



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 77173

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/42

A61K 9/19

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ВІДТВОРЮВАНА ПАРЕНТЕРАЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ СОХ-2 ІНГІБІТОР

1

2

(21) 2003108945

(22) 02.04.2002

(24) 15.11.2006

(86) PCT/US02/10252, 02.04.2002

(31) 60/281,058

(32) 03.04.2001

(33) US

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Карарлі Тугрул Т., US, Нема Сандіп, US, Карім Азіз, US

(73) ФАРМАЦІЯ КОРПОРЕЙШН, US

(56) Jain K.K.: "Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain" Expert Opinion on Investigational drugs, vol. 9, no. 11, pages 2717-2723

WO 00 10993 A, 02.03.2000

US 5 756 546 A, 26.05.1998

(57) 1. Фармацевтична композиція, яка містить у формі порошку:

(a) принаймні один гідросолюбільний терапевтичний агент, вибраний з селективних СОХ-2 інгібіторів і проліків і їх солей, у терапевтично ефективній загальній кількості, що складає від приблизно 30мас.% до приблизно 90мас.%,

(b) парентерально прийнятний буферний агент в кількості від приблизно 5мас.% до приблизно 60мас.%, і

(c) інші парентерально прийнятні екципієнти в загальній кількості від нуля до приблизно 10 мас.%; причому згадана композиція, є відтворюваною у парентерально прийнятному рідкому розчиннику до утворення ін'єкційного розчину.

2. Композиція за п.1, в якій терапевтичний агент включає гідросолюбільну сіль, пролікарську форму або сіль пролікарської форми селективного СОХ-2 інгібітора, вибраного з целекоксибу, деракоксибу, валдекоксибу, рофекоксибу, еторикоксибу, 2-(3,5-дифторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-циклопентенону і 2-(3,4-(дифторфеніл)-4-(3-гідрокси-3-метил-1-бутокс)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-(2Н)-піридазину.

3. Композиція за п.1, в якій терапевтичний агент включає гідросолюбільну сіль, пролікарську форму або сіль пролікарської форми валдекоксибу.

4. Композиція за п.1, в якій терапевтичний агент включає парексиксид або його сіль.

5. Композиція за п.1, в якій терапевтичний агент включає парексиксид-натрій.

6. Композиція за п.1, в якій терапевтичний агент включає (S)-6,8-дихлор-2-(трифторметил)-2Н-1-бензопіран-3-карбонову кислоту або її гідросолюбільну сіль.

7. Композиція за будь-яким з пп.1-6, в якій терапевтичний агент присутній в кількості від приблизно 40мас.% до приблизно 85мас.%, переважно від приблизно 50мас.% до приблизно 80мас.%,

8. Композиція за будь-яким з пп.1-6, в якій буферний агент присутній у кількості від приблизно 10мас.% до приблизно 60 мас.%, переважно від приблизно 20мас.% до приблизно 50мас.%,

9. Композиція за будь-яким з пп.1-6, яка по суті складається з терапевтичного агента і буферного агента.

10. Композиція за будь-яким з пп.1-6, в якій буферний агент вибраний з фосфатів натрію і калію, цитратів натрію і калію, моно-, ди- і триетаноламінів, трометаміну і їх сумішей.

11. Композиція за будь-яким з пп.1-6, в якій буферний агент вибраний з дигідрофосфату натрію і калію і трометаміну.

12. Композиція за будь-яким з пп.1-6, в якій буферний агент - дигідрофосфат натрію.

13. Композиція за будь-яким з пп.1-6, що, при відтворенні, має рН від приблизно 7 до приблизно 9.

14. Композиція за будь-яким з пп.1-6, яка має достатню пористість, що сприяє швидкому розчиненню терапевтичного агента при відтворенні.

15. Ін'єкційний розчин, виготовлений відтворенням композиції за будь-яким з пп.1-6 у парентерально прийнятному розчиннику.

16. Розчин за п.15, в якому розчинником є водний розчинник.

17. Розчин за п.16, що має рН від приблизно 7,5 до приблизно 8,5.

18. Розчин за п.16, в якому водний розчинник містить декстрозу та/або хлорид натрію.

19. Виріб, що включає герметичний флакон, який містить одиничну дозу композиції за будь-яким з пп.1-6 у стерильному стані.

20. Виріб за п.19, в якому композиція включає як терапевтичний агент парексиксид-натрій у кількості дозування парексиксибу від приблизно 1мг до при-

(13) C2

(11) 77173

(19) UA

близно 200мг, переважно від приблизно 5мг до приблизно 120мг, більш переважно від приблизно 10мг до приблизно 100мг.

21. Виріб за п.19, в якому флакон є багатокамерним.

22. Спосіб виготовлення відтворюваної композиції СОХ-2 інгібітора, який включає стадію ліофілізації водного розчину, що містить:

(а) принаймні один терапевтичний агент, вибраний із селективних СОХ-2 інгібіторів і проліків і їх солей, у терапевтично ефективній загальній кількості, що складає від приблизно 30мас.% до приблизно 90мас.%,

(b) парентерально прийнятний буферний агент у кількості від приблизно 5мас.% до приблизно 60мас.%, і

(с) інші парентерально прийнятні екципієнти у загальній кількості від нуля до приблизно 10мас.%, крім води;

причому згадана стадія ліофілізації в результаті приводить до утворення легковідтворюваного порошку.

23. Спосіб за п.22, в якому терапевтичним агентом є парексиксид-натрій.

24. Спосіб за п.23, в якому буферним агентом є дигідрофосфат натрію.

25. Спосіб за п.24, в якому перед стадією ліофілізації, розчин готують шляхом розчинення парексиксибу натрію і дигідрофосфату натрію у воді для ін'єкцій, стерилізують і потім дозують у флакони, кожен з яких містить об'єм розчину, що має одиничну дозу парексиксибу натрію, і флакони переносять до ліофілізаційного відсіку.

26. Спосіб за п.25, в якому на стадії виготовлення розчину парексиксид-натрій додають останнім.

27. Спосіб за будь-яким з пп.24-26, в якому стадія ліофілізації включає фазу заморожування, фазу первинного висушування і фазу вторинного висушування.

28. Спосіб за п.27, в якому:

(а) у фазі заморожування температуру знижують до температури замерзання від приблизно -30°C до приблизно -60°C протягом від приблизно 1 до приблизно 5 годин і підтримують при температурі замерзання від приблизно 0,5 до приблизно 24 годин;

(b) у фазі первинного висушування утворюють вакуум від приблизно 25 до приблизно 500μm Hg, і температуру підвищують від температури замерзання до приблизно 0°C протягом періоду від приблизно 1 до приблизно 5 годин; і

(с) у фазі вторинного висушування під вакуумом від приблизно 25 до приблизно 500μm Hg, температуру підвищують від приблизно 0 °C до рівня

вище кімнатної температури протягом періоду від приблизно 1 до приблизно 4 годин і підтримують на підвищеному рівні від приблизно 3 до приблизно 12 годин;

що приводить до утворення порошку, вологовміст якого менше ніж приблизно 2мас.%.

29. Спосіб за п.27, в якому повний цикл ліофілізації становить від приблизно 18 до приблизно 24 годин.

30. Спосіб лікування або профілактики СОХ-2 опосередкованого розладу у суб'єкта, який полягає у парентеральному введенні суб'єкту ін'єкційного розчину, що являє собою відтворювану одиничну дозу композиції за будь-яким з пп.1-6 у фізіологічно прийнятній кількості парентерально прийнятної рідкого розчинника.

31. Спосіб за п.30, в якому парентеральне введення є внутрішньошкірною, підшкірною, внутрішньом'язовою, внутрішньовенною, кісткомозковою, внутрішньосуглобовою, інтрасиновіальною, інтраспінальною, інтратекальною або інтракардіальною ін'єкцією або інфузією.

32. Спосіб за п.30, в якому парентеральне введення є внутрішньовенною ін'єкцією або інфузією.

33. Спосіб за п.32, в якому композиція вводиться внутрішньовенно як болюс.

34. Спосіб лікування або профілактики СОХ-2 опосередкованого розладу у людських суб'єктів, який полягає у парентеральному введенні композиції згідно з п.4 суб'єкту з дозою парексиксибу, еквівалентною терапевтично ефективній дозі валдекоксибу.

35. Спосіб за п.34, в якому парексиксид або його сіль призначаються в щоденній кількості від приблизно 1мг до приблизно 200мг, переважно від приблизно 5мг до приблизно 120мг, більш переважно від приблизно 10мг до приблизно 100мг.

36. Спосіб за п.34 або 35, в якому парексиксид або його сіль вводяться внутрішньовенно як болюс.

37. Виріб, що включає герметичний флакон, який містить стерильну парентеральну композицію згідно з п.4, яка включає парексиксид або його сіль в дозі, еквівалентній терапевтично ефективній дозі валдекоксибу.

38. Виріб за п.37, в якому доза парексиксибу становить від приблизно 1мг до приблизно 200мг, переважно від приблизно 5мг до приблизно 120мг, більш переважно від приблизно 10мг до приблизно 100мг.

39. Виріб за п.37 або 38, в якому парексиксид представлений як парексиксид-натрій.

40. Виріб за п.37 або 38, в якому флакон є багатокамерним.

Даний винахід стосується гідросолюбільних лікарських засобів селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (СОХ-2), солей і їх прекурсорів й особливо до парексиксибу, наприклад у формі його натрієвої солі (парексиксид-натрій). Парексиксид - гідросолюбільний прекурсор селективного СОХ-2 інгібітора валдекоксибу. Більш особливо, винахід стосується композицій, що парентерально доставляються, наприклад, ін'єкційно, гідросолюбільних

селективних СОХ-2 інгібіторів, їх солей і прекурсорів. Навіть більш особливо, винахід стосується таких композицій, що виготовлені як порошки до відтворення у водному носії перед парентеральним введенням. Винахід також стосується процесів для виготовлення таких відтворюваних композицій, до способів терапевтичного використання таких композицій і до використання таких композицій у виготовленні медикаментів.

Інгібування циклооксигенази (COX), як думають, є принаймні первинним механізмом, за яким нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) зумовлюють характерні протизапальні, жарознижуючі і аналгетичні ефекти через інгібування синтезу простагландинів. Звичайні НПЗЗ такі, як кеторолак, диклофенак, напроксен і їх солі інгібують у терапевтичних дозах обидві конститутивно експресовані COX-1 і пов'язані з запаленням або індукційні COX-2 ізоформи циклооксигенази. Інгібування COX-1, яка продукує простагландини, що є необхідними для нормальної функції клітини здається, пояснює деякі несприятливі побічні ефекти, що були пов'язані з використанням звичайного НПЗЗ. Контрастне, селективне інгібування COX-2 без істотного інгібування COX-1 веде до протизапальних, жарознижуючих, аналгетичних ефектів при зменшенні або усуненні таких несприятливих побічних ефектів. Селективні COX-2 інгібітори типу целекоксибу і рофекоксибу, що перші з'явилися на ринку в 1999 представили великий прогрес у цій галузі. Ці ліки утворені у вигляді численних пероральних форм дозування.

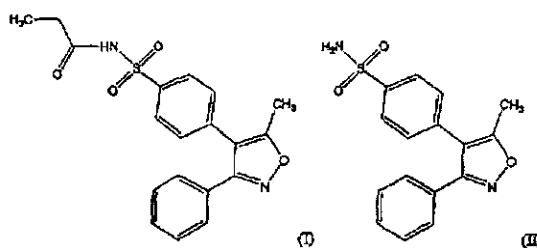
Парентеральні шляхи введення, включаючи підшкірне, внутрішньом'язове і внутрішньовенне ін'єкційне введення, пропонують численні переваги над пероральними в окремих ситуаціях, для широкої розмаїтості ліків. Наприклад, парентеральне введення препарату типово приводить до досягнення терапевтично ефективної концентрації у сироватці крові в більш короткому часі, ніж це досягається пероральним прийомом. Це особливо достовірно при внутрішньовенній ін'єкції, за допомогою чого препарат попадає безпосередньо в кровообіг. Парентеральне введення також приводить до більш передбачуваних концентрацій у сироватці крові препарату, оскільки відбуваються втрати в шлунково-кишковому тракті внаслідок метаболізму, зв'язування з їжею і елімінація з інших причин. По подібним причинам, парентеральне введення часто дозволяє зменшити дозу. Парентеральне введення - узагалі переважний спосіб доставки препарату в ургентних ситуаціях, і також корисно при лікуванні суб'єктів, які є неконтактними, несвідомими або нездатні або неохочі до сприйняття перорального лікування.

Відносно небагато НПЗЗ є комерційно доступними в ін'єкційній формі. Неселективні НПЗЗ типу солі кеторолаку - трометаміну, що є доступний для парентерального використання - ефективні аналгетики, але були пов'язані з побічними ефектами, типовими для таких неселективних НПЗЗ. Ці побічні ефекти включали ulcerацію верхнього відділу шлунково-кишкового тракту і кровотечу, особливо у літніх пацієнтів, погіршення ниркової функції, що потенційно приводить до затримки рідини і загострення гіпертензії; і інгібування функції тромбоцитів, що є потенційним фактором збільшення кровотечі, наприклад в період хірургічного втручання. Такі побічні ефекти серйозно обмежили використання парентеральних композицій неселективних НПЗЗ.

Це представило б подальший істотний прогрес у галузі, якщо можна було б забезпечувати композиції парентеральної доставки селективного COX-2 інгібітора.

Відоме приготування парентеральних композицій процесом ліофілізації (висушування сублімацією) водного розчину терапевтичного агента. [Див. наприклад, Remington: Наука і Практика Фармації, 19-те видання (1995), Mack Публікація, стор.1544-1546]. Згідно з Remington, інертні експіканти часто додані до терапевтичного агента, щоб збільшити кількість сухої речовини, так, щоб порошок, був більш легковидимий, коли кількість терапевтичного агента дуже мала. "Дехто вважає це ідеалом для пресування висушеного виробу, для того, щоб зайняти по суті той же самий об'єм як такий первісного розчину". Щоб досягати цього, зміст сухої речовини первісного виробу повинен бути між приблизно 5 і 25%. Серед субстанцій, знайдених найбільш корисними для цієї мети, використовуваними звичайно у комбінації, фосфати натрію або калію, лимонна кислота, винна кислота, желатин і вуглеводи типу декстрози, манітолу і декстрану." Remington, loc. Cit.

Парекоксиб, розкритий [в Патенті США 5,932,598 Talley і інш.], є одним із класу гідросолюбільних прекурсорів селективних COX-2 Інгібіторів. Парекоксиб швидко конвертується до істотно негідросолюбільного селективного COX-2 інгібітора валдекоксибу після введення суб'єкту. Парекоксиб також конвертується до валдекоксибу під впливом води, наприклад після розчинення у воді. Висока солюбільність парекоксибу, особливо солей парекоксибу типу хлориду натрію, у порівнянні з найбільш селективними COX-2 інгібіторами, такими як целекоксиб і валдекоксиб, вела до інтересу у розробці парекоксибу для парентерального використання. Парекоксиб, який має структурну формулу (I) нижче, безпосередньо показує слабку *in vitro* інгібіторну дію і проти COX-1 і COX-2, у той час як валдекоксиб (II) має сильну інгібіторну активність проти COX-2, але - слабкий інгібітор COX-1.



Інші гідросолюбільні селективні COX-2 інгібітори і прекурсори відомі. Наприклад, [Патент США 6,034,256 Carter et al.] розкриває ряд гідросолюбільних бензопіранів, згадуваних як селективні COX-2 інгібітори, включаючи сполуку (S)-6,8-дихлор-2-(трифторметил)-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота (III) і її солі.



У той час як ці та інші селективні COX-2 інгібітори і прекурсори були запропоновані на загальних умовах для парентерального введення, дотепер не були описані фармацевтично прийнятні ін'єкційні композиції таких препаратів або прекурсорів. Як буде ясно з наступного розкриття, чис-

ленні проблеми оточили спробу виготовити таку композицію, наприклад, парекоксибу. Існуючий винахід забезпечує рішення цих проблем.

Тут тепер забезпечується, в одному втіленні, фармацевтична композиція, яка містить у формі порошку: (а) принаймні один гідросолюбільний терапевтичний агент, вибраний із селективних COX-2 інгібіторів і прекурсорів і їх солей, у терапевтично ефективній сумарній кількості, яка складає від приблизно 30мас.% до приблизно 90мас.%, (b) парентерально прийнятний буферний агент в кількості від приблизно 5мас.% до приблизно 60мас.%, і необов'язково (с) інші парентерально прийнятні екціпієнти в сумарній кількості не більше, ніж приблизно 10мас.% композиції. Композиція є здатною до відтворення у парентерально прийнятному рідкому розчиннику, переважно у водному до утворення ін'єкційного розчину. Композиція, описана вище може бути виготовлена способом, що включає стадію люфілізації водного розчину, який містить терапевтичний агент, буферний агент і довільно інші екціпієнти до утворення порошку, здатного до швидкого відтворення; такий процес представляє подальше втілення існуючого винаходу.

Ще подальше втілення винаходу - ін'єкційний розчин, виготовлений відтворенням композиції. Ще подальше втілення винаходу - продукт, що включає герметичний флакон, який містить кількість одиничної дози композиції в стерильних умовах.

Усе ще подальше втілення винаходу - спосіб лікування або профілактики COX-2 опосередкованої хвороби або розладу у суб'єкта, спосіб, що включає (а), відтворення одиничної дози композиції у фізіологічно прийнятному об'ємі парентерально прийнятного рідкого розчинника до утворення ін'єкційного розчину, і (b), введення розчину парентерально суб'єкту.

В усіх вищезгаданих втіленнях, особливо переважний терапевтичний агент - гідросолюбільна сіль парекоксибу. Несподівано знайдено, що парекоксиб при парентеральному введенні, демонструє через перетворення(конверсію) до валдекоксибу по суті еквівалентний протизапальний і анальгетичний ефект в однаковій дозі щодо валдекоксибу безпосередньо. Таким чином, згідно всього з подальшим втіленням винаходу, забезпечується спосіб лікування або профілактики COX-2 опосередкованої хвороби або розладу у суб'єкта, спосіб, що включає парентеральне введення парекоксибу або його солі при дозі парекоксибу, еквівалентній терапевтично ефективній дозі валдекоксибу.

Все ще подальше втілення винаходу - продукт, що включає герметичний флакон, який містить стерильну композицію, здатну до парентеральної доставки, яка включає парекоксиб або його сіль в дозі парекоксибу, еквівалентній терапевтично ефективній дозі валдекоксибу.

Фіг. представляє дані з вивчення фармакокінетики на людях Приклада 3, показуючи середні концентрації у плазмі крові валдекоксибу від 0 до 72 годин після (а) внутрішньовенної (IV) ін'єкції 20мг парекоксибу в 1мл болюсу; і (b) перорального введення 20мг валдекоксибу, утвореного як таблетка швидкого вивільнення.

Фармацевтична композиція даного винаходу включає як терапевтичний агент:

(а) гідросолюбільний селективний COX-2 інгібітор;

(b) гідросолюбільну сіль селективного COX-2 інгібітора, незалежно від гідросолюбільності такого препарату;

(с) гідросолюбільний прекурсор селективного COX-2 інгібітора, незалежно від його гідросолюбільності; або

(d) гідросолюбільну сіль прекурсору селективного COX-2 інгібітора, незалежно від його гідросолюбільності;

Більше, ніж один такий терапевтичний агент може бути присутнім, але взагалі переважно включити тільки один такий селективний COX-2 інгібітор або прекурсор, або їх сіль в композицію. Композиція, що включає прекурсор селективного COX-2 інгібітора або сіль інгібітора або прекурсору може містити маленьку кількість препарату безпосередньо, наприклад, якщо прекурсор або сіль легко конвертує до препарату у процесі виготовлення, зберігання або використання.

Термін "гідросолюбільний" у застосуванні до терапевтичного агента тут означає, що агент, у кількості, що є терапевтично ефективною для суб'єкта, є водорозчинним при 20-25°C і при парентерально прийнятній рН, при об'ємі води менше, ніж максимальний об'єм, прийнятний для парентерального введення окремої дози суб'єкту. Переважні терапевтичні агенти мають гідросолюбільність при 20°C і рН 7,4 більше, ніж приблизно 0,1мг/мл. Більш переважні терапевтичні агенти мають гідросолюбільність при 20°C і рН 7,4 більше, ніж приблизно 0,5мг/мл.

Селективний COX-2 інгібітор, використаний тут, або прекурсор або сіль, якого використовується тут конвертуються *in vivo*, показує селективне інгібування COX-2 щодо COX-1 з коефіцієнтом селективності принаймні 50, переважно принаймні 100. Такі ліки включають без обмеження сполуки, розкриті в патентах і публікаціях, перерахованих нижче, кожний з яких індивідуально включений тут як посилання.

[U. S. Патент 5,344,991 to Reitz & Li.
U. S. Патент 5,380,738 Norman et al.
U. S. Патент 5,393,790 to Reitz et al.
U. S. Патент 5,401,765 to Lee.
U. S. Патент 5,418,254 to Huang & Reitz.
U. S. Патент 5,420,343 to Koszyk & Weier.
U. S. Патент 5,434,178 to Talley & Rogier.
U. S. Патент 5,436,265, to Black et al.
U. S. Патент 5,466,823 to Talley et al.
U. S. Патент 5,474,995 to Ducharme et al.
U. S. Патент 5,475,018 to Lee & Bertenshaw.
U. S. Патент 5,486,534 to Lee et al.
U. S. Патент 5,510,368 to Lau et al.
U. S. Патент 5,521,213 to Prasit et al.
U. S. Патент 5,536,752 to Ducharme et al.
U. S. Патент 5,543,297 to Cromlish et al.
U. S. Патент 5,547,975 to Talley et al.
U. S. Патент 5, 550, 142 to Ducharme et al.
U. S. Патент 5,552,422 to Gauthier et al.
U. S. Патент 5,585,504 to Desmond et al.
U. S. Патент 5,593,992 to Adams et al.
U. S. Патент 5,596,008 to Lee.

U. S. Патент 5,604,253 to Lau et al.
 U. S. Патент 5,604,260 to Guay & Li.
 U. S. Патент 5,616,458 to Lipsky et al.
 U. S. Патент 5,616,601 to Khanna et al.
 U. S. Патент 5,620,999 to Weier et al.
 U. S. Патент 5,633,272 to Talley et al.
 U. S. Патент 5,639,780 to Lau et al.
 U. S. Патент 5,643,933 to Talley et al.
 U. S. Патент 5,658,903 to Adams et al.
 U. S. Патент 5,668,161 to Talley et al.
 U. S. Патент 5,670,510 to Huang & Reitz.
 U. S. Патент 5,677,318 to Lau.
 U. S. Патент 5,681,842 to Dellaria & Gane.
 U. S. Патент 5,686,460 to Nicolai et al.
 U. S. Патент 5,686,470 to Weier et al.
 U. S. Патент 5,696,143 to Talley et al.
 U. S. Патент 5,710,140 to Ducharme et al.
 U. S. Патент 5,716,955 to Adams et al.
 U. S. Патент 5,723,485 to Gungor & Teulon.
 U. S. Патент 5,739,166 to Reitz et al.
 U. S. Патент 5,741,798 to Lazer et al.
 U. S. Патент 5,756,499 to Adams et al.
 U. S. Патент 5,756,529 to Isakson & Talley.
 U. S. Патент 5,776,967 to Kreft et al.
 U. S. Патент 5,783,597 to Beers & Wachter.
 U. S. Патент 5,789,413, to Black et al.
 U. S. Патент 5,807,873 to Nicolaf & Teulon.
 U. S. Патент 5,817,700 to Dubeetal.
 U. S. Патент 5,830,911 to Failli et al.
 U. S. Патент 5,849,943 to Atkinson & Wang.
 U. S. Патент 5,859,036 to Sartori et al.
 U. S. Патент 5,861,419 to Dube et al.
 U. S. Патент 5,866,596 to Sartori i Teulon.
 U. S. Патент 5,869,524 to Failli.
 U. S. Патент 5,869,660 to Adams et al.
 U. S. Патент 5,883,267 to Rossen et al.
 U. S. Патент 5,892,053 to Zhi et al.
 U. S. Патент 5,922,742, to Black et al.
 U. S. Патент 5,929,076 to Adams & Garigipati.
 Прочитований вище Патент США 5,932,598.
 U. S. Патент 5,935,990 to Khanna et al.
 U. S. Патент 5,945,539 to Haruta et al.
 U. S. Патент 5,958,978 to Yamazaki et al.
 U. S. Патент 5,968,958 to Guay et al.
 U. S. Патент 5,972,950 to Nicolai & Teulon.
 U. S. Патент 5,973,191 to Marnett & Kalgutkar.
 U. S. Патент 5,981,576 to Belleyetal.
 U. S. Патент 5,994,381 to Haruta et al.
 U. S. Патент 6,002,014 to Haruta et al.
 U. S. Патент 6,004,960 to Li et ai.
 U. S. Патент 6,005,000 to Hopper et al.
 U. S. Патент 6,020,343 to Belley et al.
 U. S. Патент 6,020,347 to DeLaszlo & Hagmann.
 Прочитований Патент США 6,034,256.
 U. S. Патент 6,040,319 to Corleyetai.
 U. S. Патент 6,040,450 to Davies et al.
 U. S. Патент 6,046,208 to Adams et al.
 U. S. Патент 6,046,217 to Friesen et al.
 U. S. Патент 6,057,3T9, to Black et al.
 U. S. Патент 6,063,804 to Nanteuil et al.
 U. S. Патент 6,063,807 to Chabrier Lassauniere i Broquet.
 U. S. Патент 6,071,954 to LeBlancetal.
 U. S. Патент 6,077,868, to Cook et al.
 U. S. Патент 6,077,869 to Sui & Wachter.
 U. S. Патент 6,083,969 to Ferro et al.

U. S. Патент 6,096,753 to Spohr et al.
 U. S. Патент 6,133,292 to Wang et al.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 94/15932.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 96/19469.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 96/26921.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 96/31509.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 96/36623.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 96/38418.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 97/03953.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 97/10840.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 97/13755.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 97/13767.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 97/25048.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 97/30030.
 Міжнародна заявка на патента номером публікації WO 97/34882.
 Міжнародна заявка на патента номером публікації WO 97/46524.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 98/04527.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 98/06708.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 98/07425.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 98/17292.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 98/21195.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 98/22457.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 98/32732.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 98/41516.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 98/43966.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 98/45294.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 98/47871.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/01130.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/01131.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/01452.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/01455.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/10331.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/10332.
 Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/11605.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/12930.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/14195.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/14205.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/15505.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/23087.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/24404.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/25695.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/35130.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/61016.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/61436.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/62884.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 99/64415.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 00/01380.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 00/08024.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 00/10993.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 00/13684.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 00/18741.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 00/18753.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 00/23426.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 00/24719.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 00/26216.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 00/31072.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 00/40087.

Міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 00/56348.

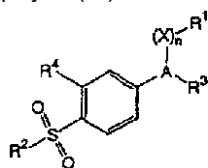
Заявка ЄП 0 799 823.

Заявка ЄП 0 846 689.

Заявка ЄП 0 863 134.

Заявка ЄП 0 985 666.]

Переважний селективний COX-2 інгібітор, прийнятий тут, або до якого прекурсор або сіль, прийняті тут конвертуються *in vivo*, є сполука формули (IV):



(IV)

у якій:

A є замісником, вибраним з частково ненасиченого або ненасиченого гетероциклілу і частково ненасичених або ненасичених карбоциклічних кі-

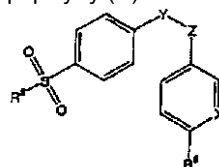
лець, переважно з гетероциклільної групи, вибраної з піразолілу, фуранонілу, ізоксазолілу, піридинілу, циклопентинонілу і піридазинонілу; X - O, S або CH₂; N є 0 або 1;

R¹ є принаймні одним замісником, вибраним з гетероциклілу, циклоалкілу, циклоалкенілу і арилу, необов'язково заміщених у здатних до заміщення положеннях одним або більшою кількістю радикалів, вибраних з: алкіл, галоалкіл, ціано, карбоксил, алкоксикарбоніл, гідроксил, гідроксиалкіл, галоалкокси, зміно, алкіламіно, ариламіно, нітро, алкоксисалкіл, алкілсульфініл, гало, алкокси і алкілтіо; R² є метил, аміно або амінокарбоніалкіл;

R³ - один або більша кількість радикалів, вибраних з: гідрид, гало, алкіл, алкеніл, алкініл, оксо, ціано, карбоксил, ціаноалкіл, гетероциклілокси, алкілокси, алкілтіо, алкілкарбоніл, циклоалкіл, арил, галоалкіл, гетероцикліл, циклоалкеніл, аралкіл, гетероцикліалкіл, арил, алкілтіоалкіл, гідроксисалкіл, алкоксикарбоніл, арилкарбоніл, аралкілкарбоніл, аралкеніл, алкоксисалкіл, арилтіоалкіл, арилоксисалкіл, аралкілтіоалкіл, аралкоксисалкіл, алкоксиаралкоксисалкіл, алкоксикарбоніалкіл, амінокарбоніл, амінокарбоніалкіл, алкіламінокарбоніл, N-ариламінокарбоніл, N-алкіл-N-ариламінокарбоніл, алкіламінокарбоніалкіл, карбоксисалкіл, алкіламіно, N-ариламіно, N-аралкіламіно, N-алкіл-N-аралкіламіно, N-алкіл-N-ариламіно, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, N-ариламіноалкіл, N-аралкіламіноалкіл, N-алкіл-N-аралкіламіноалкіл, N-алкіл-N-ариламіноалкіл, арилокси, аралкокси, арилтіо, аралкілтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, аміносальфоніл, алкіламіносальфоніл, N-ариламіносальфоніл, арилсульфоніл і N-алкіл-N-ариламіносальфоніл, R³ необов'язково заміщений у здатному до заміщення положенні з одним або більшою кількістю радикалів, вибраних з: алкіл, галоалкіл, ціано, карбоксил, алкоксикарбоніл, гідроксил, гідроксиалкіл, галоалкокси, аміно, алкіламіно, ариламіно, нітро, алкоксисалкіл, алкілсульфініл, гало, алкокси і алкілтіо;

і R⁴ вибраний з гідрид і гало.

Композиції винаходу особливо корисні для гідросолубільних солей, прекурсорів і солей прекурсорів селективних COX-2 інгібіторів, що мають формулу (V):



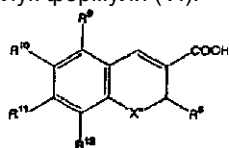
(V)

Де R⁵ - метил або аміногрупа, R⁶ водень або C₁₋₄ алкіл або алкокси група, X' є N або CR⁷, де R⁷ є водень або галоген, і Y і Z - незалежно вуглець або атоми азоту, що визначають суміжні атоми від п'яти до шести - членного кільця, що необов'язково заміщене в одній або більше позицій групами: оксо, гало, метил або галометил, або їх ізомерами або таутомерами. Переважні такі п'яти-шестичленні кільця - цикlopentanон, фуранон, метилпіразол, ізоксазол і піридинові кільця, заміщені в не більше, ніж одному положенні. Ілюстративно, композиції винаходу є прийнятними гідросолубільними солями, прекурсорами і солями прекурсорів целекоксибу, деракоксибу, валдекоксибу, рофеко-

кису, еторикоксибу, 2-(3, 5-дифторфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-циклопентен-1-ону і 2-(3,4-дифторфеніл)-4-(3-гідрокси-3-метил-1-бутокси)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-(2H)-піридазину, зокрема валдекоксибу. Особливо корисний прекурсор валдекоксибу для використання в композиціях винаходу - парекоксиб, більш особливо - його гідросолубільна сіль, наприклад парекоксиб-натрій.

Парекоксиб корисний у композиціях і способах винаходу може бути ілюстративно виготовлений способом, сформульованим у вищезгаданому цитованому [Патенті США 5,932,598].

Композиції винаходу також придатні для сполук формули (VI):



(VI)

Де X " є O, S або N-нижчий алкіл; R⁸ - нижчий галоалкіл; R⁹ - водень або галоген; R¹⁰ - водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси або галоалкокси, нижчий аралкілкарбоніл, нижчий діалкіламіносульфоніл, нижчий алкіламіносульфоніл, нижчий аралкіламіносульфоніл, нижчий гетероаралкіламіносульфоніл, або 5-або 6-членний азотмісткий гетероциклосульфоніл; і R¹¹ і R¹² - незалежно водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси або арил; і для їх фармацевтично прийнятних солей.

Особливо придатна сполука формули (VI) - (5)-6,8-дихлор-2-(трифторметил)-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота, особливо у формі її гідросолубільної солі, наприклад хлориду натрію. Ця сполука може бути виготовлена способом, описаним у вищезгаданому цитованому [патенті США 6,034,256].

Один або більше терапевтичних агентів, вибраних з цих вищевказаних розкритих в представленні у вигляді здатної до реконструкції порошкової композиції в загальній кількості від приблизно 30мас.% до приблизно 90мас.%, переважно від приблизно 40мас.% до приблизно 85мас.%, і більш переважно від приблизно 50мас.% до приблизно 80мас.%, від ваги композиції.

Буферний агент, що є присутнім у кількості від приблизно 5мас.% до приблизно 60мас.%, переважно від приблизно 10мас.% до приблизно 60мас.%, і більш переважно від приблизно 20мас.% до приблизно 50мас.%, є типово переважним екціпієнтним компонентом. В одному втіленні винаходу, порошкова композиція, здатна до відтворення складається по суті з терапевтичного і буферного агентів.

Буферний агент вибрано для забезпечення рН композиції при відтворенні у фізіологічно прийнятному об'ємі парентерально прийнятного рідкого розчинника, який (а) є парентерально прийнятним, (b) сумісний з терапевтичним агентом, що є повністю у розчині в рідкому розчиннику, і (c) забезпечує середовище, в якому терапевтичний агент демонструє прийнятну хімічну стабільність принаймні на приблизно одну годину після відтворення. Підходящі буферні агенти можуть бути ілюстративно вибрані з фосфатів натрію і калію,

цитратів натрію і калію, моно-, ди- і триетаноламінів, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіолу (триметаміну), і т.д. їх сумішей. Переважні буферні агенти - гідрофосфат натрію і калію, і триметамін. Особливо переважний буферний агент - гідрофосфат натрію, наприклад безводний гідрофосфат натрію, гептагідрат, додекагідрат, і т.д.

В одному втіленні, рН композиції при відтворенні - від приблизно 7 до приблизно 9, переважно від приблизно 7,5 до приблизно 8,5, наприклад приблизно 8. Якщо бажано, рН може бути відкоригований включенням у композицію на додаток до буферного агента, маленької кількості кислоти, наприклад фосфорної кислоти, та/або основи, наприклад гідроксиду натрію.

Інші екціпієнти, ніж буферний агент, якщо присутні, складають не більше, ніж приблизно 10%, переважно не більше, ніж приблизно 5% від ваги композиції перед відтворенням(реконституцією). Термін "екціпієнт" тут охоплює усі нетерапевтично активні компоненти композиції за виключенням води. В одному втіленні винаходу, ніякі інші екціпієнти, ніж буферний агент по суті не представлені.

Несподівано було знайдено, що важливо включити в композицію не більше, ніж приблизно 10мас.%, переважно не більше, ніж приблизно 5мас.%, і найбільш переважно по суті без компонентів, звичайно використовуваних як екціпієнти в відтворюваних перентеральних композиціях, інші, ніж буферні агенти. Зокрема, широко використовуваний як наповнювач маніт переважно виключений з композиції, або якщо він включений, то є присутнім у кількості не більше, ніж приблизно 10 мас.%, переважно не більше, ніж приблизно 5мас.%. Відповідно до представленого винаходу, покладається, що, мінімізуючи кількість, або виключаючи зовсім такі екціпієнти, особливо маніт, як компоненти композиції, прийнятна хімічна стабільність терапевтичного агента може бути гарантована.

Довільно, один або більше консервантів може бути включеним у композицію до приблизно 0,5мас.%. Прийнятні ілюстративні консерванти включають метилпарабен, пропілпарабен, фенол і бензиловий спирт.

Відтворюваний порошок композиції винаходу переважно містить менше, ніж приблизно 5%, більш переважно менше, ніж приблизно 2%, і найбільш переважно менше, ніж приблизно 1%, від ваги води. Типово вологовміст складає приблизно від 0.5мас.% до приблизно 1мас.%. Особливо важливо зберегти кількість води до такого низького рівня, при якому терапевтичний агент має тенденцію розкладатись або конвертуватись до менш солубільної форми в присутності води. Порошкові композиції винаходу показують прийнятну хімічну стабільність терапевтичного агента принаймні приблизно 30 днів, переважно принаймні приблизно 6 місяців, найбільш переважно принаймні приблизно 2 роки, коли зберігаються при кімнатній температурі (приблизно 20-25°C) у герметичному флаконі.

"Прийнятна хімічна стабільність" тут означає, що композицію, після визначеного періоду часу (наприклад, приблизно 30 днів, приблизно 6 місяців або приблизно 2 роки), піддають стандартному тесту на хімічну чистоту терапевтичного агента,

наприклад, як того вимагають уповноважені органи. Приклад такого іспиту - "загальної кількості 5%, 1% індивідуальної домішки", відповідно з яким препарат повинен містити не більше, ніж 5% загальних домішок, і не більше, ніж 1% будь-якої конкретної домішки.

Коли терапевтичний агент є парекоксибом, наприклад у формі натрію парекоксибу, часткове перетворення до валдекоксибу може відбуватися в композиції протягом часу. Як валдекоксиб є самостійним терапевтично активним селективним COX-2 інгібітором (терапевтична ефективність парекоксибу залежить від конверсії в організмі до валдекоксибу), таке перетворення не приводить до втрати терапевтичного ефекту.

Однак, як валдекоксиб має надзвичайно низьку гідросолюбільність, бажано мінімізувати таке перетворення перед відтворенням, так, щоб повне розчинення терапевтичного агента було гарантовано. Присутність частинок, як результат присутності істотних кількостей валдекоксибу, взагалі небажана в розчині, призначеному для парентерального введення. Несподівано знайдено, що конверсія парекоксибу до валдекоксибу у відтворюваній порошковій композиції, може бути дуже зменшена шляхом редукування або, переважно, видаленням з композиції наповнювачів типу маніту.

Це ілюстровано в нижченаведених Прикладах 1 і 2. Композиції винаходу, маючи не більше, ніж 10мас.% експікентів інших, ніж буферні агенти, показують дуже високий ступінь хімічної стабільності парекоксибу, як показано в Прикладі 1, приймаючи до уваги, що композиції, які мають вищі рівні експікентів, інших, ніж буферні агенти показують більший ступінь перетворення парекоксибу до валдекоксибу, як показано в Прикладі 2.

Композиція ін'єкційного розчину виготовляється, відтворюючи порошкову композицію в парентерально прийнятному розчиннику, переважно водному, є подальшим втіленням існуючого винаходу. У такій композиції терапевтичний агент може обмежити хімічну стабільність, в цьому випадку бажано відтворити композицію в межах короткого періоду часу, наприклад у межах приблизно однієї години перед введенням. В інших випадках терапевтичний агент може показувати відносно високий ступінь хімічної стабільності в розчині, і в таких випадках не є критичним вводити в межах короткого періоду часу після відтворення.

Коли терапевтичний агент - парекоксиб, наприклад у формі натрію парекоксибу, часткове перетворення до високо нерозчинного валдекоксибу, може відбуватися у водному розчині протягом часу, приводячи до утворення твердих макрочасток. Як позначено вище, присутність твердих макрочасток узагалі небажана в ін'єкційних композиціях; таким чином, в окремому випадку композицій парекоксибу, ін'єкційні розчини переважно призначаються в межах короткого періоду часу, наприклад у межах приблизно однієї години після відтворення.

Швидкість перетворення парекоксибу до валдекоксибу у водному середовищі може бути дуже скорочена, підтримуючи рН середовища приблизно 7 або вище.

Крім того, на гідросолюбільність самого парекоксибу натрію сильно впливає рН.

Наприклад, рівноважна солюбільність при 20°C підвищується від 1,0мг/мл при рН від 7,3 до 18мг/мл при рН7,8 і до 220мг/мл при рН8,2. Перенасичені розчини парекоксибу натрію можуть також бути виготовлені при більш високих концентраціях. Переважний діапазон рН, що забезпечує фізіологічну переносимість, гарну короткострокову хімічну стабільність і гарну солюбільність натрію парекоксибу - від приблизно 7,5 до приблизно 8,5, більш переважно від приблизно 7,8 до приблизно 8,2, наприклад приблизно 8,0.

Будь-який відомий парентерально прийнятний рідкий розчинник може використовуватися, щоб відтворити порошкову композицію винаходу. Вода для ін'єкції може бути прийнятною, але буде взагалі забезпечувати гіпотонічний розчин. Відповідно, взагалі віддається перевага використанню водної рідини, що містить розчинену речовину типу декстрази або хлориду натрію.

Ілюстративно, введення 0.9% хлориду натрію USP, введення 0,9% USP бактеріостатичного хлориду натрію, 5% декстрази USP, і введення 5% декстрази і 0.45% хлориду натрію USP є прийнятним. Ін'єкційне введення лактатного розчину Рингера USP менш прийнятне, принаймні, коли терапевтичний агент - парекоксиб натрій через тенденцію утворення кристалів.

Прийнятний об'єм рідкого розчинника для відтворення залежить від віку і ваги тіла суб'єкта, солюбільності і кількості дозування терапевтичного агента й інших факторів, але - взагалі від приблизно 0,25мл до приблизно 5мл, переважно від приблизно 0,5мл до приблизно 2мл. Наприклад, у випадку парекоксибу натрію, доза 20мг може бути взагалі звичайно відтворюватися в приблизно 1мл будь-якого з вищезгаданих рідких розчинників, у той час як для дози 40мг об'єм 2мл рідкого розчинника є взагалі прийнятним.

Порошкова композиція винаходу переважно має достатню пористість, що дозволяє швидкому розчиненню терапевтичного агента при відтворенні в рідкому розчиннику. Високий ступінь пористості є доступним при використанні процесу виготовлення порошку як описано нижче. Такий процес - подальше втілення даного винаходу й описаний тут із специфічним посиланням на парекоксиб-натрій і гептагідрат дигідрофосфату натрію; однак, буде зрозуміло, що процес може бути легко пристосований щодо інших терапевтичних агентів або інших буферних агентів відповідно до винаходу.

У цьому процесі, парекоксиб-натрій і гептагідрат фосфорнокислого натрію як буферний агент розчинено у воді, щоб утворити водний розчин. Переважно вода для ін'єкції використовується як розчинник. Парекоксиб-натрій і буферний агент присутні в розчині в концентраціях відносно кожного сумісного з бажаними відносними концентраціями цих компонентів у кінцевій композиції. Абсолютні концентрації цих компонентів не критичні; однак, в інтересі ефективності процесу взагалі переважно, щоб концентрація парекоксибу натрію була настільки ж високою, щоб можливо виготовити без ризику перевищення межі солюбільності. Інші інгредієнти композиції можуть бути додані на

цій стадії, якщо бажано. Порядок додавання не критичний, але дуже переважно додавати парексид-натрій останнім, щоб гарантувати швидке і повне розчинення.

Розчин необов'язково але переважно стерилізують, наприклад, пропускаючи через один або більше фільтрів і потім відмірюють в один або більшу кількість флаконів.

Кожний флакон одержує обмірюваний об'єм розчину, що має бажану кількість одиничної дози парексиду натрію. Пробки мають отвори, що дозволяють відбуватись сублімації.

Переважно флакони і пробки є стерильними, і наповнення проводиться при асептичних умовах.

Закупорені флакони потім поміщують в ліофілізаційний відсік і вміст ліофілізують переважно в трифазному циклі.

У першій фазі ліофілізації, розчин у кожному флаконі заморожують до температури нижче температури склування розчину. Для композицій винаходу, що включають парексид-натрій і дигідрофосфат натрію, температура склування приблизно 20°C. Температура склування може бути обмірювана будь-яким способом, відомим в даній галузі, наприклад, ліофілізаційною мікроскопією або виміром електричного опору. Прийнятна температура для цієї фази заморожування типово від приблизно -30°C до приблизно -60°C, наприклад, від приблизно -40°C до приблизно -50°C. Температуру поступово знижують від кімнатної до бажаної температури заморожування, типово протягом від приблизно 1 до приблизно 5 годин, більш переважно від приблизно 2 до приблизно 4 годин. Потім температуру підтримують при температурі замерзання, типово терміном від приблизно 0,5 до приблизно 24 годин, більш переважно від приблизно 0,75 до приблизно 3 годин.

У фазі ліофілізаційного процесу температуру спочатку знизили від кімнатної температури до приблизно -20°C досить швидко, наприклад, протягом приблизно від 0,25 до приблизно 1 години, більш переважно від приблизно 0,5 до приблизно 0,75 годин.

Потім температуру знижували більш поступово від приблизно -20°C до приблизно -30°C, наприклад, протягом від приблизно 1 до приблизно 4 годин, більш переважно від приблизно 1,5 до приблизно 3 годин.

Не обмежуючись теорією, вважається, що це поступове зниження температури гарантує, що розчин цілком замерзає. Температуру потім знижують досить швидко від приблизно -30°C до кінцевої температури замерзання, переважно до приблизно -40°C, наприклад за період від приблизно 0,1 до приблизно 1 година, більш переважно від приблизно 0,25 до приблизно 0,5 години. Було знайдено, що поетапне заморожування, як описано вище, має тенденцію щодо забезпечення кінцевого ліофілізованого продукту у твердому стані без розколювання.

У другій фазі ліофілізаційного циклу, ліофільна сушка здійснюється створенням вакууму у ліофілізаційному відсіку. Ця фаза описана тут як фаза "первинної сушки". Вакуум від приблизно 25 до приблизно 500 $\mu\text{m Hg}$ (приблизно від 25 до приблизно 500 millitorr), переважно від приблизно 50 до

приблизно 300 $\mu\text{m Hg}$, є взагалі прийнятним.

Протягом фази первинної сушки, температуру поступово збільшують, необов'язково на стадіях, відділених періодами, коли температура підтримується постійною. Переважно вакуум підтримується прокачуванням азоту. Льодяний сублімат з замороженого розчину, протягом цієї фази, утворює частково висушену кірку.

У фазі первинної сушки переважного процесу ліофілізації, температуру спочатку збільшують від температури замерзання, наприклад, приблизно -40°C, до приблизно 0°C протягом від приблизно 1 до приблизно 5 годин, переважно від приблизно 2 до приблизно 4 годин, і потім підтримують при приблизно 0°C протягом тривалого періоду, наприклад від приблизно 6 до приблизно 12 годин, переважно від приблизно 8 до приблизно 10 годин. Переважно використовується протягом фази первинної сушки вакуум від приблизно 150 до приблизно 300 $\mu\text{m Hg}$.

У третій фазі ліофілізаційного циклу, висушування закінчують під вакуумом.

Ця фаза описана тут як "вторинне висушування". Знову з вакуумом від приблизно 25 до приблизно 500 $\mu\text{m Hg}$, переважно від приблизно 50 до приблизно 300 $\mu\text{m Hg}$, переважно підтримуваним прокачуванням азоту. Температуру збільшують протягом фази вторинного висушування, переважно до рівня вище кімнатної температури, наприклад приблизно 40°C, видаляють залишки вологи, і забезпечують вологовміст в порошку менше, ніж приблизно 5 мас.%, переважно менше, ніж приблизно 2 мас.%, більш переважно менше, ніж приблизно 1 мас.%.

У фазі вторинного висушування ліофілізаційного процесу, температуру спочатку збільшували від приблизно 0°C до приблизно 40°C протягом приблизно від 1 до приблизно 4 годин, переважно від приблизно 1,5 до приблизно 3 годин, і потім підтримували при приблизно 40°C від приблизно 3 до приблизно 12 годин, переважно від приблизно 4 до приблизно 8 годин. Переважно використовується вакуум від приблизно 150 до приблизно 300 $\mu\text{m Hg}$ протягом фази вторинного висушування.

Довільно, протягом останньої частини фази вторинного висушування, у той час як температуру підтримували при приблизно 40°C, вакуум знижували до приблизно 25 до приблизно 75 $\mu\text{m Hg}$.

Повний цикл ліофілізації складає звичайно від приблизно 18 до приблизно 36 годин. Продовження часу виробничого циклу взагалі не шкідливо щодо якості готового виробу, але збільшує вартість процесу. Краща комбінація якості продукції й економічності процесу може бути знайдена рутинним тестуванням на основі інформації, представленій тут, і може варіюватись в залежності від декількох факторів, включаючи специфічність використовуваного устаткування для ліофілізації, окремо взятої композиції і концентрації компонентів у розчині, що має бути ліофілізованим, терапевтичного агента і буферного агента і т.д. Взагалі, однак, час виробничого циклу від приблизно від 18 до приблизно 24 годин буде прийнятним.

У випадку композицій парексиду натрію, що мають дигідрофосфат натрію як буферний агент,

було знайдено, що скорочений час виробничого циклу істотно нижче приблизно 18 годин, наприклад до 16,5 годин, веде до збільшеної інцидентності руйнування готового виробу, що у свою чергу не сприяє бажаному швидкому розчиненню при відтворенні.

На завершенні ліофілізаційного циклу звільняються від вакууму і температуру повертають до кімнатної. Флакони закупорюють і герметизують, щоб запобігти реабсорбції вологи з атмосфери й підтримувати стерильність.

Продукт виробництва включає герметичний флакон, переважно скляний, що містить порошкову композицію у кількості одиначної дози і в стерильному стані, є подальшим втіленням існуючого винаходу. У специфічному втіленні, такий виріб забезпечується, виготовленням за процесом, як описано вище. Флакон переважно має місткість, достатню, щоб дозволити відтворення композиції *in situ*. Взагалі місткість приблизно 1-10мл, переважно від приблизно 2мл до приблизно 5мл знайдена прийнятною.

Термін "флакон" використовується тут, щоб позначити будь-який маленький контейнер, герметично закритий, що є прийнятним для упакування одиначної дози порошку, здатного до відтворення переважно в стерильному стані. Буде зрозумілим, що еквівалентні форми упакування, типу ампули, шприца одноразового застосування і картриджу шприца, охоплені втіленням винаходу.

Довільно флакон може включати два відділення (компарменти), один, щоб містити порошок і один, щоб містити рідкий розчинник у кількості, достатній для розчинення порошку. У такому флаконі ці два відділення зв'язані апертурою, де пробка може бути зайнята, щоб запобігти контакту порошку і рідкого розчинника, поки флакон не готовий до вживання. При використанні, рідина принесена в контакт із порошком роз'єднанням або пункцією пробки будь-якими підходящими засобами, наприклад пристроєм типу плунжера, що приводиться в дію тиском або голкою через пробку. Приклади таких мультикомпарментних флаконів включають касету з подвійним відсіком для шприца і флакони з подвійним відсіком типу доступного під торговельною маркою Act-0-Vial Корпорації Pharmacia.

Кількість одиначної дози порошкової композиції винаходу, що прийнятна для виготовлення або розміщення у флаконі, щоб утворити продукт, є кількістю, що включає достатньо терапевтичного агента, щоб забезпечити терапевтичний ефект при парентеральному введенні суб'єкту з СОХ-2 опосередкованим станом або розладом. Наприклад, у випадку композиції пареоксибу натрію, прийнятна кількість одиначної дози взагалі складає від приблизно 1мг до приблизно 200мг, переважно від приблизно 5мг до приблизно 120мг, і більш переважно від приблизно 10мг до приблизно 100мг, наприклад приблизно 20мг, приблизно 40мг або приблизно 80мг пареоксибу. Коли терапевтичний агент - інший, ніж пареоксид, прийнятна кількість одиначної дози є терапевтично еквівалентною пареоксибу у діапазонах дозування, позначених вище.

Композиції винаходу корисні в лікуванні і запо-

біганні багатьох розладів, опосередкованих СОХ-2, включають, але не обмежуються розладами, що характеризуються запаленням, болем або лихоманкою. Такі композиції особливо корисні як протизапальні агенти, при лікуванні артриту, з додатковою перевагою наявності суттєво менших шкідливих побічних ефектів, ніж композиції звичайних НПЗЗ, які не мають селективності щодо СОХ-2 і СОХ-1. Зокрема композиції винаходу мають зменшену потенційну токсичність і подразнення на шлунково-кишковий тракт, включаючи ультроерогенність верхніх відділів шлунково-кишкового тракту і кровотечу у порівнянні з композиціями звичайного НПЗЗ. Таким чином композиції винаходу особливо корисні як альтернатива звичайним НПЗЗ, у випадках протипоказань до НПЗЗ, наприклад пацієнти з пептичними виразками, гастритом, ентеритом, неспецифічним виразковим колітом, дивертикулітом або з анамнезом рекурентних шлунково-кишкових ушкоджень; шлунково-кишкова кровотеча, розлади коагуляції включно анемію типу гіпопротромбінемії, гемофільї або інш.; ниркові захворювання; пацієнти перед хірургічним втручанням або пацієнти, що приймають антикоагулянти.

Розглянуті композиції корисні для лікування різних груп артритів, які включають, але не обмежуються ревматоїдним артритом, спондилоартропатією, подагричним артритом, остеоартритом, системним еритематозним вовчаком і ювенільним артритом.

Такі композиції корисні в лікуванні наступних хвороб: астма, бронхіт, менструальні спазми, передчасні пологи, тендиніт, бурсит, алергічний неврит, цитомегаловірусна інфекція, апоптоз, включно Віл-індукований апоптоз, люмбаго, хвороби печінки, включно гепатит, дерматопатологія типу псоріазу, екземи, акне, опіків, дерматиту й пошкодження внаслідок ультрафіолетового випромінювання, включаючи сонячні опіки і післяопераційне запалення включаючи запалення після офтальмологічного хірургічного втручання, такого як з приводу катаракти або рефракції.

Такі композиції корисні для лікування шлунково-кишкових розладів типу запальної хвороби кишечника, хвороби Крона, гастриту, синдрому подразненого кишечника і неспецифічного виразкового коліту.

Такі композиції корисні при лікуванні запалення при таких хворобах як головний біль, мігрень, нодозний периартеріт, тиреоїдит, апластична анемія, хвороба Ходжкіна, склеродом, ревматична лихоманка, тип I діабету, нервово-м'язова хвороба, включаючи міастенію *gravis*, захворювання білої речовини, включаючи розсіяний склероз, саркоїдоз, нефротичний синдром, синдром Бехсета, поліоміозит, гінгівіт, нефрит, підвищена чутливість, набряк, що зустрічається після пошкодження, включаючи набряк мозку, ішемія міокарду і т.п..

Такі композиції корисні в лікуванні офтальмологічних розладів, включаючи без обмеження запальні розлади, такі як ендодотальміт, епісклерит, ретиніт, іридит, цикліт, хориоїдит, кератит, кон'юнктивіт і блефарит, запальні розлади більше, ніж однієї камери ока, ретинохориїдит, іридоцикліт, іридоциклохориїдит (також відомий як увеїт), кера-

токоньюнктивіт, блефарокон'юнктивіт, і т.д., інші СОХ-2 опосередковані ретинопатії, у тому числі діабетична ретинопатія, очна фотофобія, гостра травма будь-якої тканини ока, включаючи післяопераційну травму, наприклад, після катаракти або трансплантації рогівки; післяопераційне очне запалення, інтраопераційний міоз, відторгнення рогівкового трансплантата, очна, наприклад ретинальна неоваскуляризація після пошкодження або інфекції, макулярна дегенерація, кистозний набряк жовтої плями; ретролентальна фіброплазія, неоваскулярна глаукома, і очний біль.

Такі композиції корисні у лікуванні легеневого запалення, такого як пов'язаного з вірусними інфекціями і кистозний фіброз, і при резорбції кісткової тканини, наприклад, пов'язаної з остеопорозом.

Такі композиції корисні у лікуванні деяких розладів центральної нервової системи, таких як кортикальні деменції, включаючи хворобу Альцгеймера, нейродегенерацію, і пошкодження центральної нервової системи, внаслідок інсульту, ішемії і травми. Термін "лікування" в даному контексті включає часткове або повне інгібування деменції, включаючи хворобу Альцгеймера, васкулярну деменцію, мультиінфарктну деменцію, пресенільну деменцію, алкогольну деменцію і синильну деменцію.

Такі композиції корисні в лікуванні алергічного риніту, респіраторного дистрес-синдрому, ендотоксичного шоку і захворювань печінки.

Такі композиції корисні в лікуванні болю, включаючи, але не обмежуючись післяопераційним болем, зубним болем, м'язовим болем, і болем, пов'язаним з раком. Наприклад, такі композиції корисні для полегшення болю, лихоманки і запалення при різних станах, включаючи ревматичну лихоманку, грип і інші вірусні інфекції, включаючи нежить, поперековий і шийний біль, дисменорею, головний біль, зубний біль, розтягнення і вивихи, міозит, невралгію, синовіт, артрит, включаючи ревматоїдний артрит, дегенеративні захворювання суглобів (остеоартрит), подагру і анкілозуючий спондиліт, бурсит, опіки, і травму після хірургічних і зубних процедур.

Такі композиції корисні в лікуванні і запобіганні пов'язаних з запаленням серцево-судинних розладів, включаючи судинні захворювання, захворювання коронарної артерії, аневризму, відторгнення судин, артеріосклероз, атеросклероз, включаючи кардіальний атеросклероз трансплантата, інфаркт міокарду, емболію, інсульт, тромбоз, включаючи венозний тромбоз, стенокардію, включаючи нестабільну стенокардію, запалення коронарної бляшки, бактеріально-індуковане запалення, включаючи запалення, індуковане хламідіями, вірус-індуковане запалення, і запалення, пов'язане з хірургічними процедурами типу судинної трансплантації, включаючи шунтування коронарної артерії, процедури ревааскуляризації, включаючи пластичну операцію на судинах, розміщення стента, ендартеректомію або інші інвазивні процедури на артеріях, венах і капілярах.

Такі композиції корисні в лікуванні ангіогенезу пов'язаних розладів у суб'єкта, наприклад в інгібуванні ангіогенезу пухлини. Такі композиції корисні в лікуванні неоплазій, включаючи метастазуван-

ня," офтальмології у випадках відторгнення рогівкового трансплантату, очної неоваскуляризації, ретинальної неоваскуляризації, включаючи неоваскуляризацію після ушкодження або інфекції, діабетичної ретинопатії, макулярної дегенерації, ретролентальної фіброплазії і неоваскулярної глаукоми; виразкової хвороби типу шлункової виразки; патологічні але не злоякісні стани типу гемангіом, включаючи інфантильні гемангіоми, ангіофіброма носоглотки і аваскулярний некроз кістки; і розлади жіночої репродуктивної системи типу ендометріозу.

Такі композиції корисні в запобіганні й лікуванні доброякісних і злоякісних пухлин і неоплазій, включаючи рак, такий як колоректальний рак, рак мозку, рак кістки, епітеліальна карцинома, така як базально-клітинна карцинома, аденокарцинома, рак шлунково-кишкового тракту, такий як рак губи, рак ротової порожнини, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак шлунка, рак ободової кишки, рак печінки, рак сечового міхура, рак підшлункової залози, рак яєчника, цервікальний рак, рак легенів, раку молочних залоз, рак шкіри, такий як сквамозно-клітинний або базально-клітинний рак, рак простати, карцинома нирок і інші. Неоплазії, для яких розглянуті композиції особливо корисні щодо шлунково-кишкового раку, стравоходу Барретта, раку печінки, раку сечового міхура, раку підшлункової залози, раку яєчника, раку простати, цервікального раку, раку легенів, раку молочних залоз і раку шкіри. Такі композиції можуть також використовуватися для лікування фіброзу, що мають місце при променевій терапії. Такі композиції можуть використовуватися для лікування суб'єктів, що мають аденоматозні поліпи, включаючи сімейний аденоматозний поліпоз (FAP). Додатково, такі композиції можуть використовуватися для профілактики розвитку поліпів у суб'єктів, що мають ризик FAP.

Такі композиції інгібують простаноїд-індуковане скорочення гладкого м'яза шляхом інгібування синтезу контрактильних простаноїдів, отже, можуть використовуватися в лікуванні дисменореї, передчасних пологів, астми і еозинофіл-пов'язаних розладів. Вони також можуть використовуватися для зменшення втрати кісткової маси, особливо у жінок в пост менопаузі (і.е., лікування остеопорозу) і для лікування глаукоми.

Переважає використання композиції винаходу - для лікування ревматоїдного артриту й остеоартриту, для регулювання болю взагалі (особливо біль після операції на ротовій порожнині, біль після загально-хірургічної операції, біль після ортопедичної операції, і гострий остеоартрит), для лікування хвороби Альцгеймера і для хемопревентивного лікування раку ободової кишки.

Крім того, корисні для лікування людей, композиції винаходу корисні для ветеринарного лікування тварин, екзотичних тварин, свійських тварин і т.п., особливо ссавців. Більш особливо, композиції винаходу корисні для лікування СОХ-2 опосередкованих розладів у коней, собак і котів.

Даний винахід надалі спрямований до способу лікування стану або розладу, коли лікування СОХ-2 інгібіторами показане, спосіб включає парентеральне введення відтвореної композиції винаходу

суб'єкту, який має потребу в цьому. Режим дозування для профілактики, полегшення, покращання стану або розладу переважно складає один раз у день або два рази в день, але може змінюватися відповідно до різноманітних факторів.

Вони включають тип, вік, вагу, стать, дієту і медичний стан суб'єкта і характер, серйозність розладу. Таким чином, режим дозування, фактично використовуваний, може широко варіюватись і тому може відхилятися від переважних режимів дозування, сформульованих вище.

Початкове лікування може починатися з дозового режиму, як позначено вище. Лікування взагалі продовжується в міру необхідності протягом від декількох тижнів до декількох місяців або років, поки стан або розлад контролюється або нівелюється. Суб'єктів, яких піддали лікуванню відтвореною композицією винаходу, можуть звичайно контролюватися кожним із способів, відомих у даній галузі, щоб визначити ефективність терапії. Безперервний аналіз даних від такого моніторингу дозволяє модифікувати режим лікування протягом терапії так, щоб оптимально ефективні дози призначались в будь-який момент вчасно і так, щоб тривалість лікування могла бути визначена. Таким чином, режим лікування і графік дозування можуть раціонально змінюватися протягом терапії так, щоб призначалась найнижча кількість композиції, що показує задовільну ефективність, і так, щоб введення було продовжено до тих пір, поки необхідне успішне лікування стану або розладу.

Термін "парентеральне введення" тут охоплює ін'єкційне введення або інфузію композиції в або через шкіру суб'єкта, і включає внутрішкірний, підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, інтрамедулярний, інтраартикулярний, інтрасиновіальний, інтраспінальний, інтратекальний і інтракардіальний шляхи введення. Будь-який відомий пристрій, корисний для парентеральної ін'єкції або інфузії ліків може використовуватися для здійснення такого введення.

Було знайдено, що парексиксид, коли призначається людині парентерально, швидко і цілком конвертується до валдекоксибу. Тому є несподіваним, що навіть, коли бажаний швидкий початок терапевтичного ефекту, терапевтично ефективна доза парексиксибу, наприклад у формі парексиксибу натрію, є рівною(еквівалентною) терапевтично ефективній дозі валдекоксибу, введеного перорально. Термін "еквівалентний" у цьому контексті означає еквівалентний у молярній кількості або в абсолютній (тобто по масі).

Базуючись на молекулярних масах, повна конверсія 1мг парексиксибу, надає приблизно 0,85мг валдекоксибу. Для практичних цілей, не буде великою помилкою вважати 1мг парексиксибу еквівалентним 1мг валдекоксибу.

Таким чином, відповідно до втілення існуючого винаходу, спосіб забезпечує лікування COX-2 опосередкованого розладу у людини, який включає парентеральне введення парексиксибу або його солі суб'єкту при дозі парексиксибу, еквівалентній терапевтично ефективній дозі валдекоксибу. Переважно, парексиксид або його сіль, наприклад хлорид натрію, призначаються в щоденній кількості дозування від приблизно 1мг до приблизно

200мг. Більш переважні денні кількості дозування парексиксибу - від приблизно 5мг до приблизно 120мг, більш переважно від приблизно 10мг до приблизно 100мг, наприклад від приблизно 20мг до приблизно 40мг або приблизно 80мг.

У випадку, ілюстрованому на Фіг., несподівано знайдено, що настільки швидка і повна конверсія парексиксибу до валдекоксибу при перентеральному, наприклад внутрішньовенному введенні парексиксибу людині забезпечується суттєво більш ранній пік концентрації валдекоксибу у плазми крові, ніж при пероральному прийомі валдекоксибу безпосередньо в еквівалентній дозі у формі швидкого вивільнення.

В подальшому втіленні винаходу, продукт забезпечується герметичним флаконом, переважно скляним, містить стерильну композицію, що доставляється парентерально, яка включає парексиксид, або його сіль у кількості, еквівалентній терапевтично ефективній дозі валдекоксибу. Переважна кількість дозування парексиксибу - від приблизно 1мг до приблизно 200мг, більш переважно від приблизно 5мг до приблизно 120мг, і найбільше переважно відприблизно 10мг до приблизно 100мг, наприклад приблизно 20мг, приблизно 40мг або приблизно 80мг. Переважно парексиксид є присутнім як парексиксид-натрій. Необов'язково флакон є мультикомпаратментним, як описано вище.

Терапевтичні способи існуючого винаходу далі включають лікувальні комбінації парексиксибу або композиції винаходу з одним або більше ліків, вибраних з опіоїдних або інших аналгетиків, включно наркотичні аналгетики, антагоністи Ми рецептора, антагоністи Каппа рецепторів, не-наркотичні аналгетики, інгібітори захвату моноамінів, регулятори аденозину, каннабіоїдні похідні, антагоністи субстанції Р, антагоністи рецепторів нейрокінін -1 і блокатори натрієвого каналу, серед інших. Переважні лікувальні комбінації включають використання композиції винаходу з одним або більшою кількістю композицій, вибраних з наступних: ацеклофенак, ацетаметацін, е-ацетамідокапронова кислота ацетамінофен, ацетаміносалол, ацетанілід, ацетилсаліцилова кислота, S-аденозилметионін, алклофенак, алфентаніл, аліпродин, алмініпрофен, алоксиприн, алфепродин, алюмінію біс(ацетилсаліцилат), амфенак, амінохлортеносазин, 3-аміно-4-гідроксимаєляна кислота, 2-аміно-4-піколін, амінопропілон, амінопірин, аміксетрин, саліцилат амонію, ампроксикам, амтолметин гуацил, анілеридин, антипін, антипінину саліцилат, антрафенін, апазон, бендазак, бенорилат, беноксaproфен, бензпінерилон, бензидамін, бензилморфін, бермопрофен, безитрамід, α-бісобоол, бромфенак, п-бромацетанілід, ацетат 5-бромсаліцилової кислоти, бромосалігенін, буцетин, буклоксова кислота, буколом, буфексамак, бумадизон, бупренорфін, бутацетин, бутибуфен, бутрофанол, кальцію ацетил саліцилат, карбамазепін, карбіфен, карпрофен, карсалам, хлорбутанол, хлортеносазин, саліцилат холіну, цинхофен, цинметацин, цирамадол, кліданак, клотетацин, клонітазен, клониксин, клопірак, клоа, кодеїн, кодеїну метилбромід, кодеїну фосфат, кодеїну сульфат, кропропамід, кротетамід, дезоморфін, дексокадрол, декстроморамід, дезоцин, діампромід, дик-

лофенак натрій, дифенамізол, дифенлірамід, дифлунизал, дигідрокодеїн, дигідрокодеїнону енольний ацетат, дигідроморфін, дигідроксиалюміній, ацетилсаліцилат, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діксафетил бутират, дипипанон, дипроцетил, дипірон, дитазол, дроксикам, еморфазон, енфенамова кислота, епіризол, ептазоцин, етерсалат, етензамід, етогептазин, етоксазен, етилметилтіамбутен, етиломорфін, етодолак, етофенамат, етонітазен, евгенол, фелбінак, фенбуфен, фенклозова кислота, фендосал, фенопрофен, фентаніл, фентіазак, фепрадиол, фепразон, флоктафенин, флуфенамова кислота, флуноксипрофен, флуорезон, флупіртин, флупроквасон, флупіпрофен, фосфосал, гентизинова кислота, глафенін, глюкаметацін, глікольсалицилат, гвайзулен, гідрокодон, гідроморфон, гідроксипетидин, ібуфенак, ібупрофен, ібупроксам, салицилат імідазолу, індометадон, індопрофен, ізофезолак, ізоладол, ізометадон, ізоніксин, ізоксепак, ізоксикам, кетобемідон, кетопрофен, кеторолак, п-лактофенегид, лефетамін, леворфанол, лофентаніл, лоназолак, лорноксикам, локсопрофен, лізину ацетилсаліцилат, магнію ацетилсаліцилат, меклофенамова кислота, мефенамова кислота, меперидин, мептазиол, мезаламін, метазоцин, метадонон, метрохлорид, метотримепразин, метиизинова кислота, метофолін, метопон, мофебутазон, мофезолак, моразон, морфін, морфіну гідрохлорид, морфіну сульфат, морфоліну саліцилат, мірофін, набуметон, налбуфін, 1-нафтил саліцилат, напроксен, нарцеїн, нефопам, нікоморфін, ніфеназон, ніфлумова кислота, німесулід, 5'-нітро-2'-пропоксиацетанілід, норлеворфанол, норметадон, норморфін, норпіранон, олсалазин, опій, оксацелрол, оксаметацін, оксапрозин, оксикодон, оксиморфон, оксифенбутазон, лалаверет, паранілін, парсалмід, лентазоцин, перизоксал, фенацетин, фенадоксон, феназоцин, феназопіридину гідрохлорид, фенокол, фенотеридин, фенотіпазон, фенілацетилсаліцилат, фенілбутазон, фенілсаліцилат, фенірамідол, пікетопрофен, пімінодин, піпібутон, піперилон, піпрофен, піразолак, піритрамід, піроксикам, пранопрофен, проглюметацин, прогептазин, промедол, пропацетамол, пропірам, пропоксифен, пропіфеназон, проквасон, протизинова кислота, раміфеназон, реміфентаніл, римазолій метилсульфат, салаацетамід, саліцин, саліциламід, саліциламід о-оцтової кислоти, саліцилсірчаста кислота, салсалт, салверин, симетрид, саліцилат натрію, силденафіл, сульфасалазин, суліндак, супероксиддисмутаза, супрофен, суксифубон, талніфлумат, тенідап, теноксикам, терофенамат, тетрандрин, тіазолінбутазон, тіапрофенова кислота, тіарамід, тілідін, тініоридин, толфенамова кислота, толметин, трамадол, тропезин, вимінол, ксенбуцин, ксимопрофен, залтопрофен і зомепірак [див. Індекс Merck, 12-е Видання, Терапевтична Категорія і Біологічна активність, ред. S. Budavari (1996), pp. Ther-2 до Ther-3 і Ther-12 (Аналгетики(стоматологічні), Аналгетики (Наркотики), Аналгетики (Не-наркотики), Протизапальні (Нестероїдні)].

Особливо переважні лікувальні комбінації включають використання парексиксиду або композиції винаходу з опіоїдною сполукою, більш пере-

важно, коли опіоїдом є кодеїн, меперидин, морфін або їх похідні.

Препарат, використовуваний у лікувальній комбінації з парексиксом або композицією винаходу може призначатись будь-яким шляхом, включно парентеральний, пероральний, місцевий і т.д.

Приклади

Наступні приклади ілюструють аспекти існуючого винаходу, але не повинні розглядатись як обмеження.

Приклад 1

Відтворювані порошкові композиції, позначені тут як композиції A-D, були виготовлені як описано нижче, містять відповідно 5, 10, 20 і 40мг парексиксиду у формі парексиксиду натрію.

Спочатку, розчини для ліофілізації були виготовлені з композицій як показано в Таблиці 1.

Розчини A-D для ліофілізації відповідають композиціям A-D відповідно.

Таблиця 1

Композиція Розчинів A-D для ліофілізації

Інгредієнт	A	B	C	D
Парексиксид-натрій (мг)	5,30	10,59	21,18	42,36
Гептагідрат дигідрофосфату натрію (мг)	0,67	1,34	2,68	5,36
Фосфорна кислота, Ш	При необхідності для регулювання pH			
Гідроксид натрію, 1N				
Вода для ін'єкцій (мл)	1	1	1	2

При приготуванні кожного з вищезгаданих розчинів для ліофілізації, гептагідрат дигідрофосфату натрію був розчинений у прийнятному об'ємі води для ін'єкції, і pH кінцевого розчину був відкоректований до 8,1 використовуючи 1M фосфорної кислоти. Парексиксид-натрій був розчинений у цьому розчині. PH був перевірений і пристосований у разі потреби 1M фосфорної кислоти або 1N гідроксидом натрію й об'єм був відкоректований до цілового об'єму додаванням води, щоб утворився розчин для ліофілізації. Об'єм кожного підготовленого розчину був достатній для виготовлення кількох однодозових композицій (1мл або 2мл розчини на одну дозу як зазначено в Таблиці 1).

Розчин для ліофілізації пропускали через два 0,2µm Durapore фільтри для стерилізації і 1-м мл або 2-ма мл розчину асептично наповнили 2мл або 5мл, Тип I, апірогенні, чисті скляні флакони відповідно. Наповнення обмірювали по вазі. Середня щільність кожного розчину декількох серій становила 1,005г/мл.

В автономному іспиті, було знайдено, що парексиксид-натрій не зв'язується з фільтрами для стерилізації.

Флакони були частково закупорені простерилізованими пробками для ліофілізації (що мають отвір, через який відбувається сублімація), і були поміщені у відсік попередньої стерилізації і піддані ліофілізаційному циклу. Використовували типовий цикл, як описано у Таблиці 2. Стерильний азот використовувався, щоб заповнити вільний простір флаконів і порушувати вакуум на завершальній стадії. У відсіку флакони були повністю закупорені. Після видалення з відсіку флакони були негайно герметизовані алюмінієвими гофрованими ізоляторами і потім зберігались при кімнатній темпера-

Таблиця 2

Типовий цикл ліофілізації

Фаза	Опис умов
Заморожування	З кімнатної температури до - 50°C протягом 1,75год., підтримували при - 50°C 7год.
Первинне висушування	Від - 50°C до 15°C 1,5год., підтримували при 15°C 2,25год. Від 15°C до 45°C протягом 1год., підтримували при 45°C протягом 16год., вакуум 300µm Hg
Вторинне висушування	Від 45°C до кімнатної температури протягом 1,5год., вакуум 300µm Hg
Загальний час циклу	36год.

Кінцеві композиції А-Д утворюють кірки у флаконах, демонструючи гарний зовнішній вигляд, тобто, без розколювання або руйнування кірки. Порошкова рентгенограма показала, що кірки були аморфні. Навіть після збереження при 70°C протягом 12 тижнів, рентгенограма не показала ніяких змін у фізичних характеристиках! кірок і ніякого доказу руйнування не було помічено.

Композиції А, В і С (5,10 і 20мг парекоксибу) були проаналізовані для залишкового змісту води і, як показання щодо хімічної стабільності для валдекоксибу.

ВЕРХ валдекоксибу був виконаний на недавно підготовлених зразках і на зразках, збережених протягом 12 тижнів при 70°C. Дані, показані в Таблиці 3, показують чудову хімічну стабільність, з менше, ніж 0,5% валдекоксибу навіть після 12 тижнів при зберіганні при високій температурі.

Таблиця 3

Стабільність Композицій А-С

Параметр	А	В	С
Вода (%), свіжий зразок	1,6	1,4	0,8
Валдекоксиб (%), свіжий зразок	0,06	0,07	0,03
Валдекоксиб (%), що зберігався 12 тижнів при 70°C	0,45	0,37	0,36

Композиція D (40мг парекоксибу) була перевірена на рН і залишковий вміст води і свіжі та після 4, 8 і 12 тижнів зберігання при різних температурах

зразки проаналізовані для парекоксибу і валдекоксибу ВЕРХ (високоефективна рідинна хроматографія). Дані, показані в Таблиці 4, демонструють чудову хімічну стабільність, з менше, ніж 0,5% валдекоксибу навіть після 12 тижнів при зберіганні при високій температурі. Відсотки парекоксибу і валдекоксибу виражені на вільну від екціпієнта основу.

Таблиця 4

Стабільність Композиції D

Температура і час зберігання зразків	Парекоксиб %	Валдекоксиб %	Вода%	pH
свіжий	97,4	0,03	1,00	7,9
40°C, 4 тижні	97,1	0,03	1,06	8,0
40°C, 8 тижнів	96,4	0,03	1,08	7,8
40°C, 12 тижнів	96,9	0,04	1,29	7,8
55°C, 4 тижні	96,8	0,05	1,03	8,0
55°C, 8 тижнів	96,8	0,07	0,84	7,8
55°C, 12 тижнів	95,4	0,09	0,87	7,9
70°C, 4 тижні	97,3	0,14	0,90	8,0
70°C, 8 тижнів	96,6	0,20	0,77	7,8
70°C, 12 тижнів	-	0,36	-	-

Прим.: - дані відсутні

Композиції А-С були відтворені в 1мл і Композиція D у 2мл, 0,9% хлориду натрію для ін'єкцій. Кірки розчинились миттєво.

Приклад 2

Відтворювані порошкові композиції, позначені тут як Композиції Е-J, були виготовлені як описано нижче, кожна містить 20мг парекоксибу у формі парекоксибу натрію. Спочатку були виготовлені розчини для ліофілізації, що мають склад, як вказано в Таблиці 5. Розчини Е-J для ліофілізації відповідають композиціям Е-J відповідно Виготовлення розчинів і ліофілізованих порошкових композицій здійснювалось за процедурою, подібною такої для Композицій А-Д у Прикладі 1.

Буде відзначено, що кожна із Композицій Е-J містить більше, ніж приблизно 10% екціпієнтів інших, ніж буферний агент (дигідрофосфат натрію або трометамін). Ці композиції представлені тут для порівняльних цілей.

Таблиця 5

Композиція Розчинів Е-J для ліофілізації

Інгредієнт	Е	Ф	Г	Н	І	J
Парекоксиб-натрій	21,18	21,18	21,18	21,18	21,18	21,18
Гептагідрат дигідрофосфату натрію (мг)		2,68		2,68	2,68	2,68
Трометамін (мг)	1,2		1,2			
Маннітол (мг)	30	30			30	30
Гліцин (мг)			13,5	13,5		
Поліетиленгліколь 4000 (мг)					200	
Сульфобутил-β-циклодекстрин (мг)						15
Соляна кислота, 1N	При потребі регулювання рН					
Гідроксид натрію, 1N						
Вода для ін'єкцій (мл)1	1	1	1	1	1	1

Композиції E-J були проаналізовані на парекоксиб і валдекоксиб, недавно виготовлені і після 4-тижневого зберігання при різних температурах.

Парекоксиб і валдекоксиб виражені у відсотках щодо вільної від екціпієнта основи в Таблиці 6.

Таблиця 6

Стабільність Композицій E-J

Параметр	E	F	G	H	I	J
Парекоксиб (%), щойно виготовлений	99,00	99,40	104,3	102,2	90,46	99,86
Парекоксиб (%), 5°C, 4 тижні	95,71	95,76	100,0	98,04	90,17	98,76
Парекоксиб (%), 55°C, 4 тижні	98,79	99,00	98,37	98,03	87,57	97,41
Парекоксиб (%), 70°C, 4 тижні	87,60	98,00	82,77	92,81	85,58	90,00
Валдекоксиб (%), щойно виготовлений	0,19	0,17	0,25	0,26	0,16	0,20
Валдекоксиб (%), 5°C, 4 тижні	0,20	0,12	0,19	0,19	0,13	0,14
Валдекоксиб (%), 55°C, 4 тижні	1,43	0,26	1,72	1,38	0,43	1,04
Валдекоксиб (%), 70°C, 4 тижні	9,03	0,89	15,08	5,26	0,95	8,81

Слід відзначити, що композиції E-J показали дуже малу хімічну стабільність, ніж композиції A-D винаходу. Композиції F і I, кожна з яких містить маніт 30мг на додаток до дигідрофосфату натрію, показали найбільшу стабільність композицій, перевірених у цьому Прикладі, але проте, показали набагато більший ступінь перетворення(конверсії) парекоксибу до валдекоксибу, ніж композиції A-D після зберігання протягом 4 тижнів при 55°C або 70°C. Хімічна стабільність композицій E, G, H і J була неприйнятно недостатньою. Крім того, жодна з композицій E-J не показала миттєвого розчинення при відтворенні. Композиція, що містить 200мг поліетиленгліколю 4000 на додаток до маніту і дигідрофосфату натрію достовірно сповільнює і ускладнює розчинення при спробах відтворити композицію.

Приклад 3

Концентрація у плазмі валдекоксибу у людей була визначена при вивченні фармакокінетики. 11 здоровим дорослим суб'єктам вводили внутрішньовенно (IV) 20мг парекоксибу, такого як парекоксиб-натрій в 1мл болюсу або 20мг валдекоксибу призначали перорально у формі таблетки швидко-вивільнення з 240мл води. Суб'єкти пили воду 180мл через одну, дві і три годин після прийняття дози.

Концентрація валдекоксибу у плазмі крові була визначена, використовуючи затверджену високоефективну рідинну хроматографію (HPLC, ВЕРХ). Середня плазменна концентрація валдекоксибу від 0 до 24 годин після прийняття дози показана на Фіг.

Максимальна концентрація у плазмі крові валдекоксибу була досягнута раніше, якщо парекоксиб-натрій вводився внутрішньовенно, ніж та, коли валдекоксиб призначався перорально.

Приклад 4

В одноцентровому, однодозовому, рандомізованому, подвійно-сліпому, плацебо-контрольованому, паралельно-груповому 24-х годинному дослідженні групи 224 пацієнтів (56 у кожній групі) вимагалась екстракція двох ісілатеральних третіх молярів, включаючи кісткову резек-

резекцію, чол. і жін. 18-45 років віку включно, були рандомізовані, для одержання переважно внутрішньовенної дози 20мг, 40мг або 80мг парекоксибу, або плацебо в об'ємі 4мл 0,9% хлориду натрію.

Починаючи з 30 хвилин після закриття операції, рівень болю оцінювали кожні дві години до 24 годин, за винятком того, що пацієнтів не будили для оцінки болю. Біль був оцінений пацієнтами по 0-3 шкалі і карті, що представляє континуум від "болю немає" до "найсильніший біль". Лікування призначалось за вимогою пацієнта. При останній наміченій оцінці, або негайно до введення препарату, пацієнта прохали оцінити ефективність лікування щодо затримки болю.

Тривалість проведення "рятувальної" терапії (TRM) аналізували, використовуючи способи аналізу виживання. Середню тривалість до випадку для кожної групи лікування був розрахований, використовуючи оцінку функцію продукту Kaplan-Meier, включаючи вираховування, [описане Miller (1981) в Аналізі Виживання, стор.74-75. Нью-Йорк: John Wiley & Sons]. Дев'яносто п'ять відсотків (95%) довірчих інтервалів щодо середньої тривалості до випадку були розраховані, використовуючи спосіб [Simon & Lee (1982), Cancer Treat. Rep. 66,37-42]. Для TRM, пацієнти, які не вимагали, анагетичне лікування до 24 годинної оцінки розглядалось цензуровано 24 години. Пацієнти, які вибули з причин інших, ніж призначення анагетичного лікування, були оцінені під час їхнього виходу з вивчення.

На основі середньої TRM (Таблиця 7), одиничні дози парекоксибу 20мг, 40мг і 80мг привели до суттєво довшого TRM, ніж плацебо. Значення середньої TRM для парекоксибу, 40мг і 80мг не вірогідно відрізнялись один від одного, але обидва були суттєво довшими, ніж TRM для парекоксибу 20мг.

Співвідношення пацієнтів, що приймають "рятувальне лікування" (також показані у Таблиці 7) було суттєво нижче для груп лікування парекоксибом, ніж у плацебо-групі; не малося ніякої істотної різниці між групами лікування парекоксибом 40мг і 80мг щодо цього параметра.

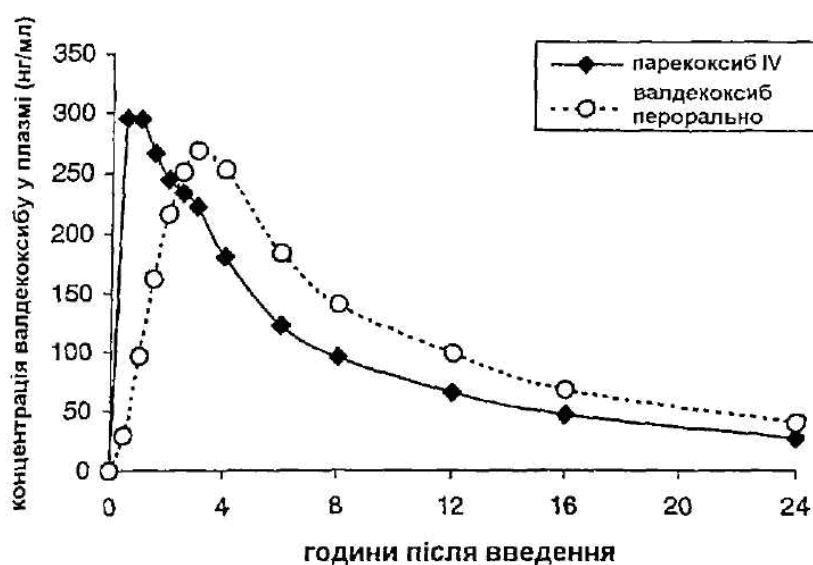
Таблиця 7

Тривалість "рятувальної терапії"

Групи	Середня TRM (тривалість рятувальної терапії)	95% довірчий інтервал	Пацієнти, які отримали рятувальну терапію
Плацебо	2год.51хв.	2год.16хв. - 3год. 16хв.	93%
Парекоксиб 20мг	6год. 17хв.	4год.4хв. - 11год.17хв.	78%
Парекоксиб 40мг	>24год.	11год.4хв. - >24год.	48%
Парекоксиб 80мг	12год. 0хв.	6год.24хв. - 16год.37хв.	59%

Щодо оцінки пацієнтом вивчення ефективності лікування, то сума балів для пацієнтів у кожній групі лікування парекоксибом була суттєво вищою, ніж у групі плацебо; не малося ніяких істотних розходжень між групами лікування парекоксибом 40мг

і 80мг. У пацієнтів у групі лікування парекоксибом 40мг, 92% оцінили лікування як "добре" або "відмінно".



Фіг.