo. Iniciar el calentamiento de las Celphere a un caudal de aire del procedimiento de entrada de 25,49 m³ (900 scfm), temperatura a 80 °C, y punto de condensación de 12 °C. Mantener el flujo de aire de atomización a 0,14 m³ (5 scfm) durante el periodo de calentamiento. Iniciar el revestimiento con caudal de aire de atomización a 0,71 m³ (25 scfm) cuando la temperatura del lecho exceda de 70 °C. Mantener el caudal de aire de entrada entre 14,16 m³ (500 scfm) y 70,8 m³ (2500 scfm) y los perfiles de velocidad de pulverización entre 0,0033 kg/s (200 g/min) y 0,015 kg/s (900 g/min). Durante el revestimiento. Detener la pulverización cuando se haya pulverizado una dispersión de revestimiento apropiada. Reducir el aire de atomizador hasta 0,14 m³ (5 scfm) y secar las perlas revestidas durante 5 minutos usando aire del procedimiento de entrada a 80 °C, 25,49 m³ (900 scfm), y punto de condensación de 12 °C. Tras secar 5 minutos, iniciar en enfriamiento reduciendo la temperatura del caudal de aire del procedimiento de entrada hasta 25 °C. Detener el flujo de aire cuando la temperatura del lecho alcance menos de 45 °C. Descargar las perlas revestidas dentro de tambores de fibra forrados con bolsas dobles de polietileno.

Tamizado: Ajustar un agitador de tamiz Sweco de 30" con criba de 864 µm por debajo de la criba de 1532 µm. Vibrando el agitador de tamiz, verter manualmente todas las perlas revestidas lentamente sobre la criba de 1532 µm. Recoger las perlas revestidas inferiores a 864 µm, entre 864 µm y 1532 µm, y superiores a 1532 µm por separado dentro de tambores de fibra forrados con bolsas dobles de polietileno. Sellar el tambor y almacenar hasta el procesamiento adicional.

Combinación: Cargar las perlas revestidas (entre 864 µm y 1532 µm) dentro de una mezcladora Bohle de 300 l. Cribar 260 g de laurilsulfato de sodio (SLS) micronizado/molido por chorro a través de una criba de 60 de malla encima de las perlas revestidas en la mezcladora. (El SLS se microniza para minimizar su segregación de las perlas revestidas.) Combinar las perlas revestidas con el laurilsulfato de sodio micronizado rotando la mezcladora a 6 rpm durante 15 minutos. Descargar las perlas combinadas en seis sublotos de 41,5 kg, 27,0 kg, 22,0 kg, 13,5 kg, 13,0 kg y el resto (aproximadamente 13,0 kg) en seis tambores de fibra forrados con bolsas dobles de polietileno. Almacenar las perlas combinadas hasta el procesamiento adicional.

Encapsulación: Ajustar una encapsuladora Bosch GKF 1500 con un alimentador de gránulos y una cámara de dosificación de 10 mm para el tamaño de cápsula particular. Ajustar la velocidad de la encapsuladora a 75 estaciones por minuto. Cargar las cápsulas dentro de la tolva de cápsulas. Cargar las perlas combinadas dentro de la tolva alimentadora de gránulos. Determinar el peso de llenado objetivo basado en el ensayo de las perlas revestidas combinadas y el peso de llenado de cápsula objetivo. Iniciar la encapsulación tras ajustar el volumen de cámara para lograr los pesos de cápsula llenas objetivos a una velocidad de encapsuladora de 75 estaciones por minuto. Mantener el peso de cápsula llena objetivo dentro de los límites superiores e inferiores anteriores. Si es necesario, ajustar el volumen de cámara para mantener el peso objetivo deseado. Descargar las cápsulas llenas dentro de tambores de fibra forrados con bolsas dobles de polietileno. Almacenar el producto de cápsula hasta que se transfiera para el envasado.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y animales de cualquier manera farmacéuticamente aceptable, tal como por vía oral, mediante vía pulmonar, por vía rectal, por vía parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía local (povos, pomadas o gotas), o como pulverización nasal o bucal.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, la composición nanoparticulada se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes de preparación de los comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, no tóxica del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el principio activo está disperso uniformemente por toda la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, pastillas y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide entonces en formas de

dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen desde 0,1 mg hasta aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o pastillas de la composición novedosa pueden revestirse o de otro modo combinarse para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o pastilla puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura alrededor del primero. Los dos componentes pueden estar separados mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o para que se retrase la liberación. Pueden usarse varios materiales para tales revestimientos o capas entéricas, materiales tales que incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Para el tratamiento de las enfermedades y afecciones clínicas indicadas anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden administrarse por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, mediante inhalación de pulverización o por vía rectal en formulaciones de forma unitaria que contienen vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos convencionales. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, técnicas de infusión o inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de afecciones clínicas en un sujeto que se caracterizan por la presencia de un exceso de actividad de taquiquinina, en particular de sustancia P. Por tanto, por ejemplo, un exceso de actividad de taquiquinina, y en particular de sustancia P, está implicado en varios trastornos del sistema nervioso central. Tales trastornos incluyen trastornos del estado de ánimo, tal como depresión o más particularmente trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos mayores recurrentes o de un único episodio y trastornos distímicos, o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastornos de ansiedad, tal como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias a animales específicas, fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés incluyendo trastorno de estrés posttraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos delusionales, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos y trastornos psicóticos con delusiones o alucinaciones; delirio, demencia y amnesia y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, demencia vascular y otras demencias, por ejemplo, debidas a la enfermedad del VIH, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o debidas a múltiples patologías; enfermedad de Parkinson y otros trastornos de movimiento extra-piramidales tales como trastornos de movimiento inducido por medicamentos, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, disquinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicamentos; trastornos relacionados con sustancias que se producen a partir del consumo de alcohol, anfetaminas (o sustancias de tipo anfetaminas) cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, fármacos inhalantes y propelentes de aerosol, nicotina, opioides, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos, trastornos relacionados con sustancias que incluyen dependencia y abuso, intoxicación, abstinencia, delirio de intoxicación, delirio de abstinencia, demencia persistente, trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, disfunción sexual y trastornos del sueño; epilepsia; síndrome de Down; enfermedades desmielinizantes tales como EM y ELA y otros trastornos neuropatológicos tales como neuropatía periférica, por ejemplo neuropatía diabética e inducida por quimioterapia, y neuralgia posherpética, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o neuralgia intercostal y otras neuralgias; y trastornos cerebrales vasculares debido a daño cerebrovascular agudo o crónico tales como infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral.

La actividad de taquiquinina, y en particular de sustancia P, también está implicada en la nocicepción y el dolor. Las formulaciones de la presente invención se usarán por tanto en la prevención o el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que predomina el dolor, incluyendo daño periférico y de tejido blando, tales como traumatismo agudo, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor esquelétomuscular, particularmente tras traumatismo, dolor espinal, síndromes de dolor miofascial, cefalea, dolor por episiotomía, y escozores; dolor profundo y visceral, tal como dolor cardíaco, dolor muscular, dolor de ojo, dolor orofacial, por ejemplo, odontalgia, dolor abdominal, dolor ginecológico, por ejemplo, dismenorrea y dolor del parto; dolor asociado al daño de raíz y nervio, tal como dolor asociado a trastornos de los nervios periféricos, por ejemplo, avulsiones de plexo braquial y compresión de un nervio, amputación, neuropatías periféricas, tic doloroso, dolor facial atípico, daño de la raíz nerviosa y aracnoiditis; dolor asociado a carcinoma, a menudo denominado como dolor de cáncer; dolor de sistema nervioso central, tal como dolor debido al daño del tronco encefálico o la médula espinal; dolor de espalda bajo; ciática; espondilitis anquilosante, gota; y dolor de cicatrices.

También pueden usarse antagonistas de taquiquinina, y en particular de sustancia P, en el tratamiento de enfermedades respiratorias, particularmente las asociadas a una secreción de mucosidad en exceso, tales como enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica, bronconeumonía, bronquitis crónica, fibrosis quística y asma, síndrome de distress respiratorio de adultos y broncoespasmo; enfermedades inflamatorias tales como

enfermedad intestinal inflamatoria, soriasis, fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, pruritis y quemadura solar; alergias tales como eczema y rinitis; trastornos de hipersensibilidad tales como a la hiedra venenosa; enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis primaveral y similares; afecciones oftálmicas asociadas a la proliferación celular tales como vitreorretinopatía proliferativa; enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eczematoideas.

También pueden usarse los antagonistas de taquiquinina, y en particular de sustancia P, en el tratamiento de neoplasmas, incluyendo tumores de mama, neuroganglioblastomas y carcinomas de células pequeñas tales como cáncer de pulmón de células pequeñas.

También pueden usarse los antagonistas de taquiquinina, y en particular de sustancia P, en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales (GI), incluyendo trastornos y enfermedades inflamatorias del tracto GI tales como gastritis, úlceras gastroduodenales, carcinomas gástricos, linfomas gástricos, trastornos asociados al control neuronal de vísceras, colitis ulcerante, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable y emesis, incluyendo emesis anticipada o retardada, aguda tal como emesis inducida por quimioterapia, radiación, toxinas, infecciones virales o bacterianas, embarazo, trastornos vestibulares, por ejemplo, cinetosis, vértigo, mareo y enfermedad de Meniere, cirugía, migraña, variaciones en la presión intracraneal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, indigestión ácida, sobreindulgencia en la comida o bebida, estómago ácido, pirosis o regurgitación, ardor de estómago, por ejemplo, ardor de estómago episódico, nocturno o inducido por la comida y dispepsia.

También pueden usarse los antagonistas de taquiquinina, y en particular de sustancia P, en el tratamiento de otras varias afecciones incluyendo trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofia simpática refleja tal como el síndrome hombro-mano; reacciones inmunológicas adversas tales como rechazo de tejidos transplantados y trastornos relacionados con la estimulación o supresión inmunitarias tales como lupus eritematoso sistémico; extravasación de plasma que resulta de la quimioterapia de citocinas, trastornos de la función de la vejiga tales como cistitis, hiperreflexia del detrusor de la vejiga e incontinencia; enfermedades del colágeno y fibrosas tales como esclerodermia y fascioliasis eosinofílica; trastornos del flujo sanguíneo producidos por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como angina, cefalea vascular, migraña y enfermedad de Reynaud; y dolor o nocicepción atribuible a o asociado a cualquiera de las afecciones anteriores, especialmente la transmisión de dolor en la migraña.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también son valiosas en el tratamiento de una combinación de las afecciones anteriores, en particular en el tratamiento de dolor postoperatorio combinado y vómitos y náuseas postoperatorios.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de emesis, incluyendo emesis anticipada o retardada, aguda tal como emesis inducida por quimioterapia, radiación, toxinas, embarazo, trastornos vestibulares, cinetosis, cirugía, migraña y variaciones en la presión intracraneal. De la manera más especial, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se usan en el tratamiento de emesis inducida por agentes antineoplásicos (citotóxicos), incluyendo los usados rutinariamente en quimioterapia de cáncer y emesis inducida por otros agentes farmacológicos, por ejemplo, rolipram.

Ejemplos de tales agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes, por ejemplo, compuestos de etilenimina, sulfonatos de alquilo y otros compuestos con una acción alquilante tales como nitrosoureas, cisplatino y dacarbazina; antimetabolitos, por ejemplo, ácido fólico, antagonistas de purinas y pirimidinas; inhibidores mitóticos, por ejemplo, alcaloides de la vinca y derivados de podofilotoxina; y antibióticos citotóxicos. Los agentes quimioterápicos comúnmente usados incluyen cisplatino, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, mecloretamina, estreptozocina, ciclofosfamida, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), doxorubicina (adriamicina), daunorubicina, procarbazona, mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, 5-fluorouracilo, vinblastina, vincristina, bleomicina y clorambucilo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se usan en el tratamiento de emesis inducida por radiación incluyendo radioterapia tal como en el tratamiento de cáncer; y en el tratamiento de vómitos y náuseas postoperatorios.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden estar presentes junto con otro agente terapéutico como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial para el alivio de emesis o vómitos y náuseas postoperatorios.

También se da a conocer los compuestos de la presente invención en combinación con un antagonista de 5-HT₃, tal como ondansetrón, granisetron o tropisetron, u otros medicamentos antieméticos, por ejemplo, un antagonista de dopamina tal como metoclopramida o domperidona o agonistas del receptor GABA_A tales como baclofeno. Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención, sola o bien en combinación con uno o más agentes terapéuticos antieméticos, puede administrarse en combinación con un corticosteroide antiinflamatorio, tal como dexametasona, betametasona, triamcinolona, triamcinolona acetónido, flunisolido, budesónido, u otros. Se prefiere particularmente dexametasona (DecadronTM). Además, una composición farmacéutica de la presente

invención puede administrarse en combinación con un agente quimioterápico tal como una agente alquilante, antimetabolito, inhibidor mitótico o antibiótico citotóxico, según se describió anteriormente. En general, serán adecuadas las formas de dosificación actualmente disponibles de los agentes terapéuticos conocidos para su uso en tales combinaciones.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también son particularmente útiles en el tratamiento de dolor o nocicepción y/o inflamación y trastornos asociados a los mismos tales como, por ejemplo, neuropatía, tal como neuropatía diabética e inducida por quimioterapia, neuralgias posherpéticas y otras, asma, osteoartritis, artritis reumatoide y cefalea, incluyendo migraña, cefalea por tensión aguda o crónica, cefalea en racimos, dolor temporomandibular y dolor del seno maxilar.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también son particularmente útiles en el tratamiento de la depresión incluyendo trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos mayores recurrentes o de un único episodio y trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica; depresión melancólica incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio y despertar precoz, y retraso psicomotor; depresión atípica (o depresión reactiva) incluyendo aumento del apetito, hipersomnio, agitación psicomotora o irritabilidad, ansiedad y fobias; trastorno afectivo estacional; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico.

20 También se da a conocer el uso de una composición farmacéutica de la presente invención para lograr un efecto cronobiológico (desplazamientos de fases del ritmo circadiano) y paliar los trastornos del ritmo circadiano en un paciente. También se da a conocer el uso de una composición farmacéutica de la presente invención para bloquear los efectos de desplazamiento de fases de luz en un paciente. También se da a conocer

25 También se da a conocer el uso de una composición farmacéutica de la presente invención para potenciar o mejorar la calidad del sueño, en particular aumentando la eficacia del sueño y aumentando el mantenimiento del sueño, así como para prevenir y tratar trastornos del sueño y perturbaciones del sueño, en un paciente.

30 También se da a conocer un procedimiento para el avance de fases o retardo de fases en el ritmo circadiano de un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad apropiada de una composición farmacéutica de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 También se da a conocer el uso de una composición farmacéutica de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para potenciar o mejorar la calidad del sueño así como prevenir o tratar trastornos del sueño y perturbaciones del sueño en un paciente. En particular, se da a conocer un procedimiento para potenciar o mejorar la calidad del sueño aumentando la eficacia del sueño y aumentando el mantenimiento del sueño. Además, se da a conocer un procedimiento para prevenir y tratar trastornos del sueño y perturbaciones del sueño en un paciente que comprende la administración de una composición farmacéutica de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La presente invención es útil para el tratamiento de trastornos del sueño, incluyendo trastornos del inicio y del mantenimiento del sueño (insomnios) ("DIMS") que pueden surgir por motivos psicofisiológicos, como consecuencia de trastornos psiquiátricos (particularmente relacionados con la ansiedad), de consumo y abuso de drogas y alcohol (particularmente durante etapas de abstinencia), infancia o DIMS establecidos, mioclonos nocturnos y síndrome de piernas inquietas y perturbaciones del sueño REM específicas tal como se observan en el envejecimiento, incluyendo insomnio y fibromialgia.

45 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse a pacientes (animales y seres humanos) que necesitan tal tratamiento en dosificaciones que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para su uso en cualquier aplicación particular variará entre pacientes, no solo con la composición farmacéutica particular o composición seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando, la edad y el estado del paciente, medicación concurrente o dietas especiales que el paciente esté siguiendo entonces, y otros factores que reconocerán los expertos en la materia, estando por último la dosificación apropiada al criterio del médico encargado.

55 En el tratamiento de la afección asociada a un exceso de taquiquininas, un nivel de dosificación adecuado es aproximadamente de 0,001 mg/kg a 50 mg/kg por día, en particular aproximadamente de 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, tal como desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg por día.

60 Por ejemplo, en el tratamiento de afecciones que implican la neurotransmisión de sensaciones de dolor, un nivel de dosificación adecuado es aproximadamente de 0,001 mg/kg a 25 mg/kg por día, de manera preferible aproximadamente de 0,005 mg/kg a 10 mg/kg por día y especialmente aproximadamente de 0,005 mg/kg a 5 mg/kg por día. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en un régimen de 1 vez a 4 veces por día preferiblemente una vez o dos veces por día.

65 En el tratamiento de emesis, un nivel de dosificación adecuado es aproximadamente de 0,001 mg/kg a 10 mg/kg por día, de manera preferible aproximadamente de 0,005 mg/kg a 5 mg/kg por día y especialmente de 0,01 mg/kg a 3

mg/kg por día. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en un régimen de 1 vez a 4 veces por día, preferiblemente una vez o dos veces por día a una concentración de dosificación de 25 mg, 40 mg, 80 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 160 mg, 250 mg, etc.

- 5 En el tratamiento de trastornos psiquiátricos, un nivel de dosificación adecuado es aproximadamente de 0,001 mg/kg a 10 mg/kg por día, de manera preferible aproximadamente de 0,005 mg/kg a 5 mg/kg por día y especialmente de 0,01 mg/kg a 3 mg/kg por día. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en un régimen de 1 vez a 4 veces por día, preferiblemente una vez o dos veces por día. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en un régimen de 1 vez a 4 veces por día, preferiblemente una vez las composiciones que pueden
10 tener una concentración de dosificación de 25 mg, 40 mg, 80 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 160 mg, 250 mg, etc.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica de la presente invención para su uso en terapia. Según un aspecto adicional o alternativo, la presente invención proporciona el uso de la composición farmacéutica de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos
15 psicológicos asociados a un exceso de taquiquininas, especialmente de sustancia P.

Puede desearse tratar cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente con una combinación de una composición farmacéutica según la presente invención y uno o más de otros agentes farmacológicamente activos adecuados para el tratamiento de la afección específica. La composición farmacéutica de la presente invención y
20 el/los otro(s) agente(s) farmacológicamente activo(s) puede(n) administrarse a un paciente simultánea, secuencialmente o en combinación. Por ejemplo, la presente composición farmacéutica puede emplearse directamente en combinación con el/los otro(s) agente(s) activo(s), o puede administrarse antes, de manera concurrente o posterior a la administración del/de los otro(s) agente(s) activo(s). En general, serán adecuadas las formas de dosificación actualmente disponibles de los agentes terapéuticos conocidos para su uso en tales
25 combinaciones.

Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente invención puede estar presente junto con otro agente terapéutico como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial para el alivio de emesis. Tales preparaciones combinadas pueden estar, por ejemplo, en forma de un envase para dos unidades.
30 Una combinación preferida comprende una composición farmacéutica de la presente invención con un agente quimioterápico tal como un agente alquilante, antimetabolito, inhibidor mitótico o antibiótico citotóxico, según se describió anteriormente.

Para la prevención o el tratamiento de emesis, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente otros agentes antieméticos, especialmente antagonistas del receptor 5HT₃, tales como ondansetrón, granisetron, tropisetron, decadrón y zatisetron, o agonistas del receptor GABA_B, tales como baclofeno. De igual modo, para la prevención o el tratamiento de migraña, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente otros agentes antimigrañosos, tales como ergotaminas o agonistas de 5HT₁, especialmente sumatriptano.
40

Se apreciará que para el tratamiento o la prevención de migraña, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente otros agentes antimigrañosos, tales como ergotaminas o agonistas de 5-HT₁, especialmente sumatriptano, naratriptano, zolmatriptano o rizatriptano.

45 Se apreciará que para el tratamiento o la prevención de dolor o nocicepción o enfermedades inflamatorias, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente un agente antiinflamatorio o analgésico tal como un agonista opiáceo, un inhibidor de la lipoxigenasa, tal como un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de la interleucina, tal como un inhibidor de la interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor del óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, o un agente antiinflamatorio supresor de citocina, por ejemplo con una composición farmacéutica tal como acetaminofeno, aspirina, codieno, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindaco, tenidap y similares. De manera similar, las presentes composiciones farmacéuticas pueden comprender
50 adicionalmente un calmante, un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H₂, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestionante tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levo-desoxi-efedrina; un antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dexametorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante.

60 Además, se da a conocer un producto que comprende una composición farmacéutica de la presente invención y un analgésico como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de dolor o nocicepción.

Se apreciará que para el tratamiento de depresión o ansiedad, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente otros agentes antidepresivos o ansiolíticos.
65 Las clases adecuadas de agente antidepresivo incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores

selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas de α -adrenorreceptor y antidepresivos atípicos. Los inhibidores de la recaptación de norepinefrina adecuados incluyen aminas terciarias tricíclicas y aminas secundarias tricíclicas. Los ejemplos adecuados de aminas terciarias tricíclicas incluyen:

amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Los ejemplos adecuados de aminas secundarias tricíclicas incluyen: amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina adecuados incluyen: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los inhibidores de la monoamina oxidasa adecuados incluyen: isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina y selegilina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa adecuados incluyen: moclobemida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina adecuados de uso en la presente invención incluyen: venlafaxina y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los antidepresivos atípicos adecuados incluyen: bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las clases adecuadas de ansiolíticos incluyen benzodiazepinas y agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, especialmente agonistas parciales de 5-HT_{1A} y antagonistas de factor de liberación de corticotropina (CRF). Las benzodiazepinas adecuadas incluyen: alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los agonistas o antagonistas del receptor 5-HT_{1A} adecuados incluyen, en particular, los agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A} buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

De los mismos, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende una composición nanoparticulada de la presente invención y un agente antidepresivo o ansiolítico, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se da a conocer un producto que comprende una composición nanoparticulada de la presente invención y un agente antidepresivo o ansiolítico como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento o la prevención de depresión y/o ansiedad.

Se apreciará que para el tratamiento o la prevención de trastornos alimentarios, incluyendo obesidad, bulimia nerviosa y trastornos alimentarios compulsivos, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente otros agentes anorécticos.

Se apreciará que cuando se use cualquier combinación descrita en el presente documento, tanto la composición farmacéutica de la presente invención como el/los otro(s) agente(s) activo(s) se administrarán a un paciente, en el plazo de un periodo de tiempo razonable. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y por tanto administrarse simultáneamente. Pueden estar en vehículos farmacéuticos separados tales como formas de dosificación orales convencionales que se toman simultáneamente. El término "combinación" también se refiere al caso en el que las composiciones farmacéuticas se proporcionan en formas de dosificación separadas y se administran secuencialmente. Por tanto, a modo de ejemplo, un componente activo puede administrarse como un comprimido y entonces en el plazo de un periodo de tiempo razonable, el segundo componente activo puede administrarse como una forma de dosificación oral tal como un comprimido o bien como una forma de dosificación oral de disolución rápida. Por periodo de tiempo razonable se quiere decir un periodo de tiempo que no excede de aproximadamente 1 hora. Es decir, por ejemplo, si el primer componente activo se proporciona como un comprimido, entonces en el plazo de una hora, debe administrarse el segundo componente activo, en la misma forma de dosificación o bien otra forma de dosificación que proporcione la administración eficaz del medicamento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición nanoparticulada que comprende el compuesto 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
5 teniendo adsorbido el compuesto sobre la superficie del mismo al menos un estabilizador de superficie en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 1000 nm; en donde "tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 1000 nm" significa que al menos un 95 % de las partículas, en peso, tienen un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 1000 nm.
- 10 2. La composición según la reivindicación 1, en la que las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 400 nm.
3. La composición según la reivindicación 2, en la que las nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 250 nm.
15
4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el estabilizador de superficie se selecciona de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de súper-baja viscosidad, hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad, polivinilpirrolidona, copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, dioctilsulfosuccinato de sodio y laurilsulfato de sodio.
20
5. La composición según la reivindicación 3, en la que el estabilizador de superficie es hidroxipropilcelulosa de súper-baja viscosidad o laurilsulfato de sodio.
6. Una composición farmacéutica que comprende la composición nanoparticulada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
25
7. Una composición farmacéutica que comprende la composición nanoparticulada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que se ha secado por pulverización o revestido por pulverización sobre un soporte sólido.
- 30 8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el soporte sólido se selecciona de esferas de celulosa microcristalina, esferas de azúcar-almidón y esferas de lactosa.
9. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir ansiedad o emesis.