



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.23

(21) Номер заявки
201792530

(22) Дата подачи заявки
2016.05.27

(51) Int. Cl. **A61K 9/08** (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

(54) ПЕРОРАЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ЦЕЛЕКОКСИБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

(31) 2682/CHE/2015; 6614/CHE/2015

(32) 2015.05.28; 2015.12.10

(33) IN

(43) 2018.10.31

(86) PCT/US2016/034844

(87) WO 2016/191744 2016.12.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДР. РЕДДИ'С ЛАБОРАТОРИЗ ЛТД.
(IN)

(72) Изобретатель:
Бахети Анкит, Падхи Биджай Кумар,
Вакада Супритха, Рагхуванши
Раджив Сингх (IN)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)

(56) WO-A2-2010150144
WO-A2-2004047752
DATABASE WPI Section Ch, Week 201408
Thomson Scientific, London, GB; Class A96, AN 2013-
T28742, XP002760764, PARK H W; SHIN J P; SHIN T
H: "Liquid composition useful in preparation of medicine,
comprises celecoxib, diethylene glycol monoethyl ether as
solvent and surfactant", -& KR 2013 0115650 A ((CHON-N)
CHONG KUN DANG PHARM CORP), 22 October 2013
(2013-10-22), the whole document

DATABASE WPI Section Ch, Week 201456
Thomson Scientific, London, GB; Class A96, AN 2014-
P55688, XP002760765, HO C S; HWANG S; JAE
E J; JEON J; KIM H; KIM T K; LEE Y; SANG
W H; SHIN D C; SHIN H C; TAE K K; TAEK
K H; YOON J L: "Celecoxib composition has high

stability compared with conventional celecoxib-containing
self-microemulsifying drug delivery system comprises
celecoxib, solvent containing surfactant and povidone,
or copovidone", -& KR 2014 0100170 A ((SKSK) SK
CHEM CO LTD) 14 August 2014 (2014-08-14), the whole
document

NATESAN SUBRAMANIAN ET AL.:
"Formulation Design of Self-Microemulsifying Drug
Delivery Systems for Improved Oral Bioavailability of
Celecoxib", BIOLOGICAL AND PHARMACEUTICAL
BULLETIN, vol. 27, no. 12, 2004, pages 1993-1999,
XP002760766, abstract, page 1993, left-hand column,
paragraph 1, page 1993, right-hand column, last paragraph -
page 1994, left-hand column, paragraph 1, page 1996;
figures 3, 4, page 1998, right-hand column, paragraph 2

ALENKA ZVONAR ET AL.: "The Influence
of Microstructure on Celecoxib Release from a
Pharmaceutically Applicable System: Mygliol 812®/
Labrasol®/Plurol Oleique®/Water Mixtures", ACTA CHIM
SLOV, vol. 56, 2009, pages 131-138, XP002760767,
abstract, page 132, left-hand column, paragraphs 3, 4, page
137, left-hand column, last paragraph - page 137, right-hand
column, paragraph 1

CLAIRE E O'HANLON ET AL.: "NIR-labeled
perfluoropolyether nanoemulsions for drug delivery and
imaging", JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY,
ELSEVIER, NL, vol. 137, 7 February 2012 (2012-02-07),
pages 27-33, XP028405997, ISSN: 0022-1139,
DOI:10.1016/J.JFLUCHEM.2012.02.004 [retrieved on
2012-02-15], abstract, page 30; table 1 page 32, left-hand
column, paragraph 2

NATESAN SUBRAMANIAN ET AL.:
"Topical delivery of celecoxib using
microemulsion", BIOPHARMACY, ACTA POLONIAE
PHARMACEUTICA - DRUG RESEARCH, vol. 61, no.
5, 2004, pages 335-341, XP055295221, abstract, page 335,
right-hand column, last paragraph - page 336, left-hand
column, paragraph 1, page 338; figure 3, page 339; table 1

WO-A1-0178724
WO-A1-2015123272

(57) Предложена стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция и ее применение при
лечении или уменьшении интенсивности боли. Композиция содержит не более чем приблизительно
320 мг целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор в количестве от 10 до 70% по массе
из расчета на общую массу композиции, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид в
количестве от 5 до 75% по массе из расчета на общую массу композиции, по меньшей мере один
полярный растворитель в количестве от 20 до 80% по массе из расчета на общую массу композиции
и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель. Композиция имеет средний
размер капель масла не более чем 500 нм при испытании в 250 мл желудочного сока, получаемого

при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре 37±0,5°C и при перемешивании с частотой 50 об/мин, вязкость от 20 сП (0,02 Па·с) до 1000 сП (1 Па·с) после ее помещения в условия, характеризующиеся температурой 25°C и относительной влажностью 60%, плотность от 0,8 г/см³ (800 кг/м³) до 2 г/см³ (2000 кг/м³), коэффициент пропускания по меньшей мере 40% и/или значение pH от 3 до 7; и не демонстрирует какого-либо осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре 37±0,5°C и при перемешивании с частотой 50 об/мин при измерении через 60 мин.

Приоритет

Настоящая заявка претендует на приоритет по заявкам на патент Индии № 2682/CHE/2015, поданной 28 мая 2015 года, и № 6614/CHE/2015, поданной 10 декабря 2015 года, содержание которых в полном объеме включено в настоящий документ посредством ссылки.

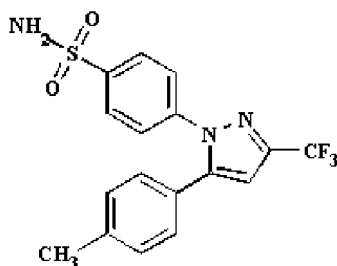
Предпосылки создания изобретения

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID) обычно используют для лечения острой боли, воспалительной боли, висцеральной боли, приступа неконтролируемой боли, ноцицептивной боли, невропатической боли, дисменореи, послеоперационной боли, острой послеродовой боли, послеоперационной хронической боли при остеоартрите, ревматоидном артрите и боли из-за других заболеваний и причин.

Целекоксиб одобрен в США под торговой маркой CELEBREX® в виде пероральных капсул и используется для лечения остеоартрита, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, острой боли, хронической боли, первичной дисменореи и семейного аденоматозного полипоза. Он доступен в дозировке по 50 мг, 100 мг, 200 мг и 400 мг.

Целекоксиб, отнесенный к классу 1,5-диарилпиразолов и их солей, был описан в патенте США № 5466823 на имя Searle, вместе со способами получения таких соединений.

Целекоксиб имеет химическое название 4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид и представляет собой диарилзамещенный пиразол. Эмпирическая формула целекоксиба выглядит следующим образом: $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, его молекулярная масса составляет 381,38; химическая структура выглядит следующим образом:



Патент США № 5466823 содержит общие упоминания композиции для введения 1,5-диарилпиразолов, включая пероральные дозированные лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы.

В патенте США № 5760668 описан класс соединений 1,5-диарилпиразола, включая целекоксиб, которые являются селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 и которые могут быть введены для лечения, наряду с прочими состояниями и расстройствами, патологических состояний, связанных с ревматоидным артритом и остеоартритом.

Целекоксиб представляет собой гидрофобное и высокопроницаемое лекарственное средство, относящееся ко II классу биофармацевтической классификации лекарственных средств. Целекоксиб представляет собой нейтральную молекулу, которая по существу нерастворима в воде, следствием чего является высокая вариабельность абсорбции и, следовательно, имеет ограниченную биодоступность при пероральном введении. Он также имеет пресистемный метаболизм.

Водная растворимость целекоксиба составляет приблизительно 5 мкг/мл при температуре от 5 до 40°C, которая не зависит от значения pH, если значение pH < 9. Целекоксиб с трудом растворяется и диспергируется для быстрого всасывания в желудочно-кишечном тракте при пероральном введении, например в виде капсул. Пероральное введение связано с отсроченным началом желаемого фармакологического действия. Известно, что при пероральном введении целекоксибу требуется приблизительно 3,0 ч для достижения максимальных концентраций в плазме и, следовательно, он имеет отсроченное начало действия после введения. Кроме того, потребление пищи дополнительно влияет на поглощение лекарственных средств. Однако острые боли, как в случае мигрени, хирургической боли, травмы, боли из-за камней в почках и артрита, требуют немедленного/более быстрого облегчения боли.

Соответственно существует длительно ощущаемая потребность в разработке композиции для целекоксиба или его фармацевтических солей, которая может быть легко растворена/диспергирована для быстрого поглощения в желудочно-кишечном тракте для обеспечения более быстрого облегчения боли.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения предлагается стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция, содержащая не более чем приблизительно 320 мг целекоксиба (меньше, чем в обычной композиции целекоксиба в 400 мг пероральных капсулах CELEBREX®), по меньшей мере один солюбилизатор в количестве от 10 до 70% по массе из расчета на общую массу композиции, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид в количестве от 5 до 75% по массе из расчета на общую массу композиции, по меньшей мере один полярный растворитель в количестве от 20 до 80% по массе из расчета на общую массу композиции и по меньшей мере один фармацевтически прием-

лемый наполнитель. При этом эта композиция имеет средний размер капель масла не более чем 500 нм при испытании в 250 мл желудочного сока, получаемого при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин, имеет вязкость от 20 сП (0,02 Па·с) до 1000 сП (1 Па·с) после ее помещения в условия, характеризующиеся температурой 25°C и относительной влажностью 60% и имеет плотность от $0,8\text{ г/см}^3$ (800 кг/м^3) до 2 г/см^3 (2000 кг/м^3), коэффициент пропускания по меньшей мере 40% и/или значение pH от 3 до 7. Эта композиция не демонстрирует какого-либо осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин при измерении через 60 мин.

В некоторых вариантах реализации композиция по существу не содержит ингибиторов осаждения, выбранных из группы, которую составляют привитый сополимер поливинилкапролактам-поливинилацетат-полиэтиленгликоль (например, SOLUPLUS®), блок-сополимеры полиоксипропилен-полиоксипропилен, плуроники (например Pluronic), поливинилпирролидон и полимеры на основе целлюлозы, включая гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу.

В некоторых вариантах реализации композиция содержит от приблизительно 1% до приблизительно 80% целекоксиба по массе из расчета на общую массу композиции.

В некоторых вариантах реализации композиции упомянутый солюбилизатор выбран из группы, которую составляют полиэтиоксилированные жирные кислоты, такие как сложные эфиры лауриновой кислоты, олеиновой кислоты и стеариновой кислоты, сложные диэфиры ПЭГ-жирной кислоты, такие как дилаурат ПЭГ-20, смеси моно- и диэфиров ПЭГ-20-жирной кислоты, продукты переэтерификации спирт-масло, такие как ПЭГ-35 касторовое масло, полиоксил-35 касторовое масло, полиоксил-40 гидрогенизированное касторовое масло, полиглицерированные жирные кислоты, такие как полиглицерилолеат, сложные эфиры пропиленгликоля и жирной кислоты, такие как пропиленгликольмонолаурат, смеси сложных эфиров пропиленгликоля и сложных эфиров глицерина, такие как пропиленгликолевые и глицериновые сложные эфиры олеиновой кислоты, стерол и производные стерола, такие как ПЭГ-24 холестероловый простой эфир, полиэтиленгликольсорбитановые сложные эфиры жирных кислот, такие как ПЭГ-20 сорбитанмонолаурат, полиэтиленгликольалкиловые простые эфиры, такие как ПЭГ-3 олеиловый простой эфир, сложные эфиры сахаров, такие как монопальмитат сахарозы, полиэтиленгликольалкилфенолы, такие как Octoxynol-1, сложные эфиры сорбита и жирных кислот, такие как сорбитанмонолаурат, сложные эфиры жирных кислот с низкомолекулярным спиртом, такие как этилолеат; соли жирных кислот и соли желчных кислот, полиоксипропиленалкильные простые эфиры; полиэтиленгликолевые сложные эфиры жирных кислот; полиэтиленгликольглицериновые сложные эфиры жирных кислот; полиэтиленсорбитановые сложные эфиры жирных кислот; сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот; полиоксипропиленглицериды; полиоксипропилированные растительные масла; полиоксипропиленгидрированные растительные масла, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды (например, доступный на рынке GELUCIRE® 44/14); ионогенные поверхностно-активные вещества, такие как олеат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсаркозинат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия, холат натрия и таурохолат натрия; глицерилполиэтиленгликольрицинолеат, макроголглицеролрицинолеат; полиоксил(35)касторовое масло лауроилполиоксил(32)глицериды, лауроилмакрогол(32)глицериды, полиоксил-40 гидрогенизированное касторовое масло, полиокси(35)касторовое масло, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации композиции упомянутый среднепочечный глицерид выбран из группы, которую составляют глицериды жирных кислот как с четным, так и нечетным числом атомов углерода, таких как жирные кислоты, содержащие C_4 (масляная кислота, бутановая кислота), C_5 (валериановая кислота), C_6 (капроновая кислота, гексановая кислота), C_7 (гептановая кислота), C_8 (каприловая кислота, октановая кислота), C_9 (пеларгоновая кислота), C_{10} (каприновая кислота, декановая кислота), C_{11} (ундкановая кислота) или C_{12} (лауриновая кислота, додекановая кислота), лауроилмакроголглицериды, глицерилмонокаприлат (например, доступный на рынке CAPMUL® MCM C8), глицерилтрикаприлат/трикаприлат (например, доступный на рынке CAPTEX® 300); сложные эфиры жирных кислот как с четным, так и нечетным числом атомов углерода с глицерином, такие как глицерилмонокаприлат, глицерилдикаприлат, пропиленгликольгептаноат, монокаприлат глицерина, каприлат/каприлат глицерина, среднепочечные моно- и диглицериды, пропиленгликольмонокаприлат и дикаприлат, глицерилтрикаприлат, трикаприлат/каприлат глицерина, глицерилтрикаприлат/трикаприлат, глицерилтрикаприлат/трикаприлат, ПЭГ-8 каприловые/каприновые глицериды; природные моно-, ди- или триглицериды, такие как чистый обезжиренный молочный жир, соевое масло, кокосовое масло и т.п.; промышленные глицериды, полученные путем интерэтерификации C_4 - C_{12} жирных кислот, такие как каприлокапроил макрогол-8 глицериды, или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации композиции упомянутый полярный растворитель выбран из пропиленгликоля, полиэтиленгликолей, имеющих молекулярную массу от 400 до 1000, глицерина, C_2 - C_8 одно- и многоатомных спиртов, C_7 - C_{18} спиртов линейной или разветвленной конфигурации, воды и их смесей.

В некоторых вариантах реализации композиции массовое соотношение упомянутого по меньшей

мере одного солибилизатора к целекоксибу составляет от приблизительно 4,0:1,0 до приблизительно 20:1,0.

В некоторых вариантах реализации композиции массовое соотношение упомянутого по меньшей мере одного солибилизатора к упомянутому по меньшей мере одному полярному растворителю составляет от приблизительно 0,60:1,0 до приблизительно 1,8:1,0.

В некоторых вариантах реализации композиции она при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров:

- a) $AUC_{(0-15 \text{ мин})}$ по меньшей мере приблизительно 10 нг·ч/мл;
- b) $AUC_{(0-30 \text{ мин})}$ по меньшей мере приблизительно 80 нг·ч/мл;
- c) $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ по меньшей мере приблизительно 400 нг·ч/мл;
- d) $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$ по меньшей мере приблизительно 1000 нг·ч/мл;
- e) $AUC_{(0-t)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- f) $AUC_{(0-\infty)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- g) T_{lag} не более чем 8 мин.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предлагается применение вышеупомянутых композиций при лечении или уменьшении интенсивности боли, причем боль представляет собой острую боль, боль при мигрени, кластерную головную боль, невропатическую боль, послеоперационную боль, хроническую боль в пояснице, невралгию при опоясывающем лишае, фантомную боль, боль, вызванную повреждением или нарушением функций ЦНС, зубную боль, боль, резистентную к опиоидам, висцеральную боль, боль после хирургического вмешательства, боль при повреждениях и ушибах костей, боль при родовых схватках и во время родов, боль, вызванную ожогами, включая солнечные ожоги, послеродовую боль, боль при стенокардии и боль в области мочевого тракта, боль при цистите, боль при артрите, боль при воспалении, боль при остеоартрите, боль при ювенильном ревматоидном артрите, боль при анкилозирующем спондилоартрите или боль при первичной дисменорее.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показана трехкомпонентная диаграмма фазового равновесия. Заштрихованная область представляет собой "область А стабильной композиции" и образована линиями, соединяющими точки (a, b, c, d, e и f).

На фиг. 2 показана трехкомпонентная диаграмма фазового равновесия. Заштрихованная область представляет собой "область В стабильной композиции" и образована линиями, соединяющими точки (a, b, c, d, e и f).

На фиг. 3 показана трехкомпонентная диаграмма фазового равновесия. Заштрихованная область представляет собой "область С стабильной композиции" и образована линиями, соединяющими точки (a, b, c, d, e, f, g и h).

На фиг. 4 в процентном отношении показано отсутствие боли у пациентов через 2 ч после применения композиции примера 3, содержащей 120 мг целекоксиба (лечение-1), по сравнению с VIOXX 25, VIOXX 50 и CAMBIA 50.

На фиг. 5 в процентном отношении показано облегчение боли у пациентов через 2 ч после применения композиции примера 3, содержащей 120 мг целекоксиба (лечение-1), по сравнению с VIOXX 25, VIOXX 50 и CAMBIA 50.

Подробное описание изобретения

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в этом описании, имеют общепринятое значение, понятное для специалиста в той области, к которой имеет отношение настоящее изобретение.

В значении, употребляемом в этом описании, в термине "содержащий" подразумевается "открытый конец", что означает упомянутые элементы или их эквивалент по структуре или функции плюс любой другой элемент или элементы, которые не указаны. Термины "имеющий" и "содержащий" также должны толковаться как открытые, если контекст не предполагает иного. Все диапазоны, упомянутые в этом описании, включают конечные точки, в том числе те, которые указывают диапазон "между" двумя значениями.

Термины, используемые в этом описании в единственном числе, понимаются в значении, охватывающем как множественное, так и единственное число или иное, ясно обозначенное там, где это необходимо. Например, ссылка на "наполнитель" охватывает ссылку на один или несколько таких наполнителей, а ссылка на "носитель" охватывает ссылку на один или несколько таких носителей.

Такие термины как "приблизительно", "до", "в целом", "по существу" и т.п. должны толковаться как изменяющие термин или значение таким образом, чтобы они не были абсолютными. Такие термины будут определяться обстоятельствами и изменяться ими в том смысле, в котором эти термины понимаются специалистами в той области, к которой имеет отношение настоящее изобретение. Это включает, по меньшей мере, степень ожидаемой погрешности эксперимента, технической погрешности и инструмен-

тальной погрешности для данного эксперимента, техники или инструмента, используемого для измерения значения. Термин "приблизительно" используется для обеспечения гибкости конечной точки числового диапазона путем обеспечения того, что данное значение может быть "немного выше" или "немного ниже" конечной точки. В значении, употребляемом в этом описании, термин "приблизительно" означает небольшое изменение упомянутого значения, предпочтительно в пределах 10% от упомянутого значения. Тем не менее термин "приблизительно" может означать более высокую допустимость вариации, в зависимости, например, от используемого экспериментального метода. Упомянутые вариации заданного значения понимаются специалистом в данной области и находятся в контекстуальных рамках настоящего изобретения. В качестве иллюстрации, числовой диапазон от "приблизительно 1 до приблизительно 5" следует интерпретировать как включающий не только явно упомянутые значения от приблизительно 1 до приблизительно 5, но также и отдельные значения и поддиапазоны в упомянутом диапазоне. Таким образом, в этот числовой диапазон входят индивидуальные значения, такие как 2, 3 и 4, и поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 2 до 4, от 3 до 5 и т.д., и 1, 2, 3, 4, 5 или 6, индивидуально. Этот же принцип применяется к диапазонам, в которых указывается только одно числовое значение как минимум или максимум.

В значении, употребляемом в этом описании, термин "не содержит" или "по существу не содержит" конкретного соединения или композиции либо наполнителей означает отсутствие какой-либо отдельно добавленной части соединения или композиции либо наполнителей, на которые делается ссылка. Термин "не содержит" или "по существу не содержит" означает наличие менее чем 1 мас.% конкретного соединения, или композиций, или наполнителей, причем упомянутое количество не придает какой-либо функциональности упомянутой композиции.

Термин "целекоксиб" в значении, употребляемом в этом описании, охватывает основную форму, и ее фармацевтически приемлемые соли, комплексы, полиморфы, гидраты, сольваты, энантиомеры или рацематы. Разновидность твердого состояния целекоксиба, используемого в композиции, соответствующей настоящей заявке, не является критичной. Например, целекоксиб может быть аморфным или кристаллическим.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" в значении, употребляемом в этом описании, охватывает те соли, которые, в рамках здравого медицинского суждения, пригодны для использования в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т.п., которые хорошо известны в данной области. Соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, соответствующих настоящему изобретению, или отдельно путем взаимодействия фармацевтически активного вещества, имеющего свободную основу, с подходящей органической кислотой или неорганической кислотой.

В значении, употребляемом в этом описании, термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" лекарственного средства означает нетоксичное, но достаточное количество лекарственного средства для достижения терапевтических результатов при лечении состояния, для которого известна эффективность упомянутого лекарственного средства. В этом случае эффективное количество представляет собой количество целекоксиба, которое является достаточным для лечения боли у пациента, нуждающегося в этом, т.е. для обеспечения некоторой степени обезболивания для уменьшения, по меньшей мере, восприятия боли больным.

Термин "жидкая композиция" означает жидкую композицию, которую принимают внутрь с или без дополнительного смешивания с водной или подходящей средой перед пероральным введением.

Термин "стабильная(ые) композиция(и)" в значении, употребляемом в этом описании, означает(ют) композицию(и), которая(ые) не демонстрирует(ют) какого-либо осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин в течение по меньшей мере 60 мин. Термин "стабильная(ые) композиция(и)" также имеет отношение к композиции, которая, при оценке стабильности при температуре 40°C и относительной влажности 75% или при температуре 25°C и относительной влажности 60%, практически не содержит примесей, или содержит не более чем 5% примесей, или содержит такое количество примесей, которое является приемлемым для регулирующих органов, таких как US FDA (Управление по контролю за продуктами и медикаментами (США)).

Термин "ингибитор осаждения" в значении, употребляемом в этом описании, означает фармацевтически приемлемый наполнитель, который предотвращает осаждение целекоксиба при пероральном введении человеку или при тестировании в симулированном желудочном соке, например, в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), pH 2,0, при 37°C и при перемешивании. Примеры ингибиторов осаждения охватывают: привитый сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоль (SOLUPLUS®), блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен, плуроники, поливинилпирролидон и полимеры на основе целлюлозы, включая гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. В число возможных ингибиторов осаждения также могут быть включены нецеллюлозные полимеры, которые ингибируют осаждение.

Термин "желудочный сок, получаемый при моделировании голодания" (FaSSGF) в значении, употребляемом в этом описании, относится к стандартному исследованию *in vitro*, который используется для

имитации среды желудочного сока натошак для оценивания стабильности (или растворимости, или пригодности) лекарственных препаратов для пероральной доставки. В состав FaSSGF входит 0,1 н HCl с 0,05% SLS (лаурилсульфат натрия) и значением pH, отрегулированным NaOH/HCl.

Термин "обычная пероральная композиция целекоксиба" или "обычная композиция" в значении, употребляемом в этом описании, означает пероральные капсулы целекоксиба, продаваемые под торговой маркой CELEBREX® компанией G.D. Searle LLC в США, или его фармацевтические эквиваленты, или его терапевтические эквиваленты, или позднее одобренные лекарственные средства, которые обозначаются литерами AB, классифицированные US FDA в соответствии с "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations" (34th edition), или лекарственные препараты, получившие разрешение на продажу со стороны US FDA посредством подачи заявки на сокращенную процедуру регистрации препарата (ANDA) путем установления биоэквивалентности такого продукта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения CELEBREX® охватывает его терапевтические или фармацевтические эквиваленты, одобренные US FDA. CELEBREX® представляет собой зарегистрированный товарный знак, принадлежащий компании G.D. Searle LLC (подразделение компании Pfizer Inc., штат Нью-Йорк), NY 10017, США. В некоторых других вариантах осуществления настоящего изобретения "обычная пероральная композиция целекоксиба" или "обычная композиция" также охватывает пероральные капсулы целекоксиба, поставляемые на рынок под торговой маркой ZYCEL® компанией Zydus Cadila, Zydus Tower, Ahmedabad, Индия. CELEBREX® доступны в виде пероральных капсул, содержащих 50 мг, 100 мг, 200 мг и 400 мг целекоксиба. ZYCEL® доступны в виде пероральных капсул, содержащих 100 и 200 мг целекоксиба.

Термин "боль" в значении, употребляемом в этом описании, означает острую боль, боль при мигрени, кластерную головную боль, невропатическую боль, послеоперационную боль, хроническую боль в пояснице, невралгию при герпесе, фантомную боль, боль, вызванную повреждением или нарушением функций ЦНС, зубную боль, боль, резистентную к опиоидам, висцеральную боль, боль после хирургического вмешательства, боль при повреждениях и ушибах костей, боль при родовых схватках и во время родов, боль, вызванную ожогами, включая солнечные ожоги, послеродовую боль, боль при стенокардии и боль в области мочевого тракта, включая цистит, боль при артрите, воспалении, остеоартрите, ювенильном ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите и первичной дисменорее.

Термин "лечение" в значении, употребляемом в этом описании, охватывает лечение и/или профилактику физического и/или психического состояния, или уменьшение интенсивности симптомов, или устранение развитого состояния после его установления, или уменьшение интенсивности характерных симптомов такого состояния.

Термин "млекопитающее" в значении, употребляемом в этом описании, имеет отношение к классу млекопитающих высших позвоночных животных. Термин "млекопитающее" охватывает, но без ограничения им, человека.

Стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество целекоксиба. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, содержат по меньшей мере один солилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и/или по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

Не ограничиваясь конкретной теорией, предполагается, что стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, демонстрируют улучшенные солилизационные свойства, например, при пероральном введении человеку. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем описании, не демонстрируют осаждения в симулированном желудочном соке (GSF) в течение длительного времени. Например, стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, не демонстрируют осаждения в симулированном желудочном соке (GSF) в течение по меньшей мере 10 мин, по меньшей мере 20 мин, по меньшей мере 30 мин, по меньшей мере 40 мин, по меньшей мере 50 мин, по меньшей мере 60 мин, по меньшей мере 90 мин, по меньшей мере 2 ч, по меньшей мере 3 ч, по меньшей мере 4 ч, по меньшей мере 5 ч, по меньшей мере 6 ч, по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 24 ч или дольше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, не демонстрируют осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), в течение длительного времени. Например, стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, не демонстрируют осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), в течение по меньшей мере 10 мин, по меньшей мере 20 мин, по меньшей мере 30 мин, по меньшей мере 40 мин, по меньшей мере 50 мин, по меньшей мере 60 мин, по меньшей мере 90 мин, по меньшей мере 2 ч, по меньшей мере 3 ч, по меньшей мере 4 ч, по меньшей мере 5 ч, по меньшей мере 6 ч, по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 24 ч или дольше.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, не демонстрируют осаждения в среде с низким pH. Например, стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, не демонстрируют осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 1,0-6,0 в течение по меньшей мере 10 мин, по меньшей мере 20 мин, по меньшей мере 30 мин, по меньшей мере 40 мин, по меньшей мере 50 мин, по меньшей мере 60 мин, по меньшей мере 90 мин, по меньшей мере 2 ч, по меньшей мере 3 ч, по меньшей мере 4 ч, по меньшей мере 5 ч, по меньшей мере 6 ч, по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 24 ч или дольше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, не демонстрируют осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 1,0-5,0 в течение по меньшей мере 10 мин, по меньшей мере 20 мин, по меньшей мере 30 мин, по меньшей мере 40 мин, по меньшей мере 50 мин, по меньшей мере 60 мин, по меньшей мере 90 мин, по меньшей мере 2 ч, по меньшей мере 3 ч, по меньшей мере 4 ч, по меньшей мере 5 ч, по меньшей мере 6 ч, по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 24 ч или дольше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, не демонстрируют осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 1,0-4,0 в течение по меньшей мере 10 мин, по меньшей мере 20 мин, по меньшей мере 30 мин, по меньшей мере 40 мин, по меньшей мере 50 мин, по меньшей мере 60 мин, по меньшей мере 90 мин, по меньшей мере 2 ч, по меньшей мере 3 ч, по меньшей мере 4 ч, по меньшей мере 5 ч, по меньшей мере 6 ч, по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 24 ч или дольше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, не демонстрируют осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 1,0-3,0 в течение по меньшей мере 10 мин, по меньшей мере 20 мин, по меньшей мере 30 мин, по меньшей мере 40 мин, по меньшей мере 50 мин, по меньшей мере 60 мин, по меньшей мере 90 мин, по меньшей мере 2 ч, по меньшей мере 3 ч, по меньшей мере 4 ч, по меньшей мере 5 ч, по меньшей мере 6 ч, по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 24 ч или дольше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, не демонстрируют осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0-3,0 в течение по меньшей мере 10 мин, по меньшей мере 20 мин, по меньшей мере 30 мин, по меньшей мере 40 мин, по меньшей мере 50 мин, по меньшей мере 60 мин, по меньшей мере 90 мин, по меньшей мере 2 ч, по меньшей мере 3 ч, по меньшей мере 4 ч, по меньшей мере 5 ч, по меньшей мере 6 ч, по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 24 ч или дольше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, не демонстрируют осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0 в течение по меньшей мере 10 мин, по меньшей мере 20 мин, по меньшей мере 30 мин, по меньшей мере 40 мин, по меньшей мере 50 мин, по меньшей мере 60 мин, по меньшей мере 90 мин, по меньшей мере 2 ч, по меньшей мере 3 ч, по меньшей мере 4 ч, по меньшей мере 5 ч, по меньшей мере 6 ч, по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 24 ч или дольше.

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, по существу не содержат никаких ингибиторов осаждения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, полностью не содержат никаких ингибиторов осаждения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, по существу не содержит ингибиторов осаждения, таких как блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен, плуроники, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, по существу не содержат ингибиторов осаждения, в том числе привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоль (SOLUPLUS®), блок-сополимеров полиоксиэтилен-полиоксипропилен, плуроники, поливинилпирролидона, полимеров на основе целлюлозы, включая гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу, и нецеллюлозных полимеров.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена стабильная пероральная фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество целекоксиба, где упомянутая композиция обеспечивает средний размер капель масла не более чем 500 нм при испытании в 250 мл желудочного сока, получаемого при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена стабильная пероральная фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество целекоксиба, при этом упомянутая композиция не демонстрирует какого-либо осаждения в среде для растворения либо в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре

37±0,5°C и при перемешивании с частотой 50 об/мин, при измерении через 30 или 60 мин, или 90 мин, или 120 мин, или 180 мин, или 240 мин; и упомянутая композиция по существу не содержит ингибиторов осаждения, таких как блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен, плуроники, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена стабильная пероральная фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество целекоксиба, при этом упомянутая композиция не демонстрирует какого-либо осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре 37±0,5°C и при перемешивании с частотой 50 об/мин, при измерении через 30 мин, или 60 мин, или 90 мин, или 120 мин, или 180 мин, или 240 мин; и упомянутая композиция по существу не содержит ингибиторов осаждения, таких как блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен, плуроники, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения настоящая заявка предлагает стабильную пероральную фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция не демонстрирует какого-либо осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре 37±0,5°C и при перемешивании с частотой 50 об/мин, при измерении через 30 мин, или 60 мин, или 90 мин, или 120 мин, или 180 мин, или 240 мин; и упомянутая композиция по существу не содержит ингибиторов осаждения, таких как блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен, плуроники, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена стабильная пероральная фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция не демонстрирует какого-либо осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре 37±0,5°C и при перемешивании с частотой 50 об/мин, при измерении через 30 мин, или 60 мин, или 90 мин, или 120 мин, или 180 мин, или 240 мин; и упомянутая композиция по существу не содержит ингибиторов осаждения, таких как блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен, плуроники, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза.

Пероральная фармацевтическая композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, может быть получена в виде раствора, суспензии, эмульсии или жидкой смеси.

Среднепочечные глицериды

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, также содержат по меньшей мере один среднепочечный глицерид. Термин "среднепочечный глицерид" в значении, употребляемом в этом описании, может означать среднепочечный моноглицерид, среднепочечный биглицерид и/или среднепочечный триглицерид (МСТ). Среднепочечные триглицериды представляют собой триглицериды, жирные кислоты которых имеют алифатический хвост из 6-12 атомов углерода. Среднепочечные триглицериды состоят из глицеринового каркаса и трех жирных кислот. В случае среднепочечных триглицеридов, цепи 2 или 3 жирных кислот, присоединенные к глицерину, представляют собой цепи средней длины. Примеры среднепочечных жирных кислот охватывают капроовую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, лауриновую кислоту и т.д. Следует понимать, что среднепочечные глицериды, такие как среднепочечные триглицериды, могут улучшать растворимость стабильных пероральных жидких фармацевтических композиций, раскрытых в этом описании, при пероральном введении человеку или в симулированном желудочном соке, например, желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF).

Среднепочечный глицерид может присутствовать в стабильных пероральных жидких фармацевтических композициях, раскрытых в этом описании, в различных концентрациях. Например, стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, могут содержать среднепочечный глицерид в количестве по меньшей мере 5 мас.%, по меньшей мере 10 мас.%, по меньшей мере 20 мас.%, по меньшей мере 30 мас.%, по меньшей мере 40 мас.%, по меньшей мере 50 мас.%, по меньшей мере 60 мас.%, по меньшей мере 70 мас.%, по меньшей мере 80 мас.%, по меньшей мере 90 мас.% или в процентной концентрации между любыми двумя из вышеуказанных значений из расчета на общую массу композиции.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат по меньшей мере один среднепочечный глицерид в количестве от приблизительно 5 до приблизительно 75 мас.% или от приблизительно 5 до приблизительно 65 мас.%, или от приблизительно 5 до приблизительно 55 мас.%, или от приблизительно 5 до приблизи-

тельно 45 мас.%, или от приблизительно 5 до приблизительно 35 мас.% из расчета на общую массу композиции.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, дополнительно содержат среднецепочечный глицеридный компонент, представляющий собой по меньшей мере один моно-, или ди-, или триглицерид либо их смесь.

Подходящие примеры среднецепочечных моно-, ди- или триглицеридов (МСТ), используемых в композициях, соответствующих настоящему изобретению, хорошо известны в данной области. Неограничивающие примеры среднецепочечных моно-, ди- или триглицеридов (МСТ) охватывают, но не ограничиваются ими, моно-, ди-или триглицериды жирных кислот как с четным, так и нечетным числом атомов углерода, например, жирных кислот, содержащих C₄ (масляная кислота, бутановая кислота), C₅ (валериановая кислота), C₆ (капроевая кислота, гексановая кислота), C₇ (гептановая кислота), C₈ (каприловая кислота, октановая кислота), C₉ (пеларгоновая кислота), C₁₀ (каприновая кислота, декановая кислота), C₁₁ (ундекановая кислота) или C₁₂ (лауриновая кислота, додекановая кислота) и сложные эфиры жирных кислот как с четным, так и нечетным числом атомов углерода (содержащие от двух до двенадцати атомов углерода) с глицерином, такие как глицерилмонокаприлат, глицерилдикаприлат, пропиленгликольгептаноат, монокаприлат глицерина, каприлат/капрат глицерина, среднецепочечные моно- и диглицериды, доступные в виде Carmul MCM®, пропиленгликоль монокаприлат и дикаприлат, глицерилтрикаприлат, трикаприлат/капрат глицерина, глицерилтрикаприлат/трикапрат, глицерилтрикаприлат/трикапрат ПЭГ-8 каприловые/каприновые глицериды. Кроме того, среднецепочечным глицеридным компонентом может быть композиция, содержащая природные моно-, ди- или триглицериды, полученные, например, из чистого обезжиренного молочного жира, соевого масла, кокосового масла и т.п.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат по меньшей мере один среднецепочечный глицерид, выбранный из группы, в состав которой входят лауроилмакроголглицериды, глицерилмонокаприлат, глицерилтрикаприлат/трикапрат или их смеси.

Альтернативно упомянутый глицеридный компонент может содержать по меньшей мере один промышленный глицерид или смесь природных и промышленных глицеридов. Упомянутый глицерид может быть получен путем интерэтерификации C₄-C₁₂ жирных кислот, например каприлокапроил макрагол-8 глицериды.

Полярные растворители

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, также содержат по меньшей мере один полярный растворитель. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, добавление полярного растворителя в композиции целекоксиба, соответствующее настоящему изобретению, дополнительно помогает замедлить начало времени осаждения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения осаждение задерживается по меньшей мере на приблизительно 1-10 ч по сравнению с композициями целекоксиба, которые по существу не содержат полярного растворителя. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полярный растворитель может задерживать начало осаждения в течение по меньшей мере приблизительно 1 ч, по меньшей мере приблизительно 2 ч, по меньшей мере приблизительно 3 ч, по меньшей мере приблизительно 4 ч, по меньшей мере приблизительно 5 ч, по меньшей мере приблизительно 6 ч или больше.

Подходящие примеры полярного растворителя, который можно использовать согласно настоящему изобретению, выбраны из группы, которую составляют пропиленгликоль, полиэтиленгликоли, имеющие молекулярную массу от 400 до 1000, глицерин, C₂-C₈ одно- и многоатомные спирты, такие как этанол и т.д., C₇-C₁₈ спирты линейной или разветвленной конфигурации, вода и любая их комбинация.

Полярный растворитель может присутствовать в стабильных пероральных жидких фармацевтических композициях, раскрытых в этом описании, в различных концентрациях. Например, стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, могут содержать полярный растворитель в количестве по меньшей мере 10 мас.%, по меньшей мере 20 мас.%, по меньшей мере 30 мас.%, по меньшей мере 40 мас.%, по меньшей мере 50 мас.%, по меньшей мере 60 мас.%, по меньшей мере 70 мас.%, по меньшей мере 80 мас.%, по меньшей мере 90 мас.% или в процентной концентрации между любыми двумя из вышеуказанных значений из расчета на общую массу композиции.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат полярный растворитель в количестве от приблизительно 20 до приблизительно 80 мас.%, или от приблизительно 20 до приблизительно 70 мас.%, или от приблизительно 20 до приблизительно 60 мас.%, или от приблизительно 20 до приблизительно 50 мас.%, или от приблизительно 20 до приблизительно 40 мас.% из расчета на общую массу композиции.

Солубилизаторы

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, содержат по меньшей мере один солубилизатор, выбранный из группы, в состав которой входят неионогенные, анионогенные, катионогенные и цвиттерионные поверхностно-активные вещества или их смеси.

Подходящие неограничивающие примеры солюбилизатора(ов), используемого(ых) в композициях, соответствующих настоящему изобретению, охватывают, но не ограничиваются ими, полиэтоксильированные жирные кислоты, например, сложные эфиры лауриновой кислоты, олеиновой кислоты и стеариновой кислоты, сложные диэфиры ПЭГ-жирная кислота, например, дилаурат ПЭГ-20, смеси моно- и диэфиров ПЭГ-20-жирная кислота, продукты перэтерификации спирт-масло, например ПЭГ(35)касторовое масло, полиоксил(35) касторовое масло, полиоксил-40 гидрогенизированное касторовое масло и т.д., полиглицерированные жирные кислоты, такие как полиглицерилстеарат и т.д., сложные эфиры пропиленгликоля и жирной кислоты, такие как пропиленгликольстеарат и т.д., смеси сложные эфиры пропиленгликоля-сложные эфиры глицерина, такие как пропиленгликольстеариновые сложные эфиры олеиновой кислоты и т.д., стерол и производные стерола, такие как пэг(24)холестероловый простой эфир и т.д., полиэтиленгликольсорбитановые эфиры жирных кислот, такие как пэг(20)сорбитанмонолаурат и т.д., полиэтиленгликольалкиловые простые эфиры, такие как пэг(3)олеиловый простой эфир и т.д., сложные эфиры сахаров, такие как монопальмитат сахарозы и т.д., полиэтиленгликольалкилфенолы, такие как Octoxynol-1 и т.д., сложные эфиры сорбита и жирных кислот, такие как сорбитанмонолаурат, эфиры жирных кислот с низкомолекулярным спиртом, такие как этилстеарат и т.д., аниогенные поверхностно-активные вещества, включая соли жирных кислот и соли желчных кислот. Дополнительные иллюстративные солюбилизаторы охватывают, но не ограничиваются ими: полиоксиэтиленалкильные простые эфиры; полиэтиленгликольстеариновые сложные эфиры жирных кислот; полиэтиленгликольглицериновые сложные эфиры жирных кислот; полиэтиленсорбитановые сложные эфиры жирных кислот; сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот; полиоксиэтиленглицериды; полиоксиэтилированные растительные масла; полиоксиэтиленгидрированные растительные масла, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды. Ионогенные поверхностно-активные вещества охватывают олеат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсаркозинат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия, холат натрия и таурохолат натрия; Gelucire® 44/14 и т.д.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат по меньшей мере один солюбилизатор, выбранный из группы, которую составляют глицерилполиэтиленгликольрицинолеат, макроголглицеролрицинолеат (Фармация Европы), полиоксил(35)касторовое масло лауроилполиоксил(32)глицериды, лауроилмакрогол(32)глицериды, полиоксил-40 гидрогенизированное касторовое масло, полиокси(35)касторовое масло, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло или их смеси.

Упомянутый по меньшей мере один солюбилизатор может присутствовать в стабильных пероральных жидких фармацевтических композициях, раскрытых в этом описании, в различных концентрациях. Например, стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, могут содержать по меньшей мере один солюбилизатор в количестве по меньшей мере 10 мас.%, по меньшей мере 20 мас.%, по меньшей мере 30 мас.%, по меньшей мере 40 мас.%, по меньшей мере 50 мас.%, по меньшей мере 60 мас.%, по меньшей мере 70 мас.%, по меньшей мере 80 мас.%, по меньшей мере 90 мас.% или в процентной концентрации между любыми двумя из вышеуказанных значений из расчета на общую массу композиции. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, содержит по меньшей мере один солюбилизатор в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 70 мас.% или от приблизительно 20 до приблизительно 60 мас.%, или от приблизительно 20 до приблизительно 50 мас.%, или от приблизительно 30 до приблизительно 40 мас.% из расчета на общую массу композиции.

В некоторых аспектах упомянутых выше вариантов осуществления настоящего изобретения композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, содержит солюбилизатор и полярный растворитель в массовом соотношении от приблизительно 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00.

В другом аспекте упомянутых выше вариантов осуществления настоящего изобретения предложена стабильная жидкая пероральная фармацевтическая композиция целекоксиба, содержащая терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор и по меньшей мере один полярный растворитель, при этом упомянутая композиция содержит солюбилизатор и полярный растворитель в массовом соотношении от приблизительно 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00.

В некоторых аспектах упомянутых выше вариантов осуществления настоящего изобретения предложена стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция целекоксиба, содержащая терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция содержит солюбилизатор и полярный растворитель в массовом соотношении от приблизительно 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00.

В одном из аспектов упомянутых выше вариантов осуществления настоящего изобретения композиции, соответствующие настоящему изобретению, содержат целекоксиб в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 80 мас.% или от приблизительно 2 до приблизительно 70 мас.%, или от приблизительно 2 до приблизительно 50 мас.%, или от приблизительно 20 до приблизительно 40 мас.%, или от приблизительно 2 до приблизительно 8 мас.% из расчета на общую массу композиции.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена стабильная перораль-

ная жидкая фармацевтическая композиция целекоксиба, содержащая терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция содержит солюбилизатор и целекоксиб в массовом соотношении от приблизительно 4,0:1,0 до приблизительно 20:1,0.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, содержит по меньшей мере один среднецепочечный глицерид и целекоксиб в массовом соотношении от приблизительно 2,0:1,0 до приблизительно 20:1,0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция, соответствующая настоящему изобретению, содержит по меньшей мере один среднецепочечный глицерид и целекоксиб в массовом соотношении от приблизительно 2,0:1,0 до приблизительно 10,0:1,0.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, содержит по меньшей мере один солюбилизатор и по меньшей мере один среднецепочечный глицерид в соотношении от приблизительно 0,05:1,0 до приблизительно 20:1,0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, содержит по меньшей мере один солюбилизатор и по меньшей мере один среднецепочечный глицерид в соотношении от приблизительно 0,05:1,0 до приблизительно 10,0:1,0.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, содержит по меньшей мере один солюбилизатор и целекоксиб в массовом соотношении от приблизительно 4,0:1,0 до приблизительно 20:1,0.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция целекоксиба, содержащая:

- a) терапевтически эффективное количество целекоксиба;
 - b) по меньшей мере один солюбилизатор в количестве от приблизительно 35 до приблизительно 45 мас.%;
 - c) по меньшей мере один полярный растворитель в количестве от приблизительно 25 до приблизительно 42 мас.%;
 - d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель,
- в которой упомянутые солюбилизатор и полярный растворитель присутствуют в соотношении от приблизительно 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00 и которая не демонстрирует осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин в течение по меньшей мере 60 мин.

Улучшенные фармакокинетические параметры

Стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, могут иметь множество фармакокинетических параметров. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, могут иметь улучшенный фармакокинетический параметр по сравнению с обычной пероральной композицией целекоксиба, такой как $AUC_{(0-15 \text{ мин})}$, $AUC_{(0-30 \text{ мин})}$, $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$, $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, T_{lag} , T_{max} и т.д.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция, раскрытая в этом описании, при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает T_{lag} не более чем 60 мин, не более чем 30 мин, не более чем 20 мин, не более чем 10 мин, не более чем 8 мин, не более чем 6 мин, не более чем 5 мин, не более чем 4 мин, не более чем 3 мин, не более чем 2 мин, не более чем 1 мин или меньше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция, раскрытая в этом описании, при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает T_{max} менее приблизительно 120 мин, менее приблизительно 90 мин, менее приблизительно 80 мин, менее приблизительно 70 мин, менее приблизительно 60 мин, менее приблизительно 50 мин, менее приблизительно 40 мин, менее приблизительно 30 мин, менее приблизительно 20 мин или меньше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция, раскрытая в этом описании, при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает $AUC_{(0-15 \text{ мин})}$ по меньшей мере приблизительно 1 нг·ч/мл, по меньшей мере приблизительно 2 нг·ч/мл, по меньшей мере приблизительно 5 нг·ч/мл, по меньшей мере приблизительно 10 нг·ч/мл, по меньшей мере приблизительно 20 нг·ч/мл, по меньшей мере приблизительно 30 нг·ч/мл, по меньшей мере приблизительно 40 нг·ч/мл, по меньшей мере приблизительно 50 нг·ч/мл, по меньшей мере приблизительно 100 нг·ч/мл, по меньшей мере приблизительно 200 нг·ч/мл, или более, или в диапазоне между любыми двумя из вышеуказанных значений. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция, раскрытая в этом описании, при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает $AUC_{(0-30 \text{ мин})}$ по меньшей мере приблизительно 10 нг·ч/мл, по меньшей мере приблизительно 20 нг·ч/мл, по меньшей мере приблизительно 30 нг·ч/мл, по меньшей мере

[illegible]

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, имеют скорость высвобождения не менее чем 50%, не менее чем 60%, не менее чем 70%, не менее чем 80%, не менее чем 90% в течение периода времени продолжительностью 10 мин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, имеют скорость высвобождения не менее чем 50%, не менее чем 60%, не менее чем 70%, не менее чем 80%, не менее чем 90% в течение периода времени продолжительностью 15 мин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, имеют скорость высвобождения не менее чем 50%, не менее чем 60%, не менее чем 70%, не менее чем 80%, не менее чем 90% в течение периода времени продолжительностью 10 мин в 900 мл 0,01н раствора HCl с 0,5% лаурилсульфата натрия (SLS), при испытании в аппарате USP тип 2 с грузиками при 50 об/мин и температуре 37°C. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскры-

тые в этом описании, при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, имеют скорость высвобождения не менее чем 50%, не менее чем 60%, не менее чем 70%, не менее чем 80%, не менее чем 90% в течение периода времени продолжительностью 15 мин в 900 мл 0,01N раствора HCl с 0,5% лаурилсульфата натрия (SLS), при испытании в аппарате USP тип 2 с грузиками при 50 об/мин и температуре 37°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом упомянутая композиция обеспечивает аналогичные или более высокие значения $AUC_{(0-15 \text{ мин})}$, $AUC_{(0-30 \text{ мин})}$, $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ и $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$ по сравнению с обычными композициями целекоксиба, такими как пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом упомянутая композиция обеспечивает значение $AUC_{(0-15 \text{ мин})}$ по меньшей мере в 50 раз выше по сравнению с обычными композициями целекоксиба, такими как пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом упомянутая композиция обеспечивает значение $AUC_{(0-30 \text{ мин})}$ по меньшей мере в 12 раз выше по сравнению с обычными композициями целекоксиба, такими как пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом упомянутая композиция обеспечивает значение $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ по меньшей мере в 5 раз выше по сравнению с обычными композициями целекоксиба, такими как пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом упомянутая композиция обеспечивает значение $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$ по меньшей мере в 1,5 раза выше по сравнению с обычными композициями целекоксиба, такими как пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом упомянутая композиция обеспечивает аналогичные или более высокие значения $AUC_{(0-15 \text{ мин})}$, $AUC_{(0-30 \text{ мин})}$, $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ и $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$ по сравнению с обычными композициями целекоксиба, содержащими 400 мг целекоксиба, такими как 400 мг пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена стабильная пероральная фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров:

- a) $AUC_{(0-15 \text{ мин})}$ от приблизительно 10 нг·ч/мл до приблизительно 80 нг·ч/мл;
- b) $AUC_{(0-30 \text{ мин})}$ от приблизительно 80 нг·ч/мл до приблизительно 400 нг·ч/мл;
- c) $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ от приблизительно 400 нг·ч/мл до приблизительно 1500 нг·ч/мл;
- d) $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$ от приблизительно 1000 нг·ч/мл до приблизительно 4000 нг·ч/мл;
- e) $AUC_{(0-t)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- f) $AUC_{(0-\infty)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- g) T_{lag} не более чем 8 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения настоящее описание предлагает стабильную пероральную фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция содержит солюбилизатор и полярный растворитель в соотношении от приблизительно 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00 и при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров:

- a) $AUC_{(0-15 \text{ мин})}$ от приблизительно 10 нг·ч/мл до приблизительно 80 нг·ч/мл;
- b) $AUC_{(0-30 \text{ мин})}$ от приблизительно 80 нг·ч/мл до приблизительно 400 нг·ч/мл;
- c) $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ от приблизительно 400 нг·ч/мл до приблизительно 1500 нг·ч/мл;
- d) $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$ от приблизительно 1000 нг·ч/мл до приблизительно 4000 нг·ч/мл;
- e) $AUC_{(0-t)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- f) $AUC_{(0-\infty)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- g) T_{lag} не более чем 8 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответ-

нии человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает $AUC_{(0-\infty)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция содержит солюбилизатор и полярный растворитель в соотношении от приблизительно 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00; и упомянутая композиция при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает T_{lag} не более чем 10 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция содержит солюбилизатор и полярный растворитель в соотношении от приблизительно 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00; и упомянутая композиция при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает T_{lag} не более чем 8 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция содержит солюбилизатор и полярный растворитель в соотношении от приблизительно 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00; и упомянутая композиция при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает T_{lag} не более чем 5 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция содержит солюбилизатор и полярный растворитель в соотношении от приблизительно 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00; и упомянутая композиция при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает T_{max} менее приблизительно 90 мин.

Улучшенные физические свойства

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, обладают улучшенными физическими свойствами, такими как размер капель, вязкость и т.д. D50 и D90 представляют собой среднее или 50-й процентиль и 90-й процентиль распределения размера капель масла, соответственно, по объему. Это означает, что термин "D50" определяется как размер в нм, ниже которого по объему находится 50 процентов капель масла, и аналогично термин "D90" определяется как размер в нм, ниже которого по объему находится 90% капель масла. Размер капель масла может определяться, например, путем лазерного рассеяния света с использованием анализатора размера частиц, такого как запатентованный аппарат Zetasizer™, имеющийся в продаже от компании Malvern Instruments Ltd.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция не демонстрирует какого-либо осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин, в течение по меньшей мере 60 мин, и упомянутая композиция имеет средний размер капель масла не более чем 500 нм.

Трехкомпонентная диаграмма фазового равновесия (фиг. 1) изображает "область А стабильной композиции". "Область А стабильной композиции" определяется заштрихованной областью или областью между соединительными линиями между шестью точками (a, b, c, d, e и f). Любая композиция, находящаяся за пределами этой области, не является приемлемой композицией, потому что или начало осаждения составляет менее 60 мин; или размер капель масла D50 составляет более чем приблизительно 250 нм, либо размер капель масла D90 составляет более чем приблизительно 500 нм.

Согласно одному из примеров осуществления стабильные композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат

а) терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид;

б) полярный растворитель, содержащий смесь этанола и глицерина;

при этом упомянутая композиция попадает в пределы заштрихованной области диаграммы фазового равновесия, как показано на фиг. 1, где границы стабильной композиции определяются заштрихованной областью или областью между соединительными линиями между шестью точками (a, b, c, d, e и f),

при этом упомянутая композиция содержит от приблизительно 1 до приблизительно 80 мас.% целекоксиба и соответствует массовому соотношению основная композиция:этанол:глицерин - 0,200:0,024:0,712 для a, 0,200:0,376:0,360 для b, 0,200:0,400:0,336 для c, 0,536:0,400:0,000 для d, 0,900:0,036:0,00 для e и 0,900:0,00:0,036 для f.

Трехкомпонентная диаграмма фазового равновесия (фиг. 2) изображает "область В стабильной композиции". "Область В стабильной композиции" определяется заштрихованной областью или областью между соединительными линиями между шестью точками (a, b, c, d, e и f). Любая композиция, находящаяся за пределами этой области, не является приемлемой композицией, потому что либо начало осаждения составляет менее 60 мин; либо размер капель масла D50 составляет более чем приблизительно 125 нм, либо размер капель масла D90 составляет более чем приблизительно 250 нм.

Согласно одному из примеров осуществления стабильные композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат

a) терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид;

b) полярный растворитель, содержащий смесь этанола и глицерина;

при этом упомянутая композиция попадает в пределы заштрихованной области диаграммы фазового равновесия, как показано на фиг. 2, где границы стабильной композиции определяются заштрихованной областью или областью между соединительными линиями между шестью точками (a, b, c, d, e и f), при этом упомянутая композиция содержит от приблизительно 1 до приблизительно 80 мас.% целекоксиба и соответствует массовому соотношению основная композиция:этанол:глицерин - 0,226:0,000:0,710 для a, 0,235:0,371:0,330 для b, 0,236:0,400:0,300 для c, 0,536:0,400:0,000 для d, 0,865:0,071:0,000 для e и 0,836:0,000:0,100 для f.

Трехкомпонентная диаграмма фазового равновесия (фиг. 3) изображает "область С стабильной композиции". "Область С стабильной композиции" определяется заштрихованной областью или областью между соединительными линиями между восемью точками (a, b, c, d, e, f, g и h). Любая композиция, находящаяся за пределами этой области, не является приемлемой композицией, потому что либо начало осаждения составляет менее чем 60 мин; либо размер капель масла D50 составляет более чем приблизительно 50 нм, или размер капель масла D90 составляет более чем приблизительно 100 нм.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения стабильные композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат

a) терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид;

b) полярный растворитель, содержащий смесь этанола и глицерина;

при этом упомянутая композиция попадает в пределы заштрихованной области диаграммы фазового равновесия, как показано на фиг. 3, где границы стабильной композиции определяются заштрихованной областью или областью между соединительными линиями между восемью точками (a, b, c, d, e, f, g и h), и при этом упомянутая композиция содержит от приблизительно 1 до приблизительно 80 мас.% целекоксиба и соответствует массовому соотношению основная композиция:этанол:глицерин - 0,300:0,000:0,636 для a; 0,385:0,206:0,345 для b, 0,283:0,399:0,254 для c, 0,536:0,400:0,000 для d, 0,745:0,191:0,000 для e, 0,788:0,144:0,014 для f, 0,817:0,056:0,063 для g и 0,636:0,000:0,300 для h.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные композиции описаны "областью А стабильной композиции", "областью В стабильной композиции" и "областью С стабильной композиции" области диаграммы фазового равновесия, при этом композиции содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом упомянутая уменьшенная доза целекоксиба обеспечивает аналогичные или более высокие значения $AUC_{(0-15 \text{ мин})}$, $AUC_{(0-30 \text{ мин})}$, $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ и $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$ по сравнению с обычными композициями целекоксиба, такими как пероральные капсулы CELEBREX®.

В одном из аспектов вышеприведенных примеров осуществления стабильные композиции описаны "областью А стабильной композиции", "областью В стабильной композиции" и "областью С стабильной композиции", показанными в виде заштрихованной области на диаграммах фазового равновесия, при этом упомянутые композиции по существу не содержат ингибиторов осаждения, таких как блок-сополимеры полиоксипропилен-полиоксипропилен, плуроники, поливинилпирролидон, гидроксипропил-целлюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза.

В еще одном аспекте приведенных выше вариантов осуществления настоящего изобретения стабильные композиции описаны "областью А стабильной композиции", "областью В стабильной композиции" и "областью С стабильной композиции", показанными в виде заштрихованной области на диаграммах фазового равновесия, при этом упомянутые композиции

a) высвобождают не менее чем 70% в течение периода времени продолжительностью 10 мин; или

b) высвобождают не менее чем 80% в течение периода времени продолжительностью 15 мин, в 900 мл 0,01N раствора HCl с 0,5% лаурилсульфата натрия (SLS), при испытании в аппарате USP тип 2 с грузиками при 50 об/мин и температуре 37°C.

В еще одном аспекте приведенных выше вариантов осуществления настоящего изобретения ста-

этом упомянутая композиция при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$ по меньшей мере приблизительно 1000 нг·ч/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные композиции описаны "областью А стабильной композиции", "областью В стабильной композиции" и "областью С стабильной композиции", показанными в виде заштрихованной области на диаграммах фазового равновесия, при этом упомянутая композиция при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$ от приблизительно 1000 до приблизительно 4000 нг·ч/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные композиции описаны "областью А стабильной композиции", "областью В стабильной композиции" и "областью С стабильной композиции", показанными в виде заштрихованной области на диаграммах фазового равновесия, при этом упомянутая композиция при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает $AUC_{(0-t)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные композиции описаны "областью А стабильной композиции", "областью В стабильной композиции" и "областью С стабильной композиции", показанными в виде заштрихованной области на диаграммах фазового равновесия, при этом упомянутая композиция при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает $AUC_{(0-\infty)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные композиции описаны "областью А композиции", "областью В стабильной композиции" и "областью С стабильной композиции", показанными в виде заштрихованной области на диаграммах фазового равновесия, при этом упомянутая композиция при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает T_{lag} не более чем 8 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные композиции описаны "областью А стабильной композиции", "областью В стабильной композиции" и "областью С стабильной композиции", показанными в виде заштрихованной области на диаграммах фазового равновесия, при этом упомянутая композиция при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает T_{max} менее чем приблизительно 90 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные композиции описаны "областью А стабильной композиции", "областью В стабильной композиции" и "областью С стабильной композиции", показанными в виде заштрихованной области на диаграммах фазового равновесия, при этом упомянутая композиция при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров:

- a) $AUC_{(0-15 \text{ мин})}$ от приблизительно 10 нг·ч/мл до приблизительно 80 нг·ч/мл;
- b) $AUC_{(0-30 \text{ мин})}$ от приблизительно 80 нг·ч/мл до приблизительно 400 нг·ч/мл;
- c) $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ от приблизительно 400 нг·ч/мл до приблизительно 1500 нг·ч/мл;
- d) $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$ от приблизительно 1000 нг·ч/мл до приблизительно 4000 нг·ч/мл;
- e) $AUC_{(0-t)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- f) $AUC_{(0-\infty)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- g) T_{lag} не более чем 8 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильные композиции описаны "областью А стабильной композиции", "областью В стабильной композиции" и "областью С стабильной композиции", показанными в виде заштрихованной области на диаграммах фазового равновесия, при этом упомянутая композиция, содержащая уменьшенную дозу целекоксиба, при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров:

- a) $AUC_{(0-15 \text{ мин})}$ от приблизительно 10 нг·ч/мл до приблизительно 80 нг·ч/мл;
- b) $AUC_{(0-30 \text{ мин})}$ от приблизительно 80 нг·ч/мл до приблизительно 400 нг·ч/мл;
- c) $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ от приблизительно 400 нг·ч/мл до приблизительно 1500 нг·ч/мл;
- d) $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$ от приблизительно 1000 нг·ч/мл до приблизительно 4000 нг·ч/мл;
- e) $AUC_{(0-t)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- f) $AUC_{(0-\infty)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- g) T_{lag} не более чем 8 мин.

Стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, могут содержать множество капель масла среднего размера. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция обеспечивает средний размер капель масла не более чем 500 нм, не более чем 250 нм, не более чем 100 нм, не более чем 50 нм.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, является стабильной и не демонстрирует осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин в течение по меньшей мере 60 мин, и упомянутая композиция имеет средний размер капель масла не более чем 500 нм.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, является стабильной и не демонстрирует какого-либо осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин в течение по меньшей мере 60 мин, и упомянутая композиция имеет средний размер капель масла не более чем 250 нм.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, является стабильной и не демонстрирует какого-либо осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин в течение по меньшей мере 60 мин, и упомянутая композиция имеет средний размер капель масла не более чем 100 нм.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, является стабильной и не демонстрирует какого-либо осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин в течение по меньшей мере 60 мин, и упомянутая композиция имеет средний размер капель масла не более чем 50 нм.

Стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, могут иметь различную вязкость. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, имеет вязкость, которая составляет приблизительно 20 сП (0,02 Па·с), приблизительно 40 сП (0,04 Па·с), приблизительно 60 сП (0,06 Па·с), приблизительно 80 сП (0,08 Па·с), приблизительно 100 сП (0,1 Па·с), приблизительно 200 сП (0,2 Па·с), приблизительно 500 сП (0,5 Па·с), приблизительно 1000 сП (1 Па·с) или находится в диапазоне между любыми двумя из приведенных выше значений.

Стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, могут иметь различную плотность. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, имеет плотность от приблизительно $0,8\text{ г/см}^3$ (800 кг/м^3) до приблизительно 2 г/см^3 (2000 кг/м^3).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция обеспечивает средний размер капель масла не более чем 500 нм, или не более чем 250 нм, или не более чем 100 нм, или не более чем 50 нм.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая композиция, соответствующая настоящему изобретению, имеет вязкость от приблизительно 20 сП (0,02 Па·с) до приблизительно 1000 сП (1 Па·с).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая композиция, соответствующая настоящему изобретению, имеет плотность от приблизительно $0,8\text{ г/см}^3$ (800 кг/м^3) до приблизительно 2 г/см^3 (2000 кг/м^3).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая композиция, соответствующая настоящему изобретению, имеет коэффициент пропускания по меньшей мере 40%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая композиция, соответствующая настоящему изобретению, имеет значение pH от приблизительно 3 до приблизительно 7.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, также содержит воду в количестве менее чем приблизительно 10% из расчета на общую массу композиции.

Стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, могут иметь различные коэффициенты пропускания. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, имеет коэффициент пропускания по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, имеет коэффициент пропускания более чем 40%.

Стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, раскрытые в этом описании, могут иметь различные значения pH. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, имеет значение pH от приблизительно 3 до приблизительно 7.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения настоящее описание предлагает стабильную пероральную жидкую фармацевтическую композицию целекоксиба, содержащую:

- а) терапевтически эффективное количество целекоксиба;
- б) по меньшей мере один солюбилизатор в количестве от приблизительно 35 до приблизительно 45 мас.%;
- с) по меньшей мере один полярный растворитель в количестве от приблизительно 25 до приблизительно 42 мас.%;

д) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, в которой упомянутый солюбилизатор и полярный растворитель присутствуют в соотношении от приблизительно 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00 и которая имеет вязкость от приблизительно 20 сП (0,02 Па·с) до приблизительно 1000 сП (1 Па·с) и плотность от приблизительно 0,8 г/см³ (800 кг/м³) до приблизительно 2 г/см³ (2000 кг/м³).

Улучшенная стабильность

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, и при этом упомянутая композиция не демонстрирует осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре 37±0,5°C и при перемешивании с частотой 50 об/мин в течение по меньшей мере 60 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, по существу не содержит ингибиторов осаждения, таких как блок-сополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена, плуроники, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена стабильная пероральная фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция не демонстрирует какого-либо осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре 37±0,5°C и при перемешивании с частотой 50 об/мин, при измерении через 30 мин, или 60 мин, или 90 мин, или 120 мин, или 180 мин, или 240 мин; и упомянутая композиция по существу не содержит ингибиторов осаждения, таких как блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен, плуроники, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция не демонстрирует какого-либо осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре 37±0,5°C и при перемешивании с частотой 50 об/мин, при измерении через 30 мин, или 60 мин, или 90 мин, или 120 мин, или 180 мин, или 240 мин; и упомянутая композиция по существу не содержит ингибиторов осаждения, таких как блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен, плуроники, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция обеспечивает средний размер капель масла не более чем 500 нм, или не более чем 250 нм, или не более чем 100 нм, или не более чем 50 нм.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая композиция, соответствующая настоящему изобретению, имеет вязкость от приблизительно 20 сП (0,02 Па·с) до приблизительно 1000 сП (1 Па·с).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая композиция, соответствующая настоящему изобретению, имеет плотность от приблизительно 0,8 г/см³ (800 кг/м³) до приблизительно 2 г/см³ (2000 кг/м³).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая композиция, соответствующая настоящему изобретению, имеет коэффициент пропускания по меньшей мере 40%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая композиция, соответствующая настоящему изобретению, имеет значение pH от приблизительно 3 до приблизительно 7.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция целекоксиба, содержащая:

- а) терапевтически эффективное количество целекоксиба;
 - б) по меньшей мере один солюбилизатор в количестве от приблизительно 35 до приблизительно 45 мас.%;
 - с) по меньшей мере один полярный растворитель в количестве от приблизительно 25 до приблизительно 42 мас.%;
 - д) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель,
- в которой упомянутый солюбилизатор и полярный растворитель присутствуют в соотношении от приблизительно 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00 и которая не демонстрирует какого-либо осаждения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пероральная жидкая композиция, соответствующая настоящему изобретению, имеет плотность от приблизительно $0,8 \text{ г/см}^3$ (800 кг/м^3) до приблизительно 2 г/см^3 (2000 кг/м^3).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, не демонстрирует осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин в течение по меньшей мере 240 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, по существу не содержит ингибиторов осаждения, таких как блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен, плуроники, поливинилпирролидон, гидроксипропил-целлюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена композиция, содержащая терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель; при этом упомянутая композиция обеспечивает средний размер капель масла не более чем 500 нм при воздействии желудочного сока, получаемого при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин, при измерении через 30 мин, или 60 мин, или 90 мин, или 120 мин, или 180 мин, или 240 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, содержит терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, и при этом упомянутая композиция не демонстрирует осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин в течение по меньшей мере 240 мин.

Уменьшенная доза

Отмечается, что пероральная жидкая композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, демонстрирует повышенную биодоступность ($\text{AUC}_{(0-15 \text{ мин})}$, $\text{AUC}_{(0-30 \text{ мин})}$, $\text{AUC}_{(0-1 \text{ ч})}$, $\text{AUC}_{(0-2 \text{ ч})}$) и требует меньших доз по сравнению с обычной композицией целекоксиба, такой как пероральные капсулы CELEBREX®. Таким образом, для минимизации неблагоприятного действия целекоксиба желательны пероральные композиции с более низкой дозой или уменьшенной дозой целекоксиба, которые могут достичь того же или лучшего терапевтического эффекта, который наблюдается при больших дозах обычных композиций целекоксиба.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом уменьшенная доза целекоксиба обеспечивает аналогичные или лучшие терапевтические результаты по сравнению с обычной композицией целекоксиба, такой как пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом уменьшенная доза целекоксиба обеспечивает аналогичные или более высокие значения $\text{AUC}_{(0-15 \text{ мин})}$, $\text{AUC}_{(0-30 \text{ мин})}$, $\text{AUC}_{(0-1 \text{ ч})}$, $\text{AUC}_{(0-2 \text{ ч})}$ по сравнению с обычной композицией целекоксиба, такой как пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом уменьшенная доза целекоксиба составляет по меньшей мере 20% по сравнению с обычной композицией целекоксиба, такой как пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом уменьшенная доза целекоксиба составляет по меньшей мере 30% по сравнению с обычной композицией целекоксиба, такой как пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом уменьшенная доза целекоксиба составляет по меньшей мере 40% по сравнению с обычной композицией целекоксиба, такой как пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом уменьшенная доза целекоксиба составляет по меньшей мере 50% по сравнению с обычной композицией целекоксиба, такой как пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом уменьшенная

доза целекоксиба составляет по меньшей мере 60% по сравнению с обычной композицией целекоксиба, такой как пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом уменьшенная доза целекоксиба составляет по меньшей мере 70% по сравнению с обычной композицией целекоксиба, такой как пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом уменьшенная доза целекоксиба составляет по меньшей мере 80% по сравнению с обычной композицией целекоксиба, такой как пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом снижение дозы целекоксиба составляет по меньшей мере 40% по сравнению с обычными композициями целекоксиба, содержащими 400 мг целекоксиба, такой как 400 мг пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом снижение дозы целекоксиба составляет по меньшей мере 55% по сравнению с обычными композициями целекоксиба, содержащими 400 мг целекоксиба, такой как 400 мг пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом снижение дозы целекоксиба составляет по меньшей мере 70% по сравнению с обычными композициями целекоксиба, содержащими 400 мг целекоксиба, такой как 400 мг пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом упомянутая уменьшенная доза составляет приблизительно от 100 до 250 мг целекоксиба.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом упомянутая уменьшенная доза составляет приблизительно 240 мг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом упомянутая уменьшенная доза составляет приблизительно 180 мг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом упомянутая уменьшенная доза составляет приблизительно 120 мг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом снижение дозы целекоксиба составляет по меньшей мере 70% по сравнению с обычными композициями целекоксиба, содержащими 400 мг целекоксиба, такой как 400 мг пероральные капсулы CELEBREX®.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, содержат уменьшенную дозу целекоксиба, при этом упомянутая уменьшенная доза составляет от приблизительно 100 до 250 мг целекоксиба.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабильная пероральная жидкая композиция целекоксиба, соответствующая настоящему изобретению, по существу не содержит ингибиторов осаждения, таких как блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен, плуроники, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена пероральная жидкая фармацевтическая композиция целекоксиба, содержащая уменьшенную дозу целекоксиба, в которой упомянутая уменьшенная доза содержит от приблизительно 100 до 250 мг целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров:

- a) $AUC_{(0-15 \text{ мин})}$ от приблизительно 10 нг·ч/мл до приблизительно 80 нг·ч/мл;
- b) $AUC_{(0-30 \text{ мин})}$ от приблизительно 80 нг·ч/мл до приблизительно 400 нг·ч/мл;
- c) $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ от приблизительно 400 нг·ч/мл до приблизительно 1500 нг·ч/мл;
- d) $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$ от приблизительно 1000 нг·ч/мл до приблизительно 4000 нг·ч/мл;
- e) $AUC_{(0-t)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- f) $AUC_{(0-\infty)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- g) T_{lag} не более чем 8 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена пероральная жидкая фармацевтическая композиция, содержащая уменьшенную дозу целекоксиба, в которой упомянутая низ-

кая доза содержит приблизительно от 100 до 250 мг целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция содержит солюбилизатор и полярный растворитель в соотношении от приблизительно 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00 и при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров:

- a) $AUC_{(0-15 \text{ мин})}$ от приблизительно 10 нг·ч/мл до приблизительно 80 нг·ч/мл;
- b) $AUC_{(0-30 \text{ мин})}$ от приблизительно 80 нг·ч/мл до приблизительно 400 нг·ч/мл;
- c) $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ от приблизительно 400 нг·ч/мл до приблизительно 1500 нг·ч/мл;
- d) $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$ от приблизительно 1000 нг·ч/мл до приблизительно 4000 нг·ч/мл;
- e) $AUC_{(0-t)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- f) $AUC_{(0-\infty)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- g) T_{lag} не более чем 8 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена пероральная жидкая фармацевтическая композиция целекоксиба, в которой упомянутая композиция содержит приблизительно от 100 до 250 мг целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция содержит солюбилизатор и полярный растворитель в соотношении приблизительно от 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00 и при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров:

- a) $AUC_{(0-15 \text{ мин})}$ от приблизительно 10 нг·ч/мл до приблизительно 80 нг·ч/мл;
- b) $AUC_{(0-30 \text{ мин})}$ от приблизительно 80 нг·ч/мл до приблизительно 400 нг·ч/мл;
- c) $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ от приблизительно 400 нг·ч/мл до приблизительно 1500 нг·ч/мл;
- d) $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$ от приблизительно 1000 нг·ч/мл до приблизительно 4000 нг·ч/мл;
- e) $AUC_{(0-t)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- f) $AUC_{(0-\infty)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- g) T_{lag} не более чем 8 мин.

Фармацевтически приемлемые наполнители,
ароматизирующие и подслащивающие агенты

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции целекоксиба, соответствующие настоящему изобретению, могут также содержать по меньшей мере один ароматизатор или агент, маскирующий вкус. Эти ароматизаторы или агенты, маскирующие вкус, хорошо известны в данной области или одобрены US FDA.

Неограничивающий примерный перечень ароматизаторов/агентов, маскирующих вкус: натуральные и синтетические ароматизирующие жидкости, такие как летучие масла, синтетические ароматические масла, ароматизирующие вещества и масла, жидкости, экстракционные эфирные масла или экстракты, полученные из растений, листьев, цветов, фруктов, стеблей и их комбинаций. Неограничивающие характерные примеры летучих масел охватывают эфирное масло мяты кудрявой, коричное масло, винтергриновое масло (метилсалицилат), масло мяты перечной, ментол, гвоздичное масло, лавровое масло, анисовое масло, масло эвкалипта, масло тимьяна, масло кедрового листа, масло мускатного ореха, масло душистого перца, масло шалфея, экстракт сушеной шелухи мускатного ореха, масло горького миндаля и масло акации. Также используются искусственные, натуральные или синтетические ароматизаторы, в том числе фруктовые ароматизаторы, такие как ваниль и цитрусовые масла, включая лимонное, апельсиновое, лаймовое, грейпфрутовое масла, виноградное масло и фруктовые эссенции, включая яблоко, грушу, персик, виноград, клубнику, малину, вишню, сливу, ананас, абрикос, бананы и другие полезные ароматизаторы, включая альдегиды и сложные эфиры, такие как бензальдегид (вишня, миндаль), цитраль, то есть альфоцитраль (лимон, лайм), нераль, т.е. бета-цитраль (лимон, лайм), деканаль (апельсин, лимон) альдегид C-8 (цитрусовые фрукты), альдегид C-9 (цитрусовые фрукты), альдегид C-12 (цитрусовые фрукты), толилальдегид (вишня, миндаль), 2,6-диметилоктанал (зеленые плоды) и 2-додеценаль (цитрусовые, мандарин), ароматизатор жевательной резинки, их смеси и т.п.

Неограничивающий примерный перечень подсластителей: сахара, такие как сахароза, глюкоза (кукурузный сироп), декстроза, инвертированный сахар, фруктоза и их смеси, сахарин и его различные соли, такие как натриевая или кальциевая соль; цикламная кислота и ее различные соли, такие как натриевая соль; дипептидные подсластители, такие как аспартам, ацесульфам К и другие подсластители, такие как магнавит, сукралоза, их смеси и т.п.

Способы лечения боли

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения настоящее описание относится к способу лечения боли у человека посредством перорального введения стабильной пероральной жидкой фармацевтической композиции, как раскрыто в этом описании. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция содержит терапевтически эффективное количество целекоксиба, по

меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция не демонстрирует какого-либо осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин в течение по меньшей мере 60 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения настоящее описание относится к способу лечения боли у человека посредством перорального введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один полярный растворитель, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, и при этом упомянутая композиция не демонстрирует какого-либо осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин в течение по меньшей мере 60 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция обеспечивает средний размер капель масла не более чем 1000 нм, или не более чем 500 нм, или не более чем 250 нм, или не более чем 100 нм, или не более чем 50 нм.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения настоящая заявка относится к способу лечения боли у человека посредством перорального введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, при этом упомянутая композиция содержит упомянутый солюбилизатор и полярный растворитель в соотношении от приблизительно 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения настоящее описание относится к способу лечения боли у человека посредством перорального введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество целекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид, по меньшей мере один полярный растворитель и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, и при этом упомянутая композиция по существу не содержит ингибиторов осаждения, таких как блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен, плуроники, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения настоящее описание относится к способу лечения боли у человека посредством перорального введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество целекоксиба, при этом упомянутая композиция имеет коэффициент пропускания по меньшей мере 40%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения настоящее описание относится к способу лечения боли у человека посредством перорального введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество целекоксиба, при этом упомянутая композиция имеет значение pH от приблизительно 3 до приблизительно 7.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения настоящая заявка относится к способу лечения боли у человека посредством введения пероральной жидкой фармацевтической композиции целекоксиба, содержащей

- a) терапевтически эффективное количество целекоксиба;
 - b) по меньшей мере один солюбилизатор в количестве от приблизительно 35 до приблизительно 45 мас.%;
 - c) по меньшей мере один полярный растворитель в количестве от приблизительно 25 до приблизительно 42 мас.%; и
 - d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель,
- в которой упомянутый солюбилизатор и полярный растворитель присутствуют в соотношении от приблизительно 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00 и которая имеет вязкость от приблизительно 20 сП (0,02 Па·с) до приблизительно 1000 сП (1 Па·с) и плотность от приблизительно 0,8 г/см³ (800 кг/м³) до приблизительно 2 г/см³ (2000 кг/м³).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения оно относится к способу лечения боли у человека посредством введения пероральной жидкой фармацевтической композиции целекоксиба, содержащей

- a) уменьшенную дозу целекоксиба, в которой снижение дозы целекоксиба составляет по меньшей мере 20% по сравнению с обычными композициями целекоксиба;
 - b) по меньшей мере один солюбилизатор в количестве от приблизительно 35 до приблизительно 45 мас.%;
 - c) по меньшей мере один полярный растворитель в количестве от приблизительно 25 до приблизительно 42 мас.%;
 - d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель,
- в которой упомянутый солюбилизатор и полярный растворитель присутствуют в соотношении от

приблизительно 0,60:1,00 до приблизительно 1,8:1,00 и которая имеет вязкость от приблизительно 20 сП (0,02 Па·с) до приблизительно 1000 сП (1 Па·с) и плотность от приблизительно 0,8 г/см³ (800 кг/м³) до приблизительно 2 г/см³ (2000 кг/м³).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения оно относится к способу лечения боли у человека посредством введения пероральной жидкой фармацевтической композиции целекоксиба, где упомянутая композиция обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания:

- a) AUC_(0-15 мин) от приблизительно 10 нг·ч/мл до приблизительно 80 нг·ч/мл;
- b) AUC_(0-30 мин) от приблизительно 80 нг·ч/мл до приблизительно 400 нг·ч/мл;
- c) AUC_(0-1 ч) от приблизительно 400 нг·ч/мл до приблизительно 1500 нг·ч/мл;
- d) AUC_(0-2 ч) от приблизительно 1000 нг·ч/мл до приблизительно 4000 нг·ч/мл;
- e) AUC_(0-t) по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- f) AUC_(0-∞) по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- g) T_{lag} не более чем 8 мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения настоящее описание относится к способу лечения боли у человека посредством перорального введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество целекоксиба, и при этом упомянутая композиция имеет коэффициент пропускания по меньшей мере 40%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения настоящее описание относится к способу лечения боли у человека посредством перорального введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество целекоксиба, и при этом упомянутая композиция имеет значение pH от приблизительно 3 до приблизительно 7.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция, соответствующая настоящему описанию, используется для лечения или уменьшения интенсивности боли, включая, но не ограничиваясь ими, острую боль, боль при мигрени, кластерную головную боль, невропатическую боль, послеоперационную боль, хроническую боль в пояснице, невралгию при опоясывающем лишае, фантомную боль, боль, вызванную повреждением или нарушением функций ЦНС, зубную боль, боль, резистентную к опиоидам, висцеральную боль, боль после хирургического вмешательства, боль при повреждении и ушибах костей, боль при артрите, воспалении, остеоартрите, ювенильном ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите, первичной дисменорее, боль при родовых схватках и во время родов, боль, вызванную ожогами, включая солнечные ожоги, послеродовую боль, боль при стенокардии и боль в области мочевого тракта, включая цистит; этот термин также относится к ноцицептивной боли или ноцицепции у пациентов, нуждающихся в этом.

Способы лечения боли при мигрени

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения оно относится к способу лечения боли при мигрени у человека посредством перорального введения стабильной пероральной жидкой фармацевтической композиции, как раскрыто в этом описании. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения упомянутые способы приводят к отсутствию боли через 2 ч по меньшей мере у 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35% или более пациентов, подвергаемых лечению. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения упомянутые способы приводят среди подвергаемых лечению пациентов к увеличению доли пациентов с отсутствием боли через 2 ч, составляющему по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или больше по сравнению с такой же долей среди пациентов, подвергаемых обработке плацебо. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения упомянутые способы приводят к частичному облегчению боли через 2 ч по меньшей мере у 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75% или более пациентов, подвергаемых лечению. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения упомянутые способы приводят среди подвергаемых лечению пациентов к увеличению доли пациентов с частичным облегчением боли через 2 ч, составляющему по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70% или больше по сравнению с такой же долей среди пациентов, подвергаемых обработке плацебо.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения настоящая заявка относится к способу лечения боли при мигрени у человека посредством перорального введения композиции примера 3, содержащей 120 мг целекоксиба (лечение-1). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

соответствующие настоящему изобретению, могут отпускаться в жидкой форме расфасованной во флаконы или любые другие подходящие емкости для перорального введения. Жидкая композиция может приниматься внутрь с или без дополнительного смешивания с водной или подходящей средой перед пероральным введением.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пероральные жидкие композиции, соответствующие настоящему изобретению, могут отпускаться в емкостях, таких как пакетик, ампула, шприц, капельница, туба или флакон (например, туба или флакон, которые могут быть сдавлены для доставки содержимого), факультативно, в виде заданной дозы, содержимое которых может быть непосредственно принято внутрь пероральным путем или может быть смешано или диспергировано в пище или жидкости.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции, соответствующие настоящему изобретению, могут изготавливаться в виде капсулы, пригодной для перорального введения. Композицией может заполняться твердая или мягкая желатиновая капсула, или капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы, либо капсулы, изготовленные из любых других фармацевтически приемлемых материалов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция, соответствующая настоящему изобретению, может распыляться на инертный субстрат, который может представлять собой порошок или материал в форме отдельных частиц, такой как гранула, пеллета, шарик, мелкое зерно, сфера, микрокапсула, миллисфера, нанокapsула, наносфера или микросфера.

Субстрат представляет собой тонкодисперсную (измельченную, микронизированную, наноразмерную, осажденную) форму инертных добавочных молекулярных агрегатов, или составного агрегата из многочисленных компонентов, или физическую смесь агрегатов добавок. Такие субстраты могут быть созданы из различных материалов, известных в данной области, таких, например, как сахара, такие как лактоза, сахароза или декстроза; полисахариды, такие как мальтодекстрин или декстраты; крахмалы; целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза или микрокристаллическая целлюлоза/натрийкарбоксиметилцеллюлоза; неорганические вещества, такие как дикальцийфосфат, гидроксипитит, трикальцийфосфат, тальк или диоксид титана; и полиолы, такие как маннит, ксилит, сорбит или циклодекстрин.

Примеры

Приведенные ниже примеры предлагаются для иллюстрации, но не для ограничения изобретения.

Несмотря на то, что настоящее изобретение иллюстрируется приведенными ниже примерами, оно не должно истолковываться как ограниченное ими; только наоборот - данное изобретение охватывает общую область, раскрытую выше. Различные модификации и варианты осуществления настоящего изобретения могут быть выполнены без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

Примеры 1-3. Стабильные пероральные композиции целекоксиба, используемые в исследованиях.

Композиции, содержащие целекоксиб, получали, как указано в табл. 1.

Таблица 1. Стабильные пероральные жидкие фармацевтические композиции, используемые в исследованиях

Ингредиенты	Пример 1 (% (масс.))	Пример 2 (% (масс.))	Пример 3 (% (масс.))
Целекоксиб	5,00	5,00	4,76
Лауроилмакроголглицериды	4,17	10,00	9,52
Глицерилмонокаприлат	5,00	5,00	4,76
Глицерилтрикаприлат/трикапрат	12,50	12,50	11,90
Полиоксил(35) касторовое масло	25,00	29,50	28,09
ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло	10,33	0,00	0,00
Подсластители	8,65	8,65	1,47
Пропилгаллат	0,02	0,02	0,00
Ментол	0,31	0,31	0,18
Ароматизаторы	1,46	1,46	0,32
Этанол	20,00	20,00	0,00
Глицерин	5,21	5,21	0,00
Пропиленгликоль	0,00	0,00	33,87
Очищенная вода	Сколько	Сколько	Сколько
Ингредиенты	Пример 1 (% (масс.))	Пример 2 (% (масс.))	Пример 3 (% (масс.))
	потребуется до 100	потребуется до 100	потребуется до 100

Процедура получения

Целекоксіб добавляли к солюбилизаторам (лауроилмакроголглицериды, полиоксил(35) касторовое масло и ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло) и тщательно перемешивали для получения однородной смеси.

После перемешивания этапа 1 добавляли среднепочечные глицериды (каприловый/каприновый триглицерид и глицерилкаприлат).

К смеси этапа 2 добавляли другие ингредиенты, такие как ароматизаторы и подсластители, и хорошо перемешивали.

К композиции этапа 3 добавляли пропиленгликоль и тщательно перемешивали при небольшом нагревании до температуры $30 \pm 5^\circ\text{C}$ до получения однородной дисперсии и раствор охлаждали до температуры $25-30^\circ\text{C}$ при перемешивании.

К композиции этапа 4 добавляли очищенную воду и хорошо перемешивали до получения прозрачного раствора.

Композицией этапа 5 заполняли стеклянные флаконы светло-коричневого цвета с 18 мм крышками, обеспечивающими защиту от вскрытия и контроль первого вскрытия.

Пример 4. Оценка начала осаждения стабильной пероральной композиции.

Композиции примеров 1, 2 и 3 оценивали по времени начала осаждения.

2 мл композиций, содержащих 100 мг целекоксиба, каплями добавляли в 250 мл FaSSGF, pH 2,0, при температуре 37°C при перемешивании и отмечали время начала осаждения.

Таблица 2. Время начала осаждения

Композиция	Время начала осаждения (мин)				
	30	60	120	180	240
Пример 1	Осаждение не наблюдается	Осаждение не наблюдается	Осаждение не наблюдается	Осаждение не наблюдается	Осаждение не наблюдается
Пример 2	Осаждение не наблюдается	Осаждение не наблюдается	Осаждение не наблюдается	Осаждение не наблюдается	Осаждение не наблюдается
Пример 3	Осаждение не наблюдается	Осаждение не наблюдается	Осаждение не наблюдается	Осаждение не наблюдается	Осаждение не наблюдается

Пример 5. Оценка профиля растворения-высвобождения стабильных пероральных композиций.

Исследование растворения целекоксиба 2 мл композиций примера 1, примера 2 и примера 3, содержащих 100 мг целекоксиба, проводили в стандартной среде для растворения USP в условиях:

лопастной аппарат II USP; (900 мл 0,01N раствора HCl, содержащего 0,5% лаурилсульфата натрия) с частотой 50 об/мин и температурой 37°C .

Таблица 3. Растворение стабильной пероральной композиции в стандартной среде для растворения USP

Порядковый №	Время (мин)	Пример 1	Пример 2	Пример 3
		Высвобожденный %		
1	10	>70	>70	>70
2	15	>80	>80	>80

Пример 6. Оценка физических свойств стабильных пероральных композиций.

Было установлено, что композиция примера 3 сохраняет стабильность после воздействия условий оценивания стабильности при температуре 25°C /относительной влажности 60% и при температуре 40°C /относительной влажности 75%. Оценивали также вязкость, плотность, pH, размер капель масла композиции.

Таблица 4. Физическая оценка стабильной пероральной композиции

Емкость для хранения	Стеклоанный флакон светло-коричневого цвета с крышкой				
Параметры	Начальные	Температура 40°C/Относительная влажность 75%			Температура 25°C/Относительная влажность 60%
		1 месяц	2 месяца	3 месяца	3 месяца
Проба	101,2	99,4	100	102,6	103,3
pH	5,93	5,92	5,85	5,58	5,77
Образовавшаяся одиночная неидентифицированная примесь	0,03	0,02	0,02	0,01	0,02
Общее содержание примесей	0,05	0,02	0,02	0,01	0,02
Плотность (г/мл)	1,01	1,01	1,01	1,011	1,017
Вязкость (сП)	129	108,9	104,6	101,6	127,7
Размер капель масла D50	18,4	18,1	18,7	18,4	18,1
Размер капель масла D90	27,5	26,6	27,6	27,6	26,7

Пример 7. Биодоступность стабильной пероральной композиции.

Четырехфакторное рандомизированное исследование с "перевернутым" планом эксперимента для сравнения биодоступности композиции примера 3 (пероральный раствор целекоксиба) в дозах 120 мг, 180 мг и 240 мг по сравнению с 400 мг капсулами CELEBREX® (целекоксиб) и для определения пропорциональности доз композиции примера 3 на здоровых добровольцах в состоянии голодания.

В течение каждого периода исследования утром, после 10-часового ночного голодания, пероральным путем вводили однократную дозу композиции целекоксиба. Введение выполнялось следующим образом.

Лечение-1. Композиция примера 3, содержащая 120 мг целекоксиба, вводилась добровольцам перорально с последующим приемом приблизительно 240 мл воды.

Лечение-2. Композиция примера 3, содержащая 180 мг целекоксиба, вводилась добровольцам перорально с последующим приемом приблизительно 240 мл воды.

Лечение-3. Композиция примера 3, содержащая 240 мг целекоксиба, вводилась добровольцам перорально с последующим приемом приблизительно 240 мл воды.

Лечение-4. 400 мг доза CELEBREX® (1×400 мг) вводилась перорально с приемом приблизительно 240 мл воды.

Результаты

Были определены концентрации целекоксиба в плазме и другие фармакокинетические параметры. Фармакокинетические параметры, которые наблюдали, приведены в табл. 5.

Таблица 5. Фармакокинетические параметры после введения стабильной пероральной композиции

Параметры	Лечение-1 (Исследуемая 120 мг композиция)	Лечение-2 (Исследуемая 180 мг композиция)	Лечение-3 (Исследуемая 240 мг композиция)	Лечение-4 (Эталонная 400 мг композиция)
	Среднее $\pm$ SD (среднее квадратическое отклонение)	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
T lag ^a	4,8 мин (0,0-7,2)	4,8 мин (0,0-7,2)	3,0 мин (0,0-7,2)	10,2 мин (4,8-19,8)
T _{max} ^a (ч)	0,67 (0,50-1,67)	0,67 (0,50-1,03)	0,95 (0,50-2,00)	2,50 (1,67-5,00)
C _{max} (нг/мл)	1061,909 $\pm$ 237,632	1544,886 $\pm$ 289,851	1932,543 $\pm$ 305,703	611,382 $\pm$ 222,223
AUC _{0-15 мин} (нг·ч/мл)	19,171 $\pm$ 10,697	26,616 $\pm$ 11,819	35,155 $\pm$ 17,795	0,300 $\pm$ 0,274
AUC _{0-30 мин} (нг·ч/мл)	149,120 $\pm$ 50,983	227,989 $\pm$ 68,623	283,211 $\pm$ 80,932	9,491 $\pm$ 5,773
AUC _{0-1 ч} (нг·ч/мл)	604,826 $\pm$ 165,795	929,510 $\pm$ 193,524	1151,831 $\pm$ 214,121	103,166 $\pm$ 61,783
AUC _{0-2 ч} (нг·ч/мл)	1322,703 $\pm$ 248,613	1976,926 $\pm$ 382,453	2621,176 $\pm$ 378,846	512,474 $\pm$ 292,137
AUC _{0-t} (нг·ч/мл)	3059,684 $\pm$ 985,206	4633,125 $\pm$ 1478,18 4	6621,564 $\pm$ 1840,041	7288,003 $\pm$ 2505,792
AUC _{0-∞} (нг·ч/мл)	3476,866 $\pm$ 1176,823	5234,806 $\pm$ 1423,726	6826,990 $\pm$ 1857,487	8074,908 $\pm$ 2159,266

^a медиана(диапазон)

Пример 8. Исследование лечения мигрени с использованием стабильной пероральной композиции.

Трехфакторное двойное слепое рандомизированное исследование с "перевернутым" планом эксперимента было спланировано для сравнения биодоступности композиции примера 3 (пероральный раствор целекоксиба) в дозах 120 и 240 мг в сравнении с плацебо и для определения эффективности стабильной пероральной композиции примера 3 при лечении мигрени. 60 субъектов с историей 2-6 эпизодов мигрени были отобраны для проведения исследования на 6 участках.

В течение каждого периода исследования утром, после 10-часового ночного голодания пероральным путем вводилась однократная доза стабильной пероральной композиции. Введение выполнялось следующим образом.

Лечение-1. Композиция примера 3, содержащая 120 мг целекоксиба, вводилась добровольцам перорально с последующим приемом приблизительно 240 мл воды.

Лечение-2. Композиция примера 3, содержащая 240 мг целекоксиба, вводилась добровольцам перорально с последующим приемом приблизительно 240 мл воды.

Лечение-3. Добровольцам перорально вводили плацебо с последующим приемом приблизительно 240 мл воды.

Образцы для исследования фармакокинетики отбирались в домашних условиях (если это было приемлемо для субъектов, выразивших согласие) через 0,5 ч и 2 ч после введения дозы во время фактического приступа мигрени.

Результаты

На фиг. 4 в процентном отношении показано полное отсутствие боли у пациентов через 2 ч после применения композиции примера 3, содержащей 120 мг целекоксиба (лечение-1), по сравнению с VIOXX (25 мг, 50 мг) и SAMBIA (50 мг). На фиг. 5 в процентном отношении показано снижение интенсивности боли у пациентов через 2 ч после применения композиции примера 3, содержащей 120 мг целекоксиба (лечение-1), по сравнению с VIOXX 25 (25 мг), VIOXX 50 (50 мг) и SAMBIA 50 (50 мг).

По меньшей мере, в некоторых из ранее описанных вариантов осуществления настоящего изобретения один или несколько элементов, используемых в одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, можно взаимозаменяемо использовать в другом варианте осуществления настоящего изобретения, если только такая замена является технически осуществимой. Специалистам в данной области будет понятно, что различные другие удаления, добавления и модификации могут быть сделаны в описанных выше способах и структурах без выхода за пределы объема заявленного предмета изобретения. Все такие модификации и изменения предполагаются подпадающими в объем предмета изобретения, который определен прилагаемой формулой изобретения.

Что касается использования по существу любых терминов настоящей заявки во множественном и/или единственном числе, специалисты, обладающие знаниями в данной области, могут переходить от множественного числа к единственному и/или от единственного числа к множественному соответ-

венно контексту и/или варианту осуществления настоящего изобретения. Различные перестановки единственного/множественного числа могут быть для ясности прямо указаны в этом описании.

Специалистам в данной области будет понятно, что в целом термины, используемые в этом описании, и в частности в прилагаемой формуле изобретения (например, в основных пунктах прилагаемой формулы изобретения), обычно подразумеваются как "открытые" термины (например, термин "в том числе" следует толковать как "в том числе, но не ограничиваясь", термин "имеющий" следует толковать как "имеющий по меньшей мере", термин "содержит" следует толковать как "содержит, но не ограничивается" и т.д.). Специалистам в данной области также будет понятно, что если предполагается конкретное количество перечисленных притязаний, введенных в пункт формулы изобретения, такое перечисление будет явно указано в этом пункте формулы изобретения, но при отсутствии такого перечисления подобное намерение отсутствует. Например, для облегчения понимания, в приведенной ниже прилагаемой формуле изобретения могут быть использованы вводные фразы "по меньшей мере один" и "один или несколько", чтобы ввести перечисление притязаний. Однако использование таких фраз не должно быть истолковано как признание того, что введение перечисления притязаний в форме единственного числа ограничивает любой конкретный пункт, содержащий такое перечисление введенных притязаний, в примеры осуществления, содержащие только одно такое перечисление, даже если тот же самый пункт содержит вводные фразы "один или несколько" или "по меньшей мере один", и формы единственного числа (например, должны быть истолкованы как "по меньшей мере один" или "один или несколько"); то же самое справедливо и для использования форм множественного числа, используемых для введения перечисления притязаний. Кроме того, даже если конкретное количество перечисленных притязаний, введенных в пункт формулы изобретения, указывается в явном виде, специалистам в данной области будет понятно, что такое перечисление должно быть истолковано как означающее по меньшей мере упомянутое количество, например, простое перечисление "двух перечислений" без других модификаторов означает по меньшей мере "два перечисления" или "два или больше перечисления (перечислений)". Более того, в тех случаях, когда используется традиционный термин, аналогичный термину "по меньшей мере один из А, В и С и т.д.", такая конструкция в целом толкуется в том смысле, что специалист в данной области понимает упомянутый традиционный термин (например, термин "система, имеющая по меньшей мере один из А, В и С" будет охватывать, но без ограничения, системы, которые имеют только А, только В, только С, А и В вместе, А и С вместе, В и С вместе и/или А, В и С вместе и т.д.). В тех случаях, когда используется традиционный термин, аналогичный термину "по меньшей мере один из А, В и С и т.д.", такая конструкция в целом толкуется в том смысле, что специалист в данной области понимает упомянутый традиционный термин (например, термин "система, имеющая по меньшей мере один из А, В и С" будет охватывать, но без ограничения, системы, которые имеют только А, только В, только С, А и В вместе, А и С вместе, В и С вместе и/или А, В и С вместе и т.д.). Специалистам в данной области также будет понятно, что практически любое разделительное слово и/или фразу, представляющие два или несколько альтернативных терминов, будь то в описании, формуле изобретения или фигурах, следует понимать как термины, предусматривающие возможность включения одного из терминов, любого из терминов либо обоих терминов. Например, фразу "А или В" следует понимать как охватывающую возможность "А" или "В" или "А и В".

Кроме того, когда отличительные особенности или аспекты раскрытия описаны в терминах групп Маркуша, специалистам в данной области будет понятно, что раскрытие также описано таким образом в терминах любого отдельного члена или подгруппы членов группы Маркуша.

Как будет понятно специалисту в данной области, для любой или всех целей, таких как предоставление письменного описания, все диапазоны, раскрытые в этом описании, также охватывают любые и все возможные поддиапазоны и комбинации этих поддиапазонов. Любой упомянутый диапазон может быть легко распознан как описывающий в достаточной степени и позволяющий разделить этот диапазон по меньшей мере на равные половины, трети, четверти, пятые части, десятые части и т.д. В качестве неограничивающего примера каждый диапазон, обсуждавшийся в этом описании, может быть легко разбит на более низкую треть, среднюю треть и верхнюю треть и т.д. Как будет понятно специалисту в данной области, все выражения, такие как "до", "по меньшей мере", "больше чем", "меньше чем" и т.п., содержат упомянутое число и относятся к диапазонам, которые в последующем могут быть разбиты на поддиапазоны, как обсуждалось выше. Наконец, как будет понятно специалисту в данной области, диапазон включает в себя каждый отдельный член. Так, например, группа, имеющая 1-3 изделия, относится к группам, содержащим 1, 2 или 3 изделия. Аналогично группа, имеющая 1-5 изделий, относится к группам, содержащим 1, 2, 3, 4 или 5 изделий и т.д.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция, содержащая не более чем приблизительно 320 мг цефекоксиба, по меньшей мере один солюбилизатор в количестве от 10 до 70% по массе из расчета на общую массу композиции, по меньшей мере один среднецепочечный глицерид в количестве от 5 до 75% по массе из расчета на общую массу композиции, по меньшей мере один полярный

растворитель в количестве от 20 до 80% по массе из расчета на общую массу композиции и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, отличающаяся тем, что

упомянутая композиция имеет средний размер капель масла не более чем 500 нм при испытании в 250 мл желудочного сока, получаемого при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин,

упомянутая композиция имеет вязкость от 20 сП (0,02 Па·с) до 1000 сП (1 Па·с) после ее помещения в условия, характеризующиеся температурой 25°C и относительной влажностью 60%,

упомянутая композиция имеет плотность от $0,8\text{ г/см}^3$ (800 кг/м^3) до 2 г/см^3 (2000 кг/м^3),

упомянутая композиция имеет коэффициент пропускания по меньшей мере 40%, и/или

упомянутая композиция имеет значение pH от 3 до 7; и

упомянутая композиция не демонстрирует какого-либо осаждения в желудочном соке, получаемом при моделировании голодания (FaSSGF), при pH 2,0, температуре $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$ и при перемешивании с частотой 50 об/мин при измерении через 60 мин.

2. Стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что упомянутая композиция по существу не содержит ингибиторов осаждения, выбранных из группы, которую составляют привитый сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль, блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен, плуроники, поливинилпирролидон и полимеры на основе целлюлозы, включая гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу.

3. Стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что она содержит от приблизительно 1 до приблизительно 80% целекоксиба по массе из расчета на общую массу композиции.

4. Стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что упомянутый солюбилизатор выбран из группы, которую составляют полиэтоксильированные жирные кислоты, такие как сложные эфиры лауриновой кислоты, олеиновой кислоты и стеариновой кислоты, сложные диэфиры ПЭГ-жирной кислоты, такие как дилаурат ПЭГ-20, смеси моно- и диэфиров ПЭГ-20-жирной кислоты, продукты переэтерификации спирт-масло, такие как ПЭГ-35 касторовое масло, полиоксил-35 касторовое масло, полиоксил-40 гидрогенизированное касторовое масло, полиглицерированные жирные кислоты, такие как полиглицерилолеат, сложные эфиры пропиленгликоля и жирной кислоты, такие как пропиленгликольмонолаурат, смеси сложных эфиров пропиленгликоля и сложных эфиров глицерина, такие как пропиленгликольевые и глицериновые сложные эфиры олеиновой кислоты, стерол и производные стерола, такие как ПЭГ-24 холестероловый простой эфир, полиэтиленгликольсорбитановые сложные эфиры жирных кислот, такие как ПЭГ-20 сорбитанмонолаурат, полиэтиленгликольалкиловые простые эфиры, такие как ПЭГ-3 олеиловый простой эфир, сложные эфиры сахаров, такие как монопальмитат сахарозы, полиэтиленгликольалкилфенолы, такие как Octoxynol-1, сложные эфиры сорбита и жирных кислот, такие как сорбитанмонолаурат, сложные эфиры жирных кислот с низкомолекулярным спиртом, такие как этилолеат; соли жирных кислот и соли желчных кислот, полиоксиэтиленалкильные простые эфиры; полиэтиленгликольевые сложные эфиры жирных кислот; полиэтиленгликольглицериновые сложные эфиры жирных кислот; полиэтиленсорбитановые сложные эфиры жирных кислот; сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот; полиоксиэтиленглицериды; полиоксиэтилированные растительные масла; полиоксиэтиленгидрированные растительные масла, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; ионогенные поверхностно-активные вещества, такие как олеат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсаркозинат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия, холат натрия и таурохолат натрия; глицерилполиэтиленглицериды, лауроилмакрогол(32)глицериды, лауроилмакрогол(32)глицериды, полиоксил-40 гидрогенизированное касторовое масло, полиокси(35)касторовое масло, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло или их комбинации.

5. Стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что упомянутый среднецепочечный глицерид выбран из группы, которую составляют глицериды жирных кислот как с четным, так и нечетным числом атомов углерода, таких как жирные кислоты, содержащие C_4 (масляная кислота, бутановая кислота), C_5 (валериановая кислота), C_6 (капроновая кислота, гексановая кислота), C_7 (гептановая кислота), C_8 (каприловая кислота, октановая кислота), C_9 (пеларгоновая кислота), C_{10} (каприновая кислота, декановая кислота), C_{11} (ундекановая кислота) или C_{12} (лауриновая кислота, додекановая кислота), лауроилмакроголглицериды, глицерилмонокаприлат, глицерилтрикаприлат/трикаприлат; сложные эфиры жирных кислот как с четным, так и нечетным числом атомов углерода с глицерином, такие как глицерилмонокаприлат, глицерилдикаприлат, пропиленгликольгептаоат, монокаприлат глицерина, каприлат/каприлат глицерина, среднецепочечные моно- и диглицериды, пропиленгликоль монокаприлат и дикаприлат, глицерилтрикаприлат, трикаприлат/каприлат глицерина, глицерилтрикаприлат/трикаприлат, глицерилтрикаприлат/трикаприлат, ПЭГ-8 каприловые/каприновые глицериды; природные моно-, ди- или триглицериды, такие как чистый обезвоженный молочный жир, соевое масло, кокосовое масло и т.п.; промышленные глицериды, полученные путем интерэтерификации C_4 - C_{12} жирных кислот, такие как каприлокапроил макрогол-8 глицериды, или их комбинации.

6. Стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что упомянутый полярный растворитель выбран из пропиленгликоля, полиэтиленгликолей, имеющих молекулярную массу от 400 до 1000, глицерина, C_2 - C_8 одно- и многоатомных спиртов, C_7 - C_{18} спиртов линейной или разветвленной конфигурации, воды и их смесей.

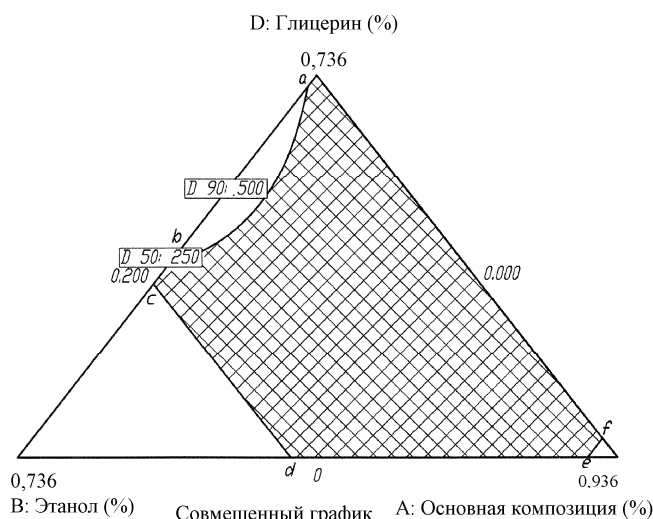
7. Стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что массовое соотношение упомянутого по меньшей мере одного солюбилизатора к целекоксибу составляет от приблизительно 4,0:1,0 до приблизительно 20:1,0.

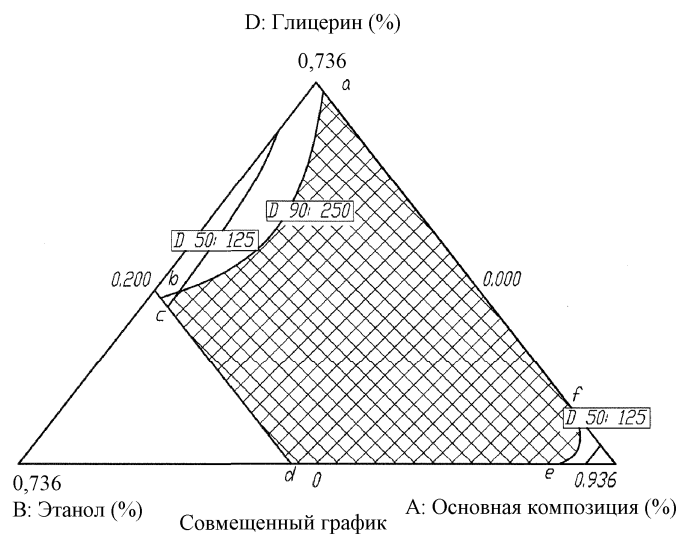
8. Стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что массовое соотношение упомянутого по меньшей мере одного солюбилизатора к упомянутому по меньшей мере одному полярному растворителю составляет от приблизительно 0,60:1,0 до приблизительно 1,8:1,0.

9. Стабильная пероральная жидкая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что упомянутая композиция при пероральном введении человеку, находящемуся в состоянии голодания, обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров:

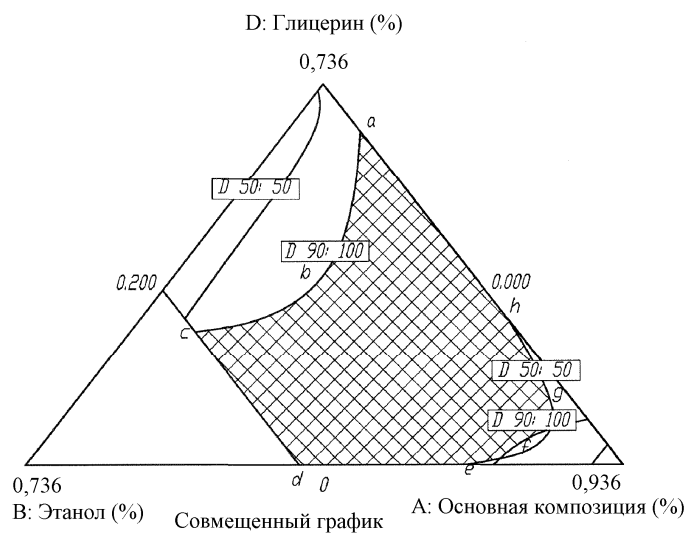
- a) $AUC_{(0-15 \text{ мин})}$ по меньшей мере приблизительно 10 нг·ч/мл;
- b) $AUC_{(0-30 \text{ мин})}$ по меньшей мере приблизительно 80 нг·ч/мл;
- c) $AUC_{(0-1 \text{ ч})}$ по меньшей мере приблизительно 400 нг·ч/мл;
- d) $AUC_{(0-2 \text{ ч})}$ по меньшей мере приблизительно 1000 нг·ч/мл;
- e) $AUC_{(0-t)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- f) $AUC_{(0-\infty)}$ по меньшей мере приблизительно 2000 нг·ч/мл;
- g) T_{lag} не более чем 8 мин.

10. Применение стабильной пероральной жидкой фармацевтической композиции по п.1 при лечении или уменьшении интенсивности боли, причем боль представляет собой острую боль, боль при мигрени, кластерную головную боль, невралгическую боль, послеоперационную боль, хроническую боль в пояснице, невралгию при опоясывающем лишае, фантомную боль, боль, вызванную повреждением или нарушением функций ЦНС, зубную боль, боль, резистентную к опиоидам, висцеральную боль, боль после хирургического вмешательства, боль при повреждениях и ушибах костей, боль при родовых схватках и во время родов, боль, вызванную ожогами, включая солнечные ожоги, послеродовую боль, боль при стенокардии и боль в области мочевого тракта, боль при цистите, боль при артрите, боль при воспалении, боль при остеоартрите, боль при ювенильном ревматоидном артрите, боль при анкилозирующем спондилоартрите или боль при первичной дисменорее.

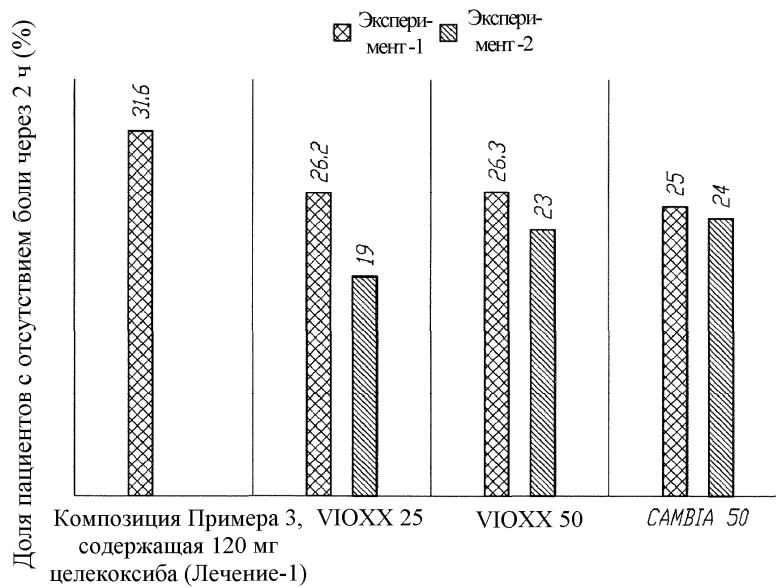




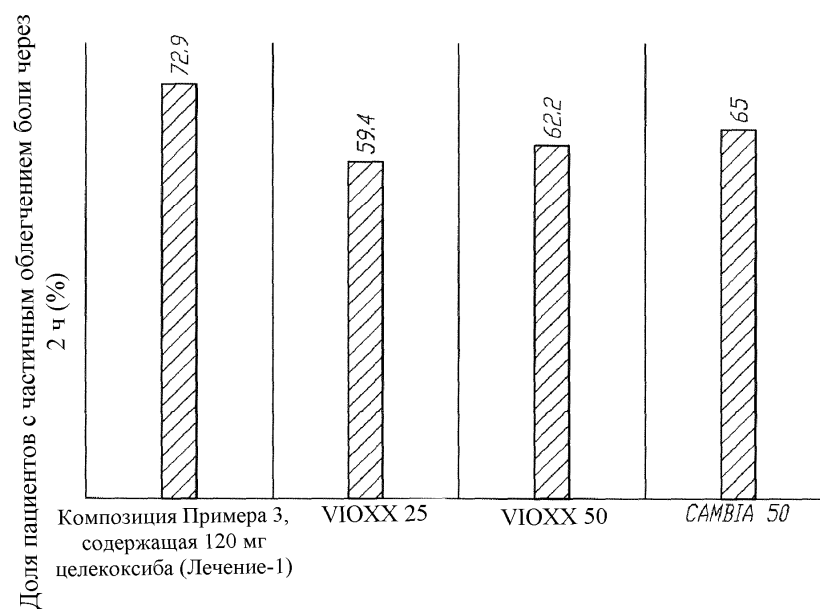
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2