



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20010589A A2

HR P20010589A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 231/12**
A 61 K 31/415
A 61 P 29/00

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 09.08.2001.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.08.2002.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US00/32760

Datum podnošenja međunarodne prijave 01.12.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/42222

Datum međunarodne objave 14.06.2001.

(31) Broj prve prijave: 60/169,856

(32) Datum podnošenja prve prijave: 09.12.1999.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

Pharmacia Corporation, Corporate Patent Department P.O. Box 5110, Chicago, 60680-5110 IL, US

(72) Izumitelji:

Leonard, J. Ferro, 3055 Priscilla Avenue, Highland Park, 60035 IL, US
Patricia, J. Miyake, 212 West Lake Shore Drive, Tower Lakes, 60010 IL, US

(74) Punomoćnik:

PRODUCTA d.o.o., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma:

POLIMORFNI KRISTALNI OBLICI CELEKOKSIBA

(57) Sažetak: Definirani su farmaceutski kompoziti koji sadrže jednu ili više doznih jedinica za unošenje, pri čemu svaka sadrži spoj za selektivno inhibiranje ciklooksigenaze-2 slabe topljivosti u vodi u terapijski učinkovitoj količini, pri čemu se spoj nalazi u obliku čvrstih čestica, oko 25% do 100% (težinski) je manje od 1 mm. Kompoziti su korisni za tretiranje ili profilaksu stanja ili poremećaja kojima upravlja ciklooksigenaza-2 i imaju osobitih prednosti kada se želi brzo pojavljivanje terapijskih učinaka. Opisani su novi kristalni oblici celekoksiba - oblik I i oblik II. Kristalni oblici imaju jedinstvena kemijska i fizička svojstva u odnosu na ostale čvrste oblike celekoksiba te su karakterizirani njihovom slikom rendgenske difrakcije (PXRD), termogramima diferencijalne skenirajuće kalorimetrije (DSC), te ostalim fizičkim karakterizacijama.

HR P20010589A A2

OPIS IZUMA**Područje izuma**

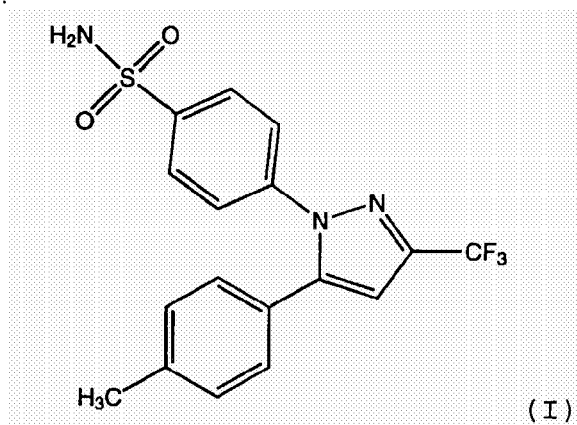
5 Izum je iz područja farmaceutske kemije.

Izum se odnosi na farmaceutske smjese koje se primjenjuju oralno i sadrže kao aktivan sastojak lijek za inhibiranje ciklooksigenaze-2, na postupak za priređivanje takvih smjesa, na metode tretiranja poremećaja koji su upravljani ciklooksigenazom-2 i koje uključuju oralnu primjenu takvih smjesa subjektu, te na uporabu takvih smjesa pri proizvodnji medikamenata.

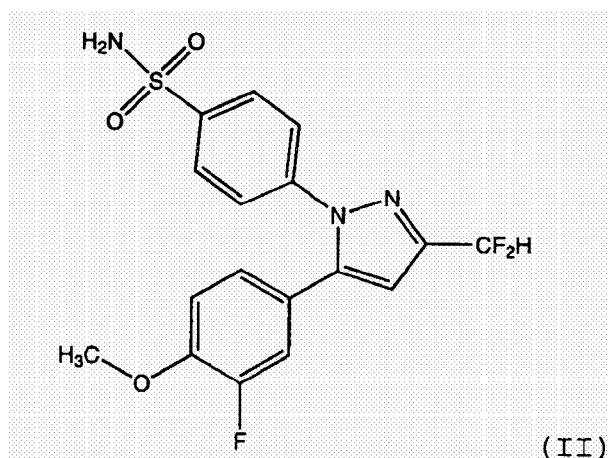
Ovaj izum je iz područja farmaceutskih sredstava koji inhibiraju ciklooksigenazu-2 i specifično se odnosi na nove kristalne oblike – oblik I i oblik II, celekoksiba, na metode priređivanja ovih kristalnih oblika celekoksiba, na farmaceutske smjese koje sadrže ove kristalne oblike celekoksiba, te na metode za tretiranje i/ili profilaksu i/ili bolesti kojima upravlja ciklooksigenaza-2, uključujući sama stanja i poremećaje.

Stanje tehnike

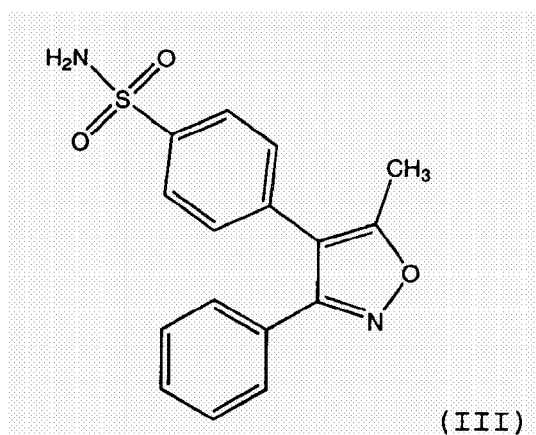
Navedeni su mnogi spojevi koji imaju koristan terapijski i/ili profilaktički učinak selektivnog inhibiranja ciklooksigenaze-2, te je opisano da su korisni u tretiranju ili sprječavanju specifičnih poremećaja kojima upravlja ciklooksigenaza-2, odnosno poremećaja općenito. Među takvim spojevima je veliki broj supstituiranih pirazolil benzensulfonamida, kao što je navedeno u američkom patentu br. 5,760,068, Talley et al., uključujući primjerice spoj 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamid, koji je ovdje naveden kao celekoksib, te spoj 4-[5-(3-fluor-4-metoksifenil)-3-difluorometil]-1H-pirazol-1-il]benzensulfonamid, koji je ovdje naveden kao deracoksib. Celekoksib je sljedeće strukture:



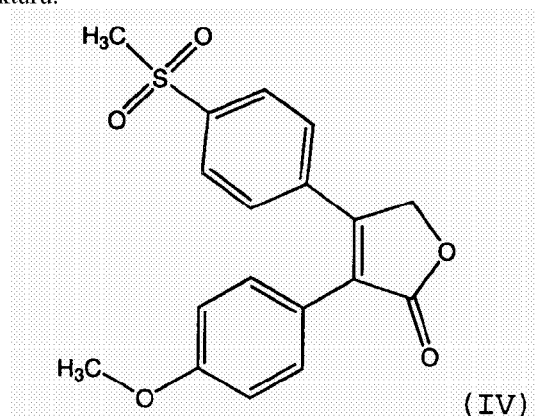
dok deracoksib ima strukturu:



Ostali spojevi koji imaju terapijski i/ili profilaktički koristan selektivni učinak inhibiranja ciklooksigenaze-2 su supstituirani izoksazolil benzensulfonamidi koji su navedeni u američkom patentu br. 5,633,272, Talley et al., uključujući primjerice spoj 4-[5-metil-3-fenilisoksazol-4-il]benzensulfonamid, koji je ovdje naveden kao valdecoksib, koji ima sljedeću strukturu:



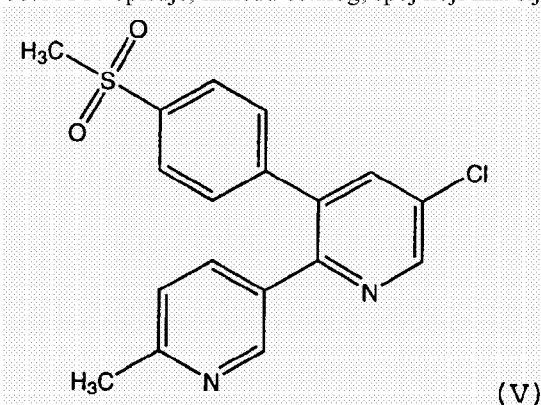
Drugi spojevi za koje je nađeno da imaju terapijski i/ili profilaktički koristan učinak na selektivno inhibiranje ciklooksigenaze-2 su supstituirani (metilsulfonyl)fenil furanoni kao što je navedeno u američkom patentu br. 5,474,995, Ducharme et al., uključujući primjerice spoj 3-fenil-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5H-furan-2-on, koji je ovdje naveden kao rofekoksib, koji ima sljedeću strukturu:



Američki patent br. 5,981,576, Belley et al., opisuje daljnji niz (metilsulfonyl)fenil furanona za koje je navedeno da su korisni kao inhibitori ciklooksigenaze-2, uključujući 3-(1-ciklopropilmetoksi)-5,5-dimetil-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5H-furan-2-on i 3-(1-ciklopropiletoksi)-5,5-dimetil-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5H-furan-2-on.

Europska patentna prijava br. 0 863 134 opisuje spoj 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4(metilsulfonyl)fenil]-2-ciklopenten-1-on za kojega je navedeno da je koristan kao inhibitor ciklooksigenaze-2.

Međunarodna publikacija br. WO 99/55380 opisuje, između ostalog, spoj koji ima sljedeću strukturu



za kojega je navedeno da je koristan kao inhibitor ciklooksigenaze-2. Mnogi selektivni spojevi za inhibiranje ciklooksigenaze-2, uključujući celekoksib, derakoksib, valdekoksib i rofekoksib, hidrofobni su i slabo topljivi u vodi. To je uzrokom mnogim praktičnim poteškoćama pri formuliranju takvih spojeva za oralnu primjenu, posebice kada je potrebno ili poželjno rano terapijsko djelovanje.

Ilustrativno je da su formulacije celekoksiba za djelotvornu oralnu primjenu subjektu bile predmet brojnih složenosti koje su posljedica jedinstvenih fizičkih i kemijskih svojstava celekoksiba, posebice zbog njegove slabe topljivosti i

čimbenika koji su povezani s njegovom kristalnom strukturom, uključujući koherentnost, zbog malene gustoće i slabe stlačivosti. Celekoksib je neuobičajeno slabo topljiv u vodenom mediju. Neformulirani celekoksib se nerado otapa i raspršuje za brzu apsorpciju u gastrointestinalnom traktu kada se oralno primjenjuje, primjerice u obliku kapsule. Nadalje, neformulirani celekoksib, koji je kristalne morfologije nastoji oblikovati duge zbijene iglice, pa se tipično povezuje u monolitnu masu kada se stlači u tabletu. Čak i kada se miješa s drugim tvarima, kristali celekoksiba nastoje se odvojiti od ostalih tvari i aglomerirati zajedno tijekom miješanja smjese, što dovodi do neuniformnosti smjese koja sadrži neželjeno velike agregate celekoksiba. Prema tome, teško je prirediti farmaceutski kompozit koji sadrži celekoksib i koji je željene uniformnosti smjese. Nadalje, tijekom priređivanja farmaceutskog kompozita koji sadrži celekoksib susrećemo se s poteškoćama rukovanja. Primjerice, niska gustoća celekoksiba čini teškim obradu malenih količina što je potrebno pri formulaciji farmaceutskih kompozita. Sukladno tome, postoji potreba da se riješe brojni problemi koji su povezani s priređivanjem pogodnih farmaceutskih kompozita i dozirajućih oblika koji sadrže celekoksib, posebice dozirajućim jedinicama za oralno unošenje.

Općenito, postoji potreba za formulacijama koje se oralno unose i sadrže lijekove koji inhibiraju ciklooksigenazu-2 i slabo su topljivi u vodi, uključujući celekoksib, a navedene formulacije posjeduju jedan ili više navedenih svojstava relativno prema neformuliranom celekoksibu ili drugim smjesama celekoksiba:

- (1) poboljšana topljivost;
- (2) kraće vrijeme razgradnje;
- (3) kraće vrijeme otapanja;
- (4) smanjena drobljivost tablete;
- (5) povećana tvrdoća tablete;
- (6) povećana sposobnost vlaženja;
- (7) poboljšana stlačivost;
- (8) poboljšana protočnost tekućih i čestičnih čvrstih smjesa;
- (9) povećana fizička stabilnost završne smjese;
- (10) smanjena veličina tablete ili kapsule;
- (11) povećana uniformnost smjese;
- (12) poboljšana uniformnost doze;
- (13) poboljšana kontrola varijacija u težini tijekom enkapsuliranja i/ili tabletiranja;
- (14) povećana gustoća granula za vlažne granulirane kompozite;
- (15) smanjene potrebe za vodom za vlažno granuliranje;
- (16) smanjeno vrijeme vlažnog granuliranja; i
- (17) smanjeno vrijeme sušenja za vlažne granulirane smjese.

Nadalje, postoji osobita potreba za formulacijama lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu-2 slabe topljivosti, uključujući celekoksib, koje se unose oralno. Takve formulacije rezultiraju brzim ispoljavanjem terapijskog učinka nego što je to slučaj s neformuliranim lijekovima ili poznatim formulacijama tih lijekova. Unutar raspona u kojem je brzo ispoljavanje terapijskog učinka povezano s farmakokinetičkim parametrima kao što je visoka maksimalna koncentracija lijeka u krvi (C_{maks}) i kratko vrijeme od oralne primjene do pojave maksimalne koncentracije u krvnom serumu (T_{maks}), postoji osobita potreba za formulacijama lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu-2 i koji se oralno unose, kao što je slabo topljivi celekoksib, takve formulacije daju veći C_{maks} i/ili kraći T_{maks} nego odgovarajući neformulirani lijekovi ili poznate formulacije tih lijekova.

Kao što je niže označeno, tretiranje sa selektivnim inhibitorima ciklooksigenaze-2, uključujući celekoksib, je indicirano ili potencijalno indicirano za cijeli niz poremećaja ili stanja kojima upravlja ciklooksigenaza-2. Bilo bi dobro da se načine formulacije koje su farmakokinetički konzistentne s brzim pojavljivanjem terapijskih učinaka, posebice pri tretiranju akutnih poremećaja kada je poželjno ili nužno brzo oslobađanje od bola ili drugih simptoma.

Takve formulacije mogu biti značajna prednost pri tretiranju poremećaja i stanja kojima upravlja ciklooksigenaza-2.

Lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu-2 i sadrže celekoksib slabe su topljivosti u vodi i većinom formulirani u obliku čvrstih čestica. Pojedinačne ili primarne čestice lijeka mogu se raspršiti u tekućem mediju, kao pri formulaciji kao suspenzija, ili se mogu zbiti pri oblikovanju sekundarnih čestica ili granula koje se mogu enkapsulirati tako da oblikuju dozirajući oblik kapsule, ili se mogu stlačiti ili izliti tako da čine dozirajući oblik tablete.

Poznati su brojni procesi koji se rabe u tehnici priređivanja formulacija lijeka pri čemu je veličina primarnih čestica u željenom rasponu, ili je prosječna veličina čestica poželjna, ili je raspodjela čestica takva da je karakterizirana parametrom kao što je D_{90} , koji je definiran kao linearna mjera promjera koji je takve vrijednosti da 90% (prema volumenu čestica) u formulaciji, prema najdužoj dimenziji čestica, bude manje od toga promjera. Iz praktičnih razloga, pogodno je određivanje D_{90} koje se temelji na 90% težine, a ne volumena.

Zbog konzistentnosti s ranijim publikacijama, pojmovi "mikročestica" i "nanočestica" ovdje su definirani kao u

američkom patentu br. 5,384,124, Courteille et al., te označuju čestice koje imaju promjer između 1 mm i 2000 nm, te promjer koji je manji od 1 mm (1000 nm). Priređivanje mikročestica i nanočestica, sukladno američkom patentu br. 5,384,124, "načelno se koristi za usporavanje otapanja aktivnih glavnina". Međutim, američki patent br. 5,145,684, Liversidge et al., opisuje smjese s nanočesticama kao one koje pokazuju "neočekivano visoku biološku raspoloživost" lijekova, posebice lijekova koji imaju slabu topljivost u tekućem mediju kao što je voda. Međunarodna publikacija br. WO 93/25190 daje farmakokinetičke podatke istraživanja sa štakorima koji pokazuju visoku prosječnu brzinu apsorpcije nakon oralne primjene nanočestica (prosječna veličina čestica 240-300 nm) nego nakon oralne primjene mikročestica (veličina čestica u rasponu 20-30 mm) u raspršenju naproksena.

Poznati su brojni postupci za priređivanje smjesa nanočestica terapijskog sredstva. Tipično, ti procesi uključuju mehaničke postupke, kao što su mljevenje i usitnjavanje, da se veličina čestica smanji na nano (manje od 1 nm) raspon, ili taloženje čestica nano veličine iz otopine. Ilustrativni postupci su opisani u sljedećim pojedinačnim referencama: američki patent br. 4,826,689, Violante & Fischer, prije citirani američki patent br. 5,145,684, Liversidge et al., američki patent br. 5,298,262, Na & Rajagopalan, američki patent br. 5,302,401, Liversidge et al., američki patent br. 5,336,507, Na & Rajagopalan, američki patent br. 5,340,564, Illig & Sarpotdar, američki patent br. 5,346,702, Na & Rajagopalan, američki patent br. 5,352,459, Hollister et al., američki patent br. 5,354,560, Lovrecich, prije citirani američki patent br. 5,384,124, Courteille et al., američki patent br. 5,429,824, June, američki patent br. 5,510,118, Bosch et al., američki patent br. 5,518,738, Eickhoff et al., američki patent br. 5,503,723, Ruddy & Eickhoff, američki patent br. 5,534,270, De Castro, američki patent br. 5,536,508, Canal et al., američki patent br. 5,552,160, Liversidge et al., američki patent br. 5,560,931, Eickhoff et al., američki patent br. 5,560,932, Bagchi et al., američki patent br. 5,565,188, Wong et al., američki patent br. 5,569,448, Wong et al., američki patent br. 5,571,536, Eickhoff et al., američki patent br. 5,573,783, Desieno & Stetsko, američki patent br. 5,580,579, Ruddy et al., američki patent br. 5,585,108, Ruddy et al., američki patent br. 5,587,143, Wong, američki patent br. 5,591,456, Franson & Snyder, američki patent br. 5,662,883, Bagchi et al., američki patent br. 5,665,331, Bagchi et al., američki patent br. 5,718,919, Ruddy & Roberts, američki patent br. 5,747,001, Wiedmann et al., međunarodna publikacija br. WO 93/25190, međunarodna publikacija br. WO 96/24336, međunarodna publikacija br. 98/35666.

Sažetak izuma

Sukladno ovom izumu, u vodi slabo topljivi spojevi koji inhibiraju ciklooksigenazu-2 kao što su celekoksib, derakoksib, valdekoksib ili reofekoksib daju brže ispoljavanje terapijskog učinka nakon oralne primjene kompozita koji sadrži spoj, pri čemu spoj pokazuje veću maksimalnu koncentraciju u krvnom serumu (C_{maks}) i/ili kraće vrijeme koje je potrebno da se dosegne maksimum (T_{maks}). Pretpostavlja se da se veći C_{maks} i/ili kraći T_{maks} postižu smanjivanjem veličine čvrstih čestica koje sadrže spoj tako da je značajan dio težine čestica manji od 1 mm promjera, za svoju najdužu dimenziju čestica. Bez ulaska u teoretiziranje, vjeruje se da su veći C_{maks} i kraći T_{maks} rezultat bržeg otapanja spoja kada je veličina čestica manja od 1 mm.

Prema tome, ovdje je sada načinjena farmaceutska smjesa koja sadrži jednu ili više doznih jedinica za oralno unošenje, a svaka sadrži spoj za selektivno inhibiranje ciklooksigenaze-2 koji je slabo topljiv u vodi u terapijski učinkovitoj količini, pri čemu je spoj u obliku čvrstih čestica D_{90} veličine čestica od oko 0,01 do oko 200 nm, a dovoljan dio težine čestica manji je od 1 mm da se dobije značajno veći C_{maks} i/ili značajno manji T_{maks} , usporedimo li ga s ostalim sličnim kompozitima kada su praktički sve čestice veće od 1 mm.

Također su definirani farmaceutski kompoziti koji sadrže jedan ili više dozirajućih oblika koji se oralno unose, pri čemu svaki sadrži spoj koji selektivno inhibira ciklooksigenazu-2, slabe je topljivosti i u farmaceutski učinkovitoj količini, pri čemu je spoj prisutan u obliku čvrstih čestica koje imaju veličinu čestica D_{90} od oko 0,01 do oko 200 nm, pri čemu je oko 25% do 100% (težinski) čestica manje od 1 mm.

Dozirajući oblici koji sadrže spoj mogu biti u obliku diskretnih čvrstih čestica kao što su tablete, pilule, tvrde ili meke kapsule, lozenge, maramice ili pastile. Alternativno, kompozit može biti u obliku praktički homogene protočne mase, kao što je čestična ili granulirana krutina ili tekuća suspenzija, iz kojega se mogu mjerljivo izdvojiti jednokratne doze.

Također je definirana metoda tretiranja zdravstvenog stanja ili poremećaja u subjektu kada je indicirano tretiranje s inhibitorom ciklooksigenaze-2, što obuhvaća primjenu jednog ili više dozirajućih oblika spoja ovog izuma jedno ili dva puta dnevno. takva metoda je posebice korisna kada je zdravstveno stanje ili poremećaj praćeni akutnim bolom.

Ovim izumom također se realizira novi čvrsti oblik celekoksiba, oblik I celekoksiba. Ovim izumom također se ostvaruje drugi čvrsti oblik celekoksiba, oblik II celekoksiba. Svaki ovaj novi čvrsti oblik obuhvaća solvativirane kristalne oblike, nesolvativirane i nehidratizirane kristalne oblike.

Ovi novi oblici celekoksiba koji su opisani u ovoj patentnoj prijavi pokazuju jedno ili više prije opisanih poželjnih kemijskih i/ili fizičkih svojstava u odnosu na druge čvrste oblike koji su opisani ovdje ili koji su prikazani u literaturnim

izvorima.

Daljnja realizacija ovog izuma obuhvaća nove kristalne oblike celekoksiba. Primjerice, jedna realizacija ovog izuma obuhvaća kristalni oblik I celekoksiba, poželjno kristalni oblik koji ima rendgensku difrakcijsku sliku s pikovima na 5,5; 5,7; 7,2 i 16,6 stupnjeva dva theta.

U sljedećoj realizaciji, ovaj izum obuhvaća farmaceutsku smjesu koja sadrži terapijski učinkovitu količinu kristalnog oblika I celekoksiba i bar jedan farmaceutski prihvatljivi nosač, adjuvant ili razrjeđivač.

U daljnjoj realizaciji, ovaj izum definira metodu za tretiranje ili sprječavanje poremećaja ili stanja kojima upravlja ciklooksigenaza-2 u subjektu, pri čemu metoda uključuje primjenu subjektu terapijski učinkovite količine oblika I celekoksiba.

U daljnjoj re

alizaciji, ovaj izum definira metodu za priređivanje oblika I celekoksiba koja obuhvaća kristaliziranje iz smjese celekoksiba i otapala, pri čemu se kristaliziranje vrši na temperaturi iznad temperature enantiotropnog prijelaza oblika I celekoksiba, da se dobije oblik I celekoksiba.

U sljedećoj realizaciji, ovaj izum definira metodu za priređivanje kristalnog oblika celekoksiba, koja obuhvaća zagrijavanje solvata celekoksiba da se dobije oblik I celekoksiba.

U daljnjoj realizaciji ovog izuma definirana je metoda za dobivanje oblika I celekoksiba, koja uključuje mljevenje ili usitnjavanje oblika III celekoksiba, da se dobije oblik I celekoksiba.

U sljedećoj realizaciji ovog izuma definirana je metoda za dobivanje oblika I celekoksiba, koja uključuje mljevenje ili usitnjavanje solvata celekoksiba da se dobije oblik I celekoksiba.

U sljedećoj realizaciji ovog izuma definirana je metoda za dobivanje oblika I celekoksiba, koja uključuje taljenje oblika II celekoksiba i hlađenje taljevine da se dobije oblik I celekoksiba.

U sljedećoj realizaciji ovaj izum definira metodu za dobivanje oblika I celekoksiba, koja uključuje taljenje oblika III celekoksiba i hlađenje taljevine da se dobije oblik I celekoksiba.

U daljnjoj realizaciji, ovaj izum definira metodu za dobivanje oblika I celekoksiba, koja uključuje isparavanje otapala iz otopine celekoksiba da se dobije oblik I celekoksiba.

Sljedeća realizacija ovog izuma obuhvaća nove kristalne oblike celekoksiba. Primjerice, jedna realizacija ovog izuma obuhvaća kristalni oblik II celekoksiba, poželjno kristalni oblik koji imaju rendgensku difrakcijsku sliku praška s pikom na oko 10,3; 13,8 ili 17,7 stupnjeva 2-theta.

Sljedećom realizacijom ovog izuma dobiva se farmaceutska smjesa koja sadrži terapijski učinkovitu količinu kristalnog oblika bar jednog farmaceutski prihvatljivog nosača, adjuvanta ili razrjeđivala.

Sljedećom realizacijom ovog izuma definirana je metoda za tretiranje ili sprječavanje poremećaja ili stanja kojima upravlja ciklooksigenaza-2, pri čemu navedena metoda uključuje primjenu subjektu terapijski učinkovite količine oblika II celekoksiba.

Daljnjom realizacijom ovog izuma definirana je metoda za priređivanje oblika II celekoksiba koja uključuje kristaliziranje celekoksiba iz smjese koja sadrži celekoksib i otapalo, pri čemu se kristaliziranje vrši pri temperaturi koja je viša od temperature enantiotropnog prijelaza oblika II celekoksiba, čime se dobiva oblik II celekoksiba.

Sljedećom realizacijom ovog izuma definirana je metoda priređivanja kristalnog oblika celekoksiba, koja obuhvaća zagrijavanje solvata celekoksiba da bi se dobio oblik II celekoksiba.

Daljnjom realizacijom ovog izuma definirana je metoda za dobivanje oblika II celekoksiba, koja obuhvaća mljevenje ili usitnjavanje oblika III celekoksiba, čime se dobiva oblik II celekoksiba.

Sljedećom realizacijom definirana je metoda za dobivanje oblika II celekoksiba, koja obuhvaća mljevenje ili usitnjavanje solvata celekoksiba da se dobije oblik II celekoksiba.

U sljedećoj realizaciji ovog izuma definirana je metoda za dobivanje oblika II celekoksiba pri čemu metoda obuhvaća taljenje oblika I celekoksiba i hlađenje taljevine, čime se dobiva oblik II celekoksiba.

Sljedećom realizacijom ovog izuma definirana je metoda za dobivanje oblika II celekoksiba pri čemu metoda obuhvaća taljenje oblika III celekoksiba i hlađenje taljevine čime se dobiva oblik II celekoksiba.

Sljedećom realizacijom ovog izuma dobiva se čvrsti oblik celekoksiba, koji sadrži oblik I celekoksiba i oblik II celekoksiba.

Sljedećom realizacijom ovog izuma dobiva se čvrsti oblik celekoksiba, koji sadrži oblik I celekoksiba i oblik III celekoksiba.

Sljedećom realizacijom ovog izuma dobiva se čvrsti oblik celekoksiba, koji sadrži oblik II celekoksiba i oblik III celekoksiba.

Sljedećom realizacijom ovog izuma dobiva se čvrsti oblik celekoksiba, koji sadrži oblik I celekoksiba, oblik II celekoksiba, te oblik III celekoksiba.

Ostala svojstva ovog izuma bit će djelomično očigledna, a djelomično će biti prikazana u nastavku.

Kratak opis crteža

Slika 1 prikazuje usporedbu eksperimentalnih PXRD slika između oblika I celekoksiba (slika 1a), smjese oblika II celekoksiba i oblika III celekoksiba (slika 1b), te oblika III celekoksiba (slika 1c).

Slika 2 prikazuje usporedbu između IR spektra oblika I celekoksiba, smjese oblika II celekoksiba i oblika III celekoksiba, te oblika III celekoksiba.

Slika 3 prikazuje usporedbu DSC termograma koji su skenirani s 0,5°C/minuta za pojedinačne oblike celekoksiba s preklapanjem (endoterme dolje).

Opis poželjne realizacije s primjerima izvođenja

Pojam “selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2” ili “spoj za selektivno inhibiranje ciklooksigenaze-2” ovdje označuje spoj koji inhibira ciklooksigenazu-2 do terapijski korisnog stupnja pri čemu se izaziva značajno slabije inhibiranje ciklooksigenaze-1 nego standardnim nesteroidnim protivupalnim lijekovima (NSAIDs).

Pojam “teško topljiv u vodi” ili “slabo topljiv u vodi” u odnosu na selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2 označuje topljivost u destiliranoj vodi na 25°C koja je manja od oko 10 g/l, poželjno manja od oko 1 g/l.

Pojam “oralna primjena” ovdje obuhvaća bilo koji oblik unosa terapijskog sredstva ili njegova kompozita u subjekta pri čemu se sredstvo ili kompozit stavljaju u usta subjekta, a sredstvo ili kompozit se mogu ili ne moraju progutati. Prema tome, “oralna primjena” označuje bukalnu ili sublingvalnu, kao i ezofagusnu primjenu. Apsorpcija sredstva može se dogoditi u bilo kojem dijelu ili dijelovima probavnog trakta, uključujući usta, dušnik, želudac, duodenum, tanko i debelo crijevo.

Pojam “oralno primjenjiv” ovdje znači da je pogodan za oralnu primjenu.

“Subjekt” kojemu se može primijeniti terapijsko sredstvo ili kompozit obuhvaća bolesnika bilo kojeg spola i starosti, a također obuhvaća i životinju (dakle neljudsko biće), posebice domaće i prateće životinje, kao što su pas, mačka i konj.

Pojam “dozirajuća jedinica” ovdje označuje onaj dio farmaceutskog kompozita koji sadrži onu količinu terapijskog sredstva, u ovom slučaju selektivnog inhibitora ciklooksigenaze-2, koja je pogodna za jednokratnu oralnu primjenu da se postigne terapijski učinak. Tipično jedna dozirajuća jedinica, ili više njih (do oko 4), daju dovoljnu količinu sredstva da bi se postigao željeni učinak.

Pojam “prisutan u čvrstim česticama” koji se primjenjuje na spoj za selektivno inhibiranje ciklooksigenaze-2 ovdje obuhvaća kompozite pri čemu se čvrsta čestica sastoji isključivo od spoja ili kompozita gdje čvrsta čestica sadrži spoj u intimnoj smjesi s jednim ili više dodataka. Ovi ostali dodaci mogu uključivati jedan ili više terapijskih sredstava koja nisu spoj za selektivno inhibiranje ciklooksigenaze-2 i/ili jedan ili više farmaceutski prihvatljivih ekscipijenata.

Pojam “ekscipijent” ovdje označuje bilo koju tvar, koja sama nije terapijsko sredstvo, koja se koristi kao nosač ili prenosilac za dovodenje terapijskog sredstva subjektu ili koja se dodaje farmaceutskom kompozitu da bi se poboljšala svojstva rukovanja ili čuvanja ili da bi se omogućila ili olakšala izrada dozirajućih jedinica kompozita u diskretnom proizvodu kao što je kapsula ili tableta pogodna za oralnu primjenu. Ekscipijenti mogu obuhvaćati, samo kao ilustracija

i ne kao ograničenje, razrjeđivače, dezintegrante, vezivne tvari, adhezive, sredstva za vlaženje, lubrikante, glidante, tvari koje se dodaju za prikrivanje ili protivdjelovanje protiv neugodnog okusa ili mirisa, tvari za okus, boje, miomiris, te tvari koje se dodaju za poboljšanje izgleda kompozita.

- 5 Pojam “praktički homogen” u odnosu na farmaceutski kompozit koji sadrži više komponenti znači da su komponente dovoljno pomiješane tako da pojedinačne komponente ne postoje kao diskretni slojeve i ne čine koncentracijske gradijente unutar kompozita.

Pojam “čistoća” označuje kemijsku čistoću celekoksiba sukladno standardnoj HPLC analizi.

10

Pojam “fazna čistoća” označuje čistoću čvrstog stanja celekoksiba u odnosu na čestični kristalni ili amorfni oblik celekoksiba koja se određuje analitičkim metodama infracrvene spektroskopije koje su ovdje opisane.

- 15 Pojam “temperatura enantiotropnog prijelaza” označuje temperaturu na kojoj se zbiva termodinamički stabilna polimorfna promjena iz jednog oblika u drugi. Primjerice, za dva polimorfa, oblik A i oblik B, ispod temperature enantiotropnog prijelaza A može biti termodinamički stabilan oblik, ali iznad te temperature oblik B može biti termodinamički stabilan oblik.

- 20 Novi farmaceutski kompoziti sukladno ovom izumu sadrže jednu ili više dozirajućih jedinica za oralno unošenje. Svaka dozirajuća jedinica sadrži selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2, kao ilustracija celekoksib, u terapijski učinkovitoj količini koja je poželjno oko 10 mg do oko 100 mg.

- 25 Podrazumijeva se da terapijski učinkovita količina inhibitora ciklooksigenaze-2 za subjekta ovisi, između ostalog, o tjelesnoj težini subjekta. Kada je inhibitor ciklooksigenaze-2 celekoksib-2 i subjekt je dijete ili malena životinja (npr. pas), količina celekoksiba koja je razmjerno niska u poželjnom rasponu od oko 10 mg do oko 1000 mg vjerojatno daje koncentracije u krvnom serumu koje su konzistentne s terapijskom učinkovitošću. Kada je subjekt odrasla osoba ili veća životinja (npr. konj), da bi se postigle takve koncentracije celekoksiba u krvnom serumu, vjerojatno će biti potrebne jedinične doze koje sadrže veću količinu celekoksiba.

- 30 Tipično, dozne jedinice kompozita ovog izuma sadrže oko 10, 20, 25, 37.5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 ili 400 mg inhibitora ciklooksigenaze-2, kao ilustraciju celekoksiba. Za odraslu osobu, terapijski učinkovita količina celekoksiba po doznoj jedinici u kompozitu ovog izuma sadrži tipično oko 50 mg do oko 400 mg. Posebice poželjna količina celekoksiba po doznoj jedinici je oko 100 mg do oko 200 mg, primjerice oko 100 mg ili oko 200 mg.

- 35 Kompoziti ovog izuma sadrže selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2, kao ilustraciju celekoksib, sam ili u intimnoj smjesi s jednim ili više ekscipijenata u nanočestičnom obliku tj. u obliku čvrstih čestica promjera manjeg od 1 mm prema najdužoj dimenziji čestica.

- 40 Djelovanje smanjenja čestica na farmakokinetička svojstva u rasponu od mikročestica (veće od 1 mm promjera) do raspona nanočestica općenito se ne može predvidjeti za bilo koji konkretan lijek ili klasu lijekova. Sukladno ovom izumu, za selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 slabe topljivosti u vodi, nanočestični kompoziti pokazuju veći C_{maks} i kraći T_{maks} nego kompoziti s mikročesticama. U jednoj realizaciji izuma, dakle, postotak (težinski) čestica koje su nanočestice dovoljan je da se postigne značajno veći C_{maks} i/ili značajno kraći T_{maks} ako ih usporedimo s kompozitima usporedbe za koje su praktički sve čestice veće od 1 mm. Poželjno, kompoziti ove realizacije imaju dovoljan postotak (težinski) nanočestica da se postigne značajno veći C_{maks} i značajno kraći T_{maks} , nego što ga imaju poredbeni kompoziti.

- 45 Kada se primjenjuje oralno odrasloj osobi natašte, jedinične doze od 100 mg poželjno pokazuje T_{maks} koji je manji od 90 minuta, poželjnije manji od oko 60 minuta i poželjnije manji od oko 45 minuta, te C_{maks} koji je bar oko 100 ng/ml, poželjnije bar oko 200 ng/ml. Tipično kompozit ovog izuma daje koncentraciju u krvnom serumu inhibitora ciklooksigenaze-2 bar oko 50 ng/ml unutar 30 minuta oralne primjene. Poželjno kompoziti dosižu takvu koncentraciju za nekih 15 minuta. Ovaj rani porast koncentracije u krvnom serumu vjeruje se da je povezana s brzim ispoljavanjem terapijskog učinka kojega daju kompoziti ovog izuma.

- 55 U sljedećoj realizaciji ovog izuma, selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2, ovdje kao ilustracija celekoksib, prisutan je u čvrstim česticama koje imaju D_{90} veličinu čestica oko 0,01 do oko 200 nm, pri čemu je oko 25% do 100% (težinski) nanočestica. Kada je postotak (težinski) nanočestica razmjerno malen, primjerice oko 25% do oko 50%, poželjno D_{90} veličina čestica je oko 0,01 do oko 100 nm, poželjnije oko 0,01 do oko 75 nm, još poželjnije oko 0,01 do oko 40 nm, te još poželjnije oko 0,01 do oko 25 nm.

- 60 Veličina čestica može kontinuirano varirati u rasponu nanočestica i mikročestica, ili kompozit može imati bimodalnu ili višemodalnu raspodjelu veličina čestica, pri čemu jedan skup čestica ima D_{90} veličinu čestica koja je manja od 1 mm i drugi skup čestica koji ima D_{90} veličinu čestica koja je značajno veća od 1 mm. Općenito, poželjno je da bar oko 50%

(težinski), a posebice poželjno da bar oko 75% (težinski) čestica budu nanočestice. U jednoj realizaciji praktički sve čestice su manje od 1 mm, tj. postotak (težinski) nanočestica je 100% ili blizu 100%.

5 Primarne čestice, primjerice one dobivene mljevenjem ili mrvljenjem, ili taloženjem iz otopine, mogu se aglomerirati u oblikovati sekundarne čestice. Pojam "veličina čestice" kada se ovdje rabi odnosi se na najdužu dimenziju primarnih čestica, osim ako kontekst ne zahtijeva drukčije.

10 Razmotrimo li samo nanočestičnu komponentu kompozita ovog izuma, prosječna veličina čestica je poželjno oko 0,1 do oko 0,8 mm (oko 100 do oko 800 nm), poželjno oko 0,15 do oko 0,6 mm (oko 150 do oko 600 nm), te poželjno oko 0,2 do oko 0,4 mm (oko 200 do oko 400 nm). Selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2, ovdje kao ilustracija celekoksib, može biti u kristalnom ili amorfnom obliku u nanočesticama. Postupak za priređivanje nanočestica uključuje mljevenje ili mrvljenje čime se tipično dobiva lijek u kristalnom obliku, dok postupak koji uključuje taloženje iz otopine daje tipično amorfni oblik.

15 Kompoziti izuma uključuju selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2 inhibitor slabe topljivosti u vodi, primjerice celekoksib, proizvoljno zajedno s jednim ili više ekscipijenata koji su odabrani između razrjeđivača, dezintegranata, vezujućih tvari, sredstava za vlaženje i lubrikanata. U jednoj realizaciji, nanočestice koje sadrže selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2 inhibitor sadrže sredstvo koje je apsorbirano na njihovoj površini. U drugoj realizaciji, nanočestice selektivnog inhibitora ciklooksigenaze-2 sadržane su u matrici koju oblikuje polimer. Poželjno, bar jedan ekscipijent je 20 u vodi topljiv razrjeđivač ili sredstvo za vlaženje. Takav razrjeđivač koji je topljiv u vodi ili sredstvo za vlaženje pomažu pri disperziji i otapanju inhibitora ciklooksigenaze-2 kada se proguta kompozit izuma. Poželjno, prisutni su i razrjeđivač koji je topljiv u vodi i sredstvo za vlaženje.

25 Kompozit izuma može suštinski biti homogena pokretljiva masa kao što je čestična ili granulirana krutina ili tekućina, ili može biti u obliku diskretnih proizvoda kao što su kapsule ili tablete pri čemu svaka sadrži jednu dozirajuću jedinicu.

U kompozitu koji je praktički homogena pokretljiva masa, jednokratne dozirajuće jedinice odmjeraavaju se iz odgovarajuće mjerne posude kao što je žlica ili čašica. Pogodne pokretljive mase uključuju, ali nisu ograničene na praške i granule. Alternativno, pokretljiva masa može biti suspenzija koja sadrži inhibitor ciklooksigenaze-2 u čvrstoj 30 čestičnoj fazi koja je raspršena u tekućoj fazi, poželjno vodenoj fazi. Poželjno je bar dio čestične faze nanočestični. Pri priređivanju takve suspenzije, uporaba sredstava za vlaženje kao što su polisorbit 80 ili slični vjerojatno ima pozitivno djelovanje. Suspenzija se može prirediti raspršivanjem nanočestica ili djelomičnih nanočestica inhibitora ciklooksigenaze-2 inhibitor u tekućoj fazi. Alternativno, inhibitor ciklooksigenaze-2, ovdje kao ilustracija celekoksib, može se staložiti iz otopine u otapalu kao što je alkohol, poželjno etanol. Vodena faza poželjno sadrži nepčani nosač kao 35 što je voda, sirup ili voćni sok, primjerice jabučni sok.

Kompoziti ovog izuma korisni su za tretiranje i prevenciju vrlo širokog raspona poremećaja koji su upravljani ciklooksigenazom-2. Ovdje predloženi kompoziti su korisni za (bez ograničenja) tretiranje upala u subjekta, kao analgetici za primjerice tretman bolova i glavobolja, te kao antipiretici za tretiranje groznice. Primjerice, takvi kompoziti 40 korisni su za tretiranje artritičnih poremećaja, uključujući (bez ograničenja) reumatoidni artritis, spondiloartropatije, artritis gihta, osteoartritis, sistemski lupus erythematosus i mladenački artritis. Takvi kompoziti su također korisni za tretiranje astme, bronhitisa, menstrualnih grčeva, apale tetive, burzitisa, alergijskog neuritisa, citomegalovirusne infekcije, apoptoze koja uključuje HIV-induciranu apoptozu, lumbago, bolesti jetre uključujući hepatitis, kožne poremećaje kao što su psorijaza, ekcem, akne, opekline i dermatitis, te postoperativne upale uključujući one koje se 45 javljaju nakon kirurških zahvata oka kao što su katarakt ili refraktivni kirurški zahvat. Predloženi kompoziti su korisni za tretiranje stanja probavnog sustava kao što su upala trbušne šupljine, Crohnova bolest, gastritis, nadražajni trbušni sindrom i ulcerativni kolitis. Predloženi kompoziti su korisni za tretiranje upala pri takvim bolestima kao što su migrenske glavobolje, nodozni periarteritis, tiroiditis, aplastična anemija, Hodgkinova bolest, sklerodoma, reumatska groznica, tip I šećerne bolesti, mišićno-nervna bolest uključujući myasthenia gravis, bolest bijele moždane mase 50 uključujući multiplu sklerozu, sarkoidoza, nefrotski sindrom, Behcet-ov sindrom, polimiozitis, gingivitis, nefritis, hiperosjetljivost, oteknuća nakon povrede uključujući edem mozga, ishemija miokarda i slične. Predloženi kompoziti su korisni za tretiranje očnih bolesti kao što su retinis, konjunktivitis, retinopatije, uveitis, fotofobija i akutna povreda očnog tkiva. Predloženi kompoziti su korisni za tretiranje plućnih upala, poput onih koje su povezane s virusnim infekcijama i cističnom fibrozom, te pri resorpciji kostiju kao što su one povezane s osteoporozom. Predloženi kompoziti su korisni 55 za tretiranje određenih poremećaja središnjeg živčanog sustava, kao što su demencije moždane kore uključujući Alzheimerovu bolest, degeneraciju živaca, te oštećenja središnjeg živčanog sustava koje su posljedice, udara, ishemije i traume. Pojam "tretiranje" u ovom kontekstu označuje djelomično ili potpuno zaustavljanje demencija, uključujući Alzheimerovu bolest, krvožilnu demenciju, multi-infarktnu demenciju, pre-senilnu demenciju, alkoholnu demenciju te senilnu demenciju.

60 Kompoziti izuma posebice su korisni kao sredstva protiv upala, primjerice za tretiranje artritisa, s dodatnim boljtkom što ima manje štetnih sporednih učinaka nego što je slučaj sa standardnim nesteroidnim protivupalnim lijekovima

(NSAID).

Predloženi kompoziti su korisni za tretiranje alergijskog rinitisa, respiratornog distresnog sindroma, sindroma endotoksičnog šoka i bolesti jetre. Predloženi kompoziti su korisni za tretiranje bolova, uključujući (bez ograničenja) postoperativni bol, zubni bol, bol u mišićima i bol koji je posljedica karcinoma.

Predloženi kompoziti su korisni za (bez ograničenja) tretiranje i prevenciju srčano-krvožilnih poremećaja koja su povezana s upalom u subjeka. Takvi kompoziti su korisni za tretiranje i prevenciju krvožilnih bolesti, bolest srčane arterije, aneurizme, krvožilna odbacivanja, arteroskleroze, arteroskleroze uključujući arterosklerozu srčanog transplantata, infarkt miokarda, emboliju, udar, trombozu uključujući vensku trombozu, anginu, upalu srčanog plaka, upalu koja je izazvana bakterijama kao što su Chlamydia, upale izazvane virusima, te upale koje su povezane s kirurškim postupcima kao što je krvožilni arterijski "bypass", postupci revaskularizacije uključujući angioplast, postavljanje "stenta", endarterektomiju, ili druge invanzivne postupke koji se odnose na krvne arterije, vene i kapilare. Takvi kompoziti su korisni (ali nisu ograničeni) za tretiranje poremećaja koji su povezani s angiogenezom. Kompoziti izuma mogu se primijeniti subjektu kojemu je potrebno zaustaviti angiogenezu. Takvi kompoziti su korisni za tretiranje neoplazija, uključujući metastaze, oftalmološka stanja kao što je odbacivanje presađene rožnice, neovaskularizacija oka, neovaskularizacija mrežnice uključujući neovaskularizaciju koja slijedi ozljedu ili infekciju, diabetičku retinopatiju, degeneraciju pjege, retrolentalnu fibroplaziju i neovaskularni glaukom, želučane bolesti kao što su želučani vrijed, patološka ali nemaligna stanja kao što su hemangiomi, uključujući dječji hemangiom, angiofibrom nazofarinksa i avaskularnu nekrozu kostiju, te poremećaje ženskog sustava za razmnožavanje kao što je endometriozu.

Predloženi kompoziti su korisni za sprječavanje ili tretman benignih i malignih tumora/neoplazija uključujući karcinom, kao što je kolorektalni karcinom, karcinom mozga, karcinom skeleta, epitelna neoplazija (karcinom epitela) kao što je karcinom bazalnih stanica, adenokarcinom, karcinom probavnog sustava kao što je karcinom usana, karcinom usne šupljine, jednjaka, želuca, karcinom debelog crijeva, karcinom jetre, karcinom gušterače, karcinom žučnjaka, karcinom jajnika, karcinom grlića maternice, karcinom pluća, karcinom dojke i karcinom kože, karcinom prostate, karcinom bubrežnih stanica, te ostali poznati karcinomi koji djeluju na epitelne stanice u cijelom tijelu. Neoplazije za koje su namijenjeni kompoziti ovog izuma su karcinom probavnog sustava, Barrettov ezofagus, karcinom jetre, karcinom mokraćnog mjehura, karcinom gušterače, karcinom jednjaka, karcinom prostate, karcinom grlića maternice, karcinom pluća, karcinom dojke i karcinom kože. Kompoziti izuma mogu se također koristiti za tretiranje fibroze koja je posljedica radijacijske terapije. Takvi kompoziti mogu se koristiti za tretiranje subjekata koji imaju adenomatozne polipe, uključujući one koji imaju nasljednu adenomatoznu polipozu (FAP). Nadalje, takvi kompoziti mogu se koristiti za sprječavanje polipa koji nastaju u bolesnika s rizikom za FAP.

Kompoziti ovog izuma koji posjeduju protivupalna, antipiretička i analgetička svojstva slični su ili bolji od onih kompozita standardnih nesteroidnih protivupalnih lijekova. Predloženi kompoziti također zaustavljaju hormonski izazvane kontrakcije maternice te imaju potencijalno antikancerogeno djelovanje, pri čemu nemaju sposobnost izazivanja nekih mehanizama sporednih učinaka kao uobičajeni NSAID. Konkretno, kompoziti izuma imaju smanjeni potencijal glede gastrointestinalne toksičnosti i krvarenja, smanjeni potencijal za bubrežne sporedne učinke kao što je smanjenje bubrežne funkcije što dovodi do retencije bubrega te povišenja tlaka, smanjeni učinak na vrijeme krvarenja uključujući blokiranje funkcije trombocita, te vjerojatno smanjenu sklonost da se izazovu napadi astme u subjekata koji su osjetljivi na aspirin, u usporedbi sa standardnim NSAID.

Predloženi kompoziti su korisni za oslobađanje od bolova, groznice i upala za cijeli niz stanja uključujući reumatsku groznicu, simptome koji su povezani s gripom ili drugim virusnim infekcijama, običnu prehladu, bolove u leđima i vratu, dismenoreju, glavobolju, zubobolju, iščašenja i uganuća, miozitis, neuralgiju, sinovitis, artritis, uključujući reumatoidni artritis, degenerativne bolesti zglobova (osteoartritis), giht i ankiloidni spondilitis, buzitis, opekline, te povrede koje slijede kirurške i zubotehničke postupke. Nadalje, predloženi kompoziti inhibiraju stanične neoplastične promjene i rast metastatskog tumora, pa prema tome mogu se koristiti za tretiranje karcinoma, kao što je karcinom debelog crijeva. Predloženi kompoziti se također mogu koristiti za tretiranje i/ili prevenciju proliferacijskih poremećaja koja su upravljana ciklooksigenazom kao što su ona koja se javljaju pri diabetičkoj retinopatiji i tumorskoj angiogenezi.

Predloženi kompoziti zaustavljaju kontrakcije glatkih mišića koje su izazvane prostainidinom, sprječavanjem sinteze kontraktilnih prostanoida pa prema tome mogu biti korisni za tretiranje dismenoreje, preuranjenog rada, astme i poremećaja koji su povezani s eozinofilom. Oni također mogu biti korisni za tretiranje Alzheimerove bolesti, za smanjenje gustoće kostiju u žena s postmenopauzom (tj. za tretiranje osteoporoze), te za tretiranje glaukoma.

Zbog visoke aktivnosti inhibiranja ciklooksigenaze-2 (COX-2) i/ili njihove specifičnosti da inhibiraju ciklooksigenazu-2 u odnosu na ciklooksigenazu-1 (COX-1), kompoziti izuma korisni su kao alternativa standardnim NSAID, posebice onda kada je NSAID kontraindiciran, primjerice u bolesnika s želučanim vrijedom, gastritisom, lokalnim enteritisom, želučanim kolitisom, divertikulitisom ili s rekurentnom poviješću ozljeda probavnog sustava, gastrointestinalnim krvarenjem, poremećajima zgrušavanja, uključujući anemiju, kao što su hipoprothrombinemija, hemofilija ili drugi

problemi krvarenja; bubrežna bolest ili u bolesnika prije operativnog zahvata ili bolesnika koji uzimaju antikoagulanate. Kratak opis moguće iskoristivosti inhibitora ciklooksigenaze-2 dana je u članku John Vane, *Nature*, Vol. 367, str. 215-216, 1994, te u članku u *Drug News and Perspectives*, Vol. 7, str. 501-512, 1994.

- 5 Poželjne primjene farmaceutskih kompozita ovog izuma je tretiranje reumatoidnog artritisa i osteoartritisa, za općenito upravljanje bolom (posebice bolom nakon oralnog kirurškog zahvata, bolom poslije općeg kirurškog zahvata, bolom poslije ortopedskog kirurškog zahvata, te poslije akutnih bolova zbog osteoartritisa), za tretiranje Alzheimerove bolesti, te za kemijsko sprječavanje karcinoma debelog crijeva.
- 10 Zbog brzog pojavljivanja terapijskog učinka kojega pokazuju kompoziti ovog izuma, ovi kompoziti imaju konkretne prednosti u odnosu na prethodne formulacije spojeva koji inhibiraju ciklooksigenazu-2 za tretiranje akutnih poremećaja kojima upravlja ciklooksigenaza-2, posebice za uklanjanje bola.

Ovi kompoziti mogu se koristiti u kombiniranim terapijama s opijatima i drugim analgeticima, uključujući narkotičke analgetike, mi-receptorske analgetike, kapa-receptorske antagoniste, nenarkotičke analgetike, inhibitore vezanja monamina, sredstva koja reguliraju adenozin, derivatima indijske konoplje, antagoniste tvori P, antagoniste neurokinin-1 receptora te blokatore putova natrija. Poželjne kombinirane terapije obuhvaćaju uporabu kompozita ovog izuma sa spojevima koji su odabrani između morfija, meperidina, kodeina, pentazocina, buprenorphina, butorphanola, dezocina, maptazinola, hidrocodona, oxycodona, methadona, DuP-747, Dynorphina A, Enadolina, RP-60180, HN-11608, E-2078, ICI-204448, acetaminophenam (paracetamol), propoxyphena, nalbuphina, E-4018, filenadola, mirfentanila, amitriptylina, DuP-631, GP-531, acadsina, AKI-1, AKI-2, GP-1683, GP-3269, 4030W92, tramadol racemata te izoliranih (+) i (-) enantiomera, AXC-3742, SNX-111, ADL2-1294, CT-3 i CP-99994.

Dozirajuća jedinica koja sadrži određenu količinu inhibitora ciklooksigenaze-2, primjerice celekoksiba, može se odabrati da bi se prilagodila bilo kojoj poželjnoj frekvenciji primjene koja bi se primijenila za postizanje željenog dnevnog doziranja. Dnevno doziranje i frekvencija primjene, pa prema tome i odabiranje odgovarajućeg jediničnog doziranja, ovisi o mnogim čimbenicima, uključujući starost, težinu, spol i zdravstveno stanje subjekta, te o prirodi i uznapređovalosti stanja ili poremećaja, pa prema tome jako varira.

U slučaju celekoksiba, primjena jednom i dva puta dnevno da se postigne potrebno dnevno doziranje pokazuje poboljšanu učinkovitost relativno u odnosu na ostale režime primjene, za kompozite ovog izuma. Prema tome, poželjna je primjena jednom ili dva puta dnevno kompozita ovog izuma, da bi se postiglo terapijski i profilaktički učinkovito inhibiranje poremećaja kojima upravlja ciklooksigenaza-2.

Za tretiranje reumatoidnog artritisa, mogu se koristiti kompoziti ovog izuma da se postigne dnevna doza celekoksiba od oko 50 mg do oko 1000 mg, poželjno oko 100 mg do oko 600 mg, poželjno oko 150 mg do oko 500 mg, te još poželjnije oko 175 do oko 400, primjerice oko 200 mg. Doziranje može biti jednom dnevno, dva puta dnevno, tri puta dnevno ili češće. Primjerice, doziranje može biti propisano na 200 mg. Dnevna doza celekoksiba od oko 0,67 do oko 13,3 mg/kg tjelesne mase, poželjno oko 1,33 do oko 8,00 mg/kg tjelesne mase, poželjno oko 2,00 do oko 6,67 mg/kg tjelesne mase, te još poželjnije oko 2,33 do oko 5,33 mg/kg tjelesne mase, primjerice oko 2,67 mg/kg tjelesne mase, općenito je odgovarajuća kada se primjenjuje kompozit ovog izuma. Dnevna doza se može primijeniti kao jedna do četiri doze dnevno, poželjno u jednoj ili dvije doze. Primjena kompozita ovog izuma brzinom od 100 mg dozirajuće jedinice dva puta dnevno je poželjno za većinu bolesnika, ali nekim bolesnicima može odgovarati primjena jedne dozirajuće jedinice od 200 mg ili dviju dozirajućih jedinica od 100 mg dnevno.

Za tretiranje osteoartritisa, kompoziti izuma mogu se koristiti da se postigne dnevno doziranje celekoksiba od oko 50 mg do oko 1000 mg, poželjno oko 100 mg do oko 600 mg, poželjno oko 150 mg do oko 500 mg, te još poželjnije oko 175 do oko 400, primjerice oko 200 mg. Dnevna doza celekoksiba od oko 0,67 do oko 13,3 mg/kg tjelesne mase, poželjno oko 1,33 do oko 8,00 mg/kg tjelesne mase, poželjno oko 2,00 do oko 6,67 mg/kg tjelesne mase, te još poželjnije oko 2,33 do oko 5,33 mg/kg tjelesne mase, primjerice oko 2,67 mg/kg tjelesne mase, općenito je odgovarajuća kada se primjenjuje kompozit ovog izuma. Dnevna doza može se primijeniti u jednoj do četiri doze dnevno, poželjno u jednoj do dvije doze dnevno. Primjena kompozita brzinom od jedne 100 mg dozirajuće jedinice dva puta dnevno ili jedne dozirajuće jedinice od 200 mg ili dvije dozirajuće jedinice od 100 mg je općenito poželjno.

Za tretiranje Alzheimerove bolesti, kompoziti izuma mogu se koristiti da se postigne dnevno doziranje celekoksiba od oko 50 mg do oko 1000 mg, poželjno oko 100 mg do oko 800 mg, poželjno oko 150 mg do oko 600 mg, te još poželjnije oko 175 do oko 400, primjerice oko 400 mg. Dnevna doza od oko 0,67 do oko 13,3 mg/kg tjelesne mase, poželjno oko 1,33 do oko 10,67 mg/kg tjelesne mase, poželjno oko 2,00 do oko 8,00 mg/kg tjelesne mase, te još poželjnije oko 2,33 do oko 5,33 mg/kg tjelesne mase, primjerice oko 5,33 mg/kg tjelesne mase, općenito je primjerena kada se primjenjuje kompozit ovog izuma. Dnevna doza može se primijeniti u jednoj do četiri doze tijekom dana, poželjno u jednoj do dvije doze. Primjena kompozita brzinom od jedne 200 mg dozirajuće jedinice ili dviju 100 mg

dozirajućih jedinica poželjno je za većinu bolesnika.

Za tretiranje karcinoma, kompoziti izuma mogu se koristiti da se postigne dnevno doziranje celekoksiba od oko 50 mg do oko 1000 mg, poželjno oko 100 mg do oko 800 mg, poželjno oko 150 mg do oko 600 mg, te još poželjnije oko 175 do oko 400, primjerice oko 400 mg. Dnevna doza od oko 0,67 do oko 13,3 mg/kg tjelesne mase, poželjno oko 1,33 do oko 10,67 mg/kg tjelesne mase, poželjno oko 2,00 do oko 8,00 mg/kg tjelesne mase, te još poželjnije oko 2,33 do oko 5,33 mg/kg tjelesne mase, primjerice oko 5,33 mg/kg tjelesne mase, općenito je odgovarajuća kada se primjenjuje kompozit ovog izuma. Dnevna doza može se primijeniti u jednoj do četiri doze dnevno, poželjno dvije doze dnevno. Primjena kompozita izuma brzinom od jedne 200 mg dozirajuće jedinice ili dviju 100 mg dozirajućih jedinica dva puta dnevno je poželjno za većinu bolesnika.

Za reguliranje bolova, kompoziti ovog izuma mogu se koristiti da se postigne dnevno doziranje celekoksiba od oko 50 mg do oko 1000 mg, poželjno oko 100 mg do oko 600 mg, poželjno oko 150 mg do oko 500 mg, te još poželjnije oko 175 do oko 400, primjerice oko 200 mg. Dnevna doza celekoksiba od oko 0,67 do oko 13,3 mg/kg tjelesne mase, poželjno oko 1,33 do oko 8,00 mg/kg tjelesne mase, poželjno oko 2,00 do oko 6,67 mg/kg tjelesne mase, te još poželjnije oko 2,33 do oko 5,33 mg/kg tjelesne mase, primjerice oko 2,67 mg/kg tjelesne mase, općenito je odgovarajuća kada se primjenjuje kompozit ovog izuma. Primjena kompozita brzinom od jedne 50 mg dozirajuće jedinice četiri puta dnevno, jedne 100 mg dozirajuće jedinice ili dviju 500 mg dozirajućih jedinica dva puta dnevno ili jedne 200 mg dozirajuće jedinice, dviju 100 mg dozirajućih jedinica ili četiri 50 mg dozirajućih jedinica jednom dnevno je poželjno.

Općenito, kompozit ovog izuma poželjno se primjenjuje u dozi i frekvencijom koja je pogodna da se postigne prosječna koncentracija celekoksiba u krvnom serumu bar oko 100 ng/ml u subjeka tijekom perioda oko 24 sata nakon primjene. Premda je količina celekoksiba u kompozitu izuma poželjno u rasponu koji je ovdje opisan, kompoziti mogu također biti korisni za primjenu količine celekoksiba koja je izvan navedenog raspona doziranja. Za ostale selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, odgovarajuće doze mogu biti odabrane pomoću referenci patentne literature koje su prije citirane.

Nanočestice koje sadrže ili koje se sastoje od spoja koji selektivno inhibira ciklooksigenazu-2 i slabe je topljivosti u vodi, kao što su celekoksib, derakoksib, valdekoksib ili rofekoksib, mogu se prirediti sukladno bilo kojem postupku koji je prethodno primijenjen za priređivanje drugih, u vodi slabo topljivih spojeva koji su u obliku nanočestica. Odgovarajući postupci, bez ograničenja, ovdje su kao ilustracija i opisani su za druge lijekove u prije citiranim američkim patentima br. 4,826,689, 5,145,684, 5,298,262, 5,302,401, 5,336,507, 5,340,564, 5,346,702, 5,352,459, 5,354,560, 5,384,124, 5,429,824, 5,510,118, 5,518,738, 5,503,723, 5,534,270, 5,536,508, 5,552,160, 5,560,931, 5,560,932, 5,565,188, 5,569,448, 5,571,536, 5,573,783, 5,580,579, 5,585,108, 5,587,143, 5,591,456, 5,662,883, 5,665,331, 5,718,919 i 5,747,001, te prije citiranim međunarodnim publikacijama WO 93/25190, WO 96/24336 i WO 98/35666, koje su u cijelosti ovdje uključene kao reference. Onaj tko ima prosječno iskustvo lako će prilagoditi postupke koji su tamo opisani da bi se priredio u vodi slabo topljiv, selektivan inhibitor ciklooksigenaze-2, primjerice celekoksib, derakoksib, valdekoksib ili rofekoksib, u obliku nanočestica.

Svi ekscipijenti koji se koriste u kompozitu ovog izuma mogu biti krutina ili tekućina, ili oboje. Kompozit poželjno sadrži oko 1% do oko 95%, poželjno oko 10% do oko 90%, poželjno oko 25% do oko 85%, te još poželjnije oko 30% do oko 80% (težinski) selektivnog inhibitora ciklooksigenaze-2, ovdje kao ilustracija celekoksib. Kompoziti izuma koji sadrže ekscipijente mogu se prirediti bilo kojom od poznatih tehnika koje su poznate u ljekarništvu koje obuhvaćaju miješanje ekscipijenata s lijekom ili terapijskim sredstvom, osim što je u ovom slučaju lijek ili terapijsko sredstvo, konkretno selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2, bar djelomično prethodno pripravljen, proizvoljno zajedno s jednim ili više ekscipijenata, u obliku nanočestica, kao što je prije navedeno.

Kompozit izuma sadrži željenu količinu inhibitora ciklooksigenaze-2, ovdje kao ilustracija celekoksib, po dozirajućoj jedinici i može biti u obliku, primjerice, tablete, pilule, tvrde ili mekane kapsule, lozenge, maramice, praška za rastresivanje, granula, suspenzije, eliksira, tekućine ili bilo kojem drugom obliku koji je racionalno prilagođen oralnoj primjeni. Takav kompozit se poželjno izrađuje u obliku diskretnih dozirajućih oblika koji sadrže unaprijed određenu količinu inhibitora ciklooksigenaze-2, kao što su tablete ili kapsule. Ovi oralni dozirajući oblici mogu također sadržavati puferska sredstva. Tablete, pilule i slično može se prirediti s prevlakom ili bez nje.

Kompoziti izuma koji su pogodni za primjenu na usne i pod jezik uključuju, primjerice, lozenge koje sadrže inhibitor ciklooksigenaze-2 u pogodnoj bazi, kao što je saharoza, akacija ili tragakant, te pastile koje sadrže inhibitor ciklooksigenaze-2 inhibitor u inertnoj bazi kao što je želatina i glicerol ili saharoza i akacija.

Tekući dozirajući oblici za oralnu primjenu obuhvaćaju farmaceutski prihvatljive suspenzije, sirupe i eliksire koji sadrže inertne razrjeđivače koji se uobičajeno koriste u tehnici, kao što je voda. Takvi kompoziti mogu također sadržavati, primjerice, sredstva za vlaženje, sredstva za emulgiranje i raspršenje, sredstva za poboljšanje okusa i mirisa.

Kao što je prije navedeno, kompoziti izuma koje sadrže ekscipijent mogu se prirediti bilo kojom pogodnom metodom iz ljekarništva, koje uključuju stupanj dovođenja u dodir inhibitora ciklooksigenaze-2, koji je bar djelomično u obliku nanočestica, te ekscipijent. Općenito, takvi kompoziti priređuju se uniformnim i intimnim miješanjem djelomičnog ili potpunog nanočestičnog spoja inhibitora ciklooksigenaze-2 (koji se ovdje ponekad označava kao “nanočestični spoj”) s tekućinom ili fino razrijeđenim razrjeđivačem (ili oboje), te zatim – ako je potrebno ili se želi – enkapsuliranjem ili oblikovanjem produkta. Primjerice, tableta se može prirediti stlačenjem ili oblikovanjem praška ili granula nanočestičnog spoja, zajedno s jednim ili više ekscipijenata. Stlačene tablete mogu se prirediti stlačenjem, u odgovarajućem stroju, slobodno pokretljivi kompoziti, ako što su prašci ili granule, koji sadrže nanočestični spoj, proizvoljno se miješaju s jednim ili više vezivnih sredstava, inertnih razrjeđivača, sredstava za vlaženje i/ili dispergirajućih sredstava. Stlačene tablete mogu se načiniti oblikovanjem u odgovarajućem stroju, nanočestičnog spoja koji je navlažen s inertnim tekućim razrjeđivačem.

kao što je prije navedeno, kompoziti ovog izuma sadrže djelomično ili u cijelosti nanočestice spoja selektivnog inhibitora ciklooksigenaze-2, ovdje kao ilustracija celekoksib, u terapijski ili profilaktički učinkovitoj količini po dozirajućoj jedinici u kombinaciji s jednim ili više farmaceutski prihvatljivih ekscipijenata koji odgovaraju za oralnu primjenu. Kompoziti ovog izuma poželjno sadrže nanočestični spoj u željenoj količini koji se miješa s jednim ili više ekscipijenata kojih u odabrani iz skupa kojega sačinjavaju farmaceutski prihvatljivi razrjeđivači, dezintegranti, vezujuća sredstva, adhezivi, sredstva za vlaženje, lubrikanti i antiadhezivna sredstva.

Nadalje, same nanočestice mogu proizvoljno sadržavati jedan ili više matričnih polimera i/ili površinski promjenjivih tvari kao što je opisano u nekoliko prije navedenih referenci. Poželjnije, takvi kompoziti su tabletirani ili enkapsulirani za pogodnu primjenu u obliku kapsula ili tableta s trenutnim otpuštanjem.

Putem odgovarajućeg odabira i kombiniranja ekscipijenata, kompoziti se mogu načiniti poboljšanih svojstava u odnosu na, između ostalog, učinkovitost, biološku raspoloživost, vrijeme klirensa, stabilnost, sukladnost celekoksiba s materijalima koji su nosači, sigurnost, profil otapanja, profil razgradnje te ostala farmakokinetička, kemijska i/ili fizička svojstva. Ekscipijenti su poželjno topljivi u vodi ili se mogu u vodi raspršiti te imaju svojstva vlaženja da bi se prevladala njihova slaba topljivost u vodi i hidrofobnost inhibitora ciklooksigenaze-2. Kada je kompozit formuliran kao tablete on može pokazati napredak glede, između ostalih svojstava, profila otapanja i razgradnje, tvrdoće, jakosti protiv lomljenja i/ili mrvljenja.

Kompoziti izuma proizvoljno sadrže jedan ili više farmaceutski prihvatljivih razrjeđivača i ekscipijenata. Pogodni razrjeđivači sadrže, bilo pojedinačno ili u kombinaciji, laktozu USP bezvodnu i osušenu raspršivanjem; škrob USP; izravno stlačivi škrob; manitol USP; sorbitol; dekstroza monohidrat; mikrokristalna celuloza NF; dibazični kalcijev fosfat dihidrat NF; razrjeđivači na osnovi saharoze; konfekcijski šećer; monobazični kalcijev fosfat monohidrat; kalcijev sulfat dihidrat NF; kalcijev laktat trihidrat granulirani NF; dekstrati, NF (npr. Emdex); Celutab; dekstroza (npr. Cerelese); inozitol; hidrolizirane krutine žitarica kao što su Maltrons i Mor-Rex; amiloza; Rexcel; praškasta celuloza (npr. Elcema); kalcijev karbonat; glicin; bentonit; polivinilpirolidon i slični. Takvi razrjeđivači, ako ih ima, sačinjavaju ukupno oko 5% do oko 99%, poželjno oko 10% do oko 85%, te poželjno oko 20% do oko 80% ukupne težine kompozita. Razrjeđivač ili razrjeđivači koji su odabrani poželjno pokazuju odgovarajuća svojstva pokretljivosti i, ako se ispituju tablete, stlačivosti.

Laktoza i mikrokristalna celuloza, bilo pojedinačno ili u kombinaciji, poželjni su razrjeđivači. Oba razrjeđivača su kemijski sukladni s celekoksibom. Uporaba ekstragranulirane mikrokristalne celuloze (dakle mikrokristalne celuloze koja je dodana vlažnom granuliranom kompozitu nakon stupnja sušenja) može biti zato da se pojača tvrdoća (za tablete) i/ili vrijeme razgradnje. Laktoza, posebice laktoza monohidrat, posebice je poželjna. Laktoza tipično daje kompozite koji imaju odgovarajuće vrijeme otpuštanja inhibitora ciklooksigenaze-2, stabilnost, pokretljivost prije stlačenja i/ili svojstva sušenja uz razmjerno nisku cijenu razrjeđivača. Tako se dobiva supstrat veće gustoće koji pomaže povećanju gustoće tijekom granuliranja (kada se rabi vlažno granuliranje) te se dakle poboljšava svojstvo protočnosti smjese.

Kompoziti izuma proizvoljno sadrže jedan ili više farmaceutski prihvatljivih dezinteganata kao ekscipijente, posebice za formulacije tableta. Odgovarajući dezintegranti uključuju, bilo pojedinačno ili u kombinaciji, škrob, natrijev škrobni glikolat, glinu (kao što je Veegum HV), celuloze (kao što je pročišćena celuloza, metilceluloza, natrijeva karboksimetilceluloza i karboksimetilceluloza), alginati, preželatinizirani kukuruzni škrob (kao što su National 1551 i National 1550), povidon USP NF, te gume (kao što je agar, guar, lokust, Karaja, pektin i tragakant). Dezintegranti se mogu dodati u bilo kojem pogodnom stupnju tijekom priređivanja kompozita, posebice prije granuliranja ili tijekom stupnja podmazivanja prije stlačenja. Takvi dezintegranti, ako ih ima, sačinjavaju ukupno oko 0,2% do oko 30%, poželjno oko 0,2% do oko 10%, te poželjno oko 0,2% do oko 5% ukupne težine kompozita.

Natrijeva kroskarmeloza je poželjan dezintegrant pri razgradnji tableta ili kapsula te, ako je ima, sačinjava oko 0,2% do oko 10%, poželjno oko 0,2% do oko 6%, te još poželjnije oko 0,2% do oko 5% ukupne težine kompozita. Natrijeva kroskarmeloza potvrđuje odlična dezintegracijska svojstva u odnosu na kompozite ovog izuma.

Kompoziti izuma proizvoljno mogu sadržavati jedan ili više farmaceutski prihvatljivih sredstava ili adehziya kao ekscipijente, posebice za formuliranje tableta. Takva vezivna sredstva i adhezivi poželjno poboljšavaju kohezivna svojstva do razine da se prašak može tabletirati da se omoguće normalne operacije kao što su određivanje veličine, podmazivanje, stlačivanje i pakiranje, ali još uvijek omogućujući da se tableta raspadne i da se nakon gutanja kompozit apsorbira. Pogodna vezivna sredstva i adhezivi uključuju, bilo pojedinačno ili u kombinaciji, akaciju, tragakant, saharozu, želatinu, glukozu, škrob, celulozne materijale kao što su (bez ograničenja) metilceluloza i natrijeva karboksimetilceluloza (npr. Tylose), alginska kiselina i soli algoinske kiseline, magnezijev aluminijev silikat, polietilen glikol, guaraska guma, polisaharidne kiseline, bentoniti, polivinilpirolidon, polimetakrilati, hidroksipropilmetilceluloza (HPMC), hidroksipropilceluloza (Klucel), etilceluloza (Ethocel), prethodno želatinizirani škrob (kao što je National 1511 i Starch 1500). Takva vezivna sredstva i/ili adhezivi, ako ih ima, sačinjavaju ukupno oko 0,5% do oko 25%, poželjno oko 0,75% do oko 15%, te poželjno oko 1% do oko 10% ukupne težine kompozita.

Polivinilpirolidon je poželjno vezivno sredstvo koje se rabi za unaprjeđenje kohezivnih svojstava praškaste smjese inhibitora ciklooksigenaze-2 i ostalih ekscipijenata za granuliranje. Polivinilpirolidon, ako ga ima, poželjno sačinjava oko 0,5% do oko 10%, poželjno oko 0,5% do oko 7%, te još poželjnije oko 0,5% do oko 5% ukupne težine kompozita. Može se koristiti polivinilpirolidon viskoziteta do oko 20 cPs, premda je viskoznost oko 6 cPs ili manja poželjna, posebice oko 3 cPs ili manja. Polivinilpirolidon osigurava kohezivnost za prašak smjese i olakšava potrebno vezanje da se dobiju granule tijekom vlažnog granuliranja.

Spojevi za inhibiranje ciklooksigenaze-2 koji se koriste u ovom izumu, posebice celekoksib, većinom su netopljivi u vodenoj otopini. Prema tome, kompoziti izuma proizvoljno ali poželjno sadrže jedan ili više farmaceutski prihvatljivih sredstava za vlaženje kao ekscipijente. Takva sredstva za vlaženje poželjno su odabrana da se zadrži inhibitor ciklooksigenaze-2 u bliskom dodiru s vodom, u uvjetima za koje se vjeruje da poboljšavaju relativnu biološku raspoloživost kompozita. Odgovarajuća sredstva za vlaženje obuhvaćaju, kao pojedinačno ili u kombinaciji, oleinsku kiselinu, gliceril monostearat, sorbitan monooleat, sorbitan monolaurat, trietanolamin oleat, polioksietilen sorbitan monooleat, polioksietilen sorbitan monolaurat, natrijev oleat, te natrijev lauril sulfat. Sredstva za vlaženje koja su anionski površinski aktivne tvari su poželjne. Takva sredstva za vlaženje, ako ih ima, sačinjavaju ukupno oko 0,25% do oko 15%, poželjno oko 0,4% do oko 10%, te poželjno oko 0,5% do oko 5% ukupne težine kompozita.

Natrijev lauril sulfat je poželjno sredstvo za vlaženje. Natrijev lauril sulfat, ako ga ima, sačinjava oko 0,25% do oko 7%, poželjno oko 0,4% do oko 6%, te još poželjnije oko 0,5 do oko 5% ukupne težine kompozita.

Kompoziti izuma proizvoljno sadrže jedan ili više farmaceutski prihvatljivih lubrikanata i/ili sjajila kao ekscipijente. Odgovarajući lubrikanti i/ili sjajila obuhvaćaju, bilo pojedinačno ili u kombinaciji, gliceril behapat (Compritol 888), stearate (magnezijev, kalcijev i natrijev), stearinsku kiselinu, hidrogenirana biljna ulja (npr. Sterotex), talk, voskove, Stearowet, bornu kiselinu, natrijev benzoat, natrijev acetat, natrijev fumarat, natrijev klorid, DL-leucin, polietilen glikole (npr. Carbowax 4000 i Carbowax 6000), natrijev oleat, natrijev lauril sulfat i magnezijev lauril sulfat. Takvi lubrikanti, ako ih ima, sačinjavaju oko 0,1% do oko 10%, poželjno oko 0,2% do oko 8%, te poželjno oko 0,25% do oko 5% ukupne težine kompozita.

Magnezijev stearat je poželjan lubrikant koji se rabi, primjerice, za smanjenje trenja između uređaja i granulirane smjese tijekom stlačivanja tabletnih formulacija.

Ostali ekscipijenti (kao što su sredstva protiv prianjanja, bojila, tvari za okus, sladila i konzervansi) poznati su u farmaceutskoj tehnici i mogu biti sadržani u kompozitima ovog izuma. Primjerice, željezni oksid može se dodati kompozitu da se dobije žuta boja.

U jednoj realizaciji ovog izuma, kompozit je u obliku deozirajućih jedinica kapsula ili tableta i sadrži, djelomično ili potpuno, nanočestični selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2, ovdje kao ilustracija celekoksib, u željenoj količini zajedno s veznim sredstvom. Takav kompozit poželjno također sadrži ekscipijente koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju farmaceutski prihvatljivi razrjeđivači, dezintegranti, vezivna sredstva, sredstva za vlaženje i lubrikanti. Poželjnije, kompoziti sadrže jedan ili više ekscipijenata koji su odabrani iz skupa kojega sačinjavaju laktoza, natrijev lauril sulfat, polivinilpirolidon, natrijeva kroskarmeloza, magnezijev stearat i mikrokristalna celuloza. Još poželjnije, kompozit sadrži laktozu monohidrat i natrijevu kroskarmelozu. Još poželjnije, kompozit također sadrži jedan ili više nosača kao natrijev lauril sulfat, magnezijev stearat i mikrokristalnu celulozu.

Premda se jedinične doze kapsula i tableta kompozita ovog izuma mogu prirediti, recimo, izravnim kapsuliranjem ili izravnim stlačivanjem, one se poželjno vlažno granuliraju prije enkapsuliranja ili stlačivanja. Vlažno granuliranje, između ostalog, zgušnjava samljevene kompozite što rezultira poboljšanim svojstvima pokretljivosti, poboljšanim svojstvima stlačivanja i lakšim odmjeravanjem ili težinskom raspodjelom kompozita za enkapsuliranje ili tabletiranje. Veličina sekundarnih čestica za granuliranje (tj. veličina granula) nije osobito kritična, jer je bitno samo da prosječna

veličina granula bude takva da se postigne lako rukovanje i obrada te, za tablete, da se postigne nastajanje izravno stlačive smjese kojom se oblikuju farmaceutski prihvatljive tablete.

Gustoće pojedinačnih i skupnih granula su normalno oko 0,3 g/ml do oko 1,0 g/ml.

Ekscipijenti za kapsule i tablete ovog izuma poželjno su odabrani da se postigne vrijeme razlaganja manje od oko 30 minuta, poželjno oko 25 minuta ili manje, poželjnije oko 20 minuta ili manje, te još poželjnije oko 15 minuta ili manje. Za tabletnu formulaciju, kompletna smjesa je ona količina koja je dovoljna da se načini jednolika šarža tableta koja se podvrgava tabletiranju u normalnom opsegu tabletiranja strojem uz normalni tlak stlačivanja (primjerice, primjena sile od oko 1 kN do oko 50 kN u tipičnom slučaju). Može se koristiti bilo koja tvrdoća koja je pogodna glede rukovanja, proizvodnje i unošenja. Za 100 mg tablete, tvrdoća je poželjno bar 4 kP, poželjnije bar oko 5 kP, te još poželjnije bar oko 6 kP. Za 200 mg tablete, tvrdoća je poželjno bar 7 kP, poželjnije bar oko 9 kP, te još poželjnije bar oko 11 kP. Smjesa se, međutim, ne smije stlačiti do toga stupnja da je kasnije teško postići hidrataciju kad se izloži želudanoj tekućini.

Za formulacije tableta, drobljivost tableta poželjno je manja od oko 1,0%, poželjnije manja od 0,8%, te još poželjnije manja od oko 0,5% standardnim testom.

Ovaj izum također je usmjeren prema terapijskoj metodi za tretiranje stanja ili poremećaja kada je indicirano tretiranje s inhibitorom ciklooksigenaze-2, pri čemu metoda obuhvaća oralnu primjenu jedne ili više dozirajućih jedinica kompozita izuma subjektu kojemu je potrebno. Režim doziranja da se spriječi, olakša ili suzbije stanje ili poremećaj, poželjno odgovara tretmanu jednom dnevno ili dva puta dnevno kao što je prije razmotreno, ali se može promijeniti što je ovisno o množini čimbenika. Time se podrazumijevaju tip, starost, spol, težina, ishrana i zdravstveno stanje subjekta, te priroda i uznapredovalost poremećaja. Prema tome, režim doziranja koji se realno koristi može vrlo varirati i može prema tome odstupati od poželjnih režima doziranja koji su prije navedeni.

Početno tretiranje subjekta koji pati zbog stanja ili poremećaja, kada je indicirano tretiranje s inhibitorom ciklooksigenaze-2 inhibitor, može započeti s doziranjem koje je prije navedeno. Tretman se općenito nastavlja koliko je potrebno, tijekom perioda od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci ili godina, sve dok se stanje ili poremećaj ne bude mogao kontrolirati ili ukloniti. Subjekti koji su podvrgnuti tretmanu s kompozitom izuma mogu se rutinski pratiti bilo kojom metodom koja je poznata u tehnici da bi se odredila djelotvornost terapije. Kontinuirana analiza takvih podataka omogućuje modificiranje režima tretiranja tijekom terapije, tako da se tijekom vremena uvijek primjenjuju optimalno učinkovite količine inhibitora ciklooksigenaze-2, te da se također može odrediti trajanje tretmana. Na taj način, režim tretiranja/doziranja može se racionalno mijenjati tijekom trajanja terapije tako da se primjenjuje najmanja količina inhibitora ciklooksigenaze-2 koja pokazuje zadovoljavajuću učinkovitost, da bi se primjenom nastavilo toliko koliko je potrebno da bi se uspješno tretiralo stanje ili poremećaj.

Ovaj izum također se odnosi na metode za priređivanje kompozita koji sadrže u vodi slabo topljiv inhibitor ciklooksigenaze-2, ovdje kao ilustracija celekoksib, koji je djelomično ili potpuno u nanočestičnom obliku, sukladno izumu. Točnije, izum je usmjeren prema metodama za priređivanje takvih kompozita u obliku diskretnih tableta ili kapsula jediničnih doza, takvih da svaka tableta ili kapsula sadrži određenu količinu inhibitora ciklooksigenaze-2 koja je dovoljna da se postigne brzo ispoljavanje terapijskog učinka kao što je prije opisano, te da se poželjno produži terapijski učinak na oko 12 do 24 sata. Svaka tableta ili kapsula poželjno sadrži oko 50 mg do oko 200 mg, primjerice oko 50 mg, oko 100 mg ili oko 200 mg inhibitora ciklooksigenaze-2, ovdje kao ilustracija celekoksib. Sukladno ovom izumu, da se prirede tablete ili kapsule kompozita ovog izuma mogu će je koristiti vlažno granuliranje, suho granuliranje ili metode izravnog stlačivanja ili enkapsuliranja.

Vlažno granuliranje je poželjna metoda za priređivanje farmaceutskog kompozita ovog izuma. U postupku vlažnog granuliranja, onaj dio inhibitora ciklooksigenaze-2 koji nije u nanočestičnom obliku (po želji, zajedno s jednim ili više nosača), u početku se melje ili mikronizira do željene veličine čestica koja je veća od 1 mm. Mada se mogu koristiti različiti standardni mlinski ili usitnivači, mlinoi kao što su mlinoi za lijekove daju potrebnu jednoličnost smjese konačnog kompozita u odnosu na ostale tipove mljevenja. Hlađenje materijala koji se melje, primjerice korištenjem tekućeg dušika, može se pokazati nužnim tijekom mljevenja da bi se izbjeglo zagrijavanje inhibitora ciklooksigenaze-2 na nepoželjnu temperaturu. D90 veličina čestica ovog stupnja mljevenja je poželjno smanjena na manje od oko 25 mm.

Samljeveni ili mikronizirani inhibitor ciklooksigenaze-2, ako ga ima, zatim se miješa sa željenom količinom inhibitora ciklooksigenaze-2 u nanočestičnom obliku, koji je priređen bilo kojim u tehnici poznatim postupkom kao što je prije navedeno, da se dobije djelomično ili u cijelosti nanočestični inhibitor ciklooksigenaze-2 ("nanočestični spoj"). Istovremeno ili nakon toga, nanočestični spoj se miješa, primjerice mješačem/usitnivačem oblika škara, palnetarnim mješačem, mješačem tipa dvije školjke ili sigma mješačem, s jednim ili više ekscipijenata, uključujući ekscipijente koji su bili mljeveni zajedno s celekoksibom ili su prisutni kao nanočestice, da bi se oblikovala suha praškasta smjesa. Tipično, nanočestični spoj miješa se zajedno s jednim ili više razrjeđivača, dezintegranata i/ili veznih sredstava te,

proizvoljno, s jednim ili više sredstava za vlaženje u ovom stupnju, ali alternativno svi ili dio ekscipijenata mogu se dodati u kasnijem stupnju.

Primjerice, u tabletnim formulacijama gdje se kao dezintegrant koristi natrijeva kroskarmeloza, otkriveno je da dodatak dijela natrijeve kroskarmeloze tijekom stupnja miješanja (dobiva se natrijeva kroskarmeloza unutar granula) i dodatak preostalog dijela nakon stupnja sušenja kao što je kasnije razmotreno (dobiva se natrijeva kroskarmeloza izvan granula), može poboljšati raspad proizvedenih tableta. U ovoj situaciji, poželjno oko 60% do oko 75% natrijeve kroskarmeloze je dodano unutar granula i oko 25% do oko 40% natrijeve kroskarmeloze je dodano izvan granula. Slično, za tabletnu formulaciju otkriveno je da dodatak mikrokristalne celuloze nakon stupnja sušenja niže (mikrokristalna celuloza izvan granula) može poboljšati stlačivost i tvrdoću tableta koje su priređene iz granula.

Ovaj stupanj miješanja poželjno obuhvaća miješanje nanočestičnog spoja, laktoze, polivinilpirolidona i natrijeve kroskarmeloze. Nađeno je da vrijeme miješanja koje iznosi 3 minute već daje suhu praškastu smjesu koja je dovoljno jednolike raspodjele inhibitora ciklooksigenaze-2.

Zatim se suhoj smjesi dodaje voda, poželjno pročišćena voda, te se smjesa miješa dodatni vremenski period da bi nastala vlažna granulirana smjesa. Poželjno se koristi sredstvo za vlaženje, te se ono poželjno prvo dodaje vodi i miješa bar 15 minuta, poželjno bar 20 minuta, prije dodavanja vode suhoj praškastoj smjesi. Voda se može dodati smjesi odjednom, postepeno tijekom vremena ili u nekoliko obroka tijekom vremena. Voda se poželjno dodaje postepeno tijekom vremena. Alternativno, sredstvo za sušenje može se dodati suhoj praškastoj smjesi te se voda može dodati nastaloj smjesi. Dodatno vrijeme miješanja nakon što je završeno dodavanje vode je poželjno da se postigne jednolika raspodjela vode u smjesi.

Vlažna granulirana smjesa poželjno se zatim vlažno miješa, primjerice pomoću usitnjavanja prosijavanjem, da bi se uklonili veliki aglomerati koji sačinjavaju sporedni produkt operacije vlažnog granuliranja. Kad se ne bi uklonili, ovi aglomerati mogli bi produžiti daljnju operaciju pokretnog sušenja i povećati varijabilnost glede kontrole vlage.

Vlažna granulirana ili vlažna samljevena smjesa se zatim suši, primjerice u peći ili pokretnom uređaju za sušenje, poželjno u pokretnom uređaju za sušenje, da bi se dobile suhe granule. Ako se želi, vlažna granulirana smjesa može se ekstrudirati prije sušenja. Za postupak sušenja, postavljaju se uvjeti kao što su ulazna temperatura zraka i vrijeme sušenja da bi se postigao optimalni sadržaj za suhe granule. Može se pokazati poželjnim kombiniranje dviju ili više granulacijskih odjeljaka za ovaj stupanj sušenja i stupnjeve koji slijede.

Koliko je to nužno, suhe granule se smanjuju veličinom pri priređivanju za stlačivanje ili enkapsuliranje. Mogu se koristiti standardni uređaji za smanjenje veličine čestica kao što su oscilatorski ili udarni mlinovi (kao što je Fitzov mlin).

Maleno povećanje veličine granula je uočeno s povećanjem vremena miješanja za smjese koje sadrže smanjenu količinu vode. Pretpostavlja se da je ovdje koncentracija vode preniska da bi se potpuno aktivirao korišteno vezno sredstvo, a kohezivne sile između primarnih čestica unutar granula su nedovoljne da bi se prevladale sile koje djeluju tijekom miješanja, pa je vjerojatnije trenje a ne rast. Obratno, povećanje količine vode da bi se potpuno aktiviralo vezno sredstvo omogućuje kohezivnim silama između primarnih čestica da prevladaju sile mješajućih krila pa dolazi do porasta veličine s povećanjem vremena miješanja i/ili brzinom dodavanja vode. Varijacije veličine sita vlažnog mlina nastoji jače utjecati na veličinu granula nego varijacija brzine punjenja i/ili brzine mljevenja.

Suhe granule zatim se stavljaju u pogodan mješač, kao što je mješač s dvije školjke, te proizvoljno lubrikant (kao što je magnezijev stearat) pa se dodaje bilo koji dodatni nosač (kao što je ekstragranularna mikrokristalna celuloza i/ili ekstragranularna natrijeva kroskarmeloza u nekim tabletnim formulacijama) da bi se dobila konačna smjesa. Ako razrjeđivači sadrže mikrokristalnu celulozu, dodatak dijela mikrokristalne celuloze tijekom ovog stupnja, nađeno je, značajno povećava stlačivost granula i tvrdoću tableta. Međutim, povećanje količine magnezijeva stearata iznad oko 1% do oko 2% nastoji smanjiti tvrdoću tableta i povećati lomljivost i vrijeme otapanja.

Konačna smjesa se zatim enkapsulira (ili, ako se radi o tabletama, stlači u tablete željene veličine i tvrdoće korištenjem uređaja za određivanje veličine). Mogu se koristiti standardne tehnike stlačivanja i enkapsuliranja koje su poznate u tehnici. Povoljni rezultati se postižu za kapsule koje koriste visinu ležaja od oko 20 mm do oko 60 mm, raspon kompaktiranja je od oko 0 do oko 5 mm, te brzina od oko 60,000 kapsula na sat do oko 130,000 kapsula na sat. Stvaranje nepravilnih komada može se minimizirati ili ukloniti korištenjem najniže postavke kompaktiranja pri kojoj se može kontrolirati težina kapsule. Ako su poželjne prevlake, mogu se rabiti standardne tehnike prevlačenja koje su poznate osobama koje poznaju ovo područje.

Ova kombinacija jediničnih operacija daje granule u kojima je jednoliki inhibitor ciklooksigenaze-2, ovdje kao ilustracija celekoksib, sadržaj na razini jedinične doze, koji se lako razlaže, koji je dovoljno pokretljiv tako da se

varijacije težine mogu lako kontrolirati tijekom punjenja kapsule ili tabletiranja, te da je cjelokupna gustoća takva da se šarža može obraditi u odabranom postrojenju i da se pojedinačne doze mogu staviti u specificirane kapsule ili tablete.

- 5 Ovaj izum je također usmjeren na uporabu smjese ovog izuma za priređivanje medikamenata koji su korisni za tretiranje i/ili profilaksu poremećaja i stanja koja su upravljana ciklooksigenazom-2, posebice takvih poremećaja i stanja za koje je potrebna ili poželjna brza pojava terapijskih učinaka.

- 10 Ovim izumom također se dobiva novi čvrsti oblik celekoksiba, oblik I celekoksiba. Ovaj izum također definira realizaciju drugog čvrstog oblika celekoksiba, oblik II celekoksiba. Svako od ovih novih čvrstih oblika obuhvaća solvatirane kristalne oblike, nesolvatirane i nehidratizirane kristalne oblike. Ovi novi oblici celekoksiba koji su opisani u ovoj patentnoj prijavi posjeduju jedno ili više prije opisanih povoljnih kemijskih i/ili fizičkih svojstava relativno u odnosu na ostala čvrsta stanja koja su ovdje opisana, ili su opisana u literaturi.

- 15 U jednoj realizaciji ovog izuma, čvrsto stanje obuhvaća oblik I celekoksiba. Bez ograničenja izuma, vjeruje se da oblik I celekoksiba ima veću topljivost i da se brže otapa nego oblik III, jer je oblik III termodinamički stabilniji od oblika I i jer oblik III ima nižu slobodnu energiju od oblika I. Veća brzina otapanja je korisna jer se povećanom brzinom otapanja tipično povećava biološka raspoloživost.

- 20 Oblik I celekoksiba je kristalni oblik celekoksiba koji ima maksimume rendgenske difrakcije praška na oko 5,5; 5,7; 7,2 i 16,6 stupnjeva 2-theta. Oblik I celekoksiba ima sliku rendgenske difrakcije praška suštinski kao što je pokazano na vrhu slike 1a. Oblik I celekoksiba ima talište na oko 162,5°C do oko 163°C, poželjno oko 162,8°C. Oblik I celekoksiba ima maksimum endoterme diferencijalne skenirajuće kalorimetrije na oko 163,3°C kada je skeniranje s 0,5°C/min kao na slici 3. Oblik I celekoksiba je karakteriziran IR spektrom koji je prikazan na slici 2, s maksimumom između oko 3250 i 3260 cm⁻¹, te drugim između 3350 i 3360 cm⁻¹, pri čemu su poželjni maksimumi na oko 3256 cm⁻¹ i 3356 cm⁻¹. Čvrsti oblik ovog izuma ima faznu čistoću bar oko 5% oblika I celekoksiba, poželjno bar oko 10% oblika I celekoksiba, poželjnije bar oko 25% oblika I celekoksiba, još poželjnije bar oko 50% oblika I celekoksiba, još poželjnije bar oko 75% oblika I celekoksiba, poželjnije još bar oko 90%, te još poželjnije da bude praktički fazno čisti oblik I celekoksiba.

- 30 U sljedećoj realizaciji izuma, načinjen je farmaceutski kompozit koji sadrži farmaceutski učinkovitu količinu čvrstog oblika celekoksiba te bar jedan farmaceutski prihvatljiv nosač, adjuvant ili razrjeđivač, pri čemu čvrsti oblik celekoksiba sadrži bar 2% oblika I celekoksiba, te poželjno 10% oblika I celekoksiba, ili poželjnije 50% oblika I celekoksiba, te još poželjnije 98% oblika I celekoksiba. U jednoj poželjnoj realizaciji, čvrsti oblik celekoksiba je pretežno oblik I celekoksiba.

- 35 U daljnjoj realizaciji ovog izuma, opisana je metoda za tretiranje i prevenciju stanja ili poremećaja u subjektu kojim upravlja ciklooksigenaza-2, a metoda uključuje primjenu subjektu terapijski učinkovite količine oblika I celekoksiba. Poželjno, stanje ili poremećaj kojim upravlja ciklooksigenaza-2 je bol, upala, artritis, rast tumora, metastaze ili familijarna adenomatozna polipoza.

- 40 Daljnja realizacija izuma je metoda za priređivanje oblika I celekoksiba, pri čemu metoda uključuje kristaliziranje oblika I celekoksiba iz smjese celekoksiba i otapala, a kristaliziranje se vrši na temperaturi iznad temperature enantiotropnog prijelaza oblika I celekoksiba. Prije kristaliziranja oblika I celekoksiba, otapalo se može cijepiti klicom kristala oblika I celekoksiba, što daje oblik I celekoksiba s bar oko 5% (težinski) fazne čistoće, poželjno bar oko 10% (težinski) fazne čistoće, poželjnije bar oko 25% (težinski) fazne čistoće, poželjnije bar oko 50% (težinski) fazne čistoće, te još poželjnije bar oko 90% (težinski) fazne čistoće.

- 50 Ovaj izum je izravno usmjeren prema priređivanju kristalnog oblika celekoksiba, pri čemu metoda obuhvaća zagrijavanje solvata celekoksiba da se dobije oblik I celekoksiba. Solvat može biti zagrijan primjerice na temperaturu oko 50°C do oko 160°C, poželjno na temperaturu oko 60°C do oko 150°C, poželjnije na temperaturu oko 70°C do oko 140°C, još poželjnije na temperaturu oko 80°C do oko 130°C, još poželjnije na temperaturu oko 85°C do oko 120°C, poželjnije na temperaturu oko 90°C do oko 110°C, te poželjnije na temperaturu oko 100°C. Grijanje se može izvršiti tijekom bilo kojeg odgovarajućeg vremenskog perioda, primjerice više od 1 minute, poželjno više od 5 minuta, poželjnije više od oko 60 minuta, još poželjnije oko 2 sata i još poželjnije bar oko 4 sata ili duže. Nadalje, ova metoda može se izvršiti na bilo kojem tlaku, poželjno ispod atmosferskog tlaka. Solvat koji se koristi u ovom izumu sadrži celekoksib i otapalo. Primjerice, otapalo može biti bilo koje amidno otapalo. Upotrebljiva amidna otapala uključuju N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamid, 1-metil-2-pirolidinon, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon i 1,1,3,3-tetrametilureu, ili bilo koju smjesu ovih otapala.

- 60 Poželjno otapalo je 1,1,3,3-tetrametilurea. Daljnje poželjno otapalo je 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon. Poželjno otapalo je i 1-metil-2-pirolidinon. Sljedeće poželjno otapalo je N,N-dimetilformamid. Daljnje poželjno otapalo je N,N-dimetilacetamid.

Solvat se može prirediti miješanjem celekoksiba s amidnim otapalom koje je odabrano iz skupine koju sačinjavaju N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamid, 1-metil-2-pirolidinon, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinon, te 1,1,3,3-tetrametilurea, ili bilo koja smjesa ovih otapala. Poželjno otapalo je 1,1,3,3-tetrametilurea. Sljedeće poželjno otapalo je 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon. Drugo poželjno otapalo je 1-metil-2-pirolidinon. Daljnje poželjno otapalo je N,N-dimetilformamid. Također, poželjno otapalo je N,N-dimetilacetamid.

Ovaj izum je također usmjeren prema metodi za dobivanje oblika I celekoksiba, pri čemu metoda uključuje mljevenje ili mrvljenje oblika III celekoksiba. Koristan stupanj mljevenja može, primjerice, uključivati vlažno mljevenje ili kuglično mljevenje. Koristan stupanj mrvljenja može primjerice uključivati mrvljenje ili protresivanje.

Ovaj izum je također usmjeren prema metodi za dobivanje oblika I celekoksiba, pri čemu metoda uključuje mljevenje ili mrvljenje solvata celekoksiba. Koristan stupanj mljevenja može, primjerice, uključivati vlažno mljevenje ili kuglično mljevenje. Koristan stupanj mrvljenja može primjerice uključivati mrvljenje ili protresivanje.

Sljedeća realizacija ovog izuma je metoda za dobivanje oblika I celekoksiba, pri čemu metoda uključuje taljenje oblika II celekoksiba i hlađenje taljevine da se dobije oblik I celekoksiba.

Sljedeća realizacija ovog izuma je metoda za dobivanje oblika I celekoksiba pri čemu metoda uključuje taljenje oblika III celekoksiba i hlađenje taljevine da se dobije oblik I celekoksiba.

Ovaj izum je također usmjeren prema metodi za dobivanje oblika I celekoksiba pri čemu metoda uključuje isparavanje otapala iz otopine celekoksiba. Primjerice, otapalo može biti bilo ugljikovodik, ili smjesa etera i ugljikovodika. Poželjno otapalo sadrži etilacetat i heptan, poželjno u odnosu 15:85. Ova metoda može se izvršiti pri bilo kojem tlaku, poželjno pri tlaku koji je niži od atmosferskog. Metoda se može izvršiti u širokom rasponu temperatura, poželjno na oko 35°C.

U sljedećoj realizaciji izuma, čvrsti oblik sadrži II celekoksiba. Bez ograničenja izuma, vjeruje se da oblik II celekoksiba ima veću topljivost i veću brzinu otapanja nego oblik III, jer je oblik III termodinamički stabilniji od oblika II i jer oblik III ima manju slobodnu energiju od oblika II. Velika brzina otapanja je korisna jer povećanje brzine otapanja lijeka tipično povećava njegovu biološku raspoloživost.

Oblik II celekoksiba ima sliku rendgenske difrakcije praška s pikovima na oko 10,3; 13,8 i 17,7 stupnjeva 2-theta. Smjesa oblika I i oblika II ima pikove kao što je prikazano na vrhu slike 1b. Oblik I celekoksiba ima talište na oko 161°C do oko 162°C, poželjno oko 161.5°C. Oblik II celekoksiba ima endotermni maksimum diferencijalne skenirajuće kalorimetrije na oko 162,0°C kada je skeniran s 0,5°C/min.

Očekuje se da oblik II celekoksiba bude veće topljivosti i da se brže otapa nego oblik III celekoksiba. Čvrsti oblik ovog izuma ima faznu čistoću bar oko 5% oblika II celekoksiba, poželjno bar oko 10% oblika II celekoksiba, još poželjnije oko 25% oblika II celekoksiba, još poželjnije bar oko 50% oblika II celekoksiba, još poželjnije bar oko 75% oblika II celekoksiba, još poželjnije bar oko 90%, te još poželjnije da to bude posve čisti oblik II celekoksiba.

U sljedećoj realizaciji izuma, načinjena je farmaceutska smjesa koja sadrži terapijski učinkovitu smjesu čvrstog oblika celekoksiba i bar jedan farmaceutski prihvatljivi nosač, adjuvant ili razrjeđivač, pri čemu čvrsti oblik sadrži bar 2% oblika II celekoksiba, te poželjno 10% oblika II celekoksiba, ili još poželjnije 50% oblika II celekoksiba, a još poželjnije 98% oblika II celekoksiba. U jednoj poželjnoj realizaciji, čvrsti oblik celekoksiba je pretežno oblik II celekoksiba.

U daljnjoj realizaciji ovog izuma, opisana je metoda za tretiranje ili prevenciju poremećaja ili stanja koja su upravljana ciklooksigenazom-2, a metoda uključuje primjenu subjektu terapijski učinkovite količine oblika II celekoksiba. Poželjno, poremećaji ili stanja koji su upravljani ciklooksigenazom-2 koje treba tretirati ili spriječiti su bol, upala, artritis, rast tumora, metastaze ili obiteljska adenomatozna polipoza.

Još jedna realizacija ovog izuma je metoda za priređivanje oblika II celekoksiba iz smjese koja sadrži celekoksib i otapalo, pri čemu se kristaliziranje vrši pri temperaturi koja je iznad temperature enantiotropnog prijelaza oblika II celekoksiba da se dobije oblik II celekoksiba. Prije kristaliziranja oblika II celekoksiba, otapalo se može cijepiti s klicom kristala oblika II celekoksiba, što rezultira nastajanjem oblika II celekoksiba s bar oko 5% (težinski) fazne čistoće, poželjno bar oko 10% (težinski) fazne čistoće, te još poželjnije bar oko 25% (težinski) fazne čistoće.

Ovaj izum također je usmjeren prema priređivanju kristalnog oblika celekoksiba pri čemu metoda uključuje zagrijavanje solvata celekoksiba da se dobije oblik II celekoksiba. Solvat se primjerice može zagrijati na temperaturu od oko 50°C do oko 160°C, poželjno na temperaturu od oko 60°C do oko 145°C, poželjnije na temperaturu od oko 70°C do oko 140°C, još poželjnije na temperaturu od oko 80°C do oko 140°C, još poželjnije na temperaturu od oko 90°C do oko 140°C, još poželjnije na temperaturu od oko 100°C do oko 140°C, još poželjnije na temperaturu od oko 110°C do oko 140°C, još poželjnije na temperaturu od oko 120°C do oko 140°C, još poželjnije na temperaturu od oko 125°C do oko 135°C, te još

poželjnije na temperaturu od oko 130°C. Zagrijavanje se može izvršiti tijekom bilo kojeg pogodnog vremenskog perioda, primjerice više od 1 minute, poželjno više od 5 minuta, poželjnije više od 60 minuta, te još poželjnije više od 2 sata i poželjnije više od 4 sata ili duže. Nadalje, ova metoda može se izvršiti pri bilo kojem tlaku, poželjno niže od atmosferskog. Solvat koji se rabi u ovom izumu sadrži celekoksib i otapalo.

Otapalo može primjerice biti amidno otapalo. Korisna amidna otapala uključuju N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamid, 1-metil-2-pirolidinon, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon i 1,1,3,3-tetrametilureu, te bilo kakvu smjesu ovih otapala. Poželjno otapalo je 1,1,3,3-tetrametilurea. Daljnje poželjno otapalo je 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon. Sljedeće poželjno otapalo je 1-metil-2-pirolidinon. Poželjno otapalo je i N,N-dimetilformamid. Daljnje poželjno otapalo je N,N-dimetilacetamid.

U sljedećoj realizaciji ovog izuma, kada se oblik II celekoksiba priređuje zagrijavanjem solvata celekoksiba da se dobije oblik II celekoksiba, a solvat se priređuje postupkom koji uključuje miješanje celekoksiba a nekim amidnim otapalom koje je odabrano iz skupa kojega sačinjavaju N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamid, 1-metil-2-pirolidinon, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon i 1,1,3,3-tetrametilurea, ili neka smjesa ovih otapala, poželjno 1,1,3,3-tetrametilurea, poželjnije 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinon, još poželjnije 1-metil-2-pirolidinon, još poželjnije N,N-dimetilformamid, te poželjno N,N-dimetilacetamid.

Sljedeća realizacija ovog izuma je čvrsti oblik celekoksiba koji uključuje oblik I celekoksiba i oblik II celekoksiba.

Sljedeća realizacija ovog izuma je čvrsti oblik celekoksiba koji sadrži oblik I celekoksiba i oblik III celekoksiba.

Sljedeća realizacija ovog izuma je čvrsti oblik celekoksiba, koji sadrži oblik II celekoksiba i oblik III celekoksiba.

Daljnja realizacija ovog izuma je čvrsti oblik celekoksiba, koji sadrži oblik I celekoksiba, oblik II celekoksiba i oblik III celekoksiba.

Ovaj izum je također usmjeren prema metodi za dobivanje oblika II celekoksiba, pri čemu metoda uključuje mljevenje ili mrvljenje oblika III celekoksiba. Koristan stupanj mljevenja može, primjerice, uključivati vlažno mljevenje ili kuglično mljevenje. Koristan stupanj mrvljenja može primjerice uključivati mrvljenje ili protresivanje.

Ovaj izum je također usmjeren prema metodi za dobivanje oblika I celekoksiba, pri čemu metoda uključuje mljevenje ili mrvljenje solvata celekoksiba. Koristan stupanj mljevenja može, primjerice, uključivati vlažno mljevenje ili kuglično mljevenje. Koristan stupanj mrvljenja može primjerice uključivati mrvljenje ili protresivanje.

Sljedeća realizacija ovog izuma je metoda za dobivanje oblika II celekoksiba, pri čemu metoda uključuje taljenje oblika I celekoksiba i hlađenje taljevine da se dobije oblik II celekoksiba.

Daljnja realizacija ovog izuma je metoda za dobivanje oblika II celekoksiba, pri čemu metoda uključuje taljenje oblika III celekoksiba i hlađenje taljevine da se dobije oblik II celekoksiba.

Oblik III celekoksiba dobiva se kristaliziranjem celekoksiba iz otapala koje sadrži izopropanol i vodu (vidi primjerice U.S. 5,910,597).

Oblik III celekoksiba ima složeni prijelaz taljenjem pri skenirajućoj kalorimetriji. Kada se skeniranje vrši pri 0,5°C/min, taljenje oblika III uočava se na oko 160,8°C, nakon čega slijedi rekristaliziranje u oblik II celekoksiba, a zatim taljenje oblika II na oko 162,0°C. Oblik III celekoksiba je termodinamički stabilan oblik celekoksiba.

Karakteriziranje polimorfnih kristalnih oblika celekoksiba

Za karakteriziranje oblika I i II korišteni su rentgenska difrakcija praška (PXRD), infracrvena apsorpcijska spektroskopija (IR), te diferencijalna skenirajuća kalorimetrija (DSC), kao i Raman spektroskopija.

Rentgenska difrakcija praška (PXRD)

Različiti kristalni oblici celekoksiba mogu se analizirati bilo sa Siemens D5000 difraktometrom praška ili pomoću Inel višenamjenskog difraktometra. Za Siemens D5000 difraktometar praška, sirovi podaci mogu se izmjeriti za 2-theta vrijednosti od 2° do 50°, u stupnjevima 0,02° i koracima po dvije sekunde. Za Inel višenamjenski difraktometar, uzorci su stavljeni u aluminijski držač uzoraka i sirovi podaci su skupljeni 30 minuta za sve 2-theta vrijednosti istovremeno.

Kao što je prikazano na slici 1, tri oblika mogu se lako razlučiti pomoću PXRD. Korištenjem Cu rendgenskog izvora (1,54 nm), karakteristične difrakcije su uočene za 2-theta vrijednosti oko 5,5°, 5,7°, 7,2° i 16,6° za oblik I celekoksiba te

oko 10,3°, 13,8° i 17,7° za oblik II celekoksiba.

Temperatura taljenja/raspada

- 5 Temperature taljenja i/ili raspada nesolvatiranih kristalnih oblika celekoksiba određene su korištenjem diferencijalnog skenirajućeg kalorimetra TA Instruments 2920. Svaki uzorak (1-2 mg) stavljen je bilo u zataljenu ili nezataljenu aluminijsku pliticu i grijan na 0,5°C/minuta. Raspon taljenja/raspada određen je iz ekstrapolirane pojave do maksimuma endoterme taljenje/raspad.
- 10 Identificirana su tri polimorfna oblika celekoksiba. Polimorfni oblik I celekoksiba tali se na oko 162,8°C; oblik II celekoksiba tali se na oko 161,5°C; te oblik III celekoksiba tali se na oko 160,8°C. Nakon taljenja, uočeno je da oblik III celekoksiba djelomično rekristalizira u oblik II celekoksiba ili oblik I celekoksiba.

- 15 Identificirana su tri polimorfna oblika i solvati N,N-dimetilacetamida (DMA) i N,N-dimetilformamida (DMF). Fizička svojstva i različite karakteristike novih polimorfa prikazani su u tablici 1.

Tablica 1.

Oblik	Talište (°C)	ΔH (J/kg)	prijelazi koji se razlikuju*		
			IR	Raman	PCRD (2-theta)
I	162,8	72	3256 cm ⁻¹ 3356 cm ⁻¹	nema	5,5°, 5,7°, 7,2° i 16,6°
II**	161,5	<84	ništa	712 cm ⁻¹	10,3°, 13,8° i 17,7°
III	160,8	91	--	--	--

* karakteristični prijelazi koji nisu uočeni za druge oblike

** čisti uzorci oblika II celekoksiba nisu bili dobiveni

20

Diferencijalna skenirajuća kalorimetrija (DSC)

- DSC je korišten za karakteriziranje polimornih oblika celekoksiba. Oblik I celekoksiba je polimorf s najvišim talištem na 162,8°C s maksimumom endoterme na 163,3°C. Oblik II celekoksiba tali se na 161,5°C i ima nedotermni maksimum na 162,0°C. Kompleksni prijelaz uočen je za oblik III celekoksiba. Složenost ovog prijelaza, koji je uočen samo pri niskim brzinama skeniranja, predstavlja taljenje oblika III celekoksib, nakon čega slijedi rekristaliziranje u oblik II celekoksiba i nakon toga daljnje taljenje oblika II celekoksiba. Razmatranjem samo početnih endotermnih prijelaza, oblik III celekoksiba tali se na 160,8°C i ima endotermni maksimum na 161,5°C. DSC detektira niske razine oblika I celekoksiba u obliku III celekoksiba.

30

Infracrvena spektroskopska spektroskopija

- IR razlikuje oblik I celekoksiba od oblika II celekoksiba i oblika III celekoksiba, (vidi sliku 2). Bez daljnjeg objašnjavanja, vjeruje se da netko tko poznaje tehniku može, koristeći prethodni opis, može koristiti ovaj izum u punom opsegu. Poželjni specifični primjeri koji slijede su, prema tome, samo ilustracija i ne ograničuju ostatak prikaza ni na koji način.

35

Primjeri

- 40 Primjeri koji slijede sadrže detaljan opis metoda priređivanja kristalnog oblika I i oblika II celekoksiba koji su opisani u ovoj prijavi. Ovaj detaljni opis spada unutar dosega izuma, te služi pojašnjenju izuma.

- Ovi iscrpni opisi su ovdje dani samo kao ilustracija i ne treba ih smatrati ograničenjem izuma. Svi dijelovi odnose se na težinske dijelove, a temperatura je u stupnjevima Celzijusa, ako nije drukčije navedeno. Polazni materijal- celekoksib, za svaki od sljedećih primjera priređen je sukladno s U.S. 5910597.

45

Primjeri priređivanja:

Primjer 1: Priređivanje DMA solvata celekoksiba (odnos 1:1 celekoksib-DMA)

50

Metoda A. U tikvici s okruglim dnom, 4,84 g celekoksiba kombinirano je s približno 125 mL DMA. Otapalo je uklonjeno pri sniženom tlaku i na 60°C da se izazove kristaliziranje. Suhe krutine su sakupljene na filteru. Ovaj postupak dao je 5g 1:1 solvata. Kao što je određeno pomoću TGA za 10°C/min, raspad je počeo na oko 100°C s maksimumom na oko 148°C, te je ukupni gubitak težine 17%.

55

Metoda B. U čaši 1 L stavljeno je 38,2 g celekoksiba u približno 1000 mL DMA uz miješanje. Nastala otopina je prenesena u čašu 2 L. Približno 400 mL vode je dodano da se izazove kristaliziranje. Kristali su izdvojeni filtriranjem. Vlažni prinos bio je 5,44 g. Dodatni prinos kristala bio je generiran dodatkom vode filtratu. TGA za 10°C/min pokazala je raspad koji počinje na oko 100°C s maksimumom na oko 150°C, te su ukupnim gubitkom težine 18% otapala.

Primjer 2: Priređivanje DMF solvata celekoksiba (u odnosu 1:1 celekoksib-DMF)

U posudici za kristaliziranje, oko 1 g celekoksiba otopljeno je u 50 mL DMF. Posudica za kristaliziranje, koja je pokrivena aluminijskom folijom s rupicama, stavljena je u digestor i ostavljena da ispari do suhog. Ovaj postupak je dao oko 1,02 g. TGA za 10°C/min pokazala je dva gubitka težine tijekom raspada koji je započeo na oko 75°C i koji je nastavljen sa sekundarnim maksimumom na oko 156°C. Ukupni gubitak težine bio je 13,4%.

Radni primjeri

Primjer 1: Opće metode za priređivanje oblika I celekoksiba

A. Priređivanje oblika I celekoksiba zagrijavanjem solvata celekoksiba:

Otvoreni spremnik celekoksib solvata grijan je u peći na najnižoj temperaturi na kojoj je uočeno desolvatiranje. Ukratko, 0,3 g celekoksiba/DMA grijano je u peći na oko 100°C tijekom 48 sati. PXRD nastalog uzorka pokazao je karakteristične refleksije koje odgovaraju obliku I celekoksiba, te refleksije celekoksib-DMA. TGA je pokazala 9,6% gubitak težine koji je centriran na oko 147°C, koji pokazuje oko 50% prijelaz u oblik I.

B. Priređivanje oblika I celekoksiba uparavanjem:

Uzorak celekoksiba visoke čistoće kristalizirao je iz otapala etilacetat-heptan nakon uparavanja. Celekoksib (16,03 g) pročišćen je preparativnom tekućinskom kromatografijom korištenjem otapala 15/85 (v/v)etilacetat/heptan i 150 mm kolone (50,8 mm unutrašnji promjer) 40-63 µm silika-gela. Frakcije koje su eluirane između 270 mL i 900 mL sakupljene su i sjedinjene. Otapalo je uklonjeno na oko 35°C pod vakuumom da se izazove kristaliziranje te je upareno do suhoga. Ovim postupkom dobiveno je 8.6 g celekoksiba oblika I. Kristali su bili bez otapala, kao što je određeno pomoću TGA, te su imali PXRD sliku oblika I, što je prikazano na slici 1a.

C. Priređivanje oblika I celekoksiba taljenjem:

Općenito, celekoksib je stavljen u otvoreni kontejner i taljen, te je ostavljen da se ohladi. Točnije, čaša koja sadrži celekoksib je zagrijana na 170°C i celekoksib je ostavljen da se posve rastali. Rastaljeni celekoksib zatim je stavljen na satno staklo i ostavljen da se ohladi. Pomoću DSC, uz skeniranje za 0,5°C/min, taljenje oblika I uočeno je na oko 163°C. Također je promatrano taljenje oblika III, zatim rekristaliziranje u oblik II, te taljenje oblika II.

Primjer 2: Opće metode za priređivanje celekoksiba

Oblik II

A. Priređivanje oblika II celekoksiba grijanjem solvata celekoksiba:

1. Uporaba DMA solvata:

Općenito, otvoreni kontejner celekoksib-DMA solvata grijan je u peći blizu temperature na kojoj se uočava desolvatacija. Ukratko, u peći na oko 130°C, 0,3 g celekoksib-DMA grijan je približno 48 sati. PXRD dobivenog uzorka pokazala je karakteristične refleksije koje odgovaraju obliku II celekoksiba, kao i refleksije oblika III celekoksiba. DSC za 0,5°C/min pokazala je jednu endotermu taljenja s pojavom na 161,4°C i maksimumom na 161,9°C. TGA je pokazala gubitak težine ispod 200°C. Slika rendgenske difrakcije praška smjese pokazana je na slici 1b.

2. Uporaba DMF solvata.

Općenito, otvoren kontejner celekoksib-DMF solvata grijan je u peći blizu vršne temperature pri kojoj se uočava desolvatacija. Ukratko, u peći na oko 130°C, približno 0,2 g celekoksib-DMF grijano je preko noći. PXRD nastalog uzorka pokazao je karakteristične refleksije zbog oblika II celekoksiba, kao i refleksije oblika III celekoksiba. DSC za 0,5°C/min pokazao je endotermu taljenja s pojavom na 161,5°C i maksimumom na 161,8°C te maleni endotermni prijelaz s maksimumom na oko 163,8°C (oblik I). TGA pokazala je gubitak težine ispod 200°C.

B. Priređivanje oblika II celekoksiba iz oblika III, mehaničkim prevodenjem.

Općenito, oblik III celekoksiba je mrvljen u kugličnom mlinu. Ukratko, uporabom pokretnog malja, oblik III celekoksiba mrvljen je maksimalnom snagom 30 sekundi. Dobivena krutina bila je smjesa oblika III i oblika II, što je određeno rendgenskom difrakcijom praška.

C. Priređivanje oblika II celekoksiba taljenjem

Celekoksib je taljen u cijevi za ispitivanje na 170°C korištenjem uljne kupelji. Teflonska spatula je uronjena u rastaljeni celekoksib, spatula je izvađena, sastragana, te je sa spatule skupljena suha krutina. Osušena krutina je bila smjesa oblika II i oblika III, što je određeno rentgenskom analizom praška. DSC za 10°C/min također je pokazala prisutnost oblika I.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Kristalni oblik celekoksiba, **naznačen time** što je to kristalni oblik I.
2. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima maksimume slike rendgenske difrakcije praška na oko 5,5; 5,7; 7,2 ili 16,6 stupnjeva 2-theta.
3. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima sliku rendgenske difrakcije praška suštinski jednaku onoj koja je prikazana na vrhu slike 1a.
4. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što se tali u temperaturnom rasponu od oko 160°C do oko 164°C.
5. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što se tali u temperaturnom rasponu od oko 162°C do oko 163°C.
6. Kristalni oblik prema zahtjevu 5, **naznačen time** što mu je talište oko 162,8°C.
7. Kristalni oblik prema zahtjevu 5, **naznačen time** što mu je endotermni maksimum diferencijalne skenirajuće kalorimetrije od oko 160,0°C do oko 164,0°C.
8. Kristalni oblik prema zahtjevu 5, **naznačen time** što mu je endotermni maksimum diferencijalne skenirajuće kalorimetrije na oko 163,3°C.
9. Kristalni oblik prema zahtjevu 8, **naznačen time** što mu je raspon tališta od oko 160°C do oko 164°C.
10. Kristalni oblik prema zahtjevu 9, **naznačen time** što mu je talište oko 162,8°C.
11. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima infracrveni spektar koji ima maksimum na oko 3250 do oko 3260 cm^{-1} .
12. Kristalni oblik prema zahtjevu 11, **naznačen time** što ima infracrveni spektar koji ima maksimum na oko 3256 cm^{-1} .
13. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima infracrveni spektar koji ima maksimum na oko 3350 do oko 3360 cm^{-1} .
14. Kristalni oblik prema zahtjevu 13, **naznačen time** što ima infracrveni spektar koji ima maksimum na oko 3356 cm^{-1} .
15. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima infracrveni spektar s maksimumima na 3256 cm^{-1} i oko 3356 cm^{-1} , te talište na oko 162,8°C.
16. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima faznu čistoću bar oko 5% oblika I celekoksiba.
17. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima faznu čistoću bar oko 10% oblika I celekoksiba.
18. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima faznu čistoću bar oko 25% oblika I celekoksiba.
19. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima faznu čistoću bar oko 50% oblika I celekoksiba.
20. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima faznu čistoću bar oko 75% oblika I celekoksiba.
21. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima faznu čistoću bar oko 90% oblika I celekoksiba.
22. Kristalni oblik prema zahtjevu 1, **naznačen time** što ima suštinski fazno čisti oblik I celekoksiba.
23. Farmaceutska smjesa, **naznačena time** što sadrži terapijski učinkovitu količinu kristalnog oblika prema bilo kojem zahtjevu 2 do 22, te bar jedan farmaceutski prihvatljivi nosač, adjuvant ili razrjeđivač.
24. Smjesa prema zahtjevu 23, **naznačena time** što celekoksib sadrži bar 2% oblika I celekoksiba.
25. Smjesa prema zahtjevu 23, **naznačena time** što celekoksib sadrži bar 10% oblika I celekoksiba.
26. Smjesa prema zahtjevu 23, **naznačena time** što celekoksib sadrži bar 50% oblika I celekoksiba.
27. Smjesa prema zahtjevu 23, **naznačena time** što celekoksib sadrži bar 98% oblika I celekoksiba.
28. Smjesa prema zahtjevu 23, **naznačena time** što je celekoksib pretežno oblika I.
29. Metoda tretiranja ili sprječavanja poremećaja ili stanja koje je upravljano ciklooksigenazom-2 u subjektu, **naznačena time** što navedena metoda uključuje primjenu subjektu terapijski učinkovite količine oblika I celekoksiba.
30. Metoda prema zahtjevu 29, **naznačena time** što je stanje ili poremećaj - bol.
31. Metoda prema zahtjevu 29, **naznačena time** što je stanje ili poremećaj - upala.
32. Metoda prema zahtjevu 29, **naznačena time** što je stanje ili poremećaj - artritis.
33. Metoda prema zahtjevu 29, **naznačena time** što je stanje ili poremećaj - tumorski rast.
34. Metoda prema zahtjevu 29, **naznačena time** što je stanje ili poremećaj - metastaza.
35. Metoda prema zahtjevu 29, **naznačena time** što je stanje ili poremećaj - obiteljski adenomatozna polipoza.
36. Metoda priređivanja oblika I celekoksiba, **naznačena time** što uključuje kristaliziranje celekoksiba iz smjese koja sadrži celekoksib i otapalo, pri čemu se kristaliziranje obavlja na temperaturi koja je iznad temperature enantiotropnog prijelaza oblika I celekoksiba da se dobije oblik I celekoksiba.
37. Metoda prema zahtjevu 36, **naznačena time** što također obuhvaća cijepljenje otapala s klicom oblika I celekoksiba prije kristaliziranja.
38. Metoda prema zahtjevu 36, **naznačena time** što oblik I celekoksiba koji je tako dobiven ima čistoću bar oko 5% (težinski) fazne čistoće.
39. Metoda prema zahtjevu 36, **naznačena time** što oblik I celekoksiba koji je tako dobiven ima čistoću bar oko 10% (težinski) fazne čistoće.
40. Metoda prema zahtjevu 36, **naznačena time** što oblik I celekoksiba koji je tako dobiven ima čistoću bar oko 50% (težinski) fazne čistoće.
41. Metoda prema zahtjevu 36, **naznačena time** što oblik I celekoksiba koji je tako dobiven ima čistoću bar oko 90% (težinski) fazne čistoće.

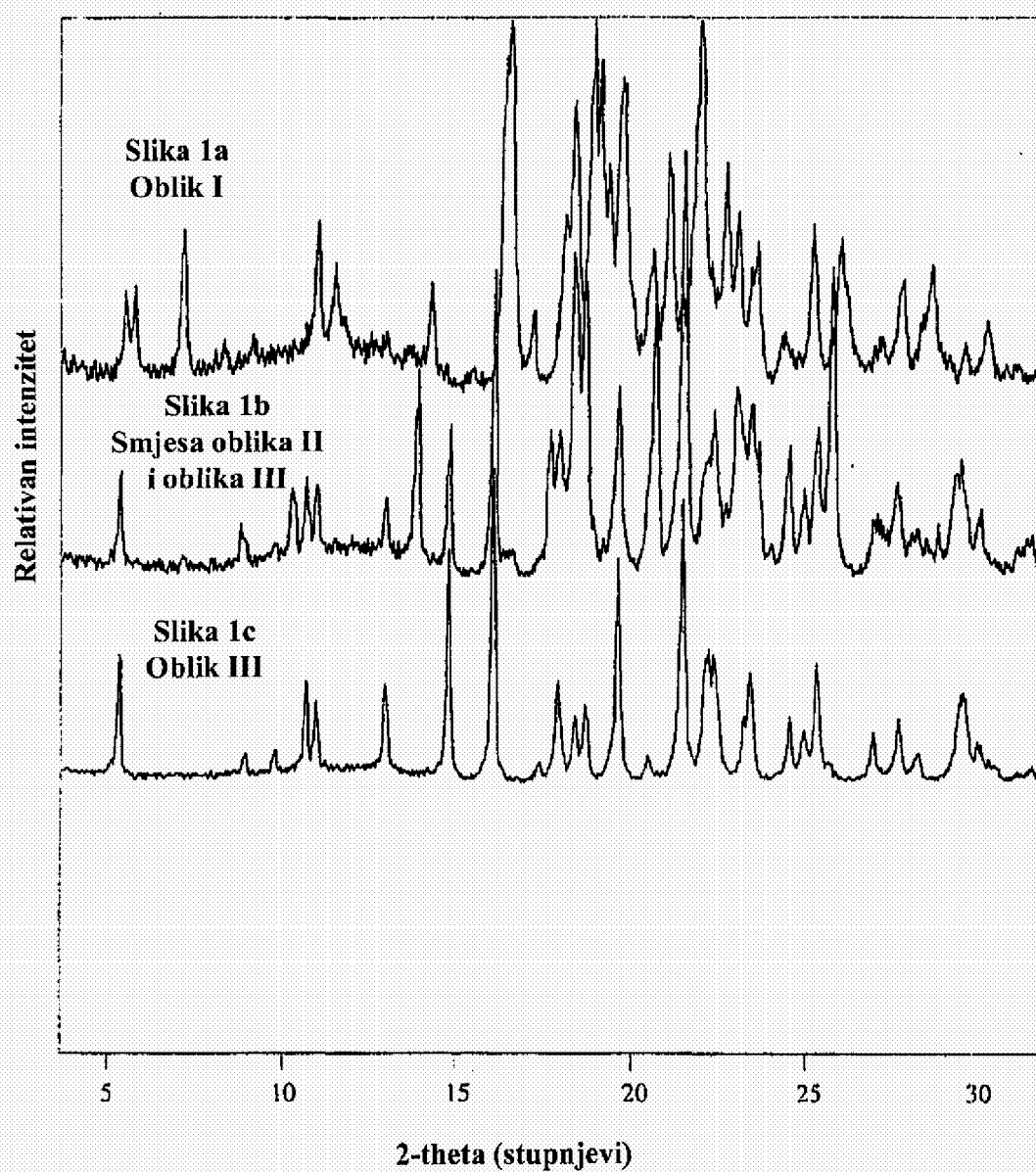
42. Metoda prema zahtjevu 36, **naznačena time** što oblik I celekoksiba koji je tako dobiven ima čistoću bar oko 25 % (težinski) fazne čistoće.
43. Metoda priređivanja kristalnog oblika celekoksiba, **naznačena time** što uključuje zagrijavanje solvata celekoksiba da se dobije oblik I celekoksiba.
- 5 44. Metoda prema zahtjevu 43, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu oko 50°C do oko 16 0°C .
45. Metoda prema zahtjevu 43, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu oko 60°C do oko 150°C .
46. Metoda prema zahtjevu 43, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu oko 70°C do oko 140°C.
47. Metoda prema zahtjevu 43, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu oko 80°C do oko 130°C.
48. Metoda prema zahtjevu 43, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu oko 85°C do oko 120°C .
- 10 49. Metoda prema zahtjevu 43, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu oko 90°C do oko 110°C .
50. Metoda prema zahtjevu 43, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu oko 100°C.
51. Metoda prema zahtjevu 43, **naznačena time** što je solvat grijan više od oko 1 minute.
52. Metoda prema zahtjevu 43, **naznačena time** što je solvat grijan više od oko 5 minuta.
53. Metoda prema zahtjevu 43, **naznačena time** što je solvat grijan više od oko 60 minuta.
- 15 54. Metoda prema zahtjevu 43, **naznačena time** što je solvat grijan više od oko 2 sata.
55. Metoda prema zahtjevu 43, **naznačena time** što je solvat grijan više od oko 4 sata ili duže.
56. Metoda prema bilo kojem zahtjevu 43-55, **naznačena time** što se zagrijavanje vrši pri tlaku nižem od atmosferskog.
57. Metoda prema zahtjevu 56, **naznačena time** što solvat celekoksiba sadrži celekoksib i amidno otapalo.
- 20 58. Metoda prema zahtjevu 57, **naznačena time** što je amidno otapalo odabrano iz skupa kojega sačinjavaju N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamid, 1-metil-2-pirolidinon, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon i 1,1,3,3-tetrametilurea.
59. Metoda prema zahtjevu 58, **naznačena time** što je amidno otapalo N,N-dimetilformamid.
60. Metoda prema zahtjevu 58, **naznačena time** što je amidno otapalo N,N-dimetilacetamid.
- 25 61. Metoda prema zahtjevu 58, **naznačena time** što je amidno otapalo 1-metil-2-pirolidinon.
62. Metoda prema zahtjevu 58, **naznačena time** što je amidno otapalo 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinon.
63. Metoda prema zahtjevu 58, **naznačena time** što je amidno otapalo 1,1,3,3-tetrametilurea.
64. Metoda prema zahtjevu 58, **naznačena time** što je solvat celekoksiba priređen postupkom koji uključuje miješanje celekoksiba s amidnim otapalom koje je odabrano iz skupa kojega sačinjavaju N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamid, 1-metil-2-pirolidinon, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon i 1,1,3,3-tetrametilurea.
- 30 65. Metoda prema zahtjevu 64, **naznačena time** što je amidno otapalo N,N-dimetilformamid.
66. Metoda prema zahtjevu 64, **naznačena time** što je amidno otapalo N,N-dimetilacetamid.
67. Metoda prema zahtjevu 64, **naznačena time** što je amidno otapalo 1-metil-2-pirolidinon.
68. Metoda prema zahtjevu 64, **naznačena time** što je amidno otapalo 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon.
- 35 69. Metoda prema zahtjevu 64, **naznačena time** što je amidno otapalo 1,1,3,3-tetrametilurea.
70. Metoda za dobivanje oblika I celekoksiba, **naznačena time** što uključuje mljevenje ili mrvljenje oblika III celekoksiba da se dobije oblik I celekoksiba.
71. Metoda prema zahtjevu 70, **naznačena time** što uključuje mljevenje oblika III celekoksiba.
- 40 72. Metoda prema zahtjevu 71, **naznačena time** što je mljevenje – vlažno mljevenje.
73. Metoda prema zahtjevu 71, **naznačena time** što je mljevenje – kuglično mljevenje.
74. Metoda prema zahtjevu 70, **naznačena time** što uključuje mrvljenje oblika III celekoksiba..
75. Metoda prema zahtjevu 74, **naznačena time** što se mrvljenje vrši potresivanjem.
76. Metoda za dobivanje oblika I celekoksiba, **naznačena time** što uključuje mljevenje ili mrvljenje solvata celekoksiba da se dobije oblik I celekoksiba.
- 45 77. Metoda prema zahtjevu 76, **naznačena time** što uključuje mljevenje solvata celekoksiba.
78. Metoda prema zahtjevu 77, **naznačena time** što je mljevenje - vlažno mljevenje.
79. Metoda prema zahtjevu 77, **naznačena time** što je mljevenje - kuglično mljevenje.
80. Metoda prema zahtjevu 76, **naznačena time** što uključuje mrvljenje solvata celekoksiba..
- 50 81. Metoda prema zahtjevu 80, **naznačena time** što se mrvljenje vrši potresivanjem.
82. Metoda za dobivanje oblika I celekoksiba, **naznačena time** što uključuje taljenje oblika II celekoksiba i hlađenje taljevine da se dobije oblik I celekoksiba.
83. Metoda za dobivanje oblika I celekoksiba, **naznačena time** što uključuje taljenje oblika III celekoksiba i hlađenje taljevine da se dobije oblik I celekoksiba.
- 55 84. Metoda za dobivanje oblika I celekoksiba, **naznačena time** što uključuje isparavanje otapala iz otopine celekoksiba da se dobije oblik I celekoksiba.
85. Metoda prema zahtjevu 84, **naznačena time** što je otapalo odabrano iz skupa kojega sačinjavaju eter i ugljikovodik.
86. Metoda prema zahtjevu 84, **naznačena time** što otapalo obuhvaća eter i ugljikovodik.
87. Metoda prema zahtjevu 86, **naznačena time** što otapalo obuhvaća etilacetat i heptan.
- 60 88. Metoda prema zahtjevu 87, **naznačena time** što otapalo obuhvaća etilacetat i heptan u odnosu oko 15:85.
89. Metoda prema zahtjevu 84, **naznačena time** što se zagrijavanje vrši pri tlaku nižem od atmosferskog.
90. Metoda prema zahtjevu 84, **naznačena time** što se uparavanje vrši na temperaturi oko 35°C.

91. Kristalni oblik celekoksiba, **naznačen time** što je to kristalni oblik II.
92. Kristalni oblik prema zahtjevu 91, **naznačen time** što ima maksimume slike rendgenske difrakcije praška na oko 10,3; 13,8 ili 17,7 stupnjeva -theta.
93. Kristalni oblik prema zahtjevu 91, **naznačen time** što ima sliku rendgenske difrakcije praška suštinski jednaku onoj koja je prikazana na vrhu slike 1a.
94. Kristalni oblik prema zahtjevu 91, **naznačen time** što se tali u temperaturnom rasponu od oko 159°C do oko 164°C.
95. Kristalni oblik prema zahtjevu 91, **naznačen time** što se tali u temperaturnom rasponu od oko 161°C do oko 163°C.
96. Kristalni oblik prema zahtjevu 95, **naznačen time** što mu je talište oko 161,5°C.
97. Kristalni oblik prema zahtjevu 95, **naznačen time** što mu je endotermni maksimum diferencijalne skenirajuće kalorimetrije od oko 160,0°C do oko 164,0°C.
98. Kristalni oblik prema zahtjevu 95, **naznačen time** što mu je endotermni maksimum diferencijalne skenirajuće kalorimetrije na oko 162,0°C.
99. Kristalni oblik prema zahtjevu 98, **naznačen time** što mu je raspon tališta od oko 160°C do oko 163°C.
100. Kristalni oblik prema zahtjevu 99, **naznačen time** to mu je talište oko 161,5°C.
101. Kristalni oblik prema zahtjevu 91, **naznačen time** što ima faznu čistoću bar oko 5% oblika II celekoksiba.
102. Kristalni oblik prema zahtjevu 91, **naznačen time** što ima faznu čistoću bar oko 10% oblika II celekoksiba.
103. Kristalni oblik prema zahtjevu 91, **naznačen time** što ima faznu čistoću bar oko 25% oblika II celekoksiba.
104. Kristalni oblik prema zahtjevu 91, **naznačen time** što ima faznu čistoću bar oko 50% oblika II celekoksiba.
105. Kristalni oblik prema zahtjevu 91, **naznačen time** što ima faznu čistoću bar oko 75% oblika II celekoksiba.
106. Kristalni oblik prema zahtjevu 91, **naznačen time** što ima faznu čistoću bar oko 90% oblika II celekoksiba.
107. Kristalni oblik prema zahtjevu 91, **naznačen time** što ima suštinski fazno čisti oblik II celekoksiba.
108. Farmaceutska smjesa, **naznačena time** što sadrži terapijski učinkovitu količinu kristalnog oblika prema bilo kojem zahtjevu 91 do 107, te bar jedan farmaceutski prihvatljivi nosač, adjuvant ili razrjeđivač.
109. Smjesa prema zahtjevu 108, **naznačena time** što celekoksib sadrži bar 2% oblika II celekoksiba.
110. Smjesa prema zahtjevu 108, **naznačena time** što celekoksib sadrži bar 10% oblika II celekoksiba.
111. Smjesa prema zahtjevu 108, **naznačena time** što celekoksib sadrži bar 50% oblika II celekoksiba.
112. Smjesa prema zahtjevu 108, **naznačena time** što celekoksib sadrži bar 98% oblika II celekoksiba.
113. Smjesa prema zahtjevu 108, **naznačena time** što je celekoksib pretežno oblika II.
114. Metoda tretiranja ili sprječavanja poremećaja ili stanja koje je upravljano cikloksigenazom-2 u subjektu, **naznačena time** što navedena metoda uključuje primjenu subjektu terapijski učinkovite količine oblika II celekoksiba.
115. Metoda prema zahtjevu 114, **naznačena time** što je stanje ili poremećaj - bol.
116. Metoda prema zahtjevu 114, **naznačena time** što je stanje ili poremećaj - upala.
117. Metoda prema zahtjevu 114, **naznačena time** što je stanje ili poremećaj - artritis.
118. Metoda prema zahtjevu 114, **naznačena time** što je stanje ili poremećaj - tumorski rast.
119. Metoda prema zahtjevu 114, **naznačena time** što je stanje ili poremećaj - metastaza.
120. Metoda prema zahtjevu 114, **naznačena time** što je stanje ili poremećaj - obiteljska adenomatozna polipoza.
121. Metoda priređivanja oblika II celekoksiba, **naznačena time** što uključuje kristaliziranje celekoksiba iz smjese koja sadrži celekoksib i otapalo, pri čemu se kristaliziranje obavlja na temperaturi koja je iznad temperature enantiotropnog prijelaza oblika II celekoksiba da se dobije oblik II celekoksiba.
122. Metoda prema zahtjevu 121, **naznačena time** što također obuhvaća cijepljenje otapala s klicom oblika II celekoksiba prije kristaliziranja.
123. Metoda prema zahtjevu 121, **naznačena time** što oblik II celekoksiba koji je tako dobiven ima čistoću bar oko 5% (težinski) fazne čistoće.
124. Metoda prema zahtjevu 121, **naznačena time** što oblik II celekoksiba koji je tako dobiven ima čistoću bar oko 10% (težinski) fazne čistoće.
125. Metoda prema zahtjevu 121, **naznačena time** što oblik I celekoksiba koji je tako dobiven ima čistoću bar oko 25% (težinski) fazne čistoće.
126. Metoda prema zahtjevu 36, **naznačena time** što oblik II celekoksiba koji je tako dobiven ima čistoću bar oko 50 % (težinski) fazne čistoće.
127. Metoda prema zahtjevu 36, **naznačena time** što oblik I celekoksiba koji je tako dobiven ima čistoću bar oko 90% (težinski) fazne čistoće.
128. Metoda dobivanja kristalnog oblika celekoksiba, **naznačena time** što uključuje zagrijavanje solvata da se dobije oblik II celekoksiba.
129. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu od oko 50°C do oko 160°C.
130. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu od oko 60°C do oko 145°C.
131. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu od oko 70°C do oko 140°C.
132. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu od oko 80°C do oko 140°C.
133. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu od oko 90°C do oko 140°C.
134. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu od oko 100°C do oko 140°C.
135. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu od oko 110°C do oko 140°C.
136. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu od oko 120°C do oko 140°C.

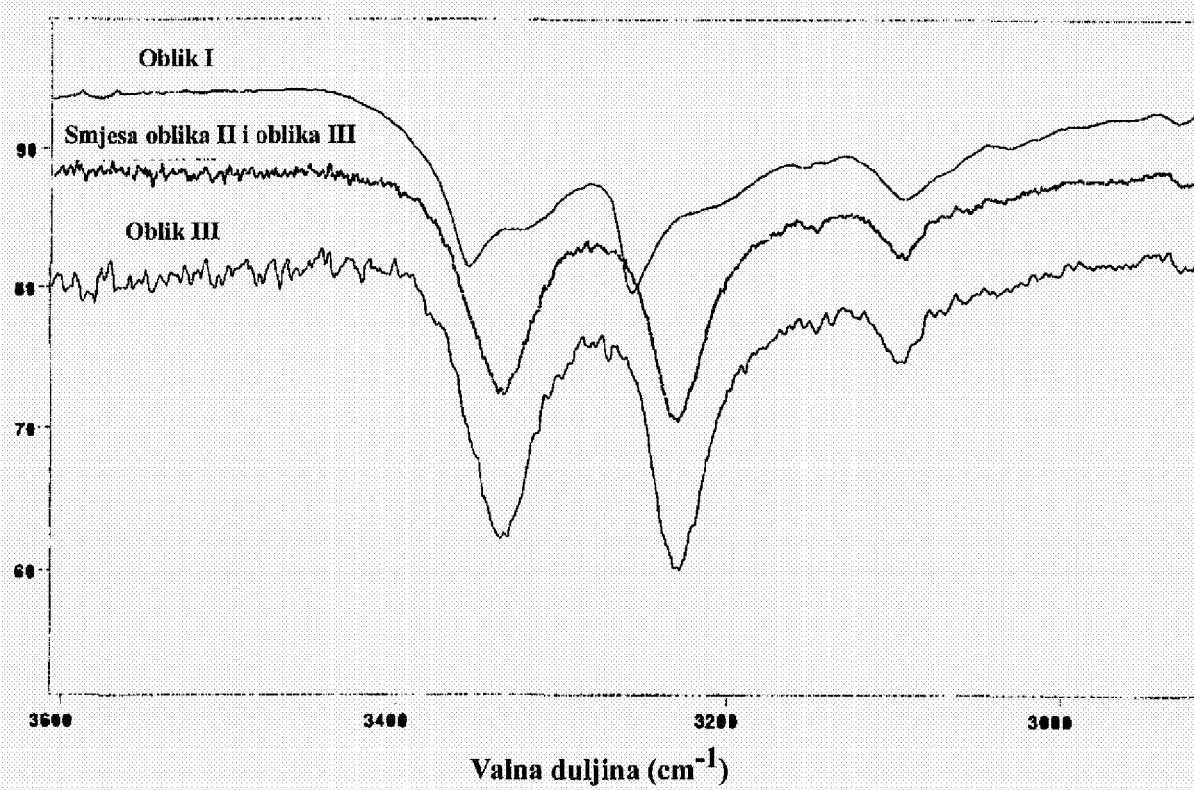
137. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu od oko 125°C do oko 135°C.
138. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što je solvat zagrijan na temperaturu oko 130°C.
139. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što je solvat grijan više od oko 1 minute.
140. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što je solvat grijan više od oko 5 minuta.
- 5 141. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što je solvat grijan više od oko 60 minuta.
142. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što je solvat grijan više od oko 2 sata.
143. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što je solvat grijan oko 4 sata ili duže.
144. Metoda prema bilo kojem zahtjevu 128-143, **naznačena time** što se zagrijavanje vrši pri tlaku nižem od atmosferskog.
145. Metoda prema zahtjevu 128, **naznačena time** što solvat celekoksiba sadrži celekoksib i amidno otapalo.
- 10 146. Metoda prema zahtjevu 145, **naznačena time** što je amidno otapalo odabrano iz skupa kojega sačinjavaju N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamid, 1-metil-2-pirolidinon, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon i 1,1,3,3-tetrametilurea.
147. Metoda prema zahtjevu 146, **naznačena time** što je amidno otapalo N,N-dimetilformamid.
148. Metoda prema zahtjevu 146, **naznačena time** što je amidno otapalo N,N-dimetilacetamid.
- 15 149. Metoda prema zahtjevu 146, **naznačena time** što je amidno otapalo 1-metil-2-pirolidinon.
150. Metoda prema zahtjevu 146, **naznačena time** što je amidno otapalo 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon.
151. Metoda prema zahtjevu 146, **naznačena time** što je otapalo 1,1,3,3-tetrametilurea.
152. Metoda prema zahtjevu 145, **naznačena time** što je solvat celekoksiba prireden postupkom koji uključuje miješanje
- 20 celekoksiba s amidnim otapalom koje je odabrano iz skupa kojega sačinjavaju N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamid, 1-metil-2-pirolidinon, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon i 1,1,3,3-tetrametilurea.
153. Metoda prema zahtjevu 152, **naznačena time** što je amidno otapalo N,N-dimetilformamid.
154. Metoda prema zahtjevu 152, **naznačena time** što je amidno otapalo N,N-dimetilacetamid.
155. Metoda prema zahtjevu 152, **naznačena time** što je amidno otapalo 1-metil-2-pirolidinon.
- 25 156. Metoda prema zahtjevu 152, **naznačena time** što je amidno otapalo 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon.
157. Metoda prema zahtjevu 152, **naznačena time** što je otapalo 1,1,3,3-tetrametilurea.
158. Čvrsti oblik celekoksiba, **naznačen time** što sadrži oblik I celekoksiba i oblik II celekoksiba.
159. Čvrsti oblik celekoksiba, **naznačen time** što sadrži oblik I celekoksiba i oblik III celekoksiba.
- 30 160. Čvrsti oblik celekoksiba, **naznačen time** što sadrži oblik II celekoksiba i oblik III celekoksiba.
161. Čvrsti oblik celekoksiba, **naznačen time** što sadrži oblik I celekoksiba, oblik II celekoksiba, te oblik III celekoksiba.
162. Metoda dobivanja oblika II celekoksiba, **naznačena time** što uključuje mljevenje ili mrvljenje oblika III celekoksiba da se dobije oblik II celekoksiba.
- 35 163. Metoda prema zahtjevu 162, **naznačena time** što uključuje mljevenje oblika III celekoksiba.
164. Metoda prema zahtjevu 163, **naznačena time** što je mljevenje - vlažno mljevenje.
165. Metoda prema zahtjevu 163, **naznačena time** što je mljevenje - kuglično mljevenje.
166. Metoda prema zahtjevu 162, **naznačena time** što uključuje mrvljenje oblika III celekoksiba.
167. Metoda prema zahtjevu 166, **naznačena time** što se mrvljenje vrši potresivanjem.
- 40 168. Metoda dobivanja oblika II celekoksiba, **naznačena time** što metoda uključuje mljevenje ili mrvljenje solavata celekoksiba da se dobije oblik II celekoksiba.
169. Metoda prema zahtjevu 168, **naznačena time** što uključuje mljevenje solvata celekoksiba.
170. Metoda prema zahtjevu 169, **naznačena time** što je mljevenje - vlažno mljevenje.
171. Metoda prema zahtjevu 169, **naznačena time** što je mljevenje - kuglično mljevenje.
- 45 172. Metoda prema zahtjevu 168, **naznačena time** što uključuje mrvljenje solvata celekoksiba.
173. Metoda prema zahtjevu 172, **naznačena time** što se mrvljenje vrši potresivanjem.
174. Metoda za dobivanje oblika II celekoksiba, **naznačena time** što uključuje taljenje oblika I celekoksiba i hlađenje taljevine da se dobije oblik II celekoksiba.
175. Metoda za dobivanje oblika II celekoksiba, **naznačena time** što uključuje taljenje oblika III celekoksiba i hlađenje taljevine da se dobije oblik II celekoksiba.
- 50

SAŽETAK

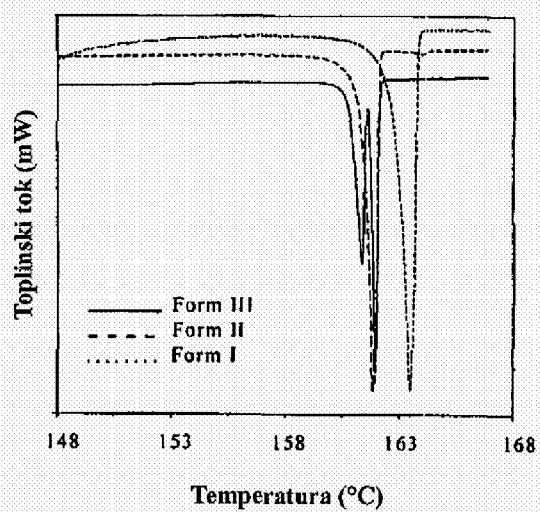
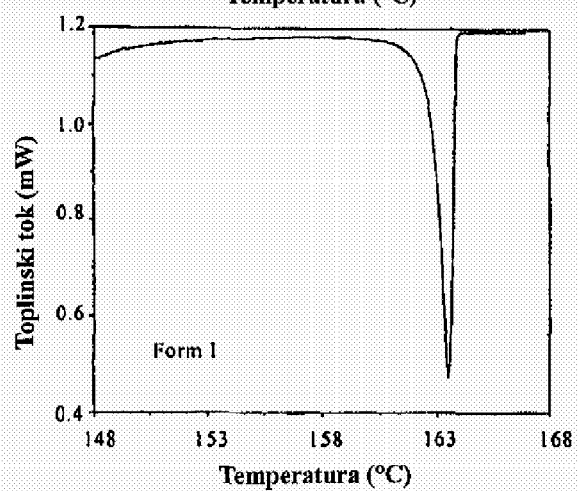
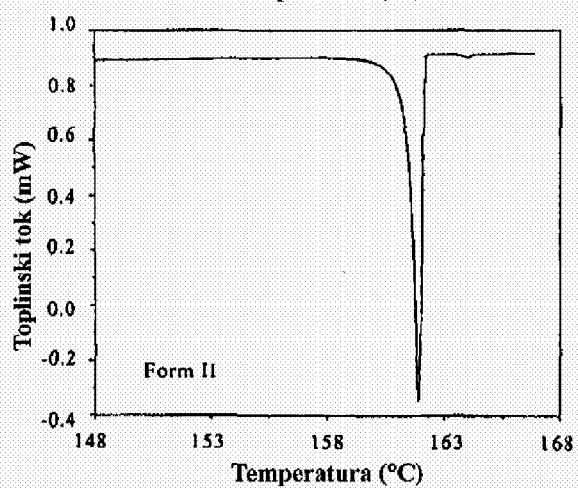
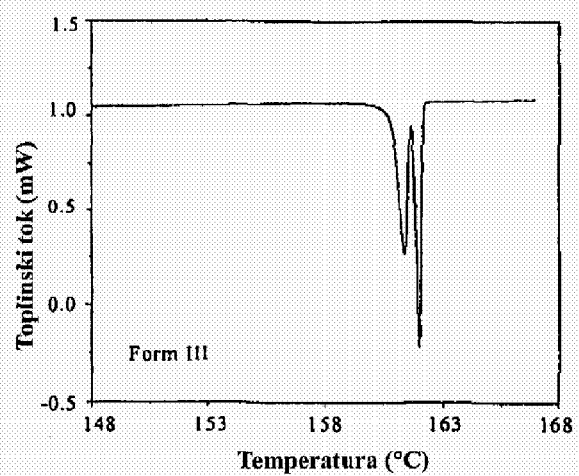
- 55 Definirani su farmaceutski kompoziti koji sadrže jednu ili više doznih jedinica za unošenje, pri čemu svaka sadrži spoj za selektivno inhibiranje ciklooksigenaze-2 slabe topljivosti u vodi u terapijski učinkovitoj količini, pri čemu se spoj nalazi u obliku čvrstih čestica, oko 25% do 100% (težinski) je manje od 1 mm. Kompoziti su korisni za tretiranje ili profilaksu stanja ili poremećaja kojima upravlja ciklooksigenaza-2 i imaju osobitih prednosti kada se želi brzo pojavljivanje terapijskih učinaka. Opisani su novi kristalni oblici celekoksiba – oblik I i oblik II. Kristalni oblici imaju
- 60 jedinstvena kemijska i fizička svojstva u odnosu na ostale čvrste oblike celekoksiba te su karakterizirani njihovom slikom rendgenske difrakcije (PXRD), termogramima diferencijalne skenirajuće kalorimetrije (DSC), te ostalim fizičkim karakterizacijama.



SLIKA 1



SLIKA 2

**SLIKA 3**