



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58576 (13) C2

(51) 7 A61K31/415, A61P19/00, A61P29/00,
A61P35/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ЦЕЛЕКОКСИБ

1

2

(21) 2000074568

(22) 30 11 1999

(24) 15 08 2003

(86) PCT/US99/28411, 30 11 1999

(31) 60/110,333

(32) 30 11 1998

(33) US

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Гао Данчен, US, Хлінак Антоні Дж., US, Ма-
жарі Ахмад М., US, Трулов Джеймс Е., US, Вон
Маргарет Б., US

(73) ДЖІ ДІ СІРЛЛ ЛС, US

(56) US 546682 14 11 1995,

US 5536752 16 07 1996,

US 5760068 02 06 1998

(57) 1 Фармацевтична композиція, що включає одну або декілька окремих твердих одиниць дозування для перорального застосування, кожна з яких містить целекоксиб у вигляді частинок в кількості від 10мг до 1000мг в однорідній суміші з однією або декількома фармацевтично прийнятними добавками, і що має такий розподіл частинок целекоксиба за розмірами, що D_{90} частинок за їх максимальним розміром має значення, менше, ніж 200мкм, переважно - менше, ніж 100мкм, більш переважно - менше, ніж 40мкм, і найбільш переважно - менше, ніж 25мкм

2 Композиція за п 1, яка відрізняється тим, що відносна біодоступність целекоксиба не менша, ніж приблизно 50%, переважно - не менша, ніж приблизно 70%, у порівнянні з розчином для перорального застосування, який містить таку ж дозу целекоксиба

3 Композиція за будь-яким з пп 1 і 2, яка відрізняється тим, що згадані одиниці дозування мають форму, вибрану із групи, яка включає таблетки, драже, тверді і м'які капсули, коржики, саше і пастилки

4 Композиція за п 3, яка відрізняється тим, що згадані одиниці дозування мають форму капсул або таблеток, причому зазначені добавки вибрано із групи, яка включає фармацевтично прийнятні розріджувачі, дезінтегратори, зв'язувальні агенти, змочувальні агенти і змащувальні агенти

5 Композиція за п 4, яка містить

(а) один або декілька фармацевтично прийнятних розріджувачів в загальній кількості від 10% до 85% від маси композиції,

(b) один або декілька фармацевтично прийнятних дезінтеграторів в загальній кількості від 0,2% до 10% від маси композиції,

(с) один або декілька фармацевтично прийнятних зв'язувальних агентів в загальній кількості від 0,75% до 15% від маси композиції,

(d) необов'язково - один або декілька фармацевтично прийнятних змочувальних агентів, в загальній кількості від 0,4% до 10% від маси композиції, і

(е) необов'язково - один або декілька фармацевтично прийнятних змащувальних агентів, в загальній кількості від 0,2% до 8% від маси композиції

6 Композиція за п 5, яка відрізняється тим, що згаданим розріджувачем або одним із згаданих розріджувачів є лактоза, згаданим дезінтегратором або одним із згаданих дезінтеграторів є натрієва сіль кроскармепози, згаданим зв'язувальним агентом або одним із згаданих зв'язувальних агентів є полівінілпіролідон, згаданим змочувальним агентом або одним із згаданих змочувальних агентів, якщо вони наявні, є лаурилсульфат натрію, і згаданим змащувальним агентом або одним із згаданих змащувальних агентів, якщо вони наявні, є стеарат магнію

7 Композиція за будь-яким з пп 1-6 для лікування захворювання або розладу у пацієнта у випадку, якщо показано лікування інгібітором циклооксигенази-2, призначена для перорального введення в організм пацієнта, переважно - один або два рази на день

8 Спосіб лікування захворювання або розладу у пацієнта у випадку, якщо показано лікування інгібітором циклооксигенази-2, який включає пероральне введення в організм пацієнта композиції за будь-яким із попередніх пунктів один або два рази на день

9 Спосіб за п 8, який відрізняється тим, що зазначеним захворюванням або розладом є ревматоїдний артрит

10 Спосіб за п 8, який відрізняється тим, що зазначеним захворюванням або розладом є остеоартрит

11 Спосіб за п 8, який відрізняється тим, що зазначеним захворюванням або розладом, або симптомом зазначеного захворювання або розладу, є біль

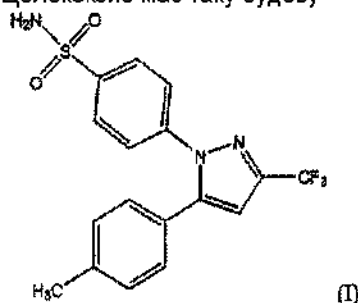
(13) C2

(11) 58576

(19) UA

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій для перорального вживання, що містять целекоксиб як активний інгредієнт, до способів приготування таких композицій, до способів лікування розладів, в яких медіатором є циклооксигеназа-2, що включає пероральне вживання пацієнтом таких композицій, і до застосування таких композицій у виробництві лікарських препаратів

4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфамід, що згадується в даному описі також під назвою "целекоксиб", був раніше описаний Теллі і іншими (Talley et al) в патенті США №5,466,823, де описаний і заявлений як предмет винаходу клас 1,5-діарилпіразолів і їх солей, а також методики отримання таких сполук. Целекоксиб має таку будову



Сполуки 1,5-діарилпіразолу описані в патенті США №5,466,823 як речовини, корисні при лікуванні запальних процесів і розладів, пов'язаних із запальними процесами. Патент США №5,466,823 містить загальні вказівки, що стосуються лікарських форм для застосування цих 1,5-діарилпіразолів, в тому числі дозованих форм для перорального вживання, наприклад, таблеток і капсул. У патенті США №5,760,068 Теллі і інші повідомляють про клас сполук 1,5-діарилпіразолу, в тому числі про целекоксиб, які описані як селективні інгібітори циклооксигенази-2 і можуть бути застосовані для лікування, нарівні з іншими хворобливими станами і розладами, хворобливих станів, пов'язаних з ревматоїдними артритами і остеоартритами.

Пеннінг і інші (Penning et al) в роботі під заголовком "Синтез і біологічна оцінка класу 1,5-діарилпіразолів як інгібіторів циклооксигенази-2: ідентифікація 4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфаміду (SC-58635, целекоксиб)" (J Med Chem 40 (1997), 1347-1365) описують ряд похідних 1,5-діарилпіразолу, що містять сульфамідну групу, і оцінюють ці похідні як інгібітори циклооксигенази-2.

Симон і інші (Simon et al) в роботі "Попереднє дослідження безпеки і ефективності SC-58635 - нового інгібітору циклооксигенази-2" (Arthritis & Rheumatism, Vol 41, No 9, September 1998, pp 1591-1602) описують дослідження ефективності і безпеки целекоксиба при лікуванні остеоартриту і ревматоїдного артриту.

Ліпскі і інші (Lipsky et al) в роботі "Результати специфічного інгібування COX-2 при ревматоїдному артриті" (J Rheumatology, Vol 24, Suppl. 49, pp

9-14, 1997) повідомляють, що у пацієнтів, що страждають ревматоїдним артритом, специфічне інгібування циклооксигенази-2 достатнє для пригнічення ознак і симптомів запального захворювання.

У заявці на європейський патент №0863134 A1, опублікованій 9 вересня 1998р, описані композиції, що містять інгібітор циклооксигенази-2, конкретно, 2-(3,5-дифтор-феніл)-3-(4-метилсульфоніл)феніл)-2-циклопентен-1-он, в поєднанні з добавками, в тому числі з мікрокристалічною целюлозою, моногідратом лактози, гідроксипропіл-целюлозою, натрієвою кроскармеллозою і стеаратом магнію.

Отримання лікарських форм целекоксиба для ефективного перорального застосування до цього часу нелегке внаслідок специфічних фізичних і хімічних властивостей цієї сполуки, зокрема, низької розчинності і чинників, пов'язаних з його кристалічною структурою, в тому числі схильності до злипання, низької насипної густини і поганої пресованості. Целекоксиб надзвичайно слабо розчинний у воді. У відсутності добавок целекоксиб важко розчиняється і диспергується, що утруднює його швидке засвоєння в травному тракті при пероральному прийомі, наприклад, у вигляді капсул. Крім того, целекоксиб без додаткових інгредієнтів схильний по своїй кристалічній морфології до утворення довгих голчастих кристалів, що зчплюються, при пресуванні на таблетковому пресі, як правило, сплавляється в монолітну масу. Навіть будучи змішаними з іншими речовинами, кристали целекоксиба схильні до відділення від цих добавок і взаємної агломерації в процесі перемішування композиції, що приводить до нерівномірності її складу і наявності в ній понадміру великих агрегатів целекоксиба. Тому приготування фармацевтичної композиції, що містить целекоксиб, бажаної міри однорідності нелегке. Далі, в процесі приготування фармацевтичних композицій, що містять целекоксиб, виникає ряд технічних проблем. Наприклад, низька об'ємна густина целекоксиба утруднює переробку малих його кількостей, необхідних при приготуванні фармацевтичних композицій. Відповідно, існує потреба у вирішенні численних проблем, пов'язаних з приготуванням фармацевтичних композицій і дозованих лікарських форм, що містять целекоксиб, зокрема, дозованих форм для перорального вживання.

Зокрема, існує потреба в лікарських формах целекоксиба для перорального вживання, що мають одну або декілька з нижчеперерахованих характеристик в порівнянні з целекоксибом без добавок або з іншими композиціями целекоксиба:

- (1) поліпшеною розчинністю,
- (2) скороченим часом дезінтеграції,
- (3) скороченим часом розчинності,
- (4) зниженою ламкістю таблетки,
- (5) підвищеною міцністю таблетки,
- (6) підвищеною змочувальною здатністю,
- (7) поліпшеною пресованістю,
- (8) підвищеною текучістю рідких сумішей і тве-

рчих порошкових композицій,

(9) підвищеною фізичною стійкістю готової композиції,

(10) зменшеними розмірами таблеток або капсул,

(11) підвищеною однорідністю складу суміші,

(12) підвищеною однорідністю дози,

(13) можливістю більш точного регулювання маси при таблетуванні або капсулюванні,

(14) підвищеною густиною гранул для композицій, що гранулюються у вологому стані,

(15) зниженою потребою у воді для вологого гранулювання,

(16) скороченим часом вологого гранулювання, і

(17) скороченим часом сушіння сумішей, гранульованих у вологому стані

Як зазначено нижче, застосування целекоксиба показане або потенційно показане при лікуванні велими широкої різноманітності хворобливих станів і розладів, в яких медіатором є циклооксигеназа-2. Тому велими бажаним є створення ряду лікарських форм, що мають характеристики біодоступності, відповідні різним показанням. Особливо бажане створення лікарських форм, що мають фармакокінетичні характеристики, сумісні з прискореним початковим ефектом в порівнянні з целекоксибом, що не містить додаткових інгредієнтів

Такі лікарські форми здатні забезпечити значний прогрес в лікуванні хворобливих станів і розладів, в яких медіатором є циклооксигеназа-2

Даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, що включає одну або декілька одиниць дозування для перорального вживання, кожна з яких містить целекоксиб у вигляді частинок в кількості від приблизно 10мг до приблизно 1000мг в однорідній суміші з однією або декількома фармацевтично прийнятними добавками

Згідно з одним з варіантів здійснення винаходу, одиниця дозування лікарської форми після перорального вживання пацієнтом натщесерце забезпечує тимчасову послідовність зміни концентрації целекоксиба в сироватці крові, що має принаймні одну з таких характеристик

(а) час досягнення концентрації 100нг/мл не більш 0,5 години з моменту прийому,

(б) час до досягнення максимальної концентрації (T_{max}) не більш приблизно 3 годин з моменту прийому,

(с) тривалість періоду, протягом якого концентрація перевищує 100нг/мл, не менш приблизно 12 годин,

(д) кінцевий час напівжиття ($T_{1/2}$) не менш 10 годин, і

(е) максимальна концентрація (C_{max}) не менш приблизно 200нг/мл

Згідно з іншим варіантом, композиція має відносну біодоступність не менш приблизно 50% в порівнянні з перорально прийнятим розчином, що містить еквівалентну кількість целекоксиба

Згідно з ще одним варіантом, композиція характеризується таким розподілом первинних частинок целекоксиба по величині, що D_{90} не перевищує приблизно 200мкм (тобто 90% частинок в пробі мають величину менше D_{90} по максимальному

розміру)

Одиниці дозування, що містять композицію, можуть мати форму окремих твердих виробів, наприклад, таблеток, драже, твердих або м'яких капсул, саше або пастилок, альтернативними формами композиції можуть бути практично однорідна сипуча або текуча маса, наприклад, порошкоподібна або гранульована маса, або рідкі суспензії, з яких шляхом відмірювання можна відбирати одиниці дозування

Запропонований також спосіб лікування хворобливого стану або розладу у пацієнта, при якому показано лікування інгібітором циклооксигенази-2, що включає пероральне вживання композиції відповідно до даного винаходу один-два рази на день

Інші характерні особливості даного винаходу частково зрозумілі з нижченаведеного докладного опису, а частково прямо вказані в ньому

На фіг 1 представлена принципова схема наведеного як приклад процесу приготування фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу в формі капсул

Фіг 2 являє собою принципову схему, що ілюструє інший спосіб приготування фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу в формі капсул

Нові фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу містять одну або декілька одиниць дозування для перорального застосування, причому кожна одиниця дозування містить целекоксиб у вигляді частинок в кількості від приблизно 10мг до приблизно 1000мг, і являють собою ефективні лікарські форми з безпосереднім виділенням активного інгредієнта, здатні забезпечити швидке ослаблення розладу, в якому медіатором є циклооксигеназа-2, при пероральному прийомі пацієнтом, що страждає таким розладом

Якщо залишити збоку теоретичні міркування, то вважається, що висока клінічна ефективність, що досягається за допомогою цих композицій, зумовлена підвищеною біодоступністю целекоксиба, зокрема, несподіваним ефектом інтенсивного поглинання целекоксиба в шлунково-кишковому тракті. Таке ефективне поглинання може бути перевірене фахівцем шляхом моніторингу концентрації целекоксиба в сироватці крові пацієнта, що отримав дане лікування, протягом деякого періоду часу після прийому препарату. Бажано, щоб за можливо найкоротший час досягалася порогова концентрація целекоксиба в сироватці крові, відповідна ефективному інгібуванню циклооксигенази-2 без подальшого дуже швидкого зниження цієї концентрації, так, щоб сприятливий ефект целекоксиба зберігався протягом можливо більш тривалого часу

Тому, відповідно до одного з варіантів здійснення винаходу, кожна одиниця дозування композиції після перорального введення забезпечує тимчасову послідовність зміни концентрації целекоксиба в сироватці крові, що має принаймні одну з таких характеристик

(а) час досягнення концентрації в сироватці крові 100нг/мл не більш 0,5 години з моменту прийому,

(б) час до досягнення максимальної концент-

рації (T_{max}) цецекоксиба в сироватці крові не більш приблизно 3 години з моменту прийому, переважно не більш приблизно 2 години з моменту прийому,

(с) тривалість періоду, протягом якого концентрація в сироватці крові перевищує приблизно 100нг/мл, не менш приблизно 12 годин,

(d) кінцевий час напівжиття ($T_{1/2}$) не менш 10 годин, і

(е) максимальна концентрація в сироватці крові (C_{max}) не менш приблизно 200нг/мл, переважно не менш приблизно 300нг/мл, більш переважно не менш приблизно 400нг/мл

Потрібно мати на увазі, що кількість цецекоксиба в одиниці дозування, що забезпечує досягнення концентрацій в сироватці крові, відповідних будь-якому з вищезгаданих критеріїв (а)-(е), залежить від маси тіла пацієнта, що приймає препарат. Наприклад, якщо пацієнтом є дитина або тварина невеликого розміру (наприклад, кінь), то досягнення концентрацій в сироватці крові, відповідних принаймні одному з вищезгаданих критеріїв (а)-(е), ймовірно, може бути забезпечено відносно невеликою кількістю цецекоксиба в межах вищезгаданого діапазону від приблизно 10мг до приблизно 1000мг. Якщо ж пацієнтом є доросла людина або велика тварина (наприклад, кінь), то для досягнення вказаних концентрацій в сироватці крові, ймовірно, буде потрібна порівняно велика кількість цецекоксиба в одиниці дозування. Для дорослих людей кількість цецекоксиба в одиниці дозування композиції відповідно до даного винаходу, необхідна для забезпечення вказаних концентрацій в сироватці крові, складає, як правило, від приблизно 75мг до приблизно 400мг.

Біодоступність цецекоксиба при пероральному вживанні в суворому значенні слова важко піддається вимірюванню, оскільки внутрішньовенне введення (як правило, випадок, що приймається звичайно як стандарт, відносно якого визначають біодоступність) вельми нелегке у разі використання лікарських речовин, дуже погано розчинних у воді, до яких відноситься і цецекоксиб. Однак відносну біодоступність можна визначити шляхом порівняння з випадком перорального вживання цецекоксиба у вигляді розчину у відповідному розчиннику. Відносна біодоступність цецекоксиба при пероральному вживанні композицій відповідно до даного винаходу виявилася несподівано високою. Так, в одному з варіантів здійснення винаходу кожна одиниця дозування для перорального вживання після прийому показує відносну біодоступність не менш приблизно 50%, переважно не менше за 70%, в порівнянні з випадком перорального прийому розчину цецекоксиба, що містить еквівалентну кількість активної речовини. Як показано нижче, біодоступність визначають з результатів вимірювання інтегральної концентрації цецекоксиба в сироватці крові протягом деякого періоду часу після перорального прийому препарату.

Композиції відповідно до даного винаходу містять цецекоксиб у вигляді дрібних частинок. Первинні частки цецекоксиба, що отримуються, наприклад, шляхом помелу чи дроблення або шляхом осадження з розчину, можуть злипатися (агломерувати), утворюючи повторні частки

(агрегати). Термін "величина частинок" в значенні, що вживається в даному описі, при відсутності спеціальних вказівок відноситься до максимального розміру первинних частинок. Вважається, що величина частинок є важливим параметром, що впливає на клінічну ефективність цецекоксиба. Тому, згідно з іншим варіантом здійснення винаходу, композиції відповідно до даного винаходу мають такий розподіл частинок цецекоксиба по величині, що D_{90} частинок по їх максимальному розміру має значення менш приблизно 200мкм, переважно менш приблизно 100мкм, більш переважно менш приблизно 75мкм, ще більш переважно менш приблизно 40мкм і найбільш переважно менш приблизно 25мкм. Зменшення величини частинок цецекоксиба відповідно до даного варіанту здійснення винаходу, як правило, приводить до поліпшення біодоступності цецекоксиба.

Крім того, або як альтернативний варіант, частки цецекоксиба в композиції відповідно до даного винаходу переважно мають середню величину від приблизно 1мкм до приблизно 10мкм, найбільш переважно від приблизно 5мкм до приблизно 7мкм.

Виявлено, що помел цецекоксиба в ударному млині, наприклад, в пальцьовому млині, перед змішуванням цецекоксиба з добавками для приготування композиції відповідно до даного винаходу не тільки ефективний з точки зору забезпечення підвищеної біодоступності, але також сприяє подоланню ускладнень, пов'язаних зі злипанням кристалів цецекоксиба в процесі такого помелу або змішування. Цецекоксиб, подрібнений із застосуванням пальцьового млина, в процесі змішування менш схильний до злипання і в меншій мірі утворює повторні агрегати частинок цецекоксиба в порівнянні з неподрібненим цецекоксибом або з цецекоксибом, подрібненим із застосуванням інших типів млинів, наприклад, струминних млинів. Знижена злипальна здатність дозволяє отримати більш рівномірні за складом суміші, що має істотне значення при виготовленні одиниць дозування, наприклад, капсул і таблеток. Цей результат є особливо несподіваним, в зв'язку з високою корисністю струминних млинів, наприклад, повітряно-струминних млинів, при підготовці компонентів інших фармацевтичних композицій. Не беручи до уваги теоретичних міркувань, можна передбачити, що ударний помел приводить до зміни морфології кристалів цецекоксиба з утворенням замість голчастих кристалів інших модифікацій, більш рівномірних за формою і більш придатних для цілей змішування, в той час як довгі голки менш схильні до руйнування при струминному розмелюванні.

Виявлено також, що подальшому підвищенню рівномірності складу суміші сприяє вологе гранулювання цецекоксиба з носіями і іншими добавками, що застосовуються для приготування фармацевтичної композиції, особливо у випадку, коли початковий цецекоксиб заздалегідь піддадуть подрібненню в ударному млині. Особливо бажане ударне розмелювання початкового цецекоксиба до вищезгаданої величини частинок з подальшим гранулюванням вологим способом.

Згідно з ще одним варіантом здійснення винаходу, нові фармацевтичні композиції містять цеце-

коксиб в поєднанні з однією або декількома добавками, вибраними з носіїв, розріджувачів, дезінтеграторів, зв'язуючих агентів, змочувальних агентів і змащувальних агентів. Переважно, принаймні одна з добавок являє собою водорозчинний розріджувач або змочувальний агент. Такий водорозчинний розріджувач або змочувальний агент сприяє диспергуванню і розчиненню целекоксиба в процесі засвоєння фармацевтичної композиції. Переважно присутні як водорозчинний розріджувач, так і змочувальний агент. Фармацевтична композиція відповідно до винаходу може являти собою практично однорідну сипучу або текучу масу, наприклад, порошкоподібний або гранульований твердий матеріал або рідину, або ж виконана у вигляді дискретних виробів, наприклад, капсул або таблеток, кожна з яких містить одну одиницю дозування.

З композиції, що являє собою практично однорідну сипучу або текучу масу, окремі одиниці дозування можна відбирати шляхом відмірювання за допомогою відповідного пристрою для вимірювання об'єму, наприклад, чашки або ложки. До сипучої маси відносяться порошки і грануляти, але не тільки ці форми. У інших випадках текуча маса може являти собою суспензію, що містить целекоксиб у вигляді твердої порошкоподібної фази, диспергованої в рідкій фазі, переважно у водній фазі. При приготуванні такої суспензії може виявитися доцільним використання змочувального агента, наприклад, полісорбату 80 і т.ін. Суспензію можна готувати шляхом диспергування розмолотого целекоксиба в рідкій фазі, згідно з альтернативним способом, целекоксиб можна осаджувати з розчину в розчиннику, наприклад, в спирті, переважно в етанолі. Водна фаза переважно містить смакову добавку, наприклад, сироп або фруктовий сік, наприклад, яблучний сік.

Композиції відповідно до даного винаходу корисні при лікуванні і профілактиці вельми широкого діапазону розладів, в яких медіатором є циклооксигеназа-2. Композиції, що розглядаються, корисні при лікуванні, наприклад, запальних процесів, як анагетиків для зняття болю і при головних болях, і як жарознижувачі засоби при лікуванні гарячкових станів, але не тільки вищезазначених розладів. Наприклад, такі композиції корисні при лікуванні розладів типу артритів, в тому числі (але не тільки) ревматоїдного артриту, спондилоартропатій, подагричного артриту, остеоартриту, системної червоної вовчанки і юнацького артриту. Вони корисні також при лікуванні астми, бронхіту, менструальних судом, при передчасних пологах, при лікуванні тендиніту, бурситу, алергічного неврити, цитомегаловірусної інфекції, апоптозу, включаючи апоптоз, індукований ВІЛ, люмбаго, захворювань печінки, в тому числі гепатиту, хворобливих станів шкіри, в тому числі псоріазу, екземи, вугрів, опіків ультрафіолетовим випромінюванням, термічних опіків і дерматитів, а також післяопераційних запальних ускладнень, в тому числі після офтальмологічних операцій, наприклад, зняття катаракти або корекції кришталика. Композиції, що розглядаються, корисні при лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту, наприклад, запалень кишечника, хвороби Крона, гастриту, синдрому подразне-

ного кишечника і виразкового коліту. Композиції, що розглядаються, корисні при лікуванні запальних станів при таких захворюваннях, як мігрень, вузликосий періартерит, тиродит, апластична анемія, хвороба Ходжкіна, склеродоміа, ревматична лихоманка, діабет типу I, нервово-м'язові розлади, в тому числі важка міастенія, захворювання білої речовини мозку, в тому числі розсіяний склероз, саркоїдоз, нефротичний синдром, синдром Бехчета, поліміозит, пінгвіт, нефрит, гіперчутливість, набряки після травм, в тому числі набряк мозку, ішемія міокарда і інші. Композиції, що розглядаються, корисні при лікуванні офтальмологічних розладів, наприклад, ретиніту, кон'юнктивіту, ретинопатії, увеїту, світлобоязні і гострих пошкоджень тканин ока. Композиції, що розглядаються, корисні при лікуванні запалень легень, наприклад, пов'язаного з вірусними інфекціями і кістозним фіброзом, і у разі резорбції кісток, пов'язаної, наприклад, з остеопорозом. Композиції, що розглядаються, корисні при лікуванні деяких розладів центральної нервової системи, наприклад, кортикальних деменцій, в тому числі хвороби Альцгеймера, не роздегенерації, і пошкоджень центральної нервової системи, що виникають внаслідок інсульту, ішемії і травм. Термін "лікування" в даному контексті охоплює часткове або повне інгібування деменції, в тому числі при хворобі Альцгеймера, судинній деменції, багатоінфарктній деменції, пресенільній деменції, алкогольної деменції і сенильній деменції.

Композиції, що розглядаються, особливо корисні як протизапальні агенти, наприклад, для лікування артриту, додатковою їх перевагою є значне зниження шкідливих побічних ефектів в порівнянні з композиціями на основі звичайних нестероїдних протизапальних засобів (НСПЗЗ).

Композиції, що розглядаються, корисні при лікуванні алергічного риніту, синдрому розладу дихання, синдрому ендотоксичного шоку і розладу функцій печінки. Композиції, що розглядаються, корисні як безпечні засоби, в тому числі (але не тільки) при післяопераційних болях, зубному болю, м'язових болях і болях, пов'язаних зі злоякісними пухлинами.

Композиції, що розглядаються, корисні при лікуванні і профілактиці розладів серцево-судинної системи, пов'язаних із запальними процесами (але не тільки). Такі композиції корисні при лікуванні і профілактиці захворювань кровоносних судин, захворювань коронарних артерій, аневризм, відторгнення трансплантатів судин, артеросклерозу, атеросклерозу, в тому числі атеросклерозу серцевих трансплантатів, інфарктів міокарда, емболій, інсультів, тромбозів, в тому числі венозного тромбозу, стенокардії, в тому числі нестійкої стенокардії, осередкового запалення коронарних судин, запалень бактерійної етіології, в тому числі запалень, викликаних хламідіями, запалень вірусної етіології і запалень, пов'язаних з хірургічними втручаннями, наприклад, з імплантацією судин, в тому числі з аорто-коронарним шунтуванням, трансплантацією судин, в тому числі з ангіопластикою, установкою стента, ендартеректомією і іншими кардинальними операціями, що зачіпають артерії, вени і капіляри. Такі композиції корисні при

лікуванні розладів, пов'язаних з ангіогенезом (але не тільки). Композиції відповідно до даного винаходу можна призначати пацієнтам, потребуючим інгібування ангіогенезу. Такі композиції корисні при лікуванні новоутворень, в тому числі метастазів, офтальмологічних захворювань, в тому числі відторгання трансплантату рогівки, очної неоваскуляризації, ретинальної неоваскуляризації, в тому числі пов'язаної з травмою або інфекцією, діабетичної ретинопатії, осередкового виродження, ретролентальної фіброплазії і неоваскулярної глаукоми, виразкових захворювань, наприклад, виразки шлунка, патологічних, але не злоякісних станів, наприклад, гемангіом, в тому числі дитячих гемангіом, ангіофіброми носотлотки і аваскулярного некрозу кистки, а також розладів жіночих репродуктивних органів, наприклад, ендометриту.

Композиції, що розглядаються, корисні для профілактики або лікування доброякісних і злоякісних пухлин і новоутворень, в тому числі ракових пухлин, наприклад, рака прямої кишки, рака головного мозку, рака кісток, неоплазмі епітеліальних клітин (епітеліальної карциноми), наприклад, карциноми базальних клітин, аденокарциноми, рака травного тракту, наприклад, рака губи, рака порожнини рота, рака стравоходу, рака тонкої кишки і рака шлунку, рака товстої кишки, рака печінки, рака сечового міхура, рака підшлункової залози, рака яєчників, рака шийки матки, рака легень, рака молочної залози і рака шкіри, наприклад, рака плоских і базальних клітин, рака передміхурової залози, карциноми клітин нирок і інших відомих ракових захворювань, що уражають епітеліальні клітини різних органів. До новоутворень, відносно боротьби з якими композиції відповідно до даного винаходу можна вважати особливо корисними, відносяться ракові пухлини травного тракту, стравоходу Барета, рак печінки, рак сечового міхура, рак підшлункової залози, рак яєчників, рак передміхурової залози, рак шийки матки, рак легень, рак молочної залози і рак шкіри, наприклад, рак плоских і базальних клітин. Композиції відповідно до даного винаходу можна застосовувати також для лікування фіброзу, що виникає при променевої терапії. Такі композиції можна застосовувати для лікування пацієнтів, страждаючих аденомними поліпами, в тому числі спадковим аденомним поліпозом (САП). Крім того, такі композиції можна використати для профілактики виникнення поліпів у пацієнтів групи ризику по САП.

Композиції відповідно до даного винаходу по своїх протизапальних, жарознижуючих і болезаспокійливих властивостях аналогічні звичайним нестероїдним протизапальним лікарським засобам або перевершують їх. Композиції, що розглядаються, також інгібують гормонально індуковане скорочення матки і мають потенційний протираковий ефект, однак виявляють меншу тенденцію до деяких зумовлених механізмом дії побічних ефектів в порівнянні із звичайними НСПЗЗ. Зокрема, композиції відповідно до даного винаходу мають знижену потенційну токсичність по відношенню до травного тракту і в меншій мірі спричиняють подразнення травного тракту, в тому числі покриття виразками і кровотечі у верхніх відділах травного тракту, надають знижену побічну дію на нирки,

наприклад, в меншій мірі спричиняють ослаблення функції нирок, що приводить до затримки рідини і посилення гіпертензії, слабше впливають на тривалість кровотеч, в тому числі в меншій мірі інгібують функції тромбоцитів, і, можливо, в меншій мірі провокують астматичні приступи у астматиків, чутливих до аспірину, в порівнянні із звичайними НСПЗЗ.

Композиції, що розглядаються, корисні для полегшення болю, зниження температури і зняття запалення при різноманітних хворобливих станах, в тому числі при ревматичній лихоманці, симптомах, пов'язаних з грипом і іншими вірусними інфекціями, при звичайній простуді, болях в попереково-крижовій і шийній областях, дисменорей, головному болю, зубному болю, розтягненні зв'язок і коруптурах, міозиті, невралгії, синовіті, артриті, в тому числі при ревматоїдному артриті, дегенеративних захворюваннях суглобів (остеоартриті), подагрі і анкілозному спондиліті, бурситі, при опіках і травмах, пов'язаних з хірургічними і стоматологічними операціями. Крім того, композиції, що розглядаються, інгібують злоякісне переродження клітин і зростання метастазів пухлин і, отже, можуть бути застосовані при лікуванні ракових захворювань, зокрема, рака товстої кишки. Композиції, що розглядаються, застосовні також для лікування і/або профілактики проліферативних розладів, в яких медіатором є циклооксигеназа-2, наприклад, діабетичної ретинопатії і ангіогенезу в пухлинах.

Композиції, що розглядаються, інгібують скорочення гладенької мускулатури, що провокується простаноїдами, внаслідок запобігання синтезу контракційних простаноїдів і, отже, можуть бути застосовані при попередженні передчасних пологів, при лікуванні дисменорей, астми і розладів, пов'язаних з функціями еозинофілів. Вони можуть бути корисні при лікуванні хвороби Альцгеймера, для зниження втрати маси кісток, зокрема, у жінок в період менопаузи (тобто для лікування остеопору) і при лікуванні глаукоми.

Завдяки високій активності інгібування циклооксигенази-2 (COX-2) і специфічності інгібування циклооксигенази-2 в порівнянні з циклооксигеназою-1 (COX-1), композиції відповідно до даного винаходу корисні як альтернатива звичайним НСПЗЗ, зокрема, у випадках, коли такі НСПЗЗ протипоказані, наприклад, пацієнтам, що страждають пептичними виразками, гастритами, регіональними ентеритами, виразковим колітом, дивертикулітом або таким, що неодноразово перенесли розлади функцій травного тракту, пацієнтам з шлунково-кишковими кровотечами, порушеннями здатності крові зсідатися, в тому числі анемією, наприклад, попротромбінемією, гемофілією або іншими порушеннями здатності зсідатися, нирковими захворюваннями, або передопераційним хворим або пацієнтам, що застосовують антикоагулянти. Короткий опис потенційної корисності інгібіторів циклооксигенази-2 наведений в статті Джона Вейна (John Vane, *Nature*, Vol. 367, pp. 215-216, 1994) і в статті, опублікованій в журналі *Drug News and Perspectives* Vol. 7, pp. 501-512, 1994.

Переважаючими областями застосування фармацевтичних композицій відповідно до даного ви-

находу є лікування ревматоїдних артритів і остеоартритів, полегшення і зняття болю різного походження (зокрема, біль після операцій в порожнині рота, після хірургічних операцій загального характеру, після ортопедичних операцій і при гострих приступках остеоартриту), лікування хвороби Альцгеймера і хімічна профілактика рака товстої кишки.

Нарівні з корисністю при лікуванні людей, композиції відповідно до даного винаходу корисні також при лікуванні домашніх тварин, екзотичних тварин, сільськогосподарських тварин і тін, зокрема, ссавців, в тому числі призунів. Більш конкретно, композиції відповідно до даного винаходу корисні при лікуванні розпадів, в яких медіатором є циклооксигеназа-2, у коней, собак і кішок.

Композиції, що розглядаються, можна використовувати в комбінованих схемах лікування в поєднанні з опіоїдами і іншими анальгетиками, в тому числі з наркотичними анальгетиками, антагоністами μ -рецепторів, антагоністами κ -рецепторів, ненаркотичними (тобто такими, що не спричиняють звикання) анальгетиками, інгібіторами засвоєння монаміну, регулювальниками аденозину, похідними канабінолу, антагоністами речовини P, антагоністами рецепторів нейрокініну-1, блокаторами натрієвого каналу і іншими. Переважні комбіновані схеми терапії включають застосування композиції відповідно до даного винаходу разом із сполуками, вибраними з групи, що включає морфін, меперидин, кодеїн, пентазопин, бупренорфін, буторфанол, дезоцин, мелтазинол, гідроксидон, оксикодон, метадон, препарати, відомі під позначеннями DuP-747, Dynorphine A, Enadoline, RP-60180, HN-11608, E-2078, ICI-204448, ацетамінофен (парацетамол), пропоксифен, нальбуфін, препарат E-4018, філенадол, мірфентаніл, амтриптилін, препарати DuP-631, GP-531, акадезин, препарати AKI-1, AKI-2, GP-1683, GP-3269, 4030W92, трамадол-рацемат і його індивідуальні (+)- і (-)-енантимери, препарати AXС-3742, SNX-111, ADL2-1294, СТ-3 і CP-99994.

Визначення термінів

Термін "активний інгредієнт" в даному описі при відсутності спеціальних вказівок означає це-лекоксиб.

Термін "добавка" в даному описі охоплює будь-яку речовину, що використовується як носій для введення активного інгредієнту в організм пацієнта, і будь-яку речовину, додану до активного інгредієнту, наприклад, для поліпшення його технологічних властивостей або для забезпечення можливості формування готової композиції в одиницю дозування для перорального вживання, що має бажану форму і консистенцію. Як приклади добавок, що не мають обмежувального значення, можна згадати розріджувачі, дезінтегратори, зв'язувальні агенти, клеї, змочувальні агенти, змащувальні агенти, поліпшувачі ковзання (глайдери), речовини, що додаються з метою маскування або усунення неприємного запаху і смаку, віддушки, барвники, речовини, що додаються з метою поліпшення зовнішнього вигляду лікарської форми, а також будь-які інші речовини, крім активного інгредієнта, що звичайно використовуються при приготуванні лікарських форм для перорального вживання.

Термін "допоміжна лікарська речовина" ("ад'ю-

вант") в даному описі означає речовину, яка, будучи присутньою в фармацевтичній композиції, що містить активний інгредієнт, або будучи доданою до такої композиції, посилює або іншим чином поліпшує дію активного інгредієнта.

Термін "одинична доза" в даному описі означає кількість активного інгредієнта, призначену для однократного перорального прийому пацієнтом з метою лікування або профілактики хворобливого стану або розпаду, в якому медіатором є циклооксигеназа-2. Лікування розпаду, в якому медіатором є циклооксигеназа-2, може вимагати періодичного прийому одиничних доз целекоксиба, наприклад, однієї одиничної дози один або два рази на день, однієї одиничної дози з кожним прийомом їжі, однієї одиничної дози через кожні чотири години або через інші інтервали або лише однієї одиничної дози на день.

Термін "одиниця дозування" в даному описі означає порцію фармацевтичної композиції, що містить одну одиничну дозу активного інгредієнта. Для цлей даного винаходу одиниця дозування може бути оформлена як окремий виріб, наприклад, таблетка або капсула, або являти собою відміряний об'єм розчину, суспензії і тін, що містить одиничну дозу активного інгредієнта.

Термін "для перорального прийому" в даному описі означає, що лікарська форма призначена для введення в травний тракт пацієнта через рот.

Термін "практично однорідний", вжитий в даному описі застосовно до фармацевтичної композиції, що містить поєднання компонентів, означає, що ці компоненти повністю перемішані, так що окремі компоненти не розділені на окремі шари і не утворюють градієнтів концентрації в композиції.

Термін "біодоступність" в даному описі відноситься до частки кількості активного інгредієнта, що надійшла, через травний тракт в кровоток пацієнта. Більш конкретно, термін "біодоступність" вживається в даному описі для позначення величини $AUC_{(0-\infty)}$ для конкретної перорально введеної композиції, вираженої в процентах від величини $AUC_{(0-\infty)}$ для активного інгредієнта, введеного внутрішньовенно в тій же дозі.

Термін "відносна біодоступність" в даному описі означає величину $AUC_{(0-\infty)}$ для конкретної перорально введеної композиції, виражену в процентах від величини $AUC_{(0-\infty)}$ для активного інгредієнта, введеного перорально в тій же дозі.

Терміни " $AUC_{(0-24)}$ ", " $AUC_{(0-48)}$ " і " $AUC_{(0-72)}$ " в даному описі означають площу під кривою залежності концентрації в сироватці крові від часу за період від 0 годин до 24 годин, 48 годин і 72 годин, відповідно, з моменту прийому, визначену методом лінійної трапецеїдальної апроксимації і виражену в одиницях (нг/мл) \times година.

Термін " $AUC_{(0-LQC)}$ " в даному описі означає площу під кривою залежності концентрації в сироватці крові від часу за період від 0 годин з моменту прийому до моменту останнього можливого кількісного визначення концентрації ("LQC"), визначену методом лінійної трапецеїдальної апроксимації і виражену в одиницях (нг/мл) \times година.

Величина $AUC_{(0-\infty)}$ в даному описі визначається як $AUC_{(0-LQC)} + LQC/(-b)$, де LQC - остання концентрація, що кількісно визначається в сироватці

крові, а В - нахил графіка, визначений при розрахунку $T_{1/2}$, і виражена в одиницях (нг/мл) х година

Термін " C_{max} " в даному описі означає максимальну концентрацію в сироватці крові, що спостерігається безпосередньо або розраховану чи оцінену по кривій концентрація-час і виражену в одиницях (нг/мл)

Термін " T_{max} " в даному описі означає час з моменту введення, відповідний досягненню C_{max} , виражений в годинах (година)

Термін " $T_{1/2}$ " в даному описі означає кінцевий час напівжиття активного інгредієнта в кров'яному руслі, визначений методом простої лінійної регресії натурального логарифма (\ln) концентрації по часу для експериментальних даних, що відносяться до кінцевої ділянки кривої концентрація-час. Значення $T_{1/2}$ розраховують як $-\ln(2)/(-b)$ і виражають в годинах (година)

Термін "швидкість поглинання" в даному описі означає величину $C_{max}/AUC_{(0-LCC)}$

Дозування целекоксиба що забезпечується композиціями відповідно до даного винаходу

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу придатні для прийому целекоксиба в добових дозах від приблизно 10мг до приблизно 1000мг. Кожна одиниця дозування композиції відповідно до даного винаходу містить кількість целекоксиба, відповідну від приблизно 1/10 добових дози до повної добової дози. Композиції відповідно до даного винаходу, як правило, містять целекоксиб в кількості від приблизно 10мг до приблизно 1000мг, переважно від приблизно 50мг до приблизно 800мг, більш переважно від приблизно 75мг до приблизно 400мг, найбільш переважно від приблизно 100мг до приблизно 200мг на одиницю дозування. Якщо одиниці дозування виконані в формі дискретних виробів, придатних для перорального прийому, наприклад, капсул або таблеток, то кожний такий виріб містить від приблизно 10мг до приблизно 1000мг целекоксиба, переважно від приблизно 50мг до приблизно 800мг, більш переважно від приблизно 75мг до приблизно 400мг і найбільш переважно від приблизно 100мг до приблизно 200мг.

Одиниці дозування композицій відповідно до даного винаходу містять в типовому випадку, наприклад, 10мг, 20мг, 25мг, 37,5мг, 50мг, 75мг, 100мг, 125мг, 150мг, 175мг, 200мг, 250мг, 300мг, 350мг або 400мг целекоксиба. Перевага віддається композиціям, що містять в одиниці дозування приблизно 100мг або приблизно 200мг целекоксиба. Конкретний тип одиниці дозування можна вибрати з урахуванням бажаної періодичності прийому, виходячи з необхідності забезпечення необхідної добової дози. Добова доза і періодичність прийому, отже, вибір відповідної одиниці дозування, залежить від множини чинників, в тому числі від віку, маси тіла, статі і медичного стану пацієнта і від природи і ступеня важкості захворювання або розладу і, таким чином, може варіювати в широких межах.

Однак виявлено, що при одноразовому або дворазовому щоденному прийомі в дозуванні, що забезпечує необхідну добову дозу, целекоксиб в композиціях, представлених в даному описі, виявляє підвищену ефективність в порівнянні з іншими

режимами прийому. Відповідно, перевага віддається одноразовому або дворазовому щоденному пероральному прийому композиції відповідно до даного винаходу з метою терапевтично або профілактично ефективного інгібрування розладів, при яких медіатором є циклооксигеназа-2.

Лікування конкретних захворювань і розладів

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу корисні у випадках, коли показано введення в організм пацієнта інгібітору циклооксигенази-2. Виявлено, що ці композиції особливо ефективні при лікуванні, наприклад, ревматоїдних артритів і остеоартритів, полегшенні і зняття болів різного походження (зокрема, болів після операцій в порожнині рота, після хірургічних операцій загального характеру, після ортопедичних операцій і при гострих приступах остеоартриту), лікуванні хвороби Альцгеймера і хімічній профілактиці раку товстої кишки.

Для лікування ревматоїдного артрити композиції відповідно до даного винаходу можна застосовувати в кількостях, що забезпечують добову дозу целекоксиба від приблизно 50мг до приблизно 1000мг, переважно від приблизно 100мг до приблизно 600мг, більш переважно від приблизно 150мг до приблизно 500мг і, ще більш переважно, від приблизно 175мг до приблизно 400мг, наприклад, приблизно 200мг. Як правило, при введенні в формі композицій відповідно до даного винаходу достатньою є добова доза целекоксиба від приблизно 0,67мг/кг до приблизно 13,3мг/кг маси тіла, переважно від приблизно 1,33мг/кг до приблизно 8,00мг/кг маси тіла, більш переважно від приблизно 2,00мг/кг до приблизно 6,67мг/кг маси тіла і, ще більш переважно, від приблизно 2,33мг/кг до приблизно 5,33мг/кг маси тіла, наприклад, приблизно 2,67мг/кг маси тіла. Добову дозу можна вводити у вигляді від однієї до чотирьох доз на добу, переважно у вигляді однієї або двох доз на добу. Для більшості пацієнтів переважним є прийом композиції відповідно до даного винаходу у вигляді однієї дози в 100мг двічі на день, однак для деяких пацієнтів може виявитися доцільним прийом однієї дози в 200мг або двох доз по 100мг двічі на день.

Для лікування остеоартриту композиції відповідно до даного винаходу можна застосовувати в кількостях, що забезпечують добову дозу целекоксиба від приблизно 50мг до приблизно 1000мг, переважно від приблизно 100мг до приблизно 600мг, більш переважно від приблизно 150мг до приблизно 500мг і, ще більш переважно, від приблизно 175мг до приблизно 400мг, наприклад, приблизно 200мг. Як правило, при введенні в формі композицій відповідно до даного винаходу достатньою є добова доза целекоксиба від приблизно 0,67мг/кг до приблизно 13,3мг/кг маси тіла, переважно від приблизно 1,33мг/кг до приблизно 8,00мг/кг маси тіла, більш переважно від приблизно 2,00мг/кг до приблизно 6,67мг/кг маси тіла і, ще більш переважно, від приблизно 2,33мг/кг до приблизно 5,33мг/кг маси тіла, наприклад, приблизно 2,67мг/кг маси тіла. Добову дозу можна вводити у вигляді від однієї до чотирьох доз на добу, переважно у вигляді однієї або двох доз на добу. Переважним є прийом композиції відповідно до даного винаходу у вигляді однієї дози в 100мг двічі на

день або однієї дози в 200мг або двох доз по 100мг один раз на день

Для лікування хвороби Альцгеймера композиції відповідно до даного винаходу можна застосовувати в кількостях, що забезпечують добову дозу целекоксиба від приблизно 50мг до приблизно 1000мг, переважно від приблизно 100мг до приблизно 800мг, більш переважно від приблизно 150мг до приблизно 600мг і, ще більш переважно, від приблизно 175мг до приблизно 400мг, наприклад, приблизно 400мг. Як правило, при введенні в форми композицій відповідно до даного винаходу достатньою є добова доза целекоксиба від приблизно 0,67мг/кг до приблизно 13,3мг/кг маси тіла, переважно від приблизно 1,33мг/кг до приблизно 10,67мг/кг маси тіла, більш переважно від приблизно 2,00мг/кг до приблизно 8,00мг/кг маси тіла і, ще більш переважно, від приблизно 2,33мг/кг до приблизно 5,33мг/кг маси тіла. Добову дозу можна вводити у вигляді однієї-чотирьох доз на добу, переважно у вигляді однієї або двох доз на добу. Для більшості пацієнтів переважним є прийом композиції відповідно до даного винаходу у вигляді однієї дози в 200мг або двох доз по 100мг двічі на день.

Для лікування раку композиції відповідно до даного винаходу можна застосовувати в кількостях, що забезпечують добову дозу целекоксиба від приблизно 50мг до приблизно 1000мг, переважно від приблизно 100мг до приблизно 800мг, більш переважно від приблизно 150мг до приблизно 600мг і ще більш переважно від приблизно 175мг до приблизно 400мг, наприклад, приблизно 400мг. Як правило, при введенні в форми композицій відповідно до даного винаходу достатньою є добова доза целекоксиба від приблизно 0,67мг/кг до приблизно 13,3мг/кг маси тіла, переважно від приблизно 1,33мг/кг до приблизно 10,67мг/кг маси тіла, більш переважно від приблизно 2,00мг/кг до приблизно 8,00мг/кг маси тіла і ще більш переважно від приблизно 2,33мг/кг до приблизно 5,33мг/кг маси тіла, наприклад, приблизно 5,33мг/кг маси тіла. Добову дозу можна вводити у вигляді від однієї до чотирьох доз на добу, переважно у вигляді двох доз на добу. Для більшості пацієнтів переважним є прийом композиції відповідно до даного винаходу у вигляді однієї дози в 200мг або двох доз по 100мг двічі на день.

Як правило, композицію відповідно до даного винаходу переважно призначають в дозі, що забезпечує середню концентрацію целекоксиба в сироватці крові пацієнта за період 24 години після прийому не менш приблизно 100нг/мл.

Виявлено, що фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу забезпечують терапевтичний ефект інгібування циклооксигенази-2 протягом від приблизно 12 годин до приблизно 24 годин після перорального прийому. Композиції, яким віддається перевага, дають такий терапевтичний ефект протягом приблизно 24 годин, забезпечуючи тим самим можливість перорального прийому препарату один раз на добу.

Хоч кількість целекоксиба в нових композиціях відповідно до даного винаходу переважно лежить в межах, вказаних в даному описі, композиції можуть бути корисні також для прийому кількості це-

лекоксиба, що виходить за межі вказаних діапазонів дозування.

Приготування целекоксиба

Целекоксиб, що застосовується в нових фармацевтичних композиціях відповідно до даного винаходу, можна приготувати за способом, описаному Теллі і іншими (патент США №5,466,823) або Чжі і іншими (Zhi et al., WO 96/37476).

Форми композицій відповідно до винаходу

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу містять целекоксиб в поєднанні з одним або декількома переважно нетоксичними, фармацевтично прийнятними носіями, добавками і допоміжними лікарськими речовинами (званими в даному описі в сукупності "носіями" або "добавками"), придатними для перорального вживання. Носії повинні бути прийнятними з точки зору сумісності з іншими інгредієнтами композиції і не повинні негативно впливати на пацієнта, що приймає композицію. Композиції відповідно до даного винаходу можуть бути пристосовані до будь-якого придатного способу перорального вживання шляхом підбору відповідних носіїв і дозування целекоксиба, ефективного для призначеного лікування. Відповідно, можуть бути застосовані будь-які носії, які можуть являти собою тверді або рідкі речовини, або і ті і інші, і композиція переважно містить від приблизно 1% до приблизно 95% (мас.) целекоксиба, переважно від приблизно 10% до приблизно 90% (мас.), більш переважно від приблизно 25% до приблизно 85% (мас.) і, ще більш переважно, від приблизно 30% до приблизно 80% (мас.). Такі фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути приготовані будь-яким з добре відомих в фармацевтичній практиці способів, що включають змішування компонентів.

Композиція відповідно до даного винаходу містить бажану кількість целекоксиба в одиниці дозування і може бути приготована в формі, наприклад, таблеток, драже, твердої або м'якої капсули, пастилки, саше, дозованого порошку, гранул, суспензії, еліксиру, рідини або в іншій формі, пристосованій для перорального прийому. Таку композицію переважно готують у вигляді дискретних одиниць дозування, кожна з яких містить задану кількість целекоксиба, наприклад, у вигляді таблеток або капсул. Ці дозовані форми для перорального прийому можуть додатково містити, наприклад, буферні сполуки. Крім того, таблетки, драже і т.ін. можуть бути приготовані з покриттям (оболонкою) або без нього.

До композицій відповідно до даного винаходу, придатних для розсмоктування у роті або під язиком, відносяться, наприклад, пастилки, що містять целекоксиб в основі, що має приємний смак, наприклад, в сахарозі, і гуміарабік або трагант, і пастилки, що містять целекоксиб в інертній основі, наприклад, в желатині, і гліцерин або сахарозу і гуміарабік.

Рідкі дозовані форми для перорального застосування включають фармацевтично прийнятні суспензії, сиропи і еліксири, що містять інертні розріджувачі, що звичайно застосовуються в даній галузі, наприклад, воду. Такі композиції можуть містити також, наприклад, змочувальні агенти, емульгатори і суспендуючі агенти, а також підсо-

піджуючі добавки і ароматизатори

Як вказано вище, композиції відповідно до даного винаходу можна готувати будь-яким з відомих в фармацевтичній практиці способів, що включає стадію приведення целекоксиба в поєднання з носієм або носіями. Як правило, композиції готують шляхом рівномірного і ретельного змішування целекоксиба з рідким або тонко подрібненим твердим носієм, або з носіями обох видів, з подальшим розфасовуванням в капсули або формуванням продукту у разі необхідності. Наприклад, таблетки можна готувати шляхом пресування або відливання порошкоподібного або гранульованого матеріалу в поєднанні з однією або декількома добавками. Пресовані таблетки можна приготувати шляхом пресування сипучої композиції, наприклад, порошку або гранул, що містить целекоксиб, не обов'язково змішаний з одним або декількома зв'язуючими агентами, змащувальними агентами, інертними розріджувачами, змочувальними агентами і/або диспергаторами, з використанням відповідного обладнання. Литі таблетки можна отримати шляхом відливання в форми порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем, із застосуванням відповідного обладнання.

Носії або добавки

Як вказано вище, фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу містять в одиниці дозування целекоксиб в терапевтично або профілактично ефективній кількості в поєднанні з однією або декількома фармацевтично прийнятними добавками, придатними для перорального вживання. Композиції відповідно до даного винаходу переважно містять целекоксиб в бажаній кількості, змішаний з однією або декількома добавками, вибраними з групи, що включає фармацевтично прийнятні розріджувачі, дезінтегратори, зв'язувальні клеї, змочувальні агенти, змащувальні агенти і проти-прихоплюючі добавки. Більш переважно такі композиції приготовані в таблетованій або капсульованій формі, зручній для прийому як капсули або таблетки з негайним виділенням активного інгредієнта.

Шляхом підбору і поєднання добавок, що використовуються в складі фармацевтичних композицій, відповідно до даного винаходу можна отримати композиції, що мають поліпшену якість у відношенні, наприклад, ефективності, біодоступності, запізнення дії, стабільності, сумісності целекоксиба з добавками, безпеки, профілю розчинення, профілю дезінтеграції і/або інших фармакокінетичних, хімічних і/або фізичних характеристик, а також інших властивостей. Носії або добавки переважно є водорозчинними або здатними диспергувати у воді і мають змочувальну здатність з метою компенсації низької розчинності целекоксиба у воді і його гідрофобності. Якщо композиція виконана у вигляді таблетки, то поєднання вибраних добавок забезпечує отримання таблетки, що має поліпшені характеристики профілів розчинності і дезінтеграції, міцності, міцності на роздавнення і/або ламкість і т.д.

Розріджувачі

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу містять як не обов'язкові добавки один або декілька фармацевтично прийнятних розріджувачів.

До придатних розріджувачів відносяться застосовувані окремо або в поєднаннях лактоза USP (за фармакопеею США), лактоза USP безводна, лактоза USP розпилювальної сушки, крохмаль USP, крохмаль, що безпосередньо пресується, маніт USP, сорбіт, декстрази монодрат, мікрокристалічна целюлоза NF (за стандартом Франції), повторний кислий фосфат кальцію, дигдрат, NF, розріджувачі на основі сахарози, цукрова пудра, первинний кислий фосфат кальцію, монодрат, сульфат кальцію, дигдрат, NF, лактат кальцію, тригдрат, гранульований, NF, декстрати, NF (наприклад, Emdex), Celutab, декстроза (наприклад, Cerelease), інозит, гідролізовані тверді продукти з дробленого зерна, наприклад, Maltroins і Mor-Rex, амлоза, Rexcel, порошкоподібна целюлоза (наприклад, Elcema), карбонат кальцію, гліцин, бентоніт, полівінілпіролідон і інші. Такі розріджувачі у разі їх присутності складають в сумі від приблизно 5% до приблизно 99%, переважно від приблизно 10% до приблизно 85% і більш переважно від приблизно 20% до приблизно 80% від загальної маси композиції. Вибрані розріджувачі або розріджувачі переважно мають відповідні властивості текучості і, у разі приготування таблеток, пресованість.

Переважними розріджувачами є лактоза і мікрокристалічна целюлоза в чистому вигляді або в поєднанні один з одним. Обидва розріджувача хімічно сумісні з целекоксибом. З метою підвищення міцності (для таблеток) і/або часу дезінтеграції можна використати постгрануляційне введення мікрокристалічної целюлози (тобто додання мікрокристалічної целюлози до гранульованої вологим способом композиції після її висушування). Особлива перевага віддається лактозі, особливо монодрату лактози. Лактоза, як правило, забезпечує отримання фармацевтичних композицій, що мають сприятливі характеристики швидкості виділення целекоксиба, стабільності, текучості до пресування і/або швидкості сушіння при відносно низькій вартості розріджувача. Вона забезпечує отримання субстрату високої густини, що сприяє підвищенню густини в процесі гранулювання (у разі застосування вологого способу гранулювання) і, таким чином, поліпшення текучості суміші.

Дезінтегратори

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу, зокрема, для таблетованих лікарських форм, містять як не обов'язкові добавки один або декілька фармацевтично прийнятних дезінтеграторів. До придатних дезінтеграторів відносяться застосовувані окремо або в поєднаннях крохмаль, натрієва сіль гліколяту крохмалю, глини (наприклад, Veegum HV), целюлоза (наприклад, очищена целюлоза, метилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, карбоксиметилцелюлоза), альпігнати, заздалегідь желатинізовані кукурудзяні крохмалі (наприклад, National 1551 і National 1550), кросповідон USP, NF, і смоли (наприклад, агар, гуар, плоди ріжкового дерева, Кагауа, пектин і трагант). Дезінтегратори можна вводити на будь-якій відповідній стадії процесу приготування фармацевтичної композиції, особливо до гранулювання або на стадії введення змащувальних агентів перед пресуванням. Такі дезінтегратори у разі їх присутності складають в сумі від приблизно 0,2% до при-

близко 30%, переважно від приблизно 0,2% до приблизно 10% і більш переважно від приблизно 0,2% до приблизно 5% від загальної маси композиції

Переважним дезінтегратором для руйнування таблеток або капсул є натрієва сіль кроскармелози, яка у разі її використання складає переважно від приблизно 0,2% до приблизно 10%, більш переважно від приблизно 0,2% до приблизно 6% і, ще більш переважно, від приблизно 0,2% до приблизно 5% від загальної маси композиції. Натрієва сіль кроскармелози забезпечує високу здатність до руйнування гранул композицій відповідно до даного винаходу.

Зв'язувальні агенти і клеї

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу, зокрема, для таблетованих лікарських форм, містять як необов'язкові добавки один або декілька фармацевтично прийнятних зв'язувальних агентів або клеїв. Такі зв'язувальні агенти і клеї переважно налягають таблетованому порошку достатню міру когезії для забезпечення нормального протікання операцій переробки, наприклад, розсівання, змазування, пресування і упаковки, але при цьому ще не перешкоджають руйнуванню таблеток і всмоктуванню композиції в організмі. До придатних зв'язувальних агентів і клеїв відносяться застосовувані окремо або в поєднаннях гуміарабік, трагант, сахароза, желатин, глюкоза, крохмаль, похідні целюлози, наприклад (але не тільки), метилцелюлоза і натрієва сіль карбоксиметилцелюлози (наприклад, Tylose), альгінова кислота і її солі, алюмосилікат магнію, поліетиленгліколь, гуар, кислоти - похідні полісахаридів, бентоніти, полівінілпіролідон, поліметакрилати, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), гідроксипропілцелюлоза (Klucel), етилцелюлоза (Ethocel), заздалегідь желатинізовані крохмалі (наприклад, National 1511 і Starch 1500). Такі зв'язувальні агенти і/або клеї у разі їх присутності складають в сумі від приблизно 0,5% до приблизно 25%, переважно від приблизно 0,75% до приблизно 15% і, більш переважно, від приблизно 1% до приблизно 10% від загальної маси композиції.

Переважним зв'язувальним агентом використовується для надання когезійних властивостей порошкоподібній суміші целекоксиба з іншими інгредієнтами, призначений для гранулювання лікарських форми целекоксиба, є полівінілпіролідон. У разі його присутності в композиції полівінілпіролідон складає переважно від приблизно 0,5% до приблизно 10%, більш переважно від приблизно 0,5% до приблизно 7% і, ще більш переважно, від приблизно 0,5% до приблизно 5% від загальної маси композиції. Можна використовувати полівінілпіролідон з в'язкістю до 20сПз, хоч перевага віддається значенням в'язкості від приблизно 6сПз і менш, особливо від приблизно 3сПз і менш. Полівінілпіролідон надає когезійні властивості порошкоподібній суміші і сприяє скріпленню частинок суміші в гранули в процесі вологого гранулювання. Крім того, виявлено, що композиції відповідно до даного винаходу, що містять полівінілпіролідон, зокрема, композиції, отримані із застосуванням вологого гранулювання, мають підвищену біодоступність в порівнянні з іншими композиціями.

Змочувальні агенти

Целекоксиб дуже погано розчиняється у водних розчинах. Відповідно, фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу містять як необов'язкові, але бажані добавки один або декілька фармацевтично прийнятних змочувальних агентів. Такі змочувальні агенти переважно вибирають таким чином, щоб забезпечити тісний контакт целекоксиба з водою. Вважається, що у цьому разі відносна біодоступність фармацевтичної композиції підвищується. До придатних змочувальних агентів відносяться застосовувані окремо або в поєднаннях олеїнова кислота, моностеарат гліцерину, моноолеат сорбіту, монолаурат сорбіту, олеат триетаноламіну, поліоксіетиленмоноолеат сорбіту, поліоксіетиленмонолаурат сорбіту, олеат натрію і лаурилсульфат натрію. Перевага віддається змочувальним агентам, які являють собою аніонні поверхнево-активні речовини. Такі змочувальні агенти у разі їх присутності складають в сумі від приблизно 0,25% до приблизно 15%, переважно від приблизно 0,4% до приблизно 10% і, більш переважно, від приблизно 0,5% до приблизно 5% від загальної маси композиції.

Переважним змочувальним агентом є лаурилсульфат натрію. У разі його застосування лаурилсульфат натрію складає переважно від приблизно 0,25% до приблизно 7%, більш переважно від приблизно 0,4% до приблизно 6% і, ще більш переважно, від приблизно 0,5% до приблизно 5% від загальної маси композиції.

Змащувальні агенти

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу містять як необов'язкові добавки один або декілька фармацевтично прийнятних змащувальних агентів і/або добавок, поліпшувачів ковзання ("глайдерів"). До придатних змащувальних і/або поліпшувачів ковзання добавок відносяться застосовувані окремо або в поєднаннях бегіпат гліцерину (Compritol 888), стеарати (магнію, кальцію і натрію), стеаринова кислота, гідрогенізовані рослинні масла (наприклад, Sterotex), тальк, віск, препарат Stearowet, борна кислота, бензоат натрію, ацетат натрію, фумарат натрію, хлорид натрію, DL-лейцин, поліетиленгліколи (наприклад, Carbowax 4000 і Carbowax 6000), олеат натрію, лаурилсульфат натрію, і лаурилсульфат магнію. Такі змащувальні агенти у разі їх присутності складають в сумі від приблизно 0,1% до приблизно 10%, переважно від приблизно 0,2% до приблизно 8% і, більш переважно, від приблизно 0,25% до приблизно 5% від загальної маси композиції.

Переважним змащувальним агентом є стеарат магнію, що застосовується, наприклад, для зниження тертя між штампом і гранульованою сумішшю в процесі пресування таблетованих лікарських форм.

У фармацевтичній практиці відомі інші добавки (наприклад, протиприхоплюючі агенти, барвники, віддушки, підсолонючі добавки і консерванти), які можна включати до складу композицій відповідно до даного винаходу. Наприклад, для надання жовтого забарвлення в композицію можна ввести оксид заліза.

Капсули і таблетки

Згідно з одним з варіантів здійснення даного

винаходу, фармацевтична композиція виготовлена в формі капсул або таблеток, що містять одиничні дози, і містить целекоксиб в бажаній кількості і зв'язувальні агенти. Крім того, композиція переважно містить одну або декілька добавок, вибраних з групи, що включає фармацевтично прийнятні розріджувачі, дезінтегратори, зв'язувальні, змочувальні агенти і змащувальні агенти. Більш переважно, композиція містить одну або декілька добавок, вибраних з групи, що містить лактозу, лаурилсульфат натрію, полівінілпіролідон, натрієву сіль кроскармелози, стеарат магнію і мікрокристалічну целюлозу. Ще більш переважно композиція містить моногідрат лактози і натрієву сіль кроскармелози. У ще більш переважному варіанті композиція містить, крім того, одну або декілька з таких добавок: лаурилсульфат натрію, стеарат магнію і мікрокристалічну целюлозу.

Згідно з іншим варіантом здійснення винаходу, фармацевтична композиція містить

(a) від приблизно 1% (мас) до приблизно 95% (мас) целекоксиба,

(b) від приблизно 5% (мас) до приблизно 99% (мас) фармацевтично прийнятного розріджувача,

(c) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 30% (мас) фармацевтично прийнятного дезінтегратора,

(d) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 25% (мас) фармацевтично прийнятного зв'язувального агента.

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(e) від приблизно 0,25% (мас) до приблизно 15% (мас) фармацевтично прийнятного змочувального агента, і/або

(f) від приблизно 0,1% (мас) до приблизно 10% (мас) фармацевтично прийнятного змащувального агента.

Термін "% (мас)" в цьому випадку означає частку (в процентах) вказаного інгредієнта по відношенню до сумарної маси всіх інгредієнтів композиції.

Згідно з ще одним варіантом здійснення винаходу, фармацевтична композиція містить

(a) від приблизно 1% (мас) до приблизно 95% (мас) целекоксиба,

(b) від приблизно 5% (мас) до приблизно 99% (мас) лактози,

(c) від приблизно 2% (мас) до приблизно 6% (мас) натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 10% (мас) полівінілпіролідону.

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(e) від приблизно 0,25% (мас) до приблизно 7% (мас) лаурилсульфату натрію,

(f) від приблизно 0,1% (мас) до приблизно 10% (мас) стеарату магнію, і/або

(g) від приблизно 1% (мас) до приблизно 99% (мас) мікрокристалічної целюлози.

Згідно з ще одним варіантом здійснення винаходу, фармацевтична композиція містить

(a) від приблизно 80мг до приблизно 220мг целекоксиба,

(b) від приблизно 30мг до приблизно 225мг лактози,

(c) від приблизно 0,5 мг до приблизно 25 мг натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 0,5мг до приблизно 25мг полівінілпіролідону.

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(e) від приблизно 0,5мг до приблизно 25мг лаурилсульфату натрію,

(f) від приблизно 0,2мг до приблизно 10мг стеарату магнію, і/або

(g) від приблизно 1мг до приблизно 70мг мікрокристалічної целюлози.

Згідно з подальшим варіантом здійснення винаходу, фармацевтична композиція містить

(a) від приблизно 25% (мас) до приблизно 85% (мас) целекоксиба,

(b) від приблизно 5% (мас) до приблизно 70% (мас) лактози,

(c) від приблизно 0,2% (мас) до приблизно 5% (мас) натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 7% (мас) полівінілпіролідону.

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(e) від приблизно 0,4% (мас) до приблизно 6% (мас) лаурилсульфату натрію,

(f) від приблизно 0,2% (мас) до приблизно 8% (мас) стеарату магнію, і/або

(g) від приблизно 0,1% (мас) до приблизно 15% (мас) мікрокристалічної целюлози.

Композицію відповідно до цього варіанту переважно готують в формі одиниць дозування у вигляді капсул.

Згідно з нижчевказаним варіантом здійснення винаходу, фармацевтична композиція містить

(a) від приблизно 27% (мас) до приблизно 47% (мас) целекоксиба,

(b) від приблизно 45% (мас) до приблизно 65% (мас) лактози,

(c) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 5% (мас) натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 5% (мас) полівінілпіролідону.

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(e) від приблизно 0,25% (мас) до приблизно 7% (мас) лаурилсульфату натрію, і/або

(f) від приблизно 0,25% (мас) до приблизно 5% (мас) стеарату магнію.

Композицію відповідно до цього варіанту переважно готують в формі одиниць дозування у вигляді капсул. У цьому варіанті фармацевтична композиція переважно містить

(a) від приблизно 32% (мас) до приблизно 42% (мас) целекоксиба,

(b) від приблизно 50% (мас) до приблизно 60% (мас) лактози,

(c) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 3% (мас) натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 1% (мас) до приблизно 5% (мас) полівінілпіролідону.

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(e) від приблизно 0,4% (мас) до приблизно 6% (мас) лаурилсульфату натрію, і/або

(f) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 3%

(мас) стеарату магнію

У цьому варіанті фармацевтична композиція більш переважно містить

(a) від приблизно 35% (мас) до приблизно 39% (мас) целекоксиба,

(b) від приблизно 54% (мас) до приблизно 57% (мас) лактози,

(c) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 2% (мас) натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 1,5% (мас) до приблизно 4,5% (мас) полівінілпіролідону

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(e) від приблизно 2% (мас) до приблизно 4% (мас) лаурилсульфату натрію, і/або

(f) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 2% (мас) стеарату магнію

Згідно з ще одним варіантом здійснення винаходу, фармацевтична композиція містить

(a) від приблизно 65% (мас) до приблизно 85% (мас) целекоксиба,

(b) від приблизно 8% (мас) до приблизно 28% (мас) лактози,

(c) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 5% (мас) натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 5% (мас) полівінілпіролідону

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(e) від приблизно 0,25% (мас) до приблизно 7% (мас) лаурилсульфату натрію, і/або

(f) від приблизно 0,25% (мас) до приблизно 5% (мас) стеарату магнію

Композицію відповідно до цього варіанту переважно готують в формі одиниць дозування у вигляді капсул. У цьому варіанті фармацевтична композиція переважно містить

(a) від приблизно 69% (мас) до приблизно 79% (мас) целекоксиба,

(b) від приблизно 13,5% (мас) до приблизно 23,5% (мас) лактози,

(c) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 3% (мас) натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 1% (мас) до приблизно 5% (мас) полівінілпіролідону

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(e) від приблизно 0,4% (мас) до приблизно 6% (мас) лаурилсульфату натрію, і/або

(f) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 3% (мас) стеарату магнію

У цьому варіанті фармацевтична композиція більш переважно містить

(a) від приблизно 72% (мас) до приблизно 76% (мас) целекоксиба,

(b) від приблизно 16,5% (мас) до приблизно 20,5% (мас) лактози,

(c) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 2% (мас) натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 1,5% (мас) до приблизно 4,5% (мас) полівінілпіролідону

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(e) від приблизно 2% (мас) до приблизно 4% (мас) лаурилсульфату натрію, і/або

(f) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 2%

(мас) стеарату магнію

Згідно з подальшим варіантом здійснення винаходу, фармацевтична композиція містить

(a) від приблизно 30% (мас) до приблизно 50% (мас) целекоксиба,

(b) від приблизно 30% (мас) до приблизно 50% (мас) лактози,

(c) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 6% (мас) натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 5% (мас) полівінілпіролідону

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(e) від приблизно 1% (мас) до приблизно 20% (мас) мікрокристалічної целюлози,

(f) від приблизно 0,25% (мас) до приблизно 7% (мас) лаурилсульфату натрію, і/або

(g) від приблизно 0,25% (мас) до приблизно 5% (мас) стеарату магнію

Композицію відповідно до цього варіанту переважно готують в формі одиниць дозування у вигляді таблеток. У цьому варіанті фармацевтична композиція переважно містить

(a) від приблизно 35% (мас) до приблизно 45% (мас) целекоксиба,

(b) від приблизно 35% (мас) до приблизно 45% (мас) лактози,

(c) від приблизно 1% (мас) до приблизно 5% (мас) натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 1% (мас) до приблизно 5% (мас) полівінілпіролідону

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(e) від приблизно 5% (мас) до приблизно 15% (мас) мікрокристалічної целюлози,

(f) від приблизно 0,4% (мас) до приблизно 6% (мас) лаурилсульфату натрію, і/або

(g) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 3% (мас) стеарату магнію

У цьому варіанті фармацевтична композиція більш переважно містить

(a) від приблизно 38% (мас) до приблизно 42% (мас) целекоксиба,

(b) від приблизно 38% (мас) до приблизно 42% (мас) лактози,

(c) від приблизно 1,5% (мас) до приблизно 4,5% (мас) натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 1,5% (мас) до приблизно 4,5% (мас) полівінілпіролідону

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(e) від приблизно 8% (мас) до приблизно 12% (мас) мікрокристалічної целюлози,

(f) від приблизно 2% (мас) до приблизно 4% (мас) лаурилсульфату натрію, і/або

(g) від приблизно 0,5% (мас) до приблизно 2% (мас) стеарату магнію

Згідно з нижченаведеним варіантом здійснення винаходу, фармацевтична композиція містить

(a) від приблизно 95мг до приблизно 105мг целекоксиба,

(b) від приблизно 145мг до приблизно 155мг моногідрату лактози,

(c) від приблизно 0,5мг до приблизно 8мг натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 2мг до приблизно 12мг полі-

вінілпіролідону

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(е) від приблизно 3мг до приблизно 13мг лаурилсульфату натрію, і/або

(ф) від приблизно 0,5мг до приблизно 8мг стеарату магнію

Композицію відповідно до цього варіанту переважно готують в формі одиниць дозування у вигляді капсул. У цьому варіанті фармацевтична композиція переважно містить

(а) від приблизно 98мг до приблизно 102мг целекоксиба,

(b) від приблизно 148мг до приблизно 152мг монодрату лактози,

(с) від приблизно 1,5мг до приблизно 4,5мг натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 4,5мг до приблизно 8,5мг полівінілпіролідону

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(е) від приблизно 6мг до приблизно 10мг лаурилсульфату натрію, і/або

(ф) від приблизно 1мг до приблизно 5мг стеарату магнію

Згідно з нижчеказаним варіантом здійснення винаходу, фармацевтична композиція містить

(а) від приблизно 195мг до приблизно 205мг целекоксиба,

(b) від приблизно 45мг до приблизно 55мг монодрату лактози,

(с) від приблизно 0,5мг до приблизно 8мг натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 2мг до приблизно 12мг полівінілпіролідону

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(е) від приблизно 3мг до приблизно 13мг лаурилсульфату натрію, і/або

(ф) від приблизно 0,5мг до приблизно 8мг стеарату магнію

Композицію відповідно до цього варіанту переважно готують в формі одиниць дозування у вигляді капсул. У цьому варіанті фармацевтична композиція переважно містить

(а) від приблизно 198мг до приблизно 202мг целекоксиба,

(b) від приблизно 48мг до приблизно 52мг монодрату лактози,

(с) від приблизно 1,5мг до приблизно 4,5мг натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 4,5мг до приблизно 8,5мг полівінілпіролідону

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(е) від приблизно 6мг до приблизно 10мг лаурилсульфату натрію, і/або

(ф) від приблизно 1мг до приблизно 5мг стеарату магнію. Згідно з ще одним варіантом здійснення винаходу, фармацевтична композиція містить

(а) від приблизно 95мг до приблизно 105мг целекоксиба,

(b) від приблизно 92мг до приблизно 112мг монодрату лактози,

(с) від приблизно 2мг до приблизно 13мг на-

трієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 0,5мг до приблизно 11мг полівінілпіролідону

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(е) від приблизно 20мг до приблизно 30мг мікрокристалічної целюлози,

(ф) від приблизно 3мг до приблизно 13мг лаурилсульфату натрію, і/або

(g) від приблизно 0,5мг до приблизно 7мг стеарату магнію

Композицію відповідно до цього варіанту переважно готують в формі одиниць дозування у вигляді таблеток. У цьому варіанті фармацевтична композиція переважно містить

(а) від приблизно 98мг до приблизно 102мг целекоксиба,

(b) від приблизно 100мг до приблизно 104мг монодрату лактози,

(с) від приблизно 5мг до приблизно 10мг натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 4мг до приблизно 8,5мг полівінілпіролідону

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(е) від приблизно 23мг до приблизно 27мг мікрокристалічної целюлози,

(ф) від приблизно 5мг до приблизно 10мг лаурилсульфату натрію, і/або

(g) від приблизно 0,5мг до приблизно 4мг стеарату магнію

Згідно з подальшим варіантом здійснення винаходу, фармацевтична композиція містить

(а) від приблизно 195мг до приблизно 205мг целекоксиба,

(b) від приблизно 199мг до приблизно 209мг монодрату лактози,

(с) від приблизно 10мг до приблизно 20мг натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 7,5мг до приблизно 17,5мг полівінілпіролідону

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(е) від приблизно 45мг до приблизно 55мг мікрокристалічної целюлози,

(ф) від приблизно 10мг до приблизно 20мг лаурилсульфату натрію, і/або

(g) від приблизно 0,5мг до приблизно 9мг стеарату магнію

Композицію відповідно до цього варіанту переважно готують в формі одиниць дозування у вигляді таблеток. У цьому варіанті фармацевтична композиція переважно містить

(а) від приблизно 98мг до приблизно 102мг целекоксиба,

(b) від приблизно 202мг до приблизно 208мг монодрату лактози,

(с) від приблизно 13мг до приблизно 17мг натрієвої солі кроскармелози, і

(d) від приблизно 10,5мг до приблизно 14,5мг полівінілпіролідону

Крім того, ця фармацевтична композиція містить як необов'язкові добавки

(е) від приблизно 48мг до приблизно 52мг мікрокристалічної целюлози,

(ф) від приблизно 1мг до приблизно 17мг лау-

рипсульфату натрію, /або

(g) від приблизно 2мг до приблизно 6мг стеарату магнію

Величина частинок целекоксиба в капсулах і таблетках

Виявлено, що зменшення величини частинок целекоксиба сприяє підвищенню біодоступності целекоксиба при пероральному вживанні його в формі капсул або таблеток. Відповідно, величина частинок целекоксиба, виражена через D_{90} , переважно не перевищує приблизно 200мкм, більш переважно вона не перевищує приблизно 100мкм, ще більш переважно не перевищує приблизно 75мкм, ще більш переважно не перевищує приблизно 40мкм і найбільш переважно становить менш приблизно 25мкм. Наприклад, як вказано в Прикладі 11, зменшуючи значення D_{90} частинок початкового целекоксиба з приблизно 60мкм до приблизно 30мкм, можна істотно підвищити біодоступність композиції. Крім того, або як альтернатива, целекоксиб переважно має середню величину частинок в межах від приблизно 1мкм до приблизно 10мкм, переважно від приблизно 5мкм до приблизно 7мкм.

Величина вторинних частинок, що утворюються при гранулюванні, і характеристики сипучості

Хоч фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можна готувати, наприклад, шляхом прямого капсулювання або прямого пресування, переважно їх піддають вологому гранулюванню перед капсулюванням або пресуванням. Вологе гранулювання, нарівні з іншими ефектами, призводить до підвищення густини подрібнених композицій, внаслідок чого поліпшуються характеристики сипучості, підвищується пресованість і спрощується об'ємне або масове дозування композицій для капсулювання або пресування. Величина повторних частинок, отриманих шляхом гранулювання (тобто величина гранул), не має особливо важливого значення, важливо лише, щоб середня величина гранул забезпечувала зручність поводження з композиціями і їх переробки, а також, у разі таблеток, можливість приготування суміші для прямого пресування, утворюючи фармацевтично прийнятні таблетки.

Бажані значення насипної і об'ємної густини гранул лежать, як правило, в межах від приблизно 0,3г/мл до 1,0г/мл.

Профілі виділення для капсул і таблеток

Капсульовані і таблетовані композиції відповідно до даного винаходу являють собою переважно композиції для негайного виділення активного інгредієнта, які, згідно з результатами вимірювань *in vitro*, виділяють не менш приблизно 50% целекоксиба протягом приблизно 45хв після прийому. Більш переважно вони виділяють не менш приблизно 60% целекоксиба протягом приблизно 45хв після прийому. Ще більш переважно вони виділяють не менш приблизно 75% целекоксиба протягом приблизно 45хв після прийому.

Капсульовані і таблетовані композиції, яким віддається особлива перевага, виділяють не менш приблизно 50% целекоксиба протягом приблизно 15хв після прийому і/або не менш приблизно 60% целекоксиба протягом приблизно 30хв після прийому.

Профілі дезінтеграції капсул і таблеток

Добавки для приготування капсульованих і таблетованих композицій негайного виділення відповідно до даного винаходу переважно вибирають таким чином, щоб забезпечити час дезінтеграції менш приблизно 30хв, переважно менше за 25хв, більш переважно менш приблизно 20хв і, ще більш переважно, менш приблизно 15хв.

Міцність

Для приготування таблетованих лікарських форм готову суміш в кількості, достатній для приготування однорідної партії таблеток, піддають таблетуванню, використовуючи звичайний промисловий таблет-прес із звичайним тиском пресування (наприклад, з прикладанням зусилля від приблизно 1кН до приблизно 50кН при застосуванні типових прес-форм для таблетування). Припустима будь-яка міцність таблеток, що не ускладнює операції поводження з ними, приготування, зберігання і прийому. Для таблеток 100мг міцність складає переважно не менше за 4кгс (40Н), більш переважно не менш приблизно 5кгс (50Н) і ще більш переважно не менш приблизно 6кгс (60Н). Для таблеток 200мг міцність складає переважно не менше за 7кгс (70Н), більш переважно не менш приблизно 9кгс (90Н) і ще більш переважно не менш приблизно 11кгс (110Н). Однак суміш не треба згущати до такої міри, яка надалі перешкоджала б просоченню таблетки шлунковим соком.

Ламкість

Для таблетованих лікарських форм ламкість при випробуваннях по стандартній методиці переважно не перевищує приблизно 1,0%, більш переважно не перевищує приблизно 0,8% і ще більш переважно не перевищує приблизно 0,5%.

Спосіб лікування

Предметом даного винаходу є також терапевтичний спосіб лікування захворювання або розладу, при якому показано лікування інгібітором циклооксигенази-2, спосіб включає пероральний прийом пацієнтом, що потребує такого лікування, фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу. Режими дозування, призначені для профілактики, полегшення або виликування згаданого захворювання або розладу, переважно відповідають прийому композицій, розглянутих вище, один або два рази на день, але можуть бути відкориговані з урахуванням різних чинників. До таких чинників відносяться тип, вік, маса тіла, стать, дієта і загальний стан здоров'я пацієнта, а також природа і міра важкості розладу. Таким чином, реальний режим дозування може змінюватися в широкіх межах і тому відхилятися від вищезгаданих переважних режимів.

Лікування пацієнта, страждаючого захворюванням або розладом, при якому показано лікування інгібітором циклооксигенази-2, можна починати з дозування, вказаного вище. Як правило, у разі необхідності лікування продовжують протягом періоду від декількох тижнів до декількох місяців або років, до пригнічення або лікування захворювання або розладу. Стан пацієнтів, що піддаються лікуванню композицією відповідно до даного винаходу, можна систематично контролювати будь-яким відомим способом з метою визначення ефективності терапії. Безперервний аналіз отриманих

даних дозволяє коректувати режим лікування з метою забезпечення прийому оптимальних ефективних кількостей целекоксиба в будь-який момент часу, таким чином можна також визначити тривалість лікування. Таким способом можна раціонально модифікувати режим лікування і дозування протягом всього курсу лікування так, щоб забезпечити прийом мінімальної кількості целекоксиба, що дає задовільну ефективність, і тривалість прийому тільки протягом періоду, необхідного для успішного лікування захворювання або розладу.

Способи приготування композицій целекоксиба

Предметом даного винаходу є також способи приготування фармацевтичних композицій, що містять целекоксиб. Зокрема, предметом винаходу є способи приготування фармацевтичних композицій, що містять целекоксиб в формі частинок. Більш конкретно, предметом винаходу є способи приготування композицій целекоксиба в формі дискретних одиничних доз, оформлених у вигляді таблеток або капсул, причому кожна таблетка або капсула містить кількість целекоксиба, достатню для забезпечення терапевтичного ефекту протягом від приблизно 12 годин до 24 годин. Кожна одиниця дозування переважно містить, наприклад, від приблизно 100мг до приблизно 200мг целекоксиба. Відповідно до даного винаходу, для приготування таблетованих або капсульованих композицій можна використовувати способи вологого гранулювання, сухого гранулювання або прямого пресування або капсулювання.

Переважним способом приготування фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу є вологе гранулювання. Згідно з способом вологого гранулювання, целекоксиб (у разі необхідності в поєднанні з однією або декількома добавками) спочатку піддають помелу або подрібненню до отримання частинок бажаної величини. Хоч при цьому можливе застосування різноманітних відомих млинів або дробарок різних типів, при ударному розмелюванні, наприклад, на пальцевих млинах, досягається підвищена однорідність готової композиції в порівнянні з іншими способами помелу. У процесі розмелювання може виявитися необхідним охолодження целекоксиба, наприклад, рідким азотом, щоб уникнути розігрівання целекоксиба до небажаних підвищених температур. Як вказано вище, зменшення величини D_{90} на стадії помелу до значення не більш приблизно 200мкм, переважно не більш приблизно 100мкм, ще більш переважно не більш приблизно 75мкм, ще більш переважно не більш приблизно 40мкм і, найбільш переважно, менш приблизно 25мкм дозволяє істотно підвищити біодоступність целекоксиба.

Розмолотий або подрібнений целекоксиб потім змішують з однією або декількома добавками, в тому числі з добавками, розмолотими спільно з целекоксибом, для отримання порошкоподібної суміші, використовуючи для цієї мети, наприклад, змішувач-гранулятор з високим зусиллям зсуву, планетарний змішувач, двобарабанный змішувач або змішувач типу "Сигма". Як правило, лікарську речовину змішують з одним або декількома розріджувачами, дезінтеграторами і/або зв'язуючими

агентами, а також необов'язково з одним або декількома змочувальними агентами на цій стадії процесу, хоч в альтернативних способах одну або декілька добавок можна вводити на більш пізній стадії. Наприклад, при приготуванні композицій для таблетування, в яких як дезінтегратор застосована натрієва сіль кроскармелози, виявлено, що додання частини натрієвої солі кроскармелози на стадії змішування (для введення "внутрішньогранульної" натрієвої солі кроскармелози) і іншої частини після стадії сушіння, описаної нижче (для введення "позагранульної" натрієвої солі кроскармелози), може сприяти поліпшенню характеристик дезінтеграції отриманих таблеток. У цьому випадку переважно від приблизно 60% до приблизно 75% натрієвої солі кроскармелози вводять у вигляді "внутрішньогранульної" добавки, а від приблизно 25% до приблизно 40% - у вигляді "позагранульної" добавки. Аналогічно, виявлено, що при приготуванні композицій для таблетування додання мікрокристалічної целюлози після описаної нижче стадії сушіння (у вигляді позагранульної мікрокристалічної целюлози) поліпшує пресованість гранул і міцність таблеток, приготованих з цих гранул.

На цій стадії змішування переважно змішують целекоксиб, лактозу, полівінілпіролідон і натрієву сіль кроскармелози. Виявлено, що суху суміш з досить однорідним розподілом целекоксиба можна отримати при нетривалому змішуванні, наприклад, при часі змішування 3 хвилини. Наприклад, для сухих порошкоподібних сумішей, що застосовуються для приготування капсул з дозою 100мг (сумарна маса партії 1080кг) і 200мг (сумарна маса партії 918кг), виміряні значення відносного стандартного відхилення концентрації целекоксиба складали відповідно не більше за 3,6% і 1,1%.

Потім до сухої порошкоподібної суміші додають воду, переважно очищену, і перемішують масу протягом деякого додаткового часу для отримання вологої гранульованої суміші. При цьому переважно використовують змочувальний агент, який переважно вводять шляхом додання його до води і перемішування протягом не менше за 15хв, переважно не менше за 20хв, після чого цю воду додають до сухої порошкоподібної суміші. Воду можна додавати в один прийом, поступово протягом деякого часу або в декілька прийомів протягом деякого часу. Переважно воду додають поступово протягом деякого часу. У альтернативному варіанті змочувальний агент можна додавати до сухої суміші, а потім до отриманої суміші додавати воду.

При приготуванні вибраних як приклад капсул з дозою 100мг (маса партії 1080кг) прийнятні результати досягаються при доданні води з швидкістю від приблизно 5кг/хв до приблизно 25кг/хв, переважно від приблизно 7кг/хв до приблизно 20кг/хв і ще більш переважно від приблизно 8кг/хв до приблизно 18кг/хв. Після додання води масу переважно перемішують протягом деякого додаткового часу для забезпечення рівномірного розподілу води в суміші. Для вищезазначеної як приклад партії прийнятні результати досягаються при додатковому часі перемішування від приблизно 2хв до приблизно 10хв, переважно від приблизно 3хв до приблизно 9хв, більш переважно

від приблизно 3хв до приблизно 7хв. Волога гранульована суміш цієї партії містить переважно від приблизно 2% (мас.) до приблизно 15% (мас.) води, більш переважно від приблизно 4% (мас.) до приблизно 12% (мас.) і ще більш переважно від приблизно 6% (мас.) до приблизно 10% (мас.).

При приготуванні вибраних як приклад капсул з дозою 200мг (маса партії 918кг) прийнятні результати досягаються при додаванні води з швидкістю від приблизно 5кг/хв до приблизно 25кг/хв, переважно від приблизно 7кг/хв до приблизно 23кг/хв і ще більш переважно від приблизно 8кг/хв до приблизно 21кг/хв. Після додавання води масу переважно перемішують протягом деякого додаткового часу для забезпечення рівномірного розподілу води в суміші. Для вищезазначеної як приклад партії прийнятні результати досягаються при додатковому часі перемішування від приблизно 2хв до приблизно 15хв, переважно від приблизно 3хв до приблизно 12хв, більш переважно від приблизно 3хв до приблизно 10хв. Волога гранульована суміш цієї партії містить переважно від приблизно 2% (мас.) до приблизно 15% (мас.) води, більш переважно від приблизно 6% (мас.) до приблизно 14% (мас.) і ще більш переважно від приблизно 8% (мас.) до приблизно 13% (мас.).

Потім вологу гранульовану суміш переважно піддають вологому помелу, наприклад, на розмелювальній установці з просіюванням, для видалення великих агломератів матеріалу, які утворюються при вологому гранулюванні як побічний продукт. Якщо ці агломерати не видалити, вони призводять до подовження подальшої стадії сушки в псевдоскрапленому шарі і до збільшення розкиду кінцевої вологості суміші. Для взятих як приклади капсул з дозою 100мг (маса партії 1080кг) і 200мг (маса партії 918кг) прийнятні характеристики гранулювання досягаються при використанні швидкості подачі до 50% від максимального значення, переважно від приблизно 2% до приблизно 30% і ще більш переважно від приблизно 5% до приблизно 20%.

Суміш після вологого гранулювання або вологого помелу потім сушать, наприклад, в сушильному шафі або в сушарці з псевдоскрапленням шаром, переважно в сушарці з псевдоскрапленням шаром, для отримання сухих гранул. При бажанні вологу гранульовану суміш можна перед сушінням піддати екструзії або дражуванню. Умови сушіння, наприклад, температуру повітря на вході і тривалість сушіння, встановлюють з розрахунком досягнення бажаної вологості сухих гранул. Може виявитися доцільним об'єднання на цій стадії сушіння і на подальших стадіях переробки двох або більш партій суміші, що отримуються на стадії гранулювання.

Для взятих як приклади вищезазначених капсул з дозою 100мг (маса партії 1080кг) або 200мг (маса партії 918кг) температуру на вході сушарки можна встановити 60°C, хоч можна використати і інші значення температури, переважно в межах від приблизно 50°C до приблизно 70°C. Швидкість повітря можна варіювати в межах від приблизно 1000куб футів в хвилину до приблизно 8000куб футів в хвилину (28-226м³/хв), переважно від приблизно 2000куб футів в хвилину до приблизно

7000куб футів в хвилину (56-200м³/хв), ще більш переважно від приблизно 4000куб футів в хвилину до приблизно 7000куб футів в хвилину (113-200м³/хв), при цьому міра відкриття заслінки складає від приблизно 10% до приблизно 90%, переважно від приблизно 20% до приблизно 80% і ще більш переважно від приблизно 30% до приблизно 70%. Можна використовувати навантаження сушарки в межах від приблизно 35% до приблизно 100%, переважно від приблизно 50% до приблизно 100% і ще більш переважно від приблизно 90% до приблизно 100%. Середні втрати на сушіння в цих умовах складають, як правило, від приблизно 0,1% до 2,0% маси сухих гранул.

Потім сухі гранули у разі необхідності подрібнюють з метою підготовки до пресування або капсулювання. Для цієї мети можна застосовувати звичайне обладнання для подрібнення, наприклад, вібромлини або ударні млини (наприклад, млини Fitz). При приготуванні вибраних як приклад капсул з дозою 100мг (маса партії 1080кг) прийнятний ступінь подрібнення досягається при використанні швидкості подачі в межах від приблизно 20% до приблизно 70%, переважно від приблизно 30% до приблизно 60%, швидкості млина від приблизно 20% до приблизно 70%, переважно від приблизно 40% до приблизно 60%, і розмірі отворів сита від приблизно 0,020 дюйми (0,5мм) до приблизно 0,070 дюйми (1,7мм), переважно від приблизно 0,028 дюйми (0,7мм) до приблизно 0,040 дюйми (1,0мм). При приготуванні вибраних як приклад капсул з дозою 200мг (маса партії 918кг) прийнятна міра подрібнення досягається при використанні швидкості подачі в межах від приблизно 10% до приблизно 70%, переважно від приблизно 20% до приблизно 60%, швидкості млина, від приблизно 20% до приблизно 60%, переважно від приблизно 30% до приблизно 50% і розмірі отворів сита від приблизно 0,020 дюйми (0,5мм) до приблизно 0,080 дюйми (1,9мм), переважно від приблизно 0,028 дюйми (0,7мм) до приблизно 0,063 дюйми (1,6мм). Однак виявлено, що застосування більш дрібних сит, наприклад, 0,028 дюйми (0,7мм), призводить до пониження продуктивності. Застосування більш великих сит, наприклад, 0,063 дюйми (1,6мм), призводить до збільшення частки гранул, розмір яких перевищує 850мкм. Застосування сит з розміром отворів приблизно 0,040 дюйми (1,0мм) виключає надмірне збільшення частки гранул більших за 850мкм без істотного зниження продуктивності.

Варіювання вищезгаданих параметрів вологого гранулювання і вологого помелу можна застосовувати для досягнення бажаного розподілу величини гранул. Наприклад, при збільшенні тривалості змішування сумішей із зниженим змістом води спостерігається деяке зменшення величини гранул. Передбачається, що у випадках, коли вміст води недостатній для активування всієї кількості застосованого змочувального агента, когезійні сили, що діють між первинними частинками в гранулах, виявляються недостатніми для протистояння зусиллям зсуву, що виникають під дією лопатей змішувача, і відбувається не збільшення гранул, а, навпаки, їх стирання. І навпаки, збільшення вмісту води до кількості, достатньої для

повного активування зв'язувального агента, забезпечує переважання когезійних сил, що діють між первинними частинками в гранулах, над зусиллями зсуву, що виникають під дією попатей змішувача, і при збільшенні часу змішування і/або швидкості додання води відбувається не стирання, а зростання гранул. Зміна розміру отворів сита при вологому помелі надає більший вплив на величину гранул, ніж зміна швидкості подачі і/або швидкості млина.

Потім сухі гранули завантажують в змішувач відповідного типу, наприклад, двобарабанний змішувач, і додають до них необов'язкові добавки, наприклад, змащувальний агент (наприклад, стеарат магнію) і інші необов'язкові добавки (наприклад, позагранульну мікрокристалічну целюлозу і/або позагранульну натрієву сіль кроскармелози для деяких таблетованих композицій) для отримання готової суміші. Тривалість змішування частково залежить від технологічного обладнання, що застосовується. Для вищезгаданих капсул з дозами 100мг і 200мг (маса партій відповідно 1080кг і 918кг) тривалість змішування не менше за 5хв при ступені завантаження змішувача від приблизно 15% до приблизно 60% і швидкості обертання змішувача не менше за 10об/хв гарантувала отримання змішаного матеріалу з вельми високою мірою однорідності розподілу концентрації целекоксиба. Відносно стандартне відхилення, визначене на пробах суміші, відповідних одиничним дозам, складало не більше за 3,9% і не більше за 2,2% відповідно для доз 100мг і 200мг. Для випадків, коли до складу розріджувачів входить мікрокристалічна целюлоза, виявлено, що введення частини мікрокристалічної целюлози на цей стадії сприяє істотному підвищенню пресованості гранул і міцності таблеток. Крім того, збільшення кількості стеарату магнію до величин, що перевищують приблизно 1-2%, призводило до пониження міцності таблеток і збільшення ламкості і часу розчинення.

Потім готову суміш фасують в капсули (або, якщо необхідно таблетувати партію, пресують в таблетки бажаної маси і міцності, використовуючи відповідне обладнання). При цьому можна застосовувати звичайні способи пресування і таблетування, відомі фахівцям. Для капсул прийнятні результати були отримані при використанні висоти шара в межах від приблизно 20мм до приблизно 60мм, заданої усадки від 0мм до приблизно 5мм і продуктивності від приблизно 60000 капсул в годину до приблизно 130000 капсул в годину. Виявлено, що точність дозування знижується у разі (i) низької швидкості і високої усадки або (ii) при високій швидкості і великій висоті шара. Відповідно, необхідний ретельний підбір цих поєднань параметрів. Виявлено також, що утворення агрегатів, що злежалися, можна повністю уникнути або звести його до мінімуму, використовуючи мінімальну задану міру усадки, що забезпечує необхідну однорідність маси капсул. У випадках, коли необхідно виготовляти таблетки в оболонці, можна використовувати звичайні способи нанесення покриттів, відомі фахівцям.

Таке поєднання операцій дозволяє отримувати гранули, однорідні за вмістом целекоксиба на

рівні одиниці дозування, які легко піддаються дезінтеграції, мають характеристики силучості, достатні для ефективного регулювання маси в процесі заповнення капсули або таблетування і мають достатню насипну густину, так що партію можна переробляти на вибраному обладнанні, і окремі дози вміщуються в капсули або прес-форми відповідного розміру.

Застосування при приготуванні лікарських засобів

Предметом даного винаходу є також застосування композицій відповідно до винаходу при приготуванні лікарських засобів, корисних при лікуванні і/або профілактиці захворювань і розладів, в яких медіатором є циклооксигеназа-2.

ПРИКЛАДИ

Нижченаведені приклади ілюструють аспекти даного винаходу, але не повинні розглядатися як такі, що мають обмежувальне значення. Методики експериментів, що використовуються для отримання представлених даних, детальніше викладені нижче. Символи і норми, використані в прикладах, співпадають з тими, що застосовуються в сучасній фармацевтичній літературі. При відсутності спеціальних вказівок маєтеся на увазі, що (i) всі значення, вказані в цих прикладах в процентах, відносяться до масових процентів від загальної маси композиції, (ii) сумарна маса композиції у разі капсул являє собою повну масу вмісту капсули і не включає масу конкретної капсули, що застосовується і (iii) у разі таблетки в оболонці остання виконана із звичайного матеріалу, наприклад, з Opadry White YS-1-18027A, і масова частка оболонки становить приблизно 3% від загальної маси таблетки в оболонці.

Приклад 1. Капсули з дозою 100мг

Готують композицію такого складу з розрахунку на 1 капсулу

Таблиця 1

Інгредієнт	Масова частка, %	Маса, мг
Целекоксиб	37,04	100
Моногидрат лактози (NF, Ph Eur)*	5,46	149,75
Лаурипсульфат натрію (NF, Ph Eur)	3	8,1
Повідон (K29-32 USP)	2,5	6,75
Натрієва сіль кроскармелози (NF, Ph Eur)	1	2,7
Стеарат магнію (NF, Ph Eur)	1	2,7
Загальна маса вмісту капсули	100	270

*Тут і далі Ph Eur - Європейська фармакопея

Одиничну дозу вищезгаданої композиції вміщують в тверду желатинову капсулу (білу непрозору, 2-го розміру), що містить діоксид титана (USP), желатин (NF) і синій барвник (SB-6018).

Моногидрат лактози, що використовується в кожному з прикладів, постачається фірмою "Формост Фармз" (Formost Farms, Baraboo, Wisconsin). Натрієва сіль кроскармелози марки Ac-Di-Sol, що використовується в кожному з прикладів, постача-

ється фірмою "ФМЦ" (FMC Corporation, Chicago, Illinois) Лаурилсульфат натрію, що використовується в кожному з прикладів, постачається фірмою "Хенкель" (Henkel Corporation, Cincinnati, Ohio) Повідон (полівінілпіролідон), що використовується в кожному з прикладів, постачається фірмою "Інтернаціонал Спеціалті Продактс" (International Specialty Products) Стеарат магнію, що використовується в кожному з прикладів, постачається фірмою "Малінкродт Інк" (Mallinckrodt Inc., St. Louis, Missouri) Склад Opadry White YS-1-18027A, що застосовується для приготування таблеток, покритих оболонкою, які описуються в цих прикладах, являє собою готову до вживання композицію, що постачається фірмою "Колоркон" (Colorcon, West Point, Pennsylvania)

Капсули з будь-якими бажаними дозами від 25мг до 225мг можна готувати шляхом варіювання маси целекоксиба і відповідного збільшення або зменшення кількості лактози так, щоб сумарна маса вмісту капсули становила 270мг

Приклад 2 Капсули з дозою 200мг

Готують композицію такого складу з розрахунку на 1 капсулу

Таблиця 2

Інгредієнт	Масова частка, %	Маса, мг
Целекоксиб	74,07	200
Моногидрат лактози (NF, Ph Eur)*	18,43	49,75
Лаурилсульфат натрію (NF, Ph Eur)	3	8,10
Повідон (K29-32 USP)	2,5	6,75
Натрієва сіль кроскармелози (NF, Ph Eur)	1	2,7
Стеарат магнію (NF, Ph Eur)	1	2,7
Загальна маса вмісту капсули	100	270

Одиничну дозу вищезгаданої композиції вміщують в тверду желатинову капсулу (білу непрозору, 2-го розміру), що містить діоксид титана (USP), желатин (NF) і синій барвник (SB-6018)

Приклад 3 Таблетки з дозою 100мг

Готують таблетки такого складу

Таблиця 3

Інгредієнт	К-ть на таблетку, мг	Масова частка, %	К-ть на партію, кг
Целекоксиб	100	40	6,40
Моногидрат лактози (NF)	101,8	40,75	6,52
Лаурилсульфат натрію (NF)	7,5	3	0,48
Повідон (K29/32, USP)	6,25	2,5	0,40
Натрієва сіль кроскармелози (тип A, NF)	7,5	3	0,48
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH-102, NF)	25	10	1,60
Стеарат магнію (NF)	1,88	0,75	0,12
Усього	250,01	100	16
Opadry White YS-1-18027A	7,50		

Приготовані таблетки являють собою модифіковані таблетки овальної форми розміром 0,210x0,465 дюйми (5,0x11,2мм)

Мікрокристалічна целюлоза сорту Avicel, використана при приготуванні таблеток за Прикладами 3 і 4, випускається фірмою "ФМЦ" (FMC Corporation, Philadelphia, Pennsylvania)

Таблетки з дозами в межах від 25мг до 225мг можна готувати шляхом збільшення або зменшення кількостей целекоксиба і кожної з добавок, вказаних вище, так, щоб зберегти вказані в таблиці значення масових часток

Приклад 4 Таблетки з дозою 200мг

Готують таблетки такого складу

Таблиця 4

Інгредієнт	К-ть на таблетку, мг	Масова частка, %	К-ть на партію, кг
Целекоксиб	200	40	6,40
Моногидрат лактози (NF)	203,75	40,75	6,52
Лаурилсульфат натрію (NF)	15	3	0,48
Повідон (K29/32, USP)	12,5	2,5	0,40
Натрієва сіль кроскармелози (тип A, NF)	15	3	0,48
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH-102, NF)	50	10	1,60
Стеарат магнію (NF)	3,75	0,75	0,12
Усього	500	100	16
Opadry White YS-1-18027A	15,0		

Приготовані таблетки являють собою модифіковані таблетки в формі капсул розміром 0,275x0,496 дюйми (6,6x11,9мм)

Приклад 5 Проба на дезінтеграцію
Готували таблетки згідно з Прикладами 3 і 4, але без оболонки. Шість однакових таблеток вмі-

щували по одній в шість трубок, що мають поперечні перегородки з дротяної сітки, встановлених в кошику для випробувань на дезінтеграцію. Нагрівали водяну баню до температури $37 \pm 2^\circ\text{C}$ і підтримували цю температуру протягом випробування на дезінтеграцію. У водяну баню вміщували склянку місткістю 1000мл. У склянку заливали воду в кількості, достатній для того, щоб сітчасті перегородки трубок в процесі випробування знаходилися на глибині не менше за 2,5см нижче за рівень води. Занурювали у воду кошик для випробувань на дезінтеграцію і наперемінно підводили і опускали її до закінчення випробування, при цьому дротяні перегородки трубок весь час знаходилися на глибині не менше за 2,5см нижче за рівень води. За час дезінтеграції кожної таблетки приймали час, що вимірюється від моменту занурення кошика до моменту, коли матеріал таблетки, що розпадається, повністю проходить через сітку трубки. Середні результати для таблеток за Прикладами 3 і 4 без оболонки представлені в таблиці 5.

Таблиця 5

Таблетка	Час дезінтеграції
За Прикладом 3 доза 100мг (без оболонки)	4 хвилини 35 секунд
За Прикладом 4 доза 200мг (без оболонки)	7 хвилин 40 секунд

Приклад 6 Проба на розчинення

Для визначення швидкості розчинення капсул за Прикладами 1 і 2 і таблеток за Прикладами 3 і 4, які для мети цього випробування були виготовлені без оболонки, використали прилад відповідно до Фармакопеї США, спосіб 2 (з лопатями). Як середовище для розчинення був використаний розчин 1% лаурилсульфату натрію і 0,04М фосфату натрію (рН=12) в кількості 1000мл. Під час випробування температуру розчину підтримували на рівні $37 \pm 5^\circ\text{C}$ і перемішували розчин (швидкість мішалки 50 обертів в хвилину). Випробуванню піддавали 12 однакових таблеток або капсул. Кожну таблетку або капсулу вміщували в стандартну ємність для випробувань на розчинення, і з кожної посудини відбирали аликвотні об'єми розчину по 5мл через 15хв, 30хв, 45хв і 60хв з початку випробування. Пробу з кожної ємності фільтрували і вимірювали поглинання розчину (УФ-спектрофотометр, кварцова кювета оптичною товщиною 2мм, довжина хвилі максимуму поглинання 243нм, розчин порівняння - середовище для розчинення). З отриманих характеристик поглинання розраховували процент розчинення. Середні результати проб на розчинення представлені в Таблиці 6. Потрібно мати на увазі, що показники розчинності, отримані в цих експериментах при підвищеному рН, не характеризують розчинність в травному тракті.

Таблиця 6

Композиція	% розчинення за час			
	15хв	30хв	45хв	60хв
За Прикладом 1 капсули, доза 100мг	89	99	100	100
За Прикладом 2 капсули, доза 200мг	55	82	89	92
За Прикладом 3 таблетки, доза 100мг	81	93	94	95
За Прикладом 4 таблетки, доза 200мг	60	96	98	98

Приклад 7 Аналіз величини частинок

У Таблиці 7А представлені результати гранулометричного ситового аналізу фармацевтичних композицій за Прикладами 1 і 2, гранульованих

вологим способом, перед капсулюванням. Термін "Залишок на ситі в %" означає масову частку партії композиції, що має величину частинок, що перевищує розмір отвору відповідного сита.

Таблиця 7 А

Розмір отвору сита, мкм	Залишок на ситі, %			
	Приклад 1 капсули, 100мг		Приклад 2 капсули, 200мг	
	Нижня межа	Верхня межа	Нижня межа	Верхня межа
850	0	1,3	1,1	10,7
425	2,8	14,9	4,3	25,4
250	10,0	25,5	10,8	35,4
180	15,3	39,0	17,3	39,2
106	32,5	64,5	35,2	58,2
75	37,1	77,5	39,5	71,8
0	100	100	100	100

У Таблиці 7В показані результати гранулометричного ситового аналізу фармацевтичних композицій за Прикладами 3 і 4, гранульованих вологим способом, перед пресуванням в таблетки. Термін "Частка в партії в %" означає масову частку партії композиції, що має величину частинок в межах від

розміру отвору відповідного сита до розміру отвору наступного більш дрібного сита, вказаного в наступному рядку таблиці. Термін "Накопичувальна частка в %" означає сумарну частку партії композиції, що має величину частинок, що перевищують розмір отвору відповідного сита.

Таблиця 7В

Розмір отвору сита, мкм	Приклад 3 таблетки, 100мг		Приклад 4 таблетки, 200мг	
	Частка в партії, %	Накопичувальна частка, %	Частка в партії, %	Накопичувальна частка, %
840 (20 меш)	1	1	0,79	0,79
420 (40 меш)	24,6	25,6	24,85	25,64
250 (60 меш)	18,4	44	19,13	44,77
177 (80 меш)	9,6	53,6	11,05	55,82
149 (100 меш)	6,6	60,2	6,9	62,72
105 (140 меш)	11,6	71,8	11,44	74,16
74 (200 меш)	8,8	80,6	8,28	82,45
Дрібні	19,4	100	17,55	100

Приклад 8 Аналіз об'ємної густини

У таблиці 8 подані результати визначення об'ємної густини фармацевтичних композицій за При-

кладами 1 і 2, гранульованих вологим способом, перед капсулюванням або пресуванням в таблетки

Таблиця 8

Композиція	Об'ємна густина, г/мл	Густина після згущення, г/мл	Втрати при сушінні, %
Приклад 1 капсули, 100мг	0,77	1,02	0,6
Приклад 2 капсули, 200мг	0,61	0,96	0,5
Приклад 3 таблетки, 100мг	0,73	0,87	1,37
Приклад 4 таблетки, 200мг	0,72	0,86	1,4

Приклад 9 Статистичний аналіз таблеток

У Таблиці 9 представлені результати статистичного аналізу таблеток по програмі "TAP analysis" для вибірок об'ємом 10 таблеток композицій по Прикладах 3 і 4

Таблиця 9

Композиція	Середня маса, мг	Середня товщина, мм	Міцність, кг с
Приклад 3 таблетки, 100мг	248	3,85	8,2
Приклад 4 таблетки, 200мг	500	5,22	14,6

Приклад 10 Випробування на ламкість

Таблетки загальною масою 12г вміщували у барабан, що обертається. Заздалегідь барабан і таблетки очищали від стороннього пилу. Пускали барабан в хід і продовжували обертання протягом 10хв при швидкості мінімум 25 обертів в хвилину. Потім зупиняли обертання і витягували таблетки. Видаляли з таблеток пил і відділяли уламки зруйнованих таблеток, а непошкоджені таблетки зважували. Розраховували процент спаду маси. Результати для таблеток за Прикладами 3 і 4 представлені нижче в таблиці 10

Таблиця 10

Таблетки	Спад маси в %
Приклад 3 таблетки з дозою 100мг	0,33

Приклад 4 таблетки з дозою 200мг	0,16
----------------------------------	------

Приклад 11-1 Біодоступність - проба на собаках

Дорослим самицям коротконогих гончих з масою тіла від 9 фунтів до 13 фунтів (4,1-5,9кг) одноразово вводили целекосиб в таких дозах: (1) внутрішньовенно 0,5мг/кг маси тіла з подальшим повторним внутрішньовенним вливанням целекосиба в дозі 5,0мг/кг маси тіла, (2) 5мг/кг маси тіла перорально у вигляді розчину, і (3) 5,0мг/кг маси тіла целекосиба без добавок перорально в капсулі. Носієм в розчинах для внутрішньовенного вливання і перорального прийому служила суміш поліетиленгліколю зі середньою молекулярною масою 400 (ПЕГ-400) і води в співвідношенні 2:1 (за об'ємом). Кожне внутрішньовенне вливання призначували протягом 15хв з перервою між двома вливаннями від 15хв до 30хв.

У кожної тварини відбирали декілька проб крові з вени за допомогою голки або катетера тривалого введення, проби вміщували в пробірки з гепарином. Концентрацію целекосиба в сироватці крові визначали методом високоефективної рідинної хроматографії і використовували отримані дані для розрахунку фармакокінетичних параметрів, представлених в таблиці 11-1

Таблиця 11-1

Фармакокінетичний параметр	Внутрішньовенне вливання	Пероральне введення розчину	Пероральний прийом в капсулі
C_{max} , нг/мл	6950	2190	517
T_{max} , година	Не використовується	0,5	3,0
$AUC_{0-\infty}$, нг/мл в годину	31200	16200	4800
Кліренс, мл/хв х кг	3,08	5,14	17,4

Фармакокінетичний параметр	Внутрішньовенне вливання	Пероральне введення розчину	Пероральний прийом в капсулі
T _{1/2} , година	8,84	9,15	11,8
Біодоступність, %	Не використовується	57,1	16,9

Приклад 11-2 Відносна біодоступність лікарських форм - проба на собаках

Вплив таких параметрів лікарських форм, як величина частинок целелококсиба, підвищена концентрація змочувального агента, рН і ступінь дисперсності целелококсиба в суспензіях, оцінювали по відношенню до перорального введення розчину на собаках. Вплив тонкого подрібнення целелококсиба (до середньої величини частинок 10-20мкм) перед приготуванням лікарських форм випробовували на композиції А. Сукупний вплив тонкого подрібнення, добавки змочувального агента (лаурилсульфату натрію) і підвищеного рН мікросередовища (Na₃PO₄ · 12H₂O) випробовували на композиції В.

Вплив введення змочувального агента (Tween 80) в тісний контакт з целелококсибом (спільне осадження і звичайне змішування в сухому стані) випробовували на композиції С. Вплив додаткового зменшення величини частинок суспензії (наближення до 1мкм) випробовували на композиції D. Як основа для порівняння був застосований розчин целелококсиба (композиція Е), аналогічний використаному в Прикладі 11-1. Крім того, для порівняння використані дані для не подрібненого целелококсиба без добавок (композиція F), отримані в Прикладі 11-1. Конкретні склади композицій А, В, С, D, Е і F представлені в таблиці 11-2А.

Таблиця 11-2А

Інгредієнт	Масова частка в % (до сухої маси)					
	А	В	С	D	Е	F
Целококсиб (тонкоподрібнений)	25	25				
Целококсиб/Tween 80 ⁽¹⁾			25			
Целококсиб (диспергований) ⁽²⁾				100		
Целококсиб (розчин) ⁽³⁾					100	
Целококсиб (неподрібнений)						100
Лаурилсульфат натрію	2	25				
Avicel 101	73	25	75			
Na ₃ PO ₄ · 12H ₂ O		25				
Усього	100	100	100	100	100	100

(1) Осаджений з розчину в етанолі із застосуванням 5%-ного водного розчину полісорбату 80 як осаджувача

(2) Приготований у вигляді суспензії шляхом помелу в кульовому млині лікарської речовини, суспендованого в полісорбаті 80 і полівінілпіролідоні, до діаметра частинок приблизно 1мкм (оцінка методом мікроскопії)

(3) Розчин в суміші ПЕГ-400 з водою (2:1 за об'ємом)

Композиції вводили групам собак, що складаються з 3 самців і 3 самиць кожна. Собакам групи 1 вводили целелококсиб у вигляді розчину Е і капсульованих композицій А і В в кількості 5мг/кг маси тіла за нерандомізованою перехресною схемою. Собакам групи 2 вводили за нерандомізованою перехресною схемою целелококсиб у вигляді капсульованої композиції С і суспензії D в кількості 5мг/кг маси тіла. Протягом 24 годин відбирали проби плазми і визначали концентрацію целелококсиба методом високоефективної рідинної хроматографії.

Результати дослідження (Таблиці 11-2В, 11-2С і 11-2D) показали, що зменшення величини частинок (композиція А) або спільне осадження целелококсиба зі змочувальним агентом (композиція С) підвищують біодоступність (виражену через AUC₀₋₂₄) целелококсиба в порівнянні з раніше отриманими результатами дослідження целелококсиба без добавок, представленого в Прикладі 11-1. Біодоступність целелококсиба, введенного у вигляді розчину в

ПЕГ-400 з водою (композиція Е) і суспензії (композиція D), підвищується. Біодоступність з суспензії частинок діаметром приблизно 1мкм аналогічна біодоступності з розчину, що явно вказує на те, що доступність целелококсиба з твердих композицій, отриманих вологим гранулюванням, можна підвищити шляхом зменшення величини частинок целелококсиба (наприклад, подрібнення целелококсиба на пальцьовому млині до приготування композиції), підвищення змочувальної здатності целелококсиба (наприклад, введення лаурилсульфату натрію до складу рідини, що використовується при гранулюванні) і підвищення диспергованості (наприклад, шляхом введення натрієвої солі кроскармелози при гранулюванні). Дані по біодоступності, наведені в Таблицях 11-2С і 11-2D для кожної композиції, дають уявлення про відносну біодоступність для даної композиції, виражену в процентах по відношенню до біодоступності, експериментально визначеної для випадку внутрішньовенного введення целелококсиба, дані для розчину (компо-

зиція Е) забезпечують можливість зіставлення

результатів, отриманих в Прикладах 11-1 і 11-2

Таблиця 11-2В

Час, ч	Концентрація цефекоксиба в плазмі крові, мкг/мл					
	A	B	C	D	E	F
0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,0143	0,247	0,0635	0,453	0,824	0,205
1,0	0,244	0,228	0,443	0,826	0,820	0,333
2,0	0,318	0,138	0,717	0,885	0,604	0,262
3,0	0,189	0,0860	0,492	0,741	0,517	0,517
4,0	0,145	0,0707	0,384	0,576	0,413	0,234
6,0	0,107	0,0864	0,233	0,354	0,286	--
7,0	--	--	--	--	--	0,197
8,0	0,0828	0,0624	0,160	0,234	0,187	--
12,0	0,0939	0,0431	0,0865	0,142	0,0802	--
24,0	--	0,0404	0,0408	0,0394	0,0158	--

Таблиця 11-2С

Фармакокінетичний параметр	Значення для самиць					
	A	B	C	D	E	F
C _{max} , нг/мл	380±60	250±70	790±190	1010±270	840±240	500
T _{max} , година	1,3±0,2	0,7±0,2	1,5±0,3	1,7±0,44	0,67±0,18	3,0
Біодоступність, %	31,2±2,9	24,9±1,4	46,3±9,5	69,5±9,6	62,4±9,4	16,9

Таблиця 11-2D

Фармакокінетичний параметр	Значення для самців					
	A	B	C	D	E	F
C _{max} , нг/мл	520±110	450±180	640±260	830±330	1520±200	500
T _{max} , година	5,3±3,3	3,3±1,3	1,5±0,5	5,7±3,42	1,5	3,0
Біодоступність, %	49,4±12,0	54,2±13,1	42,9±13,1	87,5±20,6	89,4±4,5	16,9

Приклад 11-3

Різні композиції, що містять лаурилсульфат натрію (від 0% до 5% (мас.)) і натрієву сіль кроскармелози (від 0% до 5% (мас.)), випробовували з метою оцінки відносної змочувальної здатності і схильності до дезінтеграції. Відносну змочувальну здатність оцінювали шляхом вимірювання часу, необхідного для просочення води через шар гра-

нульованого матеріалу, приготованого з кожної композиції. Схильність до дезінтеграції визначали шляхом вимірювання маси гранульованого матеріалу, що залишається на ситі 20 меш (850 мкм) після витримання матеріалу у воді при температурі 37°C протягом 5хв. Конкретні склади досліджених композицій А-Н представлені в Таблиці 11-3А.

Таблиця 11-3А

Склад	Масова частка, %							
	A ⁽¹⁾	B	C	D	E	F	G	H
Цефекоксиб	74,7	74,7	74,7	74,7	74,7	74,7	74,7	74,7
Лактоза	15,8	15,8	21,8	19,8	17,8	15,8	17,8	11,8
Полівінілпіролідон	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Лаурилсульфат натрію	3,0	3,0	0,0	1,0	1,0	1,0	3,0	5,0
Ac-Di-Sol	3,0	3,0	0,0	1,0	3,0	5,0	1,0	5,0
Стеарат магнію	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

(1) Лаурилсульфат натрію введений у вигляді сухого порошку

Отримані результати представлені в Таблиці 11-3В. Експерименти по просоченню повторювалися тричі, а проби на дезінтеграцію - двічі для кожної композиції. Результати дослідження просочення показали, що нанесення лаурилсульфату натрію вологим способом (композиція В) дає кращі результати, ніж введення його у вигляді сухого порошку (композиція А) і що ті композиції, що містять від 3% до 5% лаурилсульфату натрію (компо-

зиції В, G і H) перевершують композиції з меншим вмістом лаурилсульфату натрію (композиції С-F). Композиції із вмістом лаурилсульфату натрію 3% (композиції В і G) і 5% (композиція H) мають аналогічні характеристики просочення. Результати дослідження дезінтеграції показали, що повна дезінтеграція досяжна при таких низьких концентраціях натрієвої солі кроскармелози, як 1% (композиція G) і вмісту змочувального агента 3%. При

більш високих вмістах дезінтегратора (композиції В, F і Н) повна дезінтеграція досягається незалежно від концентрації змочувального агента. Композиція

Г має як високу змочувальну здатність, так і повну дезінтеграцію при мінімальному необхідному вмісті добавки

Таблиця 11-3В

Композиція	% лаурилсульфату натрію / % Ac-Di-Sol	Час просочення	Дезінтеграція
A	3/3	>18 годин	0,1-0,5%
B	3/3	5-60 хвилин	не відмічена
C	0/0	>4 до >18 годин	20-26%
D	1/1	>4 до >18 годин	10-13%
E	1/3	від 2 до 4 годин	4-6%
F	1/5	від 1 до 4 годин	не відмічена
G	3/1	від 10 до 40 хвилин	не відмічена
H	5/5	від 10 до 55 хвилин	не відмічена

Приклад 12

Композиції нижчеказаного складу випробовували на змочувальну здатність і рівномірність змішування

Таблиця 12

Інгредієнт	Масова частка, %							
	Суше змішування з лактозою		Суше змішування з МКЦ		Гранулювання з ПВП ¹⁾		Гранулювання з ПС-80 ²⁾	
Целекоксиб	5	60	5	60	5	60	5	60
Лактоза	94,5	39,5	--	--	92	37	93,5	38,5
Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ)	--	--	94,5	39,5	--	--	--	--
Полісорбат 80 (ПС-80)	--	--	--	--	--	--	1,0	1,0
Полівінілпіролідон (ПВП) K29-32	--	--	--	--	2,5	2,5	--	--
Стеарат магнію	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

1) У цю композицію полівінілпіролідон вводили у вигляді сухого порошку перед вологим гранулюванням з водою

2) У цій композиції целекоксиб і лактозу гранулювали з водним розчином полісорбату-80

Суміші з 5% целекоксиба виявилися більш однорідними за складом, ніж суміші з 60% целекоксиба. Виміряні значення відносного стандартного відхилення для сумішей з 5% целекоксиба лежали в межах від 0,4% до 3,5%, в той час як для сумішей з 60% целекоксиба цей показник варіював в межах від 4,7% до 6,3%. Крім меншої однорідності складу, суміші з 60% целекоксиба містили відносно великі гранули (більше за 420мкм), які були понадконцентрованими (містили підвищені концентрації целекоксиба до 124-132% в порівнянні з іншими гранулами).

Були приготовані чотири аналогічних композиції із вмістом целекоксиба 25% замість вищезгаданих 5% або 60%. Біодоступність цих композицій досліджували на собаках за методикою, аналогічною описаній в Прикладах 11-1 і 11-2. Найвищу біодоступність (74%) мала композиція з полівінілпіролідон, введеним на стадії вологого гранулювання.

Приклад 13

Готували і досліджували капсули з композиціями такого складу

Таблиця 13А

Інгредієнт	Кількість, мг		
	Капсула 5мг	Капсула 20мг	Капсула 100мг
Целекоксиб	5	20	100

Лактоза	92	77	61,9
Повідон (K29-32)	2,5	2,5	4
Стеарат магнію	0,5	0,5	0,8
Усього	100	100	166,7
Оболонка капсули	1	1	1
Розмір капсули	№3	№3	№3

Целекоксиб подрібнювали шляхом багаторазового пропускання через вібромлін, який обладнували ситами з послідовно зменшуваними розмірами отворів (№14, №20, №40). Величина D_{50} частинок целекоксиба, що вводиться в цю суміш, була менше приблизно 37мкм. Целекоксиб, лактозу і полівінілпіролідон змішували в планетарному змішувачі і піддавали вологому гранулюванню з водою. Гранульовану композицію сушили при 60°C, подрібнювали з пропусканням через сито 40меш (розмір отвору 0,42мм), додавали мастильний агент (стеарат магнію) в змішувачі типу V і капсулювали, використовуючи капсулятор типу дозатора. Профіль розчинення капсул *in vitro* визначали по USP, спосіб 2, із застосуванням фосфатного буфера як розчинювального середовища (15мм) при pH=10. Приблизно через 15 хвилин досягалося приблизно 50%-не розчинення *in vitro*, а приблизно через 30 хвилин ступінь розчинення *in vitro* перевищував 95%.

Профілі засвоєння, розподілу, метаболізму і виведення капсул вищезгаданого складу з дозою

100мг порівнювали з відповідними профілями для суспензії целекоксиба, міченим ^{14}C . Дослідження проводили за рандомізованою перехресною схемою з відкритою міткою на десяти здорових чоловіках. Суспензію готували шляхом розчинення целекоксиба в етанолі, що містить 5% полісорбату 80, і додаванням цієї суміші до яблучного соку перед вживанням. Учасники експерименту, що приймали суспензію, отримували з нею дозу 300мг целекоксиба. Учасники, що приймали капсульований целекоксиб, отримували три капсули з дозою 100мг, тобто сумарна доза целекоксиба також становила 300мг. Швидкість засвоєння з капсул була меншою, ніж з суспензії, однак характеристики засвоєння, виражені через AUC_{0-48} , були еквівалентними. Усереднені результати представлені нижче в Таблиці 13В. Целекоксиб зазнавав метаболізму значною мірою, лише 2,56% радіоактивної дози виявлено в сечі або калі.

Таблиця 13В

Фармакокінетичний параметр	Суспензія	Капсули
AUC_{0-48} (нг/мл) в годину	8708,7	8763,1
C_{max} , нг/мл	1526,5	1076,5
T_{max} , година	1,42	1,94
$\text{T}_{1/2}$, година	11,53	15,57

Приклад 14

Готували і досліджували капсули з композиціями такого складу

Таблиця 14

Інгредієнт	Кількість, мг	
	Капсула 100мг	Капсула 200мг
Целекоксиб	100	200
Лактоза	223,4	120,1
Повідон (K29-32)	8,3	8,3
Стеарат магнію	1,7	5
Усього	333,4	333,4
Розмір капсули	№1	№1

Ці композиції були приготовані за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 13, з тією різницею, що замість вібромліна був використаний млин ударного типу (пальцевий). Застосування пальцевого млина забезпечує подальше зменшення величини частинок. Для капсули з дозою 100мг приблизно через 15 хвилин досягалося приблизно 30%-не розчинення *in vitro*, а приблизно через 30 хвилин ступінь розчинення *in vitro* перевищував 85%. Для капсули з дозою 200мг приблизно через 15 хвилин досягалося приблизно 50%-не розчинення *in vitro*, а приблизно через 30 хвилин ступінь розчинення *in vitro* перевищував 85%.

Приклад 15. Приготування капсул з дозою 100мг

Капсули з дозою целекоксиба 100мг або 200мг, що мають склад вмісту, описаний відповідно в Прикладах 1 і 2, можна приготувати відповідно до прийнятої практики фармацевтичного виробництва за методиками, представленими на фіг 1 або фіг 2. Таблетки, що містять дозу целекоксиба

100мг або 200мг і що мають склад, описаний відповідно в Прикладах 3 і 4, можна приготувати, модифікувавши відповідним образом технологічні процеси, представлені на фіг 1 або фіг 2, з урахуванням необхідності додавання позагранульних добавок натрієвої солі кроскармелози і мікрористалічної целюлози і використання таблетування замість капсулювання.

У процесі, що описується як приклад виробництва партії капсул з дозою 100мг з використанням нижчеказаних початкових матеріалів, типова партія складається з чотирьох однакових операцій гранулювання, хоч кількість операцій гранулювання не має істотного значення і значною мірою залежить від продуктивності обладнання, що застосовується, і необхідного об'єму партії.

Помел Целекоксиб розмелювали на млині ударного типу (пальцевому) з дисками, що обертаються в протилежних напрямках. При швидкостях обертання, що варіювалися в межах від приблизно 8960/5600 обертів в хвилину до приблизно 11200/5600 обертів в хвилину (швидкість обертання/швидкість протиобертання), величина частинок змінювалася у відносно вузьких межах (D_{90} 30мкм або менш), з чого випливає, що швидкість млини не має істотного значення для крупномасштабного процесу подрібнення лікарської речовини. Фіг 2 являє собою принципову схему переважного варіанту здійснення винаходу, в якому початковий целекоксиб піддають ударному подрібненню, переважно на пальцевому млині, перед змішуванням з добавками.

Сухе змішування. Целекоксиб, лактозу, полівінілпіролідон і натрієву сіль кроскармелози завантажували у високошвидкісний гранулятор типу Niro Fiedler PMA-1200 місткістю 1200л і перемішували протягом приблизно 3 хвилин при високих швидкостях ножа і крильчатки. Така тривалість сухого змішування забезпечувала задовільне змішування целекоксиба з добавками перед початком стадії вологого гранулювання.

Вологе гранулювання. Лаурилсульфат натрію (8,1кг) розчиняли в очищеній воді за USP (23,7кг). Отриманий розчин поступово додавали в гранулятор з швидкістю приблизно 14кг/хв. Загальна тривалість гранулювання складала приблизно 6,5 хвилини. Під час гранулювання основну лопать і ніж гранулятора встановлювали на високу швидкість. Волога гранульована суміш містила приблизно 8,1% (мас.) води. У альтернативному варіанті лаурилсульфат натрію можна змішувати з целекоксибом, лактозою, полівінілпіролідонем і натрієвою сіллю кроскармелози на стадії сухого змішування і додавати очищену воду за USP до цієї сухої суміші, що містить лаурилсульфат натрію.

Сушіння. Продукт зі стадії вологого гранулювання звільняли від великих грудок, використовуючи для цього млин з просіванням типу Quadro Comil Model 198 S, обладнаний крильчаткою, що обертається, і крупночарунковим ситом. Вологий помел використали для усунення великих грудок матеріалу, що утворюються як побічний продукт на стадії вологого гранулювання. Залишаючись в матеріалі, ці грудки приводили б до збільшення тривалості подальшої стадії сушіння в псевдоскрапленому шарі і до підвищеної нерівномірності

вологості матеріалу Гранульовану масу, що не містить грудок, завантажували в сушарку типу Aeromatic Fluid Bed Dryer T-8. Встановлювали температуру повітря на вході і об'ємну швидкість відповідно приблизно 60°C і приблизно 5000-6000 куб. футів в хвилину (140-170 м³/хв). Гранули сушили в псевдоскрапленому шарі до вологості 0,5-2,5%. Вологість контролювали за допомогою вологовимірника Computrac Moisture Analyzer. Сушіння продовжували до досягнення спаду ваги гранульованого матеріалу не більше за 1,0%. На стадії сушіння і подальших стадіях переробки може виявитися бажаним об'єднання двох або більш операцій гранулювання.

Сухий помел. Висушений гранульований матеріал пропускали через ударний млин типу Fluid Air Mill Model 007 (звичайний молотковий), обладнаний ситом з розміром отворів від 0,028 дюйма до 0,063 дюйма (0,7-1,5 мм), працюючий з швидкістю 2400 обертів в хвилину, з ножами в передньому положенні. Сухий помел в поєднанні з вологим гранулюванням застосовують для регулювання кінцевого розподілу гранул по величині.

Змішування і введення змащувального агента. Гранульований матеріал після помелу вмішували в дифузійний змішувач/змішувач V-типу, марки PK Cross-Flow Blender 75 Cubic Foot. Додавали стеарат магнію і перемішували суміш протягом приблизно 5 хвилин. Така тривалість перемішування забезпечувала однорідність матеріалу з точки зору концентрації целекоксиба. Швидкість обертання змішувача становила 10,6 обертів в хвилину. Остаточне змішування застосовували для об'єднання матеріалів декількох операцій гранулювання в одну однорідну партію суміші і для рівномірного розподілу змащувального агента в матеріалі перед капсулюванням.

Капсулювання. Готову гранульовану суміш капсулювали, використовуючи капсулятор типу MG2 G100 або G120. Капсули полірували.

Вищеописана послідовність стадій дозволяє отримати гранули з високою рівномірністю вмісту целекоксиба на рівні одиниць дозування, які легко розчиняються *in vitro*, мають достатню силучність, так що відтворюваність маси надійно забезпечується в процесі заповнення капсул, і мають достатню об'ємну густину, так що партію можна переробляти на вибраному обладнанні, і окремі дози вміщуються в капсули заданого розміру.

Приклад 16. Дослідження біоеквівалентності.

Біоеквівалентність і безпека 200-міліграмових доз целекоксиба визначали на групі із 46 здорових дорослих людей, використовуючи рандомізовану

трикратну однодозову перехресну схему експерименту з відкритою міткою. Учасники експерименту тричі отримували дози целекоксиба по 200 мг, прийом здійснювався у вигляді (А) однієї капсули з дозою 200 мг, (В) двох капсул з дозами по 100 мг і (С) двох капсул з дозами по 100 мг з іншої партії. Прийом здійснювався з 7-денними інтервалами. Конкретні фармацевтичні композиції, що містилися в капсулах з дозами 100 мг і 200 мг, описані відповідно в Прикладах 1 і 2. Учасники приймали вказані дози препаратів натщесерце в 08:00 і запивали їх приблизно 180 мл води. Протягом 4 годин після прийому дози учасники експерименту не приймали їжу і знаходилися весь час у вертикальному положенні. Проби крові відбирали в моменти -0,25 години (тобто до прийому дози), потім через 0,5 години, 1 годину, 1,5 години, 2 години, 3 години, 4 години, 6 годин, 8 годин, 12 годин, 16 годин, 24 години, 36 годин і 48 годин після прийому дози. Аналізи виділеної плазми були виконані фірмою PPD Pharmaco, Richmond, VA. Концентрації целекоксиба в плазмі визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) за атестованою методикою, що забезпечує нижню межу детектування 10,0 нг/мл. Кожний з учасників експерименту обстежувався окремо. Між прийомами кожної з доз (200 мг) витримувалася 7-денний інтервал для виведення препарату з організму. Усереднені результати для 46 учасників наведені нижче в таблицях 16А і 16В.

Таблиця 16А

Час, година	Концентрація целекоксиба в плазмі, нг/мл		
	1 капсула 200 мг	2 капсули по 100 мг (партія 1)	2 капсули по 100 мг (партія 2)
-0,25	0,22	0,00	0,00
0,5	103,74	117,89	212,61
1,0	418,24	446,39	647,00
1,5	575,68	606,97	826,90
2,0	646,83	656,98	862,23
3,0	686,19	666,55	781,13
4,0	621,02	595,21	660,15
6,0	389,00	387,41	383,81
8,0	322,24	332,51	323,59
12,0	214,63	208,06	209,96
16,0	149,11	146,40	144,23
24,0	116,09	111,77	113,21
36,0	52,76	48,27	46,98
48,0	27,24	26,47	22,44

Таблиця 16В

Фармакокінетичний параметр	Значення фармакокінетичного параметра		
	1 капсула 200 мг	2 капсули по 100 мг (партія 1)	1 капсули по 100 мг (партія 2)
AUC _(0-48h) , (нг/мл) година	8107,07	7976,56	8535,49
AUC _(0-LQC) , (нг/мл) година	8063,17	7953,71	8501,94
AUC _(0-∞) , (нг/мл) година	8828,64	8640,46	9229,52
C _{max} , нг/мл	801,19	815,21	959,50
T _{max} , година	2,46	2,64	2,23
T _{1/2} , година	12,22	13,52	10,67
C _{max} / AUC _(0-LQC)	0,10	0,10	0,20

Приклад 17 Дослідження впливу харчування. Для дослідження пропорційності дози і впливу харчування на фармакокінетичний профіль целекоксиба використали рандомізовану чотирикратну однодозову перехресну схему експерименту з відкритою міткою з участю дорослих здорових людей. Безпеку оцінювали на основі спостереження за негативними побічними явищами, життєвими показниками і за результатами клініко-лабораторних досліджень. 24 учасника експерименту отримували при випадковому розподілі такі одиничні дози целекоксиба (А) 50мг в капсулі натщесерце, (В) 50мг в капсулі безпосередньо після жирного сніданку, (С) 100мг в капсулі натщесерце, і (D) 100мг в капсулі безпосередньо після жирного сніданку. Учасники отримували препарат, що досліджується в 1-й день, 8-й день, 15-й день і 22-й день експерименту по одній з чотирьох схем (ADBC, BACD, CDBA і DCAB). Конкретна композиція, що міститься в капсулах з дозою 100мг, описана в Прикладі 1. Склад композиції в капсулах з дозою 50мг наведений в Таблиці 17А.

Таблиця 17А

Інгредієнт	Кількість, мг
Целекоксиб	50,00

Монодрат лактози	199,8
Лаурилсульфат натрію	8,1
Повідон (K29-32)	6,8
Натрієва сіль кроскармелози	2,7
Стеарат магнію	2,7
Сумарна маса вмісту капсули	270,0

Вищезгадані одиничні дози композиції вміщували в тверді желатинові капсули (білі непрозорі, розмір №2).

Проби крові відбирали в моменти -0,25 години (тобто до прийому дози), потім через 0,5 години, 1 годину, 1,5 години, 2 години, 3 години, 4 години, 6 годин, 8 годин, 12 годин, 16 годин, 24 години, 36 годин і 48 годин після прийому дози. Аналізи виділеної плазми були виконані фірмою PPD Pharmaco, Richmond, VA. Концентрації целекоксиба в плазмі визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) за атестованою методикою, що забезпечує нижню межу детектування 10,0нг/мл. Ніяких клінічно значущих змін життєвих показників і фізичних характеристик учасників не виявлено. Всі негативні побічні ефекти були незначної важкості. Усереднені результати для 24 учасників експерименту представлені в Таблицях 17В і 17С.

Таблиця 17В

Час, година	Концентрація целекоксиба в плазмі, нг/мл			
	Капсула 100мг (натщесерце)	Капсула 100мг (після жирного сніданку)	Капсула 50мг (натщесерце)	Капсула 50мг (після жирного сніданку)
-0,25	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	63,96	1,35	52,90	2,38
1,0	225,65	14,00	155,07	11,98
1,5	344,77	49,37	202,22	29,85
2,0	354,45	139,43	220,15	63,00
3,0	348,03	436,99	253,85	166,94
4,0	333,86	600,00	244,80	298,23
6,0	196,53	355,85	118,58	188,80
8,0	152,35	314,54	91,79	165,85
12,0	121,08	179,04	61,13	88,76
16,0	86,13	102,12	39,51	51,86
24,0	61,77	49,31	28,22	22,81
36,0	38,00	17,88	10,69	8,75
48,0	17,77	7,91	5,77	3,80

Таблиця 17С

Фармакокінетичний параметр	Концентрація целекоксиба в плазмі, нг/мл			
	Капсула 100мг (натщесерце)	Капсула 100мг (після жирного сніданку)	Капсула 50мг (натщесерце)	Капсула 50мг (після жирного сніданку)
AUC ₍₀₋₄₈₎ , (нг/мл) година	4463,28	5214,86	2426,23	2601,10
AUC _(0-LQC) , (нг/мл) година	4415,59	5105,50	2352,68	2501,56
AUC _(0-∞) , (нг/мл) година	5126,74	5419,21	2693,80	2759,42
C _{max} , нг/мл*	455,00	746,96	321,46	354,17
T _{max} , година	2,60	5,00	2,92	4,46
T _{1/2} , година	16,02	6,86	11,01	6,49
C _{max} / AUC _(0-LQC)	0,11	0,15	0,16	0,16

Приклад 18 Порівняння фармакокінетики су-

спензії, капсульованої композиції

Фармакокінетику і біодоступність вискоди-персної суспензії для перорального прийому і двох капсульованих лікарських форм для перорального прийому порівнювали при використанні рандомі-зованої однодозової перехресної схеми експери-менту з відкритою мткою 36 дорослих здорових учасників експерименту отримували однократно за випадковою схемою такі дози целекоксиба (А) одну капсулу з дозою 200мг, (В) 2 капсули з доза-ми по 100мг, і (С) 200мг у вигляді вискоди-персної суспензії. У 1-й день, 8-й день і 15-й день ек-сперименту учасники отримували один з трьох ви-дів препарату у відповідності зі схемою рандомі-зації. Інтервали між прийомами препарату становили 7 днів. Склад фармацевтичної компо-зиції в капсулах з дозою 200мг описаний в При-кладі 2. Склад композиції в капсулах з дозою 100мг представлений в таблиці 18А.

Таблиця 18А

Інгредієнт	Кількість, мг	Масова частка, %
Целекоксиб	100,0	60,0
Моногідрат лактози	61,7	37,0
Повідон К29-32	4,20	2,51

Стеарат магнію	0,80	0,48
----------------	------	------

Фармацевтичну композицію, застосовану в ка-псулах з дозою 100мг, готували шляхом пропус-кання початкового целекоксиба через вібраційне сито 40меш (розмір отвору 0,42мм) (інші способи подрібнення не використовували), вологого грану-лювання целекоксиба з лактозою і повідоном в планетарному змішувачі з малим зусиллям зсуву, сушіння на піддоні і помелу гранульованої суміші з подальшим доданням до неї стеарату магнію і змішуванням для отримання готової фармацевти-чної композиції.

Вискоди-персну суспензію для перорального прийому готували шляхом розчинення целекокси-ба в етанолі з добавкою 5% полісорбату 80 і до-дання цієї суміші до яблучного соку перед вживан-ням.

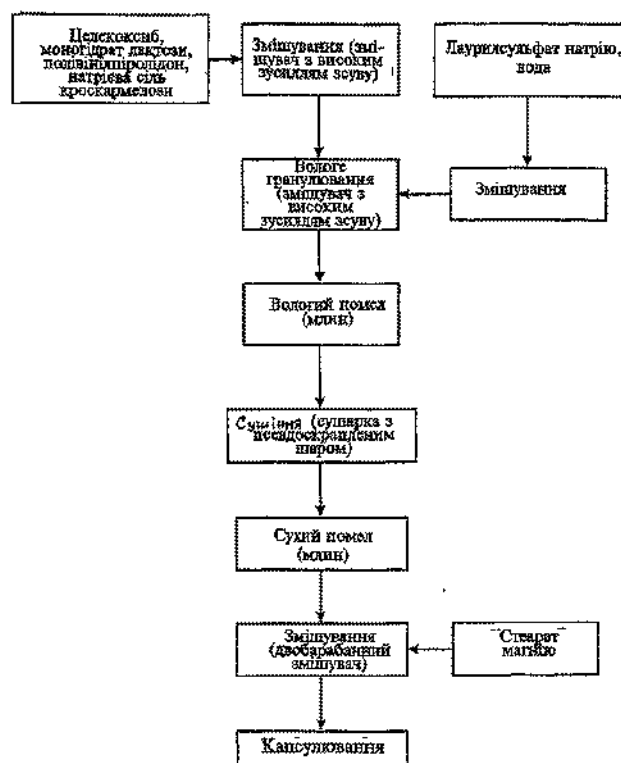
Проби крові відбирали в момент -0,25 години (тобто перед прийомом дози) і протягом 72 годин після прийому препарату. Кожного учасника об-стежували окремо після прийому капсули з дозою 200мг, капсул з дозами по 100мг і вискоди-персної суспензії. Інтервали між прийомами 200-міліграмових доз складали не менш 7 днів. Усере-днені результати для 36 учасників представлені в таблиці 18В.

Таблиця 18В

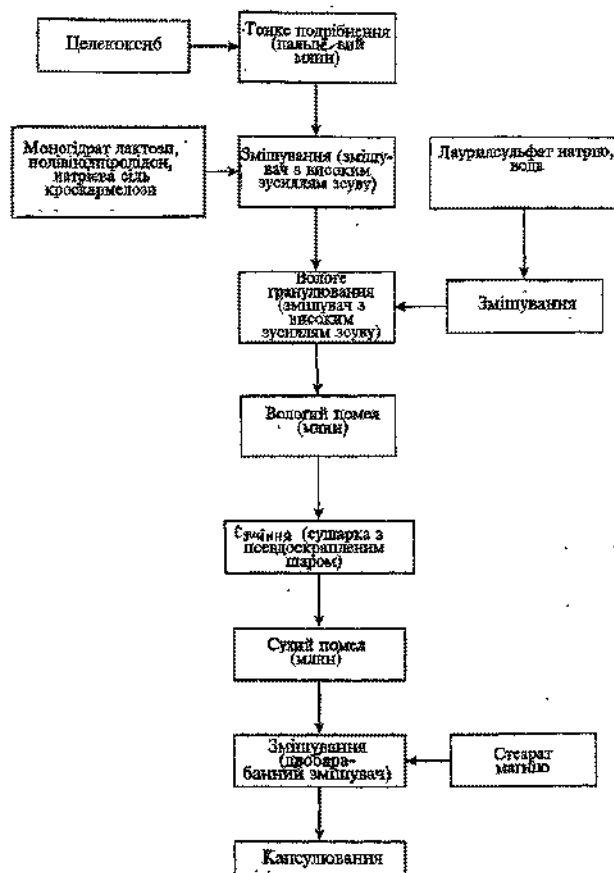
Фармакокінетичний параметр	Значення фармакокінетичного параметра		
	2 капсули по 100мг	1 капсула 200мг	200мг суспензії
AUC ₍₀₋₇₂₎ , (нг/мл) година	7247,5±2427,5	7648,1±2412,1	7736,2±2488,2
AUC _(0-∞) , (нг/мл) година	7562,4±2494,0	7830,3±2448,4	8001,2±2535,6
C _{max} , нг/мл	619,7±249,4	704,6±265,7	1228,8±452,0
T _{max} , година	3,00±0,99	2,83±1,06	0,79±0,32
T _{1/2} , година	13,96±5,27	11,92±3,60	13,33±6,69
Кліренс ₍₀₋₇₂₎ , л/година	30,4±9,8	28,4±7,8	28,1±7,8

Швидкість засвоєння целекоксиба з вискоди-персної суспензії для перорального прийому за-галом була більшою (C_{max} вище, а T_{max} менше), ніж з капсул. Однак загальний ступінь засвоєння целе-коксиба з суспензії, що характеризується значен-нями AUC₍₀₋₇₂₎ або AU_(0-∞), був аналогічний ступеню засвоєння з капсул.

Оскільки можливі різні модифікації вищеопи-саних композицій і способів, без зміни сутності даного винаходу, мається на увазі, що всю інфор-мацію, що міститься у вищевказаному описі, по-трібно розглядати як ілюстративну і таку, що не має обмежувального значення.



ФІГ. 1



ФІГ. 2

