



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80682

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/10

A61K 47/02

A61K 47/36

A61K 31/415

A61K 31/635 (2006.01)

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФІЗИЧНО СТИЙКА ТИКСОТРОПНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ПРИДАТНА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВЖИВАННЯ, ТА СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ФІЗИЧНОЇ СТИЙКОСТІ ВОДНОЇ ТИКСОТРОПНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ

1

2

(21) 2004020879

(22) 05.08.2002

(24) 25.10.2007

(86) PCT/US02/24746, 05.08.2002

(31) 60/310,372

(32) 06.08.2001

(33) US

(72) ЛЮ ГУАНГ ВЕЙ

(73) ФАРМАЦІЯ КОРПОРЕЙШН

(56) WO 9320798 A, 28.10.1993

WO 9108734 A, 27.06.1991

EP 0257288 A, 02.03.1988

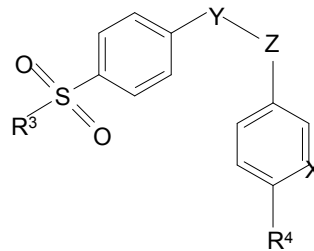
WO 0032189 A, 08.06.2000

WO 0130342 A, 03.05.2001

WO 0205799 A, 24.01.2002

WO 9800178 A, 01.08.1998

(57) 1. Фізично стійка тиксотропна придатна для перорального вживання фармацевтична композиція, що містить лікарську речовину, що має розчинність у воді не вище ніж 10 мг/мл - якщо визначати при 37 °С, і рідкий носій на водній основі, що містить (а) фармацевтично прийнятний змочувач, (b) фармацевтично прийнятний тиксотропний загусник, присутній в тиксотропній кількості від 0,5 % до 2 %, і (с) фармацевтично прийнятний неорганічний суспендувальний агент у кількості від 0,01 % до 3 %, причому згаданим тиксотропним загусником є полісахаридна камедь, згаданою лікарською речовиною є лікарська речовина, що селективно інгібує циклооксигеназу-2, яка являє собою сполуку формули



де R^3 - метил або аміногрупа, R^4 - водень або C_{1-4} -алкіл або -алкоксигрупа, X - N або CR^5 , де R^5 - водень або галоїд, а Y і Z - незалежно один від одного атоми вуглецю або азоту, що визначають прилеглі атоми 5-6-членного циклу, незаміщеного або заміщеного в одному або декількох положеннях оксогрупами, галоїдами, метильними або галоїдметильними групами, де згаданий 5-6-членний цикл вибраний із групи, в яку входять цикlopентеноновий, фураноновий, метилпіразольний, ізоксазольний і піридиновий цикли, заміщені не більше ніж в одному положенні.

2. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що від 50 % до 100 % згаданої лікарської речовини суспендовано у формі дрібних частинок в згаданому носії, утворюючи суспензію, яка є, по суті, дефлокульованою.

3. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що згадана лікарська речовина, що селективно інгібує циклооксигеназу-2, вибрана із групи, в яку входять цефекоксиб, деракоксиб, вальдекоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб, 2-(3,5-дифторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-циклопентен-1-он і (S)-6,8-дихлор-2-(трифторметил)-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота.

4. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що згаданий змочувач вибраний із групи, в яку входять четвертинні амонієві сполуки, діоктилсульфосукцинат натрію, алкілфенілові прості ефіри поліоксіетиленів, поллоксамери,

(13) C2

(11) 80682

(19) UA

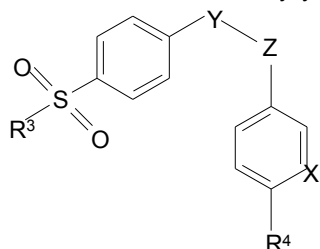
гліцериди і масла на основі поліоксіетиленжирних кислот, прості алкілові ефіри поліоксіетилену, складні ефіри поліоксіетилену і жирних кислот, складні ефіри поліоксіетиленсорбіту, складні ефіри пропіленгліколю і жирних кислот, лаурилсульфат натрію, жирні кислоти і їхні солі, гліцерилінові складні ефіри жирних кислот, складні ефіри сорбіту, тілоксапол і їхні суміші.

5. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що згаданим тиксотропним загусником є полісахаридна камедь, вибрана із групи, в яку входять ксантанова, гуарова, акацієва і трагакантова камеді.

6. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що згаданий неорганічний суспендувальний агент вибраний із групи, в яку входять колоїдний діоксид кремнію, бентоніт і каолін.

7. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що згадана лікарська речовина присутня в кількості від 0,01 % до 15 % від загальної маси композиції, змочувач присутній в кількості від 0,01 % (мас.) до 2 % (мас.), тиксотропний загусник присутній в кількості від 0,5 % (мас.) до 2 % (мас.) і неорганічний суспендувальний агент присутній в кількості від 0,01 % (мас.) до 3 % (мас.).

8. Спосіб підвищення фізичної стійкості водної тиксотропної фармацевтичної композиції лікарської речовини, що має розчинність у воді, визначену при 37 °C, не вище ніж 10 мг/мл, що включає утворення суміші згаданої композиції з фармацевтично прийнятним тиксотропним загусником в тиксотропній кількості від 0,5 % до 2,0 %, фармацевтично прийнятним неорганічним суспендувальним агентом в кількості від 0,01 % до 3 %, і змочувачем, причому згаданим тиксотропним загусником є полісахаридна камедь, згаданою лікарською речовиною є лікарська речовина, що селективно інгібує циклооксигеназу-2, яка являє собою сполуку формули



де R^3 - метил або аміногрупа, R^4 - водень або C_1 - C_4 -алкіл або -алкоксигрупа, X - N або CR^5 , де R^5 - водень або галоїд, а Y і Z - незалежно один від одного атоми вуглецю або азоту, що визначають

прилеглі атоми 5-6-членного циклу, незаміщеного або заміщеного в одному або декількох положеннях оксогрупами, галоїдами, метильними або галоїдметильними групами, де згаданий 5-6-членний цикл вибраний із групи, в яку входять циклопентеноновий, фураноновий, метилпіразольний, ізоксазольний і піридиновий цикли, заміщені не більше ніж в одному положенні.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що від 50 % до 100 % згаданої лікарської речовини суспендовано в згаданій суміші у формі дрібних частинок, утворюючи суспензію, яка є, по суті, дефлокульованою.

10. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що згадана лікарська речовина, що селективно інгібує циклооксигеназу-2, вибрана із групи, в яку входять цефекоксиб, деракосиб, вальдекоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб, 2-(3,5-дифторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-циклопентен-1-он і (S)-6,8-дихлор-2-(трифторметил)-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота.

11. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що згаданий змочувач вибраний із групи, в яку входять четвертинні амонієві сполуки, діоктилсульфосукцинат натрію, алкілфенілові прості ефіри поліоксіетиленів, полксамери, гліцериди і масла на основі поліоксіетиленжирних кислот, прості алкілові ефіри поліоксіетилену, складні ефіри поліоксіетилену і жирних кислот, складні ефіри поліоксіетиленсорбіту, складні ефіри пропіленгліколю і жирних кислот, лаурилсульфат натрію, жирні кислоти і їхні солі, гліцерилінові складні ефіри жирних кислот, складні ефіри сорбіту, тілоксапол і їхні суміші.

12. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що згаданим тиксотропним загусником є полісахаридна камедь, вибрана із групи, в яку входять ксантанова, гуарова, акацієва і трагакантова камеді.

13. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що згаданий неорганічний суспендувальний агент вибраний із групи, в яку входять колоїдний діоксид кремнію, бентоніт і каолін.

14. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що згадана лікарська речовина присутня в кількості від 0,01 % до 15 % від загальної маси композиції, змочувач присутній в кількості від 0,01 % (мас.) до 2 % (мас.), тиксотропний загусник присутній в кількості від 0,5 % (мас.) до 2 % (мас.) і неорганічний суспендувальний агент присутній в кількості від 0,01 % (мас.) до 3 % (мас.).

Цей винахід стосується придатних для перорального застосування фармацевтичних композицій, що містять слабо розчинну у воді лікарську речовину, способів лікування, що включають пероральне введення таких композицій в організм пацієнта, який потребує такого лікування, і застосування таких композицій при виробництві лікарських засобів.

Рідкі дозовані лікарські форми, наприклад, розчини, суспензії, еліксири і сиропи, мають велике значення як засоби доставки лікарських речовин в організм пацієнтів. Відомо, що такі лікарські форми забезпечують спрощення прийняття всередину для деяких пацієнтів, які відчують утруднення при ковтанні твердих лікарських форм, і сприяють суворішому дотриманню режиму приймання ліків деякими

категоріями пацієнтів за рахунок поліпшення смаку та/або структури лікарських препаратів, що належить приймати. Додатковою перевагою рідких лікарських форм є можливість плавної зміни дозованого об'єму, що забезпечує необмежене регулювання дозування. Переваги, пов'язані з простотою приймання і плавним регулюванням дозування, мають особливе значення для лікування дітей і пацієнтів похилого віку.

В деяких випадках доцільно застосовувати суспензії як рідкі дозовані лікарські форми. Наприклад, деякі лікарські речовини хімічно нестійкі в розчинах, але стійкі в суспендованому стані. Крім того, деякі лікарські речовини в розчинах мають неприємний смак, але при прийманні у вигляді нерозчинених частинок приємні на смак.

На жаль, багато корисних лікарських речовин є гідрофобними, мають низьку розчинність у водних середовищах, і тому виготовлення їхніх лікарських форм у вигляді суспензій у водному носії утруднене. Конкретно, унаслідок згаданих властивостей лікарських речовин, для полегшення суспендування частинок гідрофобних речовин у водних середовищах часто необхідно застосовувати змочувальні агенти. Відомо, що поверхнево-активні змочувальні агенти (тобто поверхнево-активні речовини, ПАР), наприклад, лаурилсульфат натрію, щонайменше частково підвищують здатність до суспендування гідрофобних лікарських речовин у водних середовищах унаслідок пониження поверхневого натягу на межі частинок лікарської речовини і суспензійного середовища, тим самим забезпечуючи можливість проникнення носія суспензії в агрегати частинок лікарського засобу та/або в пори цих частинок. Проте, крім сприятливого впливу на суспендування лікарських речовин, застосування поверхнево-активних речовин в суспензіях часто призводить до небажаного результату, яким є присутність солюбілізованої та/або розчиненої вільної лікарської речовини. Оскільки солюбілізовані та/або розчинені лікарські речовини здатні до хімічного розкладання та/або взаємодії з іншими інгредієнтами, суспензії, що містять вільну лікарську речовину, можуть бути хімічно нестійкими.

Іншим небажаним результатом застосування відносно великих кількостей поверхнево-активних речовин для полегшення суспендування слабо розчинних лікарських речовин є те, що, оскільки поверхнево-активні речовини стабілізують повітряні бульбашки, то повітря, захоплене суспензією в процесі її гомогенізації або збовтування, утримується в ній. Оскільки кількість цього захопленого повітря змінюється залежно від інтенсивності перемішування, його тривалості і часу, що пройшов після перемішування, то об'єм суспензії неминує змінюється, що утруднює або робить взагалі неможливим відбір рівномірних доз за об'ємом в часі.

Якщо лікарську речовину, слабо розчинну у воді, необхідно застосовувати у формі суспензії, то з погляду забезпечення рівномірного дозування бажано, щоб суспензія осідала поволі. Інакше,

якщо осідання відбувається швидко, як, наприклад, у разі неструктурованого носія суспензії, суспензію необхідно з метою забезпечення рівномірності дозування збовтувати перед кожним прийманням ліків. При інших рівних умовах (наприклад, величині, однорідності за розміром і густиною частинок лікарської речовини) швидкість осідання частинок лікарської речовини зменшується із збільшенням в'язкості конкретного суспензійного середовища. Тому бажано, щоб суспензія мала в'язкість, достатню для запобігання або уповільнення осідання частинок лікарської речовини. Проте таке підвищення в'язкості, сприяючи фізичній стійкості, може одночасно утрудняти переливання або приймання всередину суспензії. У багатьох суспензіях, відомих в цій галузі, не досягається цей явний компроміс між задовільною фізичною стійкістю і відповідною плинністю.

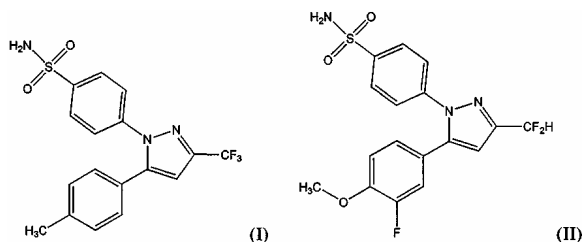
У [патенті США №5,112,604 на ім'я Бьюрлайн (Beaurline)] описана суспензійна лікарська форма для перорального вживання, що забезпечує однорідність дози протягом періоду приблизно 90 діб. Проте у вказаному документі не розкриті дані, що відносяться до реології або плинності суспензії.

У багатьох випадках бажаними є також дефлокульовані суспензії. У структурованому носії суспензії крупніші частинки, як правило, осідають швидше дрібних. Тому дефлокульована суспензія, в якій частинки лікарської речовини існують у вигляді окремих об'єктів (на відміну від рихлих агрегатів або пластівців), є бажаною з огляду на малу швидкість осідання. Додатковою перевагою дефлокульованих суспензій є відсутність необхідності введення в них коагулювальних агентів. Звичайні коагулянти, наприклад, електроліти (наприклад, алюмосилікат магнію або хлорид алюмінію) можуть діяти як каталізатори хімічних реакцій і подальшого розкладання лікарської речовини або інших інгредієнтів. Тому дефлокульована суспензія є бажанішою, ніж флокульована, з огляду як на знижену швидкість осідання, так і хімічну стійкість.

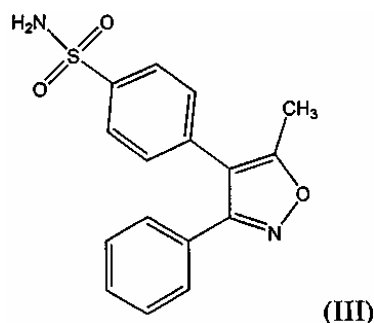
Відповідно, в галузі є потреба в суспензійних лікарських формах лікарських речовин, слабо розчинних у воді, в яких суспензії були б хімічно і фізично стійкі і мали б реологічні властивості, придатні для переливання і застосування.

Як приклад класу лікарських речовин, відносно яких ця потреба є очевидною, можна згадати клас слабо розчинних у воді селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (COX-2). Описані численні сполуки, що мають терапевтично та/або профілактично корисний ефект інгібування циклооксигенази-2 (COX-2), і продемонстрована корисність таких сполук при лікуванні або профілактиці конкретних розладів, опосередкованих COX-2, або розладів такого роду загалом. До таких сполук відносяться численні заміщені піразолілбензолсульфаміди, описані в [патенті США №5,760,068 на ім'я Теллі і інших. (Talley et al.)], в тому числі, наприклад, 4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензол-сульфамід, згадуваний в цьому документі також під назвою целекоксиб (I), і 4-[5-

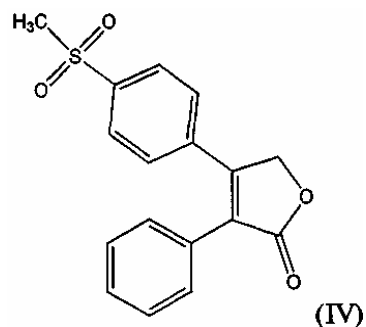
(3-фтор-4-метоксифеніл)-3-(дифторметил)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфамід, згадуваний в цьому документі також під назвою деракоксиб (II).



Іншими сполуками, що мають терапевтично та/або профілактично корисний ефект інгібування COX-2, є заміщені ізоксазолілбензолсульфаміди, описані в [патенті США №5,633,272 на ім'я Теллі і інших], в тому числі 4-[5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл]бензолсульфамід, згадуваний в цьому документі також під назвою вальдекоксиб (III).

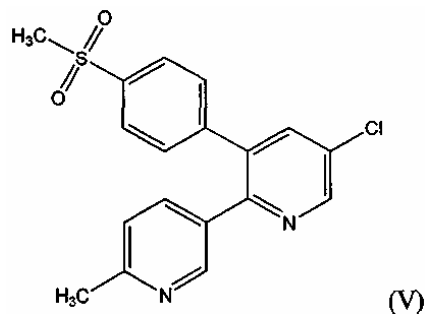


Далі, сполуками, що мають терапевтично та/або профілактично корисний ефект селективного інгібування COX-2, є заміщені (метилсульфоніл)фенілфуранони, описані в [патенті США №5,474,995 на ім'я Дюшарма і інших (Ducharme et al.)], в тому числі 3-феніл-4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5H-фуран-2-он, згадуваний в цьому документі також під назвою рофекоксиб (IV).



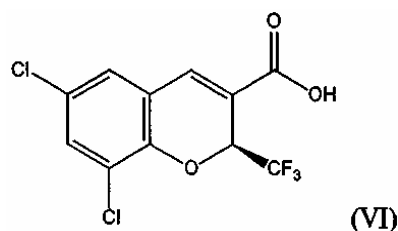
У [патенті США №5,981,576 на ім'я Беллі і інших (Belle et al.)] описана інша серія (метилсульфоніл)фенілфуранонів, що характеризуються як лікарські речовини, корисні як селективні інгібітори COX-2, зокрема, наприклад, 3-(1-циклопропілметокси)-5,5-диметил-4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5H-фуран-2-он і 3-(1-циклопропілметокси)-5,5-диметил-4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5H-фуран-2-он.

У [патенті США №5,861,419 на ім'я Дьюба і інших (Dube et al.)] описані заміщені піридини, що характеризуються як лікарські речовини, корисні як селективні інгібітори COX-2, в тому числі, наприклад, 5-хлор-3-(4-метилсульфоніл)феніл-2-(2-метил-5-піридиніл)-піридин (V), згадуваний в цьому документі також під назвою еторикоксиб.



У [документі EP №0863134] описаний 2-(3,5-дифторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-циклопентен-1-он, що характеризується як лікарська речовина, корисна як селективний інгібітор COX-2.

У [патенті США №6,034,256] описана серія бензопіранів, що характеризуються як лікарські речовини, корисні як селективні інгібітори COX-2, в тому числі (S)-6,8-дихлор-2-(трифторметил)-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота (VI).



Описані рідкі дозовані лікарські форми, що містять селективні інгібітори COX-2, слабо розчинні у воді. Наприклад, у вищезазначеному [патенті США №5,760,068] вказано, що піразолілбензолсульфаміди, що є предметом винаходу, прикладами яких є целекоксиб і деракоксиб, можна вводити в організм парентерально у формі ізотонічних розчинів у різних розчинниках, в тому числі в поліетиленгліколі і пропіленгліколі.

У вищезазначеному [патенті США №5,633,272] вказано, що ізоксазолілбензолсульфаміди, що є предметом винаходу, прикладом яких є вальдекоксиб, можна вводити в організм парентерально у формі ізотонічних розчинів в різних розчинниках, в тому числі в поліетиленгліколі і пропіленгліколі.

У вищезазначеному [патенті США №5,474,995] вказано, що (метилсульфоніл)фенілфуранони, що є предметом винаходу, прикладом яких є рофекоксиб, можна вводити в організм парентерально у формі ізотонічних розчинів в 1,3-бутандіолі. У [патенті США №5,474,995] описані також сиропи і еліксири для перорального

застосування, приготовані з використанням пропіленгліколю як підсолоджуючого агента.

Крім того, суспензія дрібнодисперсного целококсиду в неструктурованому носії на основі яблучного соку була описана в спільно переданій [міжнародній заявці WO 00/32189]. Цей документ не містить інформації про хімічну або фізичну стійкість такої композиції.

Як вказано нижче, лікування інгібіторами COX-2, слабо розчинними у воді, показане при надзвичайно численних розладах і станах, опосередкованих циклооксигеназою-2. Таким чином, можливість приготування придатної для перорального вживання, фізично і хімічно стійкої, але такої, що ще легко піддається переливанню, водної суспензії слабо розчинного лікарського засобу, наприклад, селективного інгібітора COX-2, забезпечила б значний прогрес в лікуванні багатьох патологічних станів і розладів, особливо у випадках, коли бажане застосування дозованих лікарських форм різних лікарських речовин, що легко коваються.

Пропонується придатна для перорального застосування фармацевтична композиція, що містить слабо розчинну у воді лікарську речовину і рідкий носій на водній основі, що містить (а) фармацевтично прийнятний змочувальний агент, (b) фармацевтично прийнятний тиксотропний загусник і (c) фармацевтично прийнятний неорганічний суспендувальний агент, причому щонайменше значна частина згаданої лікарської речовини суспендована у формі дрібних частинок в згаданому носії, утворюючи суспензію, і згадані змочувальний агент, загусник і суспендувальний агент присутні в таких сумарних і відносних кількостях, що згадана суспензія є тиксотропною, практично дефлокульованою і практично фізично стійкою.

У варіанті здійснення винаходу, якому віддається перевага, згаданою лікарською речовиною є слабо розчинний у воді селективний інгібітор COX-2.

Термін "практично фізично стійка", використовуваний в цьому описі стосовно суспензії, означає, що (а) частинки лікарської речовини залишаються завислими в носії суспензії таким чином, що рівномірність дозування, визначена, наприклад, за характеристиками двох або більш аліквотних частин, відбираних за об'ємом, забезпечується протягом періоду зберігання в стаціонарних умовах при кімнатній температурі не менше 48 год після приготування суспензії, та/або (b) в суспензії зберігається практично однорідний ступінь дисперсності частинок лікарської речовини і практична відсутність розділення фаз протягом періоду зберігання в стаціонарних умовах при кімнатній температурі не менше 48 год після її приготування.

Термін "рівномірність дозування" в цьому описі означає, що при відборі двох або більш аліквотних часток за об'ємом із тієї самої суспензії одночасно або в різні моменти часу з того самого місця або з різних місць в об'ємі суспензії, всі аліквотні частки містять практично аналогічні (тобто в межах $\pm 15\%$) кількості суспендованої лікарської речовини і практично аналогічні кількості вільної лікарської

речовини. Кількість лікарської речовини в даному об'ємі суспензії можна вимірювати будь-яким відповідним способом, наприклад, із застосуванням вискоефективної рідинної хроматографії.

Термін "тиксотропний" стосовно суспензії в цьому описі означає суспензію, в'язкість якої значно знижується при постійній дії та/або збільшенні прикладеного напруження. Це визначення охоплює суспензії, визначувані в інших джерелах як псевдопластичні або такі, що роздіджуються під дією зсуву.

Термін "флокульований" в цьому описі відноситься до частинок лікарської речовини в суспензії, які коагулюють та/або агрегуються між собою з утворенням рихлих агрегатів або пластівців. Термін "флокульована суспензія" означає суспензію, в якій щонайменше видима частка всіх частинок лікарської речовини є флокульованими частинками. Термін "практично дефлокульовані" в цьому описі стосується частинок лікарської речовини в суспензії, які не коагулюють та/або не агрегуються між собою із утворенням рихлих агрегатів або пластівців. Термін "дефлокульована суспензія" означає суспензію, в якій видима частка частинок лікарської речовини практично не містить флокульованих частинок.

Як правило, якщо у флокульованій суспензії і дефлокульованій суспензії однакові розподіл частинок лікарської речовини за розміром, форма частинок, густина частинок і в'язкість носія, то частинки лікарської речовини в дефлокульованій суспензії осідають більш поволі, ніж такі самі частинки у флокульованій суспензії. Крім того, будучи поміщені в суспензійне середовище низької в'язкості, наприклад, в неструктурований носій, дефлокульовані частинки лікарської речовини при осіданні утворюють, як правило, щільно упакований шар осаду, який важко диспергується при помірному збовтуванні, тоді як флокульовані частинки, як правило, осідають з утворенням рихлого шару осаду, який можна знов диспергувати шляхом помірного збовтування.

Термін "структурований носій" в цьому описі означає носій, що містить один або декілька суспендувальних агентів, що сприяють підвищенню в'язкості, які істотно знижують швидкість осідання диспергованих частинок.

Цей винахід пропонує також способи застосування композицій відповідно до цього винаходу в терапевтичних та/або профілактичних цілях, а також спосіб застосування композиції відповідно до винаходу при виготовленні лікарського засобу, корисного для лікування та/або профілактики захворювання або розладу, опосередкованого COX-2.

Знайдено, що композиції відповідно до цього винаходу забезпечують несподівано ефективне усунення принаймні деяких вищезазначених утруднень. По-перше, композиції відповідно до цього винаходу практично фізично стійкі. По-друге, композиції відповідно до цього винаходу є тиксотропними і тому легко піддаються переливанню і можуть бути введені в організм при легкому перемішуванні. По-третє, композиції

відповідно до цього винаходу мають підвищену хімічну стійкість, щонайменше частково унаслідок зниженої концентрації вільної лікарської речовини.

Інші відмітні ознаки цього винаходу частково є очевидними, а частково вказані в нижченаведеному докладному описі.

На Фіг.1 показаний об'єм осаду, що утворюється при центрифугуванні суспензій целекоксибу S1-S3 за прикладом 1 при 1500об/хв протягом 5хв, 10хв і 30хв, як описано в Прикладі 3.

На Фіг.2 показаний об'єм осаду, що утворюється при центрифугуванні суспензій целекоксибу S1 і S3 за прикладом 1 при 2500об/хв протягом 30хв, 60хв і 90хв, як описано в Прикладі 3.

На Фіг.3 показаний об'єм осаду, що утворюється при центрифугуванні суспензій целекоксибу S1-S3 за прикладом 1 при 3000об/хв протягом 5хв, 10хв і 20хв, як описано в Прикладі 3.

Нові фармацевтичні композиції відповідно до цього винаходу містять одну або декілька одиничних доз, придатних для пероральної доставки. Термін "придатний для пероральної доставки" означає придатність для перорального введення. Термін "пероральне введення" в цьому описі охоплює будь-який вид доставки терапевтичного засобу або композиції в організм пацієнта, при якому згадану речовину або композицію поміщають в порожнину рота пацієнта, як із подальшим проковтуванням, так і без проковтування речовини або композиції. Таким чином, термін "пероральне введення" охоплює суббукальне і сублінгвальне, а також стравохідне введення. Всмоктування лікарської речовини може відбуватися в будь-якій частині або декількох частинах шлунково-кишкового тракту, зокрема в порожнині рота, стравоході, шлунку, дванадцятипалій кишці, порожній кишці, тонкій кишці і товстій кишці. Термін "одинична доза" означає дозу фармацевтичної композиції, що містить кількість терапевтичного засобу, придатну для одноразового перорального введення з метою - забезпечення терапевтичного ефекту. Як правило, кількість лікарської речовини, що забезпечує досягнення бажаного ефекту, міститься в одній одиничній дозі або в невеликій сукупній кількості (приблизно до 4) одиничних доз.

Лікарські речовини, слабо розчинні в воді

Кожна одинична доза або невелика сукупна кількість одиничних доз містить лікарську речовину, слабо розчинну у воді, в терапевтично та/або профілактично ефективній кількості. Термін "лікарська речовина, слабо розчинна у воді" або "погано розчинна у воді лікарська речовина" в цьому описі відноситься до будь-якої лікарської речовини або сполуки, що має розчинність у воді, визначену при 37°C, не вище ніж приблизно 10мг/мл, у варіанті, якому віддається перевага, не вище ніж приблизно 1мг/мл. Мається на увазі, що композиції відповідно до цього винаходу забезпечують особливі переваги відносно лікарських речовин, що мають розчинність у воді, визначену при 37°C, не вище ніж приблизно 0,1мг/мл.

Розчинність багатьох лікарських речовин у воді легко визначити за стандартними

фармацевтичними довідниками, до яких відносяться, наприклад, ["The Merck Index", видавництво 11, 1989 (видання Merck & Co., Inc., Rahway, NJ); Фармакопея США (the United States Pharmacopoeia, 24th Ed. (USP 24), 2000); "Екстра-фармакопея" (The Extra Pharmacopoeia, 29th Ed., 1989, видання Pharmaceutical Press, London); і "Настільний довідник лікаря" (Physicians Desk Reference (PDR), 2001, видання Medical Economics Co., Montvale, NJ)], кожний з яких окремо включений до цього опису вказаним посиланням.

До окремих слабо розчинних лікарських речовин, що відповідають вищенаведеному визначенню, відносяться лікарські засоби, віднесені, згідно [USP 24, с.2254-2298], до категорій "малорозчинні", "вельми мало розчинні", "практично нерозчинні" і "нерозчинні"; і лікарські речовини, що характеризуються, згідно [USP 24, с.2299-2304], як такі, що вимагають 100мл води або більш для розчинення 1г лікарської речовини.

До відповідних лікарських речовин, слабо розчинних у воді, відносяться (перелічені як необмежувальна ілюстрація) лікарські речовини з таких класів: засоби, що викликають аборт, інгібітори ацетилхолінестерази (АСІ), α - і β -адренергічні агоністи, α - і β -адренергічні блокатори, засоби гальмування надниркових залоз, адренкортикотропні гормони, інгібітори дії алкоголю, інгібітори альдозаредуктази, антагоністи альдостерону, анаболічні засоби, аналгетики (зокрема наркотичні і ненаркотичні аналгетики), андрогени, антагоністи рецепторів ангіотензину II, анорексигенні засоби, антациди, протигельмінтозні засоби, засоби проти вугрів, протиалергічні засоби, засоби проти облісіння, протиамебні засоби, антиандрогенні засоби, антиангінальні засоби, протиаритмічні засоби, засоби проти артеросклерозу, протиартритні і протиревматичні засоби (в тому числі селективні інгібітори COX-2), протиастиматичні засоби, антибактеріальні засоби, допоміжні антибактеріальні речовини, антихолінергічні засоби, антикоагулянти, протисудомні засоби, антидепресанти, протидіабетичні засоби, засоби проти діареї, протидіуретичні засоби, антидоти, протидискінетичні засоби, протиекземні засоби, протиблювотні засоби, антиестрогенні засоби, протифіброзні засоби, засоби проти метеоризму, протигрибкові засоби, засоби проти глаукоми, антигонадотропні засоби, протиподагричні засоби, антигістаміни, засоби проти гіперактивності, засоби проти гіперліпопропротеїнемії, засоби проти гіперфосфатемії, протигіпертензивні засоби, протигіпертироїдні засоби, протигіпотензивні засоби, протигіпотироїдні засоби, протизапальні засоби, протималарійні засоби, засоби проти маній, засоби проти метгемоглобінемії, засоби проти мігрені, мускаринові холіноблокатори, антимікобактеріальні засоби, протипухлинні засоби і допоміжні речовини, засоби проти нейтропенії, засоби проти остеопорозу, засоби проти хвороби Педжета, протипаркінсонічні засоби, засоби проти феохромоцитомы, засоби проти пневмоцистозу, засоби проти гіпертрофії простати, протипротозойні засоби, засоби проти свербіж, засоби проти псоріазу, протипсихотичні

засоби, жарознижувальні засоби, антирикетсіозні засоби, антисеборейні засоби, антисептики і дезінфекційні засоби, протиспазматичні засоби, протисифілітичні засоби, засоби проти тромбоцитемії, протитромбозні засоби, протикашльові засоби, противиразкові засоби, протиуролітичні засоби, протитоксичні засоби, противірусні засоби, заспокійливі засоби, інгібітори ароматази, в'яжучі засоби, антагоністи бензодіазепіну, інгібітори резорбції кісток, брадикардичні засоби, антагоністи брадикініну, бронходилатори, блокатори кальцієвих каналів, регулятори кальцію, інгібітори карбонової ангідрази, кардіотонічні засоби, антагоністи - ССК, хелатотвірні агенти, холелітолітичні засоби, холеретики, холінергічні засоби, інгібітори холінестерази, реактиватори холінестерази, стимулятори центральної нервової системи, контрацептиви, засоби очищення ран, протинабрякові засоби, депігментуючі засоби, засоби для пригнічення герпетичного дерматиту, засоби для сприяння травленню, діуретики, агоністи рецепторів допаміну, антагоністи рецепторів допаміну, ектопаразитоцидні засоби, блювотні засоби, інгібітори енкефалінази, ензими, кофактори ензимів, естрогени, відхаркувальні засоби, антагоністи рецепторів фібриногенів, фторвмісні допоміжні речовини, секреторні стимулятори шлунка і підшлункової залози, засоби захисту клітин шлунка, інгібітори протонового шлункового насоса, інгібітори шлункової секреції, гастропротектори, глюкокортикоїди, інгібітори α -глюкозидази, стимулятори діяльності статевих залоз, інгібітори гормонів росту, фактори виділення гормону росту, стимулятори росту, засоби для підвищення вмісту гемоглобіну в крові, кровотворні засоби, гемолітичні засоби, гемостатичні засоби, антагоністи гепарину, індуктори гепатичних ензимів, гепатопротектори, антагоністи рецепторів гістаміну H_2 , інгібітори ВІЛ-ПРОТЕАЗИ, інгібітори HMG-CoA-редуктази (3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А-редуктази), імунomodulatory, імунodepresanti, сенсiбілізатори до інсуліну, іонообмінні смоли, кератолітичні засоби, гормони стимулювання лактації, проносні засоби, антагоністи лейкотрієну, агоністи гормону виділення лютетінізуючого гормону, ліпотропні засоби, інгібітори 5-ліпоксигенази, засоби пригнічення червоного вовчака, інгібітори матричних металопротеаз, мінералокортикоїди, міотичні засоби, інгібітори моноамінооксидази, муколітичні засоби, м'язові релаксанти, мідріатичні засоби, антагоністи наркотиків, нейропротектори, ноотропні засоби, гормони яєчників, засоби стимуляції пологової діяльності, інгібітори пепсину, пігментуючі засоби, засоби збільшення об'єму плазми, засоби активації або розкриття калієвих каналів, прогестогени, інгібітори пролактину, простагландини, інгібітори протеаз, засоби, що застосовуються при радіотерапії, інгібітори 5 α -редуктази, стимулятори дихальної діяльності, інгібітори зворотної транскриптази, седативні і снодійні засоби, заспокійливі засоби, серотонінові інгібітори повторного поглинання норадреналіну,

агоністи рецепторів серотоніну, антагоністи рецепторів серотоніну, інгібітори поглинання серотоніну, аналоги соматостатинів, тромболітичні засоби, антагоністи рецепторів тромбосану A_2 , тиреоїдні гормони, тиротропні гормони, токолітичні засоби, інгібітори топоізомераз I і II, засоби, що сприяють виведенню сечової кислоти, вазомодулятори, в тому числі судинорозширювальні і судинозвужувальні засоби, вазопротектори, інгібітори ксантин-оксидази і поєднання вищезазначених засобів.

До відповідних лікарських засобів, слабо розчинних у воді, відносяться (перелічені як необмежувальна ілюстрація) ацетогексамід, ацетилсаліцилова кислота, алклофенак, алопуринол, атропін, бензтіазид, карпрофен, целекоксиб, хлордіазепоксид, хлорпромазин, клонідин, кодеїн, кодеїнфосфат, кодеїнсульфат, деракоксиб, діазерейн, диклофенак, дилтіазем, естрадіол, етодолак, етопозид, еторикоксиб, фенбуфен, фенклофенак, фенпрофен, фентіазак, флурбіпрофен, гризофульвін, галоперидол, ібупрофен, індометацин, індопрофен, кетопрофен, лоразепам, медроксипрогестерон-ацетат, мегестрол, метоксален, метилпреднізон, морфін, морфінсульфат, напроксен, ніцерголін, ніфедипін, ніфлумік, оксапрозин, оксазепам, оксифенбутазон, паклітаксел, феніндіон, фенобарбітал, піроксикам, пірпрофен, преднізолон, преднізон, прокаїн, прогестерон, приметамін, рофекоксиб, сульфадіазин, сульфамеразин, сульфізоксазол, суліндак, супрофен, темазепам, тіапрофенова кислота, тіломізол, толметик, вальдекоксиб тощо.

Кількість лікарської речовини, введеної в дозовану лікарську форму відповідно до цього винаходу, можна вибирати згідно відомим принципам фармації. Конкретно, мається на увазі терапевтично ефективна кількість лікарської речовини. Термін "терапевтично та/або профілактично ефективна кількість" в цьому описі стосується кількості лікарської речовини, достатньої для досягнення необхідної або бажаної терапевтичної та/або профілактичної реакції. У варіанті, якому віддається перевага, лікарська речовина присутня в суспензії в концентрації від не менше приблизно 0,01%, не менше приблизно 0,1%, не менше приблизно 1% або не менше приблизно 10% до концентрації, у варіанті, якому віддається перевага, не більше ніж приблизно 90%, не більше ніж приблизно 75%, не більше ніж приблизно 50%, або не більше ніж приблизно 35% (у масовому співвідношенні). Якщо не обумовлене протилежне, всі процентні значення співвідношень в цьому описі розраховані із масових співвідношень.

У варіанті здійснення винаходу, якому віддається особлива перевага, лікарською речовиною є селективний інгібітор COX-2, слабо розчинний у воді. Можуть бути використані будь-які відомі в галузі селективні інгібітори COX-2 такого типу, зокрема (але не тільки) сполуки, описані в патентах і публікаціях, перелічених нижче.

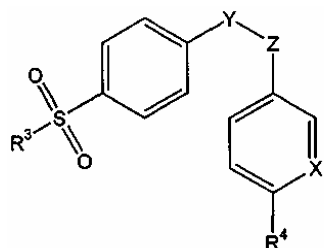
[Патенти США №5,344,991; №5,380,738; №5,393,790; №5,401,765; №5,418,254; №5,420,343; №5,434,178; №5,436,265;

№5,466,823; №5,474,995; №5,475,018;
 №5,486,534; №5,510,368; №5,521,213;
 №5,536,752; №5,543,297; №5,547,975;
 №5,550,142; №5,552,422; №5,585,504;
 №5,593,992; №5,596,008; №5,604,253;
 №5,604,260; №5,616,458; №5,616,601;
 №5,620,999; №5,633,272; №5,639,780;
 №5,643,933; №5,658,903; №5,668,161;
 №5,670,510; №5,677,318; №5,681,842;
 №5,686,460; №5,686,470; №5,696,143;
 №5,710,140; №5,716,955; №5,723,485;
 №5,739,166; №5,741,798; №5,756,499;
 №5,756,529; №5,776,967; №5,783,597;
 №5,789,413; №5,807,873; №5,817,700;
 №5,830,911; №5,849,943; №5,859,036;
 №5,861,419; №5,866,596; №5,869,524;
 №5,869,660; №5,883,267; №5,892,053;
 №5,922,742; №5,929,076; №5,932,598;
 №5,935,990; №5,945,539; №5,958,978;
 №5,968,958; №5,972,950; №5,973,191;
 №5,981,576; №5,994,381; №6,002,014;
 №6,004,960; №6,005,000; №6,020,343;
 №6,020,347; №6,034,256; №6,040,319;
 №6,040,450; №6,046,208; №6,046,217;
 №6,057,319; №6,063,804; №6,063,807;
 №6,071,954; №6,077,868; №6,077,869;
 №6,083,969; №6,096,753; №6,133,292.

Публікації РСТ заявок WO 94/15932; WO 96/19469; WO 96/26921; WO 96/31509; WO 96/36623; WO 96/38418; WO 97/03953; WO 97/10840; WO 97/13755; WO 97/13767; WO 97/25048; WO 97/30030; WO 97/34882; WO 97/46524; WO 98/04527; WO 98/06708; WO 98/07425; WO 98/17292; WO 98/21195; WO 98/22457; WO 98/32732; WO 98/41516; WO 98/43966; WO 98/45294; WO 98/47871; WO 99/01130; WO 99/01131; WO 99/01452; WO 99/01455; WO 99/10331; WO 99/10332; WO 99/11605; WO 99/12930; WO 99/14195; WO 99/14205; WO 99/15505; WO 99/23087; WO 99/24404; WO 99/25695; WO 99/35130; WO 99/61016; WO 99/61436; WO 99/62884; WO 99/64415; WO 00/01380; WO 00/08024; WO 00/10993; WO 00/13684; WO 00/18741; WO 00/18753; WO 00/23426; WO 00/24719; WO 00/26216; WO 00/31072; WO 00/40087; WO 00/56348.

Заявки на європейські патенти №0799823; №0846689; №0863134; №0985666].

Композиції відповідно до цього винаходу застосовні, зокрема, для сполук, що мають формулу (VII)



де R^3 - метил або аміногрупа, R^4 - водень або C_1 - C_4 -алкіл або -алкоксигрупа, X - N або CR^5 , де R^5 - водень або галоїд, а Y і Z - незалежно один від

одного атома вуглецю або азоту, що визначають прилеглі атоми 5-6-членного циклу, незаміщеного або заміщеного в одному або декількох положеннях оксогрупами, галоїдами, металними або галоїдметильними групами. Такими 5-6-членними циклами є у варіанті, якому віддається перевага, циклопентеноновий, фураноновий, метилпіразольний, ізоксазольний і піридиновий цикли, заміщені не більше ніж в одному положенні.

Прикладами сполук, застосованих в композиціях відповідно до цього винаходу, є целекоксиб, деракоксиб, вальдекоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб, 2-(3,5-дифторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-циклопентен-1-он, (S)-6,8-дихлор-2-(трифторметил)-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота і 2-(3,4-дифторфеніл)-4-(3-гідрокси-3-метил-1-бутокси)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-(2H)-піридазинон, більш конкретно целекоксиб, вальдекоксиб, рофекоксиб і еторикоксиб, ще більш конкретно целекоксиб і вальдекоксиб.

Винахід ілюстрований в цьому описі конкретно стосовно целекоксибу, і слід мати на увазі, що в описуваних композиціях целекоксиб може бути за необхідності частково або повністю замінений будь-якою іншою лікарською речовиною, слабо розчинною у воді.

У випадку, якщо лікарською речовиною є целекоксиб, згадана композиція містить, як правило, целекоксиб в терапевтично та/або профілактично ефективній загальній кількості від приблизно 2мг до приблизно 1000мг в одиничній дозі. Якщо лікарською речовиною є відмінний від целекоксибу селективний інгібітор COX-2, то кількість цієї лікарської речовини в одиничній дозі терапевтично еквівалентна кількості целекоксибу від приблизно 2мг до приблизно 1000мг.

Слід мати на увазі, що терапевтично та/або профілактично ефективна кількість лікарської речовини для пацієнта залежить, крім інших чинників, від маси тіла пацієнта. У цьому описі термін "пацієнт", якому може бути введена терапевтична речовина або її композиція, охоплює людину будь-якої статі і віку, а також тварин, зокрема, домашніх або сільськогосподарських тварин, наприклад, кішок, собак або коней.

Якщо пацієнтом є дитина молодшого або середнього віку або невелика тварина (наприклад, собака), то імовірно досягнення терапевтичної ефективності при застосуванні відносно невеликої кількості целекоксибу в межах діапазону, якому віддається перевага, від приблизно 2мг до приблизно 1000мг. Якщо пацієнтом є доросла людина або велика тварина (наприклад, кінь), то для досягнення терапевтичної ефективності, ймовірно, будуть потрібні одиничні дози, що містять відносно велику кількість целекоксибу. Для дорослої людини терапевтично ефективна кількість целекоксибу в одиничній дозі композиції відповідно до цього винаходу становить, як правило, від приблизно 50мг до приблизно 400мг. Особлива перевага віддається кількостям целекоксибу в одиничній дозі від приблизно 100мг до приблизно 200мг.

Що стосується інших селективних інгібіторів COX-2, та кількість лікарської речовини в

одиничній дозі може лежати в межах відомого терапевтично ефективного діапазону доз цієї лікарської речовини. У варіанті, якому віддається перевага, ця кількість в одиничній дозі лежить в межах діапазону, що забезпечує терапевтичну еквівалентність целекоксибу у вищезгаданому діапазоні доз.

Суспензійна композиція целекоксибу відповідно до цього винаходу у варіанті, якому віддається перевага, містить целекоксиб в кількості від приблизно 0,01% до приблизно 15%, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 0,01% до приблизно 10% і у варіанті, якому віддається ще більша перевага, від приблизно 0,01% до приблизно 5% від загальної маси. У загальному випадку ці концентрації відповідають кількості целекоксибу від приблизно 1% до приблизно 90%, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 1% до приблизно 75%, у варіанті, якому віддається ще більша перевага, від приблизно 1% до приблизно 50% і у варіанті, якому віддається ще більша перевага, від приблизно 1% до приблизно 35% (у масовому співвідношенні) від сумарної маси всіх сухих, нерідких компонентів.

Якщо лікарською речовиною є селективний інгібітор COX-2, відмінний від целекоксибу і терапевтично ефективний в менших дозах, ніж целекоксиб, то мінімальна кількість селективного інгібітора COX-2 в суспензії може бути менше вищезгаданої кількості для целекоксибу; наприклад, у разі вальдекоксибу лікарська речовина може бути присутньою в композиції в кількості приблизно 0,1% від загальної маси.

У варіанті, якому віддається перевага, від приблизно 50% до 100%, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 75% до 100%, у варіанті, якому віддається ще більша перевага, від приблизно 85% до 100%, і у варіанті, якому віддається ще більша перевага, практично вся кількість целекоксибу, присутнього в композиціях відповідно до цього винаходу, суспендована в дрібнодисперсній формі. Крім того, в розчиненій та/або солюбілізованій формі у варіанті, якому віддається перевага, знаходиться менш ніж приблизно 25%, у варіанті, якому віддається більша перевага, менш ніж приблизно 10%, у варіанті, якому віддається ще більша перевага, менш ніж приблизно 5% целекоксибу, ще більша перевага віддається практичній відсутності целекоксибу в розчиненій та/або солюбілізованій формі.

Дрібнодисперсний целекоксиб, присутній в суспензійних композиціях відповідно до цього винаходу, у варіанті, якому віддається перевага, має показник розміру частинок D_{90} від приблизно 0,5мкм до приблизно 50мкм, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 0,5мкм до приблизно 40мкм і у варіанті, якому віддається ще більша перевага, від приблизно 0,5мкм до приблизно 30мкм. Показник D_{90} в цьому описі визначається як лінійна характеристика діаметра, що має таке значення, що 90% (мас.) частинок в композиції мають найбільший розмір менше, ніж вказаний діаметр.

Змочувальний агент

У суспензійних композиціях відповідно до цього винаходу присутні один або декілька змочувальних агентів. Вважається, що згадані один або декілька змочувальних агентів полегшують суспендування частинок лікарського засобу, слабо розчинного у воді, але вони можуть виконувати і інші функції.

Як змочувальні агенти для сприяння суспендуванню гідрофобної лікарської речовини, наприклад, целекоксибу, можуть бути застосовані поверхнево-активні речовини, гідрофільні полімери і деякі глини. Змочувальними агентами, яким віддається перевага, в суспензійних композиціях відповідно до цього винаходу є поверхнево-активні речовини (ПАР), зокрема неіоногенні, аніоноактивні, катіоноактивні і цвіттеріонні ПАР. До необмежувальних прикладів поверхнево-активних речовин, які можуть бути застосовані як змочувальні агенти в композиціях відповідно до цього винаходу, відносяться четвертинні амонієві сполуки, наприклад, бензалконій-хлорид, бензетоній-хлорид і цетилпіридиній-хлорид, діоктилсульфосукцинат натрію, алкілфенілові прості ефіри поліоксіетиленів, наприклад, ноноксинол 9, ноноксинол 10 і октоксинол 9, полоксамери (блок-співполімери поліоксіетиленів і поліоксипропіленів), гліцериди і масла на основі поліоксіетиленжирних кислот, наприклад, моно- і дигліцериди поліоксіетилен-(8)-каприлової і капринової кислот (наприклад, Labrasol™ фірми Gattefosse), поліоксіетилен-(35)-рицинова олія і поліоксіетилен-(40)-гідрована рицинова олія; прості алкілові ефіри поліоксіетилену, наприклад, поліоксіетилен-(20)-цетостеариловий простий ефір, складні ефіри поліоксіетилену і жирних кислот, наприклад, поліоксіетилен-(40)-стеарат, складні сорбітанові ефіри поліоксіетилену, наприклад, полісорбат-20 і полісорбат-80 (наприклад, Tween™ 80 фірми ICI), складні ефіри пропіленгліколю і жирних кислот, наприклад, пропіленгліколь-лаурат (наприклад, Lauroglycol™ фірми Gattefosse), лаурилсульфат натрію, жирні кислоти і їхні солі, наприклад, олеїнова кислота, олеат натрію і триетаноламінолеат, гліцерилінові ефіри жирних кислот, наприклад, гліцерилмоностеарат, складні ефіри сорбіту, наприклад, сорбітанмонолаурат, сорбітанмоноолеат, сорбітанмонопальмітат і сорбітанмоностеарат, тілоксалол і їхні суміші. Класом змочувальних агентів, якому віддається перевага, є складні сорбітанові ефіри поліоксіетилену.

Змочувальними агентами, яким віддається перевага, є бензалконій-хлорид, бензетоній-хлорид, цетилпіридиній-хлорид, діоктилсульфосукцинат натрію, ноноксинол 9, ноноксинол 10, октоксинол 9, моно- і дигліцериди поліоксіетилен-(8)-каприлової і капринової кислот, поліоксіетилен-(35)-рицинова олія, поліоксіетилен-(20)-цетостеариловий простий ефір, поліоксіетилен-(40)-гідрована рицинова олія, поліоксіетилен-(10)-олеїловий простий ефір, поліоксіетилен-(40)-стеарат, полісорбат-20, полісорбат-40, полісорбат-60, полісорбат-80, пропіленгліколь-лаурат, лаурилсульфат натрію,

сорбітанмонолаурат, сорбітанмоноолеат, сорбітанмонопальмітат, сорбітанмоностеарат і тілоксапол. Змочувальним агентом, якому віддається особлива перевага, є полісорбат-80.

Надмірна кількість або невідповідний вибір змочувального агента, наприклад, поверхнево-активної речовини, може виявитися небажаним із різних причин. Висока концентрація вільної поверхнево-активної речовини може призвести до утворення флокульованих частинок лікарської речовини, що осідають швидше за дефлокульовані частинки. Висока концентрація вільної поверхнево-активної речовини може призвести також до утворення розчиненої та/або солюбілізованої лікарської речовини, яка може бути більш схильною до хімічного розкладання в порівнянні з тією самою лікарською речовиною в дрібнодисперсній формі і погіршити смак лікарського препарату. Тому в варіанті здійснення винаходу, якому віддається особлива перевага, один або декілька змочувальних агентів присутні в сумарній кількості, достатній для спрощення суспендування частинок лікарської речовини, але такій, що практично не забезпечує солюбілізацію і розчинення лікарської речовини.

У іншому варіанті здійснення винаходу, якому віддається перевага, один або декілька змочувальних агентів присутні в сумарній і відносних кількостях, достатніх для суспендування в дрібнодисперсній формі, щонайменше приблизно 75% лікарської речовини, у варіанті, якому віддається більша перевага, щонайменше приблизно 85%, у варіанті, якому віддається ще більша перевага, всієї лікарської речовини, проте в сумарній і відносних кількостях, менших, ніж ті, які викликають солюбілізацію та/або розчинення приблизно 25% або більш, у варіанті, якому віддається перевага, приблизно 10% або більш, у варіанті, якому віддається ще більша перевага, будь-якої частки кількості лікарської речовини, присутньої в композиції.

Дуже велика кількість поверхнево-активної речовини може сприяти також утримувannya захопленого повітря в об'ємі суспензійної композиції відповідно до цього винаходу. Як правило, при гомогенізації суспензії в процесі її приготування вона захоплює повітря. Незалежно від теоретичних міркувань, вважається, що поверхнево-активні речовини і інші змочувальні агенти стабілізують повітряні бульбашки, щонайменше частково, унаслідок пониження поверхневого натягу на поверхні бульбашок. Таким чином, вважається, що в суспензії із меншою концентрацією вільної поверхнево-активної речовини повітряні бульбашки менш стійкі, ніж в суспензії, що містить відносно велику кількість вільної поверхнево-активної речовини і, отже, забезпечує підвищену рівномірність дози при дозуванні за об'ємом.

Як правило, згадані один або декілька змочувальних агентів становлять в сумі від приблизно 0,01% до приблизно 2%, у варіанті, якому віддається перевага, від приблизно 0,1% до приблизно 1,5% і у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 0,25% до приблизно 0,75% сумарної маси композиції.

Тиксотропний загусник

Композиції відповідно до цього винаходу містять один або декілька тиксотропних загусників. Придатними для цієї мети тиксотропними загусниками є природні або синтетичні полімери, які, будучи введені у водне середовище, надають останній тиксотропні властивості. Тиксотропними загусниками, яким віддається перевага, є целюлозні полімери, наприклад, метилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза (наприклад, Avicel фірми FMC Corp.), полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза тощо. В композиціях відповідно до цього винаходу у варіанті, якому віддається більша перевага, як тиксотропні загусники застосовують полісахаридні камеді. Необмежувальними прикладами придатних для цієї мети полісахаридних камедей є ксантанова, гуарова, акацієва і трагакантова камеді.

Тиксотропні загусники у варіанті, якому віддається перевага, присутні в композиціях відповідно до цього винаходу в сумарному масовому співвідношенні від приблизно 0,25% до приблизно 2%, у варіанті, якому віддається перевага, від приблизно 0,3% до приблизно 2%, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 0,4% до приблизно 2%. Хоча в цьому описі для позначення тиксотропного загусника іноді застосовується термін "полісахаридна камедь", ці агенти не обмежені полісахаридними камедями.

Неорганічний суспендувальний агент

У композиціях відповідно до цього винаходу можна застосовувати будь-який фармацевтично прийнятний неорганічний суспендувальний агент. Необмежувальними ілюстративними прикладами неорганічних суспендувальних агентів є діоксид кремнію, бентоніт, гідратований силікат алюмінію (наприклад, каолін) і їхні суміші. Неорганічним суспендувальним агентом, якому віддається особлива перевага, є діоксид кремнію. Хоча в цьому описі для позначення неорганічного суспендувального агента іноді застосовується термін "колоїдний діоксид кремнію", неорганічні суспендувальні агенти не обмежені колоїдним діоксидом кремнію.

Хоча відомо, що колоїдний діоксид кремнію у відносно високих концентраціях (наприклад, від приблизно 5% до приблизно 15%) надає тиксотропні характеристики деяким гелеподібним і напівтвердим препаратам, нами несподівано виявлено, що невеликі кількості (наприклад, приблизно 2% або менш) колоїдного діоксиду кремнію, в поєднанні із полісахаридними камедями виявляють синергічний ефект, підвищуючи тиксотропні характеристики композицій відповідно до цього винаходу. Конкретно, присутність як колоїдного діоксиду кремнію, так і полісахаридної камеді в композиціях відповідно до цього винаходу забезпечує вищі тиксотропні характеристики в порівнянні з очікуваними на підставі підсумовування тиксотропних ефектів кожного з обох компонентів окремо.

Нами несподівано виявлено також, що додавання невеликої кількості колоїдного діоксиду

кремнію до суспензійних композицій відповідно до винаходу забезпечує підвищення хімічної стійкості присутньої в останніх лікарської речовини. Незалежно від конкретних теоретичних міркувань, в даний час вважається, що колоїдний діоксид кремнію в композиціях відповідно до цього винаходу адсорбує змочувальний агент, що призводить до пониження концентрації вільного змочувального агента в порівнянні з аналогічними в інших відношеннях композиціями, що не містять колоїдного діоксиду кремнію; вважається, що знижена концентрація вільного змочувального агента, у свою чергу, сприяє пониженню концентрації вільної лікарської речовини і, отже, підвищенню частки лікарської речовини, присутньої в дрібнодисперсній формі, яка менш схильна до хімічного розкладання, ніж вільна лікарська речовина.

Колоїдний діоксид кремнію в композиціях відповідно до цього винаходу забезпечує також несподівану перевагу ослабленого утримування захопленого повітря і, отже, підвищеної рівномірності дозування. Як описано вище, вільний змочувальний агент може стабілізувати бульбашки захопленого повітря в об'ємі суспензії. Незалежно від теоретичних міркувань, вважається, що адсорбція вільного змочувального агента колоїдним діоксидом кремнію, присутнім в композиціях відповідно до цього винаходу, призводить до пониження концентрації вільного змочувального агента і, отже, до зниженої стійкості захоплених бульбашок повітря.

У композиціях відповідно до цього винаходу можна використовувати будь-яке фармацевтично прийнятне джерело колоїдного діоксиду кремнію. Необмежувальними синонімами і прикладами придатних для цієї мети колоїдних діоксидів кремнію є Aerosil™ фірми Degussa, Cab-O-Sil™ фірми Cabot Corp., сублімований діоксид кремнію, легка безводна, кременева кислота, кременевий ангідрид, діоксид кремнію аерозольний, колоїдний діоксид кремнію тощо.

У варіанті здійснення винаходу, якому в даний час віддається перевага, згаданий колоїдний діоксид кремнію має питому поверхню від приблизно 50 м²/г до приблизно 400 м²/г, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 100 м²/г до приблизно 400 м²/г і у варіанті, якому віддається ще більша перевага, від приблизно 150 м²/г до приблизно 400 м²/г. Типи колоїдного діоксиду кремнію, яким віддається перевага, також мають середньозважений діаметр частинок від приблизно 7 нм до приблизно 40 нм, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 10 нм до приблизно 25 нм. Колоїдним діоксидом кремнію, якому віддається особлива перевага для застосування в композиціях відповідно до цього винаходу є Cab-O-SH™.

Один або декілька неорганічних суспендувальних агентів присутні в композиціях відповідно до цього винаходу в сумарному масовому співвідношенні від приблизно 0,01% до приблизно 3,0%, у варіанті, якому віддається перевага, від приблизно 0,1% до приблизно 2,0%, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 0,25% до приблизно 1,0%.

Тиксотропні характеристики

Позитивною відмінною рисою композицій відповідно до цього винаходу є те, що вони практично фізично стійкі, проте при помірному перемішуванні легко піддаються переливанню. Термін що "легко піддається переливанню" ("легко переливна") в цьому описі означає, що композицію легко вилити із відповідного контейнера, наприклад, із банки або флакона. Відносно висока границя плинності композицій відповідно до цього винаходу сприяє їх фізичній стійкості. Термін "границя плинності" (званий також максимальною в'язкістю) в цьому описі відноситься до міри початкового опору суспензії плинності під напруженням.

Фахівець може легко оптимізувати сумарні і відносні кількості змочувального агента, неорганічного суспендуального агента і тиксотропного загусника в межах вказаних в цьому описі діапазонів із метою забезпечення відповідних реологічних характеристик, дефлокуляції частинок лікарської речовини і мінімальної концентрації вільної лікарської речовини. При такій оптимізації беруться до уваги інші релевантні чинники, наприклад, конкретна лікарська речовина, величина, рівномірність розмірів і густина його частинок, концентрація лікарської речовини, додаткові компоненти, бажаний термін зберігання тощо.

Для практичних цілей тиксотропність конкретної композиції можна визначити за методикою випробування I.

Випробування I

Після стояння протягом не менше 60 хв відбирають пробу випробовуваної суспензії об'ємом 1 мл і поміщають в чашку Р45 віскозиметра HAAKE CV 100 (спорядженого шпинделем РК30-4), температуру якої під час випробування підтримують рівною 25°C.

До проби прикладають напруження зсуву і збільшують його в ступінчастому режимі для підвищення швидкості зсуву від 0 с⁻¹ до 3 с⁻¹ протягом 3 хв, а потім зменшують в ступінчастому режимі для пониження швидкості зсуву від 3 с⁻¹ до 0 с⁻¹ протягом подальших 3 хв. Динамічну в'язкість вимірюють при швидкості зсуву 2 с⁻¹, коли досягається стаціонарний стан. Границю плинності розраховують із застосуванням лінійної регресії за даними в межах від 2 с⁻¹ до 3 с⁻¹.

Якщо протягом випробування проба має максимальну в'язкість від приблизно 5 Па·с до приблизно 50 Па·с і динамічну в'язкість, виміряну при швидкості зсуву 2 с⁻¹, від приблизно 0,3 Па·с до приблизно 20 Па·с, то композиція вважається тиксотропною.

Тиксотропний загусник і неорганічний суспендувальний агент у варіанті, якому віддається перевага, присутні в таких сумарних і відносних кількостях, що при випробуванні композиції відповідно до цього винаходу за методикою випробування I композиція має максимальну в'язкість від приблизно 5 Па·с до приблизно 40 Па·с, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 5 Па·с до приблизно 30 Па·с, у варіанті, якому віддається ще більша перевага, від приблизно 5 Па·с до

приблизно 25Па·с, і при швидкості зсуву 2с^{-1} композиція має динамічну в'язкість від приблизно 0,3Па·с до приблизно 20Па·с, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 0,4Па·с до приблизно 15Па·с і у варіанті, якому віддається ще більша перевага, від приблизно 0,5Па·с до приблизно 7Па·с.

Як правило, згадані тиксотропний загусник і неорганічний суспендувальний агент присутні в масовому співвідношенні від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, у варіанті, якому віддається перевага, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5 і у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 2:1 до приблизно 1:2.

Важливе значення має той факт, що, оскільки композиції відповідно до цього винаходу практично дефлокульовані і практично фізично стійкі, збовтування або перемішування перед вживанням із метою повторного диспергування частинок лікарської речовини або перемішування суспензії не є необхідними. Помірне збовтування полегшує переливання композицій відповідно до цього винаходу.

Фармацевтичні допоміжні речовини

Композиції відповідно до цього винаходу можуть містити будь-які фармацевтично прийнятні допоміжні речовини. Термін "допоміжна речовина" в цьому описі означає будь-яку речовину, що не є сама по собі лікарською речовиною, яка застосовується як носій для доставки лікарської речовини в організм пацієнта або додається до фармацевтичної композиції з метою полегшення поводження з нею, збільшення терміну зберігання, поліпшення дезінтеграції, диспергування, розчинення, вивільнення лікарської речовини або органолептичних властивостей, або з метою забезпечення або спрощення формування одиничних доз композиції у вигляді дискретних виробів, наприклад, капсул, придатних для перорального застосування. Необмежувальними ілюстративними прикладами допоміжних речовин є розріджувачі, полімери, речовини, що вводяться з метою приховування неприємного смаку або запаху або протидії такому смаку або запаху, смакоароматичні домішки, фарбники, консерванти, ароматизатори і речовини, що додаються з метою поліпшення зовнішнього вигляду композиції.

Композиції відповідно до цього винаходу можна готувати будь-яким відповідним способом, не обмежуваним способами, описаними в цьому документі. Одним із прикладів є спосіб, що включає змішування целекоксибу, одного або декількох змочувальних агентів, полісахаридної камеди і діоксиду - кремнію сумісно із будь-якими бажаними допоміжними речовинами з отриманням порошкоподібної суміші і гомогенізацію цієї порошкоподібної суміші з водою з отриманням суспензії.

Корисність композицій відповідно до цього винаходу

Якщо композиції відповідно до винаходу містять слабо розчинний у воді селективний інгібітор COX-2, то вони корисні при лікуванні і профілактиці вельми різноманітних розладів, опосередкованих COX-2, в тому числі (але не

тільки) розладів, що характеризуються запаленням, болем та/або гарячкою. Такі композиції корисні, зокрема, як протизапальні засоби, наприклад, при лікуванні артриту, причому їх додатковою перевагою є значно слабкіші негативні побічні ефекти в порівнянні із звичайними нестероїдними протизапальними засобами (НСПЗЗ), що не мають селективності щодо COX-2 в порівнянні із COX-1. Зокрема, композиції відповідно до цього винаходу мають, в порівнянні з композиціями, що містять звичайні НСПЗЗ, меншу токсичність для травного тракту і здатність до його подразнення, зокрема до виразки і провокації кровотеч, слабкішою побічною дією на нирки, наприклад, на ослаблення функції нирок, що призводить до затримки рідини і посилення гіпертензії, слабкішою дією на час кровотечі, в тому числі на інгібування функції тромбоцитів, і, можливо, меншою схильністю до провокації астматичних нападів у чутливих до аспірину хворих. Таким чином, композиції відповідно до цього винаходу особливо корисні як альтернатива звичайним НСПЗЗ у випадках, коли такі НСПЗЗ протипоказані, наприклад, для пацієнтів, що страждають на пептичні виразки, гастрит, регіональний ентерит, виразковий коліт, дивертикуліт або із рецидивними ураженнями шлунково-кишкового тракту в анамнезі; шлунково-кишковими кровотечами, розладами згортання крові, в тому числі анемією, наприклад, гіпопротромбінемією, гемофілією або іншими порушеннями, пов'язаними із кровотечами; нирковими захворюваннями; або для пацієнтів перед хірургічною операцією або для пацієнтів, що приймають антикоагулянти.

Дані композиції корисні при лікуванні різноманітних артритичних розладів, в тому числі (але не тільки) ревматоїдного артриту, спондилоартропатії, подагричного артриту, остеоартриту, системного червоного вовчака і ювенільного артриту.

Такі композиції корисні при лікуванні астми, бронхіту, менструальних спазмів, передчасних пологів, тендиніту, бурситу, алергічного невриту, цитомегаловірусної інфекції, апоптозу, в тому числі апоптозу, індукованого ВІЛ, люмбаго, захворювань печінки, в тому числі гепатиту, шкірних захворювань, наприклад, псоріазу, екземи, вугрів, опіків, дерматиту і пошкодження під дією ультрафіолетового опромінення, зокрема сонячних опіків, і післяопераційних запалень, зокрема запалень після офтальмологічних операцій, наприклад, видалення катаракти або імплантації кришталика.

Такі композиції корисні при лікуванні шлунково-кишкових розладів, наприклад, запальних захворювань кишечника, хвороби Крона, гастриту, синдрому подразненої товстої кишки і виразкового коліту.

Такі композиції корисні при лікуванні запальних захворювань, наприклад, мігрені, вузлякового періартеріїту, тироїдиту, апластичної анемії, хвороби Ходжкіна, склеродомі, ревматичної гарячки, діабету типу I, захворювань нервово-м'язових синапсів, в тому числі важкої міастенії, захворювань білої речовини мозку, в

тому числі розсіяного склерозу, саркоїдозу, нефротичного синдрому, синдрому Бехчета, поліміозиту, гінгівіту, нефриту, гіперчутливості, посттравматичних набряків, в тому числі набряку мозку, ішемії міокарда тощо.

Такі композиції корисні при лікуванні офтальмологічних захворювань, наприклад, ретиніту, кон'юнктивіту, ретинопатій, увеїту, світлобоязні і гострих пошкоджень очних тканин.

Такі композиції корисні при лікуванні запалення легенів, пов'язаного, наприклад, із вірусними інфекціями і кістозним фіброзом, і резорбції кісток, зв'язаної, наприклад, із остеопорозом.

Такі композиції корисні при лікуванні деяких розладів центральної нервової системи, наприклад, кортикальної деменції, в тому числі хвороби Альцгеймера, нейродегенерації і пошкоджень центральної нервової системи, пов'язаних з інсультом, ішемією і травмами. Термін "лікування" в даному контексті охоплює часткове або повне інгібування деменції, в тому числі хвороби Альцгеймера, судинної деменції, поліінфарктної деменції, пресенільної деменції, алкогольної деменції і старечої деменції.

Такі композиції корисні при лікуванні алергічного риніту, респіраторного дистрес-синдрому, синдрому ендотоксичного шоку і захворювань печінки.

Такі композиції корисні при лікуванні болів, в тому числі (але не тільки) післяопераційних болів, зубного болю, м'язових болів і болів, що виникають при раку. Наприклад, такі композиції корисні для зняття болів, гарячкового стану і запалення при різноманітних патологічних станах, в тому числі при ревматичній гарячці, епідемічному грипі і інших вірусних інфекціях, в тому числі при простуді, поперековому і шийному болі, дисменореї, головному болі, зубному болі, розтягуваннях і деформаціях, міозиті, невралгії, синовіті, артриті, зокрема при ревматоїдному артриті, дегенеративному захворюванні суглобів (остеоартриті), подагрі і анкілозівному спондиліті, бурситі, опіках і травмах після хірургічних і стоматологічних операцій.

Такі композиції корисні для лікування і профілактики серцево-судинних розладів, пов'язаних із запальними процесами, в тому числі судинних захворювань, ішемічної хвороби серця, аневризми, відторгнення судин, артеріосклерозу, атеросклерозу, в тому числі атеросклерозу серцевого трансплантата, інфаркту міокарда, емболії, інсульту, тромбозу, в тому числі венозного тромбозу, стенокардії, в тому числі нестійкої стенокардії, запалення, викликаного коронарними бляшками, запалень бактерійного походження, в тому числі запалення, викликаного хламідіями, запалень вірусного походження і запалень, пов'язаних із хірургічними втручаннями, наприклад, із пластикою судин, в тому числі із аорто-коронарним шунтуванням, операціями по відновленню судин, в тому числі ангіопластикой, вставленням розширювачів, ендартеректомією або іншими втручаннями, що зачіпають артерії, вени і капіляри.

Такі композиції корисні при лікуванні розладів організму пацієнта, пов'язаних з ангиогенезом, наприклад, для інгібування пухлинного ангиогенезу. Такі композиції корисні при лікуванні новоутворень, в тому числі метастазів; офтальмологічних патологічних станів, наприклад, відторгнення трансплантата рогівки, окулярної неоваскуляризації, неоваскуляризації сітківки, в тому числі неоваскуляризації після пошкодження або інфекції, діабетичної ретинопатії, дегенерації жовтої плями, ретролентальної фіброплазії і неоваскулярної глаукоми; виразкових захворювань, наприклад, виразки шлунка; патологічних, але не злоякісних станів, наприклад, гемангіом, в тому числі дитячих гемангіом, ангиофіброми носоглотки і безсудинного некрозу кісток; і захворювань жіночої репродуктивної системи, наприклад, ендометриту.

Такі композиції корисні при профілактиці і лікуванні доброякісних і злоякісних пухлин і неоплазм, в тому числі раку, наприклад, раку товстої і прямої кишки, раку мозку, раку кісток, неоплазм, що виникають із епітеліальних клітин (епітеліальних карцином), наприклад, базально-клітинної карциноми, аденокарциноми, раку шлунково-кишкового тракту, наприклад, раку губи, раку порожнини рота, раку стравоходу, раку тонкої кишки, раку шлунка, раку товстої кишки, раку печінки, раку сечового міхура, раку підшлункової залози, раку яєчника, раку шийки матки, раку легенів, раку молочної залози, раку шкіри, наприклад, плоскоклітинного і базально-клітинного раку, раку простати, карциноми ниркового епітелію і інших відомих видів раку, що уражають епітеліальні клітини у всьому організмі. Новоутвореннями, для лікування яких композиції відповідно до цього винаходу розглядаються як особливо корисні, є рак шлунково-кишкового тракту, Барретів стравохід, рак печінки, рак сечового міхура, рак підшлункової залози, рак яєчника, рак простати, рак шийки матки, рак легенів, рак молочної залози і рак шкіри. Такі композиції можна застосовувати також для лікування фіброзів, що виникають при радіотерапії. Такі композиції можна застосовувати для лікування пацієнтів, що страждають на аденоматозні поліпи, зокрема на сімейний аденоматозний поліпоз (FAP). Крім того, такі композиції можна застосовувати для профілактики утворення поліпів у пацієнтів групи ризику по FAP.

Такі композиції інгібують індуковане простаноїдами скорочення гладких м'язів шляхом пригнічення синтезу скоротливих простаноїдів і, отже, можуть бути застосовані при лікуванні дисменореї, передчасних пологів, астми і розладів, пов'язаних з еозинофілами. Їх можна застосовувати також для ослаблення розрідження кісток, зокрема, у жінок в постклімактеричному періоді (тобто для лікування остеопорозу) і для лікування глаукоми.

Галузями застосування композицій відповідно до винаходу, яким віддається перевага, є лікування ревматоїдного артриту і остеоартриту, зняття болів (зокрема, болів після стоматологічних операцій, болів після загальнохірургічних операцій, болів після ортопедичних операцій і при

гострих нападах остеоартриту), лікування хвороби Альцгеймера і хіміопрофілактика раку товстої кишки.

Для лікування ревматоїдного артрити або остеоартриту композиції відповідно до цього винаходу можна застосовувати в режимі дозування, що забезпечує введення добових доз целекоксибу від приблизно 50мг до приблизно 1000мг, у варіанті, якому віддається перевага, від приблизно 100мг до приблизно 600мг, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 150мг до приблизно 500мг, у варіанті, якому віддається ще більша перевага, від приблизно 175мг до приблизно 400мг, наприклад, приблизно 200мг. При введенні у складі композиції відповідно до цього винаходу придатною є, як правило, добова доза целекоксибу від приблизно 0,7мг/кг маси тіла до приблизно 13мг/кг маси тіла, у варіанті, якому віддається перевага, від приблизно 1,3мг/кг маси тіла до приблизно 8мг/кг маси тіла, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 2мг/кг маси тіла до приблизно 6,7мг/кг маси тіла, у варіанті, якому віддається ще більша перевага, від приблизно 2,3мг/кг маси тіла до приблизно 5,3мг/кг маси тіла, наприклад, приблизно 2,7мг/кг маси тіла. Цю добову дозу можна вводити в організм за схемою від однієї до чотирьох доз на добу, у варіанті, якому віддається перевага, за схемою однієї або двох доз на добу.

Для лікування хвороби Альцгеймера або раку композиції відповідно до цього винаходу можна застосовувати в режимі дозування, що забезпечує введення добових доз целекоксибу від приблизно 50мг до приблизно 1000мг, у варіанті, якому віддається перевага, від приблизно 100мг до приблизно 800мг, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 150мг до приблизно 600мг, у варіанті, якому віддається ще більша перевага, від - приблизно 175мг до приблизно 400мг, наприклад, приблизно 400мг. При введенні у складі композиції відповідно до цього винаходу придатною є, як правило, добова доза целекоксибу від приблизно 0,7мг/кг маси тіла до приблизно 13мг/кг маси тіла, у варіанті, якому віддається перевага, від приблизно 1,3мг/кг маси тіла до приблизно 10,7мг/кг маси тіла, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 2мг/кг маси тіла до приблизно 8мг/кг маси тіла, у варіанті, якому віддається ще більша перевага, від приблизно 2,3мг/кг маси тіла до приблизно 5,3мг/кг маси тіла, наприклад, приблизно 5,3мг/кг маси тіла. Цю добову дозу можна вводити в організм в схемі від однієї до чотирьох доз на добу, у варіанті, якому віддається перевага, в схемі однієї або двох доз на добу.

Для зняття болів композиції відповідно до цього винаходу можна застосовувати в режимі дозування, що забезпечує введення добових доз целекоксибу від приблизно 50мг до приблизно 1000мг, у варіанті, якому віддається перевага, від приблизно 100мг до приблизно 600мг, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 150мг до приблизно 500мг, у варіанті, якому віддається ще більша перевага, від приблизно 175мг до приблизно 400мг, наприклад, приблизно 200мг. При введенні у складі композиції відповідно

до цього винаходу придатною є, як правило, добова доза целекоксибу від приблизно 0,7мг/кг маси тіла до приблизно 13мг/кг маси тіла, у варіанті, якому віддається перевага, від приблизно 1,3мг/кг маси тіла до приблизно 8мг/кг маси тіла, у варіанті, якому віддається більша перевага, від приблизно 2мг/кг маси тіла до приблизно 6,7мг/кг маси тіла, у варіанті, якому віддається ще більша перевага, від приблизно 2,3мг/кг маси тіла до приблизно 5,3мг/кг маси тіла, наприклад, приблизно 2,7мг/кг маси тіла. Цю добову дозу можна вводити в організм за схемою від однієї до чотирьох доз на добу. Режимом, якому віддається перевага, є введення в організм за схемою однієї одиничної дози 50мг 4 рази на добу, однієї одиничної дози 100мг або двох одиничних доз по 50мг двічі на добу, однієї одиничної дози 200мг, двох одиничних доз по 100мг або чотирьох одиничних доз по 50мг один раз на добу.

Для селективних інгібіторів COX-2, відмінних від целекоксибу, відповідні дози можна підібрати згідно інформації із патентних описів, вказаних вище.

Крім корисності для лікування людей, композиції відповідно до цього винаходу корисні у ветеринарії для лікування домашніх тварин, екзотичних тварин, сільськогосподарських тварин тощо, зокрема, ссавців. Більш конкретно, композиції відповідно до цього винаходу корисні для лікування опосередкованих COX-2 розладів у коней, собак і кішок.

Далі, цей винахід відноситься до способу лікування патологічного стану або розладу, при якому показано лікування інгібітором COX-2, що включає пероральне введення композиції відповідно до винаходу в організм пацієнта, що потребує такого лікування. Режим дозування з метою профілактики, полегшення або лікування згаданого патологічного стану або розладу у варіанті, якому віддається перевага, відповідає одноразовому або двократному введенню згаданої композиції протягом доби, проте він може бути модифікований із урахуванням різноманітних чинників. До них відносяться біологічний вид, вік, маса тіла, стать, стан угоднованості і медичний стан пацієнта, природа і тяжкість згаданого розладу. Таким чином, реально вживаний режим дозування може варіювати в широких межах і тому відрізнятися від вищенаведених режимів дозування, яким віддається перевага.

Лікування можна починати в режимі дозування, вказаному вище. Лікування, як правило, продовжують за потребою протягом періоду від декількох тижнів до декількох місяців або років, до купірування або усунення згаданого стану або розладу. Стан пацієнтів, що проходять лікування, можна систематично контролювати будь-яким відомим в практиці способом із метою визначення ефективності лікування. Безперервний аналіз даних, одержуваних при такому контролі, дозволяє модифікувати режим лікування в процесі останнього для забезпечення введення у будь-який момент часу оптимальних ефективних доз лікарського засобу і визначення тривалості лікування. Таким чином, режим лікування і дозування можна раціонально модифікувати в

процесі лікування так, щоб вводити в організм мінімальну кількість композиції, що забезпечує задовільну ефективність, і продовжувати введення лікарської речовини лише протягом часу, необхідного для успішного лікування патологічного стану або розладу.

Композиції відповідно до цього винаходу можна застосовувати в комплексній терапії в поєднанні з опіоїдами і іншими аналгетиками, в тому числі, крім інших, із наркотичними аналгетиками, антагоністами μ -рецепторів, антагоністами κ -рецепторів, ненаркотичними (тобто такими, що не викликають залежності) аналгетиками, інгібіторами поглинання моноамінів, засобами регулювання аденозину, похідними канабоноїдів, антагоністами речовини P, антагоністами рецепторів нейрокініну-1 і блокаторами натрієвих каналів. Варіанти комплексної терапії, яким віддається перевага, включають застосування композиції відповідно до цього винаходу в поєднанні з однією або декількома сполуками, вибраними із групи, в яку входять ацеклофенак, ацетеметацин, ε -ацетамідокапронова кислота, ацетамінофен, ацетаміносалол, ацетанілід, ацетилсаліцилова кислота (аспирин), S-аденозилметіонін, алклофенак, алфентаніл, алілпродин, алмінопрофен, алоксиприн, альфапродин, біс(ацетилсаліцилат) алюмінію, амфенак, амінохлортеноксазин, 3-аміно-4-гідроксимасляна кислота, 2-аміно-4-піколін, амінопропілон, амінопірин, аміксетрин, саліцилат амонію, ампіроксікам, амтолметил-гуацил, анілеридин, антипірин, антипірин-саліцилат, антрафенін, апазон, бендазак, бенорилат, беноксапрофен, бензпіперилон, бензидамін, бензилморфін, бермопрофен, безитрамід, α -бісаболол, бромфенак, n-бромацетанілід, ацетат 5-бромсаліцилової кислоти, бромсалігенін, буцетин, буклоксінова кислота, буколом, буфексмак, бумадизон, бупренорфін, бутацетин, бутибуфен, бутофанол, ацетилсаліцилат кальцію, карбамазепін, карбіфен, карпрофен, карсалам, хлорбутанол, хлортеноксазин, холінсаліцилат, цинхофен, цинметацин, цирамадол, кліданак, клонметацин, клонітазен, клоніксин, клопірак, клов, кодеїн, кодеїн-метилбромід, кодеїн-фосфат, кодеїн-сульфат, кропропамід, кротетамід, дезоморфін, дексоксадрол, декстроморамід, дезоцин, діампромід, диклофенак-натрій, дифенамізол, дифенпірамід, дифлунізал, дигідрокодеїн, дигідрокодеїнон-енолацетат, дигідроморфін, ацетилсаліцилат дигідроксіалюмінію, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діоксафетил-бутират, дипіпанон, дипроцетил, дипірон, дитазол, дроксикам, еморфазон, ефенамінова кислота, епіризол, ептазоцин, етерсалат, етензамід, етогептазин, етоксазен, етилметилтіамбутен, етилморфін, етодолак, етофенамат, етонітазен, еugenol, фелбінак, фенбуфен, фенклозінова кислота, фендосал, фенпрофен, фентаніл, фентіазак, фепадінол, фепазон, флокгафенін, флуфенамінова кислота, флуноксапрофен, флурезон, флупіртин, флупроквазон, флурбіпрофен, фосфосал, гентизінова кислота,

глафенін, глюкаметацин, гліколь-саліцилат, гваязулен, гідрокодон, гідроморфон, гідроксипетидин, ібуфенак, ібупрофен, ібупроксам, імідазол-саліцилат, індометацин, індопрофен, ізофезолак, ізоладол, ізометадон, ізоніксин, ізоксепак, ізоксікам, кетобемідон, кетопрофен, кеторолак, n-лактофенетид, лефетамін, леворфанол, лофентаніл, лоназолак, лорноксікам, локсопрофен, ацетилсаліцилат лізину, ацетилсаліцилат магнію, меклофенамінова кислота, мефенамінова кислота, меперидин, мептазінол, месаламін, метазоцин, метадон-гідрохлорид, метотримепразин, метіазінова кислота, метофолін, метопон, мофебутазон, мофезолак, моразон, морфін, морфін-гідрохлорид, морфін-сульфат, морфолін-саліцилат, мірофін, набуметон, налбуфін, 1-нафтилсаліцилат, напроксен, нарцеїн, нефопам, нікоморфін, ніфеназон, ніфлумінова кислота, німесулід, 5'-нітро-2'-пропокси-ацетанілід, норлеворфанол, норметадон, норморфін, норпіпанон, олсалазин, опіум, оксацепрол, оксаметацин, оксапрозин, оксикодон, оксиморфон, оксифенбутазон, папаверетум, паранілін, парсальмід, пентазоцин, перизоксал, фенацетин, фенадоксон, феназоцин, феназопіридин-гідрохлорид, фенокол, феніопіридин, феніопіразон, фенілацетилсаліцилат, фенілбутазон, фенілсаліцилат, фенірамідол, пікетопрофен, пімінодин, піпебузон, піперилон, піпрофен, піразолак, піритрамід, піроксікам, пранопрофен, проглуметацин, прогептазин, промедол, пропацетамол, пропірам, пропоксифен, пропіфеназон, проквазон, протизінова кислота, раміфеназон, реміфентаніл, метилсульфат римазолію, салацетамід, саліцин, саліциламід, саліциламід-о-оцтова кислота, саліцилсірчана кислота, сальсальт, сальверин, симетрид, саліцилат натрію, суфентаніл, сульфасалазин, суліндак, супероксид-дисмутаза, супрофен, суксibuзон, тальніфлумат, тенідап, теноксікам, терофенамат, тетрандрин, тіазолінобутазон, тіапрофенова кислота, тіарамід, тілідін, тіноридин, толфенамінова кислота, толметин, трамадол, тропесин, вімінол, ксенбуцин, ксимопрофен, зальтопрофен і зомепірак [дивись The Merck Index, 12-е видання (1996), Therapeutic Category and Biological Activity Index, переліки в цьому розділі, озаглавлені "Аналгетики", "Протизапальні засоби" і "Жарознижувальні засоби"]].

Варіанти комплексної терапії, яким віддається особлива перевага, включають застосування композиції відповідно до цього винаходу в поєднанні з опіоїдною сполукою, більш конкретно, із кодеїном, меперидином, морфіном або їхніми похідними.

Сполука, що підлягає введенню в організм пацієнта в поєднанні із селективним інгібітором COX-2, може бути приготована у вигляді окремої лікарської форми або введена спільно із лікарською речовиною в композицію відповідно до цього винаходу. Якщо селективний інгібітор COX-2 введений в сумісну лікарську форму із другою лікарською речовиною, наприклад, із опіоїдною сполукою, то згадана друга лікарська речовина

може бути введена в лікарську форму із безпосереднім вивільненням, негайним початком вивільнення, пролонгованої дії або із подвійним режимом вивільнення.

Приклади

Нижченаведені приклади призначені тільки для цілей ілюстрації і не можуть розглядатися як такі, що обмежують обсяг цього винаходу. Приклади забезпечують краще розуміння сутності винаходу і його переваг.

Приклад 1

Готували шість суспензій целелококсибу, що містять компоненти, подані в Таблиці 1. Всі компоненти змішували, і суспензії гомогенізували протягом 5хв на лабораторному змішувачі-емультаторі (Silverson Laboratory Mixer Emulsifier).

Таблиця 1
Склад суспензій S1-S6 целелококсибу (S6 целелококсибу)

Компонент	S1	S2	S3	S4	S5	S6
Целелококсиб	2	2	2	2	2	2
Ксантанова камедь	0,5	-	0,5	0,5	0,5	0,5
Колоїдний діоксид кремнію	-	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Полісорбат 80	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Сахароза	30	30	30	30	30	30
Лимонна кислота	1,31	1,31	1,31	1,31	1,31	1,31
Цитрат натрію	1,11	1,11	1,11	1,11	1,11	1,11
Зацукровані фрукти	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Бензоат натрію	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Фарбник FD&G червоний №40	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Вода	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

Приклад 2

Суспензії S1-S6 целелококсибу, приготовані в Прикладі 1, перед відбором проб витримували при кімнатній температурі протягом 24год. Потім відбирали пробу кожної суспензії об'ємом 1,5мл, і центрифугували кожну пробу окремо при 15800g протягом 60хв або при 43000g протягом 10хв. Після центрифугування з кожної суспензії відбирали піпеткою аліквотні об'єми від 0,1мл до 0,5мл надосадової рідини; кожен аліквотний об'єм окремо розбавляли метанолом (від 1:2 до 2:10) для осадження ксантанової камеді. Розбавлені проби потім центрифугували при 15800g протягом 15хв. У суспензіях S1 і S3-S5 шляхом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) визначали концентрації вільної лікарської речовини в розбавленій надосадовій рідині, подані в Таблиці 2.

Таблиця 2

Концентрація вільної лікарської речовини (у мг/мл) в суспензіях S1 і S3-S5 целелококсибу

Суспензія целелококсибу	Концентрація вільної лікарської речовини
S1	0,311
S3	0,187
S4	0,009
S5	0,010

Як видно з Таблиці 2, в суспензіях целелококсибу, що містять колоїдний діоксид кремнію (S3-S5), концентрації вільної лікарської речовини знижені в порівнянні із суспензією S1 целелококсибу, що не містить колоїдного діоксиду кремнію. Ці дані означають, що в суспензіях целелококсибу, що містять колоїдний діоксид кремнію, лікарська речовина менш схильна до хімічного розкладання, ніж в суспензіях, що не містять колоїдного діоксиду кремнію.

Приклад 3

З метою оцінки впливу колоїдного діоксиду кремнію на осідання і фізичну стійкість аліквотні проби суспензій S1-S3 целелококсибу об'ємом 10мл окремо центрифугували при трьох різних швидкостях обертання. В процесі центрифугування визначали об'єми осад в певні моменти часу (Фіг.1-3). Як видно з Фіг.1, Таблиця 3, 15хв і 30хв центрифугування при 1500об/хв в суспензії S1 целелококсибу (що містить колоїдний діоксид кремнію, але не містить ксантанової камеді) утворився осад об'ємом 0,0375мл, тоді як в суспензії S2 целелококсибу (що не містить ксантанової камеді, але не містить колоїдного діоксиду кремнію) 2,0 суспензії S3 целелококсибу (що містить як ксантанову камедь, так і колоїдний діоксид кремнію) осад не виявився. Як видно з Фіг.2, після центрифугування при 2500об/хв протягом 30хв, 60хв і 90хв об'єм осад в суспензії S1 целелококсибу був більший, ніж в суспензії S3 целелококсибу. Крім того, як показано на Фіг.3, після центрифугування при 3000об/хв протягом 0,5хв, 10хв і 20хв об'єм осад в суспензії S1 целелококсибу був більший, ніж в суспензії S3 целелококсибу за тих самих умов.

Ці дані показують, що присутність як ксантанової камеді, так і колоїдного діоксиду кремнію значно підвищує опір осіданню суспензії целелококсибу в порівнянні із суспензіями, що містять окремо або ксантанову камедь, або колоїдний діоксид кремнію. Ця протиседиментаційна дія свідчить про підвищення фізичної стійкості суспензії целелококсибу.

Приклад 4

За вищеописаною методикою випробування I визначали реологічні характеристики суспензій S1-S4 і S6 целелококсибу. Одержані значення динамічної в'язкості, виміряної при швидкості зсуву 2с⁻¹, і значення границі плинності подані в Таблиці 3.

Реологія суспензій S1-S4 і S6 целелококсибу

Суспензія целелококсибу	Динамічна в'язкість (Па·с) (при швидкості зсуву 2с ⁻¹)
S1	3,21
S2	0,08
S3	3,58
S4	5,49
S6	0,13

Як видно з Таблиці 3, присутність як ксантанової камеді, так і колоїдного діоксиду кремнію (суспензії S3 і S4 целелококсибу) виявляє синергічну дію на границю плинності в порівнянні

із суспензіями целелококсибу, що містять колоїдний діоксид кремнію, але не містять ксантанової камеді (S2 і S6) і із суспензією, що містить ксантанову камедь, але не містить колоїдного діоксиду кремнію (S1). Це підвищення границі плинності свідчить про відносно високий опір плинності при малих напруженнях, наприклад, при напруженнях сили тяжіння, що впливають на осідання частинок. Не дивлячись на високі значення границі плинності, властиві суспензіям S3 і S4 целелококсибу, значення їхньої динамічної в'язкості, виміряної при швидкості зсуву 2с^{-1} , ще відносно невисокі, що свідчить про хорошу плинність цих суспензій після досягнення границі плинності. Ці дані свідчать, що суспензії S3 і S4 целелококсибу є густими в стані спокою, але рідкими при помірному перемішуванні. Ця підвищена густина, кінець кінцем, обумовлює підвищену фізичну стійкість.

Приклад 5

Готували п'ять суспензій целелококсибу (S7-S11), що містять компоненти, наведені в Таблиці 4. Всі компоненти змішували, і суспензії гомогенізували протягом 5хв на лабораторному змішувачі-емульгаторі (Silverson Laboratory Mixer Emulsifier).

Склад суспензій S7-S11 цел

Компонент	S7	
Целелококсиб	2	
Ксантанова камедь	0,5	
Колоїдний діоксид кремнію	0,5	
Полісорбат 80	0,25	0
Сахароза	38,25	
Лимонна кислота	1,31	1
Цитрат натрію	1,11	1
Зацукровані фрукти	0,05	
Бензоат натрію	0,2	
Фарбник FD&G червоний №40	0,015	0
70% розчин сорбіту	45	
Вода	до 100	до

Приклад 6

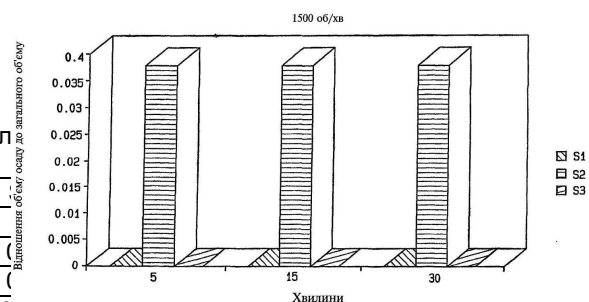
За вищеписаною методикою випробування і визначали реологічні характеристики суспензій S7-S11 целелококсибу. Одержані значення динамічної в'язкості, виміряної при швидкості зсуву 2с^{-1} , і значення границі плинності подані в Таблиці 5.

Реологія суспензій S7-

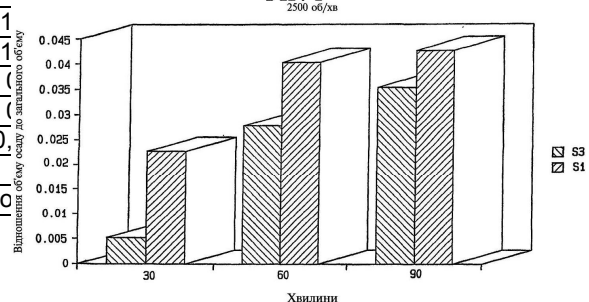
Суспензія целелококсибу	Динамічна в'язкість (Па·с) (пр
S7	22,04
S8	0,612
S9	0,184
S10	0,855
S11	3,566

присутності колоїдного діоксиду кремнію (суспензії S8 і S10) недостатньо для надання цим суспензіям відповідної фізичної стійкості і тиксотропних характеристик. Навпаки, ксантанова камедь в кількості 0,5% надає відповідні реологічні характеристики суспензії S11 целелококсибу. Результати дослідження суспензії S7 целелококсибу свідчать, що високі концентрації цукру в композиціях відповідно до винаходу значно підвищують як границю плинності, так і динамічну в'язкість, так що суспензія не стає легко переливною навіть після помірного перемішування.

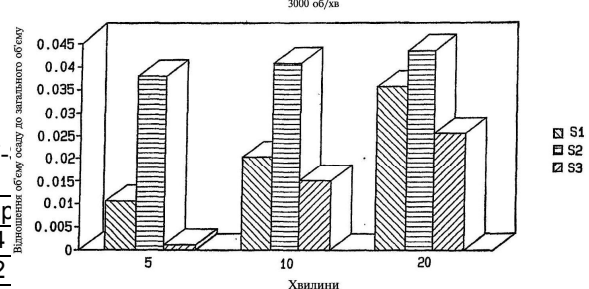
Всі джерела, на які в даному описі є посилання, включаються цими посиланнями в опис. Обговорення джерел, наведене в описі, призначене лише для резюмування тверджень, зроблених їхніми авторами, при цьому не передбачається, що будь-яке джерело надає відоме рішення, що стосується патентоспроможності. Заявники зберігають за собою право на заперечування правильності і релевантності цитованих джерел.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

Як видно із Таблиці 5, присутність дуже малих кількостей ксантанової камеді (0,2% або менш) в суспензіях S8, S9 і S10 целелококсибу навіть у