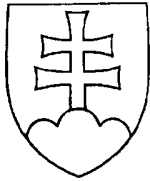


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

**283 510**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

**A61K 9/20**  
**A61K 31/415**

- (21) Číslo prihlášky: **1106-2000**  
(22) Dátum podania prihlášky: **30. 11. 1999**  
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 8. 2003**  
Vestník ÚPV SR č.: **8/2003**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/110 333**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **30. 11. 1998**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **12. 3. 2001**  
Vestník ÚPV SR č.: **03/2001**  
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **21. 7. 2003**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US99/28411**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/32189**

(73) Majiteľ: **G.D. Searle & Co., Skokie, IL, US;**

(72) Pôvodca: **Danchen Gao, Chicago, IL, US;**  
**Hlinak Anthony J., Lindenhurst, IL, US;**  
**Mazhary Ahmad M., Algonquin, IL, US;**  
**Truelove James E., Libertyville, IL, US;**  
**Vaughn Margaret B. Woodhull, Winnetka, IL, US;**

(74) Zástupca: **Bezák Marián, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Kompozície obsahujúce celecoxib**

(57) Anotácia:  
Farmaceutické kompozície na orálne podávanie obsahujú celecoxib vo forme častíc v množstve od približne 10 mg do približne 1000 mg v zmesi s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými excipientmi. Kompozície sú použiteľné na liečenie alebo prevenciu stavov a porúch sprostredkovaných cyklooxygenázou-2.

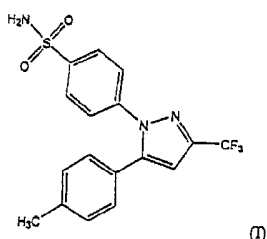
**SK 283510 B6**

### Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka orálne podávatelných farmaceutických kompozícií obsahujúcich celecoxib ako účinnú zložku, spôsobov prípravy takýchto kompozícií, spôsobov liečenia cyklooxygenázy-2 mediovaných porúch, zahŕňajúce orálne podávanie takýchto kompozícií subjektu a použitie takýchto kompozícií na výrobu liekov.

### Doterajší stav techniky

Zlúčeninu 4-[5-(4-metylfenyl)-3-(trifluórmetyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzén-sulfónamid (v predloženej prihláške označovaná ako celecoxib) už opisali Talley a kol., U.S. patent č. 5,466,823, ktorý opisuje a nárokuje triedu 1,5-diarylpyrazolov a ich soli spolu so spôsobmi prípravy takýchto zlúčenín. Celecoxib má štruktúru:



1,5-Diarylpyrazolové zlúčeniny, opísané v U.S. patente č. 5,466,813 sú tam opísané ako použiteľné pri liečení zápalov a so zápalmi súvisiacich porúch. U.S. patent č. 5,466,823 obsahuje všeobecné referencie na prípravky na podávanie týchto 1,5-diarylpyrazolov, do toho rátajúce dávkové formy na orálne podávanie ako sú tablety a kapsuly. Talley a kol., U.S. patent č. 5,760,068, opisuje triedu 1,5-diarylpyrazolových zlúčenín, do toho počítajúce celecoxib, ktoré sú opísané ako selektívne inhibitory cyklooxygenázy-2, a ktoré sa môžu podávať na liečenie, medzi inými stavmi a poruchami, patologických stavov súvisiacich s reumatickou artritídou a osteoartritídou.

Penning a kol., „Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole Class of cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib), J. Med. Chem. 40 (1997), 1347 - 1365, opisuje prípravu radu sulfónamid obsahujúcich 1,5-diarylpyrazolových derivátov, do toho počítajúce celecoxib a zhodnotenie funkcie týchto derivátov ako inhibítorov cyklooxygenázy-2.

Simon a kol., „Preliminary Study of the Safety and Efficacy of SC-58635, and Novel cyclooxygenase 2 Inhibitor,, Arthritis and Rheumatism, zv. 41, č. 9, september 1998, str. 1591 - 1602, opisuje štúdiu účinnosti a bezpečnosti celecoxibu pri liečení osteoartritídy a reumatickej artritídy.

Lipsky a kol., „Outcome of Specific COX-2 Inhibition in Rheumatic Arthritis,, J. Rheumatolog., zv. 24, Suppl. 49, str. 9 - 14 (1997) opisuje, že u pacientov s reumatickou artritídou je špecifická inhibícia cyklooxygenázy-2 celecoxibom dostatočná na potlačenie znakov a symptómov aktivity zápalového ochorenia.

Európska patentová prihláška č. 0 863 134 A1, zverejnená 9. septembra 1998, opisuje kompozície, zahŕňajúce inhibitor cyklooxygenázy-2, konkrétne 2-(3,5-difluór-fenyl)-3-(4-metylsulfonyl)fenyl)-2-cyklopentén-1-ón, v kombinácii s excipientovými prísadami, zahŕňujúcimi mikrokrystalickú celulózu, monohydrát laktózy, hydroxypropyl-

celulózu, sodnú soľ kroskarmelózy a stearan horečnatý.

Prípravok s obsahom celecoxibu na účinné orálne podávanie subjektu bol komplikovaný jedinečnými fyzikálnymi a chemickými vlastnosťami zlúčeniny, predovšetkým jeho nízkou rozpustnosťou a faktormi súvisiacimi s jeho kryštalickou štruktúrou, do toho počítajúce súdržnosť, nízku sypnú hustotu a nízku komprimovateľnosť. Celecoxib je nezvyčajne nerozpustný vo vodnom médiu. Neupravený celecoxib sa nerozpúšťa a ľahko nedisperguje kvôli rýchlej absorpcii v gastrointestinálnom trakte, pokiaľ sa podáva orálne, napríklad vo forme kapsúl. Okrem toho neupravený celecoxib, ktorý má kryštalickú morfológiu, ktorá má tendenciu vytvárať dlhé kohezívne ihličky, sa typicky zlepi do monolitickéj hmoty po stlačení v tabletovacej forme. Dokonca i keď sa zmiešajú s ďalšími látkami, kryštály celecoxibu majú tendenciu sa oddeľovať od ďalších látok a aglomerovať spolu počas miešania kompozície, čo vedie k nerovnomerne premiešanej kompozícii, obsahujúcej neprípustné veľké agregáty celecoxibu. Je preto ťažké pripraviť farmaceutickú kompozíciu, obsahujúcu celecoxib, ktorá by mala požadovanú rovnomernosť premiešania. Ďalej sa vyskytujú problémy pri spracovaní počas prípravy farmaceutických kompozícií, obsahujúcich celecoxib. Napríklad nízka sypná hustota celecoxibu spôsobuje, že je ťažké spracovávať malé množstvá, požadované pri výrobe farmaceutických kompozícií. V súlade s tým existuje potreba nájsť riešenie na mnohé problémy, súvisiace s prípravou vhodných farmaceutických kompozícií a dávkových foriem obsahujúcich celecoxib, najmä dávkových jednotiek na orálne podávanie.

Obzvlášť existuje potreba nájsť prípravky obsahujúce celecoxib na orálne podávanie, ktoré by mali jednu alebo viacero z nasledujúcich vlastností v porovnaní s neupraveným celecoxibom alebo ďalšími kompozíciami obsahujúcimi celecoxib:

1. zlepšenú rozpustnosť,
2. kratší čas dezintegrácie,
3. kratší čas rozpúšťania,
4. zníženú drobitosť tabliet,
5. zvýšenú tvrdosť tabliet,
6. zlepšenú zmäčateľnosť,
7. zlepšenú komprimovateľnosť,
8. zlepšenú sypkosť alebo tekutosť kvapalných a časticových pevných kompozícií,
9. zlepšenú fyzikálnu stabilitu hotovej kompozície,
10. zníženú veľkosť tabliet alebo kapsúl,
11. zlepšenú rovnomernosť miešania,
12. zlepšenú dávkovú rovnomernosť,
13. zlepšenú kontrolu odchýlok hmotnosti počas enkapsulácie a/alebo tabletovania,
14. zvýšenú hustotu granúl pre kompozície granulované za mokra,
15. zníženú spotrebu vody na granuláciu za mokra,
16. znížený čas granulácie za mokra a
17. znížený čas sušenia pre zmesi granulované za mokra.

Ako je uvedené ďalej, liečenie celecoxibom je indikované alebo potenciálne indikované pri veľmi širokom okruhu stavov a porúch, mediovaných cyklooxygenázy-2. Bolo by preto veľmi užitočné mať k dispozícii rad prípravkov, ktoré by mali biologickú dostupnosť upravenú pre potreby rôznych indikácií. Bolo by obzvlášť užitočné, aby boli k dispozícii prípravky, ktoré by mali farmakokinetiku, poskytujúcu rýchlejší nástup ako je to možné pri neupravenom celecoxibe.

Takéto prípravky by predstavovali významný pokrok pri liečení stavov a porúch, mediovaných cyklooxygenázy-2.

## Podstata vynálezu

Predložený vynález sa týka farmaceutických kompozícií zahŕňajúcich jednu alebo viacero dávkových jednotiek na orálne podávanie, každá z nich zahŕňajúca celecoxib vo forme častíc v množstve od približne 10 mg do približne 1 000 mg v dokonalej zmesi s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými excipientmi.

V jednom vyhotovení prináša jednotková dávka po orálnom podaní hladujúcemu subjektu časový priebeh koncentrácie celecoxibu v krvnom sére, ktorý má aspoň jednu z nasledujúcich vlastností:

- a) čas na dosiahnutie 100 ng/ml nie je väčší ako približne 0,5 hodiny po podaní,
- b) čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie ( $T_{max}$ ) nie je väčší ako približne 3 hodiny po podaní,
- c) čas, v priebehu ktorého koncentrácia zostáva vyššia ako 100 ng/ml nie je menší ako približne 12 hodín,
- d) terminálny polčas ( $T_{1/2}$ ) nie je menší ako približne 10 hodín a
- e) maximálna koncentrácia ( $C_{max}$ ) nie je menšia ako približne 200 ng/ml.

V inom vyhotovení má kompozícia relatívnu biologickú dostupnosť, ktorá nie je menšia ako približne 50 % v porovnaní s orálne podávaným roztokom, obsahujúcim ekvivalentné množstvo celecoxibu.

V ešte ďalšom vyhotovení má kompozícia rozdelenie primárnej veľkosti častíc celecoxibu také, že jeho  $D_{90}$  je menšie ako približne 200  $\mu m$  (90 % vzorky častíc je menšia ako hodnota  $D_{90}$ ) v smere najväčšieho rozmeru častíc.

Jednotkové dávky obsahujúce kompozíciu môžu byť vo forme diskretných pevných objektov ako sú tablety, pilulky, tvrdé alebo mäkké kapsuly, pastilky, vrecká alebo pastilky; alternatívne kompozícia môže byť vo forme v zásade homogénnej sypkej hmoty, ako sú pevné alebo kvapalné suspenzie vo forme častíc alebo granúl, z ktorých môžu byť jednotlivé jednotkové dávky merateľným spôsobom odobrané.

Vynález sa tiež týka spôsobu liečenia lekárskeho stavu alebo poruchy pri subjekte, kde je indikované liečenie inhibítorom cyklooxygenázy-2, zahŕňajúce orálne podávanie kompozície podľa predloženého vynálezu raz alebo dvakrát denne.

Ďalšie znaky predloženého vynálezu budú čiastočne zrejme a čiastočne opísané v ďalšom texte.

## Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 predstavuje blokový diagram ilustrujúci reprezentatívny spôsob prípravy farmaceutických kompozícií podľa predloženého vynálezu vo forme kapsúl.

Obr. 2 predstavuje blokový diagram ilustrujúci alternatívny spôsob prípravy farmaceutických kompozícií podľa predloženého vynálezu vo forme kapsúl.

## Detailný opis vynálezu

Nové farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu zahŕňajú jednu alebo viacero jednotkových dávok na orálne podávanie, pričom každá jednotková dávka zahŕňa časticový celecoxib v množstve od približne 10 mg do približne 1 000 mg a sú to výborné kompozície s okamžitým uvoľňovaním, umožňujúce poskytnúť rýchlu úľavu v prípade cyklooxygenázou-2 mediovanej poruchy, ak sa orálne podávajú subjektu, trpiaceho na takúto poruchu.

Predpokladá sa, bez toho, aby bolo potrebné zabiehať do teórie, že silný klinický účinok týchto kompozícií vy-

chádza zo zlepšenej biologickej dostupnosti celecoxibu, najmä za prekvapujúco účinnej absorpcie celecoxibu v gastrointestinálnom trakte. Takáto účinná absorpcia môže byť overená odborníkom v odbore na základe monitorovania koncentrácie celecoxibu v krvnom sére pri liečenom subjekte po časovú periódu, ktorá nasleduje po podaní. Je žiaduce, aby sa čo najrýchlejšie, ako je to možné, dosiahla prahová koncentrácia celecoxibu v krvnom sére, potrebná na účinnú inhibíciu cyklooxygenázy-2 bez toho, aby táto koncentrácia následne poklesla príliš rýchlo, takže sa umožní, aby priaznivé účinky celecoxibu sa udržiavali čo najdlhší čas.

V jednom vyhotovení predloženého vynálezu preto každá jednotková dávka na orálne podanie poskytuje po orálnom podaní časový priebeh koncentrácie celecoxibu v krvnom sére, ktorý má aspoň jednu z nasledujúcich vlastností:

- a) čas na dosiahnutie koncentrácie v krvnom sére približne 100 ng/ml, ktorý nie je väčší ako približne 0,5 hodiny po podaní,
- b) čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie celecoxibu v krvnom sére ( $T_{max}$ ), ktorý nie je väčší ako približne 3 hodiny po podaní a výhodne nie je väčší ako približne 1 hodinu po podaní,
- c) čas, po ktorý koncentrácia v krvnom sére zostáva vyššia ako približne 100 ng/ml, ktorý nie je menší ako približne 12 hodín,
- d) terminálny polčas ( $T_{1/2}$ ), ktorý nie je menší ako približne 10 hodín a
- e) maximálna koncentrácia v krvnom sére ( $C_{max}$ ), ktorá nie je menšia ako približne 200 ng/ml, výhodne nie je menšia ako približne 300 ng/ml, a výhodnejšie nie je menšia ako približne 400 ng/ml.

Je zrejme, že množstvo celecoxibu v jednotkovej dávke, účinnej na vyvolanie koncentrácie v krvnom sére, ktorá spĺňa jednu z uvedených podmienok (a) až (e), je závislé od telesnej hmotnosti liečeného subjektu. Pokiaľ je subjektom dieťa alebo malé zviera (napríklad pes), potom je napríklad množstvo celecoxibu, ktoré je relatívne nízke, v uvedenom rozmedzí od približne 10 mg do približne 1 000 mg, môže spôsobiť koncentrácie v krvnom sére, ktoré spĺňajú aspoň jedno z kritérií (a) až (e). Pokiaľ subjekt je dospelý človek alebo veľké zviera (napríklad kôň), potom indikované koncentrácie celecoxibu v krvnom sére budú pravdepodobne vyžadovať jednotkové dávky, obsahujúce relatívne väčšie množstvo celecoxibu. U dospelého človeka je vhodné množstvo celecoxibu na jednotkovú dávku v kompozícii podľa predloženého vynálezu, nutné na dosiahnutie uvedenej koncentrácie v krvnom sére, typicky od približne 75 mg do približne 400 mg.

Biologickú dostupnosť orálne podávaného celecoxibu v absolútnom zmysle je ťažké merať, pretože intravenózne podávanie (normálny štandard, proti ktorému sa takáto biologická dostupnosť stanovuje) je vysoko problematické pri látkach, ktoré majú veľmi nízku rozpustnosť vo vode, čo je prípad celecoxibu. Relatívnu biologickú dostupnosť je však možné stanoviť v porovnaní s orálne podávaným roztokom celecoxibu vo vhodnom rozpúšťadle. Zistilo sa, že prekvapujúco vysokú relatívnu biologickú dostupnosť možno dosiahnuť s orálne podávanými kompozíciami podľa predloženého vynálezu. V jednom vyhotovení predloženého vynálezu má preto každá orálne podávaná jednotková dávka, po orálnom podaní, relatívnu biologickú dostupnosť, ktorá nie je menšia ako približne 50 %, výhodne nie je menšia ako približne 70 %, v porovnaní s orálne podávaným roztokom celecoxibu, obsahujúcim ekvivalentné množstvo celecoxibu. Ako je uvedené ďalej, biologická do-

stupnosť je odvodená z integrovanej miery koncentrácie celecoxibu v krvnom sére po časovú periódu, nasledujúcu po orálnom podaní.

Kompozície podľa predloženého vynálezu obsahujú celecoxib vo forme častíc. Primárne častice celecoxibu, vytvorené napríklad mletím alebo drvením, alebo precipitáciou z roztoku, môžu aglomerovať a vytvárať sekundárne agregované častice. Výraz „veľkosť častice“, ako sa tu používa, sa vzťahuje k veľkosti, v smere najväčšieho rozmeru primárnych častíc, pokiaľ z kontextu nevyplýva iný význam. Predpokladá sa, že veľkosť častíc je dôležitý parameter, ovplyvňujúci klinickú účinnosť celecoxibu. V inom vyhotovení preto kompozície podľa predloženého vynálezu majú rozdelenie veľkosti častíc celecoxibu také, že  $D_{90}$  častíc, v ich najdlhšom rozmere, je menšie ako približne 200  $\mu\text{m}$ , výhodne menej ako približne 100  $\mu\text{m}$ , výhodnejšie menej ako približne 75  $\mu\text{m}$ , ešte výhodnejšie menej ako približne 40  $\mu\text{m}$  a najvýhodnejšie menej ako približne 25  $\mu\text{m}$ . Pokles veľkosti častice celecoxibu podľa tohto vyhotovenia predloženého vynálezu všeobecne zlepšuje biologickú dostupnosť celecoxibu.

Navyše alebo alternatívne, celecoxibové častice v kompozícii podľa predloženého vynálezu výhodne majú strednú veľkosť častíc od približne 1  $\mu\text{m}$  do približne 10  $\mu\text{m}$ , najvýhodnejšie od približne 5  $\mu\text{m}$  do približne 7  $\mu\text{m}$ .

Zistilo sa, že mletie celecoxibu v nárazovom mlyne ako je čapový mlyn, pred zmiešaním celecoxibu s excipientmi kvôli vytvoreniu kompozície podľa predloženého vynálezu nie je účinné iba na dosiahnutie zlepšenej biologickej dostupnosti, ale má tiež priaznivý účinok na prekonanie problémov spojených s kohezívnou povahou celecoxibových kryštálov v priebehu takéhoto miešania alebo miesenia. Celecoxib mletý použitím čapového mlyna je menej kohezívny a neagreguje tak ľahko na sekundárne častice celecoxibu počas miešania ako nemletý celecoxib alebo celecoxib mletý použitím iného typu mlyna ako sú fluidné mlyny. Znížená aglomerácia prináša vysoký stupeň rovnomernosti miešania, čo je obzvlášť dôležité pri príprave jednotkových dávkových foriem ako sú kapsuly a tablety. Tento výsledok je obzvlášť neočakávaný, ak sa vyjde z užitočnosti fluidných mlynov ako sú mlyny s prúdom vzduchu na prípravu iných farmaceutických zložiek prípravkov. Bez toho, aby sa zabiehalo do konkrétnej teórie, predpokladá sa, že nárazové mletie modifikuje kryštalickú morfológiu celecoxibu z dlhých ihlič na rovnomernejší kryštalický tvar, ktorý je vhodnejší na účely miešania, zatiaľ čo tieto dlhé ihlice majú tendenciu pretrvávajúť v procese mletia prúdom vzduchu.

Zistilo sa tiež, že ďalšie zlepšenie je možné dosiahnuť granuláciou celecoxibu za mokra s nosičovými materiálmi na prípravu farmaceutických kompozícií, najmä pokiaľ použitý východiskový celecoxibový materiál bol nárazovo mletý. Nárazové mletie celecoxibového východiskového materiálu tak, aby veľkosť častíc bola v uvedených rozmedziach, nasledované granuláciou za mokra, je obzvlášť žiaduce.

V ešte ďalšom vyhotovení nové farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu zahrňujú celecoxib spoločne s jedným alebo viacerými nosičovými materiálmi alebo excipientmi, zvolenými medzi rozpúšťadlami, dezintegrantmi, väzbovými činidlami, zmäčadlami a mazadlami. Výhodne je aspoň jeden z nosičových materiálov vo vode rozpustné rozpúšťadlo alebo zmäčadlo. Takéto vodou rozpustné rozpúšťadlo alebo zmäčadlo napomáha disperzii celecoxibu, pokiaľ je farmaceutická kompozícia zhltnutá. Výhodné je prítomné i vodou rozpustné rozpúšťadlo i vodou rozpustné zmäčadlo. Kompozícia podľa predloženého vy-

nálezu môže byť v zásade homogénna sypká alebo tekutá hmota ako je pevná látka vo forme častíc alebo granúl, alebo kvapalina alebo môže byť vo forme diskretných objektov ako sú kapsuly alebo tablety, každá obsahujúca jednotlivú jednotkovú dávku.

V kompozícii, ktorá je v zásade sypkou alebo tekutou hmotou, možno jednotlivé jednotkové dávky merateľným spôsobom odobrať meracím zariadením ako je lyžica alebo nádobka. Vhodné sypké hmoty zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom prášky a granuly. Alternatívne môže byť tekutou hmotou suspenzia obsahujúca celecoxib v pevnej fáze ako častice v kvapalnej fáze, výhodne vodnej fáze. Pri príprave takejto suspenzie je pravdepodobne výhodné použitie zmäčadla ako je polysorbitan 80 a/alebo podobne. Suspenzia môže byť pripravená dispergovaním mletého celecoxibu v kvapalnej fáze; alternatívne celecoxib môže byť precipitovaný z roztoku v rozpúšťadle ako je alkohol, výhodne etanol. Vodná fáza výhodne zahŕňa chutné vehikulum, ako je voda, sirup alebo ovocná šťava, napríklad jablčná šťava.

Použitie kompozície podľa predloženého vynálezu

Kompozície podľa predloženého vynálezu sú použiteľné pri liečení a prevencii veľmi širokého okruhu porúch, mediovaných cyklooxygenázou-2. Tu opisované kompozície sú použiteľné, uvedené neobmedzujúcim spôsobom, na liečenie zápalu u subjektu, ako analgetiká, napríklad pri liečení bolestí a bolesti hlavy a ako antipyretiká pri liečení horúčky. Takéto kompozície sú napríklad použiteľné na liečenie artritických porúch, do toho počítajúc neobmedzujúcim spôsobom reumatickú artritídu, spondyloartróziu, dnovú artritídu, osteoartritídu, systémický lupus erythematosus a juvenilnú artritídu. Takéto kompozície sú tiež použiteľné na liečenie astmy, bronchitídy, menštruačných kŕčov, predčasného pôrodu, tendinitídy, burzitídy, alergickej neuritídy, infekcie cytomegalovírusom, apoptózy, do toho počítajúc apoptózu indukovanú HIV, lumbago, pečeňové ochorenia vrátane hepatitídy, stavy vzťahujúce sa na kožu, ako je psoriáza, ekzém, akné, poškodenie UV žiarením, popáleniny a dermatitída a pooperačné zápaly vrátane zápalov po očnom chirurgickom zákroku, ako je kataraktová chirurgia alebo refrakčná chirurgia. Uvažované kompozície sú použiteľné na liečenie stavov gastrointestinálneho traktu ako zápalové črevné ochorenie, Crohnova choroba, gastritída, iritabilný črevný syndróm a vredová kolitída. Uvažované kompozície sú použiteľné pri liečení zápalov pri takých chorobách ako sú migrénové bolesti hlavy, nodózna periarteritída, tyroiditída, aplastická anémia, Hodgkinova choroba, sklerodóm, reumatická horúčka, diabetes typu I, ochorenie neuromuskulárnych spojení vrátane ťažkej myastenie, ochorenie nervového tkaniva vrátane roztrúsenej sklerózy, sarkoidozidy, nefrotického syndrómu, Behcetovho syndrómu, polymyozitídy, gingivitídy, nefritídy, hypersenzitivity, opuchy vznikajúce po poranení vrátane mozgového edému, ischémia myokardu a podobne. Uvažované kompozície sú použiteľné pri liečení očných ochorení ako je retinitída, konjunktivitída, retinopatia, uveitída, očná fotofóbia a akútne poranenia očného tkaniva. Uvažované kompozície sú použiteľné pri liečení pulmonálnych zápalov, ako sú zápaly spojené s vírusovými infekciami a cystickou fibrózou a s kostnou resorpciou ako ochorenia súvisiacimi s osteoporózou. Uvažované kompozície sú použiteľné pri liečení istých porúch centrálného nervového systému, ako sú kortikálne demencie vrátane Alzheimerovej choroby, neurodegenerácie a poškodenia centrálného nervového systému, vzniknuté pri mŕtvici, ischémii a traume. Výraz „liečenie“ v uvažovanom texte zahŕňa čiastočnú alebo úplnú inhibíciu demencie,

vrátane Alzheimerovej choroby, vaskulárnej demencie, multiinfarktovej demencie, presenilnej demencie, alkohollickej demencie a senilnej demencie.

Kompozície podľa predloženého vynálezu sú obzvlášť užitočné ako protizápalové činidlá, ako sú činidlá na liečenie artritídy, s dodatočným priaznivým efektom spočívajúcim vo výnámne menej škodlivých vedľajších účinkoch ako pri kompozíciách založených na bežných nesteroidných protizápalových liekoch (nonsteroidal anti-inflammatory drugs - NSAID).

Uvažované kompozície sú použiteľné pri liečení alergickej rinitídy, respiračného distress syndrómu, syndrómu endotoxínového šoku a pri pečňových ochoreniach. Uvažované kompozície sú použiteľné pri liečení bolesti vrátane, bez toho, aby tým boli obmedzené, pooperačnej bolesti, bolesti zubov, svalovej bolesti a bolesti zapríčinennej rakovinou.

Uvažované kompozície sú použiteľné bez toho, aby sa tým obmedzili, pri liečení a prevencii zápalových kardio-vaskulárnych porúch pri subjekte. Takéto kompozície sú použiteľné pri liečení a prevencii vaskulárnych ochorení, ochorení koronárnych artérií, aneurizmy, vaskulárnom odmietaní, arterioskleróze, ateroskleróze vrátane aterosklerózy pri srdcovej transplantácii, infarktu myokardu, embóliách, mŕtvici, trombóze vrátane cievnej trombózy, angíny vrátane nestabilnej angíny, zápalu koronárneho plaku, bakteriálne indukovanom zápale vrátane *Chlamydia* indukovanom zápale, vírusovo indukovanom zápale a zápale súvisiacom s chirurgickými zákrokmi, ako je transplantácia cievnych štepov vrátane bypassu srdcových artérií, vaskularizačných zákrokov vrátane angioplastiky, vkladanie stentu, endarterektómie alebo ďalších invazívnych zákrokov týkajúcich sa tepien, ciev a kapilár. Takéto kompozície sú použiteľné bez toho, aby sa tým obmedzili, pri liečení porúch súvisiacich s angiogéneou pri subjekte. Kompozície podľa predloženého vynálezu sa môžu podávať subjektu, ktorý potrebuje inhibíciu angiogenézy. Takéto kompozície sú použiteľné pri liečení neoplázie, vrátane metastáz; oftalmologických stavov ako je odmietanie transplantovanej rohovky, očnej neovaskularizácie, retinálnej neovaskularizácie vrátane neovaskularizácie po zranení alebo infekcii, diabetickej retinopatii, makulárnej degenerácii, retrolentálnej fibroplázii a neovaskulárnom glaukóme; pri vredových ochoreniach ako je žalúdočný vred; pri patologických, ale nie malígnych stavoch, ako je hemangióm, vrátane infantilného hemangiómu, angiofibrómu nosohltanu a avaskulárnej nekróze kostí; a pri poruchách ženského reprodukčného systému ako je endometrióza.

Uvažované kompozície sú použiteľné pri prevencii alebo liečení benígnych a malígnych nádorov/neoplázii vrátane rakoviny ako je kolorektálna rakovina, rakovina mozgu, rakovina kostí, neoplázia súvisiaca s bunkami epitelu (epiteliálny karcinóm), ako je karcinóm bazálnych buniek, adenokarcinóm, rakovina gastrointestinálneho traktu ako je rakovina perí, rakovina ústnej dutiny, rakovina pažeráka, rakovina tenkého čreva a žalúdka, rakovina hrubého čreva, rakovina pečene, rakovina mechúra, rakovina pankreasu, rakovina vaječníkov, cervikálna rakovina, rakovina prsníka, rakovina pľúc a rakovina kože, ako sú rakoviny skvamóznych a bazálnych buniek, rakovina prostaty, karcinóm renálnych buniek a ďalšie známe typy rakoviny, ktoré ovplyvňujú epitelálne bunky v tele. Neoplázie, pre ktoré sú kompozície podľa predloženého vynálezu obzvlášť užitočné, zahrnujú rakovinu gastrointestinálneho traktu, Barrexov ezofagus, rakovinu mechúra, rakovinu pankreasu, rakovinu vaječníkov, rakovinu prostaty, cervikálnu rakovinu, rakovinu pľúc, rakovinu prsníka a rakovinu kože, ako sú rakoviny

skvamóznych a bazálnych buniek. Kompozície podľa predloženého vynálezu sa môžu tiež použiť pri liečení subjektov, ktoré majú fibrózu, ktorá nastáva pri ožarovacej terapii. Takéto kompozície sa môžu použiť na liečenie subjektov, ktoré majú adenomatózne polypy, vrátane tých, ktoré súvisia s familiálnou adenomatóznou polypózou (FAP). Navyše sa môžu takéto kompozície použiť na prevenciu polypov a zabránenie ich rastu u pacientov s rizikom FAP.

Kompozície podľa predloženého vynálezu majú protizápalové, antipyretické a analgetické vlastnosti podobné alebo lepšie ako pri kompozíciách obsahujúcich bežné nesteroidné protizápalové látky. Uvažované kompozície tiež inhibujú hormónovo indukované sťahy maternice a majú potenciálne protirakovinové účinky, ale so zníženou schopnosťou indukovať niektoré vedľajšie účinky bežných NSAID. Kompozície podľa predloženého vynálezu majú obzvlášť znížený potenciál gastrointestinálnej toxicity a gastrointestinálneho dráždenia, vrátane tvorby vredov a krvácania v hornej časti gastrointestinálneho traktu, znížený potenciál na zapríčinenie vedľajších účinkov na obličky, ako je znižovanie funkcie obličiek, vedúce k zadržiavaniu tekutín a exacerbácii hypertenzie, znížený účinok na čas krvácania, vrátane inhibície funkcie krvných doštičiek a možno zníženú aktivitu indukcie astmatických záchvatov pri astmatických subjektoch, citlivých na aspirín, v porovnaní s kompozíciami konvenčných NSAID.

Uvažované kompozície sú použiteľné na úľavu bolesti, horúčky a zápalu pri rade stavov, do toho počítajúc reumatickú horúčku, symptómy spojené s chrípkou alebo ďalšími vírusovými ochoreniami, nachladenia, bolesti dolnej časti chrbta, dysmenoreu, bolesti hlavy, bolesti zubov, výrony a pomačkania, myozitídu, neuralgiu, synovitídu, artritídu, vrátane reumatickej artritídy, degeneratívne ochorenie kĺbov (osteoartritída), dnu a ankylozujúcu spondylitídu, burzitídu, popáleniny a rany spôsobené chirurgickými a zubnými zákrokmi. Okrem toho uvažované kompozície inhibujú bunkové neoplastické transformácie a rast metastázových nádorov, a preto sa môžu využiť pri liečení rakoviny, ako je rakovina hrubého čreva. Uvažované kompozície sú tiež použiteľné pri liečení a/alebo prevencii cyklooxygenázy mediovaných proliferatívnych porúch, aké sa môžu vyskytnúť pri diabetickej retinopatii a nádorovej angiogenéze.

Uvažované kompozície inhibujú prostanoide indukované sťahy hladkého svalstva tým, že bránia syntéze kontraktálnych prostanooidov, a teda sa môžu použiť pri liečení dysmenorey, pri predčasnom pôrode, astme a poruchách vzťahujúcich sa k eozinofilom.

Tiež sa môžu použiť pri liečení Alzheimerovej choroby, na znižovanie úbytku kostnej hmoty najmä u menopauzálnych žien (t. j. liečenie osteoporózy) a na liečenie glaukómu.

V dôsledku ich vysokej inhibičnej aktivity cyklooxygenázy-2 (COX-2) a/alebo ich špecifity na inhibíciu cyklooxygenázy-2 v porovnaní s cyklooxygenázou-1 (COX-1) sú kompozície podľa predloženého vynálezu použiteľné ako alternatíva bežných NSAID, najmä takých NSAID, ktoré sú kontraindikované, napríklad u pacientov trpiacich na peptické vredy, gastritídu, regionálnu enteritídu, vredovú kolitídu, divertikulitídu alebo na opakovanú históriu gastrointestinálnych lézií; gastrointestinálne krvácanie, koagulačné poruchy vrátane anémie, ako je hypoprotrombinémia, hemofília alebo ďalšie problémy súvisiace s krvácaním; obličkové ochorenia; alebo u pacientov pred chirurgickým zákrokom alebo u pacientov, ktorým sa podávajú antikoagulanty. Stručný opis potenciálnej použiteľnosti inhibítorov cyklooxygenázy-2 je podaný v článku John Vane, Nature,

zv. 367, str. 215 - 216, 1994 a v článku v Drug News and Perspectives, zv. 7, str. 501 - 512, 1994.

Výhodným použitím farmaceutických kompozícií podľa predloženého vynálezu je liečenie reumatickej artritídy a osteoartritídy, zvládnutie bolesti všeobecne (najmä bolesti po orálnej chirurgickom zákroku, bolesti po všeobecnom chirurgickom zákroku a akútneho vzplanutia osteoartritídy), liečenie Alzheimerovej choroby a chemoprevenia rakoviny hrubého čreva.

Okrem toho, že sú použiteľné v humánnej medicíne, kompozície podľa predloženého vynálezu sú tiež použiteľné na veterinárne účely pri domácich zvieratách, exotických zvieratách, hospodárskych zvieratách a podobne, najmä pri cicavcoch, do toho počítajúc hlodavce. Konkrétnejšie sú kompozície podľa predloženého vynálezu použiteľné na veterinárne liečenie cyklooxygenázu-2 mediovaných porúch pri koňoch, psoch a mačkách.

Kompozície podľa predloženého vynálezu sa môžu použiť v kombináčnej terapii s opioidmi a ďalšími analgetikami, vrátane medzi iným narkotických analgetík, antagonistov Mu receptorov, antagonistov Kapa receptorov, nenarkotických (t. j. nenávykových) analgetík, inhibitorov príjmu monamínu, adenozinových regulačných činidiel, kanabinoidových derivátov, antagonistov substancie P, antagonistov receptorov neurokinínu-1 a blokátorov sodíkových kanálov. Výhodné kombináčnej terapie zahŕňa použitie kompozície podľa predloženého vynálezu so zlúčeninami zvolenými zo súboru, zahŕňajúceho morfium, meperidín, kodeín, pentazocín, buprenorfín, butorfanol, dexocín, meptazinol, hydrokodón, oxykodón, metadón, DuP-747, Dynorfin A, Enadolín, RP-60180, HN-11608, E-2078, ICI-204448, acetaminofén (paracetamol), propoxyfén, nalbufín, E-4018, filenadol, mirfentanil, amitriptylín, DuP-631, GP-531, akadezín, AKI-1, AKI-2, GP-1683, GP-3269, 4030W92, tramadol racemát a izolované (-) a (+) enantioméry, AXC-3742, SNX-111, ADL2-1294, CT-3 a CP-99994.

#### Definície

Výraz „účinná zložka“ alebo „aktívna zložka“ znamená v tejto prihláške vynálezu celecoxib, pokiaľ z kontextu nevyplýva iný význam.

Výraz „excipient“ zahŕňa v tejto prihláške vynálezu akúkoľvek látku, používanú ako vehikulum na podávanie účinnej zložky subjektu s ľubovoľnou látkou podávanou s účinnou zložkou, napríklad na zlepšenie ich vlastností spracovania alebo prepožičiavajúcich výslednej kompozícií schopnosť byť upravená na orálne podáateľnú jednotkovú dávku, ktorá má požadovaný tvar a konzistenciu. Excipienty môžu zahŕňať, uvedené len ako ilustrácia a neobmedzujúcim spôsobom, rozpúšťadlá, dezintegranty, väzbové činidlá, adhezíva, zmáčadlá, mazadlá, kizadlá, látky prídavané kvôli zakrytiu zlej chuti alebo zápachu alebo proti nim pôsobiace, ochucovadlá, farbivá, látky pridané kvôli zlepšeniu vzhľadu dávkovej formy a ľubovoľnú ďalšiu látku inú ako je účinná zložka, ktoré sa bežne používajú na prípravu orálnych dávkových foriem.

Výraz „adjuvans“ znamená v tejto prihláške vynálezu látku, ktorá, ak je prítomná v kompozícií alebo je pridaná do farmaceutickej kompozície zahrnujúcej účinnú zložku, zvyšuje alebo inak zlepšuje pôsobenie účinnej zložky.

Výraz „jednotková dávka“ znamená v tejto prihláške vynálezu množstvo účinnej zložky, zamýšľanej pre jednotlivé orálne podanie subjektu kvôli liečeniu alebo prevencii cyklooxygenázu-2 mediovaného stavu alebo poruchy. Liečenie cyklooxygenázu-2 mediovanej poruchy môže vyžadovať periodické podávanie jednotkových dávok cele-

coxibu, napríklad jednu jednotkovú dávku dvakrát alebo viackrát denne, jednu jednotkovú dávku s každým jedlom, jednu jednotkovú dávku každé štyri hodiny alebo iný interval alebo iba jednu jednotkovú dávku denne.

Výraz „jednotková dávka“ znamená v tejto prihláške vynálezu časť farmaceutickej kompozície, ktorá obsahuje jednotlivú jednotkovú dávku účinnej zložky. Na účely výkladu predloženého vynálezu môže byť jednotková dávka vo forme diskretného objektu ako je tableta alebo kapsula, alebo môže predstavovať merateľný objem roztoku, suspenzie alebo podobne, obsahujúci jednotkovú dávku účinnej zložky.

Výraz „orálne podáateľný“ znamená v tejto prihláške vynálezu určenie na podávanie do gastrointestinálneho traktu subjektu ústami uvedeného subjektu.

Výraz „v zásade homogénny“, ak sa použije, znamená v tejto prihláške vynálezu pre farmaceutickú kompozíciu, ktorá obsahuje kombináciu zložiek, že zložky sú úplne premiešané, takže jednotlivé komponenty nie sú ani separované do diskretných vrstiev, ani nevytvárajú gradienty koncentrácie vnútri kompozície.

Výraz „biologická dostupnosť“ znamená v tejto prihláške vynálezu mieru množstva účinnej zložky, ktorá je absorbovaná gastrointestinálnym traktom do krvného riečišťa. Konkrétnejšie sa výraz „biologická dostupnosť“, používa tak, že v tejto prihláške vynálezu znamená  $AUC_{(0-\infty)}$  pre špecifickú orálne podávanú kompozíciu, vyjadrené ako percento  $AUC_{(0-\infty)}$  účinnej zložky, podávanej intravenózne s rovnakou rýchlosťou jej podávania.

Výraz „relatívna biologická dostupnosť“ znamená v tejto prihláške vynálezu  $AUC_{(0-\infty)}$  pre špecifickú orálne podávanú kompozíciu, vyjadrené ako percento  $AUC_{(0-\infty)}$  pre orálne podávaný roztok účinnej zložky s rovnakou rýchlosťou jej podávania.

Výrazy „ $AUC_{(0-24)}$ “, „ $AUC_{(0-48)}$ “, „ $AUC_{(0-72)}$ “ znamenajú v tejto prihláške vynálezu plochu pod krivkou, ktorá vyjadruje závislosť koncentrácie v krvnom sére od času od podania od 0 do 24 hodín, resp. 48 hodín, resp. 72 hodín, určenú pomocou lineárnej lichobežníkovej metódy a vyjadrenú v jednotkách (ng/ml) h.

Výraz „ $AUC_{(0-LQC)}$ “ znamená v tejto prihláške vynálezu plochu pod krivkou, ktorá vyjadruje závislosť koncentrácie v krvnom sére od času od podania od 0 do času najmenšej merateľnej koncentrácie (last quantifiable concentration - „LQC“), určenú pomocou lineárnej lichobežníkovej metódy a vyjadrenú v jednotkách (ng/ml) h.

Výraz „ $AUC_{(0-\infty)}$ “ sa vypočítava ako  $AUC_{(0-LQC)} + LQC/(-b)$ , kde LQC je najmenšia merateľná koncentrácia v krvnom sére a b je sklon z výpočtu  $T_{1/2}$ ; vyjadruje sa v jednotkách (ng/ml)h.

Výraz „ $C_{max}$ “ znamená v tejto prihláške vynálezu maximálnu pozorovanú koncentráciu v krvnom sére alebo maximálnu koncentráciu v krvnom sére vypočítanú alebo odhadnutú z krivky závislosti koncentrácie od času a vyjadruje sa v jednotkách ng/ml.

Výraz „ $T_{max}$ “ znamená v tejto prihláške vynálezu čas po podaní, pri ktorej nastáva  $C_{max}$ ; vyjadruje sa v hodinách (h).

Výraz „ $T_{1/2}$ “ znamená v tejto prihláške vynálezu termínálny polčas koncentrácie v krvnom sére, určený jednoduchou lineárnou regresiou prirodzeného logaritmu (ln) koncentrácie v závislosti od času pre dátové body v koncovej fáze krivky závislosti koncentrácie od času.

$T_{1/2}$  sa vypočíta ako  $-\ln(2) / (-b)$  a vyjadruje sa v hodinách (h).

Výraz „rýchlosť absorpcie“ znamená v tejto prihláške vynálezu  $C_{max}/AUC_{(0-LQC)}$ .

Dávkovanie celecoxibu pomocou kompozícií podľa predloženého vynálezu

Farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu sú vhodné na podávanie celecoxibu v denných dávkových množstvách od približne 10 mg do približne 1 000 mg. Každá jednotková dávka kompozície podľa predloženého vynálezu typicky obsahuje množstvo celecoxibu od približne jednej desatiny denného dávkového množstva do celého denného dávkového množstva. Kompozícia podľa predloženého vynálezu obsahuje celecoxib v množstve od približne 10 mg do približne 1 000 mg, výhodne od približne 50 mg do približne 800 mg, výhodnejšie približne od 75 mg do približne 400 mg a najvýhodnejšie od približne 100 mg do približne 200 mg, na jednu jednotkovú dávku. Pokiaľ sú jednotkové dávky vo forme diskretných objektov, vhodných na orálne podávanie, napríklad kapsúl alebo tabliet, každý takýto objekt obsahuje od približne 10 mg do približne 1 000 mg, výhodne od približne 50 mg do približne 800 mg, výhodnejšie od približne 75 mg do približne 400 mg a najvýhodnejšie od približne 100 mg do približne 200 mg celecoxibu.

Jednotkové dávky kompozície podľa predloženého vynálezu typicky obsahujú napríklad 10, 20, 25, 37,5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 alebo 400 mg celecoxibu. Vhodné kompozície majú jednotkové dávky obsahujúce približne 100 mg alebo približne 200 mg celecoxibu. Konkrétna jednotková dávka sa môže zvoliť tak, aby vyhovovala požadovanej frekvencii podávania, použitej na dosiahnutie požadovanej dennej dávky. Denná dávka a frekvencia podávania, a teda i voľba vhodnej jednotkovej dávky, závisí od radu faktorov, rátaúc do toho vek, hmotnosť, pohlavie a zdravotný stav subjektu a povahu a závažnosť stavu alebo poruchy a preto sa môžu meniť v širokom rozmedzí.

Zistilo sa však, že dávkovací režim raz denne alebo dvakrát denne na dosiahnutie požadovanej dennej dávky celecoxibu má zlepšenú účinnosť v porovnaní s inými režimami podávania v prípade kompozícií, uvedených v tejto prihláške vynálezu. V súlade s tým je orálne podávanie kompozície podľa predloženého vynálezu raz denne alebo dvakrát denne výhodné na dosiahnutie terapeuticky alebo profylakticky účinnej inhibície cyklooxygenázy-2 mediových porúch.

#### Liečenie špecifických stavov a porúch

Farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu sú použiteľné, pokiaľ sa indikovalo podávanie inhibítora cyklooxygenázy-2. Zistilo sa, že tieto kompozície sú obzvlášť účinné napríklad pri liečení reumatickej artritídy a osteoartritídy a zvládnutí bolesti všeobecne a špeciálne bolesti po orálnom chirurgickom zákroku, bolesti po všeobecnom chirurgickom zákroku, bolesti po ortopedickom zákroku a pri akútnych vzplanutiach osteoartritídy, pri liečení Alzheimerovej choroby a pri chemoprevencii rakoviny hrubého čreva.

Na liečenie reumatickej artritídy sa môžu kompozície podľa predloženého vynálezu používať s dennou dávkou celecoxibu od približne 50 mg do približne 1 000 mg, výhodne od približne 100 mg do približne 600 mg, výhodnejšie od približne 150 mg do približne 500 mg a ešte výhodnejšie od približne 175 do približne 400, napríklad približne 200 mg. Denná dávka celecoxibu od približne 0,67 do približne 13,3 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodne od približne 1,33 do približne 8,00 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodnejšie od približne 2,00 do približne 6,67 mg/kg telesnej hmotnosti a ešte výhodnejšie od približne 2,33 do približne 5,33 mg/kg telesnej hmotnosti, napríklad približne

2,67 mg/kg telesnej hmotnosti, je všeobecne zodpovedajúca, ak sa podáva v kompozícii podľa predloženého vynálezu. Denná dávka sa môže podávať v jednej až štyroch dávkach, výhodne v jednej alebo dvoch dávkach za deň. Podávanie kompozície podľa predloženého vynálezu rýchlosťou jednej 100 mg jednotkovej dávky dvakrát denne je výhodné u väčšiny pacientov, ale pre niektorých pacientov môže byť priaznivé podávanie jednej 200 mg jednotkovej dávky alebo dvoch 100 mg jednotkových dávok dvakrát denne.

Na liečenie osteoartritídy sa môžu kompozície podľa predloženého vynálezu používať na dosiahnutie dennej dávky celecoxibu od približne 50 mg do približne 1000 mg, výhodne od približne 100 mg do približne 600 mg, výhodnejšie od približne 150 mg do približne 500 mg a ešte výhodnejšie od približne 175 do približne 400, napríklad približne 200 mg. Denná dávka celecoxibu od približne 0,67 do približne 13,3 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodne od približne 1,33 do približne 8,00 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodnejšie od približne 2,00 do približne 6,67 mg/kg telesnej hmotnosti a ešte výhodnejšie od približne 2,33 do približne 5,33 mg/kg telesnej hmotnosti, napríklad približne 2,67 mg/kg telesnej hmotnosti, je všeobecne vhodná, pokiaľ sa podáva v kompozícii podľa predloženého vynálezu. Denná dávka sa môže podávať v jednej až štyroch denných dávkach, výhodne v jednej alebo dvoch dávkach denne. Podávanie kompozícií podľa predloženého vynálezu rýchlosťou jednej 100 mg jednotkovej dávky dvakrát denne alebo jednej 200 mg jednotkovej dávky alebo dvoch 100 mg jednotkových dávok raz denne je výhodné.

Na liečenie Alzheimerovej choroby sa môžu kompozície podľa predloženého vynálezu používať na dosiahnutie dennej dávky celecoxibu od približne 50 mg do približne 1 000 mg, výhodne od približne 100 mg do približne 800 mg, výhodnejšie od približne 150 mg do približne 600 mg a ešte výhodnejšie od približne 175 do približne 400, napríklad približne 400 mg. Denná dávka od približne 0,67 do približne 13,3 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodne od približne 1,33 do približne 10,67 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodnejšie od približne 2,00 do približne 8,00 mg/kg telesnej hmotnosti a ešte výhodnejšie od približne 2,33 do približne 5,33 mg/kg telesnej hmotnosti, napríklad približne 5,33 mg/kg telesnej hmotnosti, je všeobecne vhodná, ak sa podáva v kompozícii podľa predloženého vynálezu. Denná dávka sa môže podávať v jednej až štyroch dávkach, výhodne v jednej alebo dvoch dávkach denne. Podávanie kompozície podľa predloženého vynálezu rýchlosťou jednej 200 mg jednotkovej dávky alebo dvoch 100 mg jednotkových dávok dvakrát denne je výhodné u väčšiny pacientov.

Na liečenie rakoviny sa môžu kompozície podľa predloženého vynálezu používať dosiahnutím dennej dávky celecoxibu od približne 50 mg do približne 1 000 mg, výhodne od približne 100 mg do približne 800 mg, výhodnejšie od približne 150 mg do približne 600 mg a ešte výhodnejšie od približne 175 do približne 400, napríklad približne 400 mg. Denná dávka od približne 0,67 do približne 13,3 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodne od približne 1,33 do približne 10,67 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodnejšie od približne 2,00 do približne 8,00 mg/kg telesnej hmotnosti a ešte výhodnejšie od približne 2,33 do približne 5,33 mg/kg telesnej hmotnosti, napríklad približne 5,33 mg/kg telesnej hmotnosti, je všeobecne vhodná, ak sa podáva v kompozícii podľa predloženého vynálezu. Denná dávka sa môže podávať v jednej až štyroch denných dávkach, výhodne v dvoch dávkach denne. Podávanie kompozície podľa predloženého vynálezu rýchlosťou jednej 200 mg jednotkovej dávky alebo dvoch 100 mg jednotkových dávok dvakrát denne je výhodné

hodné u väčšiny pacientov.

Všeobecne sa kompozície podľa predloženého vynálezu výhodne podávajú v dávke vhodnej na dosiahnutie strednej koncentrácie celecoxibu v krvnom sére aspoň približne 100 ng/ml u subjektu počas približne 24 hodín po podaní.

Zistilo sa, že farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu poskytujú terapeutický účinok ako inhibítory cyklooxygenázy-2 počas od približne 12 do približne 24 hodín po orálnom podaní. Výhodne kompozície poskytujú takýto terapeutický účinok po približne 24 hodín, čo umožňuje orálne podávanie raz denne.

Zatiaľ čo množstvo celecoxibu v nových kompozíciách podľa predloženého vynálezu je výhodne v uvedenom rozmedzí, kompozície sa môžu tiež používať na podávanie množstva celecoxibu, ktoré je mimo uvedené rozmedzie.

#### Príprava celecoxibu

Celecoxib používaný v nových farmaceutických kompozíciách podľa predloženého vynálezu sa môže pripraviť spôsobom, uvedeným v Talley a kol., U.S. patent 5,466,823 alebo v Zhi a kol., WO 96/37476.

#### Forma kompozície podľa predloženého vynálezu

Farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu obsahujú celecoxib v spojení s jedným alebo viacerými výhodne netoxickými, farmaceuticky prijateľnými nosičmi, excipientmi a adjuvans (v tejto príhláške vynálezu kolektívne nazývané „nosičové materiály“ alebo „excipienty“) vhodnými na orálne podávanie. Nosičové materiály musia byť prijateľné v tom zmysle, že sú zlučiteľné s ďalšími zložkami kompozície a nesmú byť škodlivé príjemcovi. Kompozície podľa predloženého vynálezu sa môžu pripraviť na podávanie ľubovoľnou vhodnou orálnou cestou voľbou vhodných nosičových materiálov a dávkovania celecoxibu účinného na indikované liečenie. V súlade s tým môžu byť použité nosičové materiály pevné alebo kvapalné a kompozícia výhodne obsahuje od približne 1 % hmotn. do približne 95 % hmotn., výhodne od približne 10 % hmotn. do približne 90 % hmotn., výhodnejšie od približne 25 % hmotn. do približne 85 % hmotn. a ešte výhodnejšie od približne 30 % hmotn. do približne 80 % hmotn. celecoxibu. Takáto farmaceutická kompozícia podľa predloženého vynálezu sa môže pripraviť ľubovoľným z dobre známych spôsobov, používaných vo farmácii, medzi iným zmiešaním zložiek.

Kompozície podľa predloženého vynálezu obsahujú požadované množstvo celecoxibu na jednotkovú dávku a môžu byť napríklad vo forme tabliet, piluliek, tvrdých alebo mäkkých kapsúl, pastiliek, toboliek, voľného prášku, granúl, suspenzie, elixíru alebo kvapaliny, alebo v ľubovoľnej inej forme, rozumne vhodnej na orálne podávanie. Takéto kompozície sa výhodne vyrábajú vo forme diskretných jednotkových dávok, ktorá každá obsahuje vopred určené množstvo celecoxibu, napríklad tablety alebo kapsuly. Tieto orálne dávkové formy môžu ďalej obsahovať napríklad pufrovacie činidlá. Tablety, pilulky a podobne môžu byť navyše pripravené ako potáhané alebo nepotáhané.

Kompozície podľa predloženého vynálezu vhodné na bukálné alebo sublinguálne podávanie zahŕňujú napríklad pastilky obsahujúce celecoxib v ochutenej báze ako je sacharóza a arabská guma alebo tragant a pastilky zahŕňujúce celecoxib v inertnej báze ako je želatína a glycerín alebo sacharóza a arabská guma.

Kvapalné dávkové formy na orálne podávanie zahŕňujú farmaceuticky prijateľné suspenzie, sirupy a elixíry, obsa-

hujúce inertné rozpúšťadla, zvyčajne používané vo farmácii, napríklad vodu. Takéto kompozície môžu tiež obsahovať napríklad zmáčadlá, emulzifikačné a suspenzné činidlá a sladiace, ochucujúce a parfumovacie činidlá.

Ako bolo uvedené skôr, kompozície podľa predloženého vynálezu sa môžu pripraviť ľubovoľným vhodným spôsobom používaným vo farmácii, ktorý zahŕňa krok spojenia celecoxibu a nosičového materiálu alebo nosičových materiálov. Všeobecne sa kompozície podľa predloženého vynálezu pripravujú rovnomerným a dôkladným zmiešaním celecoxibu s kvapalným alebo jemne deleným pevným nosičom alebo oboma a potom, ak sa to požaduje, uzatvorením alebo vytvarovaním produktu. Napríklad tablety sa môžu pripraviť lisovaním alebo odlievaním prášku alebo granúl zlučieniny spolu s jedným alebo viacerými excipientmi. Lisované tablety sa môžu pripraviť lisovaním vo vhodnom stroji sypkej kompozície, napríklad prášku, alebo granúl, zahŕňujúce celecoxib prípadne miešaný s jedným alebo viacerými väzbovými činidlami, jedným alebo viacerými mazadlami, jedným alebo viacerými inertnými rozpúšťadlami, jedným alebo viacerými zmáčadlami a/alebo jedným alebo viacerými disperznými činidlami. Odlievané tablety sa môžu vytvoriť odlievaním vo vhodnom stroji, práškové zlučieniny navlhčené inertným kvapalným rozpúšťadlom.

#### Nosičové materiály alebo excipienty

Ako bolo uvedené skôr, farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu obsahujú celecoxib v terapeuticky alebo profylakticky účinnom množstve na jednotkovú dávku v kombinácii s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičovými materiálmi, vhodnými na orálne podávanie. Kompozície podľa predloženého vynálezu výhodne obsahujú celecoxib v požadovanom množstve, zmiešaný s jedným alebo viacerými nosičovými materiálmi, zvolenými zo súboru, zahŕňujúceho farmaceuticky prijateľné rozpúšťadlá, dezintegranty, väzbové činidlá, adhezíva, sladidlá, mazadlá a činidlá proti priľnavosti. Výhodnejšie sú takéto kompozície tabletované alebo enkapsulované kvôli ľahkému podávaniu vo forme kapsúl alebo tabliet kvôli okamžitému uvoľňovaniu.

Voľbou a kombináciami nosičových materiálov použitých vo farmaceutických kompozíciách podľa predloženého vynálezu sa môžu získať kompozície, majúce zlepšené vlastnosti v zmysle, medzi inými vlastnosťami, účinnosti, biologickej dostupnosti, časy clearancie, stability, zlučiteľnosti celecoxibu a nosičových materiálov, bezpečnosti, priebehu rozpúšťania a dezintegrácie a/alebo ďalších farmaceutických, chemických a/alebo fyzikálnych vlastností. Nosičové materiály sú výhodne rozpustné vo vode alebo dispergovateľné vo vode a majú zmáčacie vlastnosti, ktoré vyvažujú nízku rozpustnosť vo vode a hydrofobnosť celecoxibu. Ak je kompozícia pripravená vo forme tablety, kombinácia nosičových materiálov, zvolených na prípravu, môže vytvoriť tablety, ktoré majú zlepšené vlastnosti, medzi iným priebeh rozpúšťania a priebeh dezintegrácie, tvrdosť, odolnosť proti rozdrveniu a/alebo drobivosť.

#### Rozpúšťadlá

Farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu prípadne zahŕňujú ako nosičový materiál jedno alebo viacero farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel. Vhodné rozpúšťadlá zahŕňujú, buď jednotlivito alebo v kombinácii, laktózu USP, bezvodú laktózu USP, sprejovo sušenú laktózu USP, škrob USP, priamo komprimovateľný škrob, manitol USP, sorbitol, monohydrát dextrózy, mikrokrystalickú celulózu NF, dibázičný dihydrát fosforečnanu vápenatého



AT, rozpúšťadlá na báze sacharózy, cukrářský cukor, monobázický monohydrát síranu vápenatého, dihydrát síranu vápenatého NF, granulovaný trihydrát laktátu vápenatého NF, dextráty, NF (napríklad Emdex); Celutab, dextrózu (napríklad Cerelese), inozitol, hydrolyzované pevné látky cereálneho pôvodu ako sú Maltrons a Mor-Rex, amylozu, Rexcel, práškovú celulózu (napríklad Elcema), uhličitán vápenatý, glycin, bentonit, polyvinylpyrolidón a podobne. Takéto rozpúšťadlá, ak sú prítomné, predstavujú celkovo od približne 5 % hmotn. do približne 99 % hmotn., výhodne od približne 10 % hmotn. do 85 % hmotn. a výhodnejšie od približne 20 % hmotn. do približne 80 % hmotn. celkovej hmotnosti kompozície. Zvolené rozpúšťadlo alebo rozpúšťadlá majú výhodne vhodné vlastnosti vzťahujúce sa k sypkosti alebo tekutosti a pokiaľ sa požadujú tablety, potom i komprimovateľnosť.

Laktóza a mikrokryštalická celulóza, buď jednotlivu, alebo v kombinácii, sú vhodné rozpúšťadlá. Obe tieto rozpúšťadlá sú chemicky zlučiteľné s celecoxibom. Použitie extragranulárnej mikrokryštalickej celulózy (t. j. mikrokryštalickej celulózy, pridanej do za vlhka granulovanej kompozície po kroku sušenia) môže viesť k zlepšeniu tvrdosti (pre tablety) a/alebo času dezintegrácie. Laktóza, najmä monohydrát laktózy, je obzvlášť výhodná. Laktóza typicky poskytuje farmaceutické kompozície, ktoré majú vhodnú rýchlosť uvoľňovania celecoxibu, stabilitu, prekompresnú sypkosť a/alebo vlastnosť súvisiacu so sušením, a to pri relatívne nízkej cene rozpúšťadla. Poskytujú substráty s vysokou hustotou, ktoré pomáhajú zahusťovaniu počas granulácie (ak sa použije granulácia za mokra), a preto zlepšujú sypkosť zmesi.

#### Dezintegranty

Farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu prípadne obsahujú jeden alebo viacero farmaceuticky prijateľných dezintegrantov ako nosičový materiál, najmä pre tabletové prípravky. Vhodné dezintegranty zahŕňujú, buď jednotlivu, alebo v kombinácii, škroby, sodný glykolát škrobu, sly (ako je Veegum HV), celulózy (ako je čistená celulóza, metylcelulóza, sodná karboxymetylcelulóza a karboxymetylcelulóza), algináty, predželatínované kukuričné škroby (ako sú National 1551 a National 1550), krosopovidón USP NF, a gummy (ako je agar, guar, rohovníkové bôby (svätójánsky chlieb), karaya, pektín a tragant). Dezintegranty sa môžu pridať v ľubovoľnom vhodnom kroku prípravy farmaceutickej kompozície, obzvlášť pred granuláciou alebo počas mazacieho kroku pred lisovaním. Takéto dezintegranty, ak sú prítomné, predstavujú celkovo od približne 0,2 % do približne 30 %, výhodne od približne 0,2 % do približne 10 % a výhodnejšie od približne 0,2 % do približne 5 % celkovej hmotnosti kompozície.

Sodná soľ kroskarmelózy (karboxymetylcelulózy) je výhodný dezintegrant na dezintegráciu tabliet alebo kapsúl a pokiaľ je, výhodne predstavuje od približne 0,2 % do približne 10 %, výhodnejšie od približne 0,2 % do približne 6 % a ešte výhodnejšie od približne 0,2 % do približne 5 % celkovej hmotnosti kompozície. Sodná soľ kroskarmelózy prepožičiava kompozíciám podľa predloženého vynálezu výborné intragranulárne dezintegračné vlastnosti.

#### Väzbové činidlá a adhezíva

Farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu prípadne zahŕňujú jeden alebo viacero farmaceuticky prijateľných väzbových činidiel alebo adhezív ako nosičový materiál, najmä pre tabletové prípravky. Takéto väzbové činidlá a adhezíva výhodne dodávajú tabletovanému prášku dostatočnú súdržnosť, čo umožňuje normálne operácie pri

spracovaní ako sú tvarovanie, mazanie, stláčanie a balenie, ale stále ešte umožňujú dezintegráciu tabliet a absorpciu kompozície po strávení. Vhodné väzbové činidlá a adhezíva zahŕňujú, buď jednotlivu, alebo v kompozícii, arabskú gumu, tragant, sacharózu, želatínu, glukózu, škrob, celulózové materiály ako je neobmedzujúcim spôsobom metylcelulóza a sodná karboxymetylcelulóza (napríklad Tylose), kyselina algínová a soli kyseliny algínovej, horečnatohlinité kremičitany, polyetylén glykol, guarová guma, polysacharidové kyseliny, bentonity, polyvinylpyrolidón, polymetakryláty, hydroxypropylmetylcelulózu (HPMC), hydroxypropylcelulózu (Klucel), etylcelulózu (Ethocel), predželatínovaný škrob (ako je National 1511 a Starch 1500). Takéto väzbové činidlá a/alebo adhezíva, ak sú prítomné, predstavujú celkovo od približne 0,5 % do približne 25 %, výhodne od približne 0,75 % do približne 15 % a výhodnejšie od približne 1 % do približne 10 % celkovej hmotnosti kompozície.

Polyvinylpyrolidón je výhodné väzbové činidlo používané na to, aby dodalo súdržnosť práškovej zmesi celecoxibu a ďalších excipientov kvôli granulácii celecoxibového prípravku. Polyvinylpyrolidón, ak je prítomný, výhodne predstavuje od približne 0,5 % do približne 10 %, výhodnejšie od približne 0,5 % do približne 7 % a ešte výhodnejšie od približne 0,5 % do približne 5 % celkovej hmotnosti kompozície.

Môžu sa použiť viskozity polyvinylpyrolidónu až do približne 20 cPs, hoci viskozity od približne 6 cPs alebo nižšie sú výhodné, obzvlášť približne 3 cPs alebo menej. Polyvinylpyrolidón dodáva práškovej zmesi súdržnosť a uľahčuje nutnú väzbu na vytváranie granúl počas granulácie za mokra. Navyše sa zistilo, že kompozície podľa predloženého vynálezu zahŕňujúce polyvinylpyrolidón, obzvlášť kompozície pripravené granuláciou za mokra, majú zlepšenú biologickú dostupnosť v porovnaní s inými kompozíciami.

#### Zmäčadlá

Celecoxib je silne nerozpustný vo vodnom roztoku. V súlade s tým farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu prípadne, ale výhodne zahŕňajú jedno alebo viacero farmaceuticky prijateľných zmáčadiel ako nosičový materiál. Takéto zmáčadlá sú výhodne zvolené tak, aby udržovali celecoxib v tesnom spojení s vodou, čo je podmienka, o ktorej sa predpokladá, že zlepšuje relatívnu biologickú dostupnosť farmaceutickej kompozície. Vhodné zmáčadlá zahŕňajú, buď jednotlivu, alebo v kombinácii, kyselinu olejovú, monostearát glycerylu, monooleát sorbitanu, monolaurát sorbitanu, tritanolaminoleát, polyoxyetylén monooleát sorbitanu, polyoxyetylén monolaurát sorbitanu, oleát sodný a laurylsulfát sodný. Sú výhodné zmáčadlá predstavujúce aniónové povrchovo aktívne činidlá. Takéto zmáčadlá, ak sú prítomné, predstavujú celkovo od približne 0,25 % do približne 15 %, výhodne od približne 0,4 % do približne 10 % a výhodnejšie od približne 0,5 % do približne 5 % celkovej hmotnosti kompozície.

Laurylsulfát sodný je výhodné zmáčadlo. Laurylsulfát sodný, pokiaľ je prítomný, predstavuje od približne 0,25 % do približne 7 %, výhodnejšie od približne 0,4 % do približne 6 % a ešte výhodnejšie od približne 0,5 do približne 5 % celkovej hmotnosti kompozície.

#### Mazadlá

Farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu prípadne zahŕňajú jeden alebo viacero farmaceuticky prijateľných mazadiel a/alebo činidiel podporujúcich klzkosť ako nosičový materiál. Vhodné mazadlá a/alebo či-

nidlá podporujúce klzkosť zahŕňajú, buď jednotlivo, alebo v kombinácii, glycerylbehapát (Compritol 888), stearan (horečnatý, vápenatý a sodný), kyselinu steárovú, hydrogenované rastlinné oleje (napríklad Sterotex), mastenec, vosky, Stearowet, kyselinu boritú, benzoát sodný, octan sodný, fumaran sodný, chlorid sodný, DL-leucín, polyetylén glykoly (napríklad Carbowax 4000 a Carbowax 6000), oleát sodný, laurylsulfát sodný a laurylsulfát horečnatý. Takéto mazadlá, pokiaľ sú prítomné, predstavujú od približne 0,1 % do približne 10 %, výhodne od približne 0,2 % do približne 8 % a výhodnejšie od približne 0,25 % do približne 5 % celkovej hmotnosti kompozície.

Stearan horečnatý je výhodné mazadlo používané napríklad na zníženie trenia medzi zariadením a granulovanou zmesou počas lisovania prípravku.

Ďalšie nosičové materiály (ako sú činidlá zamedzujúce priľnavosť, farbivá, ochucovadlá, sladidlá a konzervačné činidlá) sú známe vo farmaceutickom odbore a môžu sa použiť v kompozíciách podľa predloženého vynálezu. Napríklad oxid železitý sa môže pridať do kompozície kvôli vytvoreniu žltej farby.

#### Kapsuly a tablety

V jednom vyhotovení predloženého vynálezu je farmaceutická kompozícia vo forme jednotkových dávok vo forme kapsúl alebo tabliet a obsahuje celecoxib v požadovanom množstve a väzbové činidlo. Kompozícia výhodne ďalej zahŕňa jeden alebo viacero nosičových materiálov, zvolených zo súboru, zahŕňajúceho farmaceuticky prijateľné rozpúšťadlá, dezintegranty, väzbové činidlá, zmáčadlá a mazadlá. Výhodnejšia kompozícia obsahuje jeden alebo viacero nosičových materiálov, zvolených zo súboru, zahrnujúceho laktózu, laurylsulfát sodný, polyvinylpyrolidón, sodnú soľ kroskarmelózy, stearan horečnatý a mikrokryštalickú celulózu. Ešte výhodnejšie kompozícia zahŕňa monohydrát laktózy a sodnú soľ kroskarmelózy. Ešte výhodnejšie kompozícia ďalej zahŕňa jeden alebo viacero nosičových materiálov, ktorými sú laurylsulfát sodný, stearan horečnatý a mikrokryštalická celulóza.

V inom vyhotovení farmaceutická kompozícia obsahuje:

- a) od približne 1 do približne 95 % hmotnostných percent celecoxibu,
- b) od približne 5 do približne 99 hmotnostných percent farmaceuticky prijateľného rozpúšťadla,
- c) od približne 0,5 do približne 30 hmotnostných percent farmaceuticky prijateľného dezintegrantu a
- d) od približne 0,5 do približne 25 hmotnostných percent farmaceuticky prijateľného väzbového činidla.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:

- e) od približne 0,25 do približne 15 % hmotnostných percent farmaceuticky prijateľného zmáčadla a/alebo
- f) od približne 0,1 do približne 10 % hmotnostných percent farmaceuticky prijateľného mazadla.

Výraz „hmotnostné percento“, ako sa tu používa, znamená hmotnostné percento určenej zložky vzhľadom na celkovú hmotnosť všetkých zložiek danej kompozície.

V inom vyhotovení farmaceutická kompozícia obsahuje:

- a) od približne 1 do približne 95 hmotnostných percent celecoxibu,
- b) od približne 5 do približne 99 hmotnostných percent laktózy,
- c) od približne 2 do približne 6 hmotnostných percent sodnej soli kroskarmelózy a
- d) od približne 0,5 do približne 10 hmotnostných per-

cent polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:

- e) od približne 0,25 do približne 7 hmotnostných percent laurylsulfátu sodného,
- f) od približne 0,1 do približne 10 hmotnostných percent stearanu horečnatého a/alebo
- g) od približne 1 do približne 99 hmotnostných percent mikrokryštalickej celulózy.

V inom vyhotovení farmaceutická kompozícia obsahuje:

- a) od približne 80 do približne 220 mg celecoxibu,
- b) od približne 30 do približne 225 mg laktózy,
- c) od približne 0,5 do približne 25 mg sodnej soli kroskarmelózy a
- d) od približne 0,5 do približne 25 mg polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:

- e) od približne 0,5 do približne 25 mg laurylsulfátu sodného,
- f) od približne 0,2 do približne 10 mg stearanu horečnatého a/alebo
- g) od približne 1 mg do približne 10 mg mikrokryštalickej celulózy.

V inom vyhotovení farmaceutická kompozícia obsahuje:

- a) od približne 25 do približne 55 hmotnostných percent celecoxibu,
- b) od približne 5 do približne 85 hmotnostných percent laktózy,
- c) od približne 0,2 do približne 5 hmotnostných percent sodnej soli kroskarmelózy a
- d) od približne 0,5 do približne 7 hmotnostných percent polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:

- e) od približne 0,4 do približne 6 hmotnostných percent laurylsulfátu sodného,
- f) od približne 0,2 do približne 8 hmotnostných percent stearanu horečnatého a/alebo
- g) od približne 0,1 do približne 15 hmotnostných percent mikrokryštalickej celulózy.

Kompozícia podľa tohto vyhotovenia je výhodne vo forme kapsúl obsahujúcich jednotkovú dávku.

V inom vyhotovení farmaceutická kompozícia obsahuje:

- a) od približne 27 do približne 47 hmotnostných percent celecoxibu,
- b) od približne 45 do približne 65 hmotnostných percent laktózy,
- c) od približne 0,5 do približne 5 hmotnostných percent sodnej soli kroskarmelózy a
- d) od približne 0,5 do približne 5 hmotnostných percent polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:

- e) od približne 0,25 do približne 7 hmotnostných percent laurylsulfátu sodného a/alebo
- f) od približne 0,25 do približne 5 hmotnostných percent stearanu horečnatého.

Kompozícia podľa tohto vyhotovenia je výhodne vo forme kapsúl obsahujúcich jednotkovú dávku. V tomto vyhotovení farmaceutická kompozícia výhodne obsahuje:

- a) od približne 32 do približne 42 hmotnostných percent celecoxibu,

b) od približne 50 do približne 60 hmotnostných percent laktózy,

c) od približne 0,5 do približne 3 hmotnostných percent sodnej soli kroskarmelózy a

d) od približne 1 do približne 5 hmotnostných percent polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:

e) od približne 0,4 do približne 6 hmotnostných percent laurylsulfátu sodného a/alebo

f) od približne 0,5 do približne 3 hmotnostných percent stearanu horečnatého.

V tomto vyhotovení farmaceutická kompozícia výhodnejšie obsahuje:

a) od približne 35 do približne 39 hmotnostných percent celecoxibu,

b) od približne 54 do približne 57 hmotnostných percent laktózy,

c) od približne 0,5 do približne 1 hmotnostného percenta sodnej soli kroskarmelózy a

d) od približne 1,5 do približne 4,5 hmotnostných percent polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:

e) od približne 2 do približne 4 hmotnostných percent laurylsulfátu sodného a/alebo

f) od približne 0,5 do približne 1 hmotnostného percenta stearanu horečnatého.

V inom vyhotovení farmaceutická kompozícia obsahuje:

a) od približne 65 do približne 55 hmotnostných percent celecoxibu,

b) od približne 8 do približne 25 hmotnostných percent laktózy,

c) od približne 0,5 do približne 5 hmotnostných percent sodnej soli kroskarmelózy a

d) od približne 0,5 do približne 5 hmotnostných percent polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:

e) od približne 0,25 do približne 7 hmotnostných percent laurylsulfátu sodného a/alebo

f) od približne 0,25 do približne 5 hmotnostných percent stearanu horečnatého.

Kompozícia podľa tohto vyhotovenia je výhodne vo forme kapsúl obsahujúcich jednotkovú dávku. V tomto vyhotovení farmaceutická kompozícia výhodne obsahuje:

a) od približne 69 do približne 79 hmotnostných percent celecoxibu,

b) od približne 13,5 do približne 23,5 hmotnostných percent laktózy,

c) od približne 0,5 do približne 3 hmotnostných percent sodnej soli kroskarmelózy a

d) od približne 1 do približne 5 hmotnostných percent polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:

e) od približne 0,4 do približne 6 hmotnostných percent laurylsulfátu sodného a/alebo

f) od približne 0,5 do približne 3 hmotnostných percent stearanu horečnatého.

V tomto vyhotovení farmaceutická kompozícia výhodnejšie obsahuje:

a) od približne 72 do približne 76 hmotnostných percent celecoxibu,

b) od približne 16,5 do približne 20,5 hmotnostných percent laktózy,

c) od približne 0,5 do približne 2 hmotnostných percent sodnej soli kroskarmelózy a

d) od približne 1,5 do približne 4,5 hmotnostných percent polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:

e) od približne 2 do približne 4 hmotnostných percent laurylsulfátu sodného a/alebo

f) od približne 0,5 do približne 1 hmotnostného percenta stearanu horečnatého.

V inom vyhotovení farmaceutická kompozícia obsahuje:

a) od približne 30 do približne 50 hmotnostných percent celecoxibu,

b) od približne 30 do približne 50 hmotnostných percent laktózy,

c) od približne 0,5 do približne 6 hmotnostných percent sodnej soli kroskarmelózy a

d) od približne 0,5 do približne 5 hmotnostných percent polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:

e) od približne 1 do približne 20 hmotnostných percent mikrokryštalickej celulózy,

f) od približne 0,25 do približne 7 hmotnostných percent laurylsulfátu sodného a/alebo

g) od približne 0,25 do približne 5 hmotnostných percent stearanu horečnatého.

Kompozícia podľa tohto vyhotovenia je výhodne vo forme tabliet obsahujúcich jednotkovú dávku. V tomto vyhotovení farmaceutická kompozícia výhodne obsahuje:

a) od približne 35 do približne 45 hmotnostných percent celecoxibu,

b) od približne 35 do približne 45 hmotnostných percent laktózy,

c) od približne 1 do približne 5 hmotnostných percent sodnej soli kroskarmelózy a

d) od približne 1 do približne 5 hmotnostných percent polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:

e) od približne 5 do približne 15 hmotnostných percent mikrokryštalickej celulózy,

f) od približne 0,4 do približne 6 hmotnostných percent laurylsulfátu sodného a/alebo

g) od približne 0,5 do približne 3 hmotnostných percent stearanu horečnatého.

V tomto vyhotovení farmaceutická kompozícia výhodnejšie obsahuje:

a) od približne 38 do približne 42 hmotnostných percent celecoxibu,

b) od približne 38 do približne 42 hmotnostných percent laktózy,

c) od približne 1,5 do približne 4,5 hmotnostných percent sodnej soli kroskarmelózy a

d) od približne 1,5 do približne 4,5 hmotnostných percent polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:

e) od približne 8 do približne 11 hmotnostných percent mikrokryštalickej celulózy,

f) od približne 2 do približne 1 hmotnostného percenta laurylsulfátu sodného a/alebo

g) od približne 0,5 do približne 2 hmotnostných percent stearanu horečnatého.

V inom vyhotovení farmaceutická kompozícia obsahuje:  
 a) od približne 95 do približne 105 mg celecoxibu,  
 b) od približne 145 do približne 155 mg monohydrátu laktózy,  
 c) od približne 0,5 do približne 8 mg sodnej soli kroskarmelózy a  
 d) od približne 2 do približne 12 mg polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:

- e) od približne 3 do približne 13 mg laurylsulfátu sodného a/alebo
- f) od približne 0,5 do približne 8 mg stearanu horečnatého.

Kompozícia podľa tohto vyhotovenia je výhodne vo forme kapsúl obsahujúcich jednotkovú dávku. V tomto vyhotovení farmaceutická kompozícia výhodne obsahuje:

- a) od približne 98 do približne 102 mg celecoxibu,
- b) od približne 148 do približne 152 mg monohydrátu laktózy,
- c) od približne 1,5 do približne 4,5 mg sodnej soli kroskarmelózy a
- d) od približne 4,5 do približne 5,5 mg polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:  
 e) od približne 6 do približne 10 mg laurylsulfátu sodného a/alebo

- f) od približne 1 do približne 5 mg stearanu horečnatého.

V inom vyhotovení farmaceutická kompozícia obsahuje:  
 a) od približne 195 do približne 205 mg celecoxibu,  
 b) od približne 45 do približne 55 mg monohydrátu laktózy,  
 c) od približne 0,5 do približne 8 mg sodnej soli kroskarmelózy a  
 d) od približne 2 do približne 12 mg polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:  
 e) od približne 3 do približne 13 mg laurylsulfátu sodného a/alebo

- f) od približne 0,5 do približne 8 mg stearanu horečnatého.

Kompozícia podľa tohto vyhotovenia je výhodne vo forme kapsúl obsahujúcich jednotkovú dávku. V tomto vyhotovení farmaceutická kompozícia výhodne obsahuje:

- a) od približne 198 do približne 202 mg celecoxibu,
- b) od približne 48 do približne 52 mg monohydrátu laktózy,
- c) od približne 1,5 do približne 4,5 mg sodnej soli kroskarmelózy a
- d) od približne 4,5 do približne 8,5 mg polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:  
 e) od približne 6 do približne 10 mg laurylsulfátu sodného a/alebo

- f) od približne 1 do približne 5 mg stearanu horečnatého.

V inom vyhotovení farmaceutická kompozícia výhodne obsahuje:

- a) od približne 95 do približne 105 mg celecoxibu,
- b) od približne 92 do približne 112 mg monohydrátu laktózy,
- c) od približne 2 do približne 13 mg sodnej soli kros-

karmelózy a  
 d) od približne 1 do približne 11 mg polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:  
 e) od približne 20 do približne 30 mg mikrokryštalickej celulózy,

f) od približne 3 do približne 13 mg laurylsulfátu sodného a/alebo

- g) od približne 0,5 do približne 7 mg stearanu horečnatého.

Kompozícia podľa tohto vyhotovenia je výhodne vo forme tabliet obsahujúcich jednotkovú dávku. V tomto vyhotovení farmaceutická kompozícia výhodne obsahuje:

- a) od približne 98 do približne 102 mg celecoxibu,
- b) od približne 100 do približne 104 mg monohydrátu laktózy,
- c) od približne 5 do približne 10 mg sodnej soli kroskarmelózy a
- d) od približne 4 do približne 8,5 mg polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:  
 e) od približne 23 do približne 27 mg mikrokryštalickej celulózy,

f) od približne 5 do približne 10 mg laurylsulfátu sodného a/alebo

- g) od približne 0,5 do približne 4 mg stearanu horečnatého.

V inom vyhotovení farmaceutická kompozícia obsahuje:  
 a) od približne 195 do približne 205 mg celecoxibu,  
 b) od približne 199 do približne 209 mg monohydrátu laktózy,

c) od približne 10 do približne 20 mg sodnej soli kroskarmelózy a

- d) od približne 7,5 do približne 17,5 mg polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:  
 e) od približne 45 do približne 55 mg mikrokryštalickej celulózy,

f) od približne 10 do približne 20 mg laurylsulfátu sodného a/alebo

- g) od približne 0,5 do približne 9 mg stearanu horečnatého.

Kompozícia podľa tohto vyhotovenia je výhodne vo forme tabliet obsahujúcich jednotkovú dávku. V tomto vyhotovení farmaceutická kompozícia výhodne obsahuje:

- a) od približne 98 do približne 102 mg celecoxibu,
- b) od približne 202 do približne 206 mg monohydrátu laktózy,
- c) od približne 13 do približne 17 mg sodnej soli kroskarmelózy a
- d) od približne 10,5 do približne 14,5 mg polyvinylpyrolidónu.

Navyše táto farmaceutická kompozícia prípadne obsahuje:  
 e) od približne 48 do približne 52 mg mikrokryštalickej celulózy,

f) od približne 13 do približne 17 mg laurylsulfátu sodného a/alebo

- g) od približne 2 do približne 6 mg stearanu horečnatého.

Veľkosť častíc celecoxibu v kapsulách a tabletách

Zistilo sa, že zníženie veľkosti častíc celecoxibu môže zlepšiť biologickú dostupnosť celecoxibu, pokiaľ sa podáva orálne vo forme kapsúl alebo tabliet. V súlade s tým, D<sub>90</sub> veľkosti častíc celecoxibu je výhodne menej ako približne

200 µm, výhodnejšie menej ako približne 100 µm, ešte výhodnejšie menej ako približne 75 µm, ešte výhodnejšie menej ako približne 40 µm a najvýhodnejšie menej ako približne 25 µm. Napríklad, ako sa ilustruje v príklade 11, zníženie  $D_{90}$  veľkosti častíc východiskového celecoxibového materiálu z približne 60 µm na približne 30 µm môže zlepšiť biologickú dostupnosť kompozície. Okrem toho alebo alternatívne má celecoxib výhodne strednú veľkosť častíc v rozmedzí od približne 1 µm do približne 10 µm, výhodnejšie od približne 5 µm do približne 7 µm.

#### Granulačná sekundárna veľkosť častíc a sypkosť

Hoci farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu sa môžu pripraviť napríklad priamou enkapsuláciou alebo priamym lisovaním, pripravujú sa výhodne s využitím granulácie za mokra pred krokom enkapsulácie alebo lisovania. Granulácia za mokra, okrem ďalších účinkov, zahusťuje mletú kompozíciu, čo vedie k zlepšenej sypkosti, zlepšeným vlastnostiam pre lisovanie a ľahšiemu odmeriavaniu alebo odvažovaniu kompozícií pre enkapsuláciu alebo tabletovanie. Sekundárna veľkosť častíc vzniknutých granuláciou (t. j. veľkosť granúl) nie je celkom kritická, dôležité je, aby iba stredná veľkosť granúl bola výhodne taká, aby dovoľila ľahké zaobchádzanie a spracovanie, a v prípade tabliet, aby dovoľovala vytváranie priamo lisovateľnej zmesi, ktorá vytvára farmaceuticky prijateľné tablety.

Požadovaná sypná hustota granúl a ich hustota po zotrásení sú normálne od približne 0,3 g/ml do približne 1,0 g/ml.

#### Priebeh uvoľňovania kapsúl a tabliet

Kompozície vo forme kapsúl a tabliet podľa predloženého vynálezu sú výhodne kompozície na okamžité uvoľňovanie, ktoré uvoľňujú aspoň približne 50 % celecoxibu, merané *in vitro*, v priebehu 45 minút po zhltnutí. Výhodnejšie, kompozície uvoľňujú aspoň približne 60 % celecoxibu v priebehu 45 minút po zhltnutí. Ešte výhodnejšie kompozície uvoľňujú aspoň približne 75 % celecoxibu v priebehu približne 45 minút po zhltnutí.

Obzvlášť výhodné kompozície vo forme kapsúl a tabliet podľa predloženého vynálezu uvoľňujú aspoň približne 50 % celecoxibu v priebehu približne 15 minút po zhltnutí a/alebo aspoň približne 60 % celecoxibu v priebehu približne 30 minút po zhltnutí.

#### Priebeh dezintegrácie kapsúl a tabliet

Nosičové materiály kompozície vo forme kapsúl a tabliet na okamžité uvoľňovanie podľa predloženého vynálezu sú výhodne zvolené tak, aby zaručovali čas dezintegrácie menej ako približne 30 minút, výhodne približne 25 minút alebo menej, výhodnejšie približne 20 minút alebo menej a ešte výhodnejšie približne 15 minút alebo menej.

#### Tvrdosť

V prípade tabletových prípravkov je úplná zmes v množstve dostatočnom na vytvorenie rovnomernej dávky tabliet vystavená tabletovaniu v bežnom tabletovacom stroji na výrobu v produkčnom meradle s použitím normálneho lisovacieho tlaku (napríklad pôsobenie sily od približne 1 kN do približne 50 kN v typickej tabletovej forme). Môže sa použiť ľubovoľná tvrdosť tabliet, ktorá je vhodná na spracovanie, výrobu, skladovanie a hltanie. V prípade 100 mg tabliet je tvrdosť výhodne aspoň 4 kP, výhodnejšie aspoň približne 5 kP a ešte výhodnejšie aspoň približne 6 kP. V prípade 200 mg tabliet je tvrdosť výhodne aspoň 7 kP, výhodnejšie aspoň približne 9 kP a ešte výhodnejšie

aspoň približne 11 kP. Zmes by sa však nemala stláčať do takej miery, aby došlo k následným problémom s dosiahnutím hydratácie po vystavení žalúdočným tekutinám.

#### Drobnosť

V prípade tabletových prípravkov je drobnosť tabliet výhodne menšia ako približne 1,0 %, výhodnejšie menej ako 0,5 % a ešte výhodnejšie menej ako približne 0,5 % v štandardnom teste.

#### Spôsob liečenia

Predložený vynález sa tiež týka terapeutických spôsobov liečenia stavu alebo poruchy, pri ktorej sa indikuje liečenie inhibítorom cyklooxygenázy-2, pričom spôsob zahŕňa orálne podávanie farmaceutickej kompozície podľa predloženého vynálezu pacientovi, ktorý ho potrebuje. Dávkovací režim na prevenciu, dosiahnutie úľavy alebo zlepšenia stavu alebo poruchy výhodne zodpovedá dávke raz denne alebo dvakrát denne, ako sa diskutovalo skôr, ale môže sa modifikovať v súlade s radom faktorov. Tieto faktory zahŕňajú typ, vek, hmotnosť, pohlavie, diétu a lekárskeho stavu pacienta a povahu a závažnosť poruchy. Skutočne použitý režim sa preto môže meniť v širokých medziach a môže sa odchyľovať od výhodných dávkových režimov uvedených skôr.

Počiatkové liečenie pacienta trpiaceho na stav alebo poruchu, pri ktorých sa indikuje použitie inhibítora cyklooxygenázy-2, môže začať uvedenými dávkami. Liečenie všeobecne pokračuje tak dlho, ako je to nutné počas niekoľkých týždňov až niekoľkých mesiacov alebo rokov, kým stav alebo porucha neboli zvládnuté alebo eliminované. Pacienti podstupujúci liečenie kompozíciou podľa predloženého vynálezu môžu byť rutinne monitorovaní ľubovoľným zo spôsobov dobre známych v odbore kvôli určeniu účinnosti terapie. Priebežná analýza takýchto dát dovoľuje modifikáciu režimu liečenia tak, aby v každý časový okamih sa podávalo optimálne účinné množstvo celecoxibu a aby bolo tiež možné určiť čas trvania liečenia. Týmto spôsobom môže byť režim liečenia a/alebo dávkovací rozpis racionálne modifikovaný v priebehu liečenia tak, aby sa podávalo najmenšie množstvo celecoxibu, ktoré má uspokojivú účinnosť a aby podávanie pokračovalo len čas, ktorý je nutný na úspešnú liečbu stavu alebo poruchy.

#### Spôsob prípravy kompozícií celecoxibu

Predložený vynález sa tiež týka spôsobu prípravy farmaceutických kompozícií, zahrnujúcich celecoxib. Konkrétne sa predložený vynález týka spôsobov prípravy farmaceutických kompozícií zahrnujúcich celecoxib v časticovej forme. Ešte konkrétnejšie sa predložený vynález týka spôsobov prípravy kompozícií celecoxibu vo forme diskretných jednotkových dávok tabliet alebo kapsúl, v ktorých každá tableta alebo kapsula obsahuje množstvo celecoxibu dostatočné na dosiahnutie terapeutického účinku po približne 12 až 24 hodín. Každá jednotková dávka výhodne obsahuje napríklad od približne 100 mg do približne 200 mg celecoxibu. Podľa predloženého vynálezu sa môžu použiť spôsoby granulácie za mokra, granulácie za sucha alebo priame lisovanie alebo enkapsulácia na prípravu kompozícií vo forme tabliet alebo kapsúl podľa predloženého vynálezu.

Granulácia za mokra je vhodný spôsob prípravy farmaceutických kompozícií podľa predloženého vynálezu. V procese granulácie za mokra sa celecoxib (ak sa to požaduje, potom spolu s jedným alebo viacerými nosičovými materiálmi) najprv melie alebo mikronizuje na požadovanú veľkosť častíc. Hoci sa môžu používať rôzne bežné mlyny alebo drviče, nárazové mletie ako je mletie celecoxibu ča-

povým mlynom prináša zlepšenú rovnomernosť zmesi pri kompozícii v porovnaní s inými typmi mletia. Ochladenie celecoxibu, napríklad použitím kvapalného dusíka, môže byť v priebehu mletia nutné kvôli zabráneniu zahrievania celecoxibu na nežiaduce teploty. Ako sa diskutovalo skôr, zníženie  $D_{90}$  veľkosti častíc počas tohto kroku mletia na menej ako približne 200  $\mu\text{m}$ , výhodne menej ako približne 100  $\mu\text{m}$ , výhodnejšie menej ako približne 75  $\mu\text{m}$ , ešte výhodnejšie menej ako približne 40  $\mu\text{m}$  a najvýhodnejšie menej ako približne 25  $\mu\text{m}$  môže zvýšiť biologickú dostupnosť celecoxibu.

Mletý alebo mikronizovaný celecoxib sa potom mieša, napríklad vo vysokovýkonnom mixéri alebo granulátore, planétovom mixéri, dvojplášťovej miešačke alebo sigma mixéri, s jedným alebo viacerými nosičovými materiálmi, vrátane nosičových materiálov, ktoré boli mleté spoločne s celecoxibom, kvôli vytvoreniu suchej práškovej zmesi. Typicky sa liek v tomto kroku mieša s jedným alebo viacerými rozpúšťadlami, dezintegrantmi a/alebo väzbovými činidlami a prípadne s jedným alebo viacerými zmäčadlami, ale alternatívne môže byť všetok alebo časť jedného alebo viacerých nosičových materiálov pridaná v nasledujúcom kroku. Napríklad v tabletových prípravkoch, v ktorých je ako dezintegrant použitá sodná soľ kroskarmelózy, sa zistilo, že prídanie časti sodnej soli kroskarmelózy počas kroku miešania (čo poskytuje intragranulárnu sodnú soľ kroskarmelózy) a prídanie zvyšnej časti po kroku sušenia, ktorý sa diskutuje ďalej (čo poskytuje extragranulárnu sodnú soľ kroskarmelózy) môže zlepšiť dezintegráciu vyrobených tabliet. V tejto situácii výhodne od približne 60 % do približne 75 % sodnej soli kroskarmelózy sa pridáva intragranulárne a od približne 25 % do približne 40 % sodnej soli kroskarmelózy sa pridáva extragranulárne. Podobne sa zistilo pri tabletových prípravkoch, že prídanie mikrokryštalickej celulózy po kroku sušenia, opísanom ďalej (extragranulárna mikrokryštalická celulóza) môže zlepšiť komprimovateľnosť granúl a tvrdosť tabliet, pripravených z granúl.

Tento krok miešania v spôsobe prípravy výhodne zahŕňa miešanie celecoxibu, laktózy, polyvinylpyrolidónu a sodnej soli kroskarmelózy. Zistilo sa, že čas miešania iba tri minúty môže zaistiť suchú práškovú zmes, v ktorej dochádza k dostatočne rovnomernej distribúcii celecoxibu. Napríklad suché práškové zmesi používané na prípravu kapsúl s dávkou 100 mg (celkové množstvo miešaných látok 1 080 kg) a kapsúl s dávkou 200 mg (celkové množstvo miešaných látok 918 kg) malo koncentrácie celecoxibu majúce zmeranú hodnotu relatívnej štandardnej odchýlky 3,6 % alebo menej, resp. 1,1 % alebo menej.

Voda, výhodne purifikovaná voda, sa potom pridá do suchej práškovej zmesi a zmes sa mieša po dostatočný čas kvôli vytvoreniu vlhkej granulovanej zmesi. Výhodne sa použije zmäčadlo, ktoré sa výhodne najprv pridá do vody a mieša aspoň 15 minút, výhodne aspoň 20 minút, pred pridaním vody do suchej práškovej zmesi. Voda sa môže pridať do zmesi naraz, postupne v priebehu určitého času alebo v niekoľkých dávkach v priebehu určitého času. Voda sa výhodne pridáva postupne v priebehu určitého času. Alternatívne sa môže zmäčadlo pridať do suchej práškovej zmesi a voda sa potom môže pridať do výslednej zmesi.

Napríklad kvôli ilustrácii prípravy kapsúl s dávkou 100 mg (celková dávka 1080 kg) môže poskytovať vhodné výsledky rýchlosť pridávania vody od približne 5 do približne 25 kg/minúta, výhodne od približne 7 do približne 20 kg/minúta a ešte výhodnejšie od približne 8 do približne 18 kg/minúta. Je výhodne použiť dodatočný čas na miešanie po dokončení pridávania vody kvôli zaisteniu rovno-

merného rozdelenia vody v zmesi. Pri tomto príklade dávky poskytuje vhodné výsledky čas dodatočného miešania od približne 2 do približne 10 minút, výhodne od približne 3 do približne 9 minút a výhodnejšie od približne 3 do približne 7 minút. Vlhká granulovaná zmes tejto dávky výhodne obsahuje od približne 2 % hmotn. do približne 15 % hmotn., výhodnejšie od približne 4 % hmotn. do približne 12 % hmotn. a ešte výhodnejšie od približne 6 % hmotn. do približne 10 % hmotn. vody.

Napríklad kvôli ilustrácii prípravy kapsúl s dávkou 200 mg (celková dávka 918 kg) môže poskytovať vhodné výsledky rýchlosť pridávania vody od približne 5 do približne 25 kg/minúta, výhodne od približne 7 do približne 23 kg/minúta a ešte výhodnejšie od približne 8 do približne 21 kg/minúta. Je výhodné použiť dodatočný čas na miešanie po dokončení pridávania vody kvôli zaisteniu rovnomerného rozdelenia vody v zmesi. Pri tomto príklade dávky poskytuje vhodné výsledky čas dodatočného miešania od približne 2 do približne 15 minút, výhodne od približne 3 do približne 12 minút a výhodnejšie od približne 3 do približne 10 minút. Vlhká granulovaná zmes tejto dávky výhodne obsahuje od približne 2 % hmotn. do približne 15 % hmotn., výhodnejšie od približne 6 % hmotn. do približne 14 % hmotn. a ešte výhodnejšie od približne 8 % hmotn. do približne 13 % hmotn. vody.

Vlhká granulovaná zmes sa potom výhodne melie za vlhka, napríklad sietvým mlynom, kvôli vylúčeniu veľkých aglomerátov materiálu, ktoré sa vytvoria ako vedľajší produkt operácie granulácie za mokra. Pokiaľ by tieto aglomeráty neboli odstránené, predĺžili by následnú operáciu sušenia s fluidným lôžkom a zvýšili by odchýlky vzhľadom na vlhkosť zmesi. Pri ilustratívnych príkladoch kapsúl s dávkou 100 mg (celková dávka 1 080 kg) a kapsúl s dávkou 200 mg (celková dávka 918 kg) sa napríklad vhodná granulácia dosiahne použitím rýchlosti privádzania materiálu do približne 50 %, výhodne od približne 2 % až približne 30 % a ešte výhodnejšie približne od 5 % až približne 20 % maximálnej rýchlosti privádzania materiálu.

Vlhká granulovaná alebo vlhká mletá zmes sa potom suší, napríklad v peci alebo v sušičke s fluidným lôžkom, výhodne v sušičke s fluidným lôžkom, kvôli vytvoreniu suchých granúl. Ak sa to požaduje, vlhká granulovaná zmes sa môže pred sušením vytláčať alebo sferonizovať. V procese sušenia sa podmienky ako sú teplota vstupujúceho vzduchu a čas sušenia nastavujú na dosiahnutie požadovaného obsahu vlhkosti suchých granúl. Môže byť žiaduce kombinovať dva alebo viacero granulovacích sekcií pre tento krok sušenia a nasledujúce kroky spracovania materiálu.

V ilustračnom príklade kapsúl s dávkou 100 mg (celková dávka 1 080 kg) alebo kapsúl s dávkou 200 mg (celková dávka 918 kg), ktoré boli uvedené, môže byť teplota na vstupe nastavená na 60 °C, i keď možno použiť i iné teploty na vstupe, výhodne v rozmedzí od približne 50 °C do približne 70 °C. Rýchlosť prietoku vzduchu sa môže meniť v rozmedzí od približne 1 000 do približne 8 000 kubických stôp za minútu, výhodne približne od 2 000 do približne 7 000 kubických stôp za minútu a výhodnejšie od približne od 4 000 do približne 7 000 kubických stôp za minútu, s otvorom od približne 10 % do približne 90 %, výhodne od približne 20 % do približne 80 % a ešte výhodnejšie od približne 30 % do približne 70 %. Môže sa použiť naplnenie sušiacieho zariadenia od približne 35 % do približne 100 %, výhodne od približne 50 % do približne 100 % a ešte výhodnejšie od približne 90 % do približne 100 %. Stredný úbytok pri sušení suchých granúl pripravených za týchto podmienok je všeobecne od približ-

ne 0,1 % hmotn. do približne 2,0 % hmotn.

V nutnom rozsahu sa potom zníži veľkosť suchých granúl na veľkosť na lisovanie alebo enkapsuláciu. Môžu sa použiť bežné zariadenia na znižovanie veľkosti častíc ako sú kmitavé alebo nárazové mlyny (ako sú Fitzove mlyny). V ilustratívnom príklade kapsúl s dávkou 100 mg (celková dávka 1 080 kg) sa môže napríklad dosiahnuť vhodné zníženie veľkosti granúl použitím rýchlosti privádzania materiálu od približne 20 % do približne 70 %, výhodne od približne 30 % do približne 60 %, rýchlosti mletia od približne 20 % do približne 70 %, výhodne od približne 40 % do približne 60 %, a veľkosti triedenia od približne 0,020 palca (0,5 mm) do približne 0,070 palca (1,7 mm), výhodne od približne 0,028 palca (0,7 mm) do približne 0,040 palca (1,0 mm). V ilustratívnom príklade kapsúl s dávkou 200 mg (celková dávka 918 kg) sa môže napríklad dosiahnuť vhodné zníženie veľkosti granúl použitím rýchlosti privádzania materiálu od približne 10 % do približne 70 %, výhodne od približne 20 % do približne 60 %, rýchlosti mletia od približne 20 % do približne 60 %, výhodne približne od 30 % do približne 50 % a veľkosti triedenia od približne 0,020 palca (0,5 mm) do približne 0,080 palca (1,9 mm), výhodne od približne 0,028 palca (0,7 mm) do približne 0,063 palca (1,6 mm). Spozorovalo sa však, že menšie veľkosti triedenia ako sú 0,028 palca (0,7 mm) vedú k nižšiemu výkonu operácie. Väčšie veľkosti triedenia ako sú 0,063 palca (1,6 mm) vedú k zvýšenému výskytu granúl s veľkosťou väčšou ako 850  $\mu$ m. Zdá sa, že veľkosti triedenia okolo približne 0,040 palca (1,0 mm) bránia prílišnému výskytu granúl s veľkosťou väčšou ako 850  $\mu$ m bez toho, aby významnejšie znižovali výkon operácie.

Zmeny parametrov granulácie za mokra a mletie za mokra, diskutované skôr, sa môžu použiť na úpravu rozdelenia veľkosti granúl. Napríklad malý pokles veľkosti granúl sa pozoruje, ak čas miešania narastie pri zmesiach obsahujúcich nižšie množstvo vody. Predpokladá sa, že pokiaľ koncentrácia vody je príliš nízka na úplnú aktiváciu použitého väzbového činidla, kohezívne sily medzi primárnymi časticami vnútri granúl nie sú dostatočné na to, aby granuly vydržali pôsobenie strihových síl spôsobených nožmi mixéra a namiesto rastu dochádza k poklesu veľkosti granúl. Na druhej strane zvýšenie množstva vody, ktorým sa dosiahne plná aktivácia väzbového činidla, dovoľuje, aby kohezívne sily medzi primárnymi časticami spôsobili, že granuly odolávajú pôsobeniu strihových síl spôsobených nožmi mixéra a dochádza ku granulácii namiesto poklesu, čo vedie k zvýšenému času miešania a/alebo rýchlosti privádzania vody. Odchýlky veľkosti triedenia pri mletí za vlhka majú tendenciu mať väčší vplyv na veľkosť granúl ako odchýlky rýchlosti privádzania materiálu a/alebo rýchlosti mletia.

Suché granuly sa potom umiestnia do vhodnej miešačky, ako je dvojplášťová miešačka a prípadne sa pridá mazadlo (ako je stearan horečnatý) a ľubovoľné ďalšie nosičové materiály (ako je extragranulárna mikrokryštalická celulóza a/alebo extragranulárna sodná soľ kroskarmelózy pri istých tabletových prípravkoch) kvôli vytvoreniu konečnej zmesi. Čas miešania závisí čiastočne od použitého zariadenia. V prípade kapsúl s dávkou 100 mg a kapsúl s dávkou 200 mg (celková dávka 1 080 kg, resp. 918 kg), o ktorých sa diskutovalo, poskytujú časy miešania aspoň približne 5 minút pri naplní zariadenia od približne 15 % do približne 60 % a rotačné rýchlosti zariadenia aspoň približne 10 otáčok za minútu zmesový materiál, ktorý bol extrémne uniformný vzhľadom na koncentráciu celecoxibu. Relatívna stredná odchýlka meraná pre vzorky jednotkovej dávkovej zmesi bola 3,9 % alebo menej, resp. 2,2 % alebo

menej pre kapsuly s dávkou 100 mg, resp. 200 mg. Pokiaľ rozpúšťadlo zahmovalo mikrokryštalickú celulózu, zistilo sa, že pridanie časti mikrokryštalickej celulózy počas tohto kroku zvyšovalo komprimovateľnosť granúl a tvrdosť tabliet. Okrem toho sa pozorovalo, že zvýšenie množstva stearanu horečnatého nad približne 1 % až približne 2 % znižovalo tvrdosť tabliet a zvyšovalo drobivosť a čas rozpúšťania.

Táto konečná zmes sa potom plní do kapsúl (alebo, ak sa pripravujú tablety, sa lisuje na tablety požadovanej hmotnosti a tvrdosti použitím nástrojov s vhodnou veľkosťou).

Môžu sa použiť bežné techniky lisovania a enkapsulácie, ktoré sú dobre známe odborníkom v odbore. Vhodné výsledky sa tiež dosiahnu pre kapsuly využitím výšky v rozmedzí od približne 20 mm do približne 60 mm, kompaktifikáciou v rozmedzí od približne 0 do približne 5 mm a výkonom od približne 60 000 kapsúl za hodinu do približne 130 000 kapsúl za hodinu. Pozorovalo sa, že kontrola hmotnosti dávky klesá:

- i) buď s pomalou rýchlosťou a vysokým stlačením, alebo
- ii) vysokou rýchlosťou s vysokou výškou.

V súlade s tým sa kombinácie týchto parametrov výhodne starostlivo kontrolujú. Tiež sa zistilo, že vytváranie zhlukov sa môže minimalizovať alebo odstrániť použitím najnižšieho stanovenia kompaktifikácie, pri ktorom sa môže udržiavať kontrola hmotnosti kapsúl. Ak sa požadujú poťahované tablety, môžu sa použiť bežné techniky poťahovania, dobre známe odborníkom v odbore.

Táto kombinácia jednotkových operácií produkuje granuly, ktoré sú rovnomerné vzhľadom na obsah celecoxibu na úrovni jednotkových dávok, ktoré ľahko dezintegrujú, ktoré sú dostatočne sypké na to, aby odchýlky hmotnosti bolo možné ľahko kontrolovať v priebehu plnenia kapsúl alebo tabletovania a ktoré majú dostatočnú sypnú hustotu, aby dávka sa mohla spracovať na zvolenom zariadení a aby jednotlivé dávky vhodne zodpovedali špecifikovaným kapsulám alebo tabletovým formám.

#### Použitie pri príprave liekov

Predložený vynález sa tiež týka použitia kompozícií podľa predloženého vynálezu na prípravu liekov na liečenie a/alebo profylaxiu cyklooxygenázou-2 mediovaných stavov a porúch.

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady ilustrujú predmety predloženého vynálezu, ale nepodávajú sa ako ich obmedzenie. Experimentálne procedúry použité na získanie nižšie uvedených dát budú detailnejšie preberané v ďalšom texte. Symboly a konvencie, ktoré sú v týchto príkladoch použité, sú v súlade so symbolmi a konvenciami, ktoré sa používajú v súčasnej farmaceutickej literatúre. Ak nie je uvedené inak,

- i) všetky percentá uvádzané v týchto príkladoch sú hmotnostné percentá, vzťahujúce sa k celkovej hmotnosti kompozície,
- ii) celková hmotnosť kompozície v prípade kapsúl je celková hmotnosť náplne kapsúl a nezahrňuje hmotnosť použitej kapsuly a
- iii) poťahované tablety sú pokryté bežným poťahovým materiálom ako je Opadry White YS-1-18027A a hmotnosť frakcie, predstavovanej poťahovým materiálom, je približne 3 % celkovej hmotnosti poťahovaných tabliet.

#### Príklad 1

Kapsula s dávkou 100 mg

Boli pripravené kapsuly s nasledujúcim zložením:

Tabuľka 1

Zložka	Hmotnostný pomer (%)	Množstvo (mg)
Celecoxib	37,04	100
Monohydrát laktózy (NF, Ph Eur)	55,46	149,75
Laurylsulfát sodný (NF, Ph Eur)	3	8,1
Povidón (K29-32 USP)	2,5	6,75
Sodná soľ kroskarmelózy (NF, Ph Eur)	1	2,7
Stearan horečnatý (NF, Ph Eur)	1	2,7
Celková hmotnosť náplne kapsuly	100	270

Uvedená jednotková dávka kompozície bola vložená do tvrdej želatínovej kapsuly (bielej nepriehľadnej, veľkosť #2) zahŕňajúcej oxid titaničitý (USP), želatínu (NF) a modré farbivo (SB-6018).

Monohydrát laktózy použitý v každom z príkladov je komerčne dostupný od spoločnosti Formost Farms, Baraboo, Wisconsin. Ac-Di-Sol zmes sodnej soli kroskarmelózy použitá v každom z príkladov je komerčne dostupná od spoločnosti FMC Corporation, Chicago, Illinois. Laurylsulfát sodný použitý v každom z príkladov je komerčne dostupný od spoločnosti Henkel Corporation, Cincinnati, Ohio. Povidón (polyvinylpyrolidón) použitý v každom z príkladov je komerčne dostupný od spoločnosti International Speciality Products. Stearan horečnatý použitý v každom z príkladov je komerčne dostupný od spoločnosti Mallinckrodt Inc., St. Louis, Missouri. Opadry White YS-1-18027A, použitý na prípravu potáhaných tabliet opísaných v príkladoch tejto prihlášky vynálezu je na použitie pripravený potáhavací prípravok, komerčne dostupný od spoločnosti Colorcon, West Point, Pennsylvania.

Dávky v kapsulách s ťubovoľnou požadovanou hodnotou od 25 mg do 225 mg sa môžu upraviť voľbou množstva celecoxibu a zodpovedajúcim znížením alebo zvýšením množstva laktózy, ako je to nutné na dosiahnutie celkovej hmotnosti 270 mg.

## Príklad 2

Kapsula s dávkou 200 mg

Boli pripravené kapsuly s nasledujúcim zložením:

Tabuľka 2

Zložka	Hmotnostný pomer (%)	Množstvo (mg)
Celecoxib	74,07	200
Monohydrát laktózy (NF, Ph Eur)	18,43	49,75
Laurylsulfát sodný (NF, Ph Eur)	3	8,10
Povidón (K29-32 USP)	2,5	6,75
Sodná soľ kroskarmelózy	1	2,7
Stearan horečnatý (NF, Ph Eur)	1	2,7
Celková hmotnosť náplne kapsuly	100	270

Uvedená jednotková dávka kompozície bola vložená do tvrdej želatínovej kapsuly (bielej nepriehľadnej, veľkosť #2) zahŕňajúcej oxid titaničitý (USP), želatínu (NF) a mod-

ré farbivo (SB-6018).

## Príklad 3

Tableta s dávkou 100 mg

Boli pripravené tablety nasledujúceho zloženia:

Tabuľka 3

Zložka	Množstvo/ tableta (mg)	Hmotnostný pomer (%)	Množstvo/ dávka (kg)
Celecoxib	100	40	6,40
Monohydrát laktózy (NF)	101,88	40,75	6,52
Laurylsulfát sodný (NF)	7,5	3	0,48
Povidón (K29/32, USP)	6,25	2,5	0,40
Sodná soľ kroskarmelózy (typ A, N1)	7,5	3	0,48
Mikrokryštalická celulóza (Avicel PH-102, NF)	25	10	1,60
Stearan horečnatý (NF)	1,88	0,75	0,12
Celkovo	250,01	100	16
Opadry White YS-1-18027A	7,50		

Pripravené tablety boli modifikované tablety oválneho tvaru s veľkosťou 0,210 palca x 0,465 palca (5,0 mm x x 11,2 mm).

Mikrokryštalická celulóza typu Avicel sa použila na prípravu tabliet podľa príkladov 3 a 4 a je komerčne dostupná od spoločnosti FMC Corporation, Philadelphia, Pennsylvania.

Veľkosť dávky v tablete v rozmedzí od 25 mg do 225 mg sa môže upraviť zvýšením alebo znížením množstva celecoxibu a každého z uvedených nosičových materiálov tak, aby sa dodržali hmotnostné pomery v uvedených príkladoch.

## Príklad 4

Tableta s dávkou 200 mg

Boli pripravené tablety nasledujúceho zloženia:

Tabuľka 4

Zložka	Množstvo/ tableta (mg)	Hmotnostný pomer (%)	Množstvo/ dávka (kg)
Celecoxib	200	40	6,40
Monohydrát laktózy (NF)	203,75	40,75	6,52
Laurylsulfát sodný (NF)	15	3	0,48
Povidón (K29/32, USP)	12,5	2,5	0,40
Sodná soľ kroskarmelózy (Avicel PH-102, NF)	15	3	0,48
Mikrokryštalická celulóza (typ A, NF)	50	10	1,60
Stearan horečnatý (NF)	3,75	0,75	0,12
Celkovo	500	100	16
Opadry White YS-1-18027A	15,0		

Pripravené tablety boli modifikované tablety v tvare kapsúl s rozmermi 0,275 palca x 0,496 palca (6,6 mm x x 11,9 mm).

## Príklad 5

Testy dezintegrácie

Tablety boli pripravené rovnakým spôsobom ako v príkladoch 3 a 4, ale nechali sa nepotiahnuté. Šesť identických tabliet bolo oddelene umiestnených do jednej zo šiestich skúmaviek, ktoré mali dezintegračný košík s dnom z drôtovej sieťky. Vodný kúpeľ bol vopred zahriaty na



37 °C ± 2 °C a udržiavaný pri tejto teplote po celý čas trvania dezintegračného testu. Do vodného kúpeľa sa vložila 1 000 ml kadička. Kadička bola naplnená dostatočným množstvom vody, aby sa zaistilo, že drôtená sieťka v skúmavke zostala v priebehu vykonávania testu aspoň 2,5 cm pod hladinou vody. Dezintegračný košík sa vložil do vody a opakovane sa s ním pohybovalo hore a dole, kým nebol test skončený, zatiaľ čo drôtená sieťka v skúmavke sa udržiavala aspoň 2,5 cm pod hladinou vody. Čas dezintegrácie pre každú tabletu bol čas meraný od okamihu vloženia košíka, za ktorý celkom posledná časť tablety prešla sieťkou na dne skúmavky. Stredné hodnoty pre nepokryvané tablety podľa príkladov 3 a 4 sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5

Tableta	Čas dezintegrácie
Príklad 3: tableta s dávkou 100 mg (nepoťahovaná)	4 minúty 35 sekúnd
Príklad 4: tableta s dávkou 200 mg (nepoťahovaná)	7 minút 40 sekúnd

## Príklad 6

## Testy rozpúšťania

Použilo sa zariadenie pre USP spôsob 2 (s lopatkami) kvôli určeniu rýchlosti rozpúšťania kapsúl podľa príkladov 1 a 2 a tabliet podľa príkladov 3 a 4, ktoré boli na účely týchto testov nechané nepoťahované. Ako kvapalina na rozpúšťanie sa použil roztok 1 % laurylsulfátu sodného/0,04 M Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (pH = 12), 1 000 ml. Roztok sa udržiaval pri teplote 37 °C ± 5 °C a miešal počas testu rýchlosťou 50 otáčok za minútu. Testovalo sa dvanásť identických tabliet alebo kapsúl. 12 tabliet alebo kapsúl sa oddelene umiestnilo do jednej z 12 štandardných nádob na rozpúšťanie a po 15, 30, 45 a 60 minútach neskôr sa z každej nádoby odobral 5 ml roztoku. Vzorka z každej nádoby sa filtrovala a merala sa absorpcia vzorky (UV spektrofotometer, 2 mm kremenná bunka, 243 nm alebo vlnová dĺžka UV maxima, prázdny, rozpúšťacie médium). Percento rozpúšťania sa vypočítalo na základe zmeranej absorpcie. Stredné výsledky testov rozpúšťania sú uvedené v tabuľke 6. Stojí za povšimnutie, že rozpustnosť pri zvýšenom pH za týchto testovacích podmienok nie je indikatívna pre rozpustnosť v gastrointestinálnom trakte.

Tabuľka 6

Kompozícia	% rozpúšťania			
	15 minút	30 minút	45 minút	60 minút
Príklad 1: 100 mg kapsula	89	99	100	100
Príklad 2: 200 mg kapsula	55	82	89	92
Príklad 3: 100 mg tableta	81	93	94	95
Príklad 4: 200 mg tableta	60	96	98	98

## Príklad 7

## Analýza veľkosti častíc

Tabuľka 7A ukazuje výsledky analýzy triedenia veľkosti častíc farmaceutických kompozícií granulovaných za mokra z príkladov 1, resp. 2 pred enkapsuláciou. „Percento zadržané na sítie“ znamená hmotnostné percento celkovej dávky, ktoré má veľkosť častíc väčšiu ako je uvedená veľkosť sítia.

Tabuľka 7A

Veľkosť sítia (µm)	Percento zadržané na sítie			
	Príklad 1: 100 mg kapsula		Príklad 2: 200 mg kapsuly	
	Spodná hranica	Horná hranica	Spodná hranica	Horná hranica
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

Tabuľka 7B ukazuje výsledky analýzy triedenia veľkosti častíc farmaceutických kompozícií granulovaných za mokra z príkladov 3, resp. 4 pred lisovaním na tablety. „Percento dávky“ znamená hmotnostné percento celkovej hmotnosti dávky, ktoré má veľkosť častice medzi uvedenou veľkosťou sítia a uvedenou nasledujúcou menšou veľkosťou sítia. „Kumulatívne percento dávky“ znamená hmotnostné percento celkovej hmotnosti dávky, ktoré má veľkosť častice väčšiu ako uvedená veľkosť sítia.

Tabuľka 7B

Veľkosť sítia (µm)	Príklad 3: 100 mg tableta		Príklad 4: 200 mg tableta	
	Percento dávky	Kumulatívne percento dávky	Percento dávky	Kumulatívne percento dávky
840 (sítie 20 mesh)	1	1	0,79	0,79
420 (sítie 40 mesh)	24,6	25,6	24,85	25,64
250 (sítie 60 mesh)	18,4	44	19,13	44,77
177 (sítie 80 mesh)	9,6	53,6	11,05	55,82
149 (sítie 100 mesh)	6,6	60,2	6,9	62,72
105 (sítie 140 mesh)	11,6	71,8	11,44	74,16
74 (sítie 200 mesh)	8,8	80,6	8,28	82,45
Jemnejšie	19,4	100	17,55	100

## Príklad 8

## Analýza sypnej hustoty

Tabuľka 8 ukazuje výsledky analýzy za mokra granulovaných farmaceutických kompozícií podľa príkladov 1, 2, 3 a 4 pred enkapsuláciou alebo lisovaním na tablety.

Tabuľka 8

Kompozícia	Sypná hustota (g/ml)	Hustota po zotretaní (g/ml)	Strata sušením (%)
Príklad 1: 100 mg kapsula	0,77	1,02	0,6
Príklad 2: 200 mg kapsula	0,61	0,96	0,5
Príklad 3: 100 mg tableta	0,73	0,87	1,37
Príklad 4: 200 mg tableta	0,72	0,86	1,4

## Príklad 9

## Program analýzy tabliet

Tabuľka 9 ukazuje výsledky programu analýzy tabliet (tablet analysis program - „TAP analysis“,) pre vzorky 10 tabliet, ktoré majú zloženie tabliet z príkladov 3 a 4.

Tabuľka 9

Tableta	Priemerná hmotnosť (mg)	Priemerná hrúbka (mm)	Tvrdosť (kP)
Príklad 3: 100 mg tableta	248	3,85	8,2
Príklad 4: 200 mg tableta	500	5,22	14,6

## Príklad 10

## Test drobitosti

Tablety s celkovou hmotnosťou 12 g boli umiestnené do otáčajúceho sa bubna. Z tabliet a bubna bol vopred odstránený vonkajší prach. Začalo sa otáčanie bubna, ktoré pokračovalo desať minút minimálnou rýchlosťou 25 otáčok za minútu. Otáčanie bubna sa zastavilo a tablety sa odobrili. Odstránil sa voľný prach na tabletách, rovnako tak ako zlomené tablety a neporušené tablety boli odvážené. Vypočítalo sa percento úbytku hmotnosti vzoriek tabliet z príkladov 3 a 4, ktoré je uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10

Tableta	Percento straty
Príklad 3: 100 mg tableta	0,33
Príklad 4: 200 mg tableta	0,16

## Príklad 11-1

## Biologická dostupnosť v psom modeli

Zdravé feny psa beagle s hmotnosťou 9 až 13 libier (4,1 až 5,9 kg) dostali nasledujúce jednoduché dávky celecoxibu:

1. intravenózna infúzia 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti celecoxibu nasledovaná druhou intravenóznou infúziou 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti celecoxibu,
2. 5 mg/kg telesnej hmotnosti celecoxibu vo forme orálneho roztoku a
3. 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti čistého neupraveného celecoxibu vo forme orálnej kapsuly.

Vehikulum pre intravenózný a orálny roztok bola zmes polyetylén glykolu so strednou molekulovou hmotnosťou 400 (PEG-400) a vody v objemovom pomere 2 : 1. Každá intravenózna infúzia bola podávaná v priebehu 15 minút s 15 až 30 minútami medzi oboma infúziami.

Každému zvieraťu sa odobralo množstvo vzoriek krvi venipunktúrou alebo stálym katétrom do heparinizovaných skúmaviek. Koncentrácia celecoxibu v krvnom sére bola meraná pomocou HPLC a výsledné dáta sa použili na výpočet farmakokinetických parametrov uvedených v tabuľke 11-1.

Tabuľka 11-1

Farmakokinetický parameter	Intravenózna infúzia	Orálny roztok	Kapsula, neupravený celecoxib
$C_{max}$ (ng/ml)	6 950	2 190	517
$T_{max}$ (h)	neurčiteľné	0,5	3,0
$AUC_{0-\infty}$ (ng/ml) h	31 200	16 200	4 800
Clearancia (ml/min.kg)	3,08	5,14	17,4
$T_{1/2}$ (h)	8,84	9,15	11,8
Biologická dostupnosť (%)	neurčiteľná	57,1	16,9

## Príklad 11-2

## Relatívna biologická dostupnosť prípravkov v psom modeli

Účinok takých parametrov prípravku ako sú veľkosť častíc celecoxibu, zvýšená koncentrácia zmáčadla, pH a disperzia celecoxibu ako suspenzie sa určoval v porovnaní s orálnym roztokom vzhľadom na biologickú dostupnosť na psom modeli. Účinok mikronizácie celecoxibu (stredná veľkosť častíc 10 - 20  $\mu$ m) pred výrobou prípravku sa testoval na kompozícii A. Kombinovaný účinok mikronizácie, prídanie zmáčadla (laurylsulfát sodný) a zvýšeného mikroenvironmentálneho pH ( $Na_3PO_4 \cdot 12 H_2O$ ) sa testoval pri kompozícii B. Účinok uvedenia zmáčadla (Tween 80) do tesného kontaktu s celecoxibom (koprecipitácia v porovnaní s jednoduchým miešaním za sucha) sa testoval pri kompozícii C. Účinok ďalšieho zníženia veľkosti častíc (približne 1  $\mu$ m) a disperzia častíc v suspenzii sa testoval pri kompozícii D. Roztok celecoxibu, podobný roztoku použitému v príklade 11-1 (kompozícia E) bol zahrnutý ako referenčný. Okrem toho boli ako referencie uvažované tiež dáta z príkladu 11-1 pre nemletý a neupravený celecoxib v kapsule (kompozícia F). Zloženie špecifických kompozícií prípravkov A, B, C, D, E a F sú prehľadne uvedené v tabuľke 11-2A.

Tabuľka 11-2A

Zložka	Hmotnostný pomer (% suchá báza)					
	A	B	C	D	E	F
Celecoxib (mikronizovaný)	25	25				
Celecoxib/Tween 80 <sup>(1)</sup>		25				
Celecoxib (dispergovaný) <sup>(2)</sup>			100			
Celecoxib (roztok) <sup>(3)</sup>				100		
Celecoxib (nemletý)						100
Laurylsulfát sodný	2	25				
Avicel 101	13	25	75			
$Na_3PO_4 \cdot H_2O$		25				
Celkovo	100	100	100	100	100	100

<sup>(1)</sup> Precipitovaný z etanolového roztoku použitím vodného roztoku 5 % polysorbátu 80 ako antirozpúšťadla.

<sup>(2)</sup> Pripravený ako suspenzia guľôčkovým mletím lieku v kaši polysorbátu 80 a polyvinylpyrrolidónu, kým častice nemali priemer približne 1  $\mu$ m, ako sa odhadlo pozorovaním pod mikroskopom.

<sup>(3)</sup> Roztok v zmesi PEG-400/voda (2 : 1 objemovo).

Kompozície sa podávali skupine troch psov a troch fien. Skupine 1 sa podávalo 5 mg na jeden kg telesnej hmotnosti celecoxibu v roztoku E a v kapsulách prípravkov A a B v nerandomizovanom krížovom rozpise. Skupine 2 sa podávalo 5 mg na jeden kg telesnej hmotnosti celecoxibu v kapsulách prípravku C a v suspenzii D v nerandomizovanom krížovom rozpise. Vzorky plazmy sa odoberali po 24 hodinovom intervale a analyzovali na obsah celecoxibu pomocou HPLC.

Výsledky štúdie (tabuľky 11-2B, 11-2C a 11-2D) ukazujú, že pokles veľkosti častíc (kompozícia A) alebo koprecipitácia celecoxibu so zmáčadlom (kompozícia C) zvyšujú biologickú dostupnosť celecoxibu (ako sa meralo na základe  $AUC_{(0-24)}$ ) v porovnaní s predchádzajúcou štúdiou neupraveného celecoxibu ukázanou v príklade 11-1. Biologická dostupnosť celecoxibu bola vyššia v roztoku PEG-40/voda (kompozícia E) a suspenzii (kompozícia D). Biologická dostupnosť suspenzie s veľkosťou častíc 1  $\mu$ m bola podobná dostupnosti roztoku a dala silnú indikáciu, že dostupnosť celecoxibu z pevných kompozícií granulovaných za vlhka sa môže zlepšiť znížením veľkosti častíc celecoxibu (napríklad mletie celecoxibu čapovým mlynom pred výrobou prípravku), zvýšením zmáčaním celecoxibu (napríklad pri-

daním laurylsulfátu sodného do granuláčnej tekutiny) a zlepšenou dispergovateľnosťou (napríklad pridaním sodnej soli kroskarmelózy do granulácie). Dáta o biologickej dostupnosti sú uvedené v tabuľkách 11-2C a 11-2D pre každý prípravok a predstavujú biologickú dostupnosť daného prípravku ako percento biologickej dostupnosti experimentálne zmeranej pre intravenózne podávanie celecoxibu, používajúce dáta pre roztok (kompozícia E) ako spojenia medzi štúdiami z príkladov 11-1 a 11-2.

Tabuľka 11-2B

Čas (h)	Koncentrácia celecoxibu v krvnom sére ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	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	0,865	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	0,0664	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	0,0159	-

Tabuľka 11-2C

Farmakokinetický parameter	Hodnota pre samice psa					
	A	B	C	D	E	F
$C_{\text{max}}$ (ng/ml)	360 $\pm$ 60	250 $\pm$ 10	790 $\pm$ 190	1010 $\pm$ 270	840 $\pm$ 240	500
$T_{\text{max}}$ (h)	1,3 $\pm$ 0,2	0,7 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,44	0,87 $\pm$ 0,18	3,0
Biologická dostupnosť (%)	31,2 $\pm$ 2,9	24,9 $\pm$ 1,4	46,3 $\pm$ 9,5	68,5 $\pm$ 9,6	62,4 $\pm$ 9	16,9

Tabuľka 11-2D

Farmakokinetický parameter	Hodnota pre samcov psa					
	A	B	C	D	E	F
$C_{\text{max}}$ (ng/ml)	520 $\pm$ 110	450 $\pm$ 180	640 $\pm$ 280	830 $\pm$ 330	1152 $\pm$ 200	500
$T_{\text{max}}$ (h)	5,3 $\pm$ 3,3	3,3 $\pm$ 1,3	1,5 $\pm$ 0,5	5,7 $\pm$ 3,42	11,5	3,0
Biologická dostupnosť (%)	49,4 $\pm$ 12,0	54,2 $\pm$ 13,1	42,9 $\pm$ 13,1	87,5 $\pm$ 20,6	89,4 $\pm$ 4,5	16,9

## Príklad 11-3

Rôzne prípravky obsahujúce laurylsulfát sodný (0 - 5 % hmotn.) a sodnú soľ kroskarmelózy (0 - 5 % hmotn.) sa testovali na relatívnu zmáčateľnosť a tendenciu k dezintegrácii. Relatívna zmáčateľnosť bola určená meraním času požadovaného na to, aby voda prenikla do stĺpca granulovaného materiálu, pripraveného z každého prípravku. Tendencia k dezintegrácii sa určovala meraním hmotnosti granulovaného materiálu zadržaného na site 20 mesh (850  $\mu\text{m}$ ) po nasiaknutí materiálu vo vode s teplotou 37 °C počas 5 minút. Špecifické zloženia hodnotených kompozícií A až H sú prehľadne uvedené v tabuľke 11-3A.

Tabuľka 11-3A

Kompozícia	Hmotnostný pomer (%)							
	A <sup>(1)</sup>	B	C	D	E	F	F	H
Celecoxib	74,7	74,7	74,7	74,7	74,7	74,7	74,7	74,7
Laktóza	15,8	15,8	21,8	19,8	17,8	15,8	17,8	11,8
Polyvinylpyrrolidón	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Laurylsulfát sodný	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
Stearan horečnatý	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

(1) Laurylsulfát sodný bol pridaný ako suchý prášok

Výsledky sú prehľadne uvedené v tabuľke 11-3B. Penetračné testy sa vykonávali trikrát.

Dezintegračné testy sa vykonávali dvakrát. Výsledky penetračnej štúdie naznačujú, že laurylsulfát sodný za mokra (kompozícia B) dával lepšie výsledky ako aplikácia za sucha (kompozícia A) a že prípravky obsahujúce 3 % až 5 % laurylsulfátu sodného (kompozície B, G a H) dávali lepšie výsledky ako prípravky s menším množstvom laurylsulfátu sodného (kompozície C až F). Prípravky obsahujúce 3 % laurylsulfátu sodného (kompozícia B a G) boli podobné kompozíciám obsahujúcim 5 % laurylsulfátu sodného (kompozícia H). Výsledky dezintegračnej štúdie naznačujú, že je možné dosiahnuť úplnú dezintegráciu použitím koncentrácií sodnej soli kroskarmelózy tak nízkych, ako je 1 % (kompozícia G) pri koncentrácii zmäčadla 3 %. Úplná dezintegrácia sa môže dosiahnuť s väčšími množstvami dezintegrantu (kompozície B, F a H) bez ohľadu na koncentráciu zmäčadla. Kompozícia G má tak výbornú penetračiu, ako i úplnú dezintegráciu s minimálnym množstvom požadovaného excipientu.

Tabuľka 11-3B

Kompozícia	% laurylsulfát sodný/ % Ac-di-sol	Čas penetrácie	Dezintegrácia
A <sup>(1)</sup>	3/3	> 18 hodín	0,1 - 0,5 %
B	3/3	5 - 60 minút	neopozorovala sa
C	0/0	> 4 až > 18 hodín	20 - 26 %
D	1/1	> 4 až > 18 hodín	10 - 13 %
E	1/3	2 až 4 hodiny	4 - 6 %
F	1/5	1 až 4 hodiny	neopozorovala sa
G	3/1	10 až 40 minút	neopozorovala sa
H	5/5	10 až 55 minút	neopozorovala sa

## Príklad 12

Nasledujúce prípravky boli hodnotené na účinok zmáčania a rovnomernosť zmesi.

Tabuľka 12

Zložka	Hmotnostný pomer (%)							
	Laktóza suchá zmes		Mikrokryštalická celulóza suchá zmes		Granulácia polyvinylpyrrolidónu <sup>1</sup>		Granulácia polysorbátu 80 <sup>2</sup>	
Celecoxib	5	60	5	60	5	60	5	60
Laktóza	94,5	39,5	-	-	92	37	93,5	38,5
Mikrokryštalická celulóza	-	-	94,5	39,5	-	-	-	-
Polysorbát 80	-	-	-	-	-	-	1,0	1,0
Povidón (K29-32)	-	-	-	-	2,5	2,5	-	-
Stearan horečnatý	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

<sup>1)</sup> V tomto prípravku bol polyvinylpyrrolidón pridaný do zmesi ako suchý prášok pred granuláciou s vodou.

<sup>2)</sup> V tomto prípravku boli celecoxib a laktóza granulované vo vodnom roztoku polysorbátu 80.

5 % zmes celecoxibu mala lepšiu homogenitu zmesi ako 60 % zmesi celecoxibu. Nameraná relatívna štandardná odchýlka pre 5 % zmes celecoxibu bola v rozmedzí od 0,4 % do 3,5 %, zatiaľ čo nameraná relatívna štandardná odchýlka pre 60 % zmesi celecoxibu bola v rozmedzí od 4,7 % do 6,3 %. Okrem toho, že boli menej homogénne, obsahovali 60 % zmesi celecoxibu relatívne veľké granulácie (väčšie ako 420  $\mu\text{m}$ ), ktoré boli superpotentné (obsahujúce 124 % až 132 % vyššej koncentrácie celecoxibu v porovnaní s ostatnými granulami).

Boli pripravené štyri podobné prípravky, obsahujúce 25 % celecoxibu namiesto 5 % alebo 60 % celecoxibu uvedeného sklôr. Biologická dostupnosť týchto prípravkov bola hodnotená v psom modeli s použitím postupu podobného postupu uvedenému pre príklady 11-1 a 11-2. Prípravok s polyvinylpyrolidónovou granuláciou za mokra mal najvyššiu biologickú dostupnosť (približne 74 %).

## Príklad 13

Pripravili sa a hodnotili kapsuly s nasledujúcim zložením.

Tabuľka 13A

Zložka	Množstvo (mg)		
	5 mg kapsula	20 mg kapsula	100 mg kapsula
Celecoxib	5	20	100
Laktóza	92	77	61,9
Povidón (K29-32)	2,5	2,5	4
Stearan horečnatý	0,5	0,5	0,8
Celkovo	100	100	166,7
Puzdro kapsuly	1	1	1
Veľkosť kapsuly	#3	#3	#3

Celecoxib bol rozomletý niekoľkonásobným priechodom cez kmitavý mlyn opatrený sitami s postupne sa zmenšujúcimi veľkosťami ôk (#14, #20, #40).  $D_{90}$  veľkosti častíc celecoxibu pridaných do tejto zmesi bola menej ako približne 37  $\mu\text{m}$ . Celecoxib, laktóza a polyvinylpyrolidón sa zmiešali v nádobe planétovej mištičky a za mokra granulovali vodou. Granulát bol potom sušený na podložke za teploty 60 °C, rozomletý cez sito s veľkosťou ôk 40 mesh, opatrený stearanom horečnatým ako mazadlom vo V-mištičke a vložený do kapsúl v dávkovacom zariadení. Priebeh rozpúšťania kapsúl *in vitro* sa určil použitím spôsobu USP 2 a 15 mM fosfátového pufru pH 10 ako rozpúšťacieho média. Približne 50 % *in vitro* rozpúšťania sa dosiahlo po približne 15 minútach s približne 95 % *in vitro* rozpúšťaním po približne 30 minútach.

Absorpcia, distribúcia, metabolizmus a priebeh eliminácie týchto kapsúl so 100 mg jednotkovou dávkou sa porovnal s priebehom pre suspenziu  $^{14}\text{C}$ - celecoxibu. Štúdia bola otvorená randomizovaná krížová štúdia vykonávaná u desiatich zdravých mužských subjektov. Suspenzia sa pripravila rozpúšťaním celecoxibu v etanole, obsahujúcom 5 % polysorbátu 80 a pridaním tejto zmesi do jablčnej šťavy pred podávaním. Subjekty, ktorým sa podala suspenzia, zhltili 300 mg dávku celecoxibu. Subjekty, ktorým sa podával celecoxib vo forme kapsúl, dostali kapsuly so 100 mg jednotkovou dávkou s celkovou dávkou 300 mg celecoxibu. Rýchlosť absorpcie z kapsúl bola menšia ako zo suspenzie, ale bola ekvivalentná suspenzii, pokiaľ sa meralo  $\text{AUC}_{0-48}$ . Stredné výsledky sú uvedené v tabuľke 13B nižšie. Celecoxib bol do veľkej miery metabolizovaný a iba približne 2,56 % rádioaktívnej dávky sa našlo v moči alebo stolici.

Tabuľka 13B

Farmakokinetický parameter	Suspenzia	Kapsula
$\text{AUC}_{0-48}$ ((ng/ml) h)	8 706,7	8 763,1
$C_{\text{max}}$ (ng/ml)	1 526,5	1 076,5
$T_{\text{max}}$ (h)	1,42	1,94
$T_{1/2}$ (h)	11,53	15,57

## Príklad 14

Pripravili sa a hodnotili kapsuly s nasledujúcim zložením.

Tabuľka 14

Zložka	Množstvo (mg)	
	100 mg kapsula	200 mg kapsula
Celecoxib	100	200
Laktóza	223,4	120,1
Povidón (K29-32)	8,3	8,3
Stearan horečnatý	1,7	5
Celkovo	333,4	333,4
Veľkosť kapsúl	#1	#1

Tieto prípravky sa získali spôsobom podobným tomu, ktorý bol uvedený pri prípravkoch podľa príkladu 13, ale sa použil čapový mlyn nárazového typu namiesto kmitavého mlyna. Veľkosť častíc bola ďalej znížená použitím čapového mlyna. Pri 100 mg kapsúl sa dosiahlo približne 30 % *in vitro* rozpúšťania po uplynutí približne 15 minút a viac ako 85 % *in vitro* rozpúšťania po uplynutí približne 30 minút. Pri 200 mg kapsuly sa dosiahlo približne 50 % *in vitro* rozpúšťania po uplynutí približne 15 minút a viac ako 85 % *in vitro* rozpúšťania po uplynutí približne 30 minút.

## Príklad 15

Príprava kapsúl s dávkou 100 mg

Kapsuly s dávkou 100 mg alebo 200 mg celecoxibu a so zložením ukázaným v príkladoch 1, resp. 2 sa môžu pripraviť podľa prijateľných farmaceutických výrobných postupov spôsobom, ktorý je ilustrovaný na obr. 1 alebo obr. 2. Tablety obsahujúce 100 mg alebo 200 mg dávku celecoxibu a so zložením ukázaným v príkladoch 3, resp. 4 sa môžu pripraviť vhodnou modifikáciou spôsobu podľa obr. 1 alebo obr. 2 so započítaním extragranulárneho prídania sodnej soli kroskarmelózy a mikrokrystalickej celulózy a tabletovania namiesto enkapsulácie kompozície.

Ilustratívny spôsob na hromadnú prípravu kapsúl s dávkou 100 mg s použitím východiskových materiálov uvedených ďalej a typickej dávky spočíva v použití štyroch identických granulovacích sekcií, hoci počet granulovacích sekcií nie je kritický a závisí do veľkej miery od spracovacej kapacity zariadenia a požadovanej veľkosti celkovej dávky.

## Mletie

Celecoxib bol rozomletý v čapovom mlyne nárazového typu s proti sebe rotujúcimi diskami. Pri rýchlostiach mletia v rozmedzí od približne 8 960 otáčok za minútu/5 600 otáčok za minútu do približne 11 200 otáčok za minútu/5600 otáčok za minútu (otáčky v smere za minútu/otáčky v protismere za minútu) sa veľkosť častíc menila v relatívne veľmi úzkom rozmedzí ( $D_{90}$  30  $\mu\text{m}$  alebo menej), čo naznačovalo, že rýchlosť mletia nie je kritická pre veľkoobjemovú mikronizáciu lieku. Obr. 2 je blokový diagram znázorňujúci výhodné vyhotovenie, v ktorom sa celecoxibový východiskový materiál nárazovo melie, výhodne pomocou čapového mlyna, pred zmiešaním s nosičovými materiálmi.

## Miešanie za sucha

Celecoxib, laktóza, polyvinylpyrolidón a sodná soľ kroskarmelózy vložené do 1 200 l vysokorýchlostného granulátora Niro Fielder PMA-1200 a miešané po približne 3 minúty s veľkou rýchlosťou sekacieho noža a koleša. Tento čas miešania za sucha je dostatočný na adekvátne zmiešanie celecoxibu s nosičovými materiálmi pred začatím kroku granulácie za mokra.

## Granulácia za mokra

Laurylsulfát sodný (8,1 kg) bol rozpustený v čistej USP

vode (23,7 kg). Výsledný roztok sa postupne pridával do granulátora rýchlosťou približne 14 kg/minúta. Celkový čas granulácie bol približne 6,5 minúty. V priebehu tejto granulácie boli hlavný nôž a sekací nôž granulátora nastavené na vysokú rýchlosť. Vlhká granulovaná zmes obsahovala približne 8,1 % hmotn. vody. Alternatívne môže byť laurylsulfát sodný zmiešaný s celecoxibom, laktózou, polyvinylpyrrolidónom a sodnou soľou kroskarmelózy, v tomto kroku miešania za sucha a čistá USP voda sa môže pridať do tejto suchej zmesi, obsahujúcej laurylsulfát sodný.

#### Sušenie

Produkt operácie granulácie za mokra sa zbavil hrudiek použitím sieťového mlyna Quadro Comil Model 198 S vybaveného rotujúcim obežným kolesom a hrubým sitom. Mletie za mokra sa použilo na odstránenie veľkých hrudiek materiálu, ktoré sa vytvorili ako vedľajší produkt operácie granulácie za mokra. Pokiaľ neboli odstránené, tieto hruďky by predlžovali čas potrebný na následnú operáciu sušenia vo fluidnom lôžku a zvyšovali by odchýlky vzhľadom na vlhkosť. Hruďky zbavené granulaty sa preniesli do sušičky Aeromatic Fluid Bed Dryer T-8. Teplota vstupného vzduchu a jeho prietok boli nastavené na približne 60 °C a približne 5 000 až 6 000 kubických stôp za minútu (približne 140 až 170 m<sup>3</sup>/minúta). Granuly sa sušili v sušičke s fluidným lôžkom kvôli zníženiu obsahu vlhkosti na 0,5 % na 25 %. Obsah vlhkosti sa monitoroval použitím prístroja Computrac Moisture Analyzer. Sušenie pokračovalo, kým úbytok pri sušení granulátu bol najvyššie 1,0 %. Môže byť žiaduce skombinovať dva alebo viacero granulačných sekcií do tohto kroku sušenia a nasledujúcich krokov spracovania.

#### Mletie za sucha

Suché granuly sa nechali prechádzať cez nárazový mlyn Fluid Air Mill Model 007 (bežný kladivkový), vybavený sitom 0,028 palca až 0,063 palca (0,7 mm až 1,5 mm) a čelným nožom, ktorý pracoval pri rýchlosti 2 400 otáčok za minútu. Suché mletie sa využívalo v kombinácii s krokom granulácie za mokra kvôli kontrole konečného rozdelenia veľkosti granúl.

#### Miešanie a pridávanie mazadla

Rozomleté granuly sa umiestnili do difúzneho mixéra/V-miešačky PK Cross-Flow Blender 75 Cubic Foot. Pridal sa stearan horečnatý a zmes sa miešala po približne 5 minút.

Čas miešania zaručil, že sa získal materiál, ktorý bol rovnomerný vzhľadom na koncentráciu celecoxibu. Rýchlosť otáčania miešačky bola 10,6 otáčok za minútu. Výsledná zmes sa použila na kombináciu materiálov z viacerých granulačných sekcií do jednej rovnomernej zmesi a na dobrú distribúciu mazadla do materiálu pred enkapsuláciou.

#### Enkapsulácia

Granulovaná prášková zmes bol plnená do kapsúl použitím enkapsulátora MG2 G100 alebo G120. Kapsuly boli leštené.

Uvedená postupnosť jednotkových operácií viedla k vytvoreniu granúl, ktoré boli vysoko rovnomerné vzhľadom na obsah celecoxibu na úrovni jednotkovej dávky, ktoré sa ľahko rozpúšťali *in vitro*, ktoré boli dostatočne sypké, aby v priebehu plnenia kapsúl bolo možné ľahko kontrolovať odchýlky hmotnosti, a ktoré mali dostatočnú sypnú hustotu, aby celá dávka sa mohla spracovávať zvoleným zariadením a aby jednotlivé dávky bolo možné umiestniť

do určených kapsúl.

#### Príklad 16

##### Štúdia biologickej ekvivalencie

Biologická ekvivalencia a bezpečnosť 200 mg dávky celecoxibu sa hodnotila v otvorenej randomizovanej trojcestnej krížovej štúdií s jednoduchou dávkou v skupine 46 zdravých dospelých osôb. Subjekty dostávali tri jednoduché dávky 200 mg celecoxibu podávané ako

- A. jedna kapsula s dávkou 200 mg,
- B. dve kapsuly s dávkou 100 mg alebo
- C. dve kapsuly s dávkou 100 mg (z odlišnej prípravy).

Ošetrenia boli oddelené sedemdennými intervalmi. Špecifické farmaceutické kompozície kapsúl s dávkou 100 mg a kapsúl s dávkou 200 mg sú opísané v príkladoch 1 a 2. Subjekty, ktoré cez noc hladovali, dostali jednoduchú orálnu dávku študovaného lieku spoločne s približne 180 ml vody o 8.00 hodine. Subjekty pokračovali v hladovaní a zostali vo vzpriamenej polohe štyri hodiny po podaní dávky. Vzorky krvi sa odoberali -0,25 (pred dávkou), 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 a 48 hodín po podaní dávky. Analýza separovanej plazmy sa vykonávala v PPD Farmako, Richmond, VA. Koncentrácie celecoxibu v plazme sa určili kontrolovaním pomocou vysokovýkonnej kvapalinovej chromatografie („HPLC“) so spodnou hranicou detekcie 10,0 ng/ml. Každý subjekt sa oddelene testoval. Minimálna sedemdenná perióda na vymiznutie látky sa dodržiavala medzi podávaniami jednotlivých dávok 200 mg. Stredné hodnoty získané od testovaných 46 subjektov sú uvedené v tabuľkách 16A a 16B.

Tabuľka 16A

Čas (h)	Koncentrácia celecoxibu v plazme (ng/ml)		
	jedna 200 mg kapsula	dve 100 mg kapsuly (šarža 1)	dve 100 mg kapsuly (šarža 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

Tabuľka 16B

Farmakokinetický parameter	Hodnota farmakokinetického parametra		
	jedna 200 mg kapsula	dve 100 mg kapsuly (šarža 1)	dve 100 mg kapsuly (šarža 2)
AUC <sub>(0-48)</sub> ((ng/ml) h)	8 107,07	7 976,56	8 535,49
AUC <sub>(0-LQC)</sub> ((ng/ml) h)	8 063,17	7 953,71	8 501,94
AUC <sub>(0-∞)</sub> ((ng/ml) h)	8 828,64	8 640,46	9 229,52
C <sub>max</sub> (ng/ml)	801,19	815,21	959,50
T <sub>max</sub> (h)	2,46	2,84	2,23
T <sub>1/2</sub> (h)	12,22	13,52	10,67
C <sub>max</sub> /AUC <sub>(0-LQC)</sub>	0,10	0,10	0,10

#### Príklad 17

##### Štúdia účinku potravy

Otvorená randomizovaná štvorcestná krížová štúdia s jednoduchou dávkou sa použila na zhodnotenie proporcionality dávky a účinku potravy na farmakokinetický pro-

fil celecoxibu u zdravých dospelých subjektov. Bezpečnosť sa určovala na základe nepriaznivých javov, vitálnych znakov a klinických laboratórnych testov. Dvadsaťštyri zdravých subjektov sa náhodne rozdelilo kvôli podávaniu nasledujúcich jednoduchých dávok celecoxibu:

- A. kapsula s dávkou 50 mg za podmienok hladovania,  
 B. kapsula s dávkou 50 mg okamžite nasledujúca po vysoko tučných raňajkách,  
 C. kapsula s dávkou 100 mg za podmienok hladovania a  
 D. kapsula s dávkou 100 mg okamžite nasledujúca po vysoko tučných raňajkách.

Subjekty dostávali študovaný liek v dňoch 1, 8, 15 a 22 v jednej zo štyroch postupností ošetrovania (ADBC, BACD, CBDA a DCAB). Špecifická kompozícia v kapsule s dávkou 100 mg bola opísaná v príklade 1. Špecifická kompozícia v kapsule s dávkou 50 mg je opísaná v nasledujúcej tabuľke 17A.

Tabuľka 17A

Zložka	Množstvo (mg)
Celecoxib	50,00
Monohydrát laktózy	199,8
Laurylsulfát sodný	8,1
Povidón (K29-32)	6,8
Sodná soľ kroskarmelózy	2,7
Stearan horečnatý	2,7
Celková hmotnosť náplne kapsuly	270,0

Uvedená jednotková dávka kompozície bola vložená do tvrdej želatínovej kapsuly (bielej nepriehľadnej, veľkosť #2).

Vzorky krvi boli odoberané -0,25 (pred dávkou), 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 a 48 po dávke. Analýza separovanej plazmy sa vykonávala v PPD Farmako, Richmond, VA. Koncentrácie celecoxibu v plazme sa určili kontrolovaním pomocou vysokovýkonnej kvapalinovej chromatografie (,HPLC,) so spodnou hranicou detekcie 10,0 ng/ml. Nedošlo k žiadnym klinicky významným zmenám vo vitálnych znakoch alebo pri fyzikálnych vyšetreniach. Všetky nepriaznivé udalosti boli vo svojej závažnosti mierne. Stredné hodnoty získané od 24 testovaných subjektov sú uvedené v tabuľkách 17B a 17C.

Tabuľka 17B

Čas (h)	Koncentrácia celecoxibu v plazme (ng/ml)			
	100 mg kapsula (hladovanie)	100 mg kapsula (vysoko tučné raňajky)	50 mg kapsula (hladovanie)	50 mg kapsula (vysoko tučné raňajky)
-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	438,99	253,85	186,94
4,0	333,86	600,00	244,80	298,23
6,0	196,53	355,65	118,55	188,90
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

Tabuľka 17C

Farmakokinetický parameter	Hodnota farmakokinetického parametra			
	100 mg kapsula (hladovanie)	100 mg kapsula (vysoko tučné raňajky)	50 mg kapsula (hladovanie)	50 mg kapsula (vysoko tučné raňajky)
AUC <sub>(0-4h)</sub> ((ng/ml) h)	4 463,28	5 214,86	2 426,23	2 601,10
AUC <sub>(0-10h)</sub> ((ng/ml) h)	4 415,59	5 105,50	2 352,65	2 501,56
AUC <sub>(0-∞)</sub> ((ng/ml) h)	5 126,74	5 419,21	2 693,80	2 759,42
C <sub>max</sub> (mg/ml)	455,00	746,96	321,46	354,17
T <sub>max</sub> (h)	2,60	5,00	2,92	4,46
T <sub>1/2</sub> (h)	16,02	6,86	11,01	6,49
C <sub>min</sub> /AUC <sub>(0-10h)</sub>	0,11	0,15	0,16	0,16

Príklad 18

Farmakokinetika suspenzie v porovnaní s prípravkom vo forme kapsúl

Farmakokinetika a biologická dostupnosť orálnej jemnej suspenzie a dvoch orálnych kapsúl, obsahujúcich celecoxib, sa hodnotila v otvorenej randomizovanej krížovej štúdií s jednoduchou dávkou. Tridsaťšesť zdravých osôb sa náhodne rozdelilo kvôli podávaniu nasledujúcich jednoduchých dávok celecoxibu:

- A. jedna kapsula s dávkou 200 mg,  
 B. dve kapsuly s dávkou 100 mg a  
 C. 200 mg orálna jemná suspenzia.

Ošetrovanie prebiehalo celkovo po 18 dní. V dňoch 1, 8 a 15 subjekty dostali tri ošetrovania podľa náhodného rozpisu. Medzi ošetreniami bola prestávka siedmich dní. Špecifická farmaceutická kompozícia vo forme kapsuly s dávkou 200 mg bola opísaná v príklade 2. Špecifická farmaceutická kompozícia vo forme kapsuly s dávkou 100 mg je opísaná v tabuľke 18A.

Tabuľka 18A

Zložka	Množstvo (mg)	Hmotnostných %
Celecoxib	100,0	60,0
Monohydrát laktózy	61,7	37,0
Povidón, K29-32	4,20	2,51
Stearan horečnatý	0,80	0,48

Farmaceutická kompozícia použitá v kapsule s dávkou 100 mg bola pripravená preosievaním celecoxibového východiskového materiálu cez kmitajúce sito s veľkosťou ôk 40 mesh (nevykonávalo sa žiadne ďalšie mletie), granuláciou celecoxibu, laktózy a povidónu za mokra v nízkostrihovom planétovom miešači, sušením na podložke a mletím granulovanej zmesi, pridaním stearanu horečnatého do granulovanej zmesi a zmiešaním kvôli vytvoreniu konečnej farmaceutickej kompozície.

Jemná orálna suspenzia bola pripravená rozpúšťaním celecoxibu v etanole obsahujúcom 5 % polysorbátu 80 a pridaním tejto zmesi do jablčnej šťavy pred podávaním.

Vzorky krvi sa odoberali -0,25 hodiny (pred dávkou) a do 72 hodín po dávke. Každý subjekt bol oddelene testovaný po podaní kapsuly s dávkou 200 mg, kapsuly s dávkou 100 mg a orálnej jemnej suspenzie. Minimálna sedemdenná prestávka bola medzi jednotlivými podaniami každej 200 mg dávky. Stredné hodnoty získané od 36 testovaných subjektov sú uvedené v tabuľke 18B.

Tabuľka 18B

Farmakokinetický parameter	Hodnota farmakokinetického parametra		
	Dve 100 mg kapsuly	Jedna 200 mg kapsula	200 mg jemná orálna suspenzia
AUC <sub>(0-72)</sub> ((ng/ml) h)	7 247,5 ± 2 427,5	7 648,1 ± 2 412,1	7 736,2 ± 2 488,2
AUC <sub>(0-∞)</sub> ((ng/ml) h)	7 562,4 ± 2 494,0	7 830,3 ± 2 448,4	8 001,2 ± 2 535,6
C <sub>max</sub> (ng/ml)	619,7 ± 249,4	704,6 ± 265,7	1 228,5 ± 452,0
T <sub>max</sub> (h)	3,00 ± 0,99	2,83 ± 1,06	0,79 ± 0,32
T <sub>1/2</sub> (h)	13,96 ± 5,27	11,92 ± 3,60	13,33 ± 6,69
Clearancia <sub>(0-72)</sub> (l/h)	30,4 ± 9,8	28,4 ± 7,8	28,1 ± 7,8

Všeobecne bola rýchlosť absorpcie celecoxibu (vyššia C<sub>max</sub> a kratšie T<sub>max</sub>) vyššia pre jemnú orálnu suspenziu ako pre kapsuly. Celkové množstvo absorbovaného celecoxibu pre jemnú orálnu suspenziu, merané ako AUC<sub>(0-72)</sub> alebo AUC<sub>(0-∞)</sub>, však bolo podobné ako celkové množstvo absorbovaného celecoxibu pre kapsuly.

Pretože sa môžu vykonať rôzne obmeny pri uvedených prípravkoch a spôsoboch bez toho, aby tým došlo k vybočeniu z rozsahu predmetu predloženého vynálezu, všetky uvedené údaje v opisnej časti majú iba ilustratívny charakter a nepredstavujú obmedzenie rozsahu predmetu predloženého vynálezu.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kompozícia, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že zahŕňa jednu alebo viacero diskretných pevných jednotkových dávok na orálne podávanie, každá zahŕňajúca celecoxib vo forme častíc v množstve od približne 10 mg do približne 1 000 mg v dokonalej zmesi s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými excipientmi a majúca rozdelenie veľkosti častíc celecoxibu také, že D<sub>90</sub> častíc je menšie ako 200 μm, výhodne menej ako 100 μm, výhodnejšie menej ako 40 μm a najvýhodnejšie menej ako 25 μm, v smere najväčšieho rozmeru uvedených častíc.

2. Kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že má relatívnu biologickú dostupnosť celecoxibu aspoň približne 50 %, výhodne aspoň približne 70 %, v porovnaní s orálne podávaným roztokom obsahujúcim rovnakú dávku celecoxibu.

3. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 a 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že uvedené jednotkové dávky sú vo forme zvolenej zo súboru zahŕňajúceho tablety, pilulky, tvrdé alebo mäkké kapsuly, vrecká alebo pastilky.

4. Kompozícia podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že je vo forme kapsúl alebo tabliet s jednotkovou dávkou, pričom uvedené excipienty sú zvolené zo súboru, zahrnujúceho farmaceuticky prijateľné rozpúšťadlá, dezintegranty, väzbové činidlá, zmáčadlá a mazadlá.

5. Kompozícia podľa nároku 4, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že zahŕňa: a) jedno alebo viacero farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel v celkovom množstve od približne 10 % hmotn. do približne 85 % hmotn. kompozície, b) jeden alebo viacero farmaceuticky prijateľných dezintegrantov v celkovom množstve od približne 0,2 % hmotn. do približne 10 % hmotn. kompozície, c) jedno alebo viacero farmaceuticky prijateľných väzbových činidiel v množstve od približne 0,75 % hmotn. do približne 15 % hmotn. kompozície, d) prípadne jedno alebo viacero farmaceuticky prijateľných zmáčadiel v celkovom množstve od približne

0,4 % hmotn. do približne 10 % hmotn. kompozície a e) prípadne jedno alebo viacero farmaceuticky prijateľných mazadiel v celkovom množstve od približne 0,2 % hmotn. do približne 8 % hmotn. kompozície.

6. Kompozícia podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že a) uvedené rozpúšťadlá zahŕňajú laktózu, b) uvedené dezintegranty zahŕňajú sodnú soľ kroskarmelózy (karboxymetylcelulózy), c) uvedené väzbové činidlá zahŕňajú polyvinylpyrrolidón, d) uvedené zmáčadlá, ak sú prítomné, zahŕňajú laurylsulfát sodný a e) uvedené mazadlá, ak sú prítomné, zahŕňajú stearan horečnatý.

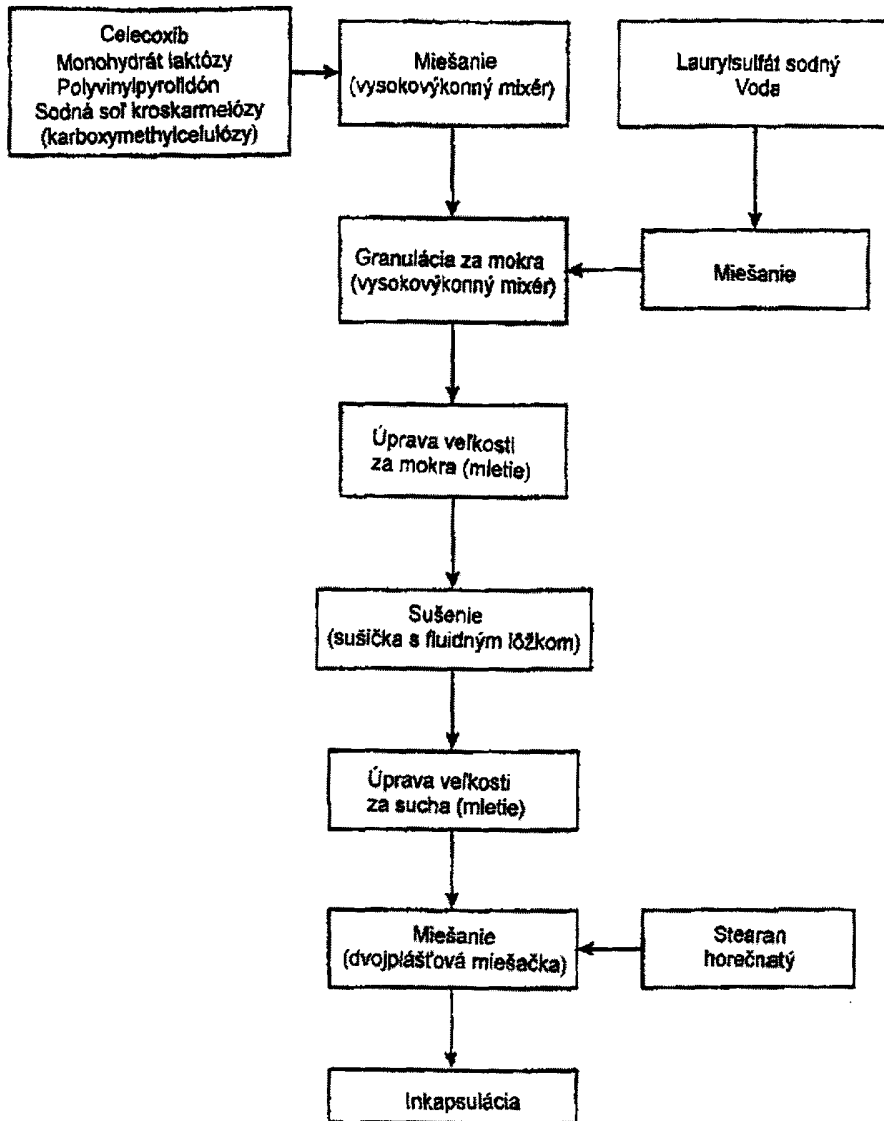
7. Kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 na liečenie zdravotného stavu alebo poruchy, pri ktorých je indikované liečenie inhibítorom cyklooxygenázy-2 a uvedená kompozícia je určená na orálne podávanie subjektu výhodne raz alebo dvakrát denne.

8. Použitie kompozície podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 na prípravu liečiva na liečenie a/alebo profylaxiu zdravotného stavu alebo poruchy, pri ktorých je indikované liečenie inhibítorom cyklooxygenázy-2.

9. Použitie podľa nároku 8, kde zdravotný stav alebo porucha je reumatická artritída, osteoartritída alebo bolesť.

2 výkresy

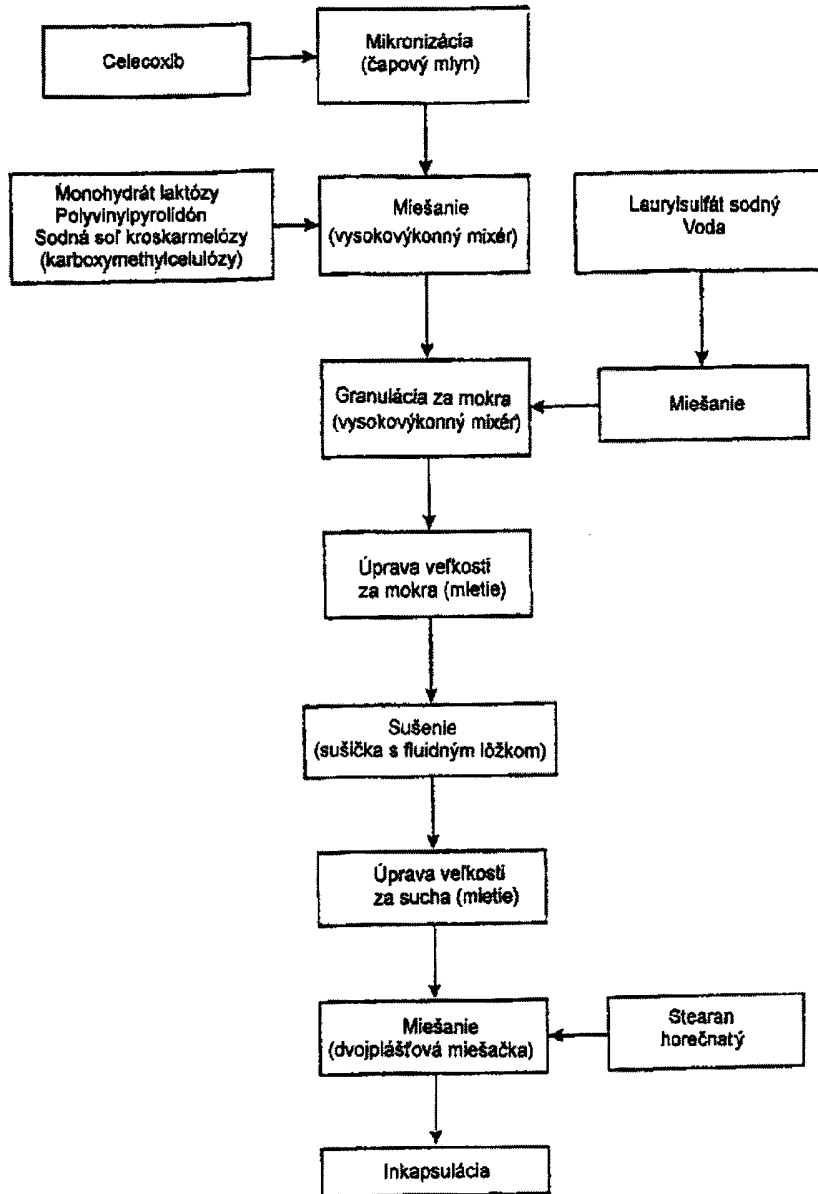
1/2



Obr. 1



2/2



Obr. 2

---

Koniec dokumentu

---