

**Intraorálisan széteső valdekoxib készítmények porlasztásos szárítási eljárással
előállítva**

P 0 4 1 7 7 6

Kivonat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

A találmány orálisan széteső, gyorsan szétmálló valdekoxib tablettákra és ilyen dózisformák előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik. A készítmények ciklooxygenáz-2 által közvetített betegségállapotok és rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére használhatók.

*Ábra mellék**18708*

P 0 4 1 7 7 6

KÖZZETÉTELI PÉLDÁNY

Intraorálisan széteső valdekokib készítmények porlasztásos szárítási eljárással előállítva

A jelen találmány intraorálisan széteső, hatóanyagként valdekokibot tartalmazó
5 gyógyászati készítményekre, ilyen készítmények előállítására és ciklooxigenáz-2 által
közvetített rendellenességek kezelésére alkalmas eljárásokra vonatkozik, amelyek során egy
egyednek ilyen készítményeket orálisan adagolunk.

A 4-(5-metil-3-fenil-4-izoxazolil)benzolszulfonamid vegyületet, amelyre a leírásban
valdekokibként is utalunk, az 5 633 272 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi
10 leírásban (Talley és munkatársai), amely leírás utalás formájában a jelen leírás részét képezi,
olyan eljárásokkal együtt ismertették, amelyek a vegyület és rokon vegyületek előállítására
alkalmasak.

A valdekokib szerkezete az (I) képletnek megfelelő.

Azokat a vegyületeket, amelyekről az előzőekben említett 5 633 272 számú amerikai
15 egyesült államokbeli szabadalmi leírásban számoltak be, többek között a valdekokibot,
gyulladásgátló, fájdalomcsillapító és lázcsillapító anyagokként írták le, amelyek a
ciklooxigenáz-2 (COX-2) gátlása tekintetében nagy szelektivitással rendelkeznek a
ciklooxigenáz-1-hez (COX-1) hasonlítva. Az előzőekben említett 5 633 272 számú amerikai
egyesült államokbeli szabadalmi leírás általános utalásokat is tartalmaz az ilyen vegyületek
20 adagolására alkalmas készítményekre, ezen belül orálisan adagolható dózisformákra, például
tablettákra és kapszulákra.

A valdekokib rendkívül kevésbé oldódik vízben. Lásd például Dionne (1999), "COX-2
inhibitors - IBC Conference, 1999. április 12-13, Coronado, CA, U. S. A.", IDrugs, 2(7), 664-
666.

Az 5 576 014 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, amely utalás
25 formájában a jelen leírás részét képezi, egy intrabukkálisan oldódó, összenyomással előállított
préselt készítményt ismertetnek, amelyet nedves granulálással állítanak elő, ahol egy kevésbé
tablettázható szacharidot egy jól tablettázható szachariddal együtt granulálnak, majd a
granulátumot összenyomással préselt készítménnyé alakítják. Az így képződött préselt
30 készítmény hatóanyagot foglalhat magában, és a szerzők szerint gyorsan szétesik és feloldódik
a szájüregben, de megfelelően kemény marad ahhoz, hogy az előállítás és szállítás során ne
törjön. Az 5 576 014 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti préselt
készítmény egy olyan dózisforma típus, amelyet "gyorsan szétmálló tablettá"-ként ismernek, és

amely gyorsan szétesik, általában hordozóanyagokat, jellemzően cukrokat tartalmaz, és ezt a szétesést a hatóanyagnak a szájban való gyors oldódása vagy diszpergálódása kíséri, amihez rendszerint nem kell annál több víz, mint amennyit a nyál tartalmaz. Az ilyen tablettává formulált gyógyszer könnyen lenyelhető.

5 A WO 01/41761 számú nemzetközi közrebocsátási iratban orálisan adagolható valdekoxib készítményeket ismertetnek, amelyek esetében a hatás gyorsan fellép. Az említett leírásban ismertetett készítmények egyike sem intraorálisan széteső készítmény.

Számos intraorálisan széteső készítménnyel az a jól ismert probléma, hogy még abban az esetben is, ha cukrokat és/vagy édesítőszereket és/vagy ízesítőszereket tartalmaznak, a bennük
10 levő hatóanyag jelenléte miatt kellemetlen ízűek. Általában, ha egy adott intraorálisan széteső dózisformában a hatóanyag mennyisége csökken és/vagy a hatóanyag vízzoldhatósága csökken, a dózisforma íze kevésbé keserű és/vagy savanyú. Lásd például Lieberman és munkatársai (1989), "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", 1. kötet, 381. oldal (Marcel Dekker, New York). A valdekoxib esetében, mivel olyan hatóanyag, amelynek kicsi a vízzoldhatósága és a
15 belőle szükséges dózis aránylag kicsi, azt várnánk, hogy amikor intraorálisan széteső készítménnyé formuláljuk, elfogadható, vagy legrosszabb esetben csak mérsékelten kellemetlen organoleptikus tulajdonságokat mutat. Meglepő módon azonban azt találtuk, hogy a valdekoxibnak rendkívül kellemetlen íze van. Ily módon fennáll az igény olyan intraorálisan széteső valdekoxib készítményekre, amelyek elfogadható organoleptikus tulajdonságokkal
20 rendelkeznek.

Olyan íz-maszkírozó technológiákat, amelyek azon alapulnak, hogy a vízben mérsékelten vagy nagyon jól oldódó hatóanyagok orális oldódását gátolják, alkalmaztak már gyógyászati dózisformák esetében. Lásd például Lieberman és munkatársai (1989), supra. Ilyen esetekben úgy vélik, hogy az íz annak következtében javul, hogy csökken a hatóanyagnak az a
25 mennyisége, amely a szájban a gyomor-bél traktusba való belépés előtt feloldódik. Mivel a valdekoxib rendkívül kis mértékű vízzoldhatósága már adott, nem vártuk, hogy a valdekoxib orális oldódásának további csökkentése javított organoleptikus tulajdonságokhoz vezet. Azt vártuk viszont, hogy a valdekoxib vízben való oldhatóságának további csökkentése a terápiás hatás fellépésének elfogadhatatlan mértékű késését fogja eredményezni. Meglepő módon
30 azonban találtunk eljárásokat organoleptikusan elfogadható, intraorálisan széteső valdekoxib készítmények előállítására, amely készítmények javított organoleptikus tulajdonságokkal rendelkeznek, ugyanakkor terápiás hatásuk még mindig gyorsan fellép.

Az előzőeknek megfelelően, eljárást bocsátunk rendelkezésre intraorálisan széteső valdekoxib készítmény (például gyorsan szétmálló tabletta) előállítására, amely eljárás a következő lépéseket tartalmazza: a valdekoxibot szemcsés formába hozzuk; legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyagot, amely gyors orális oldódást mutat, egy edényben vízben feloldunk; a valdekoxibot a vízben diszpergáljuk, és adott esetben a vizet melegítjük. Az oldási, diszpergálási és az adott esetben végzett melegítési lépéseket bármilyen sorrendben vagy egyidejűleg végezhetjük egy porlasztható folyadék előállítására. Az eljárás a továbbiakban magában foglalja a porlasztható folyadék porlasztásos szárítási lépését egy tablettázandó keverék előállítására, és a tablettázandó keverék tablettává préselésének lépését is. Egy találmány szerinti eljárásban a legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyagot, amely gyors orális oldódást mutat, a vízben olyan összmenyiségben oldjuk, hogy az eljárás befejezésekor a legalább egy segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, a tabletta kb. 50 tömeg% - kb. 99 tömeg%, előnyösen kb. 50 tömeg% - kb. 95 tömeg%, és előnyösebben kb. 50 tömeg% - kb. 90 tömeg% mennyiségét alkotja.

Az eljárás adott esetben magában foglal egy olyan lépést is, amikor az elegyhez egy nedvesítőszer vagy egy ilyen nedvesítőszer vizes oldatát adjuk a porlasztásos szárítási lépés előtt.

Az ilyen eljárással előállított készítmények a jelen találmány egyik megvalósítási módját képviselik.

Egy olyan intraorálisan széteső készítményt is rendelkezésre bocsátunk, amely (a) részecskék formájában levő valdekoxibot terápiásan hatékony mennyiségben, és (b) legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyagot tartalmaz, amely gyors orális oldódást mutat, és amely a valdekoxib részecskékkal bensőséges asszociátumot alkot. A készítmény organoleptikusan elfogadható, és a legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, összesen a készítmény kb. 50 tömeg% - kb. 99 tömeg%, előnyösen kb. 50 tömeg% - kb. 95 tömeg%, és előnyösebben kb. 50 tömeg% - kb. 90 tömeg% mennyiségét alkotja.

A "bensőséges asszociátum" (egyenletes keverék) a jelen összefüggésben például azt jelenti, hogy a valdekoxib a segédanyaggal, amely gyors orális oldódást mutat, össze van keverve, a valdekoxib a segédanyagba, amely gyors orális oldódást mutat, bele van ágyazva vagy dolgozva, a valdekoxib bevonatot képez a segédanyag részecskéin, amely anyag gyors orális oldódást mutat, vagy megfordítva, és hogy a valdekoxib lényegében homogénen van diszpergálva a segédanyagban, amely gyors orális oldódást mutat. Az ilyen bensőséges

asszociátum például az előzőekben említett eljárásokkal állítható elő; más esetben vagy ezen túlmenően, más módszereket is alkalmazhatunk a találmány szerinti készítmények előállításakor egy ilyen bensőséges asszociátum kialakítására.

A valdekoxib és egy segédanyag, amely orálisan gyors oldódást mutat, bensőséges asszociátumára "valdekoxib kompozit"-ként is utalunk. A "lényegében homogén" fogalom egy kompozitra vagy gyógyászati készítményre utalva, amely több komponenst tartalmaz, azt jelenti, hogy a komponensek megfelelően el vannak keverve ahhoz, hogy az egyes komponensek nincsenek jelen külön rétegek formájában és nem alkotnak koncentráció-gradienseket a készítményen belül. Anélkül, hogy egy elmélethez ragaszkodnánk, úgy gondoljuk, hogy a gyors orális oldódást mutató segédanyagnak a valdekoxibhoz viszonyított aránylag nagy aránya a találmány szerinti eljárásokban és készítményekben és/vagy a valdekoxibnak a gyors orális oldódást mutató segédanyaggal alkotott bensőséges asszociátuma olyan valdekoxib kompozitot eredményez, amelynek javított organoleptikus tulajdonságai vannak.

Egy különösen hasznos jelen találmány szerinti, intraorálisan széteső készítmény egy olyan, gyorsan széteső orális dózisforma, amely a szájból anélkül feloldódik, hogy ivóvízre vagy más folyadékra szükség lenne (például egy gyorsan szétmálló dózisforma). A "gyorsan szétmálló" meghatározás a jelen leírásban olyan készítményre, például tablettára utal, amelyben egy hatóanyag vagy drog egy hordozó által képezett mátrixban van elosztatva vagy diszpegálva, amely készítmény, amikor egy egyednek orálisan adagoljuk, a szájüregben szétesik, ezáltal a hatóanyagot szabaddá teszi, jellemzően részecskék formájában, hogy lenyelés útján a gyomor-bél traktusba lépjen és azután felszívódjon. A "szájüreg" fogalom magában foglalja a száj teljes belsejét, nemcsak a bukkális üreget (a szájüreg azon részét, amely a fogak és ínyek mögött van), hanem a szublingvális és szupralingvális tereket is.

Az "organoleptikusan elfogadható" dózisforma vagy egy "elfogadható organoleptikus tulajdonságok"-kal rendelkező dózisforma a jelen leírásban egy olyan dózisforma, amely intraorális kölcsönhatás során, a terápiás szer egyetlen dózisának megfelelő mennyiségben nem túlzottan kellemetlen ízű vagy szagú, vagy nem kelt túlzottan kellemetlen érzetet a szájból, például nem kifejezetten keserű ízű, amint azt az emberek többsége érzi, vagy amint azt a későbbiekben leírt vak ízlelési értékelési vizsgálat analízise során meghatározzuk.

Úgy találtuk, hogy a találmány szerinti eljárások és készítmények megszüntetik a valdekoxib elfogadhatatlan organoleptikus tulajdonságait anélkül, hogy elfogadhatatlan mértékben fel kellene áldozni a gyors hatás-fellépési jellemzőket vagy a terápiás

hatékonyságot. Ily módon, a szakterületen egy jelentős előrelépésként, a valdekoxibot egy organoleptikusan elfogadható, gyorsan szétmálló készítmény formájában bocsátjuk rendelkezésre. A találmány szerinti készítmények különös előnye, hogy javított organoleptikus tulajdonságokkal, elfogadható terápiás hatás-fellépési jellemzőkkel rendelkeznek, és ezek a készítmények az itt leírt eljárásokkal hatékonyan előállíthatók.

A jelen találmány egy speciális megvalósítási módja egy olyan orális, gyorsan szétmálló készítmény, amely (a) részecskék formájában levő valdekoxibot terápiásan hatékony mennyiségben, és (b) legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyagot tartalmaz, amely segédanyag gyors orális oldódást mutat; ahol a készítmény organoleptikusan elfogadható. A legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, a valdekoxib részecskékkal bensőséges asszociátumot alkot a készítményben, és összesen kb. 50 tömeg% - kb. 99 tömeg%, előnyösen kb. 50 tömeg% - kb. 95 tömeg%, és előnyösebben kb. 50 tömeg% - kb. 90 tömeg% mennyiségben van jelen.

A találmány egy rokon megvalósítási módja egy olyan, intraorálisan széteső készítményt bocsát rendelkezésre, amely (a) részecskék formájában levő valdekoxibot terápiásan hatékony mennyiségben, és (b) legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyagot tartalmaz, amely segédanyag gyors orális oldódást mutat, és amely a valdekoxib részecskékkal bensőséges asszociátumot alkot; ahol a készítmény organoleptikusan elfogadható; ahol a legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, a készítmény összesen kb. 50 tömeg% - kb. 99 tömeg% mennyiségét alkotja; és ahol a készítmény kb. 60 másodpercen belül, előnyösen kb. 30 másodpercen belül, és előnyösebben kb. 15 másodpercen belül szétesik egy ember szájüregébe való helyezése után.

A találmány egy másik rokon megvalósítási módja egy olyan, intraorálisan széteső készítményt bocsát rendelkezésre, amely (a) részecskék formájában levő valdekoxibot terápiásan hatékony mennyiségben, és (b) legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyagot tartalmaz, amely gyors orális oldódást mutat, és amely a valdekoxib részecskékkal bensőséges asszociátumot alkot; ahol a készítmény organoleptikusan elfogadható; ahol a legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, összesen a készítmény kb. 50 tömeg% - kb. 99 tömeg% mennyiségét alkotja; és ahol a készítmény a United States Pharmacopeia (USP) 24 szerinti, 701. számú *in vitro* szétesési tesztben kb. 300 másodpercnél rövidebb, előnyösen kb. 200 másodpercnél rövidebb, és előnyösebben kb. 100 másodpercnél rövidebb szétesési időt mutat.

A találmány egy másik megvalósítási módja olyan, intraorálisan széteső készítményt bocsát rendelkezésre, amely (a) részecskék formájában levő valdekoxibot terápiásan hatékony mennyiségben, és (b) legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyagot tartalmaz, amely gyors orális oldódást mutat, és amely a valdekoxib részecskékkel bensőséges asszociátumot alkot; ahol a készítmény organoleptikusan elfogadható; ahol a legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, a készítménynek összesen kb. 50 tömeg% - kb. 99 tömeg% mennyiségét alkotja; és ahol a készítmény embernek való adagolása a valdekoxibnak a terápiás hatáshoz szükséges küszöb-koncentrációját eredményezi kb. 0,5 órán, előnyösen kb. 0,3 órán belül az orális adagolást követően.

A "terápiás hatáshoz szükséges küszöb-koncentráció" azt a minimális valdekoxib-koncentrációt jelenti a vérérszékben, amely a terápiás hatással összhangban van annak az adott indikációnak a szempontjából, amelynek kezelésére a valdekoxibot adagolják. Ez a küszöb-koncentráció jellemzően legalább kb. 20 ng/ml, például kb. 25 ng/ml - kb. 75 ng/ml.

Természetes, hogy a valdekoxib azon mennyisége, amely a terápiás hatáshoz szükséges küszöb-koncentráció biztosítása szempontjából hatékony, többek között a kezelt egyed testtömegétől függ. Ha az egyed például gyerek vagy kis állat (például kutya), a valdekoxibnak a terápiásan hatékony, kb. 1 mg - kb. 100 mg tartományon belüli, aránylag kis mennyisége feltehetően biztosítja a küszöb-koncentrációnak és C_{max} kritériumoknak megfelelő vérérsék-koncentrációkat. Ahol az egyed felnőtt ember vagy nagy állat (például ló), a valdekoxib említett vérérsék-koncentrációi valószínűleg egy aránylag nagyobb valdekoxib dózismennyiséget tesznek szükségessé. Felnőtt ember esetében a valdekoxib alkalmas mennyisége dózisonként egy jelen találmány szerinti készítményben, amely mennyiség az említett vérérsék-koncentrációkat biztosítja, jellemzően kb. 5 mg - kb. 40 mg mennyiség.

A találmány egy rokon megvalósítási módja olyan intraorálisan széteső készítményt bocsát rendelkezésre, amely (a) részecskék formájában levő valdekoxibot terápiásan hatékony mennyiségben, és (b) legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyagot tartalmaz, amely gyors orális oldódást mutat, és amely a valdekoxib részecskékkel bensőséges asszociátumot alkot; ahol a készítmény organoleptikusan elfogadható; ahol a legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, összesen a készítménynek kb. 50 tömeg% - kb. 99 tömeg% mennyiségét alkotja; és ahol a készítmény egy embernek való adagolása 100 ng/ml-nél nem kisebb maximális vérérsék-koncentrációt (C_{max}) eredményez.

A találmány egy másik rokon megvalósítási módja egy olyan, intraorálisan széteső készítményt bocsát rendelkezésre, amely (a) részecskék formájában levő valdekoxibot

terápiásan hatékony mennyiségben, és (b) legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyagot tartalmaz, amely gyors orális oldódást mutat, és amely a valdekoxib részecskékkel bensőséges asszociátumot alkot; ahol a készítmény organoleptikusan elfogadható; ahol a legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, összesen a készítmény kb. 50 tömeg%-a - kb. 99 tömeg%-a mennyiségét alkotja; és ahol a készítmény egy embernek való adagolása a maximális vérszérum-koncentrációnak (T_{max}) kb. 5 óránál, előnyösen kb. 4 óránál, és előnyösebben kb. 3 óránál nem hosszabb idő alatti elérését eredményezi.

A találmány szerinti készítmények komponensei

10 Egy találmány szerinti készítmény valdekoxib hatóanyagot, és legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyagot tartalmaz, amely gyors orális oldódást mutat. Adott esetben egy találmány szerinti készítmény egy vagy több további, gyógyászatilag elfogadható segédanyagot, többek között, de nem kizárólag, vízben oldódó kenőanyagokat, vízben nem oldódó kenőanyagokat, szétesést elősegítő anyagokat, gördülékenységet növelő anyagokat, 15 édesítőszereket, ízesítőszereket és színezékeket tartalmazhat. Az ilyen adott esetben jelenlevő további komponenseknek fizikailag és kémiaiilag kompatibiliseknek kell lenniük a készítmény más összetevőivel, és nem szabad károsnak lenniük a recipiensre nézve.

Valdekoxib

A találmány szerinti eljárások és készítmények különösen megfelelőek valdekoxib 20 hatóanyag esetében. A részecskék formájában levő valdekoxib előállítására alkalmas eljárások önmagukban ismertek, és például az előzőekben említett, 5 474 995 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban vannak ismertetve, amely leírás utalás formájában a jelen leírás részét képezi. Fontos megjegyezni, hogy a valdekoxib bármilyen szilárd halmazállapotú formája, például amelyeket a 98/06708 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetnek, 25 amely utalás formájában a jelen leírás részét képezi, használható a találmány szerinti eljárásokban és készítményekben.

Egy találmány szerinti valdekoxib dózisegység a valdekoxibot terápiásan hatékony mennyiségben, kb. 1 mg - kb. 100 mg, előnyösen kb. 5 mg - kb. 50 mg mennyiségben tartalmazza. A találmány szerinti készítmények a valdekoxibot részecskék formájában 30 tartalmazzák. Azok a primer valdekoxib részecskék, amelyeket például őrléssel vagy aprítással, vagy oldatból való kicsapással állítunk elő, szekunder aggregátum részecskékké agglomerálódhatnak. A "részecskeméret" fogalom a jelen leírásban a primer részecskék leghosszabb dimenziójának méretére utal, amennyiben a szöveggörnyezet más értelmezést nem

kíván. A részecskeméretéről úgy gondoljuk, hogy a valdekoxib klinikai hatékonyságát befolyásoló fontos paraméter. Így, az egyik megvalósítási módban, a valdekoxib dózisformában a valdekoxib részecskeméret-eloszlása olyan, hogy a D_{90} részecskeméret kb. $75\ \mu\text{m}$ -él kisebb.

- 5 A " D_{90} részecskeméret" a jelen leírásban azt jelenti, hogy a részecskék 90 tömeg%-ának a leghosszabb dimenzióban vett részecskemérete kisebb, mint a megadott D_{90} részecskeméret.

Ezen túlmenően vagy más esetben, a valdekoxib részecskének egy találmány szerinti dózisformában a tömeg szerinti átlagos részecskemérete kb. $1\ \mu\text{m}$ - kb. $10\ \mu\text{m}$, legelőnyösebben kb. $5\ \mu\text{m}$ - kb. $7\ \mu\text{m}$.

Segédanyagok, amelyek gyors orális oldódást mutatnak

- 10 Megfelelő segédanyagok, amelyek gyors orális oldódást mutatnak, azok a gyógyászatilag elfogadható segédanyagok, amelyek oldódnak, jól oldódnak vagy nagyon jól oldódnak vízben, például amint azt Ansel és munkatársai leírják a "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems" című kézikönyv (1995, Williams & Wilkins, Baltimore) 6. kiadásának 228. oldalán. Az ilyen segédanyagok előnyösen édes ízűek. A gyors orális oldódást mutató
- 15 segédanyagok egy jelenleg előnyben részesített csoportját a találmány szerinti készítményekben és eljárásokban való felhasználásra a szénhidrátok alkotják. Különösen előnyös olyan segédanyagok, amelyek gyors orális oldódást mutatnak, a szacharidok, ezen belül a kevésbé és jól tablettázható szacharidok.

- Jelenleg előnyösnek tartott, kevésbé tablettázható szacharid többek között a laktóz és a
- 20 mannit, különösen a mannit nem-közvetlenül préselt formában vagy por formájában, amint azt a Kibbe: "Handbook of Pharmaceutical Excipients" című kézikönyvben leírják (2000, 3. kiadás, Pharmaceutical Press, 324-328. oldal). Jelenleg előnyben részesített, jól tablettázható szacharid a maltóz, a maltit és a szorbit. Más esetben bizonyos oligoszacharidok lehetnek használhatók.
- 25 Az alkalmazott oligoszacharidok nincsenek különösebben korlátozva mindaddig, amíg a szájüregben gyors oldódást mutatnak, és két vagy több monoszacharid-maradékból állnak. Ahol oligoszacharidot használunk, a 2-6 monoszacharid-maradékot tartalmazók előnyösek, és az oligoszacharidot alkotó monoszacharid maradékok típusa és kombinációja nincs korlátozva. Különösen előnyös jól tablettázható szacharid a maltóz és a maltit, különösen a maltóz.

- Amikor a találmány szerinti készítményben mind jól, mind kevésbé tablettázható
- 30 szacharid jelen van, a jól tablettázható szacharidnak a kevésbé tablettázható szacharidra vonatkoztatott tömegaránya fontos abból a szempontból, hogy fenntartsuk az elfogadható tablettakeményesség és gyors intraorális szétválás kombinációját. Egy megfelelő arány kb. 2 - kb.

20 tömegrész, előnyösen kb. 5 - kb. 10 tömegrész, és előnyösebben kb. 5 - kb. 7,5 tömegrész jól tablettázható szacharid 100 tömegrész kevéssé tablettázható szacharidra vonatkoztatva.

Ha a kevéssé és a jól tablettázható szacharid tömegaránya kb. 2:100-nál kisebb, a tablettajellemzően nem rendelkezik a kívánt keménységgel, és így a tárolás, szállítás vagy kezelés során törik. Más esetben, ha a jól és a kevéssé tablettázható szacharid aránya meghaladja a kb. 20:100 tömegarányt, a tablettát túl kemény lesz, és a szájüregben a kívánt gyors szétesést nem érjük el.

Egy vagy több segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, a találmány szerinti készítményekben jellemzően kb. 45 tömeg% - kb. 95 tömeg%, előnyösen kb. 50 tömeg% - kb. 87 tömeg%, és előnyösebben kb. 55 tömeg% - kb. 80 tömeg% mennyiségben van jelen.

Nedvesítőszer

A jelen találmány szerinti készítmények adott esetben egy vagy több gyógyászati lag elfogadható nedvesítőszeret tartalmaznak. Felületaktív anyagok, hidrofil polimerek és bizonyos anyagok nedvesítőszerként hasznosak lehetnek egy hidrofób hatóanyag, például a valdekoxib nedvesedésének elősegítésére a porlasztásos szárítással végzett granulálási eljárás során.

A jelen találmány szerinti készítményekben nedvesítőszerként használható felületaktív anyagok nem-korlátozó példái a következők: kvaterner ammónium-vegyületek, például benzalkónium-klorid, benzetónium-klorid és cetilpiridinium-klorid, dioktil-nátrium-szulfoszukcinát, polioxietilén-alkilfenil-éterek, például nonoxinol 9, nonoxinol 10 és oktoxinol 9, poloxamerek (polioxietilén és polioxipropilén blokk kopolimerek), polioxietilén-zsírsav-gliceridek és olajok, például polioxietilén(8)-kapril/kaprónsav-mono- és digliceridek (például Labrasol™ a Gattefossé cégtől), polioxietilén(35)-ricinusolaj és polioxietilén(40)-hidrogénezett ricinusolaj; polioxietilén-alkil-éterek, például polioxietilén(20)-cetosztearil-éter, polioxietilén-zsírsav-észterek, például polioxietilén(40)-sztearát, polioxietilén-szorbitán-észterek, például poliszorbát 20 és poliszorbát 80 (például Tween™ 80 az ICI cégtől), propilénglikol-zsírsav-észterek, például propilénglikol-laurát (például Lauroglycol™ a Gattefossé cégtől), nátrium-lauril-szulfát, zsírsavak és azok sói, például olajsav, nátrium-oleát és trietanolamin-oleát, gliceril-zsírsav-észterek, például gliceril-monosztearát, szorbitán-észterek, például szorbitán-monolaurát, szorbitán-monooleát, szorbitán-monopalmitát és szorbitán-monosztearát, tiloxapol és ezek keverékei. A jelen találmány szerinti készítményekben az előnyös nedvesítő szer a nátrium-lauril-szulfát.

Kívánt esetben egy vagy több nedvesítőszer a jelen találmány szerinti készítményben jellemzően, a készítményre számítva összesen kb. 0,05 tömeg% - kb. 5 tömeg%, előnyösen kb. 0,075 tömeg% - kb. 2,5 tömeg%, és előnyösebben kb. 0,25 tömeg% - kb. 1 tömeg%, például kb. 0,5 tömeg% mennyiségben van jelen.

5 Vízben nem oldódó kenőanyagok

A jelen találmány szerinti készítmények hordozóanyagként egy vagy több gyógyászatilag elfogadható, vízben nem oldódó kenőanyagot tartalmaznak. Megfelelő, vízben nem oldódó kenőanyagok többek között, önmagukban vagy kombinációban, a gliceril-behapát (például a Compritol™ 888), a sztearátok (a magnézium-, kalcium- és a nátrium-sztearát), a sztearinsav, 10 hidrogénezett növényi olajok (például Sterotex™), koloid szilícium-dioxid, talkum, viaszok és ezek keverékei. Adott esetben egy vízben nem oldódó kenőanyagot egy nedvesítőszerrel kombinációban, például kalcium-sztearát/nátrium-lauril-szulfát keverékként (mint például a Sterowet™) alkalmazhatunk.

A magnézium-sztearát, a sztearinsav és ezek keverékei az előnyös vízben nem oldódó 15 kenőanyagok.

A találmány szerinti készítményekben adott esetben egy vagy több vízben nem oldódó kenőanyag van jelen, jellemzően a készítmény tömegére vonatkoztatva összesen kb. 0,05 tömeg% - kb. 5 tömeg%, előnyösen kb. 0,75 - kb. 2,5 tömeg%, és előnyösebben kb. 1 tömeg% - kb. 2 tömeg%, például 1,5 tömeg% mennyiségben.

20 Vízben oldódó kenőanyagok

A jelen találmány szerinti készítmények adott esetben egy vagy több gyógyászatilag elfogadható, vízben oldódó kenőanyagot tartalmaznak. A vízben oldódó kenőanyagok segíthetik a tableta oldódási jellemzőinek javítását. A vízben oldódó kenőanyagok, amelyek a jelen találmány szerinti készítményekben önmagukban vagy kombinációban használhatók, 25 többek között például a bórsav, a nátrium-benzoát, a nátrium-acetát, a nátrium-fumarát, a nátrium-klorid, a DL-leucin, a polietilén-glikolok (például a Carbowax™ 4000 és a Carbowax™ 6000) és a nátrium-oleát.

Szétesést elősegítő anyagok

A jelen találmány szerinti készítmények adott esetben egy vagy több gyógyászatilag 30 elfogadható, szétesést elősegítő anyagot tartalmaznak. A találmány szerint rendelkezésre bocsátott orális, gyorsan szétmálló tabletták jellemzően gyorsan szétesnek a szájüregben, és nem igénylik szétesést elősegítő anyag hozzáadását. Megfelelő szétesést elősegítő anyagok, amennyiben kívánatosak, többek között, vagy önmagukban vagy kombinációban, a

keményítők, a nátrium-keményítő-glikolát, az agyagok (például a Veegum™ HV), a cellulózok (mint a tisztított cellulóz, metilcellulóz, nátrium-karboximetilcellulóz és a karboximetilcellulóz), a kroszkarmellóz-nátrium, az alginátok, az előzselatinált kukoricakeményítők (így a National™ 1551 és a National™ 1550), a kroszpovidon és a gumik (így az agar, a guar, a szentjánoskenyér, a karaya, a pektin és a tragakanta gumik). A szétesést elősegítő anyagokat a készítmény előállítása során bármelyik alkalmas lépésben adagolhatjuk, különösen a granulálás előtt vagy a tablettá préselését megelőző keverési lépésben. Az előnyös szétesést elősegítő anyag a kroszkarmellóz-nátrium és a nátrium-keményítő-glikolát.

Az egy vagy több szétesést elősegítő anyag adott esetben összesen kb. 0,05 tömeg% - kb. 15 tömeg%, előnyösen kb. 0,5 tömeg% - kb. 10 tömeg%, előnyösebben kb. 1 tömeg% - 3,5 tömeg% mennyiségben van jelen a készítmény tömegére vonatkoztatva.

Gördülékenységet növelő anyagok

A jelen találmány szerinti készítmények adott esetben egy vagy több gyógyászatilag elfogadható, gördülékenységet növelő anyagot tartalmaznak például a tablettázandó anyag tablettamatricákba való folyóképeségének fokozására, a tablettázandó anyag nyomófejhez és matricához való ragadásának megakadályozására, vagy fényes tabletták előállítására. A gördülékenységet növelő anyagok a készítmény előállítása során bármelyik megfelelő lépésben a készítményhez adhatók, különösen a granulálás előtt vagy a tablettává préselést megelőző keverési lépésben.

Anélkül, hogy valamilyen elmélethez ragaszkodnánk, azt gondoljuk, hogy bizonyos esetekben a gördülékenységet növelő anyag, például a talkum vagy a szilícium-dioxid csökkenti a hatóanyag-részecskék közötti határfelületi feszültséget, ami a hatóanyag agglomerálódására gátló és/vagy csökkentő hatással van, és csökkenti a hatóanyagporok felületén az elektrosztatikus töltéseket és csökkenti a részecskék közötti súrlódást és a hatóanyag részecskék felületi egyenetlenségét. Lásd például York, J. Pharm. Sci., 64(7), 1216-1221 (1975).

A szilícium-dioxid az előnyös gördülékenységet növelő anyag. A jelen találmány szerinti készítmények előállításában való alkalmazásra megfelelő szilícium-dioxid termékek többek között a szublimált vagy kolloid szilícium-dioxidok (például a Cab-O-Sil™ a Cabot cégtől, és az Aerosil™ a Degussa cégtől). A szilícium-dioxid mennyisége, amikor a jelen találmány szerinti készítményekben jelen van, kb. 0,05 tömeg% - kb. 5 tömeg%, előnyösen kb. 0,1 tömeg% - kb. 2 tömeg%, és előnyösebben kb. 0,25 tömeg% - kb. 1 tömeg%, például kb. 0,5 tömeg% a készítmény tömegére vonatkoztatva.

Édesítőszerek

A jelen találmány szerinti készítmények adott esetben egy vagy több gyógyászatilag elfogadható édesítőszert tartalmaznak. A jelen találmány szerinti készítményekben használható édesítőszerekre nem-korlátozó példaként a mannitot, a propilénlikolt, a nátrium-szacharint, az aceszulfám-K-ot, a neotámot és az aszpartámot említjük.

Ízesítőanyagok

A jelen találmány szerinti készítmények adott esetben egy vagy több gyógyászatilag elfogadható ízesítőanyagot tartalmaznak. A jelen találmányban alkalmazható ízesítőszerekre nem-korlátozó példaként a borsmenta-, a fodormenta-, a szőlő-, a meggy-, az eper- és a citromaromát említjük.

A tabletta jellemzői

Méret és alak

Egy előnyös megvalósítási módban a találmány szerinti készítmények különálló szilárd dózisegységek, legelőnyösebben tabletták formájában vannak. A találmány szerint előállított tabletták bármilyen kívánt méretűek, például 8 mm, 10 mm, 12 mm nagyságúak; alakúak, például kerek, ovális, nyújtott formájúak; tömegűek és vastagságúak lehetnek. Adott esetben a találmány szerinti szilárd dózisegységeken bemetszések vagy monogramok lehetnek az egyik vagy mindkét oldalon.

Szétesés

A találmány szerinti előnyös tabletták-készítmények 300 másodpercnél rövidebb, előnyösen kb. 200 másodpercnél rövidebb, és előnyösebben kb. 100 másodpercnél rövidebb idő, például kb. 30 másodperc alatt szétesnek egy standard *in vitro* szétesési vizsgálatban (például amelyet a U. S. Pharmacopeia 24 (2000) 701. számú tesztje szerint végzünk). Más esetben vagy emellett, a találmány szerinti előnyös, gyorsan szétmálló készítmények kb. 60 másodpercen belül, előnyösen kb. 30 másodpercen belül, és előnyösebben kb. 15 másodpercen belül szétesnek egy egyed szájüregébe való behelyezés után.

Keménység

A találmány szerinti szilárd dózisformák keménysége más jellemzők mellett a mérettől és alaktól, valamint az összetételtől függ. A tablettakeménységet bármilyen, a szakterületen ismert módon, például egy tablettakeménység-mérővel (például Schleuniger-készülékkel) mérhetjük. A találmány szerinti készítmények keménysége előnyösen kb. 9,8 N - kb. 98 N, és előnyösebben kb. 9,8 N - kb. 58,8 N.

Egy jelenleg előnyösnek tartott megvalósítási módban a találmány szerinti szilárd dózisformák megfelelően kemények a kezeléshez, és ezért ugyanúgy alkalmazhatók a gyakorlatban, mint más közönséges tabletták. A "kezeléshez megfelelő keménységű" kifejezés a jelen leírásban olyan keménységet jelent, amely kibír legalább egy szokásos típusú

- 5 blisztercsomagolásból való kivételt, vagy olyan keménységet, amely más kezeléseket, így csomagolást, szállítást, hordozást kibír.

A találmány szerinti tabletták minimális keménysége olyan, hogy ellenáll a tabletták törésének egy szokásos bliszter-csomagolásból való kivételnél, amikor a tablettát a fedőlapon keresztülnyomják. Egy kb. 8 mm átmérőjű tabletták megfelelő keménysége kb. 9,8 N vagy több,
10 egy kb. 10 mm átmérőjű tabletták esetében kb. 14,7 N vagy több, és egy olyan tabletták esetében amelynek az átmérője 12 mm, kb. 19,6 N vagy több.

Egy másik, jelenleg előnyösnek tartott megvalósítási módban a találmány szerinti tabletták megfelelően kemények ahhoz, hogy több tabletták együtt csomagolható legyen például egy üvegből vagy műanyagból készült üvegcsébe, egyedi csomagolás nélkül, és nem mutatnak
15 lényeges törést vagy összeragadást és/vagy egybeolvadást normális szállítás és kezelés során. Az ilyen csomagolásra szánt tabletták keménysége kb. 29,4 N vagy több.

Csomagolás

A találmány szerinti készítményeket a szakterületen ismert bármilyen módon csomagolhatjuk. Több gyorsan szétmálló tablettát csomagolhatunk együtt egy üvegből vagy
20 műanyagból készült üvegcsébe vagy tartályba. Más esetben a találmány szerinti tablettákat egyenként is csomagolhatjuk, például műanyagba vagy fémfóliába, vagy a blisztercsomagolás ismert formáiba. Az a javított erőeloszlási tulajdonságokkal rendelkező blisztercsomagolás, amelyet az 5 954 204 számú (Grabowski) amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetnek, amely leírás utalás formájában a jelen leírás részét képezi, különösen használható
25 lehet a találmány szerinti, gyorsan szétmálló tabletták csomagolására.

Gyorsan szétmálló tabletták adagolása

A jelen találmány szerinti készítményeket bármilyen orális adagolási módon beveheti egy egyed az egyed választásának vagy a körülményeknek megfelelően. A találmány szerinti, gyorsan szétmálló tabletták például víz nélkül bevehetők. A szájüregbe, és különösen a szájba
30 vagy a nyelv fölé való behelyezéskor az ilyen tabletták ki van téve a nyál hatásának, és gyorsan szétesik és feloldódik benne. A szétesés és/vagy oldódás sebessége tovább nő, amikor egy intraorális nyomást, például a szájpadlás és a nyelv között, vagy egy nyaló vagy szívó nyomást fejtenek ki a tablettára.

Más esetben a jelen találmány szerinti tabletták olyan mennyiségű vízzel vehető be, amely elegendő a szájjüreg nedvessé tételéhez és a tabletták szétesésének segítéséhez. Egy találmány szerinti tablettát kis mennyiségű vízzel le is lehet nyelni, miután a szájjüregben teljesen vagy részlegesen szétesett. A találmány szerinti készítmények vízzel közvetlenül is lenyelhetők.

5 Eljárás gyorsan szétmálló tabletták előállítására

A következőkben leírt eljárás egy nem-korlátozó, szemléltető módszer a találmány szerinti, gyorsan szétmálló valdekokszib tabletták előállítására. Fontos megjegyezni, hogy az előállítási eljárás speciális körülményei és paraméterei a szakember által könnyen optimalizálhatók olyan tabletták előállítása érdekében, amelyek speciálisan kívánt jellemzőkkel rendelkeznek.

Ebben a szemléltető eljárásban maltózt és mannitot oldunk fel egy edény vízben, amelyet kb. 50 °C - kb. 80 °C hőmérsékletre, például kb. 70 °C-ra melegítünk fel. Ezután a valdekokszibot az edényben egy homogenizátor segítségével diszpergáljuk. Nevezetesen, például nátrium-lauril-szulfátot egy második edény vízben oldunk. Az első és a második edény tartalmát egyesítjük, így egy keveréket kapunk. A keveréket egy Niro Laboratory Mobile Minor Spray Dryer alkalmazásával porlasztással szárítjuk, így egy száraz granulátumot kapunk. A száraz granulátumot ezt követően, adott esetben, bármilyen kívánt segédanyaggal, például ízesítőanyagokkal, édesítőszerrel és kenőanyagokkal összekeverhetjük egy tablettázandó keverék előállítására. Az így kapott tablettázandó keveréket ezután egy forgó tablettaprésen a kívánt tömegű és keménységű tablettává préseljük. A kapott tablettákat kezelésnek vethetjük alá például levegőárammal, szabályozott nedvességtartalmú kamrában a tabletták keménységének növelésére.

Tablettapréselés

A préselés az az eljárás, amellyel egy az előzőekben előállított szemcsés tablettázandó keverék megfelelő térfogatát egy felső és egy alsó bélyegző között préseljük az anyagnak egyetlen szilárd dózisformává, így tablettává való alakítására. A találmány szerinti, gyorsan szétmálló tabletták előállítási eljárásában bármilyen préselő eszközt, így például egyetlen bélyegzős tablettázógépet vagy nagysebességű, forgó tablettaprést alkalmazhatunk. A tablettázó nyomás nincs korlátozva, és a megfelelő nyomást az előállítandó tabletták kívánt keménységi és oldódási tulajdonságaitól függően választhatjuk meg. Ahol a tablettákat hővel és nedvességgel végzett kezelésnek vetjük alá, amint azt a későbbiekben leírjuk, a tablettákat előnyösen kb. 7,35 N - kb. 14,7 N kezdeti (a hővel és nedvességgel végzett kezelés előtti) keménységűre préseljük.

Hővel és nedvességgel való kezelés

A találmány szerinti tablettákat adott esetben hővel és nedvességgel kezelhetjük a tablettapréselési lépés után. Az ilyen kezelést például egy kamrában valósíthatjuk meg a tabletták keménységének növelésére. Szemléltetésképpen, az ilyen kezelés során a tablettákat először alacsony hőmérsékleten nagy nedvességtartalmú légáramban, például kb. 25 °C - kb. 32 °C hőmérsékleten és kb. 80 % relatív nedvesség jelenlétében kb. 45 - kb. 120 perc ideig tartjuk. Ezután a tablettákat magas hőmérsékleten, alacsony nedvességtartalom jelenlétében, például kb. 35 °C - kb. 50 °C hőmérsékleten és 30 % relatív nedvesség jelenlétében tartjuk kb. 45 perc - kb. 120 perc ideig. Anélkül, hogy bármilyen elmélethez ragaszkodnánk, úgy gondoljuk, hogy a gyorsan szétmálló tabletták alacsony hőmérsékletű és nagy nedvességtartalmú kamrában, majd magas hőmérsékletű és kis nedvességtartalmú kamrában való kezelése növeli a tabletták keménységét és csökkenti a tabletták omlósságát anélkül, hogy a kívánt gyors szétmállási jellemzőket, így a gyors szétesést és gyors oldódást feláldoznánk.

A találmány szerinti készítmények hasznossága

A jelen találmány szerinti préselt formák, amelyekre készítményekként is utalunk, a ciklooxygenáz-2 (COX-2) által közvetített rendellenességek nagyon széles körének a kezelésére és megelőzésére, ezen belül, de nem kizárólag, a gyulladással, fájdalommal és/vagy lázzal jellemezhető rendellenességek kezelésére és megelőzésére használhatók. Az ilyen készítmények különösen hasznos gyulladásgátló szerek, például az ízületi gyulladás kezelésében, azzal a további előnnyel, hogy jelentősen kevésbé veszélyes mellékhatásokat fejtenek ki, mint a hagyományos nem-szteroid gyulladásgátló szerek (NSAID-ok), amelyek nem mutatnak szelektivitást a COX-2 iránt a COX-1-gyel szemben. Közelebbről, az ilyen készítmények esetében csökkent mértékű a gyomor-bél rendszeri toxicitás és a gyomor-bél rendszeri irritáció, ezen belül a felső gyomor-bél szakasz fekélyesedésének és vérzésének a lehetősége, kisebb a vesét érintő mellékhatások, így a veseműködés-csökkenés lehetősége, ami folyadék-visszatartáshoz és a magas vérnyomás fokozódásához vezet, csökkent mértékű a vérzési időre, ezen belül a vérlemezkeszűrés gátlására kifejtett hatás, és feltehetően csökkent mértékű az asztmás rohamokat kiváltó képesség aszpirinre érzékeny asztmás egyedekben, a hagyományos NSAID készítményekkel összehasonlítva. Így a találmány szerinti készítmények, amelyek egy szelektív COX-2 gátló hatóanyagot tartalmaznak, különösen jól alkalmazhatók a hagyományos NSAID-ok alternatívájaként, ahol az ilyen NSAID-ok ellenjavalltak, például gyomorfekélyes, gyomorrhurutos, regionális bélgyulladástól, fekélyes vastagbélgyulladástól, diverticulitistől vagy gyomor-bél sérülések visszatérő kórtörténetétől szenvedő; gyomor-bél

vérzéstől, koagulációs rendellenességektől, ezen belül anémiától, például hipoprotrombinémiától, hemofiliától vagy más vérzési problémáktól; vesebetegségtől szenvedő betegekben; vagy műtét előtt álló betegekben, vagy antikoagulánst szedő betegekben.

- 5 Az ilyen készítmények megfelelőek ízületi rendellenességek, ezen belül, de nem kizárólag, reumaszerű ízületi gyulladás, spondyloarthropathiák, köszvényes ízületi gyulladás, csont-ízületi gyulladás, szisztémás lupus erythematosus és fiatalkori ízületi gyulladás kezelésére.

- 10 Az ilyen készítmények asztma, hörghurut, menstruációs görcsök, idő előtti szülési fájdalmak, íngyulladás, nyálkatömlő-gyulladás, allergiás ideggyulladás, citomegalovírus okozta fertőzés, apoptózis, ezen belül HIV által indukált apoptózis, lumbágó, májbetegség, ezen belül májgyulladás, bőrrel kapcsolatos betegségállapotok, így pszoriázis, ekcéma, akne, égések, bőrgyulladás és ultraibolya sugárzás okozta károsodás, ezen belül napégés, és műtét utáni gyulladás, ezen belül a szemműtétet, így a hályogműtétet vagy refrakciós műtétet követő gyulladás kezelésére is alkalmazhatók.

- 15 Az ilyen készítmények gyomor-bél betegségállapotok, így gyulladásos bélbetegség, Crohn-betegség, gyomorhurut, túlérzékeny bél szindróma és fekélyes vastagbélgyulladás kezelésére használhatók.

- 20 Az ilyen készítmények gyulladások kezelésére alkalmazhatók olyan betegségekben, mint a migrénes fejfájások, periarteritis nodosa, pajzsmirigy-gyulladás, apláziás anémia, Hodgkin-betegség, bőrkeményedés, reumás láz, I típusú diabétesz, ideg-izom-kapcsolati betegség, ezen belül myasthenia gravis, fehéragyállomány-betegség, ezen belül sclerosis multiplex, szarkoidózis, vese szindróma, Behcet-szindróma, sokizomgyulladás, íngyulladás, vesegyulladás, túlérzékenység, duzzadás, ezen belül sérülés utáni agyödéma, szívizkémia és hasonlóak.

- 25 Az ilyen készítmények szembetegségek, így retinagyulladás, inhártyagyulladás, felszínes inhártyagyulladás, kötőhártya-gyulladás, recehártya-bántalmak, uveagyulladás, szem-fotofóbia és a szemszövet akut sérülésének kezelésére alkalmazhatók.

Az ilyen készítmények tüdőgyulladás, így a vírusos fertőzéseket és cisztás fibrózist kísérő gyulladás, és például a csonttrikulást kísérő csontreszorpció kezelésére használhatók.

- 30 Az ilyen készítmények bizonyos központi idegrendszeri rendellenességek, például a kéri elbutulások, ezen belül az Alzheimer-betegség, neurodegeneráció és sztrók, iszkémia és trauma következtében fellépő központi idegrendszeri károsodás kezelésére alkalmazhatók. A "kezelés" meghatározás a jelen összefüggésben az elbutulás, ezen belül az Alzheimer-betegség,

vaszkuláris elbutulás, több-infarktusos elbutulás, koravén elbutulás, alkoholos elbutulás és agykori elbutulás részleges vagy teljes gátlására utal.

Az ilyen készítmények szénanátha (allergiás orrnyálkahártya-gyulladás), légzési nehézség szindróma, endotoxin sokk szindróma és májbetegség kezelésére használhatók.

5 Az ilyen készítmények fájdalom, ezen belül, de nem kizárólag, műtét utáni fájdalom, fogfájás, izomfájdalom és rákkal járó fájdalom kezelésére alkalmazhatók. Az ilyen készítmények például fájdalom, láz és gyulladás enyhítésére alkalmasak különböző betegséggállapotokban, többek között reumás láz, influenza és más vírusos betegségek, ezen belül közönséges megfázás, alsó hát- és nyakfájdalom, menstruációs zavar, fejfájás, fogfájás, 10 rándulások és húzódások, izomgyulladás, idegfájdalom, ízületi hártagyulladás, ízületi gyulladás, ezen belül reumaszerű ízületi gyulladás, degeneratív ízületi betegségek (csont-ízületi gyulladás), köszvény és ízületmerevedéses csigolyagyulladás, nyálkatömlő-gyulladás, égések és műtéti és fogászati eljárásokat követő trauma esetében.

Az ilyen készítmények alkalmazhatók egy egyedben többek között, de nem kizárólag, 15 gyulladásal kapcsolatos kardiovaszkuláris rendellenességek kezelésére és megelőzésére. Az ilyen készítmények érrendszeri betegségek, szívkoszorúverőér-betegség, aneurizma, érrendszeri kilökődés, érelmeszesedés, ateroszklerózis, ezen belül szívatültetést követő ateroszklerózis, szívizominfarktus, embólia, sztrók, trombózis, ezen belül vénás trombózis, angina, ezen belül instabil angina, koszorúérplakk-gyulladás, baktérium, többek között 20 Chlamydia által kiváltott gyulladás, vírus által kiváltott gyulladás és sebészeti eljárásokat, így érrendszeri beültetéseket, ezen belül szívkoszorúér-bypass műtétet, revaszkularizációs eljárásokat, ezen belül érplasztikát, tágitó/rögzítő-behelyezést, artériakimetszést, vagy a verőereket, vénákat és kapilláris ereket érintő más invazív beavatkozásokat kísérő gyulladások kezelésére alkalmasak.

25 Az ilyen készítmények többek között, de nem kizárólag, egy egyedben angiogenezissel kapcsolatos rendellenességek kezelésére, például tumor angiogenezis gátlására használhatók. Az ilyen készítmények alkalmasak daganatképződés, ezen belül áttétel; szemmel kapcsolatos betegséggállapotok, így szaruhártyagraft-kilökődés, szem-neovaszkularizáció, retina-neovaszkularizáció, ezen belül sérülést vagy fertőzést követő neovaszkularizáció, diabéteszes 30 retinopátia, makulás degeneráció, lencse mögötti rostsövetképződés és glaukóma, ezen belül neovaszkularizációs glaukóma; fekélyes betegségek, így gyomorfekély; patológiás, de nem rosszindulatú állapotok, így haemangiómák, az orrgarat érfibrómája és a csont avaszkuláris elhalása; és a női reprodukciós rendszer rendellenességei, így endometriózis kezelésére.

Az ilyen készítmények jóindulatú és rosszindulatú tumorok/daganatok, ezen belül rákok, például vastag-végbélrák, agyrák, csontok, hámsejtből származó daganat (epiteliális karcinóma), például bazális sejt-karcinóma, adenokarcinóma, gyomor-bél-rák, például ajakrák, szájrák, nyelőcsőrak, vékonybélrák, gyomorrák, vastagbélrák, májrak, hólyagrak,

5 hasnyálmirigyrak, petefészekrak, nyaki rak, tüdörak, mellrak és bőrrak, például pikkelyes sejt- és bazális sejtrakok, prosztatarak, vesesejt-karcinóma és más ismert rákok, amelyek a hámszövetsejteket az egész test területén érintik. Azok a daganatok, amelyek kezelésére a találmány szerinti készítmények különösen ajánlhatók, a gyomor-bél-rák, a Barrett-féle nyelőcsőrak, májrak, hólyagrak, hasnyálmirigyrak, petefészekrak, prosztatarak, nyaki rak,

10 tüdörak, mellrak és bőrrak, így például a pikkelyes sejt- és bazális sejtrak. A találmány szerinti készítmények a besugárzásos terápia során fellépő fibrózis kezelésére is használhatók. Az ilyen készítmények olyan egyedek kezelésére alkalmazhatók, akiknek adenóma polipjaik vannak, akik például örökletes adenóma-polipózisban (FAP) szenvednek. Emellett, az ilyen készítmények polipok képződésének olyan betegekben való megelőzésére használhatók,

15 akiknél fennáll az FAP veszélye.

Az ilyen készítmények gátolják a prosztanoid által indukált simaizom-összehúzóást azáltal, hogy gátolják az összehúzó prosztanoidok szintézisét, és ezért menstruációs zavar, idő előtti vajudás, asztma és eozinofíliával kapcsolatos rendellenességek kezelésére alkalmazhatók. A csontvesztés csökkentésére is használhatók, különösen klimaxos nőkben (azaz csonttritkulás

20 kezelésére) és glaukóma kezelésére.

A jelen találmány szerinti készítmények előnyösen reumaszerű ízületi gyulladás és csont-izületi gyulladás kezelésére, fájdalom kézben tartására általában (különösen szájműtét utáni fájdalom, általános sebészeti beavatkozás utáni fájdalom, ortopédiai műtét utáni fájdalom és a csont-izületi gyulladás akut fellobbanásai által okozott fájdalom kézben tartására), Alzheimer-

25 betegség kezelésére és vastagbélrák gyógyszerrel való megelőzésére alkalmazhatók.

Amellett, hogy a találmány szerinti készítmények ember kezelésére alkalmasak, használhatók társ-állatok, exotikus állatok, haszonállatok és hasonlók, különösen emlősök, ezen belül rágcsálók kezelésére. Közelebbről, a találmány szerinti készítmények alkalmasak ciklooxygenáz-2 által közvetített rendellenességek lovakban, kutyaiban és macskáiban való

30 kezelésére.

A jelen találmány terápiás eljárásra is vonatkozik olyan betegségállapot vagy rendellenesség kezelésére, ahol ciklooxygenáz-2 gátló hatású gyógyszer javallt, az eljárás során egy vagy több jelen találmány szerinti készítményt orálisan adagolunk egy ilyen kezelést

igénylő betegnek. A betegségállapot vagy rendellenesség megelőzésére, enyhítésére vagy javítására alkalmas dózisdagolási rend előnyösen egy napi egy alkalommal vagy napi két alkalommal való kezelésnek felel meg, de különböző tényezőkkel összhangban módosítható. Ilyen tényezők többek között a beteg típusa, kora, testtömege, neme, tápláltsági és orvosi állapota, és a rendellenesség természete és súlyossága. Ily módon, a ténylegesen alkalmazott dózisdagolási rend széles körben változhat és ezért a fenti dózisdagolási rendektől eltérhet.

Egy olyan betegségállapottól vagy rendellenességtől szenvedő beteg kezelését, amely betegség kezelésére ciklooxygenáz-2 gátló hatású gyógyszer javallt, egy az előzőekben említett dózisdagolási renddel lehet kezdeni. A kezelést általában, szükség szerint, több héttől több hónapig vagy évig terjedő ideig folytatjuk, amíg a betegségállapotot vagy rendellenességet nem szabályozzuk vagy szüntetjük meg. A találmány szerinti készítménnyel kezelt betegeket rutinszerűen figyeljük a szakterületen jól ismert bármilyen módszerrel a kezelés hatékonyságának meghatározására. Az ilyen monitorozás adatainak folyamatos analízise lehetővé teszi a kezelési rend oly módon való módosítását a terápia alatt, hogy bármely időpontban a hatóanyag optimálisan hatékony mennyiségeit adagoljuk, és így a kezelés időtartamát meghatározhatjuk. Ily módon a kezelési rendet és adagolási programot ésszerűen módosíthatjuk a terápia ideje alatt, úgy, hogy a kielégítő hatékonyságot mutató legkisebb hatóanyag-mennyiséget adagoljuk, és az adagolást csak a betegségállapot vagy rendellenesség sikeres kezeléséhez szükséges ideig folytatjuk.

A jelen készítményeket többek között opioidokkal és más fájdalomcsillapító szerekkel, ezen belül narkotikus fájdalomcsillapító szerekkel, mü receptor antagonistákkal, kappa receptor antagonistákkal, nem-narkotikus (azaz nem-addiktív) fájdalomcsillapító szerekkel, monamin felvételt gátlókkal, adenoizint szabályozó szerekkel, kannabinoid-származékokkal, P anyag antagonistákkal, neurokinin-1 receptor antagonistákkal és nátriumcsatorna-blokkolókkal kombinációs terápiában alkalmazhatjuk. Az előnyös kombinációs terápiák során egy találmány szerinti készítményt egy vagy több, a következők közül választott vegyülettel együtt alkalmazunk:

aceklofenak, acetaminofén, acetaminosalol, acetanilid, acetilszalicilsav (aszpirin), S-adenozilmetionin, alklofenak, alfentanil, allilprodin, alminoprofen, aloxiprin, alfaprodin, alumínium-bisz(acetilszalicilát), amfenak, aminoklórténnoxazin, 3-amino-4-hidroxivajsav, 2-amino-4-pikolin, aminopropilon, aminopirin, amixetrin, ammóium-szalicilát, ampiroxikam, amtolmetin-guacil, anileridin, antipirin, antipirin-szalicilát, antrafenin, apazon, bendazak, benorilát, benoxaprofen, benzpiperilon, benzidamin, benzilmorfin, bermoprofen,

bezitramid, α -bizabolol, brómfenak, p-brómacetanilid, 5-brómszalicilsav-acetát,
brómszaligenin, buctin, bukloxinsav, bukolom, bufexamac, bumadizon, buprenorfin,
butacetin, butibufen, butofanol, kalcium-acetilszalicilát, karbamazepin, karbifén, karpofen,
karszalam, klórbutanol, klórtenoxazin, kolin-szalicilát, cinkofén, cinmetacin, kiramadol,
5 klidanak, klometacin, klonitazén, klonixin, klopirak, klov, kodein, kodein-metil-bromid,
kodein-foszfát, kodein-szulfát, kropropamid, krotetamid, dezomorfin, dexoadrol,
dextromoramid, dezocin, diampromid, diklofenak-nátrium, difenamizol, difenpiramid,
diflunizal, dihidrokódein, dihidrokódeinon-enol-acetát, dihidromorfin, dihidroxialumínium-
acetilszalicilát, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambutén, dioxafetil-butirát, dipipanon,
10 diproctil, dipiron, ditazol, droxikam, emorfazon, enfenaminsav, epirizol, eptazocin, eterszalát,
etenzamid, etoheptazin, etoxazén, etilmetiltiambutén, etilmorfin, etodolak, etofenamát,
etonitazén, eugenol, felbinak, fenbufén, fenklozinsav, fendozal, fenoprofen, fentanil, fentiazak,
fepradinol, feprazon, floktafenin, flufenaminsav, flunoxaprofen, fluorezon, flupirtin,
fluproquazon, flurbiprofen, foszfozal, gentizinsav, glafenin, glukaametacin, glikol-szalicilát,
15 guaiazulén, hidrokodon, hidromorfon, hidroxipetidin, ibufenakc, ibuprofen, ibuproxam,
imidazol-szalicilát, indomethacin, indoprofen, izofezolak, izoladol, izometadon, izonixin,
izoxepak, izoxikam, ketobemidone, ketoprofen, ketorolak, p-laktofenetid, lefetamin,
levorfanol, lofentanil, lonazolak, lornoxikam, loxoprofen, lizin-acetilszalicilát, magnézium-
acetilszalicilát, meklofenaminsav, mefenaminsav, meperidin, meptazinol, meszalamín,
20 metazocin, metadon-hidroklorid, metotrimeprazin, metiazinsav, metofolin, metopon,
mofebutazon, mofezolak, morazon, morfin, morfin-hidroklorid, morfin-szulfát, morfolin-
szalicilát, mirofin, nabumeton, nalbufin, 1-naftil-szalicilát, naproxen, narcein, nefopam,
nikomorfin, nifenazon, nifluminsav, nimeszulid, 5'-nitro-2'-propoxoacetanilid, norlevorfanol,
normetadon, normorfin, norpipanon, olszalazin, opium, oxaceprol, oxametacin, oxaprozin,
25 oxikodon, oximorfon, oxifénbutazon, papaveretum, paranilin, parsszalmid,
pentazocin, periszoxal, fenacetin, fenadoxon, fenazocin, fenazopiridin-hidroklorid, fenokoll,
fenoperidin, fenopirazon, fenil-acetilszalicilát, fenilbutazon, fenil-szalicilát, fenilpiramidol,
piketoprofen, piminodin, pipebuzon, piperilon, piprofen, pirazolak, piritramid, piroxikam,
pranoprofen, proglumetacin, proheptazin, promedol, propacetamol, propiram, propoxifén,
30 propifenazon, proquazon, protizinsav, ramifenazon, remifentanil, rimazoliúm-metilszulfát,
szalacetamid, szalicin, szalicilamid, szalicilamid-o-ecetsav, szalicilkénsav, szalszalt, szalverin,
szimetrid, nátrium-szalicilát, szufentanil, szulfaszalazin, szulindak, szuperoxid-dismutáz,
szuprofen, szuxibuzon, talniflumát, tenidap, tenoxicam, terofenamát, tetrandrín,

tiazolinobutazon, tiaprofénsav, tiaramid, tilidin, tinoridin, tolfenaminsav, tolmetin, tramadol, tropezin, viminol, xenbucin, ximoprofen, zaltoprofen és zomepirak [lásd a The Merck Index kézikönyvben (12. kiadás, 1996) a "Therapeutic Category and Biological Acitivity Index" rész "Analgesic" (fájdalomcsillapító szer), "Anti-inflammatory" (gyulladásgátló szer) és

5 "Antipyretic" (lázcsillapító szer) című fejezeteit].

Különösen előnyös kombinációs terápiákban egy találmány szerinti készítményt, például egy találmány szerinti valdekoxib készítményt egy opioid vegyülettel, közelebbről opioid vegyületként kodeinnel, meperidinnel, morfinnal vagy annak származékával együtt alkalmazunk.

10 A valdekoxibbal kombinációban adagolandó vegyületet a valdekoxibtól külön vagy a valdekoxibbal együtt formulálhatjuk egy találmány szerinti készítményben. Amikor a valdekoxibot együtt formuláljuk a második hatóanyaggal, például egy opioid szerrel, a második hatóanyagot formulálhatjuk azonnali hatóanyag-leadású, gyorsan ható, nyújtott hatóanyag-leadású vagy kettős hatóanyag-leadású formában.

15 A találmány egyik megvalósítási módjában, különösen ahol a ciklooxygenáz-2 által közvetített állapot fejfájás vagy migrén, a valdekoxib készítményt vazomodulátorral, előnyösen egy vazomodulátor hatású xantinszármazékkal, előnyösebben egy alkilxantin vegyülettel kombinációban adagoljuk.

Azok a kombinációs terápiák, ahol az alkilxantin vegyületet egy itt rendelkezésre
20 bocsátott valdekoxib készítménnyel együtt adagoljuk, a találmány jelen megvalósítási módjába tartoznak, akár vazomodulátor az alkilxantin, akár nem, és akár a kombináció terápiás hatékonysága egy vazomodulátor hatásnak bármilyen mértékben is tulajdonítható, akár nem. Az "alkixantin" fogalom a jelen leírásban olyan xantinszármazékokra, amelyek egy vagy több
25 xantinszármazékok gyógyszerileg elfogadható sóira utal. A dimetilxantinok és a trimetilxantinok, ezen belül a koffein, a teobromin és a teofillin különösen előnyös. Az alkilxantin-vegyület legelőnyösebben koffein.

A valdekoxib és a vazomodulátor vagy alkilxantin összes és relatív dózismennyiségeit úgy választjuk meg, hogy terápiásan és/vagy megelőzés szempontjából hatékonyak legyenek a
30 fejfájást vagy migrént kísérő fájdalom enyhítése tekintetében. A megfelelő dózismennyiségek a fájdalom súlyosságától és a kiválasztott vazomodulátortól vagy alkilxantintól függenek. Egy kombinációs terápiában például, ahol valdekoxibot és koffeint alkalmazunk, a valdekoxibot jellemzően napi kb. 1 mg - kb. 100 mg, előnyösen kb. 5 mg - kb. 50 mg napi

dózismennyiségben, és a koffeint kb. 1 mg - kb. 500 mg, előnyösen kb. 10 mg - kb. 400 mg, előnyösebben kb. 20 mg - kb. 300 mg dózismennyiségben adagoljuk.

A kombinációs terápia vazomodulátor vagy alkilxantin komponensét bármilyen alkalmas dózisformában, bármilyen alkalmas módon, előnyösen orálisan adagoljuk. A vazomodulátort vagy alkilxantint adott esetben a valdekoxibbal együtt formulálhatjuk a találmány szerinti préselt készítményben. Így egy találmány szerinti préselt készítmény adott esetben mind valdekoxibot, mind vazomodulátort vagy alkilxantint, például koffeint olyan összes és relatív mennyiségben tartalmaz, amely összhangban van az előzőekben említett dózismennyiségekkel.

A "fájdalom enyhítése szempontjából hatékony összes és relatív mennyiségek" kifejezés a jelen megvalósítási mód szerinti készítményben a valdekoxib és egy vazomodulátor vagy alkilxantin mennyiségével kapcsolatban azt jelenti, hogy ezek a mennyiségek olyanok, hogy (a) ezek a komponensek együtt a fájdalom csillapítása szempontjából hatékonyak, és (b) mindegyik komponens képes vagy képes lenne a fájdalomcsillapító hatáshoz hozzájárulni akkor, ha a másik komponens nincs vagy nem lenne jelen olyan nagy mennyiségben, amely az ilyen hozzájárulást nyilvánvalóvá teszi.

Példák

A következő példák a jelen találmány megvalósítási módjait szemléltetik, de semmiképpen sem tekintendők korlátozóaknak.

1. példa

Valdecoxib gyorsan szétmálló tablettákat állítunk elő (A adag, amelyhez gyorsan szétmálló A-ként is hivatkozunk) a következő eljárással. 28,03 g maltózt és 367,6 g mannitot egy első edényben 70 °C-on való melegítés és keverés közben vízben feloldunk. Ezután 46,25 g Valdecoxibot diszpergálunk a maltóz/mannit-oldatban, és az elegyegy 10 percig homogenizáljuk egy Silverson-homogenizálóval. Egy második edényben nátrium-lauril-szulfátot (SLS) oldunk vízben, enyhe keverés közben, így nedvesítőszer-oldatot kapunk. A nedvesítőszer-oldatot az első edény tartalmához adjuk, így porlasztható oldatot kapunk. A porlasztható oldatot porlasztással szárítjuk egy 13. sor szerinti Niro Laboratory Mobile Minor Spray Dryer berendezés segítségével a következő körülmények között. Porlasztási arány: 32 g/perc; bemenő vivőgázáram: $2,8 \cdot 10^2$ Pa; rendszernyomás: $1,6 \cdot 10^2$ Pa; bemenő vivőgáznyomás: $20 \cdot 10^2$ Pa; porlasztási nyomás: $1,6 \cdot 10^2$ Pa; porlasztó áram %: 57; bemenő hőmérséklet: 160 °C; kimenő hőmérséklet kb. 55 °C; a porlasztó levegőt melegítő egység hőmérséklete: 287 °C.

Egy polietilén zacskóba 1 g magnézium-sztearátot, 3 g sztearinsavat, 1 g aceszulfám K-ot és 1 g borsmenta aromát mérünk, és a komponenseket élénken rázzuk. A képződött keveréket geometrikusan hígítjuk az előzőekben előállított száraz granulátummal, 200 g száraz granulátum hozzáadásáig. Ezután 400 mg tablettázandó keverékből egyenként tablettákat

5 préselünk, amelyek közepes keménysége 14,709 N. Az előállított tablettákat egy kamrába helyezük, és egy órán át 25 °C-on és 80 % relatív nedvesség jelenlétében, majd egy második órán át 40 °C-on és 30 % relatív nedvesség jelenlétében tartjuk. A gyorsan szétmálló A tabletták összetétele (tömeg%-ban megadva) az 1. táblázatban látható.

10

1. táblázat

A "gyorsan szétmálló A" valdekoxib tabletták összetétele

Komponens	Mennyiség
Valdecoxib	10
Maltóz	6,06
Mannitol	79,48
SLS	1,45
Magnézium-sztearát	0,5
sztearinsav	1,5
Aceszulfám K	0,5
Borsmenta	0,5

2. példa

15 A gyorsan szétmálló A valdekoxib tabletták farmakokinetikai tulajdonságainak meghatározására beagle kutyákban vizsgálatokat végeztünk. A gyorsan szétmálló A valdekoxib tablettákat egyenként adtuk be 4 kutyának. Vénás vért gyűjtöttünk a beadást előtt és 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12 és 24 órával a beadást követően. A vérből a plazmát 3000 g-nél végzett centrifugálással elkülönítettük, és a mintákat az analízisig -20 °C-on tároltuk. A

20 plazmában a valdekoxib koncentrációit HPLC eljárással határoztuk meg. Az eredmények a 2. táblázatban láthatók.

2. táblázat

A gyorsan szétmálló A valdekoxib tabletták farmakokinetikai tulajdonságai kutyákban

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

3. példa

Gyorsan szétmálló Valdekoxib tablettákat állítunk elő (B adag, amelyre gyorsan szétmálló B-ként is hivatkozunk) a következő eljárással. 0,158 kg maltózt és 2,047 kg mannitot 14,167 kg vízben feloldunk. Az oldathoz 0,037 kg nátrium-lauril-szulfátot adunk, és az elegyet a nátrium-lauril-szulfát oldódásáig keverjük. Ezt követően 0,258 kg Valdekoxibot diszpergáljuk az oldatba, és az elegyet megközelítőleg 5000 fordulat/perc sebességgel, 15 percen át homobenzáljuk egy Silverson-homogenizáló alkalmazásával. Ezután a zagyot egy hagyományos Marine-típusú keverővel, megközelítőleg 300 fordulat/perc sebességgel, megközelítőleg 2 órán át keverjük. A zagyot egy Niro Laboratory Mobile Minor Spray Dryer berendezéssel száraz granulátummá alakítjuk a következő körülmények között: porlasztási arány: 30 g/perc; bemenő vívőgázáram: 392,24 Pa; kamranyomás: -980,6 Pa; folyadékpermet-porlasztási nyomás: 10^5 Pa; %-os porlasztási áram: 70; a bemenő levegő hőmérséklete: 175 °C; a kimenő levegő hőmérséklete kb. 90 °C; a teljes elméleti hozam 2,500 kg. A fenti eljárást két részletben végezzük, így 1414,3 g (A-sarzs) és 1971,9 g (B-sarzs) porlasztva szárított granulátumot kapunk.

A porlasztva szárított A-sarzsot és B-sarzsot egyesítjük és szitáljuk, és a szitált granulátumba szárazon 17,5 g borsmenta aromát és 17,5 g aceszlfám K-ot keverünk egy V-keverőben, 15 percen át végzett keveréssel. A keverékhez 17,5 g magnézium-sztearátot, 52,5 g mikronizált sztearinsavat és 8,8 g kolloid szilícium-dioxidot adunk, és további keverés után egy tablettázandó keveréket kapunk. A tablettázandó keverékből 14,709 N keménységű, 391,58 g tömegű tablettákat préselünk. Préselés után a tablettákat egy IBC nedvességkezelő kamrába (17 liter) visszük át, és 1 órán át 25 °C-on, 80% relatív nedvesség és 75 CFM levegőáram jelenlétében, majd egy második órán át 40 °C-on, 30% relatív nedvesség és 75 CFM levegőáram jelenlétében tartjuk. A gyorsan szétváló B-tabletták összetétele (mg/tabletta) a 3. táblázatban látható.

3. táblázat

A gyorsan szétmálló B valdekoxib tabletta összetétele

5

Komponens	Mennyiség
Granulátum A-sarzs	158,22
Granulátum B-sarzs	220,61
Magnézium-sztearát NF	1,96
Sztearinsav NF (mikronizált)	5,87
Kolloid szilícium-dioxid	1,00
Aceszulfám K	1,96
Borsmenta	1,96
Összesen:	391,58

4. példa

A 3. példa szerinti, gyorsan szétmálló B valdekoxib tabletta és egy kereskedelemben kapható, 40 mg-os Bextra® tabletta *in vitro* oldódási profiljait határoztuk meg 1000 ml 1 %-os nátrium-lauril-szulfát-oldatban és egy USP II típusú készülékben. Az adatok a 4. táblázatban láthatók. A gyorsan szétmálló B valdekoxib tabletta nagyon gyors oldódást mutatott, a valdekoxib teljes mennyisége feloldódott a vizsgálat 15. percére.

10

4. táblázat

A feloldódott valdekoxib mennyisége (tömeg%)

Idő (perc)	Gyorsan szétmálló B	Bextra ^R tabletta
15	101	62
30	101	79
45	100	88
60	101	93

5. példa

A 3. példa szerinti, gyorsan szétmálló B valdekoxib tablettákat egyenként 25 embernek adtuk be. Meghatároztuk az orális biológiai hasznosíthatósági paramétereket és összehasonlítottuk a 40 mg-os, kereskedelemben kapható Bextra® tablettáéval. Az adatok az 5. táblázatban láthatók.

5. táblázat

A gyorsan szétmálló B valdekoxib tabletta és egy 40 mg-os Bextra® tabletta orális biológiai hasznosíthatósága emberekben

Paraméter	Gyorsan szétmálló B	Bextra ^R tabletta
T _{max} (óra)	3,22	3,3
C _{max} (ng/ml)	580	468
AUC (ng/ml)/óra	6833	6126

Ezek az adatok azt mutatják, hogy a gyorsan szétmálló B valdekoxib tabletta nagyon jó biológiai hasznosíthatósági tulajdonságokat mutat embernek való adagolás után.

6. példa

A 3. példa szerinti, gyorsan szétmálló B valdekoxib tablettákat egy ízvizsgálatban is értékeltük a következő eljárást követve. Négy-öt hivatásos érzékszervi bírálót választottunk ki, és mindegyiknek egy gyorsan szétmálló tablettát adtunk, hogy helyezze a nyelvére. A bíráló gyengéden forgatta a tablettát a szájpadrólához nyomva, rágás nélkül, és közben feljegyezte az

érzékelési információt és a teljes szétesés idejét. Az érzékelési információ olyan organoleptikus jellemzőket foglalt magában az egyes tablettákkal kapcsolatban, mint az ízminőség, keserűség, kerekesség, textúra, a szájban keltett érzet és utóíz. Ezen jellemzők mindegyikét egy 1-5 beosztású skála segítségével határozták meg más, kereskedelemben kapható szétmálló

5 termékek és az összehasonlító, gyorsan szétmálló valdecoxib tabletták, amelyek meggy, eper, narancs, borsmenta vagy fodormenta aromát tartalmaztak, érzékelhető különbségeinek a kifejezésére, és további, eltérő hatóanyagokat tartalmazó, gyorsan szétmálló tablettákkal való összehasonlításra.

A tabletta teljes szétesését követő 30 perc eltelte után a bíráló feljegyezte az érzékelési

10 utóízt. Mindegyik tablettát háromszoros ismétlésben értékelték, és minden minta kódolva került a bírálókhoz. A gyorsan szétmálló B valdecoxib tabletta átlagosan 23,6 másodperc alatt esett szét. Összességében a gyorsan szétmálló B valdecoxib tabletta elfogadható ízminőséget (az adatokat nem tüntettük fel) és szétesési időt mutatott.

Szabadalmi igénypontok

- 5 1. Orális, gyorsan szétmálló készítmény, amely
- (a) részecskék formájában levő valdekoxibot terápiásan hatékony mennyiségben, és
- (b) legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyagot tartalmaz, amely gyors orális oldódást mutat, és amely a valdekoxib részecskékkal bensőséges asszociátumot alkot;
- ahol a legalább egy segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, összesen kb. 50
- 10 tömeg% - kb. 99 tömeg% mennyiségben van jelen.
2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, egy szénhidrát.
3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, egy szacharid.
- 15 4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, maltóz, maltit, szorbit, laktóz vagy mannit.
5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, összesen kb. 50 tömeg% - kb. 90 tömeg% mennyiségben van jelen.
- 20 6. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, egy jól tablettázható szacharidot és egy kevésbé tablettázható szacharidot foglal magában.
7. A 6. igénypont szerinti készítmény, ahol a jól tablettázható szacharid és a kevésbé tablettázható szacharid tömegaránya kb. 2 - kb. 20 rész jól tablettázható szacharid per 100 rész
- 25 kevésbé tablettázható szacharid.
8. A 6. igénypont szerinti készítmény, ahol a jól tablettázható szacharid és a kevésbé tablettázható szacharid tömegaránya kb. 5 - kb. 7,5 rész jól tablettázható szacharid per 100 rész kevésbé tablettázható szacharid.
9. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelynek keménysége kb. 9,8 N - kb. 98 N
- 30 közötti.
10. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a valdekoxib kb. 5 - kb. 50 mg mennyiségben van jelen.

11. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely a United States Pharmacopeia 24 szerinti, 701-es számú, *in vitro* szétesési tesztben 300 másodpercnél rövidebb szétesési időt mutat.

12. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely a United States Pharmacopeia 24 szerinti, 701-es számú, *in vitro* szétesési tesztben 100 másodpercnél rövidebb szétesési időt mutat.

5 13. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely egy humán egyed szájüregébe való helyezés után kb. 60 másodpercen belül szétesik.

14. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely egy humán egyed szájüregébe való helyezés után kb. 30 másodpercen belül szétesik.

15. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely organoleptikusan elfogadható.

10 16. Eljárás intraorálisan széteső valdekoxib tabletta készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy a következő lépéseket foglalja magában:

- *egy lépés, amely során* a valdekoxibot részecskék formájában rendelkezésre bocsátjuk;

- *egy lépés, amely során* legalább egy gyógyászatilag elfogadható segédanyagot, amely gyors orális oldódást mutat, egy edényben vízben feloldunk, a legalább egy segédanyagot olyan
15 összmennyiségben oldjuk fel, hogy az eljárás befejezésekor a segédanyag a tabletta teljes tömegének kb. 50 % - kb. 99 % mennyiségét alkotja;

- *egy lépés, amely során* a valdekoxibot a vízben diszpergáljuk;

ahol az oldási és diszpergálási lépéseket bármilyen sorrendben vagy egyidejűleg is végezhetjük egy porlasztható folyadék előállítására;

20 - *egy lépés, amely során* a porlasztható folyadékot porlasztva szárítjuk tablettázandó keverék előállítására; és

- *egy lépés, amely során* a tablettázandó keveréket tablettává préseljük.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy további lépésként a vizet tartalmazó edénynek az oldási és/vagy diszpergálási lépéseket megelőzően, azokkal egy időben
25 vagy azok után, de a porlasztásos szárítást megelőzően végzett melegítését is magában foglalja.

18. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy további lépésként egy nedvesítőszernek a diszpergálási és/vagy oldási lépéseket megelőzően, azokkal egy időben vagy azokat követően, de a porlasztásos szárítási lépés előtt a vízben való feloldását is
30 magában foglalja.

19. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy további lépésként egy nedvesítőszer vizes oldatának a diszpergálási és/vagy oldási lépéseket megelőzően, azokkal

egy időben vagy azok után, de a porlasztásos szárítási lépés előtt a vízben való feloldását is magában foglalja.

20. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a legalább egy gyógyászatiilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, egy szénhidrát.

5 21. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a legalább egy gyógyászatiilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, egy szacharid.

22. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a legalább egy gyógyászatiilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, maltóz, maltit, szorbit, laktóz vagy mannit.

10 23. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a legalább egy segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, olyan összmenyiségben van oldva, hogy az eljárás befejezése után a segédanyag a teljes tablettatömeg kb. 50 % - kb. 95 % mennyiségét alkotja.

15 24. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a legalább egy segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, olyan összmenyiségben van oldva, hogy az eljárás befejezése után a segédanyag a teljes tablettatömeg kb. 50 % - kb. 90 % mennyiségét alkotja.

25. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a legalább egy gyógyászatiilag elfogadható segédanyag, amely gyors orális oldódást mutat, egy jól tablettázható és egy kevésbé tablettázható szacharidot tartalmaz.

20 26. A 25. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a jól tablettázható szacharid és a kevésbé tablettázható szacharid tömegaránya kb. 2 - kb. 20 rész jól tablettázható szacharid per 100 rész kevésbé tablettázható szacharid.

27. A 25. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a jól tablettázható szacharid és a kevésbé tablettázható szacharid tömegaránya kb. 5 - kb. 7,5 rész jól tablettázható szacharid per 100 rész kevésbé tablettázható szacharid.

25 28. Intraorálisan széteső valdekoxib tabletták készítmény a 16. igénypont szerinti eljárással előállítva.

29. Eljárás betegségállapot vagy rendellenesség kezelésére vagy megelőzésére egy egyedben, ahol ciklooxygenáz-2 gátló hatású gyógyszerrel való kezelés javallt, azzal jellemezve, hogy az egyednek egy 1. igénypont szerinti tablettát orálisan adagolunk.

30 30. Eljárás betegségállapot vagy rendellenesség kezelésére vagy megelőzésére egy egyedben, ahol ciklooxygenáz-2 gátló hatású gyógyszerrel való kezelés javallt, azzal jellemezve, hogy egy egyednek egy 28. igénypont szerinti készítményt orálisan adagolunk.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

dr. Török Ferenc

szabadalmi ügyvivő

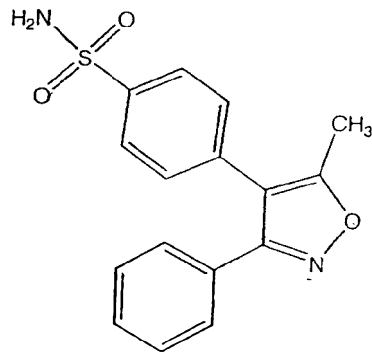
1. lap alá kézi írás

16706

P04 1775

1/1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(I)