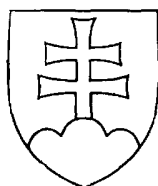


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **10. 10. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/328 088**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **10. 10. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **1. 7. 2005**
Vestník ÚPV SR č.: **7/2005**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US02/32333**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO03/030876**

(11), (21) Číslo dokumentu:

166-2004

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

**A61K 9/20,
A61K 47/26,
A61K 31/42,
A61P 29/00**

(71) Prihlasovateľ: **Pharmacia Corporation, Chesterfield, MO, US;**

(72) Pôvodca: **Reo Joseph P., Kalamazoo, MI, US;
Shah Uday J., Hoffman Estates, IL, US;
Yamamoto Ken, Portage, MI, US;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Intraorálne dezintegrujúce prípravky valdecoxidu pripravené rozprašovacím sušením**

(57) Anotácia:
Orálne dezintegrujúce rýchlo tavné tablety valdecoxibu obsahujú časticový valdecoxib v terapeuticky účinnom množstve a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie v množstve 50 až 99 % hmotnosti. Prípravky sú použiteľné pri liečbe a prevencii cyklooxygenázou-2 mediovaných stavov a porúch. Je opísaný aj spôsob ich prípravy.

SK 166-2004 A3

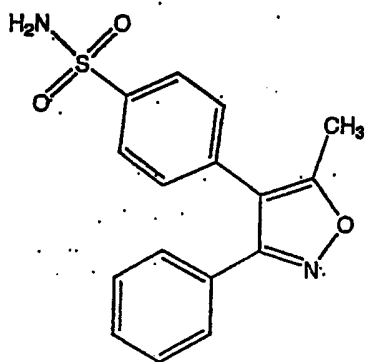
Intraorálne dezintegrujúce prípravky valdecoxibu pripravené rozprašovacím sušením

Oblasť techniky

Vynález sa týka intraorálne dezintegrujúcich farmaceutických prípravkov obsahujúcich valdecoxib ako účinnú zložku, spôsobov prípravy takých prípravkov, a spôsobov liečby cyklooxygenázou-2 mediovaných porúch, ktoré zahŕňajú orálne podanie takých prípravkov subjektovi.

Doterajší stav techniky

Zlúčenina 4-(5-metyl-3-fenyl-4-izoxazolyl) benzén-sulfonamid, tu tiež označovaná ako valdecoxib, je opísaná v patente US 5 633 272 (Talley akol.), ktorého obsah je tu zabudovaný iba formou odkazu, spoločne so spôsobmi prípravy tejto a príbuzných zlúčenín. Valdecoxib má štruktúru:



(I)

Zlúčeniny zverejnené vo vyššie citovanom patente US 5 633 272, vrátane valdecoxibu, sú tu opísané ako použiteľné protizápalové, analgetické a antipyretické účinné látky majúce vysoký stupeň selektivity pre inhibíciu cyklooxygenázy-2 (COX-2) v porovnaní s cyklooxygenázou-1

(COX-1). Vyššie citovaný patent US 5 633 272 tiež obsahuje všeobecné odkazy na formulácie určené na podávanie takých zlúčenín, vrátane orálne dopraviteľných dávkových foriem, akými sú napríklad tablety a kapsule.

Valdecoxib má extrémne nízku rozpustnosť vo vode. Vid' napríklad Dionne (1999), „COX-2 inhibitors-IBC Conference, 12-13 April 1999, Coronado, CA, U. S. A.“, Drugs, 2 (7), 664-666.

Patent US 5 576 014, zabudovaný tu formou odkazu, opisuje intrabukálne rozpúšťanie lisovaného výlisku pripraveného spôsobom granulácie za mokra, pri ktorom sa cukor s nízkou tvárniteľnosťou granuluje spoločne s cukrom s vysokou tvárniteľnosťou za vzniku granulátu, ktorý sa následne lisuje a získa sa výlisok. Vo výslednom výlisku môže byť zabudovaná účinná látka a uvádza sa, že vykazuje rýchlu dezintegráciu a rozpúšťanie v ústach ale súčasne si zachováva dostatočnú tvrdosť, aby sa nelámala počas výroby a distribúcie. Výlisok podľa patentu US 5 576 014 je typom dávkovej formy, ktorý je známy ako „rýchlo tavná tableta“, a ktorý vykazuje rýchlu dezintegráciu, spravidla súvisiacu s nosnými materiálmi, spravidla cukrami, a s tým súvisiace rýchle rozpúšťanie alebo dispergácia účinnej látky v ústach, spravidla bez potreby inej vody, ako ktorá je obsiahnutá v slinách. Účinná látka formulovaná v takej tablete sa ľahko prehltáva.

Súvisiaca medzinárodná patentová publikácia WO 01/41761 opisuje orálne dopraviteľné prípravky valdecoxibu, ktoré majú schopnosť rýchleho nástupu. Žiadny z tu opísaných prípravkov nie je intraorálne dezintegrujúcim prípravkom.

Znáмым problémom mnohých intraorálne dezintegrujúcich prípravkov a to aj tých, ktoré obsahujú cukry a/alebo sladidlá a/alebo ochucovadlá, je nepríjemná chuť spôsobená

prítomnosťou účinnej látky. Čím je množstvo účinnej látky v príslušnej intraorálne dezintegrujúcej dávkovej forme nižšie a/alebo čím je rozpustnosť účinnej látky vo vode nižšie, tým menej horká a/alebo kyslá bude chuť dávkovej formy. Vid' napríklad Lieberman et al. (1989), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol.1, pp. 381. Marcel Dekker, New York. Dalo by sa teda predpokladať, že valdecoxib, účinná látka s veľmi nízkou rozpustnosťou vo vode a s relatívne nízkymi dávkovými požiadavkami, bude mať po sformulovaní ako intraorálne dezintegrujúci prípravok prijateľné alebo, prinajhoršom, iba mierne nepríjemné organoleptické vlastnosti. Predsa len sa prekvapivo zistilo, že valdecoxib má extrémne nepríjemnú chuť. Takže úlohou zostáva dodať intraorálne dezintegrujúcim prípravkom valdecoxibu prijateľné organoleptické vlastnosti.

Na farmaceutické dávkové formy sa aplikovali chuť-maskujúce technológie fungujúce tak, že inhibujú orálne rozpúšťanie účinných látok, ktoré sú mierne alebo vysoko rozpustné vo vode. Vid' napríklad Lieberman et al. (1989), *op. cit.* V takých prípadoch sa predpokladá, že zlepšená chuť je výsledkom zníženia množstva účinnej látky, ktorá sa rozpúšťa v ústach pred vstupom do gastrointestinálneho traktu. Predsa len vzhľadom k už tak extrémne nízkej rozpustnosti valdecoxibu vo vode sa nedá očakávať, že akékoľvek ďalšie obmedzenie orálneho rozpúšťania valdecoxibu viedlo na zlepšenie organoleptických vlastností. Ďalej sa očakávalo, že by ďalšie obmedzenie rozpustnosti valdecoxibu vo vode viedlo k neprijateľnému oneskoreniu terapeutického nástupu. Predsa len teraz boli prekvapivo objavené spôsoby prípravy organolepticky prijateľných intraorálne dezintegrujúcich prípravkov valdecoxibu, ktoré vykazujú zlepšené organoleptické vlastnosti, a ktoré súčasne vykazujú rýchly nástup terapeutického účinku.

Podstata vynálezu

Vynález teda poskytuje spôsob prípravy intraorálne dezintegrujúceho prípravku valdecoxibu (napr. rýchlo tavnej tablety), pričom tento spôsob zahrnuje krok poskytnutia valdecoxibu v časticovej forme; krok rozpustenia aspoň jedného farmaceuticky prijateľného excipienta, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpustenie vo vode v nádobe; krok dispergácie valdecoxibu vo vode, a prípadný krok ohrevu vody. Rozpúšťanie, dispergácia a prípadný ohrev sa uskutočňujú v ľubovoľnom poradí alebo súčasne, pričom výsledkom je rozprašovateľná kvapalina. Spôsob ďalej zahrnuje krok sušenia rozprašovateľnej kvapaliny rozprašovaním za vzniku tabletovej zmesi a krok lisovania tabletovej zmesi do formy tabliet. Pri uskutočňovaní spôsobu podľa vynálezu sa aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, rozpustí vo vode v celkovom množstve, ktoré je také, že po ukončení spôsobu podľa vynálezu, aspoň jeden excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, predstavuje približne 50 % až približne 99 %, výhodne približne 50 % až približne 95 % a výhodnejšie približne 50 % až približne 90 %, hmotnosti tablety.

Spôsob prípadne ďalej zahrnuje krok pridania namáčacieho činidla alebo vodného roztoku tohto namáčacieho činidla do nádoby pred rozprašovacím sušením .

Prípravky pripravené takým spôsobom reprezentujú uskutočnenie podľa vynálezu.

Vynález tiež poskytuje intraorálne dezintegrujúci prípravok obsahujúci (a) časticový valdecoxib v terapeuticky účinnom množstve, a (b) aspoň jeden

farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie a ktorý je v bezprostrednom spojení s časticami valdecoxibu. Tento prípravok je organolepticky prijateľný a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, je prítomný v celkovom množstve približne 50 % až približne 99 %, výhodne približne 50 % až približne 95 %, a výhodnejšie približne 50 % až približne 90 %, hmotnosti prípravku.

Výraz „v bezprostrednom spojení“ v kontexte vynálezu označuje napríklad valdecoxib zmiešaný s excipientom, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, valdecoxib zapuzdrený alebo zabudovaný v excipiente, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, valdecoxib tvoriaci povlak na časticiach excipienta, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie alebo vice versa, a v podstate homogénnu disperziu valdecoxibu v celom excipiente, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie. Toto bezprostredné spojenie je napríklad pripravené vyššie opísanými spôsobmi; alternatívne alebo navyše, je možné pri príprave prípravkov podľa vynálezu použiť ďalšie prostriedky na vytvorenie takého bezprostredného spojenia.

Valdecoxib v bezprostrednom spojení s excipientom, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, je tu tiež označovaný ako „kompozit valdecoxibu“. Výraz „v podstate homogénne“ tu v spojení s kompozitom alebo farmaceutickým prípravkom, ktorý obsahuje množinu zložiek, znamená, že zložky sú dostatočne premiešané, takže jednotlivé zložky nie sú prítomné ako diskkrétne vrstvy a netvoria v prípravku koncentračné gradienty. Bez toho, že by sme sa viazali na určitú konkrétnu teóriu, dá sa predpokladať, že relatívne vysoký pomer excipienta, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, k valdecoxibu pri spôsoboch a prípravkoch

podľa vynálezu a/alebo bezprostredné spojenie valdecoxibu s excipientom, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, má za následok kompozit valdecoxibu, ktorý má vylepšené organoleptické vlastnosti.

Zvlášť použiteľným intraorálne dezintegrujúcim prípravkom podľa vynálezu je rýchlo dezintegrujúca orálna dávková forma, ktorá sa rozpúšťa v ústach bez potreby zapíjania vodou alebo inou tekutinou (napr. rýchlo tavné). Výraz „rýchlo tavné“, ako je tu použitý, označuje prípravok, akým je napríklad tableta, kde je účinná látka distribuovaná alebo dispergovaná v matrici tvorenej nosičom ktorá sa, po orálnom podaní prípravku subjektovi, dezintegruje v ústnej dutine, čím sa uvoľní účinná látka, spravidla v časticovej forme, na vstup do gastrointestinálneho traktu prehltaním a naslednou absorpciou. Výraz „ústna dutina“ zahrnuje celú vnútrojšiu časť úst, zahrnujúcu nie len bukálnu dutinu (to je prednú časť ústnej dutiny až k zubom a ďasniam), ale tiež sublinguálne a supralinguálne priestory.

„Organolepticky prijateľnou“ dávkovou formou alebo dávkovou formou majúcou „prijateľné organoleptické vlastnosti“ tu označuje dávkovú formu, ktorá po intraorálnej interakcii v množstve poskytujúcom jednu dávku terapeutického činidla, nemá príliš nepríjemnú chuť, vôňu alebo pocit v ústach, napríklad výrazne horkú chuť, vnímané väčšinou ľudských subjektov, alebo stanovené analýzou hodnotenia chuti naslepo postupom, ktorý bude opísaný nižšie.

Zistilo sa, že spôsoby a prípravky podľa vynálezu prekonávajú neprijateľné organoleptické vlastnosti valdecoxibu bez neprijateľnej straty schopnosti rýchleho nástupu alebo terapeutickkej účinnosti. Významným pokrokom v

tejto oblasti je teda skutočnosť, že valdecoxib je teraz prezentovaný v organolepticky prijateľnej rýchlo tavnej formulácii. Výhodou prípravkov podľa vynálezu je teda najmä to, že majú zlepšené organoleptické vlastnosti, prijateľné charakteristiky terapeutického nástupu, pričom tieto prípravky je možné efektívne pripraviť tu opísanými spôsobmi.

Konkrétnym uskutočnením vynálezu je orálny rýchlo tavný prípravok obsahujúci (a) časticový valdecoxib v terapeuticky účinnom množstve a (b) aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie; pričom tento prípravok je organolepticky prijateľný. Aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, je v bezprostrednom spojení s časticami valdecoxibu v prípravku, a je prítomný v celkovom množstve približne 50 % hmotn. až približne 99 % hmotn., výhodne približne 50 % hmotn. až približne 95 % hmotn., a výhodnejšie približne 50 % hmotn. až približne 90 % hmotn.

Príbuzné uskutočnenie vynálezu poskytuje intraorálne dezintegrujúci prípravok obsahujúci (a) časticový valdecoxib v terapeuticky účinnom množstve a (b) aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie a ktorý je v bezprostrednom spojení s uvedenými časticami valdecoxibu; pričom tento prípravok je organolepticky prijateľný; aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, je prítomný v celkovom množstve približne 50 % hmotn. až približne 99 % hmotn., vztiahnuté k celkovej hmotnosti prípravku; a prípravok sa dezintegruje približne počas 60 s, výhodnejšie približne počas 30 s a výhodnejšie približne počas 15 s po umiestnení do dutiny ústnej ľudského subjektu.

Ďalšie príbuzné uskutočnenie vynálezu poskytuje intraorálne dezintegrujúci prípravok obsahujúci (a) časticový valdecoxib v terapeuticky účinnom množstve a (b) aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie a ktorý je v bezprostrednom spojení s uvedenými časticami valdecoxibu; pričom tento prípravok je organolepticky prijateľný; aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, je prítomný v celkovom množstve približne 50 % hmotn. až približne 99 % hmotn., vzťahnuté k celkovej hmotnosti prípravku; a prípravok, pokiaľ sa podrobí *in vitro* dezintegračnému testu číslo 701 podľa liekopisu Spojených štátov 24, vykazuje dezintegračný čas kratší ako približne 300 s, výhodne kratší ako približne 200 s, a výhodnejšie kratší ako približne 100 s.

Ďalšie uskutočnenie vynálezu poskytuje intraorálne dezintegrujúci prípravok obsahujúci (a) časticový valdecoxib v terapeuticky účinnom množstve a (b) aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie a ktorý je v bezprostrednom spojení s uvedenými časticami valdecoxibu; pričom tento prípravok je organolepticky prijateľný; aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, je prítomný v celkovom množstve približne 50 % hmotn. až približne 99 % hmotn., vzťahnuté k celkovej hmotnosti prípravku; a orálne podanie prípravku ľudskému subjektovi vedie na dosiahnutie medznej koncentrácie valdecoxibu poskytujúce terapeutický účinok približne počas 0,5 h, výhodne počas približne 0,3 h po podaní.

Výraz „medzná koncentrácia poskytujúca terapeutický účinok“ označuje minimálnu koncentráciu valdecoxibu v krvnom sére, ktorá poskytuje terapeutický prínos v prípade

konkrétnej indikácie, ktorá vedie na podávanie valdecoxibu. Spravidla je touto medznou koncentráciou aspoň približne 20 ng/ml, napríklad približne 25 ng/ml až približne 75 ng/ml.

Je zrejmé, že množstvo valdecoxibu, ktoré bude účinné na poskytnutie medznej koncentrácie poskytujúcej terapeutický účinok je závislé, okrem iného, od telesnej hmotnosti liečeného subjektu. Pokiaľ je napríklad subjektom dieťa alebo malé zviera (napr. pes), potom pravdepodobne relatívne nízke množstvo valdecoxibu, ktoré sa pohybuje v terapeuticky účinnom rozmedzí poskytne koncentráciu v krvnom sére približne 1 mg až približne 100 mg, čo je konzistentné s medznou koncentráciou a C_{max} kritériami. Pokiaľ je subjektom dospelá osoba alebo veľké zviera (napr. kôň), potom naznačené koncentrácie valdecoxibu v krvnom sére budú pravdepodobne vyžadovať pomerne vyššie dávkové množstvo valdecoxibu. V prípade dospelaj osoby je vhodným množstvom valdecoxibu na dávku v prípravku podľa vynálezu, ktoré poskytne naznačené koncentrácie v krvnom sére, spravidla približne 5 mg až približne 40 mg.

Príbuzné uskutočnenie vynálezu poskytuje intraorálne dezintegrujúci prípravok obsahujúci (a) časticový valdecoxib v terapeuticky účinnom množstve a (b) aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie a ktorý je v bezprostredom spojení s časticami valdecoxibu; pričom tento prípravok je organolepticky prijateľný; aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, je prítomný v celkovom množstve približne 50 % až približne 99 %, hmotnosti prípravku; a podanie prípravku ľudskému subjektovi má za následok maximálnu koncentráciu v krvnom sére (C_{max}) nie menšiu ako približne 100 ng/ml.

Ďalšie príbuzné uskutočnenie podľa vynálezu poskytuje intraorálne dezintegrujúci prípravok obsahujúci (a) časticový valdecoxib v terapeuticky účinnom množstve a (b) aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie a ktorý je v bezprostrednom spojení s časticami valdecoxibu; pričom prípravok je organolepticky prijateľný; aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, je prítomný v celkovom množstve približne 50 % až približne 99 %, hmotnosti prípravku ; a podanie prípravku ľudskému subjektovi má za následok dosiahnutie maximálnej koncentrácie v krvnom sére (T_{max}) počas doby nie dlhšej ako 5 h, výhodne nie dlhšej ako približne 4 h, a výhodnejšie nie dlhšej ako približne 3 h.

Prísady prípravkov podľa vynálezu

Prípravok podľa vynálezu zahrnuje valdecoxib ako účinnú zložku a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie. Prípadne môže prípravok podľa vynálezu obsahovať jeden alebo viac ďalších farmaceuticky prijateľných excipientov zahrnujúcich neobmedzujúcim spôsobom vo vode rozpustné mastivá, vo vode nerozpustné mastivá, dezintegračné činidlá, klzné činidlá, sladidlá, ochucovadlá, farbivá atď. Tieto prípadne ďalšie zložky by mali byť fyzikálne a chemicky zlúčiteľné s ostatnými zložkami prípravku a nemali by mať škodlivý vplyv na príjemcu.

Valdecoxib

Spôsoby a prípravky podľa vynálezu sú zvlášť vhodné pre valdecoxib ako účinnú látku. Spôsoby prípravy

časticového valdecoxibu sú o sebe známe, napríklad sú opísané vo vyššie citovanom patente US 5 474 995, ktorý je tu zabudovaný formou odkazu. Je dôležité, že pre spôsoby a prípravky podľa vynálezu je možné použiť ľubovoľnú pevnú formu valdecoxibu, napríklad pre ilustráciu formy, ktoré sú opísané v medzinárodnej patentovej publikácii WO 98/06708, ktorej obsah je tu zabudovaný formou odkazu.

Dávková jednotka valdecoxibu podľa vynálezu zahrnuje valdecoxib v terapeuticky účinnom množstve približne 1 mg až približne 100 mg, výhodne približne 5 mg až približne 50 mg. Prípravky podľa vynálezu obsahujú valdecoxib v časticovej forme. Primárne častice valdecoxibu, vyrobené napríklad mletím alebo drvením alebo vyzrážaním z roztoku, je možné aglomerovať za vzniku sekundárnych agregátov častíc.

Výraz „veľkosť častíc“, ako je tu použitý, označuje veľkosť, t.j. najdlhší rozmer, primárne častice, ak kontext nevyžaduje inú definíciu. Predpokladá sa, že veľkosť častíc je dôležitým parametrom ovplyvňujúcim klinickú účinnosť valdecoxibu. Pri jednom uskutočnení má dávková forma valdecoxibu distribúciu veľkosti častíc valdecoxibu takú, že veľkosť častíc D_{90} je menšia ako približne 75 μm . Výraz „veľkosť častíc D_{90} “ je tu definovaný ako veľkosť častíc, pre ktorú platí, že 90 % hmotnosti častíc je menšia, v svojom najdlhšom rozmere, ako táto veľkosť častíc.

Naviac alebo alternatívne majú častice valdecoxibu v dávkovej forme podľa vynálezu výhodne hmotnostnú priemernú veľkosť častíc približne 1 μm až približne 10 μm , najvýhodnejšie približne 5 μm až približne 7 μm .

Excipienty, ktoré vykazujú rýchle orálne rozpúšťanie

Vhodnými excipientami, ktoré vykazujú rýchle orálne rozpúšťanie, sú tie farmaceuticky prijateľné excipienty, ktoré sú rozpustné, voľne rozpustné, alebo vysoko rozpustné vo vode, napríklad tie, ktoré sú opísané v Ansel et al. (1995) Pharmaceutical Dosage Forms a Drug Delivery Systems 6th Ed, pp. 228. Williams & Wilkins, Baltimore. Výhodne majú tieto excipienty sladkú chuť. V súčasnosti sú výhodnou triedou excipientov, ktoré vykazujú rýchle orálne rozpúšťanie, na použitie v prípravkoch a spôsoboch podľa vynálezu cukry. Zvlášť výhodnými excipientmi, ktorí vykazujú rýchle orálne rozpúšťanie, sú sacharidy zahrnujúce ako nízkotvárniteľné, tak vysokotvárniteľné sacharidy.

V súčasnosti výhodné nízkotvárniteľé sacharidy zahrnujú laktózu a mannitol, najmä mannitol v svojej nepriamo lisovanej alebo práškovej forme, ako je opísané v Kibbe (2000) Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Ed., Pharmaceutical Press, pp. 324-328. V súčasnosti výhodné vysokotvárniteľné sacharidy zahrnujú maltózu, maltitol a sorbitol. Alternatívne je možné použiť určité oligosacharidy. Použitý oligosacharid nie je nijako zvlášť obmedzený, pokiaľ vykazuje rýchle rozpúšťanie v ústnej dutine a pozostáva z dvoch alebo viac monosacharidových zvyškov. Pokiaľ sa použije oligosacharid, potom je výhodný ten, ktorý obsahuje 2 až 6 monosacharidových zvyškov, pričom typ a kombinácia monosacharidových zvyškov tvoriacich oligosacharid nie je obmedzená. Zvlášť výhodnými vysokotvárniteľnými sacharidmi sú maltóza a maltitol, pričom výhodnejšia je maltóza.

Pokiaľ je v prípravku podľa vynálezu prítomný ako vysokotvárniteľný sacharid, tak nízkotvárniteľný sacharid, potom je pre zachovanie vhodnej kombinácie prijateľnej

tvrdosti tablety a rýchlej intraorálnej dezintegrácie dôležitý hmotnostný pomer vysokotvárniteľného sacharidu k nízkotvárniteľnému sacharidu. Vhodným pomerom je približne 2 až približne 20 dielov hmotnosti, výhodne približne 5 až približne 10 dielov hmotnosti, a výhodnejšie približne 5 až približne 7,5 dielov hmotnosti, vysokotvárniteľného sacharidu na 100 dielov hmotnosti nízkotvárniteľného sacharidu.

Pokiaľ je pomer vysokotvárniteľného k nízkotvárniteľnému sacharidu približne 2:100 hmotnosti, potom tablety spravidla nedosahujú požadovanú tvrdosť, a v dôsledku toho dochádza k ich zvýšenej lámavosti a drobivosti počas skladovania, transportu alebo pri manipulácii. Alternatívne, pokiaľ je pomer vysokotvárniteľného k nízkotvárniteľnému sacharidu vyšší ako približne 20:100 hmotnosti, potom sa tablety stanú príliš tvrdými a nedosiahnu požadovanú rýchlu dezintegráciu v ústnej dutine.

Jeden alebo viac excipientov, ktoré vykazujú rýchle orálne rozpúšťanie, je spravidla v prípravkoch podľa vynálezu prítomný v celkovom množstve približne 45 % až približne 95 %, výhodne približne 50 % až približne 87 %, a výhodnejšie približne 55 % až približne 80 %.

Namáčacie činidlá

Prípravky podľa vynálezu prípadne obsahujú jeden alebo viac farmaceuticky prijateľných namáčacích činidiel. Ako namáčacie činidlá, ktoré pomôžu namáčať hydrofóbnú účinnú látku, akou je napríklad valdecoxib, počas granulačného spôsobu rozprašovacím sušením je možné použiť povrchovo aktívne činidlá, hydrofilné polyméry a určité íly.

Neobmedzujúce príklady povrchovo aktívnych činidiel, ktoré je možné použiť ako namáčacie činidlá v prípravkoch podľa vynálezu, zahŕňujú kvartérne amóniové zlúčeniny, napríklad benzalkóniumchlóríd, benzetóniumchlóríd a cetylpyridíniumchlóríd, dioktylnátriumsulfosukcinát, polyoxyetylénalkyl-fenylétery, napríklad nonoxynol 9, nonoxynol 10 a oktoxynol 9, poloxamery (polyoxyetylénové a polyoxypropylénové blokové kopolyméry), polyoxyetylénové glyceridy a oleje mastných kyselín, napríklad polyoxyetylén (8) mono- a diglycerid kyseliny kaprylovej/kaprovej (napr. Labrasol spoločnosti Gattefossé), polyoxyetylén (35) ricínový olej a polyoxyetylén (40) hydrogénovaný ricínový olej; polyoxyetylénalkylétery, napríklad polyoxyetylén (20) cetostearyléter, polyoxyetylénové estery mastnej kyseliny, napríklad polyoxyetylén (40) stearát, polyoxyetylén sorbitan estery, napríklad polysorbát 20 a polysorbát 80 (napr. Tween 80 spoločnosti ICI), propylenglykol esterov mastných kyselín, napríklad propylénglykollaurát (napr. Lauroglykol spoločnosti Gattefossé), nátriumlaurylsulfát, mastnej kyseliny a ich soli, napríklad kyselina olejová, oleát sodný a trietanolaminoleát, glycerylestery mastných kyselín, napríklad glycerylmonostearát, sorbitan estery, napríklad sorbitan monolaurát, sorbitan monooleát, sorbitan monopalmitát a sorbitan monostearát, tyloxapol, a ich zmesi. Laurylsulfát sodný je výhodným namáčacím činidlom v prípravkoch podľa vynálezu.

Jedno alebo viac namáčacích činidiel, pokiaľ sú žiadúce, sú spravidla v prípravkoch podľa vynálezu prítomné v celkovom množstve približne 0,05 % až približne 5 %, výhodne približne 0,075 % až približne 2,5 %, a výhodnejšie

približne 0,25 % až približne 1 %, napríklad približne 0,5 %, hmotnosti prípravku.

Vo vode nerozpustné mastivá

Prípravky podľa vynálezu prípadne obsahujú jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných vo vode nerozpustných mastív ako nosný materiál. Vhodné vo vode nerozpustné mastivá zahrnujú, alebo samostatne alebo v kombinácii, glycerylbehapat (napr. Compritol 888), stearáty (horečnatý, vápenatý a sodný), kyselinu stearovú, hydrogénované rastlinné oleje (napr. Sterotex), koloidný oxid kremičitý, mastenec, vosky a ich zmesi. Prípadne je možné vo vode nerozpustné mastivo použiť v zmesi s namáčacím činidlom, ako napríklad v zmesiach stearátu vápenatého a laurylsulfátu sodného (napr. Sterowet). Stearát horečnatý, kyselina stearová a ich zmesi sú výhodnými vo vode nerozpustnými mastivami.

Jedno alebo viac vo vode nerozpustných mastív sú prípadne v prípravkoch podľa vynálezu prítomné v typickom celkovom množstve približne 0,05 % až približne 5 %, výhodne približne 0,75 % až približne 2,5 %, a výhodnejšie približne 1 % až približne 2 %, napríklad približne 1,5 %, hmotnosti prípravku.

Vo vode rozpustné mastivá

Prípravky podľa vynálezu prípadne obsahujú jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných vo vode rozpustných mastív. Vo vode rozpustné mastivá môžu pomáhať zlepšovať rozpúšťacie charakteristiky tabliet. Vo vode rozpustné mastivá, ktoré je možné použiť v prípravkoch podľa

vynálezu, alebo samostatne alebo v kombinácii, zahŕňujú napríklad kyselinu bórú, benzoát sodný, acetát sodný, fumarát sodný, chlóríd sodný, DL-leucin, polyetylénglykoly (napr. Carbowax 4000 a Carbowax 6000) a oleát sodný.

Dezintegračné činidlá

Prípravky podľa vynálezu prípadne obsahujú jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných dezintegračných činidiel. Predsa len tu poskytnuté orálne rýchlo tavné tablety spravidla dezintegrujú v ústnej dutine rýchlo a nevyžadujú teda prídavok ďalšieho dezintegračného činidla. Vhodné dezintegračné činidlá, pokiaľ sú žiadúce, zahŕňujú, alebo samostatne alebo v kombinácii, škroby, škrobglykolát sodný, íly (napríklad Veegum HV), celulózy (ako napríklad purifikovanú celulózu, metylcelulózu, natriumkarboxymetylcelulózu a karboxymetylcelulózu), natriumkroskarmelózu, algináty, predželatínované kukuričné škroby (ako napríklad National 1551 a National 1550), kros-povidón, a gummy (ako napríklad agarová guma, guarová guma, guma zo svätého jánkeho chleba, guma Sterculie, pectín a tragant). Dezintegračné činidlá je možné pridávať v ľubovoľnom vhodnom kroku počas prípravy prípravku, najmä pred granuláciou alebo počas mletia pred lisovaním tabliet. Natrium kroskarmelóza a natriumškrobglykolát sú výhodnými dezintegračnými činidlami.

Jedno alebo viac dezintegračných činidiel je prípadne prítomné v celkovom množstve približne 0,0 % až približne 15 %, výhodne približne 0,5 % až približne 10 %, a výhodnejšie približne 1 % až približne 3,5 %, hmotnosti prípravku.

Klzné činidlá

Prípravky podľa vynálezu prípadne obsahujú jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných klzných činidiel, napríklad na zlepšenie prúdenia tabletového materiálu do tabletovacích foriem, na zabránenie nalepenia tabletového materiálu na piesty a formy alebo na produkciu tablety majúcej lesk. Klzné činidlá je možné pridať v ľubovoľnom vhodnom kroku počas prípravy prípravku, najmä pred granuláciou alebo počas miešania pred lisovaním tablety.

Bez toho, že by sme sa viazali na určitú konkrétnu teóriu, dá sa predpokladať, že v niektorých situáciách budú klzné činidlá, napríklad mastenec alebo oxid kremičitý, znižovať interfaciálne napätie medzi časticami účinnej látky, ktorá má tendenciu inhibovať a/alebo obmedzovať aglomeráciu účinnej látky, znižovať elektrostatické náboje na povrchu práškovej účinnej látky, a znižovať trenie a povrchovú drsnosť medzi časticami účinnej látky. Viď napríklad, York (1975) J. Pharm. Sci., 64(7), 1216-1221.

Oxid kremičitý je výhodným klzným činidlom. Vhodné produkty na báze oxidu kremičitého na použitie pri príprave prípravkov podľa vynálezu zahŕňujú dymivý oxid kremičitý alebo koloidný oxid kremičitý (napr. Cab-O-Sil spoločnosti Cabot Corp. a Aerosil spoločnosti Degussa). Oxid kremičitý, pokiaľ je prítomný v prípravkoch podľa vynálezu, potom je prítomný v celkovom množstve približne 0,05 % až približne 5 %, výhodne približne 0,1 % až približne 2 %, a výhodnejšie približne 0,25 % až približne 1 %, napríklad približne 0,5 %, hmotnosti prípravku.

Sladidlá

Prípravky podľa vynálezu prípadne obsahujú jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných sladidiel. Neobmedzujúce príklady sladidiel, ktoré je možné použiť v prípravkoch podľa vynálezu, zahŕňujú mannitol, propylenglykol, sacharin sodný, acesulfam K, neotam, aspartám atď.

Ochucovadlá

Prípravky podľa vynálezu prípadne obsahujú jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných ochucovadiel. Neobmedzujúce príklady ochucovadiel, ktoré je možné použiť v prípravkoch podľa vynálezu, zahŕňujú peppermint, spearmint, hrozno, čerešne, jahody, citrón, atď.

Vlastnosti tabliet**Veľkosť a tvar**

Pri výhodnom uskutočnení majú prípravky podľa vynálezu formu diskretných pevných dávkových jednotiek, najvýhodnejšie tabliet. Tablety podľa vynálezu je možné vyrobiť v ľubovoľnej požadovanej veľkosti, napríklad 8mm, 10mm, 12mm, atď.; v tvare, napríklad guľaté, oválne, obdĺžnikové atď.; hmotnosti; a hrúbke. Prípadne pevné dávkové jednotky podľa vynálezu môžu mať jednu alebo obe strany opatrené rytinami alebo monogramami.

Dezintegrácia

Výhodné tabletové prípravky podľa vynálezu dezintegrujú v čase kratšom ako 300 s, výhodne kratšom ako

približne 200 s, a výhodnejšie kratšom ako približne 100 s, napríklad približne 30 s po zahájení štandardného *in vitro* dezintegračného testu (napr. uskutočňovaného podľa liekopisu US 24 (2000), Test No. 701).

Alternatívne alebo navyiac, výhodné rýchlo tavné prípravky podľa vynálezu dezintegrujú počas približne 60 s, výhodne počas približne 30 s, a výhodnejšie počas približne 15 s po umiestnení do ústnej dutiny subjektu.

Tvrdosť

Pevné dávkové formy podľa vynálezu majú tvrdosť, ktorá môže závisieť, okrem mnohých ďalších vlastností, od veľkosti a tvaru a rovnako tak od konkrétneho prípravku. Tvrdosť tabliet je možné merať ľubovoľným v danom obore známym spôsobom, napríklad pomocou prístroja na meranie tvrdosti tabliet (napr. Schleuniger). Výhodne majú prípravky podľa vynálezu tvrdosť približne 9,8 N až približne 98 N, a výhodnejšie približne 9,8 N až približne 58,8 N.

Pri zvlášť výhodnom uskutočnení majú pevné dávkové formy podľa vynálezu dostatočnú tvrdosť na manipuláciu a je možné ich používať v praxi rovnako ako bežné tablety. Výraz „dostatočná tvrdosť pre manipulovateľnosť“, ako je tu použitý, znamená tvrdosť, ktorá umožní vybratie tablety aspoň zo štandardného typu blistrového obalu, alebo taká tvrdosť, ktorá umožní tablete odolávať pri ostatných manipuláciách, ako napríklad balení, doprave prenášaní apod.

Tablety podľa vynálezu majú výhodne minimálnu tvrdosť, aby boli odolné proti porušeniu počas vyberania tablety zo štandardného blistrového obalu pretláčaním tablety cez

kryciu fóliu. Vhodnou tvrdosťou je približne 9,8 N alebo viac pre tabletu majúcu priemer približne 8 mm, približne 14,8 N alebo viac pre tabletu majúcu priemer približne 10 mm, a približne 19,6 N alebo viac, pokiaľ má tableta priemer približne 12 mm.

Pri ďalšom v súčasnej dobe výhodnom uskutočnení majú tablety podľa vynálezu dostatočnú tvrdosť na to, aby mohla byť množina takých tabliet balená dohromady, napríklad v sklenenej alebo plastovej liekovke, bez zvláštného balenia jednotlivých tabliet, a aby pri tom nedochádzalo na významnejšie porušenie alebo zlepovanie a/alebo stavenie tabliet počas normálnej dopravy a manipulácie. Tablety určené na taký spôsob balenia majú výhodne tvrdosť približne 29,4 N alebo viac.

Balenie

Prípravky podľa vynálezu je možné baliť ľubovoľným v danom obore známym spôsobom. Množinu rýchlo tavných tabliet je možné napríklad baliť spoločne, napríklad do sklenenej alebo plastovej fľaše alebo do zásobníka. Alternatívne je možné rýchlo tavné tablety podľa vynálezu baliť jednotlivo, napríklad do plastu alebo fólie, alebo je možné ich baliť do známych blistrových balení. Blistrové balenia so zlepšenou distribúciou sily, ako sú napríklad opísané v patente US 5 954 204 (Grabowski), ktorého obsah je tu zabudovaný formou odkazu, môžu byť zvlášť vhodné na balenie rýchlo tavných tabliet podľa vynálezu.

Podávanie rýchlo tavných tabliet

Prípravky podľa vynálezu je subjektovi možné podávať ľubovľným orálnym spôsobom podania, ktorý je v súlade s voľbou alebo stavom subjektu. Rýchlo tavné tablety podľa vynálezu je možné napríklad podávať bez vody. Po vložení do dutiny ústnej a najmä do oblasti líc alebo nad jazyk, je táto tableta vystavená pôsobeniu slín a rýchlo sa dezintegruje a rozpúšťa. Rýchlosť dezintegrácie a/alebo rozpúšťania sa ďalej zvyšuje, pokiaľ sa tabletu aplikuje intraorálny tlak, napríklad tlak medzi podnebíom a jazykom alebo lízanie alebo sací tlak.

Alternatívne je možné tablety podľa vynálezu podávať spoločne s vodou v množstve, ktoré je dostatočné na namáčanie ústnej dutiny a ktoré napomáha pri dezintegrácii tablety. Tablety podľa vynálezu je tiež možné prehltávať s malým množstvom vody po kompletnej alebo čiastočnej dezintegrácii v ústnej dutine.

Prípravky podľa vynálezu je tiež možné prehltávať priamo s vodou.

Spôsob výroby rýchlo tavných tabliet

Spôsob opísaný nižšie predstavuje neobmedzujúci ilustratívny spôsob prípravy rýchlo tavných tabliet valdecoxibu podľa vynálezu. Je dôležité uviesť, že špecifické nastavenia a parametre výrobného spôsobu môže odborník v danom obore ľahko optimalizovať s cieľom dosiahnuť produkciu tabliet so zvlášť požadovanými vlastnosťami.

Pri tomto ilustratívnom spôsobe sa maltóza a mannitol rozpustia v nádobe s vodou, ktorá je zohriata približne na

50 °C až približne 80 °C, napríklad približne 70 °C. Valdecoxib sa nasledne v nádobe disperguje za použitia homogenizéra. V druhej nádobe s vodou sa rozpustí namáčacie činidlo, napríklad laurylsulfát sodný. Obsah prvej a druhej nádoby sa nasledne zmieša za vzniku zmesi. Získaná zmes sa nasledne suší rozprašovaním za použitia rozprašovacieho sušiča Liro Laboratory Mobile Minér Spray Dryer za vzniku suchých granúl. Tieto suché granule sa nasledne prípadne zmiešajú s ľubovoľnými požadovanými excipientmi, napríklad ochucovadlami, sladidlami a mastivami, za vzniku tabletovej zmesi. Výsledná tabletová zmes sa nasledne lisuje v rotačnom tabletovacom lise za účelom dosiahnutia cieľovej hmotnosti a tvrdosti tabliet. Výsledné tablety sa nasledne podrobia ošetreniu, akým je napríklad ošetrenie prúdom vzduchu v komore s riadenou vlhkosťou, účelom ktorého je zvýšenie tvrdosti tablety.

Lisovanie tabliet

Lisovanie je spôsob, pomocou ktorého je možné z tabletovej zmesi produkovať granule s vhodným objemom, a to tak, že sa tabletovacia zmes lisuje medzi horným a spodným lisovníkom za účelom zhutnenia materiálu do jedinej pevnej dávkovej formy, napríklad do formy tabliet.

Pri uskutočňovaní spôsobov výroby rýchle tavných tabliet podľa vynálezu je možné použiť ľubovoľný vhodný prostriedok na lisovanie, napríklad vrátane tabletovacieho stroja s jedným lisovníkom alebo vysokorýchlostný rotačný tabletovací lis. Tabletový tlak nie je nijako obmedzený a vhodný tlak je možné zvoliť v závislosti od požadovanej tvrdosti a schopnosti rozpúšťania výsledných tabliet. V prípade, že budú tablety podrobené teplotnému a vlhkosťnému ošetreniu, ktoré je opísané v bezprostredne

nasledujúcom odstavci, potom sú tablety výhodne lisované do počiatočnej tvrdosti (pred teplotným a vlhkostným ošetrením) približne 7,35 N až približne 14,7 N.

Teplotné a vlhkostné ošetrenie

Prípadne je možné tablety podľa vynálezu po zlisovaní podrobiť teplotnému a vlhkostnému ošetreniu. Toto ošetrenie je možné uskutočňovať vo vlhkostnej komore, napríklad za účelom zvýšenia tvrdosti tabliet. Počas tohto ošetrenia je možné napríklad tablety najprv vystaviť prúdeniu vzduchu s nízkou teplotou a vysokou vlhkosťou, napríklad približne 25 °C až približne 32 °C a približne 80% s relatívnou vlhkosťou, po dobu približne 45 min až približne 120 min. Tablety sa potom vystavia vysokej teplote a nízkej vlhkosti, napríklad približne 35 °C až približne 50 °C a 30% relatívnej vlhkosti po dobu približne 45 min až približne 120 min. Bez toho, že by sme sa viazali na konkrétnu teóriu, dá sa predpokladať, že ošetrenie rýchlo tavných tabliet v komore s nízkou teplotou a vysokou vlhkosťou, po ktorom nasleduje ošetrenie v komore s vysokou teplotou a nízkou vlhkosťou zvýši tvrdosť tabliet a zníži krehkosť tabliet bez toho, že by boli zhoršené požadované rýchlo tavné vlastnosti, akými sú napríklad rýchla dezintegrácia a rýchle rozpúšťanie.

Použiteľnosť prípravkov podľa vynálezu

Tvárnené výrobky, tu tiež označované ako prípravky, podľa vynálezu sú použiteľné pri liečbe a prevencii širokého spektra porúch mediovaných bicyklooxygenázou-2 (COX-2), zahrnujúcich neobmedzujúcim spôsobom poruchy charakteristické zápalom, bolesťou a/alebo horúčkou. Tieto

prípravky sú použiteľné najmä ako protizápalové činidlá, napríklad pri liečbe artritídy, pričom ďalším ich prínosom je to, že majú podstatne menšie škodlivé vedľajšie účinky ako prípravky konvenčných nesteroidných protizápalových účinných látok (NSAIDs) ktoré postrádajú selektivitu pre COX-2 oproti COX-1. Tieto prípravky majú najmä obmedzený potenciál pre gastrointestinálnu toxicitu a gastrointestinálne dráždenie vrátane hornej gastrointestinálnej ulcerácie a krvácania, obmedzený potenciál pre renálne vedľajšie účinky, napríklad obmedzenie renálnej funkcie vedúcej na zadržiavanie tekutín a exacerbáciu hypertenzie, obmedzené účinky na doby krvácania vrátane inhibície funkcie krvných doštičiek, a prípadne zníženú schopnosť indukovať astmatické záchvaty pri astmatických subjektoch citlivých na aspirín, v porovnaní s prípravkami konvenčných NSAIDs. Tieto prípravky podľa vynálezu obsahujúce selektívne COX-2 inhibujúcu účinnú látku sú vhodné najmä ako alternatíva ku konvenčným NSAIDs tam, kde sú tieto konvenčné NSAIDs kontraindikované, napríklad u pacientov s peptickými vredmi, gastritídou, regionálnou enteritídou, ulceratívnou kolitídou, divertikulitídou alebo s rekurentnou históriou gastrointestinálnych lézií; gastrointestinálneho krvácania, porúch zrážavosti vrátane anémie, ako napríklad hypoprotrombinémie, hemofílie alebo ďalších problémov spojených s krvácaním; ochorením obličiek; alebo u pacientov pred operáciou alebo u pacientov, ktorí berú antikoagulanty.

Tieto prípravky sú použiteľné pri liečbe artritických porúch, ktoré zahŕňujú neobmedzujúcim spôsobom kĺbový reumatizmus, spondyloartropatiu, artritídu prostaty, osteoartritídu, systemický lupus erytematodes a juvenilnú artritídu.

Tieto prípravky sú tiež použiteľné pri liečbe astmy, bronchitídy, menštruačných kŕčov, predčasného pôrodu, tendinitídy, bursitídy, alergickej neuritídy, cytomegalovírusovej infekcie, apoptózy vrátane HIV-indukovanej apoptózy, bolesti v krížoch, ochorenia pečene vrátane hepatitídy, chorobných stavov pokožky, napríklad psoriázy, ekzému, akné, popálenín, dermatitídy a poškodenia spôsobeného ultrafialovým žiarením vrátane spálenín od slnka, a pooperačného zápalu vrátane nasledujúceho po oftalmickom operačnom zákroku, napríklad operácie šedého zákalu alebo refrakcie.

Tieto prípravky sú použiteľné pri liečbe gastro-intestinálnych stavov, napríklad zápalového ochorenia čriev, Crohnovej choroby, gastritídy, syndrómu dráždivej časti hrubého čreva a ulceratívnej kolitídy.

Tieto prípravky sú použiteľné pri liečbe zápalu, napríklad ochorenia, ako sú migrénové bolesti hlavy, periarteritis nodóza, tyroiditída, aplastická anémia, Hodgkinova choroba, sklerodermia, revmatická horúčka, diabetes typu I, ochorenia neuromuskulárnych spojov vrátane Myasthenia gravis, ochorenie bielej hmoty vrátane roztrúsenej sklerózy, sarkoidózy, nefrotického syndrómu, Behcetovho syndrómu, polymyozitídy, zápalu ďasien, nefritídy, hypersenzitivity, otoko, ku ktorým dochádza po chirurgickom zákroku, napríklad mozgového edému, ischémie myokardu apod.

Tieto prípravky sú použiteľné pri liečbe očných chorôb, ako napríklad retinitídy, skleritídy, episkleritídy, konjunktivitídy, retinopatie, uveitídy, okulárnej fotofóbie a akútneho poranenia očného tkaniva.

Tieto prípravky sú použiteľné pri liečbe zápalu pľúc, ktorý napríklad súvisí s vírusovými infekciami a cystickou

fibrózou, a pri resorpcii kosti napríklad tej, ktorá súvisí s osteoporózou.

Tieto prípravky sú použiteľné pri liečbe určitých porúch centrálneho nervového systému, ako napríklad kortikálnej demencie zahrnujúcej Alzheimerovu chorobu, neurodegeneratívnu chorobu a poškodenie centrálneho nervového systému v dôsledku mozgovej porážky, ischemiu a traumy. Výraz „liečba“ v kontexte vynálezu zahrnuje parciálnu alebo celkovú inhibíciu demencií, vrátane Alzheimerovej choroby, vaskulárnej demencie, multiinfarktovej demencie, presenilnej demencie, alkoholovej demencie a senilnej demencie.

Tieto prípravky sú použiteľné pri liečbe alergickej rinitídy, syndrómu akútnej respiračnej tiesne, endotoxínového šokového syndrómu a ochorenia pečene.

Tieto prípravky sú použiteľné pri liečbe bolesti, zahrnujúcej neobmedzujúcim spôsobom pooperačnú bolesť, bolesť zubov, muskulárnu bolesť, a bolesť spôsobenou rakovinou. Tieto prípravky sú napríklad použiteľné pri úľave od bolesti, horúčky a zápalu v prípade celého radu stavov, ktoré zahrnujú revmatickú horúčku, chrípku a ďalšie vírusové infekcie zahrnujúce bežné nachladnutie, bolesť krku a chrbta, dysmenoreu, bolesť hlavy, bolesť zubov, podvrknutie a natiahnutie, myositídu, neuralgiu, synovitídu, artritídu, vrátane kĺbového revmatizmu, degeneratívnych ochorení kĺbov (osteoartritídy), dnu a ankylozujúcu spondylitídu, bursitídu, popáleniny a traumy po chirurgickom alebo dentistickom zákroku.

Tieto prípravky sú použiteľné neobmedzujúcim spôsobom na liečbu alebo prevenciu so zápalmi spojených kardio-vaskulárnych porúch pri subjekte. Tieto prípravky sú použiteľné pri liečbe a prevencii vaskulárnych ochorení,

koronárneho arteriálneho ochorenia, aneuryzmy, vaskulárnej rejekcie, arteriosklerózy, aterosklerózy vrátane aterosklerózy srdcového transplantu, infarktu myokardu, embolizmu, porážky, trombózy zahrnujúcej venóznú trombózu, angíny vrátane nestabilnej angíny, zápalu koronárneho plaku, bakteriálne vyvolaného zápalu vrátane Chlamýdiou-vyvolaného zápalu, vírusovo indukovaného zápalu a zápalu súvisiaceho s chirurgickými zákrokmi, napríklad pri zavádzaní bypassu do koronárnej artérie, pri revaskularizačných procesoch zahrnujúcich angioplastiku, zavádzanie stentu, endarterektomiu, alebo ďalšími invazívnymi zákrokmi uskutočňovanými na cievach, žilách a kapilárach.

Tieto prípravky sú neobmedzujúcim spôsobom použiteľné pri liečbe s angiogenézou súvisiacich porúch pri subjekte, napríklad pri inhibícii nádorovej angiogenézie.

Tieto prípravky sú použiteľné pri liečbe neoplázie, vrátane metastáz; oftalmologických stavov, ako napríklad odhojenia korneálneho transplantátu, okulárnej neovaskulárizácie, retinálnej neovaskulárizácie vrátane neovaskulárizácie nasledujúcej po zranení alebo po prekonaní infekcie, diabetickej retinopatie, makulárnej degenerácie, retrolentálnej fibroplázie a glaukómu, vrátane neovaskulárneho glaukómu; ulceratívnych chorôb, ako napríklad žalúdočného vredu; patologických, ale nie maligných, stavov, ako napríklad hemangiómov, vrátane infantilných hemangiómov, angiofibrómu nosohltanu a avaskulárnej nekrózy kostí; a porúch ženského reprodukčného systému, ako napríklad endometriózy.

Tieto prípravky sú použiteľné pri prevencii alebo liečbe benigných a maligných nádorov/neoplazie vrátane karcinómov, napríklad kolorektálneho karcinómu, karcinómu mozgu,

karcinómu kostí, z epiteliálnych buniek odvodenej neoplázie (epiteliálneho karcinómu), ako napríklad karcinómu bazálnych buniek, adenokarcinómu, gastrointestinálneho karcinómu, ako napríklad karcinómu pľúc, karcinómu úst, karcinómu pažeráka, karcinómu tenkého čreva, karcinómu žalúdka, karcinómu hrubého čreva, karcinómu pečene, karcinómu močového mechúra, karcinómu podžalúdkovej žľazy, karcinómu ovária, cervikálneho karcinómu, karcinómu pľúc, karcinómu prsníka a karcinómu kože, ako napríklad spinocelulárneho karcinómu a bazocelulárneho karcinómu, karcinómu prostaty, karcinómu obličiek a ďalších známych karcinómov, ktoré ovplyvňujú epiteliálne bunky v celom tele. Neopláziami, pri liečbe ktorých je možné použiť prípravky podľa vynálezu, sú najmä gastrointestinálny karcinóm, Barrettov pažerák, karcinóm pečene, karcinóm močového mechúra, karcinóm podžalúdkovej žľazy, karcinóm ovária, karcinóm prostaty, cervikálny karcinóm, pľúcny karcinóm, karcinóm prsníka a karcinóm kože, ako napríklad spinocelulárny karcinóm a bazocelulárny karcinóm. Prípravky podľa vynálezu je tiež možné použiť pri liečbe fibrózy, ktorá sa objavuje pri ožiarovacej terapii. Tieto prípravky je možné použiť pri liečbe subjektov majúcich adenomatózne polypy, vrátane tých s familiálnou adenomatóznou polypózou (FAP). Okrem toho je možné tieto prípravky použiť ako prevenciu pred tvorbou polypov u pacientov, u ktorých existuje riziko FAP.

Tieto prípravky inhibujú prostanoidy indukovanú kontrakciu hladkého svalstva tým, že bránia syntéze kontrakčných prostanoidov a tak môžu byť použité pri liečbe bolestivej menštruácie, predčasného pôrodu, astmy a s eosinofilmi súvisiacich porúch. Tiež je možné ich použiť pri znižovaní kostnej straty, najmä u postmenopauzálnych žien (t.j. pri liečbe osteoporózy), a pri liečbe glaukómu.

Výhodné uplatnenie nachádzajú prípravky podľa vynálezu pri liebe kĺbovej artritídy a osteoartritídy, pri všeobecnom zvládaní bolesti (najmä bolesť prichádzajúca po operácii úst, bolesti po operácii v oblasti všeobecnej chirurgie, bolesti po operácii v oblasti ortopédie, a pri akútnom vzplanutí osteoartritídy), pri liečbe Alzheimerovej choroby, a pri chemo-prevencii karcinómu hrubého čreva.

Okrem toho, že sú prípravky podľa vynálezu použiteľné pre humánnu medicínu, sú tiež použiteľné na veterinárnu liečbu domácich zvierat, exotických zvierat, hospodárskych zvierat apod., najmä cicavcov vrátane hlodavcov. Prípravky podľa vynálezu sú najmä použiteľné pri veterinárnej liečbe cyklooxygenázou-2 mediovaných porúch u koní, psov a mačiek.

Vynález sa tiež týka terapeutického spôsobu liečby stavu alebo poruchy, pri ktorej je indukovaná liečba cyklooxygenázou-2 inhibujúcou účinnou látkou, pričom tento zahŕňa orálne podanie jeného alebo viac prípravkov podľa vynálezu pacientovi, ktorý túto liečbu potrebuje. Dávkový režim, ktorý pôsobí ako prevencia pred, poskytuje úľavu alebo zmierňuje stav alebo poruchu výhodne zodpovedá aplikácii jeden raz denne alebo dvakrát denne, ale je možné ho upraviť v závislosti od celého radu faktorov. Tieto zahŕňujú typ, vek, hmotnosť, pohlavie, stravovací režim a zdravotný stav pacienta a povahu a závažnosť poruchy. Takže v praxi skutočne použitý dávkový režim je možné v širokom rozmedzí meniť a je možné ho teda odchýliť od vyššie uvedených výhodných dávkových režimov.

Počiatočná liečba pacienta trpiaceho niektorým z uvedených chorobných stavov alebo porúch, keď sa indikuje liečba cyklooxygenázou-2 inhibujúcu účinnou látkou, je možné zahájiť vyššie naznačeným dávkovým režimom. V liečbe

sa spravidla popokiaľ je to nevyhnutné pokračuje po dobu niekoľkých týždňov až niekoľkých mesiacov alebo rokov pokiaľ nie je stav alebo porucha pod kontrolou alebo eliminovaná. Pacientov, ktorý podstupujú liečbu prípravkom podľa vynálezu, je možné bežne monitorovať ľubovoľnou v danom obore známou metódou na stanovenie účinnosti liečby. Kontinuálna analýza takto monitorovaných dát umožňuje uskutočniť modifikáciu liečebného režimu počas terapie, tak aby sa v ľubovoľnom okamžiku podávalo optimálne efektívne množstvo účinnej látky, a aby bolo možné stanoviť dobu trvania liečby. Týmto spôsobom je možné liečebný režim a harmonogram dávok v priebehu trvania liečby rozumne modifikovať, takže sa podáva najnižšie množstvo účinnej látky, ktoré vykazuje uspokojujúcu účinnosť, a v podaní sa pokračuje iba po dobu nevyhnutnú na dosiahnutie úspešnej liečby stavu alebo poruchy.

Prípravky je možné používať pri kombinovaných terapiách s opioidmi a ďalšími analgetikami, napríklad vrátane narkotických analgetík, antagonistov μ receptora, antagonistov κ receptora, nenarkotických (t.j. nenávykových) analgetík, inhibítorov monaminového uptake, činidla regulujúceho adenosín, derivátov kannabínoidu, antagonistov Látky P, antagonistov receptora neurokinínu-1 a blokátorov sodíkových kanálikov. Výhodné kombinované terapie zahŕňujú použitie prípravku podľa vynálezu s jednou alebo viac zlúčeninami zvolenými z aceclofenacu, acemetacínu, kyseliny e-acetamidokaprónovej, acetaminofénu, acetaminosalolu, acetanilidu, kyseliny acetylsalicylovej (aspirín), S-adenosylmetionínu, alclofenacu, alfentanilu, allylprodínu, alminoprofénu, aloxiprínu, alfaprodínu, aluminiumbis-(acetylsalicylátu), amfenacu, aminochlórténnoxazínu, kyseliny 3-amino-4-hydroxybutyrovej, 2-amino-4-pikolínu, aminopropylónu, aminopyrínu, amixetrínu, salicylatu amónneho, ampiroxicamu, amtolmetínu

guacilu, anileridínu, antipyrínu, antipyrínu salicylátu,
 antrafenínu, apazónu, bendazacu, benorylátu, benoxaprofénu,
 benzpiperylónu, benzydamínu, benzylmorfínu, bermoprofénu,
 bezitramidu,
 α -bisabololu, bromfenacu, p-bromoacetanilidu, acetátu
 kyseliny 5-bromsalicylovej, bromsaligenínu, bucetínu,
 kyseliny bukloxovej, bucolomu, bufexamacu, bumadizonu,
 buprenorpínu, butacetínu, butibufénu, butopanolu,
 acetylsalicylatu vápenatého, karbamazepínu, karbifénu,
 kaprofénu, carsalámu, chlórbutanolu, chlórtenoxazínu,
 cholínu salicylátu, cinchofénu, cinmetacínu, ciramadolu,
 clidanacu, clometacínu, clonitazenu, clonixínu, clopiracu,
 klinčka, kodeínu, kodeínu metylbromidu, kodeínu fosfátu,
 kodeínu sulfátu, cropropamidu, crotetamidu, desomorfínu,
 dexoadrolu, dextromoramidu, dezocínu, diampromidu,
 diclofenaku sodného, difenamizolu, difenpiramidu,
 diflunisalu, dihydrokodeínu, dihydrokodeinónu enolu
 acetátu, dihydromorfínu, dihydroxyalumíniumacetyl-
 salicylátu, dimenoadolu, dimepeptanolu, dimetyltiambuténu,
 dioxafetylbutyrátu, dipipanónu, diprocetylu, dipyrónu,
 ditazolu, droxicamu, emorfazónu, kyseliny enfenámovej,
 epirizolu, eptazocínu, etersalátu, etenzamidu,
 etoheptazínu, etoxazénu, etylmetyltiambuténu, etylmorfínu,
 etodolacu, etofenamatu, etonitazénu, eugenolu, felbinacu,
 fenbufenu, kyseliny fenclozovej, fendosalu, fenoprofénu,
 fentanyl, fentiazacu, fepradinolu, feprazónu,
 floctafenínu, kyseliny flufenámovej, flunoxaprofénu,
 fluoresónu, flupirtínu, fluproquazónu, flurbiprofénu,
 fosfosalu, kyseliny gentisovej, glafenínu, glucametacínu,
 glykolsalicylátu, guaiazulénu, hydrokodónu, hydromorfónu,
 hydroxyetidínu, ibufenacu, ibuprofénu, ibuproxámu,
 imidazol salicylátu, indometacínu, indoprofénu,
 izofezolacu, izoladolu, izometadónu, izonixínu, izoxepacu,
 izoxicamu, ketobemidónu, ketoprofénu, ketorolacu, p-

lactofenetidu, lefetamínu, levorpanolu, lofentanilu, lonazolacu, lornoxicámu, loxoprofénu, lyzínu acetylsalicylátu, acetylsalicylátu horečnatého, kyseliny meclofenámovej, kyseliny mefenámovej, meperidínu, meptazinolu, mesalamínu, metazocínu, metadónu hydrochlóridu, metotrimeprazínu, kyseliny metiazínovej, metofolínu, metopónu, mofebutazónu, mofezolacu, morazónu, morfínu, morfínu hydrochlóridu, morfínu sulfátu, morfolínu salicylátu, myrofínu, nabumetónu, nalbufínu, 1-naftylsalicylátu, naproxénu, narceínu, nefopámu, nikomorfínu, nifenazónu, kyseliny niflumómovej, nimesulídu, 5'-nitro-2'-propoxyacetanilidu, norlevorfanolu, normetadónu, normorfínu, norpipanónu, olsalazínu, opia, oxaceprolu, oxametacínu, oxaprozínu, oxycodónu, oxymorfónu, oxyfenbutazónu, papavereta, paranylínu, parsalmidu, pentazocínu, perisoxalu, fenacetínu, fenadoxónu, fenazocínu, fenazopyridínu hydrochlóridu, fenocollu, fenoperidínu, fenopyrazónu, fenylacetylsalicylátu, fenylbutazónu, fenylsalicylátu, fenylramidólu, piketoprofénu, piminodínu, pipebuzónu, piperylónu, piprofénu, pirazolacu, piritramidu, piroxicámu, pranoprofénu, proglumetacínu, proeptazínu, promedolu, propacetamolu, propiramu, propoxyfenu, propyfenazónu, proquazónu, kyseliny protizínovej, ramifenazónu, remifentanilu, rimazoliummetilsulfátu, salacetamidu, salicínu, salicylamidu, salicylamidu kyseliny o-octovej, kyseliny salicylsulfurovej, salsaltu, salverínu, simetridu, salicylatu sodného, sufentanilu, sulfasalazínu, sulindacu, superoxidu dismutasy, suprofénu, suxibuzónu, talniflumátu, tenidapu, tenoxicámu, terofenamátu, tetrandrínu, tiazolinobutazónu, kyseliny tiaprofénovej, tiaramidu, tilidínu, tinoridínu, kyseliny tolfenámovej, tolmetínu, tramadolu, tropesínu, viminolu, xenbucínu, ximoprofénu, zaltoprofénu a zomepiracu (vid' The Merck Index, 12th Edition

(1996), Therapeutic Category a Biological Activity Index, zoznamy pod záhlavím „Analgesic“, „Anti-inflammatory“ a „Antipyretic“).

Zvlášť výhodné kombinačné terapie zahrnujú použitie prípravku podľa vynálezu, napríklad prípravku valdecoxibu podľa vynálezu, s opioidovou zlúčeninou, výhodnejšie s opioidovou zlúčeninou, ktorou je kodeín, meperidín, morfín alebo ich deriváty.

Zlúčeninu, ktorá má byť podávaná v kombinácii s valdecoxibem, je možné formulovať samostatne alebo spoločne s valdecoxibom v prípravku podľa vynálezu. Pokiaľ je valdecoxib formulovaný spoločne s druhou účinnou látkou, napríklad opioidovou účinnou látkou, potom je možné druhú účinnú látku formulovať v okamžite sa uvoľňujúcej forme, forme s rýchlym nástupom, dlhodobo sa uvoľňujúcej forme alebo duálne sa uvoľňujúcej forme.

Pri uskutočnení podľa vynálezu, najmä pokiaľ je cyklooxygenázou-2 mediovaným stavom bolesť hlavy alebo migréna, sa prípravok valdecoxibu podáva v kombinovanej liečbe s vazomodulátorom, výhodne derivátom xantínu majúcim vazomodulačný účinok, výhodnejšie alkylxantinónovou zlúčeninou.

Kombinované terapie, kde sa alkylxantínová zlúčenina podáva spoločne s prípravkom valdecoxibu podľa vynálezu, spadajú do uskutočnenia podľa vynálezu, a to bez ohľadu na to, či je alkylxantín vazomodulátorom alebo nie a či terapeutická účinnosť kombinácie prispieva určitou merou k vazomodulačnému účinku alebo nie. Výraz „alkylxantín“ tu zahrnuje deriváty xantínu majúci jeden alebo viac C_{1-4} alkylových skupín, výhodne metylových skupín, alebo substituentov, a farmaceuticky prijateľné soli týchto derivátov xantínu. Zvlášť výhodné sú dimetyl xantíny a

trimetylxantíny, vrátane kofeínu, teobromínu a teofyllínu. Najvýhodnejšou alkylxantínovou zlúčeninou je kofeín.

Celkové a relatívne dávkové množstvá valdecoxibu a vazomodulátora alebo alkylxantínu sa zvolia tak, aby boli terapeuticky a/alebo profylakticky účinné na úľavu od bolesti súvisiacu s bolesťou hlavy alebo s migrénou. Vhodné dávkové množstvá budú závisieť od závažnosti bolesti a konkrétnej voľby vazomodulátora alebo alkylxantínu. Napríklad pri kombinovanej terapii s valdecoxibom a kofeínom, bude valdecoxib spravidla podávaný v dennom dávkovom množstve približne 1 mg až približne 100 mg, výhodne približne 5 mg až približne 50 mg, a kofeín v dennom dávkovom množstve približne 1 mg až približne 500 mg, výhodne približne 10 mg až približne 400 mg, výhodnejšie približne 20 mg až približne 300 mg.

Vazomodulatorovú alebo alkylxantínovú zložku kombinovanej terapie je možné podávať v ľubovoľne vhodnej dávkovej forme ľubovoľnou vhodnou cestou, výhodne orálne. Vazomodulátor alebo alkylxantín je možné prípadne formulovať spoločne s valdecoxibom v tvárnenom výrobku podľa vynálezu. Tento tvárnený výrobok podľa vynálezu prípadne zahŕňa ako valdecoxib, tak vazomodulátor alebo alkylxantín, ako napríklad kofeín, v celkových a relatívnych množstvách konzistentných s dávkovými množstvami uvedenými vyššie.

Výraz „celkové a relatívne množstvo účinné na úľavu od bolesti“, v súvislosti s množstvom valdecoxibu a vazomodulátora alebo alkylxantínu v prípravku podľa niektorého uskutočnenia vynálezu, znamená to, že tieto množstvá sú také, že (a) tieto zložky sú spoločne účinné na úľavu od bolesti a (b) každá zložka je alebo by bola schopná prispievať k účinku uľavujúcemu od bolesti, pokiaľ

druhá zložka (zložky) nie je alebo nie sú prítomné v takom veľkom množstve, ktoré poskytne tento príspevok.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príkladné uskutočnenia vynálezu majú iba ilustratívny charakter a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený priloženými patentovými nárokmi.

Príklad 1

Rýchlotavné tablety valdecoxibu (Vsádzka A, ďalej tiež označované ako Rýchlotavné A) sa pripravili podľa nasledujúceho postupu. V prvej nádobe sa počas ohrievania (70 °C) a počas miešania vo vode rozpustili maltóza (28,03 g) a mannitol (367,6 g). Valdecoxib (46,25 g) sa rozpustil v roztoku maltózy a mannitolu a homogenizoval po dobu 10 min za použitia homogenizéra Silverson. V druhej nádobe sa počas mierneho miešania rozpustil vo vode laurylsulfat sodný (SLS) za vzniku roztoku namáčacieho činidla. Roztok namáčacieho činidla sa pridal do prvej nádoby za vzniku rozprašovateľného roztoku. Rozprašovateľný roztok sa za použitia sušičky Niro Laboratory Mobile Minor Spray Dryer sušil rozprašovaním za nasledujúcich podmienok: rýchlosť rozprašovania: 32 g/min; prietok vstupného prevádzkového plynu: 0,28 kPa; systémový tlak: 0,16 kPa; tlak vstupného prevádzkového plynu 2 kPa; atomizačný tlak 0,16 kPa; percento atomizačného prúdu: 57; vstupná teplota: 160 °C; výstupná teplota: približne 55 °C; teplota horáku atomizačného vzduchu: 287 °C, za vzniku suchých granúl.

Stearát horečnatý (1 g), kyselina stearová (3 g), acesulfám K (1 g) a peppermintová príchuť (1 g) sa dali do polyetylénového vaku a intenzívne sa pretriasali za vzniku zmesi. Získaná zmes sa nasledne geometricky riedila vyššie pripraveným suchým granulátom až do okamžiku, keď bolo pridaných 200 g suchého granulátu. Tablety sa potom pripravili samostatným lisovaním 400 mg tabletovej zmesi za vzniku tabliet majúcich prechodnú tvrdosť 14,7 N. Výsledné tablety sa umiestnili do komory, kde sa 1 hodinu udržiavala teplota 25 °C a 80% relatívna vlhkosť, druhú hodinu sa tu udržiavala teplota 40 °C a 30% relatívna vlhkosť. Zloženie (% hmotn.) rýchlotavných tabliet A ukazuje nasledujúca tabuľka 1.

Tabuľka 1. Zloženie rýchlotavných tabliet A

Zložka	Množstvo
Valdecoxib	10
Maltóza	6,06
Mannitol	79,48
SLS	1,45
Stearát horečnatý	0,5
Kyselina stearová	1,5
Acesulfám K	0,5
Peppermint	0,5

Príklad 2

Urobila sa štúdia, ktorej úlohou bolo stanoviť farmakokinetické vlastnosti rýchlotavného valdecoxibu A u

bíglov. Rýchlotavný valdecoxib A sa jednotlivovo podával každému zo 4 psov. Uskutočňoval sa odber krvi zo žily, a to pred podaním prvej dávky a 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12 a 24 hodín po podaní orálnej dávky. Plazma sa separovala z krvi odstredovaním pri 3000 G a vzorky sa skladovali pri -20 °C až do okamžiku analýzy. Koncentrácie valdecoxibu v plazme sa stanovili za použitia HPLC testu. Výsledky sú zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke 2.

Tabuľka 2 Farmakokinetické vlastnosti rýchlotavného
valdecoxibu A u psov

Parameter	Rýchlotavný A
$C_{\max}$ (ng/ml)	8800
AUC (h*ng/ml)	2710
$T_{\max}$ (h)	1,4

Príklad 3

Rýchlotavné tablety Valdecoxibu (Vsádzka B, ďalej tiež označované ako rýchlotavný B) sa pripravili podľa nasledujúceho postupu. Maltóza (0,158 kg) a mannitol (2,047 kg) sa počas miešania rozpustili vo vode (14,167 kg) za vzniku roztoku. Do roztoku sa počas miešania pridal laurylsulfat sodný (0,037 kg) a v miešaní sa pokračovalo až do úplného rozpustenia. Valdecoxib (0,258 kg) sa dispergoval v roztoku a homogenizoval za použitia homogenizéra Silverson približne pri 5000 min^{-1} po dobu 15 min za vzniku suspenzie. Získaná suspenzia sa nasledne miešala za použitia konvenčného námorného rotačného miešadla pri približne 300 min^{-1} približne 2 h. Suspenzia sa za použitia Niro Laboratory Mobile Minor Spray Dryer sušila rozprašovaním za nasledujúcich podmienok: rýchlosť rozprašovania: 30 g/min; prietok vstupného prevádzkového plynu: 40 mm H_2O ; tlak v komore: -100 mm H_2O ; atomizačný tlak rozprašovacej tekutiny 0,1 MPa; percento atomizačného prúdu: 70; vstupná teplota vzduchu: 175 °C; výstupná teplota vzduchu: približne 90 °C; za vzniku suchého granulátu. Celkový teoretický výťažok bol 2,500 Kg. Vyššie opísaný spôsob sa uskutočnil dvakrát a získal sa rozprašovaním sušený granulát série A (1414,3 g) a série B (1971,9 g).

Rozprašovaním sušený granulát série A a série B sa preosili a preoseté granuláty sa po dobu 15 min miešali za sucha s peppermintovou príchuťou (17,5 g) a acesulfámom K (17,5 g) vo V-miešačke za vzniku zmesi. Do zmesi sa pridal stearát horečnatý (17,5 g), mikronizovaná kyselina stearová (52,5 g) a koloidný oxid kremičitý (8,8 g) a všetko sa miešalo za vzniku tabletovej zmesi. Tablety sa lisovali z tabletovej zmesi do cieľovej tvrdosti 14,7 N a cieľovej hmotnosti tabliet 391,58 mg. Po lisovaní sa tablety premiestnili do komory na IBC vlhkostné spracovanie (17 litrov), kde sa 1 h udržiavala teplota 25 °C, 80% relatívna vlhkosť a 75 CFM prietok vzduchu, a druhú hodinu pri 40 °C, 30% relatívnej vlhkosti a 75 CFM prietoku vzduchu. Zloženie rýchlotavných tabliet B (mg/tabletu) ukazuje tabuľka 3.

Tabuľka 3. Zloženie rýchlotavných tabliet B

Zložka	Množstvo (mg)
Granulát série A	158,22
Granulát série B	220,61
Stearát horečnatý NF	1,96
Kyselina stearová NF (mikronizovaná)	5,87
Koloidný oxid kremičitý	1,00
Acesulfám K	1,96
Peppermint	1,96
Celkom	391,58

Príklad 4

Profily *in vitro* rozpúšťania rýchlotavných tabliet B z príkladu 3 a komerčných tabliet 40mg Bextra sa určovali za použitia 1000 ml 1% roztoku laurylsulfátu sodného a zariadenia USP Typu II. Dáta sú zhrnuté v tabuľke 4. Rýchlotavné tablety B vykazovali veľmi rýchle rozpúšťanie. Všetok valdecoxib sa pri teste rozpustil počas 15 minút.

Tabuľka 4. Množstvo (% hmotn.) rozpusteného valdecoxibu

Čas (min)	Rýchlotavný B	Tableta Bextra
15	101	62
30	101	79
45	100	88
60	101	93

Príklad 5

Rýchlotavné tablety B z príkladu 3 sa individuálne podávali 25 ľudským subjektom. Parametre orálnej biologickej dostupnosti sa stanovovali a porovnávali s parametrami orálnej biologickej dostupnosti komerčných tablet 40mg Bextra. Dáta sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabulka 5. Orálna biologická dostupnosť rýchlotavných tabliet B a tabliet 40 mg Bextra u ľudských subjektov

Parameter	Rýchlotavný B	Tableta Bextra
$T_{\max}$ (h)	3,22	3,3
$C_{\max}$ (ng/ml)	580	468
AUC (ng/ml) /h	6833	6126

Tieto dáta naznačujú, že rýchlotavné B vykazujú veľmi dobrú biologickú dostupnosť po podaní ľudským subjektom.

Príklad 6

U rýchlotavných tabliet B z príkladu 3 sa podľa nasledujúceho postupu hodnotila chuť. Zvolili sa štyri až päť profesionálnych degustátorov a každý z týchto degustátorov umiestnil pod svoj jazyk rýchlotavnú tabletu. Degustátor mierne povälal tabletu proti podnebiu, a to bez žuvania, a súčasne zaznamenával senzorické informácie a čas úplnej dezintegrácie.

Senzorické informácie zahŕňujú organoleptické atribúty súvisiace s každou tabletou, ako napríklad kvalita príchute, horkosť, plnosť, textúra, pocit v ústach a chuť, ktorá zostane v ústach po rozpustení tablety. Každý z týchto atribútov získal známku na základe hodnotenia podľa stupnice 1 až 5, aby sa vyjadrili postrehnuteľné rozdiely, ktorými sa líši od ostatných komerčne predávaných tavných produktov, porovnaním s rýchlo tavnými tabletami valdecoxibu, ktoré obsahujú jednu z nasledujúcich príchutí: višňa, jahoda, pomaranč, peppermint alebo spearmint, a porovnaním s rýchlo tavnými tabletami obsahujúcimi rôzne účinné zložky.

Po úplnej dezintegrácii tabliet zaznamenal degustátor chuť, ktorá zostane v ústach 30 min po rozpustení tablety. Každá tableta sa hodnotila trikrát a všetky vzorky sa kódovali na prezentáciu degustátorov. Rýchlo tavné tablety B vykazovali priemernú dezintegračnú dobu 23,6 s. Celkovo rýchlo tavné tablety valdecoxibu B vykazovali prijateľnú príchúť (dáta nie sú uvedené) a dezintegračnú dobu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Orálny rýchlo tavný prípravok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje: (a) časticový valdecoxib v terapeuticky účinnom množstve, a (b) aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie a ktorý je v bezprostrednom spojení s časticami valdecoxibu; pričom aspoň jeden excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie je prítomný v celkovom množstve približne 50% až približne 99%, hmotnosti.

2. Prípravok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že aspoň jedným farmaceuticky prijateľným excipientom, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, je cukor.

3. Prípravok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že aspoň jedným farmaceuticky prijateľným excipientom, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, je sacharid.

4. Prípravok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, sa zvolí z množiny pozostávajúcej z maltózy, maltitolu, sorbitolu, laktózy a mannitolu.

5. Prípravok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že aspoň jeden excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, je prítomný v celkovom množstve približne 50 % hmotn. až približne 90 % hmotn.

6 Prípravok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, zahrnuje vysokotvárniteľný sacharid a nízkotvárniteľný sacharid.

7. Prípravok podľa nároku 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že hmotnostný pomer vysokotvárniteľného sacharidu k nízkotvárniteľnému sacharidu je približne 2 až približne 20 dielov vysokotvárniteľného sacharidu na 100 dielov nízkotvárniteľného sacharidu.

8. Prípravok podľa nároku 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že hmotnostný pomer vysokotvárniteľného sacharidu k nízkotvárniteľnému sacharidu je približne 5 až približne 7,5 dielov vysokotvárniteľného sacharidu na 100 dielov nízkotvárniteľného sacharidu.

9. Prípravok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že má tvrdosť približne 1 až približne 10 kp.

10. Prípravok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že valdecoxib je prítomný v množstve približne 5 až približne 50 mg.

11. Prípravok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že pokiaľ sa podrobí *in vitro* dezintegračnému testu číslo 701 podľa Liekopisu Spojených štátov 24, potom vykazuje dezintegračný čas kratší ako približne 300 s.

12. Prípravok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že pokiaľ sa podrobí *in vitro* dezintegračnému testu číslo 701 podľa Liekopisu Spojených štátov 24, potom vykazuje dezintegračný čas kratší ako približne 100 s.

13. Prípravok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa dezintegruje počas približne 60 s po umiestnení do dutiny ústnej ľudského subjektu.

14. Prípravok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa dezintegruje počas približne 30 s po umiestnení do dutiny ústnej ľudského subjektu.

15 Prípravok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je organolepticky prijateľný.

16. Spôsob prípravy prípravku valdecoxibu vo forme intraorálne dezintegrujúcich tabliet, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa:

krok poskytnutia valdecoxibu v časticovej forme;
krok rozpustenia aspoň jedného farmaceuticky prijateľného excipienta, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie vo

vode, v nádobe, pričom tento aspoň jeden excipient sa rozpustí v celkovom množstve, ktoré bude také, že po ukončení spôsobu podľa vynálezu bude excipient predstavovať približne 50 % až približne 99 % celkovej hmotnosti tabliet;

krok dispergácie valdecoxibu vo vode;

· pričom krok rozpúšťania a dispergácie sa uskutočňujú v ľubovoľnom poradí alebo súčasne za vzniku rozprašovateľnej kvapaliny;

krok sušenia rozprašovateľnej kvapaliny rozprašovaním za vzniku tabletovej zmesi; a

krok lisovania tabletovej zmesi za vzniku tabliet.

17. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ďalej obsahuje krok ohrievania nádoby s vodou pred, súčasne s alebo po kroku rozpúšťania a/alebo dispergácie ale pred krokom sušenia rozprašovaním.

18. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ďalej obsahuje krok rozpúšťania namáčacieho činidla vo vode pred, súčasne s alebo po kroku rozpúšťania a/alebo dispergácie ale pred krokom sušenia rozprašovaním.

19. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ďalej obsahuje krok rozpúšťania vodného roztoku namáčacieho činidla vo vode pred, súčasne s alebo po kroku rozpúšťania a/alebo dispergácie ale pred krokom sušenia rozprašovaním.

20. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že aspoň jedným farmaceuticky prijateľným excipientom, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, je cukor.

21. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že aspoň jedným farmaceuticky prijateľným excipientom, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, je sacharid.

22. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že se aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, zvolí z množiny pozostávajúcej z maltózy, maltitolu, sorbitolu, laktózy a mannitolu.

23. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že se aspoň jeden excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, rozpustí v celkovom množstve, ktoré je také, že po ukončení spôsobu podľa vynálezu excipient predstavuje približne 50 % hmotn. až približne 95 % hmotn. celkovej hmotnosti tablety.

24. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že se aspoň jeden excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie rozpustí v celkovom množstve, ktoré je také, že po ukončení spôsobu podľa vynálezu excipient predstavuje približne 50 % hmotn. až približne 90 % hmotn. celkovej hmotnosti tablety.

25. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient, ktorý vykazuje rýchle orálne rozpúšťanie, zahŕňa vysokotvárniteľný sacharid a nízkotvárniteľný sacharid.

26. Spôsob podľa nároku 25, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že hmotnostný pomer vysokotvárniteľného sacharidu k nízkotvárniteľnému sacharidu je približne 2 až približne 20 dielov vysokotvárniteľného sacharidu na 100 dielov nízkotvárniteľného sacharidu.

27. Spôsob podľa nároku 25, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že hmotnostný pomer vysokotvárniteľného sacharidu k nízkotvárniteľnému sacharidu je približne 5 až približne 7,5 dielov vysokotvárniteľného sacharidu na 100 dielov nízkotvárniteľného sacharidu.

28. Prípravok valdecoxibu vo forme intraorálne dezintegrujúcej tablety pripravený spôsobom podľa nároku 16.

29. Spôsob liečby alebo prevencie zdravotného stavu alebo poruchy u subjektu, kde je indikovaná liečba cyklooxygenázu-2 inhibujúcou účinnou látkou, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa orálne podanie tablety podľa nároku 1 subjektovi.

30. Spôsob liečby alebo prevencie zdravotného stavu alebo poruchy u subjektu, kde je indikovaná liečba cyklooxygenázu-2 inhibujúcou účinnou látkou, **v y z n a č u-
j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa orálne podanie prípravku podľa nároku 28 subjektovi.