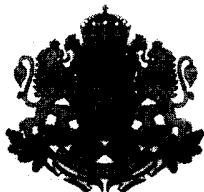


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 108221A

(51) A61K 31/42

A61K 9/19

A61P 29/00

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 108221 (22) Заявено на 01.10.2003 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <p>(31) 281058 (32) 03.04.2001 (33) US</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 8 31.08.2010 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:</p> <p>(62) Разделена заявка от рег. №</p>	<p>(71) Заявител(и): PHARMACIA CORPORATION , . , 63167 ST. LOUIS , CORPORATE PATENT DEPARTMENT, 800 NORTH</p> <p>(72) Изобретател(и): KARARLI , Tugrul T . , 60025 Glenview ILLINOIS (US) ; NEMA , Sandeep . , 60030 Grayslake ILLINOIS (US) ; KARIM , Aziz . , 60077 Skokie ILLINOIS (US) ;</p> <p>(74) Представител по индустриална собственост: Георги Цветанов Перев , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3</p> <p>(86) № на PCT заявка: PCT/ US02/1 / 0252 , 02.04.2002</p> <p>(87) № и дата на PCT публикация: 02/080 / 912 , 17.10.2002</p>
--	--

(54) ВЪЗСТАНОВИМ ПАРЕНТЕРАЛЕН СЪСТАВ, СЪДЪРЖАЩ ИНХИБИТОР НА COX-2

(57) Изобретението се отнася до фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа под формата на прах (а) най-малко един водоразтворим терапевтичен агент, селективно избран измежду селективни COX -2 инхибиторни лекарства и пролекарства и техни соли, например натриев парексиб, в терапевтично ефективно общо количество, представляващо около 30 % от около 90 % от теглото, (б) парентерално приемлив буфериращ агент в количество от около 5 % до около 60 % от теглото и избиращо (в) други парентерално приемливи разтворими съставки в общо количество не по-голямо от около 10 % от теглото на състав а. Съставът е възстановим в парентерално приемлив течен разтворител и се превръща в инжекционен разтвор. Осигурява се процес на лиофилизация за изготвяне на такъв състав.

25 претенции , 1

BG 108221A

Възстановим парентерален състав, съдържащ инхибитор на СОХ-2

ОБЛАСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Настоящото изобретение се отнася до водоразтворими лекарства, селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, и техни соли и съответните пролекарства и по-специално парекоксиб, например под формата на натриева сол (натриев парекоксиб). Парекоксибът е водоразтворимо пролекарство на лекарството валдекоксиб, селективен инхибитор на СОХ-2. По-специално, изобретението се отнася до парентерално приложими, например в инжекционна форма, състави на водоразтворими лекарства, селективни инхибитори на СОХ-2, и техни соли и съответните пролекарства. Още по-специално изобретението се отнася до такива състави, които се изготвят в праховообразна форма за възстановяване във воден носител преди парентералното им приложение. Изобретението се отнася и до процеси за изготвяне на такива възстановими състави, до терапевтични методи на употреба на такива състави и до употребата на такива състави в производството на лекарства.

НИВО НА ТЕХНИКАТА

Инхибирането на ензимите циклохексогеназа (СОХ) се счита за първичният механизъм, чрез който нестероидните противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ) упражняват своя типичен противовъзпалителен, противотемпературен и обезболяващ ефект, чрез блокиране на биосинтезата на простагландин. Обикновените НСПВЛ, като кеторолак, диклофенак, напроксен и техни соли, инхибират както конститутивно експресиращата се СОХ-1, така и

свързаната с възпаление индуцируема COX-2 изоформа на циклооксигеназата при терапевтични дози. Инхибирането на COX-1, който продуцира простагландини, необходими за нормалната клетъчна функция, изглежда предизвиква определени странични ефекти, които се свързват с употребата на обикновени НСПВЛ. За разлика от тях, селективното инхибиране на COX-2 без съществено инхибиране на COX-1 води до противовъзпалителен, противотемпературен, обезболяващ и други полезни терапевтични ефекти, като същевременно намалява до минимум или елиминира такива странични ефекти. Лекарствата, селективни инхибитори на COX-2, такива като целексолиб и рофексоциб, появили се в търговската мрежа през 1999, представляват голям напредък в тази област на техниката. Тези лекарства са формулирани в разнообразни дозирани форми за приемане през устата.

Парентералните пътища на прилагане, включително подкожно, интрамускулно и интравенозно инжектиране, предлагат множество предимства пред оралното приемане, при специални ситуации, за голямо разнообразие от лекарства. Например, парентералното приемане на лекарство обикновено води до достигане на ефективната му концентрация в кръвния серум за по-кратко време, отколкото ако се приеме през устата. Това е особено валидно за интравенозното инжектиране, при което лекарството се поставя директно в кръвния ток. Парентералното прилагане води също така до по-предвидими концентрации на лекарството в кръвния ток, тъй като загубите в стомашночревния тракт поради метаболитни промени, свързване с храна или други причини се елиминират. По подобни причини парентералното прилагане често позволява намаляване на дозата. Парентералното прилагане най-общо е предпочитан метод за доставяне на лекарства при спешни случаи, а така също е полезно при лечение на субекти, които са

неадекватни, в безсъзнание или поради други причини неспособни или не са в състояние да приемат препарата през устата.

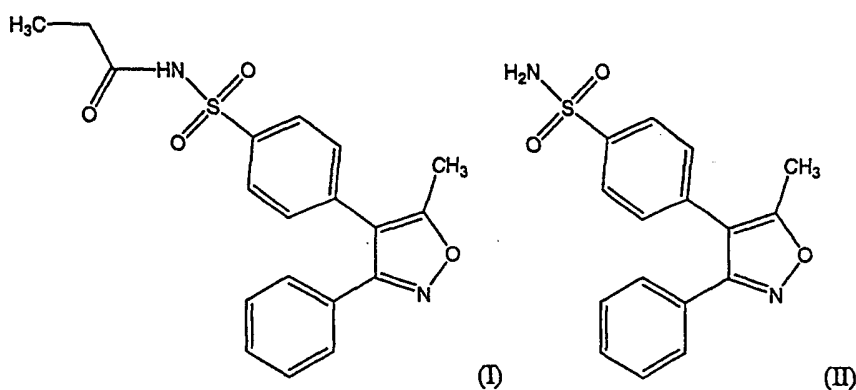
Относително нови НСПВЛ са налични в търговската мрежа в инжекционни форми. Неселективни НСПВЛ, като сол на кеторолак трометамин, които са налични за парентерална употреба, са ефективни аналгетици, но се свързват със странични ефекти, типични за такива неселективни НСПВЛ. Тези странични ефекти включват стомашни язви и кървене, особено във възрастни обекти; намалена бъбречна функция, потенциално водеща до задържане на течности и повишаване на кръвното налягане; инхибиране функцията на кръвните плочици, потенциално предразполагащи обекта към повишено кървене, например по време на хирургическа намеса. Такива странични ефекти сериозно ограничават употребата на парентералните препарати от неселективни НСПВЛ.

Следователно, предоставянето на лекарство - състав от селективен COX-2 инхибитор - за парентерално приложение, би представлявало допълнително предимство в тази област на техниката.

Известно е изготвянето на парентерални препарати чрез процес на лиофилизация (сублимационно сушене) на воден разтвор от терапевтичен агент. Вижте например Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition (1995), Mack Publishing, pp. 1544 – 1546. Според Remington към терапевтичния агент често се добавят разтворители за повишаване на количеството на твърдата съставка, така че полученият прах е лесно видим, дори когато количеството на терапевтичния агент е много малко. “Някои приемат за идеален вариантът изсушеният продукт да заема точно същия обем като този на оригиналния разтвор. За да се получи така, съдържанието на сухата маса на оригиналния продукт трябва да бъде между приблизително 5 и 25 %. Сред субстанциите, които са най-

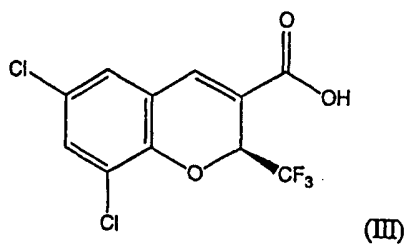
подходящи за тази цел, обикновено спадат следните комбинации натриеви или калиеви фосфати, лимонена киселина, винена киселина, желатин и въглехидрати като глюкоза, манитол и декстран.” Remington, *loc.cit.*

Парекоксиб, приложен в U.S.Patent No 5,932,598 на Talley et al., е от клас от водоразтворими пролекарства на лекарства, селективни инхибитори на COX-2. Парекоксиб бързо се превръща в практически неводоразтворимото лекарство валдекоксиб, селективен инхибитор на COX-2, при даване на обект. Парекоксиб също така се превръща във валдекоксиб при излагане на вода, например при разтваряне във вода. Високата разтворимост във вода на парекоксиб, особено на соли на парекоксиб, като напр. натриева сол, в сравнение с повечето лекарства, селективни инхибитори на COX-2 като целекоксиб и валдекоксиб, повишава интересът към разработване на парекоксиб за парентерална употреба. Парекоксиб, притежаващ структурна формула (I) представена по-долу, показва слаба инхибиторна активност *in vitro* както срещу COX-1, така и срещу COX-2, докато валдекоксиб (II) има силна инхибиторна активност срещу COX-2, но е слаб инхибитор на COX-1.



Известни са и други водоразтворими лекарства и пролекарства, селективни инхибитори на COX-2. Например,

U.S.patent No. 6,034,256 на Carter et al. включва серия от водоразтворими бензопирани, които са полезни като лекарства, селективни инхибитори на COX-2, включително съединението (S)-6,8-дихлоро-2-(трифлуорометил)-2H-1-бензопиран-3-карбоксилова киселина (III) и негови соли.



Докато тези или други лекарства и пролекарства, селективни инхибитори на COX-2, се предлагат за парентерално приложение, не е описан фармацевтично приемлив инжекционен състав на такива лекарства или пролекарства. Както ще стане ясно от приложенията по-долу пример за парекоксиб, експериментаторът, желаещ да изготви такъв състав, е заобиколен от множество проблеми.

РЕЗЮМЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

В един вариант на изобретението се включва фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че представлява прахообразна форма на (а) най-малко един водоразтворим терапевтичен агент, селективно подбран измежду лекарства и пролекарства, селективни инхибитори на COX-2, и техни соли, в терапевтично ефективно общо количество, представляващо около 30 % до около 90 % от теглото, (б) парентерално приемлив буфериращ агент в количество от около 5 % до около 60 % от теглото и по избор (в) други

фармацевтично приемливи съставки на носител в общо количество не повече от 10 % от теглото на състава. Съставът е възстановим в парентерално приемлив течен разтворител, за предпочитане воден разтвор, до форма на инжекционен разтвор.

Описаният по-горе състав може да се изготви чрез процес, характеризиращ се с това, че включва стъпка на лиофилизация на водния разтвор, съдържащ терапевтичния агент, буфериращ агент и по избор други съставки на носител за образуване на лесно възстановим прах; като този процес представлява допълнителен вариант на настоящето изобретение.

Един друг вариант на изобретението е инжекционен разтвор, изготвен чрез възстановяване на състава.

Един друг вариант на изобретението представлява производствен артикул под формата на запоеен флакон, съдържащ по количество единична доза от състава в стерилни условия.

Следващ вариант на изобретението включва метод за лечение или предпазване от опосредствани от СОХ-2 заболявания или нарушения в обект, характеризиращ се с това, че включва (а) възстановимо до единична доза количество от състава във физиологично приемлив обем от парентерално приемлив разтворител под формата на инжекционен разтвор и (б) парентерално инжектиране на разтвора в обекта.

Във всички горепосочени варианти специално предпочитаният терапевтичен агент е водоразтворима сол на парекоксиб. Изненадващо е установено, че парекоксиб при парентарално прилагане показва при превръщане до валдекоксиб на практика еднакъв противовъзпалителен и обезболяващ ефект при дози, еднакви с тези на самия валдекоксиб. По този начин съгласно друг вариант на изобретението, се осигурява метод за третиране или предотвратяване на опосредствани от СОХ-2 заболявания или

нарушения в обект, характеризиращ се с това, че включва парентерално прилагане на парекоксиб или негова сол в обект в доза, равна на моларното количество от терапевтично ефективната доза от валдекоксиб.

Един друг вариант на изобретението е производствен артикул, характеризиращ се с това, че се състои от запоена ампула, съдържаща стерилен състав за парентерално прилагане, състоящ се от парекоксиб или негова сол като количеството на парекоксиба е равно на терапевтично ефективната доза от валдекоксиб.

КРАТКО ОПИСАНИЕ НА ФИГУРИТЕ

Фиг. 1 представя данни от фармакокинетично изследване при хора, описано в Пример 3, показващи средните концентрации на валдекоксид в кръвната плазма при 0 до 72 часа след (а) интравенозно (IV) инжектиране на 20 mg парекоксиб в еднократна 1 ml доза; и (б) орално прилагане на 20 mg валдекоксиб като таблетка с моментално действие.

ДЕТАЙЛНО ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Фармацевтичен състав, съгласно настоящето изобретение, характеризиращ се с това, че включва терапевтичен агент:

(а) водоразтворимо лекарство, селективен инхибитор на COX-2;

(б) водоразтворима сол на лекарство, селективен инхибитор на COX-2, самото лекарство бидейки водонеразтворимо или разтворимо;

(в) водоразтворимо пролекарство на лекарство, селективен инхибитор на COX-2, самото лекарство бидейки водонеразтворимо или разтворимо; или

(г) водоразтворима сол на пролекарство на лекарство, селективен инхибитор на СОХ-2, самото пролекарство бидейки водонеразтворимо или разтворимо.

Може да има повече от един такъв терапевтичен агент, но по принцип е за предпочитане да се включи в състава само едно такова лекарство, селективен инхибитор на СОХ-2, или пролекарство или негова сол.

Терминът “водоразтворим”, използван за терапевтичен агент, означава, че агентът, в терапевтично ефективно количество за обект, е разтворим във вода при 20 – 25°C и парентерално приемливо рН, като водата е в обем по-малък от максималния обем, приемлив за парентерално приложение на единична доза в обекта. Предпочитаните терапевтични агенти имат разтворимост във вода при 20°C и при рН 7.4 в количества по-големи от 0.1 mg/ml. По-предпочитаните терапевтични агенти имат разтворимост във вода при 20°C и рН 7.4 в количества по-големи от 0.5 mg/ml.

Лекарството селективен инхибитор на СОХ-2, използвано тук, или в което пролекарство или сол се превръщат *in vivo*, показва селективно инхибиране на СОХ-2 в сравнение с СОХ-1, със селективен фактор по-малък от 50, за предпочитане най-малко 100. Такива лекарства включват без ограничения съединения, включени в патентите и публикациите, изброени по-долу, всяка от които е включена индивидуално тук като литературна справка.

U.S. Patent No. 5,344,991 на Reitz & Li.

U.S. Patent No. 5,380,738 на Norman *et al.*

U.S. Patent No. 5,393,790 на Reitz *et al.*

U.S. Patent No. 5,401,765 на Lee.

U.S. Patent No. 5,418,254 на Huang & Reitz.

U.S. Patent No. 5,420,343 на Koszyk & Weier.

U.S. Patent No. 5,434,178 на Talley & Rogier.

U.S. Patent No. 5,436,265 на Black *et al.*
U.S. Patent No. 5,466,823 на Talley *et al.*
U.S. Patent No. 5,474,995 на Ducharme *et al.*
U.S. Patent No. 5,475,018 на Lee & Bertenshaw.
U.S. Patent No. 5,486,534 на Lee *et al.*
U.S. Patent No. 5,510,368 на Lau *et al.*
U.S. Patent No. 5,521,213 на Prasit *et al.*
U.S. Patent No. 5,536,752 на Ducharme *et al.*
U.S. Patent No. 5,543,297 на Cromlish *et al.*
U.S. Patent No. 5,547,975 на Talley *et al.*
U.S. Patent No. 5,550,142 на Ducharme *et al.*
U.S. Patent No. 5,552,422 на Gauthier *et al.*
U.S. Patent No. 5,585,504 на Desmond *et al.*
U.S. Patent No. 5,593,992 на Adams *et al.*
U.S. Patent No. 5,596,008 на Lee.
U.S. Patent No. 5,604, 253 на Lau *et al.*
U.S. Patent No. 5,604,260 на Guay & Li.
U.S. Patent No. 5,616,458 на Lipsky *et al.*
U.S. Patent No. 5,616,601 на Khanna *et al.*
U.S. Patent No. 5,620,999 на Weier *et al.*
U.S. Patent No. 5,633,272 на Talley *et al.*
U.S. Patent No. 5,639,780 на Lau *et al.*
U.S. Patent No. 5,643,933 на Talley *et al.*
U.S. Patent No. 5,658,903 на Adams *et al.*
U.S. Patent No. 5,668,161 на Talley *et al.*
U.S. Patent No. 5,670,510 на Huang & Reitz.
U.S. Patent No. 5,677,318 на Lau.
U.S. Patent No. 5,681,842 на Dellaria & Gane.
U.S. Patent No. 5,686,460 Nicolai *et al.*
U.S. Patent No. 5,686,470 на Weier *et al.*

U.S. Patent No. 5,696,143 на Talley *et al.*
U.S. Patent No. 5,710,140 на Ducharme *et al.*
U.S. Patent No. 5,716,955 на Adams *et al.*
U.S. Patent No. 5,723,485 на Guengoer & Teulon.
U.S. Patent No. 5,739,166 на Reitz *et al.*
U.S. Patent No. 5,741,798 на Lazer *et al.*
U.S. Patent No. 5,756,499 на Adams *et al.*
U.S. Patent No. 5,756,529 на Isakson & Talley.
U.S. Patent No. 5,776,967 на Kreft *et al.*
U.S. Patent No. 5,783,597 на Beers & Watcher.
U.S. Patent No. 5,789,413 на Black *et al.*
U.S. Patent No. 5,807,873 на Nicolai & Teulon.
U.S. Patent No. 5,817,700 на Dube *et al.*
U.S. Patent No. 5,830,911 на Failli *et al.*
U.S. Patent No. 5,849,943 на Atkinson & Wang.
U.S. Patent No. 5,859,036 на Sartori *et al.*
U.S. Patent No. 5,861,419 на Dube *et al.*
U.S. Patent No. 5,866,596 на Sartori & Teulon.
U.S. Patent No. 5,869,524 на Failli.
U.S. Patent No. 5,869,660 на Adams *et al.*
U.S. Patent No. 5,883,267 на Rossen *et al.*
U.S. Patent No. 5,892,053 на Zhi *et al.*
U.S. Patent No. 5,922,742 на Black *et al.*
U.S. Patent No. 5,929,076 на Adams & Garigipati.
Горе цитирания U.S. Patent No. 5,932,598.
U.S. Patent No. 5,935,990 на Khanna *et al.*
U.S. Patent No. 5,945,539 на Haruta *et al.*
U.S. Patent No. 5,958,978 на Yamazaki *et al.*
U.S. Patent No. 5,968,958 на Guay *et al.*
U.S. Patent No. 5,972,950 на Nikolai & Teulon.

U.S. Patent No. 5,973,191 на Marnett & Kalgutkar.

U.S. Patent No. 5,981,576 на Belley *et al.*

U.S. Patent No. 5,994,381 на Haruta *et al.*

U.S. Patent No. 6,002,014 на Haruta *et al.*

U.S. Patent No. 6,004,960 на Li *et al.*

U.S. Patent No. 6,005,000 на Hopper *et al.*

U.S. Patent No. 6,020,343 на Belley *et al.*

U.S. Patent No. 6,020,347 на DeLaszlo & Hagmann.

Горе цитирания U.S. Patent No. 6,034,256.

U.S. Patent No. 6,040,319 на Corley *et al.*

U.S. Patent No. 6,040,450 на Davies *et al.*

U.S. Patent No. 6,046,208 на Adams *et al.*

U.S. Patent No. 6,046,217 на Friesen *et al.*

U.S. Patent No. 6,057,319 на Black *et al.*

U.S. Patent No. 6,063,804 на De Nanteuil *et al.*

U.S. Patent No. 6,063,807 на Chabrier de Lassauniere & Broquet.

U.S. Patent No. 6,071,954 на LeBlanc *et al.*

U.S. Patent No. 6,077,868 на Cook *et al.*

U.S. Patent No. 6,077,869 на Sui & Wachter.

U.S. Patent No. 6,083,969 на Ferro *et al.*

U.S. Patent No. 6,096,753 на Spohr *et al.*

U.S. Patent No. 6,133,292 на Wang *et al.*

International Patent Publication No WO 94/15932.

International Patent Publication No WO 96/19469.

International Patent Publication No WO 96/26921.

International Patent Publication No WO 96/31509.

International Patent Publication No WO 96/36623.

International Patent Publication No WO 96/38418.

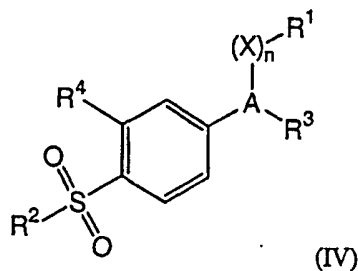
International Patent Publication No WO 97/03953.

International Patent Publication No WO 97/10840.

International Patent Publication No WO 97/13755.
International Patent Publication No WO 97/13767.
International Patent Publication No WO 97/25048
International Patent Publication No WO 97/30030.
International Patent Publication No WO 97/34882.
International Patent Publication No WO 97/46524.
International Patent Publication No WO 98/04527.
International Patent Publication No WO 98/06708.
International Patent Publication No WO 98/07425.
International Patent Publication No WO 98/17292.
International Patent Publication No WO 98/21195.
International Patent Publication No WO 98/22457.
International Patent Publication No WO 98/32732.
International Patent Publication No WO 98/41516.
International Patent Publication No WO 98/43966.
International Patent Publication No WO 98/45294.
International Patent Publication No WO 98/47871.
International Patent Publication No WO 99/01130.
International Patent Publication No WO 99/01131.
International Patent Publication No WO 99/01452.
International Patent Publication No WO 99/01455.
International Patent Publication No WO 99/10331.
International Patent Publication No WO 99/10332.
International Patent Publication No WO 99/11605.
International Patent Publication No WO 99/12930.
International Patent Publication No WO 99/14195.
International Patent Publication No WO 99/14205.
International Patent Publication No WO 99/15505.
International Patent Publication No WO 99/23087.
International Patent Publication No WO 99/24404.

International Patent Publication No WO 99/25695.
International Patent Publication No WO 99/35130.
International Patent Publication No WO 99/61016.
International Patent Publication No WO 99/61436.
International Patent Publication No WO 99/62884.
International Patent Publication No WO 99/64415.
International Patent Publication No WO 00/01380.
International Patent Publication No WO 00/08024.
International Patent Publication No WO 00/10993.
International Patent Publication No WO 00/13684.
International Patent Publication No WO 00/18741.
International Patent Publication No WO 00/18753.
International Patent Publication No WO 00/23426.
International Patent Publication No WO 00/24719.
International Patent Publication No WO 00/26216.
International Patent Publication No WO 00/31072.
International Patent Publication No WO 00/40087.
International Patent Publication No WO 00/56348.
European Patent Application No 0 799 823.
European Patent Application No 0 846 689.
European Patent Application No 0 863 134.
European Patent Application No 0 985 666.

Едно предпочитано лекарство селективен инхибитор на COX-2 или такова в каквото *in vivo* се превръща пролекарство или негова сол, е съединението със следната формула (IV):



което се характеризира с това, че:

A е заместител, избран измежду частично ненаситени или ненаситени хетероциклични или частично ненаситени или ненаситени карбоциклични пръстени, за предпочитане хетероцикличната група е избрана измежду пиразолилна, фуранонилна, изоксазолилна, пиридинилна, циклопентенонилна и пиридазинонилна групи;

X е O, S или CH_2 ;

n е 0 или 1;

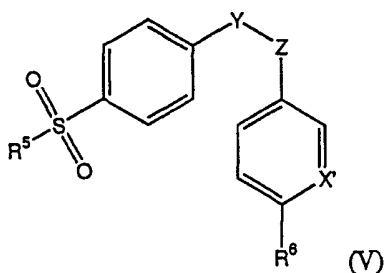
R^1 е поне един заместител избран измежду хетероциклил, циклоалкил, циклоалкенил или арил и по избор е заместен в позиция на заместване с един или повече радикали, избрани измежду алкил, халоалкил, циано, карбоксил, алкоксикарбонил, хидроксил, хидроксиалкил, халоаокси, amino, алкиламино, ариламино, нитро, алкоксиалкил, алкилсулфинил, хало, алкокси и алкилтио;

R^2 е метил, amino или аминокарбонилалкил;

R^3 е един или повече радикали, избрани измежду хидридо, хало, алкил, алкенил, алкинил, окси, циано, карбоксил, цианоалкил, хетероциклилокси, алкилокси, алкилтио, алкилкарбонил, циклоалкил, арил, халоалкил, хетероциклил, циклоалкенил, аралкил, хетероциклилалкил, ацил, алкилтиоалкил, хидроксиалкил, алкоксикарбонил, арилкарбонил, аралкилкарбонил, аралкенил, алкоксиалкил, арилтиоалкил, арилоксиалкил, аралкилтиоалкил, аралкоксиалкил, алкоксиаралкоксиалкил, алкоксикарбонилалкил, аминокарбонил, аминокарбонилалкил, алкиламинокарбонил, N-ариламинокарбонил, N-алкил-N-ариламинокарбонил, алкил-амино-карбонилалкил, карбоксилалкил, алкиламино, N-ариламино, N-аралкиламино, N-алкил-

N-аралкилами, N-алкил-N-ариламино, аноалкил, алкиламиноалкил, N-ариламиноалкил, N-аралкиламиноалкил, N-алкил-N-аралкил-аминоалкил, N-алкил-N-ариламиноалкил, арилокси, аралкокси, арилтио, аралкилтио, алкилсулфинил, алкилсулфонил, аминоксулфонил, алкиламиносулфонил, N-ариламино-сулфонил, арилсулфонил и N-алкил-N-ариламиносулфонил, като R^3 по избор може да се замести в позицията на заместване с един или повече радикали, избрани измежду алкил, халоалкил, циано, карбоксил, алкоксикарбонил, хидроксил, хидроксиалкил, халоалкокси, amino, алкиламино, ариламино, нитро, алкоксиалкил, алкилсулфинил, хало, алкокси и алкилтио; и R^4 е избран измежду хидридо и хало.

Съставите според изобретението са особено използвани за водоразтворими соли, пролекарства и соли на пролекарства на лекарства, селективни инхибитори на COX-2, с химична формула (V):



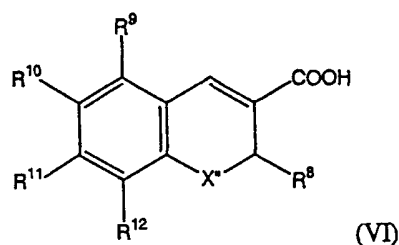
където R^5 е метилна или amino група, R^6 е водород или C_{1-4} аликилна или алкокси група, X' е N или CR^7 , където R^7 е водород или халогенен елемент и Y и Z са въглеродни или азотни атоми, определящи съседните атоми на пет- или шест-атомен пръстен, който избирателно е заместен в една или повече позиции с оксо-метил- или халометилна група, или негов изомер или тавтомер. Предпочитани такива пет- до шест-членни пръстени са

циклопентенон, фуранон, метилпиразол, изоказол или пиридинови пръстени, заместени в не повече от една позиция.

За илюстрация, съставите съгласно изобретението са подходящи за водоразтворими соли, пролекарства или соли на пролекарства на целекоксиб, валдекоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб, 2-(3,5-дифлуорофенил)-3[4-(метилсулфонил)фенил]-2-циклопентен-1-он и 2-(3,4-дифлуорофенил)-4-(3-хидрокси-3-метил-1-бутоксид)-5-[4-(метил-сулфонил)фенил]-3-(2H)-пиридазинон, най-често валдекоксиб. Особено подходящо пролекарство на валдекоксиб за използване в съставите, съгласно изобретението, е парекоксиб, най-вече неговата водоразтворима сол, например натриев парекоксиб.

Парекоксиб, използван в съставите и методите съгласно изобретението, може примерно да се изготви по начин, посочен в горе цитирания U.S. Патент № 5,932,598.

Съставите според изобретението са също така използвани за състави с формула (VI):



където X' е O, S или N-нисш алкил; R⁸ е нисш халоалкил; R⁹ е водород или халогенен атом; R¹⁰ е водород, халогенен атом, нисш алкил, нисш алкокси или халоалкокси, нисш аралкилкарбонил, нисш диалкил-аминосулфонил, нисш алкиламиносулфонил, нисш араркил-аминосулфонил, нисш хетероаралкиламиносулфонил, или 5- или 6-атомни, съдържащи азот хетероциклосулфонили; и R¹¹ и R¹² са всеки, водород, халогенен атом, нисш алкил, нисш алкокси, или арил; и за фармацевтично приемливи техни соли.

Особено полезно съединение с формула (VI) е (S)-6,8-дихлоро-2-(трифлуорометил)-2Н-1-бензопиран-3-карбоксилова киселина, особено под формата на водоразтворима сол, например натриева сол. Това съединение може примерно да се изготви по начин, описан в по-горе цитирания U.S. Патент № 6,034,256.

Един или повече терапевтични агенти, избрани измежду тези включени тук, присъстват в прахообразен възстановим състав, съгласно изобретението, в крайно количество от около 30 % до около 90 %, за предпочитане 40 % до около 85 % и преди всичко от около 50% до около 80 %, от теглото на състава.

Буфериращият агент, който присъства в количества от около 5 % до около 60 %, за предпочитане от около 10 % до около 60 % и най-вече от около 20 % до около 50 % от теглото на състава, е типично преобладаващата съставка на носителя. В един вариант на изобретението, прахообразният възстановим състав се състои преди всичко от терапевтичен агент и буфериращ агент.

Буфериращият агент е избран така, че да осигурява рН на състава при възстановяване във физиологично приемлив обем на парентерално приемлив течен разтворител, който (а) е парентерално приемлив, (б) е съвместим с терапевтичния агент, изцяло разтворен във воден разтвор и (в) осигурява среда, където терапевтичният агент проявява приемлива химична стабилност за поне един час след възстановяването. Подходящи буфериращи агенти могат примерно да се подберат от натриев или калиев фосфат, натриев или калиев цитрат, моно-, ди- и тританоламини, 2-амино-2-(хидроксиметил)-1,3-пропандиол (тримета-мин), и т.н. и техни смеси. Предпочитани буфериращи агенти са двуосновен натриев или калиев фосфат и триметамин. Особено предпочитан буфериращ агент е двуосновен натриев фосфат, например безводен двуосновен натриев фосфат, такъв със седем молекули вода, с десет молекули вода, и т.н.

В един вариант на изобретението, рН на състава при възстановяване е около 7 до около 9, за предпочитане около 7.5 до около 8.5, например около 8. По желание рН може да се коригира чрез включване в състава, като допълнение на буферизиращия агент, на малко количество от киселина, например фосфорна киселина и/или основа, например натриева основа.

Носителите, различни от буферизиращия агент, ако присъстват, представляват не повече от 10 %, за предпочитане не повече от 5 % от теглото на състава преди възстановяването му. Терминът носител употребен тук, обхваща всички нетерапевтично активни компоненти на състава, с изключение на вода. В един вариант на изобретението, не присъстват други носители освен буферизиращия агент.

Изненадващо беше установено, че е важно да се включат в състава не повече от 10 % от теглото, за предпочитане не повече от около 5 % от теглото, и най-вече фактически никакво количество от съставки, обикновено използвани като пълнители във възстановими парентерални състави, различни от буферизиращите агенти. По-специално, широко използваният пълнител манитол за предпочитане се изключва от състава или ако се включва – то присъства в не повече от 10 %, за предпочитане не повече от 5 % от теглото на състава. Съгласно настоящето изобретение се смята, че минимизирането на количеството, или изобщо изключването на такива пълнители, особено манитол, като компоненти на състава, може да се осигури приемлива химическа стабилност на терапевтичния агент.

По желание един или повече консерванта могат да се включат в състава до около 0.5 % от теглото. Подходящи примерни консерванти включват метилпарабен, пропилпарабен, фенол и бензилов алкохол.

Възстановимият прахообразен състав, съгласно изобретението, съдържа за предпочитане по-малко от около 5 % , за предпочитане по-малко от около 2 % и най-вече по-малко от около 1 % от теглото на водата. Типично, водното съдържание е около 0.5 % до около 1 % от теглото. Особено важно е да се запази количеството на вода до такова ниско ниво, при което терапевтичният агент проявява тенденция да деградира или да се превърне в по-малко разтворима форма в присъствие на вода. Прахообразни състави, съгласно изобретението, проявяват приемлива химична стабилност на терапевтичния агент за най-малко около 30 дни, за предпочитане най-малко около 6 месеца, най-вече за най-малко от около 2 години, когато се съхраняват на стайна температура (около 20 – 25°C) в запоеен флакон.

“Приемлива химична стабилност” означава, че съставът след определения времеви период (напр. около 30 дни, около 6 месеца или около 2 години), преминава стандартен тест за химична чистота на терапевтичния агент, например както би се изисквало за одобрение от правните власти. Пример за такъв тест е “правило за замърсяване: 5 % като цяло, 1 % индивидуален замърсител”, където препарат или кандидат-лекарство трябва да съдържа не повече от 5% замърсявания като цяло или не-повече от 1% от даден замърсител.

Когато терапевтичният агент е парекоксиб, например под формата на натриев парекоксиб, в даден състав може да се осъществи частично превръщане във валдеоксиб за даден период от време. Тъй като самият валдеоксиб е терапевтично активен като лекарство, селективен инхибитор на COX-2 (наистина терапевтичната ефикасност на парекоксиб е зависима от превръщането във валдеоксиб), такава конверсия не води до загуба на терапевтичен ефект. Обаче, тъй като валдеоксиб има

изключително ниска разтворимост във вода, желателно е да се намали до минимум такава конверсия преди възстановяването, така че да се осигури пълно разтваряне на терапевтичния агент. Наличието на частици, получени като резултат от наличието на значителни количества от валдекоксиб, по принцип е нежелателно в разтвор, предназначен за парентерална употреба.

Изненадващо е откритието, че конверсията на парекоксиб във валдекоксиб в прахообразен възстановим състав може значително да се намали с намалението или, за предпочитане, елиминирането от състава на пълнителите – агенти като манитол, например. Това е илюстрирано в Примери 1 и 2, тук долу. Състави, съгласно изобретението, притежаващи не повече от 10 % от теглото носители, различни от буфериращите агенти, показват много висока степен на химична стабилност на парекоксиб, както е показано в Пример 1, докато съставите, притежаващи високи нива на носители, различни от буфериращите агенти, показват по-висока степен на конверсия на парекоксиб във валдекоксиб, както е показано в Пример 2.

Инжектируем разтвор от състав, изготвен чрез възстановяване на прахообразен състав в парентерално приемлив разтворител, за предпочитане воден разтворител, е един друг допълнителен вариант на настоящето изобретение. В такъв разтвор съставът на терапевтичния агент може да има ограничена химична стабилност, в който случай за предпочитане е да се възстанови състава за кратък период от време, например за около един час, преди прилагането. В други случаи терапевтичният агент може да показва относително висока степен на химична стабилност в разтвор, и в такива случаи не е абсолютно задължително приложението му в кратък период от време след възстановяването.

Когато терапевтичният агент е парекоксиб, например под формата на натриев парекоксиб, може да се извърши частична

конверсия до силно неразтворим валдекоксиб във водна среда за даден период от време, водеща до образуване на твърди частици. Както бе отбелязано по-горе, наличието на твърди частици по принцип е нежелателно в съставите за инжектиране; по този начин в случая със състави, съгласно изобретението касаещи парекоксиб, инжектируемите разтвори за предпочитане се прилагат за кратък период от време, например за около един час след възстановяването.

Скоростта на превръщане на парекоксиб във валдекоксиб във водна среда може да бъде силно намалена чрез поддържане на рН на средата 7 или по-високо. Нещо повече, водната разтворимост на натриев парекоксиб сама по себе си силно се повлиява от рН. Например, равновесната разтворимост при 20°C нараства от 1.0 mg/ml при рН 7.3 до 18 mg/ml при рН 7.8 и до 220 mg/ml при рН 8.2. Свърхнаситени разтвори на натриев парекоксиб могат също така да се изготвят при много по-високи концентрации. Предпочитан рН обхват, осигуряващ физиологична приемливост, добра кратковременна химична стабилност и добра разтворимост на натриев парекоксиб е около 7.5 до около 8.5, за предпочитане около 7.8 до около 8.0.

За възстановяване на прахообразния състав, съгласно изобретението, може да се използва всеки един от известните парентерално приемливи течни разтворители. Водата може да е подходяща за инжектиране, но по принцип осигурява хипотоничен разтвор. Съответно, принципно се предпочита да се използват водни разтвори, съдържащи разтворени субстанции като глюкоза или натриев хлорид. Например, инжекция USP от 0.9 % натриев хлорид, инжекция USP бактериостатичен 0.9 % натриев хлорид, инжекции USP 5 % глюкоза и 5 % глюкоза + 0.45 % натриев хлорид, са подходящи. Инжекция USP от Ringer-лактат е по-малко подходяща,

особено когато терапевтичният агент е натриев парекоксиб, поради тенденцията за образуване на кристали.

Подходящият обем от течния разтворител за възстановяване зависи от възрастта и теглото на тялото на обекта, разтворимостта на дозата от терапевтичния агент и други фактори, но обикновено е около 0.25 ml до около 5 ml, за предпочитане около 0.5 ml до около 2 ml, например в случая с натриев парекоксиб една доза от 20 mg принципно може да бъде удобно възстановена в около 1 ml от всеки един от горе изброените разтворители, докато за 40 mg доза обикновено е подходящ обем от 2 ml от течния разтворител.

Прахообразният състав, съгласно изобретението, за предпочитане притежава значителна поръзност, за да позволи бързо разтваряне на терапевтичния агент при възстановяване в течен разтворител. Висока степен на поръзност може да се получи чрез използването на процес на изготвяне на прахообразния продукт, както е описано тук по-долу. Такъв процес е един допълнителен вариант на настоящето изобретение и е описан тук по отношение специално на натриев парекоксиб и двуосновен натриев фосфат със седем молекули вода; обаче, по подразбиране процесът може лесно да се адаптира към други терапевтични агенти и/или други буферизиращи агенти в съответствие с изобретението.

При този процес, натриевият парекоксиб или двуосновният натриев фосфат със седем молекули вода като буферизиращ агент се разтварят във вода до образуване на воден разтвор. За предпочитане се използва вода за инжектиране като разтворител. Натриевият парекоксиб и буферизиращият агент присъстват в разтвора в концентрации по отношение един на друг в съответствие с желаните относителни концентрации на тези съставки в крайния състав. Абсолютните концентрации на тези съставки не са критични; обаче, в интерес на ефективността на процеса, за предпочитане е

концентрацията на натриев парекоксиб да бъде толкова висока, колкото би било възможно да се изготви, без да се рискува преминаване на границата на разтворимост. Могат да се добавят и други инградиенти на състава на тази стъпка, ако е желателно. Редът на добавяне не е от критична важност, но силно се предпочита натриевият парекоксиб да се добавя последен, за да се осигури бързо и пълно разтваряне.

Разтворът по желание, но за предпочитане се стерилизира, например чрез прекарване през един или повече стерилизирани филтри и след това се поставя в един или повече флакони. Всеки флакон получава точно измерен обем от разтвора, притежаващ желана единична доза от натриев парекоксиб. Лиофилизационните стопери, притежаващи отвори, които позволяват осъществяване на сублимиране, се поставят върху флаконите. За предпочитане е флаконите и стоперите да са стерилни и пълненето да се осъществява при асептични условия.

Флаконите, затворени със стопери, се поставят в лиофилизационната камера и съдържанието им се лиофилизира, за предпочитане в трифазен цикъл.

В първата фаза на лиофилизационния цикъл разтворът във всеки флакон се замразява до температура под тази на транзиционната температура на разтвора. За съставите, съгласно изобретението, съдържащи натриев парекоксиб или двуосновен натриев фосфат, транзиционната температура на стъклото е около -20°C . Транзиционната температура на стъклото може да се измери чрез всяка една техника, известна в тази област на науката, например чрез използване на лиофилизационен микроскоп или чрез измерване на електрическото съпротивление. Подходяща температура за тази фаза на лиофилизационния цикъл е обикновено около -30°C до около -60°C , например, около -40°C до около -50°C .

Температурата се намалява постепенно от стайна температура до желаната температура на замръзване, обикновено за период от около 1 до около 5 часа, по-типично около 2 до около 4 часа. След това температурата се поддържа на нивото на замръзващата температура, обикновено за период от 0.5 до около 24 часа, по-често около 0.75 до около 3 часа.

През фазата на замразяване на предпочитания лиофилизационен процес, температурата първоначално се намалява от стайна температура до около -20°C относително бързо, напр. за период от около 0.25 до около 1 час, за предпочитане около 0.5 до около 0.75 часа. След това температурата се понижава по-плавно от около -20°C до около -30°C , напр. за период от около 1 до около 4 часа, за предпочитане около 1.5 до около 3 часа. Без стриктно да се придържахме към теорията, смята се че постепенното понижаване на температурата осигурява на разтвора пълно замразяване. След това температурата се понижава относително бързо от около -30°C до крайната температура на замръзване, за предпочитане около -40°C , напр. за период от около 0.1 до около 1 час, за предпочитане около 0.25 до около 0.5 часа. Установено е, че стъпаловидната фаза на замръзване, както бе описана по-горе, проявява тенденции да осигурява краен лиофилизационен продукт, който е твърд, без шупли.

През втората фаза на лиофилизационния цикъл, сублимационното сушене се повлиява от постигането на вакуум в лиофилизационната камера. Тази фаза се описва тук като фаза на "първично сушене". Вакуум от около 25 до около 500 $\mu\text{m Hg}$ (около 25 до около 500 милитора), за предпочитане около 50 до около 300 $\mu\text{m Hg}$ са обикновено подходящи. По време на първичната фаза на сушене температурата постепенно се повишава, по желание на етапи отделени от периоди, когато температурата се поддържа постоянна.

За предпочитане вакуумът се поддържа чрез азотно помитане. Ледът сублимира от замразения разтвор по време на тази фаза, образувайки частично изсушена паста.

През третата фаза на лиофилизационния цикъл изсушаването се завършва под вакуум. Тази фаза се описва тук като фаза на "вторично изсушаване". Отново вакуум е от около 25 до около 500 $\mu\text{m Hg}$, за предпочитане около 50 до около 300 $\mu\text{m Hg}$ е обикновено подходящ, за предпочитане поддържан с помощта на азотно помитане. Температурата се повишава по време на фазата на вторично изсушаване, за предпочитане до ниво над стайната температура, например около 40°C за отстраняване на остатъчната влага и осигуряване на прахообразна материя със съдържание на влага по-малко от около 5 %, за предпочитане от около 2 %, най-вече по-малко от около 1 % от теглото.

През фазата на вторично сушене на предпочитания лиофилизационен процес, температурата първоначално се повишава от около 0°C до около 40°C за период от около 1 до около 4 часа, за предпочитане от около 1.5 до около 3 часа, и след това се поддържа на около 40°C за около 3 до около 12 часа, за предпочитане около 4 до около 8 часа. За предпочитане се използва вакуум от около 150 до около 300 $\mu\text{m Hg}$ по време на фазата на вторично сушене. По желание, по време на последната част от фазата на вторично сушене, когато се поддържа температура от около 40°C , вакуумът се намалява до около 25 до около 75 $\mu\text{m Hg}$.

Времето за пълния лиофилизационен цикъл типично е около 18 до около 36 часа. Удължаването на времето на цикъла по принцип не е фатално за качеството на крайния продукт, но увеличава производствените разходи. Най-добрата комбинация от качество на продукт и икономика на процеса може да се открие чрез рутинно тестване на основата на информацията, представена тук, и

ще варира в зависимост от няколко фактора, включително специфичното лиофилизационно оборудване, прецизният състав и концентрация на съставките в разтвора, който ще се лиофилизира, от терапевтичния агент и буферизиращия агент, които са подбрани, и т.н. По принцип обаче, една продължителност на цикъла от около 18 до около 24 часа е подходяща. В случая с препарат от натриев парекоксиб, притежаващ двуосновен натриев фосфат като буферизиращ агент, е установено че намаляването на цикъла на лиофилизация значително под 18 часа, например на 16.5 часа, води до повишаване на риска от колапс на крайния продукт, който на свой ред не е с желаната бърза скорост на разтваряне при възстановяване.

При завършване на лиофилизационния цикъл вакуумът се освобождава, температурата се връща до стойностите на стайната такава. Флаконите се затварят и запояват за предотвратяване на повторната абсорбция на влага от атмосферата и за поддържане на стерилност.

Производственият артикул, представляващ запоен флакон, преимуществено от стъкло, в който се съдържа прахообразен състав в количество единична доза и в стерилни условия, е друг вариант на настоящето изобретение. В един специален вариант на изобретението се осигурява такъв производствен артикул, изготвен съгласно процеса, описан по-горе. Флаконът за предпочитане има капацитет, достатъчен да позволи възстановяване на състава *in situ*. По принцип, капацитет от около 1 ml до около 10 ml, за предпочитане от около 2 ml до около 5 ml, е за предпочитане.

Терминът “флакон”, употребен тук, означава всеки малък контейнер, притежаващ капак, който е подходящ за пакетиране на единична доза от възстановимо количество прахообразен продукт, за предпочитане в стерилни условия. По подразбиране, еквивалентни

форми на пакетиране, такива като ампула, игла от спринцовка за еднократна употреба и носител на спринцовка за еднократна употреба, се включват с обхвата на това изобретение.

По желание, флаконът може да се състои от два отдела, единият съдържащ възстановимия прахообразен състав, а другият – течен разтворител в количество, достатъчно за разтваряне на прахообразната смес. В такъв флакон двата отдела са взаимно свързани чрез отвор, в който може да се вгради стопер за предотвратяване на контакта на прахообразната материя и разтворителя преди флаконът да е готов за употреба. При употреба течността влиза в контакт с прахообразната част чрез разединяване или счупване на стопера чрез някое подходящо средство, например такова устройство като бутало, което упражнява натиск или вкарва игла през стопера. Примери за такива флакони с няколко отдела включват двойна камера с носител за спринцовка и двойно камерен флакон, като този с търговска марка Act-O-Vial® на Pharmacia Corporation.

Единична доза количество от прахообразния състав, съгласно изобретението, подходяща за изготвяне и/или поставяне във флакон за образуване на производствен артикул, съгласно изобретението, е количеството, което съдържа достатъчно от терапевтичния агент, за да осигури терапевтична полза при парентерално прилагане в обект, притежаващ опосредствано от СОХ-2 състояние или нарушение. Например, в случая със състав, съгласно изобретението, от натриев парекоксиб, подходяща единична доза е обикновено тази, съдържаща около 1 mg до около 200 mg, за предпочитане около 5 mg до около 120 mg и най-вече около 10 mg до около 100 mg, например около 20 mg, около 40 mg или около 80 mg парекоксиб. Когато терапевтичният агент е различен от парекоксиб, подходяща единична

доза е тази, която е терапевтично еквивалентна на парекоксиб при дозиране в гореспоменатия обхват.

Съставите, съгласно изобретението, са полезни за лечение на и предпазване от много широк обхват от нарушения, опосредствани от СОХ-2, включително, но не само нарушения, характеризиращи се с възпаление, болка и/или треска. Такива състави са особено полезни като противовъзпалителни агенти, при лечението например на артрит, с допълнителното преимущество че притежават значително по-слабо странично увреждащо действие, в сравнение със съставите на конвенционалните НСПВЛ, на които липсва преимуществената селективност към СОХ-2 в сравнение с СОХ-1. По-специално, съставите, съгласно изобретението притежават намален потенциал за стомашно-чревна токсичност и стомашно-чревно дразнене, включително язва на стомаха и кървене, в сравнение със съставите на конвенционалните НСПВЛ. По този начин съставите, съгласно изобретението, са особено полезни като алтернатива на конвенционалните НСПВЛ, когато такива НСПВЛ са противопоказни, например за пациенти с пептични язви, гастрит, местен ентерит, язвен колит, дивертикулит или с повтаряща се история на стомашно-чревни лезии; стомашно-чревно кървене, нарушения на коагулацията, включително анемии, като хипопротромбинемия, хемофилия или проблеми, свързани с кървене; заболяване на бъбреците; или в пациенти преди хирургична намеса или пациенти, приемащи антикоагуланти.

Планираните състави са полезни за лечение на разнообразни артритни нарушения, включително, но не само ревматоиден артрит, спотдилоартрит, артрит, асоцииран с подагра, остеоартрит, системен лупус еритематозус и юношески артрит.

Такива състави са полезни при лечението на астма, бронхит, менструални спазми, родилни болки, възпаление на сухожилията,

кръвоизливи, алергични неврити, инфекция с цитомегаловирус, програмирана клетъчна смърт, включително такава, индуцирана от HIV, лумбаго, заболявания на черния дроб, включително и хепатит, нарушения, свързани с кожата като псориазис, екзема, акне, изгаряния, дерматит и увреждания, причинени от ултравиолетови лъчи, включително слънчеви изгаряния и пост-оперативни възпаления, включително такива след хирургични манипулации на очите, като например опериране на перде или рефрактивна хирургия.

Такива състави са полезни за лечение на стомашно чревни състояния като възпаления на вътрешните органи, болест на Крон, гастрит, синдром на раздразнени вътрешни органи, язвен колит.

Такива състави са полезни в лечението на възпаления при заболявания като мигренозни главоболия, възлен периартерит, тиреоидит, апластична анемия, болест на Ходжкин, склеродом, ревматоидна треска, диабет тип I, нервно мускулни заболявания на ставите, включително миастения, заболяване на бялото вещество, включително множествена склероза, саркоидоза, нефротичен синдром, синдром на Бекет, полимиозит, гингивит, нефрит, свръхчувствителност, подуване в резултат на наранявания, включително мозъчна едема, миокардиална исхемия и други подобни.

Такива състави са полезни за лечение на очни нарушения, включително, но без ограничения енд офталмит, еписклеритит, ретинитит, иридтит, циклитит, хороидитит, кератит, конюнктивит и блефарит, възпалителни нарушения на повече от една от частите на около, напр. ретинохороидит, иридоциклит, иридоциклохороидит (известен още като увеит), кератоконюнктивит, блефароконюнктивит и т.н.; други, опосредствани от COX-2 ретинопатии, включително деабетична ретинопатия; акуларна

хотофобия; остра травма на която и да е тъкан на около, включително постхирургична травма, напр. след операция по отстраняване на перде или хирургична намеса за трансплантация на корнея; постхирургични очни възпаления; интраоперативна миоза; отхвърляне на присадка от корнея; очна, например ретинална неоваскуализация, включително и тази, получена след нараняване или инфекция; макуларна дегенерация; цистоидна макуларна едема; ретролентална фиброплазия; неоваскуларна глаукома; и очни болки.

Такива състави са полезни за лечение на белодробни възпаления, такива като тези, свързани с вирусни инфекции и цистозни фибрози и при резорбция на кости, като тази свързана с остеопороза.

Такива състави са полезни за лечение на определени нарушения на Централната Нервна Система (ЦНС), такива като кортикална деменция, заболяване на Алцхаймер, невродегенерация и увреждания на ЦНС в резултат на удар, исхемия и травма. Терминът “лечение” в настоящия контекст включва частично или пълно инхибиране на деменция, включително при заболяване на Алцхаймер, васкуларна деменция, деменция при множествен инфаркт, пресенилна деменция, алкохолна деменция и сенилна деменция.

Такива състави са полезни при лечение на алергичен ринит синдром на респираторен дистрес, синдром на ендотоксинов шок и заболявания на черния дроб.

Такива състави са полезни при лечение на болка, включително, но не само постоперативни болки, зъбобол, мускулни болки и болка, дължаща се на рак. Например, такива състави са полезни за облекчаване на болка, треска и възпаление при различни условия, включително ревматоиден артрит, инфлуенца и други вирусни инфекции, включително обикновена настинка, болки във

врата и долната половина на гърба, дисменорея, главоболие, зъбобол, изкълчвания и навяхвания, миозит, невралгия, синовит, артрит, включително ревматоиден артрит, дегенеративни ставни заболявания (остеоартрит), подагра и анкилозен спондилит, кръвоизливи, изгаряния и травма в резултат на хирургични и зъболекарски процедури.

Такива състави са полезни за лечение на и предпазване от сърдечно съдови нарушения, свързани с възпаление, включително заболявания на съдовете, заболяване на коронарната артерия, аневризма, отхвърляне на кръвоносен съд, артериосклероза атеросклероза, включително атеросклероза при сърдечна трансплантация, инфаркт на миокарда, емболия, удар, тромбоза, включително венозна тромбоза, ангина, включително нестабилна ангина, възпаление на коронарните плочици, възпаление, предизвикано от бактерии, включително възпаление, индуцирано от хламидии, възпаление индуцирано от вируси и възпаление асоциирано с хирургични процедури, такива като съдови трансплантации, в това число и бай-пас на коронарна артерия процедури по реваascularизация, включително ангиоплазия, включително заместване на стент, ендартеректомия или други инвазивни процедури, включващи артериите, вените и капилярите.

Такива състави са полезни в лечението на нарушения, свързани с ангиогенезата, напр. при инхибиране на туморна ангиогенеза. Такива състави са полезни в лечението на неоплазия, включително метастази; офталмологични състояния като отхвърляне на трансплантати на корнеата, очна неоваскуларизация, ретинална неоваскуларизация включително неоваскуларизация като следствие на нараняване или инфекция, диабетична ретинопатия, макуларна дегенерация, ретролентална фиброплазия и неоваскуларна глаукома; язвени заболявания като гастритна язва; патологични, но не ракови

състояния такива като хемангиома включително инфалтилна хемангиома, ангиофиброма на назофаринкса и аваскуларна некроза на костите; и нарушения на женската репродуктивна система, такива като ендометриоза.

Такива състави са полезни в предпазването и лечението на леки и злокачествени тумори и неоплазия, включително рак като рак на дебелото черво, рак на мозъка, рак на костите, неоплазия на епителните клетки (епителна карцинома), като базална клетъчна карцинома, аденокарцинома, рак на стомашно чревния тракт, като рак на устните, рак на устата, рак на езофагуса, рак на тънките черва, рак на стомаха, рак на дебелото черво, рак на черния дроб, рак на пикочния мехур, рак на панкреаса, рак на яйчниците, рак на шийката на матката, рак на белия дроб, рак на гърдата, рак на кожата като напр. рак на скваматозни и основни клетки, рак на простатата, карцинома на бъбречните клетки и други известни ракови заболявания, които повлияват епителните клетки в тялото. Неоплазиите, за които предлаганите състави според изобретението са особено полезни, са рак на стомашно-чревния тракт, езофагус по Барет, рак на черния дроб, рак на пикочния мехур, рак на панкреаса, рак на яйчниците, рак на простатата, рак на шийката на матката, рак на белия дроб, рак на гърдата и рак на кожата. Такива състави могат да се използват за лечение на фибрози, които се получават при радиационна терапия. Такива състави могат също така да се използват за лечение на обекти с аденоматозни полипи, включително тези с наследствени аденоматозни полипи (НАП). Допълнително, такива състави могат да се използват за предпазване от поява на полипи в рискови обекти по отношение на НАП.

Такива състави инхибират простаноид-индуцирани контракции на гладката мускулатура чрез инхибиране на синтезата на контрактилни простаноиди и по този начин могат да се използват

в лечението на дисменорея, родилни болки, астма и нарушения, свързани с еозинофилите. Те могат също така да се използват за намаляване загубата на костно вещество, особено при жени в постменструален период (т.е. лечение на остеопороза) и за лечение на глаукома.

Предпочитани употреби на съставите, съгласно изобретението, са за лечение на ревматоиден артрит и остеоартрит, за общо успокоение на болката (по-специално при болка при пост-орална хирургия, болка при обща пост-хирургична намеса, болка при пост-ортопедична хирургична намеса и остри пристъпи на остеоартрит) за лечение на заболяване на Алцхаймел и за химиопревенция на рак на дебелото черво.

Освен че са полезни за лечение на хора, съставите съгласно изобретението, са полезни за лечение във ветеринарната медицина на домашни любимци, екзотични животни, домашни животни и други, предимно бозайници. По-специално, съставите съгласно изобретението, са полезни за лечение на опосредствани от СОХ-2 нарушения в коне, кучета и котки.

Настоящото изобретение е насочено и към терапевтични методи на лечение на състояния или нарушения, при които се посочва лечение с лекарства, инхибитори на СОХ-2, като методът се характеризира с това, че включва парентерално прилагане на възстановим състав, съгласно изобретението, на обект в нужда. Режимът на дозите за превенция, осигуряване на облекчение или облекчаване на състоянията или нарушенията, за предпочитане съответства на еднократни или двукратни лечения, но може да бъде модифициран в съответствие с множество фактори. Те включват тип, възраст, тегло, пол, режим на хранене и медицинско състояние на обекта, и природата и сериозността на нарушението. По този начин режимът на дозиране, сега може да варира широко и

следователно може да се различава от предпочитания режим на дозиране, описан по-горе.

Първоначалното лечение може да започне с режим на дозиране, описан по-горе. Лечението обикновено продължава при необходимост за период от няколко седмици до няколко месеца или години, докато състоянието или нарушението се постави под контрол или се елиминира. Обектите, които се подлагат на лечение с възстановим състав съгласно изобретението, може рутинно да се следят чрез всеки един от методите, добре известни в това ниво на техниката, за определяне на ефективността на терапията. Продължителен анализ на данни от такива наблюдения позволява модифициране на режима на лечение, така че да се приложи най-ефективната доза във всяка точка на лечението и така, че продължителността на лечението да бъде определена. По този начин режимът на лечение и разписанието на дозирането могат да бъдат разумно модифицирани по време на курса на терапия, така че да се приложи най-малкото количество от състав, показващо задоволителна ефективност, и така че прилагането да продължи само толкова, колкото е необходимо за успешно лечение на състоянието или нарушението.

Терминът "парентерално приложение", употребен тук представлява инжектиране и/или вливане на състав в или през кожата на обект, и включва интрадермално, подкожно, интрамускулно, интравенозно, интрамедуларно, интраартикуларно, интрасиновиално, интраспинално, интратекално и интракардиално прилагане. Всяко известно средство, подходящо за парентерално инжектиране или вливане на лекарства, може да се използва за повлияване на такова прилагане.

Установено е, че парекоксиб, когато се приложи парентерално на човек, бързо и напълно се превръща във валдекоксиб.

Изненадващо, дори когато се желае бързо начало на терапевтичния ефект, терапевтично ефективната доза от парекоксиб, например под формата на натриев парекоксиб, е еднаква с терапевтично ефективната доза от валдекоксиб, приложен орално. Терминът “еднакъв” в този контекст означава еднакъв в моларно количество или в абсолютно количество (т.е. по тегло). Въз основа на молекулните тегла, пълната конверсия на 1 mg парекоксиб дава около 0.85 mg валдекоксиб. От практическа гледна точка това не е голяма грешка имайки предвид, че 1 mg парекоксиб е еквивалентен на 1 mg валдекоксиб.

Така, в съгласие с вариант на настоящето изобретение, се осигурява метод за лечение на нарушения в човек, опосредствани от СОХ-2, характеризиращ се с това, че включва парентерално прилагане на парекоксиб или на негова сол в обекта при доза на парекоксиб, еднаква с терапевтично ефективна доза на валдекоксиб. За предпочитане парекоксибът или негова сол, например натриева сол, се прилага веднъж дневно в доза от около 1 mg до около 200 mg. Преимуществово, количествата на дневната доза са около 5 mg до около 120 mg, най-вече около 10 mg до около 100 mg, например около 20 mg, около 40 mg или около 80 mg, парекоксиб.

В едно особено изненадващо откритие, показано на фиг. 1, конверсията на парекоксиб до валдекоксиб е толкова бърза и пълна, че парентералното, например интервенозно, прилагане на парекоксиб в човек, осигурява значително по-ранен пик на концентрация на валдекоксиб в кръвната плазма, отколкото при орално прилагане на самия валдекоксиб в еднаква доза под моментално освобождаваща се форма.

В един допълнителен вариант на изобретението, се осигурява производствен артикул, представляващ запечатан флакон, за предпочитане стъклен флакон, съдържащ стерилен състав, доставян

по парентерален път, който съдържа парекоксиб или негова сол, като парекоксибът е в доза, еднаква с терапевтично ефективната доза от валдекоксиб. За предпочитане дозата от парекоксиб е около 1 mg до около 200 mg, за предпочитане около 5 mg до около 120 mg, най-вече около 10 mg до около 100 mg, например около 20 mg, около 40 mg или около 80 mg. За предпочитане парекоксибът се среща като натриев парекоксиб. По желание, флаконът е с повече от едно отделение, както бе описано по-горе.

Терапевтичните методи, съгласно настоящето изобретение, по-нататък включват комбинирана терапия на парекоксиб или на състав, съгласно изобретението, с едно или повече лекарства, избрани измежду опиуми и други аналгетици, между които се включват и наркотични аналгетици, антагонисти на М_п рецептор, антагонисти на Каппа рецептор, ненаркотични аналгетици (т.е. такива, към които не се развива пристрастяване), инхибитори на поемане на моноамини, агенти регулиращи аденозин, канабиноидни производни, антагонисти на Субстанция Р, антагонисти на рецептор за неврокинин и блокери на натриеви канали. Предпочитани комбинативни терапии представляват употреба на състав, съгласно изобретението, с едно или повече съединения, избрани измежду ацеклофенак, ацетеметацин, е-ацетамидокапронова киселина, ацетаминофен, ацетаминосалол, ацетанилид, ацетилсалицилова киселина (аспирин), S-аденозилметионин, алклофенак, алфентанил, алилпродин, алминопрофен, алоксиприн, алфапродин, алуминиев бис(ацетилсалицилат), амфенак, аминохлортеноксазин, 3-амино-4-хидроксибутирова киселина, 2-амино-4-пиколин, аминопропиолон, аминопирин, амиксетрин, амониев салицилат, ампироксикам, амтолметин гуацил, анилеридин, антипирин, антипирин салицилат, антрафенин, апазон, бензадак, бенорилат, беноксапрофен, бензпиперилон, бензидамин, бензилморфин, бермопрофен,

бензитрамид, α -бисаболол, бромфенак, р-бромоацетанилид, ацетат на 5-бромосалицилова киселина, бромосалигенин, буцетин, буклоксиева киселина, буколом, буфексамак, бумадизон, бупренорфин, бутацетин, бутибуфен, бутафанол, калциев ацетилсалицилат, карбамазепин, карбифен, карпрофен, карсалам, хлоробутанол, хлортеноксазин, холин салицилат, цинкофен, цинметацин, цирамадол, клиданак, клометацин, клонитазен, клониксин, клопирак, клов, кодеин, кодеин метил бромид, кодеин фосфат, кодеин сулфат, кропропамид, кротетамид, дезоморфин, дексоксадрол, декстроморамид, дезоцин, диампромид, натриев диклофенак, дифенамизол, дифенпирамид, дифлунисал, дихидрокодеин, дихидрокодеинон енол ацетат, дихидроморфин, дихидроксиалуминиев ацетилсалицилат, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетил бутират, дипипанон, дипроцетил, дипирон, дитазол, дроксикам, еморфазон, енфенамова киселина, епиризол, ептазоцин, етерсалат, етензамид, етохептазин, етоксазен, етилметилтиамбутен, етилморфин, етодолак, етофенамат, етонитазен, еуженол, фелбинак, фенбуфен, фенклозиева киселина, фендозал, фенопрофен, фентанил, фентиазак, фепрадинол, фепазон, флоктафенин, флуфенамиева киселина, флуноксапрофен, флуорезон, флупиртин, флупрокуазон, флурбипрофен, фосфазал, гентисиева киселина, глафенин, глюкаметацин, гликол салицилат, гуаязулен, гидрокодон, хидроморфон, хидроксипетидин, ибуфенак, ибупрофен, ибупроксам, имидазол салицилат, индометацин, индопрофен, изофезолак, изоладол, изометадон, изониксин, изоксепак, изоксикам, кетобенидон, кетопрофен, кеторолак, р-лактофенетид, лефетамин, леворфанол, лофентанил, лоназолак, лорноксикам, локсопрофен, лизин ацетилсалицилат, магнезиев ацетилсалицилат, меклофенамиева киселина, мефенамиева киселина, меперидин, мептазинол, мезаламин, метазоцин, метадон хидрохлорид,

метотримепразин, метиазиниева киселина, метофолин, метопон, мофебутазон, мофезолак, моразон, морфин, морфин хидрохлорид, морфин сулфат, морфолин салицилат, мирофин, набуметон, налбуфин, 1-нафтил салицилат, напроксен, нарцеин, нефопам, никоморфин, нифеназон, нифлумиева киселина, нимесулид, 5`-нитро-2`пропоксиацетанилид, норлеворфанол, норметадон, норморфин, норпипанон, алсалазин опиум, оксацепрол, оксаметацин, оксапрозин, оксикодон, оксиморфон, оксифенбутазонпапаверетум, паранилин, парсалмид, пентазоцин, перисокзал, фенацетин, фенадоксон, феназоцин, феназопиридин хидрохлорид, фенокол, феноперадин, фенопиразон, фенил ацетилсалицилат, фенилбутазон, фенил салицилат, фенираמידол, пикетопрофен, пиминодин, пипебузон, пиперилон, пипрофен, пиразолак, пиритрамид, пироксикам, пранопрофен, проглуметацин, прохептазин, промедол, пропацетамол, пропирам, пропоксифен, пропифеназон, прокуазон, протизиниева киселина, рамифеназон, рамифентанил, римазолиев метилсулфат, салацетамид, салицин, салициламид, салициламед о-оцетна киселина, салицилсулфореива киселина, салсалт, салверин, симетрид, натриев салицилат, суфентанил, сулфасалазин, сулиндак, супероксид дисмутаза, супрофен, суксибузон, талнифлумат, тенидап, теноксикам, терофенамат, тетрандрин, тиазолинобутазон, тиапрофениева киселина, тиарамид, тилидин, тиноридин, толфенамиева киселина, толметин, трамадол, тропезин, виминол, ксенбуцин, ксимопрофен, залтопрофен и зомепирак (виж The Merck Index, 12th Edition, Therapeutic category and Biological Activity Index, ed. S. Budavari (1996), pp. Ther-2 до Ther-3 и Ther-12 (Аналгетици (зъболечение), Аналгетици (наркотици), Аналгетици (не-наркотици), Противовъзпалителни (нестероидни)).

По-специално, предпочитани терапевтични комбинации включват употребата на парекосиб или на състав, съгласно изобретението, с опиумна съставка, по-специално опиумната съставка е кодеин, меперидин, морфин или техни производни.

Лекарството, което се употребява в комбинираната терапия с парекосиб или състав, съгласно изобретението, може да се прилага по всякакъв начин, включително парентерално, орално, върхно, и т.н.

ПРИМЕРИ

Следните примери илюстрират аспекти на настоящето изобретение, но не се тълкуват като ограничителни.

Пример 1

Възстановими прахообразни състави, идентифицирани тук като Състави А – D, се изготвят както е описано по-долу, като съдържат съответно 5, 10, 20 и 40 mg от парекосиб, под формата на натриев парекосиб, за количество доза .

Първо, изготвят се разтворите за лиофилизация, представляващи състави, както е показано в Таблица 1. разтворите А – D за лиофилизация съответстват на Състави А – D, съответно.

Таблица 1. Състав на разтвори А – D за лиофилизация

Съставка	A	B	C	D
Натриев парекосиб (mg)	5.30	10.50	21.18	42.36
Двуосновен натриев фосфат със седем молекули вода (mg)	0.67	1.34	2.68	5.36
Фосфорна киселина 1M	Както се изисква за рН корекция			
Натриева основа 1N	Както се изисква за рН корекция			
Вода за инжектиране USP, за довеждане до (ml)	1	1	1	2

При изготвянето на всеки един от горепосочените разтвори за лиофилизация, двусловният натриев фосфат със седем молекули вода, беше разтворен в подходящ обем вода за инжектиране и рН на получения разтвор беше доведено до 8.1 с помощта на 1 М фосфорна киселина. Натриевият парекоксиб беше разтварян в този разтвор. рН беше проверявано и повторно коригирано, при необходимост, с 1М фосфорна киселина или 1 N натриева основа и обемът беше доведен до желаната стойност с добавянето на вода за образуване на разтвор за лиофилизация. Обемът на всеки изготвен разтвор беше достатъчен за изготвяне на няколко състави от единични дози (1 ml или 2 ml от разтвора за единична доза, както е посочено в Таблица 1).

Разтворът за лиофилизация беше пропуснат през два 0.2 μ m стерилизиращи филтъра Durapore® и 1 ml или 2 ml от разтвора бяха поставени при стерилни условия в 2 ml или 5 ml флакони от чисто, нетретирано депирогенно стъкло, Тип I. Пълненето беше контролирано по тегло. Средната плътност на няколко партиди от всеки разтвор беше 1.005 g/ml. В отделен тест беше установено, че натриевият парекоксиб не се прикрепва към стерилизиращите филтри.

Флаконите бяха частично запушени със стерилизирани лиофилизационни стопери (с отвор за осъществяване на сублимацията) и бяха поставени в предварително стерилизирана лиофилизационна камера и подложени на лиофилизационен цикъл. Типичният цикъл, който се използва, е описан в Таблица 2. За запълване на горната част на флаконите и за прекъсване на вакуума при завършване на цикъла беше използван стерилен азот. Флаконите бяха плътно затваряни докато все още се помещаваха в лиофилизационната камера. При отстраняването им от камерата флаконите бяха непосредствено запечатвани с алуминиеви капачки

на място и след това бяха съхранявани на стайна температура, защитени от светлина.

Таблица 2. Типичен лиофилизационен цикъл

Фаза	Описание
Замразяване	Стайна температура до -50°C при 1.75 ч. Държане при -50°C за 7 ч.
Първично изсушаване	-50°C до 15°C за 1.5 ч. Държане при 15°C за 2.25 ч. 15°C до 45°C за 1 ч. Държане при 45°C за 16.5 ч. Вакуум $300\ \mu\text{m Hg}$
Вторично изсушаване	45°C до стайна температура за 5.0 ч. Вакуум $300\ \mu\text{m Hg}$
Време за пълен цикъл	36 ч.

Получените състави А – D образуваха паста в шишенцата, показвайки добър външен вид, т.е. без шупли или разрушаване на пастата. Анализ чрез Дифракция с Рентгенови Лъчи на Прахообразна Смес (ДРЛПС) показа, че пастите бяха аморфни. Дори след съхранение при 70°C за 12 седмици, ДРЛПС анализът не показва изменение във физическия характер на пастите и не се наблюдаваше доказателство за тяхното разрушаване.

Съставите А, В и С (5, 10 и 20 mg парекоксиб) бяха анализирани за остатъчно водно съдържание като индикация на химичната стабилност, за валдекоксиб. Анализът на Валдекоксиб чрез HPLC, беше проведен на свежо изготвени проби и на проби, съхранявани за 12 седмици при 70°C . Данните, показани в Таблица 3, показват отлична химична стабилност, с по-малко от 0.5 %

валдекоксиб дори и след 12 седмици съхранение при високи температури.

Таблица 3. Стабилност на Съставите А – С

Параметър	А	В	С
Вода (%), свежа проба	1.6	1.4	0.8
Валдекоксиб (%), свежа проба	0.06	0.07	0.03
Валдекоксиб (%), съхраняван за 12 седмици при 70°C	0.45	0.37	0.36

Състав D (40 mg парекоксиб) беше изследван за рН и остатъчно водно съдържание и анализиран за парекоксиб и валдекоксиб чрез HPLC, свежо приготвен разтвор и след 4, 8 и 12 седмици съхранение при различни температури. Данните, показани в Таблица 4, показват отлична химична стабилност, с по-малко от 0.5% валдекоксиб дори след 12 седмици съхранение при висока температура. Процентното съдържание на парекоксиб и валдекоксиб е отразено въз основа на проба, свободна от разтворител.

Таблица 4. Стабилност на Състав D

Температура на съхранение и време за взимане на пробата	Парекоксиб %	Валдекоксиб %	Вода %	рН
Свежо приготвен	97.4	0.03	1.00	7.9
40°C, 4 седмици	97.1	0.03	1.06	8.0
40°C, 8 седмици	96.4	0.03	1.08	7.8
40°C, 12 седмици	96.9	0.04	1.29	7.8
55°C, 4 седмици	96.8	0.05	1.03	8.0

55°C, 8 седмици	96.8	0.07	0.84	7.8
55°C, 12 седмици	95.4	0.09	0.87	7.9
70°C, 4 седмици	97.3	0.14	0.90	8.0
70°C, 8 седмици	96.6	0.20	0.77	7.8
70°C, 12 седмици	Няма данни	0.36	Няма данни	Няма данни

Съставите А – С се възстановяваха в 1 ml, а състав D – в 2 ml 0.9 % натриев хлорид разтвор за инжектиране USP. Пастите се разтваряха моментално.

Пример 2

Възстановими прахообразни състави, идентифицирани тук като Разтвори Е – J, се изготвят както е описано по-долу, като всеки съдържа 20 mg от парекоксиб, под формата на натриев парекоксиб.

Разтворите Е – J за лиофилизация съответстват на Състави Е – J, съответно. Изготвянето на разтворите и на прахообразните лиофилизирани смеси бе проведено по процедура, подобна на тази за Състави А – D в Пример 1.

Трябва да се отбележи, че всеки от съставите Е – J съдържа повече от около 10 % разтворители, различни от буферизиращия агент (двуосновен натриев фосфат или трометамин). Тези състави се представени тук за сравнителни цели.

Таблица 5. Състав на разтвори Е – J за лиофилизация

Съставка	Е	F	G	Н	I	J
Натриев парекоксиб (mg)	21.18	21.18	21.18	21.18	21.18	21.18
Двуосновен натриев фосфат със седем молекули вода(mg)		2.68		2.68	2.68	2.68

Трометамин (mg)	1.2		1.2			
Манитол (mg)	30	30			30	30
Глицин			13.5	13.5		
Пропилен гликол					200	
Сулфонил- β -циклодекстрин						15
Хлороводородна киселина	Както се изисква за рН корекция					
Натриева основа	Както се изисква за рН корекция					
Вода за инжектиране USP за довеждане до	1	1	1	1	1	1

Съставите Е – J бяха анализирани за парекоксиб и валдеоксиб, свежо изготвени и след 4 седмично съхранение при различни температури. Процентното съдържание на парекоксиб и валдеоксиб е изразено в Таблица 6 на основата на свободна от разтворител проба.

Таблица 6. Стабилност на Съставите Е – J

Параметър	Е	Ф	Г	Н	И	J
Парекоксиб (%), изготвен	99.00	99.40	104.3	102.2	90.46	99.86
Парекоксиб (%), 5°C, 4 седмици	95.71	95.76	100.0	98.04	90.17	98.76
Парекоксиб (%), 55°C, 4 седмици	98.79	99.00	98.37	98.03	87.57	97.41
Парекоксиб (%), 70°C, 4 седмици	87.60	98.00	82.77	92.81	85.58	90.00
Валдеоксиб (%), изготвен	0.19	0.17	0.25	0.26	0.16	0.20
Валдеоксиб (%), 5°C, 4 седмици	0.20	0.12	0.19	0.19	0.13	0.14
Валдеоксиб (%), 55°C, 4 седмици	1.43	0.26	1.72	1.38	0.43	1.04
Валдеоксиб (%), 70°C, 4 седмици	9.03	0.89	15.08	5.26	0.95	8.81

Трябва да се отбележи, че Съставите Е – J проявяват по-слаба химична стабилност в сравнение със съставите А – D, съгласно изобретението. Съставите F и I, всеки от които съдържа по 30 mg манитол в добавка на двуосновния натриев фосфат, показват най-високата стабилност на съставите, изследвани в този Пример, но въпреки това показват много по-висока степен на конверсия на парекоксиб във валдекоксиб, отколкото състави А – D след съхранение за 4 седмици при 55°C или 70°C. Химическата стабилност на Съставите Е, G, H и J е неприемливо слаба.

Допълнително, нито един от съставите Е – J не показва непосредствено разтваряне при възстановяване. Състав I, който съдържа 200 mg полиетилен гликол 4000 в допълнение към манитол и двуосновен натриев фосфат, показва особено ниска и трудна разтворимост при опитите да се възстанови състава.

Пример 3

Концентрацията на валдекоксид в кръвната плазма на хора беше определена в едно фармакокинетично изследване. На 11 здрави възрастни обекта беше приложена единична интравенозна доза от 20 mg парекоксиб, под формата на натриев парекоксиб, в обем 1 ml или 20 mg доза от валдекоксиб – орално под формата на разтваряща се таблетка с 240 ml вода. Един, два и три часа след прилагането на дозата на пациентите се дава да изпият по 180 ml вода.

Концентрацията на валдекоксиб в кръвната плазма беше определена с помощта на валидирана процедура с високо ефективна течна хроматография (HPLC). Средната концентрация на валдекоксиб в кръвната плазма от 0 до 24 час след прилагането на дозата е показана на Фиг. 1.

Максималната концентрация на валдекоксиб в кръвната плазма се достигна по-рано, когато интравенозно се прилагаше натриев валдекоксиб, в сравнение със случая на орално прилагане на валдекоксиб.

Пример 4

В едно 24 часово едноцентрово, с единична доза, репрезентативно плацебо-контролирано изследване на паралелна група, на 224 пациента (56 във всяка опитна група), нуждаещи се от изваждане на два трети кътника, включително с разрязване на костта, мъже и жени между 18 – 45 годишна възраст, беше приложена на принципа на случайния подбор единична интравенозна доза от 20 mg, 40 mg или 80 mg парекоксиб или плацебо в 4 ml 0.9 % натриев хлорид.

Започвайки на 30та минута след приключването на хирургичната намеса, нивото на болката беше оценявано на всеки два часа, като пациентите не бяха събуждани за това. Болката беше измервана в пациента използвайки 0 – 3 скала и данните нанасяне на диаграма, представляваща континуитет от състояние «няма болка» до такова «най-силна болка».

Беше анализирано Времето до Спасителното Лекарство (ВСЛ) с помощта на техника за анализ на преживяването. Средното време за събитие за всяка изследвана група беше изчислено с помощта на оценител на границата на продукта на Kaplan – Meier, включвайки пригаждането, предложено от Miller (1985) в Survival analysis, pp. 74-75. New York: John Wiley & Sons. Деветдесет и пет процента (95 %) доверителен интервал за средното време за събитие беше изчислен с помощта на метода на Simon & Lee (1982), Cancer Treat. Rep. 66, 37-42. За ВСЛ, пациентите, които не се нуждаеха от спасително лекарство до

24 часа, оценката беше приета като отчетена на 24 час. Пациентите, които са отпаднали от анализа по причини, различни от прилагането на спасителното лекарство, бяха оценени по времето, по което те напускат изследването.

На базата на средните ВСЛ стойности (Таблица 7), единичните дози от 20 mg, 40 mg и 80 mg парекоксиб доведоха до значително по-дълго ВСЛ, в сравнение с плацебо. Средните ВСЛ стойности за парекоксиб 40 mg и 80 mg не се различаваха значително една от друга, но и двете бяха значително по-продължителни от ВСЛ за плацебо 20 mg.

Частта на пациентите, получили спасително лекарство (също показана на таблица 7) беше значително по-ниска за групите, третирани с парекоксиб в сравнение с тези, на които е прилагано плацебо; не се забелязваха значителни разлики между групите, третирани с 40 mg и 80 mg парекоксиб по отношение на този параметър.

Таблица 7. Време до Спасяващо Лекарство (ВСЛ)

Група за лечение	Средно ВСЛ	95 % доверителен интервал	Пациенти, взимащи спасяващо лекарство
Плацебо	2ч51мин	2ч16мин до 3ч16мин	93 %
Плацебо 20 mg	6ч17мин	4ч04мин до 11ч17мин	78 %
Плацебо 40 mg	> 24ч	11ч04мин до > 24ч	48 %
Плацебо 80 mg	12ч00мин	6ч24мин до 16ч37мин	59 %

По отношение на оценката на ефективността на изследваното лекарство, резултатите за пациентите във всяка от третираните с

парекоксиб групи, бяха значително по-високи от тези в групата, третирана с плацебо; не се наблюдаваха значителни разлики между групите, третирани с парекоксиб 40 mg и 80 mg. От пациентите, в групата с 40 mg парекоксиб 92 % оцениха изследваното лекарство като “добро” или “отлично”.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че в прахообразна форма включва:

(а) най-малко един водоразтворим терапевтичен агент, избран измежду селективни СОХ-2 инхибиторни лекарства, пролекарства и техни соли, в терапевтично ефективно крайно количество, представляващо около 30 % до около 90 % от теглото,

(б) парентерално приемлив буфериращ агент в количество от около 5 % до около 60 % от теглото и

(в) други парентерално приемливи съставки на носителя в количество от нула до около 10 % от теглото, на състава; като въпросният състав е възстановим в парентерално приемлив течен разтворител до форма на инжектируем разтвор.

2. Състав съгласно Претенция 1, характеризиращ се с това, че терапевтичният агент представлява водоразтворима сол, пролекарство или негова сол, на лекарство, селективен инхибитор на СОХ-2, избрано измежду целекоксиб, деракоксиб, валдекоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб, 2-(3,5-дифлуорофенил)-3-[4-(метилсулфонил)фенил]-2-килопентен-он и 2-(3,4-(дифлуорофенил)-4-(3-хидрокси-3-метил-1-бутоксид)-5-[4-(метилсулфонил)фенил]-3-(2H)-пиридазинон.

3. Състав съгласно Претенция 1, характеризиращ се с това, че терапевтичният агент представлява водоразтворима сол, пролекарство или негова сол, на валдекоксиб.

4. Състав съгласно Претенция 1, характеризиращ се с това, че терапевтичният агент представлява парекоксиб или негова сол.

5. Състав съгласно Претенция 1, характеризиращ се с това, че терапевтичният агент представлява натриев парекоксиб.

6. Състав съгласно Претенция 1, характеризиращ се с това, че терапевтичният агент представлява (S)-6,8-дихлоро-2-(трифлуорометил)-2Н-1-бензопиран-3-карбоксилова киселина или нейна водоразтворима сол.
7. Състав, съгласно всяка една от Претенции 1 до 6, характеризиращ се с това, че терапевтичният агент присъства в количество от около 45 % до около 85 %, за предпочитане около 50 % до около 80 % от теглото на състава.
8. Състав, съгласно всяка една от Претенции 1 до 6, характеризиращ се с това, че буферизиращият агент присъства в количество от около 10 % до около 60 %, за предпочитане около 20 % до около 50 % от теглото на състава.
9. Състав, съгласно всяка една от Претенции 1 до 6, характеризиращ се с това, че се състои преди всичко от терапевтичният агент и буферизиращият агент.
10. Състав, съгласно всяка една от Претенции 1 до 6, характеризиращ се с това, че буферизиращият агент е избран измежду натриев и калиев фосфат, натриев и калиев цитрат, моно-, ди- и триетаноламин, трометамин и техни смеси.
11. Състав, съгласно всяка една от Претенции 1 до 6, характеризиращ се с това, че буферизиращият агент е избран измежду двуосновен натриев и калиев фосфат и трометамин.
12. Състав, съгласно всяка една от Претенции 1 до 6, характеризиращ се с това, че буферизиращият агент е двуосновен натриев фосфат.
13. Състав, съгласно всяка една от Претенции 1 до 6, характеризиращ се с това, че при възстановяване притежава рН от около 7 до около 9.
14. Състав, съгласно всяка една от Претенции 1 до 6, характеризиращ се с това, че притежава достатъчна поръзност да

позволи бързо разтваряне на терапевтичния агент при възстановяване.

15. Инжектируем разтвор, изготвен чрез възстановяване на състава, съгласно всяка една от Претенции 1 до 6, в парентерално приемлив разтворител.

16. Разтвор, съгласно Претенция 15, характеризиращ се с това, че разтворителят е воден разтворител.

17. Разтвор, съгласно Претенция 16, характеризиращ се с това, че притежава рН от около 7.5 до около 8.5.

18. Разтвор, съгласно Претенция 16, характеризиращ се с това, че водният разтворител съдържа глюкоза и/или натриев хлорид.

19. Производствен артикул, характеризиращ се с това, че представлява запоеен флакон, съдържащ количество единична доза от съставите, съгласно всяка една от Претенции 1 до 6, в стерилно състояние.

20. Производствен артикул, съгласно Претенция 19, характеризиращ се с това, че съдържа терапевтичен агент натриев парекоксиб в дозирано количество от около 1 mg до около 200 mg, за предпочитане около 5 mg до около 120 mg, най-вече за предпочитане около 10 mg до около 100 mg, парекоксиб.

21. Производствен артикул, съгласно Претенция 19, характеризиращ се с това, че флакона е флакон с много отдели.

22. Процес за изготвяне на възстановим състав, селективен инхибитор на СОХ-2, като процесът се характеризира с това, че включва стъпка на лиофилизация на воден разтвор, съдържащ:

(а) най-малко един терапевтичен агент, избран измежду селективни СОХ-2 инхибиторни лекарства, пролекарства и техни соли, в терапевтично ефективно крайно количество, представляващо около 30 % до около 90 % от теглото,

(б) парентерално приемлив буфериращ агент в количество от около 5 % до около 60 % от теглото и

(в) други парентерално приемливи съставки на носителя в количество от нула до около 10 % от теглото, на състава, с изключение на водата; като въпросната стъпка на лиофилизация води до образуване на готова възстановима прахообразна форма.

23. Процес, съгласно Претенция 22, характеризиращ се с това, че терапевтичният агент е натриев парекоксиб.

24. Процес, съгласно Претенция 23, характеризиращ се с това, че буфериращият агент е двуосновен натриев фосфат.

25. Процес, съгласно Претенция 24, характеризиращ се с това, че преди лиофилизационната стъпка, разтворът се изготвя чрез разтваряне на натриевия парекоксиб и двуосновния натриев фосфат във вода за инжектиране, стерилизира и след това се прехвърля количествено във флаконите, всеки съдържащ обем от разтвора, притежаващ количество единична доза от натриев парекоксиб, и флаконите се поставят в лиофилизационната камера.

26. Процес, съгласно Претенция 25, характеризиращ се с това, че при стъпката на изготвяне на разтвора натриевият парекоксиб се поставя последен.

27. Процес, съгласно всяка една от Претенции 24 до 26, характеризиращ се с това, че лиофилизационната стъпка представлява фаза на замразяване, фаза на първично изсушаване и фаза на вторично изсушаване.

28. Процес, съгласно Претенция 27, характеризиращ се с това, че

(а) по време на фазата на замразяване температурата се намалява до температура на замразяване от около -30°C до около -60°C за период от около 1 до около 5 часа и се поддържа на температура на замразяване за около 0.5 до около 24 часа;

(б) по време на фазата на първично изсушаване се постига вакуум от около 25 до около 500 $\mu\text{m Hg}$, температурата се повишава от температура на замразяване до около 0°C за период от 1 до около 5 часа и;

(в) по време на фазата на вторично изсушаване, при вакуум от около 25 до 500 $\mu\text{m Hg}$, температурата се повишава от около 0°C до нивата на стайна температура за период от 1 до около 4 часа и се поддържа на това повишено ниво за около 3 до около 12 часа; давайки като резултат прахообразна смес с водно съдържание по-малко от 2 % от теглото.

29. Процес, съгласно Претенция 27, характеризиращ се с това, че времето за целия лиофилизационен цикъл е около 18 до около 24 часа.

30. Метод за лечение на или предпазване от нарушение, опосредствано от СОХ-2, в обект, като методът се характеризира с това, че включва възстановяване на количество единична доза от състава, съгласно всяка една от Претенции 1 до 6, във физиологично приемливо количество от парентерално приемлив течен разтворител до форма на инжектируем разтвор, и прилагането на разтвора парентерално в обекта.

31. Метод, съгласно Претенция 30, характеризиращ с това, че парентералното прилагане се осъществява чрез интрадермално, подкожно, интрамускулно, интравенозно, интрамедуларно, интра-артикуларно, интрасиновиално, интраспинално, интратекално или интракардиално инжектиране или преливане.

32. Метод, съгласно Претенция 30, характеризиращ с това, че парентералното прилагане е чрез интравенозно инжектиране или преливане.

33. Метод, съгласно Претенция 32, характеризиращ с това, че съставът се инжектира интравенозно като единична доза.

34. Метод за лечение на или предпазване от нарушение, опосредствано от СОХ-2, в обект човек, като методът се характеризира с това, че включва парентерално прилагане на парекоксиб или негова сол в обекта при доза равна на терапевтично ефективната доза от валдекоксиб.

35. Метод, съгласно Претенция 34, характеризиращ с това, че парекоксибът или неговата сол се прилагат в количество едnodневна доза от около 1 mg до около 200 mg, за предпочитане около 5 mg до около 120 mg, преди всичко за предпочитане около 10 mg до около 100 mg, парекоксиб.

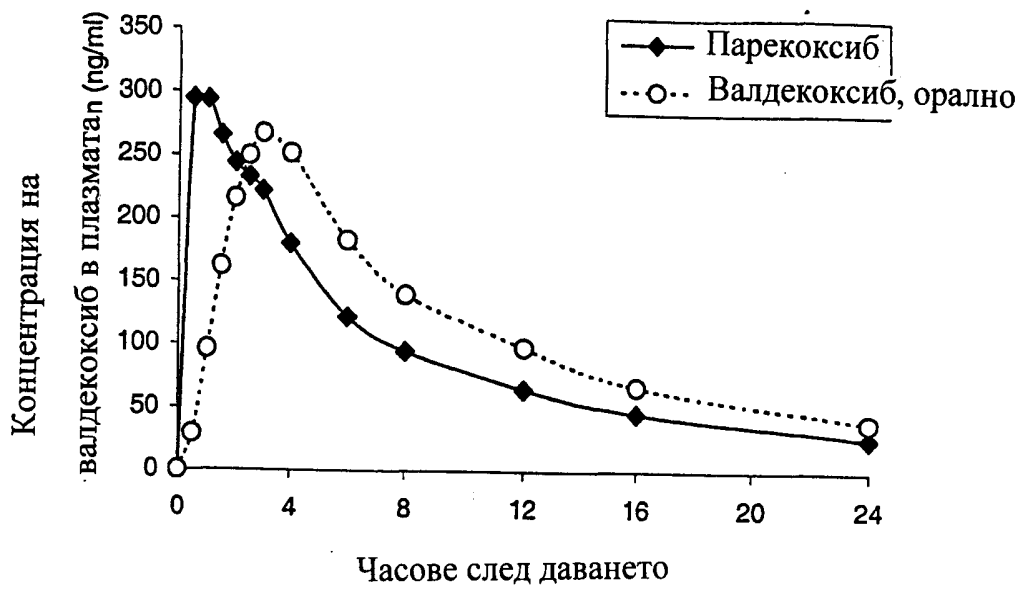
36. Метод, съгласно всяка една от Претенции 34 или 35, характеризиращ с това, че парекоксибът или неговата сол се инжектира интравенозно като единична доза.

37. Производствен артикул, характеризиращ се с това, че представлява запoен флакон, съдържащ стерилen състав, който се доставя парентерално, съдържащ парекоксиб или негова сол в единична доза равна на терапевтично ефективната доза на валдекоксиб.

38. Производствен артикул, съгласно Претенция 37, характеризиращ се с това, че количеството доза от парекоксиб е около 1 mg до около 200 mg, за предпочитане около 5 mg до около 120 mg, преди всичко за предпочитане около 10 mg до около 100 mg.

39. Производствен артикул, съгласно Претенция 37 или Претенция 38, характеризиращ се с това, че парекоксибът присъства като натриев парекоксиб.

40. Производствен артикул, съгласно Претенция 37 или Претенция 38, характеризиращ се с това, че флаконът е флакон с много отдела.



Фиг. 1