



(19) **UA** (11) **74 539** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001085658, 01.12.2000

(24) Дата начала действия патента: 16.01.2006

(30) Приоритет: 09.12.1999 US 60/169,856

(46) Дата публикации: 15.01.2006C07D 231/12
20060101AFI20051220RHUA A61P
29/00 20060101CLI20051220RHUA
A61K 31/415
20060101CLI20051220RHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US00/32760, 20001201

(72) Изобретатель:

Ферро Леонард Дж., US,
Мийаке Патриция Дж., US

(73) Патентовладелец:

ФАРМАЦИЯ КОРПОРЕЙШН, US

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ СЕЛЕКОКСИБА (ВАРИАНТЫ), СПОСОБ ИХ
ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ), ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Изобретение касается кристаллических
полиморфных форм селекоксиба - Формы I и
Формы II, способов их получения и применения
для лечения расстройств, вызванных
циклооксигеназой-2.

Официальный бюлетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2006, N 1, 15.01.2006. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **74 539** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2001085658, 01.12.2000

(24) Effective date for property rights: 16.01.2006

(30) Priority: 09.12.1999 US 60/169,856

(46) Publication date: 15.01.2006C07D 231/12
20060101AFI20051220RHUA A61P
29/00 20060101CLI20051220RHUA
A61K 31/415
20060101CLI20051220RHUA

(86) PCT application:
PCT/US00/32760, 20001201

(72) Inventor:

Ferro Leonard J., US,
Miyake Patricia J., US

(73) Proprietor:

PHARMACIA CORPORATION, US

(54) CRYSTALLINE POLYMORPHOUS FORMS OF CELECOXIB (VARIANTS), A METHOD FOR THE
PREPARATION THEREOF (VARIANTS), A PHARMACEUTICAL COMPOSITION (VARIANTS)

(57) Abstract:

Pharmaceutical compositions are provided comprising one or more orally deliverable dose units, each comprising a selective cyclooxygenase-2 inhibitory compound of low water solubility in a therapeutically effective amount, wherein the compound is present in the form of solid particles, about 25 % to 100 % by weight of which are smaller than 1 mm. The compositions are useful in treatment or prophylaxis of cyclooxygenase-2 mediated conditions and disorders and have particular advantages where rapid onset of therapeutic effect is desired. The novel Form I and Form II crystalline forms of

celecoxib are described. The crystalline forms have unique chemical and physical properties relative to other solid state forms of celecoxib and are characterized by their powder x-ray diffraction (PXR) patterns, differential scanning calorimetric (DSC) thermograms, and other physical characterizations.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 1, 15.01.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **74 539** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001085658, 01.12.2000

(24) Дата набуття чинності: 16.01.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 09.12.1999 US 60/169,856

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.01.2006C07D 231/12
20060101AFI20051220RHUA A61P
29/00 20060101CLI20051220RHUA
A61K 31/415
20060101CLI20051220RHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US00/32760, 20001201

(72) Винахідник(и):
Ферро Леонард Дж. , US,
Мійакє Патріція Дж. , US

(73) Власник(и):
ФАРМАЦІЯ КОРПОРЕЙШН, US

(54) КРИСТАЛІЧНІ ПОЛІМОРФНІ ФОРМИ СЕЛЕКОКСИБУ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ),
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:
Винахід стосується кристалічних поліморфних
форм селекоксибу - Форми I та Форми II, способів

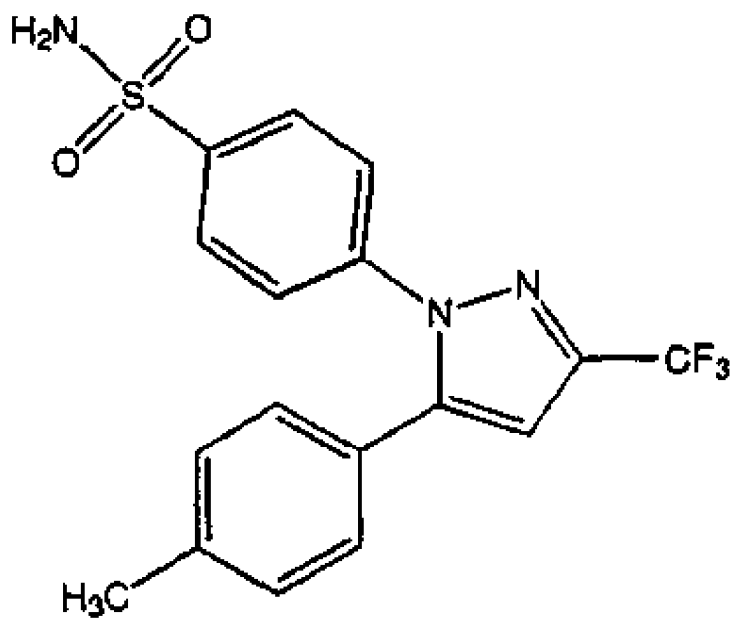
їх одержання та застосування для лікування
розладів, спричинених циклооксигеназою-2.

Опис винаходу

Даний винахід стосується перорального застосування фармацевтичних композицій, що містять в собі як активний інгредієнт циклооксигеназу-2, яка інгібує лікарську речовину, способів одержання таких композицій, способів лікування розладів, спричинених циклооксигеназою-2, шляхом перорального призначення цих композицій, а також використання таких композицій у виробництві медикаментів.

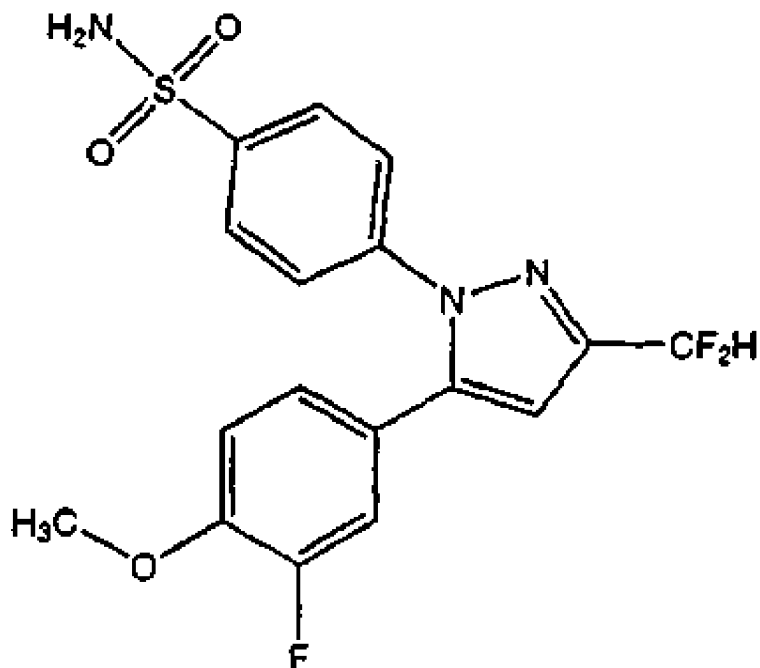
Даний винахід належить до галузі фармацевтичних агентів, що інгібують циклооксигеназу-2, а особливо стосується нових кристалічних форм, Форми I та Форми II, селекоксибу, способів приготування цих кристалічних форм селекоксибу, фармацевтичних композицій, що включають в себе ці кристалічні форми селекоксибу, а також способів лікування та/або профілактики станів та/або розладів, спричинених циклооксигеназою-2, включаючи ці стани та розлади.

Повідомляється про те, що багато сполук має терапевтично та/або профілактично корисний селективний ефект щодо інгібування циклооксигенази-2, і як стало відомо, їх можна застосовувати в лікуванні або для попередження специфічних розладів, що виникають внаслідок дії циклооксигенази-2, або взагалі при подібних розладах. Велику кількість серед таких сполук становлять заміщені піразоліл бензолсульфонаміди, як повідомляється у патенті США №5760068, Talley et al., включаючи, наприклад, сполуку 4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторометил)-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід, на яку в даній роботі посилаються також як на селекоксиб, і сполуку 4-[5-(3-фторо-4-метоксифеніл)-3-дифторометил]-1H-піразол-1-іл]бензолсульфонамід, на яку в даній роботі посилаються також як на деракоксиб. Селекоксиб має структуру:



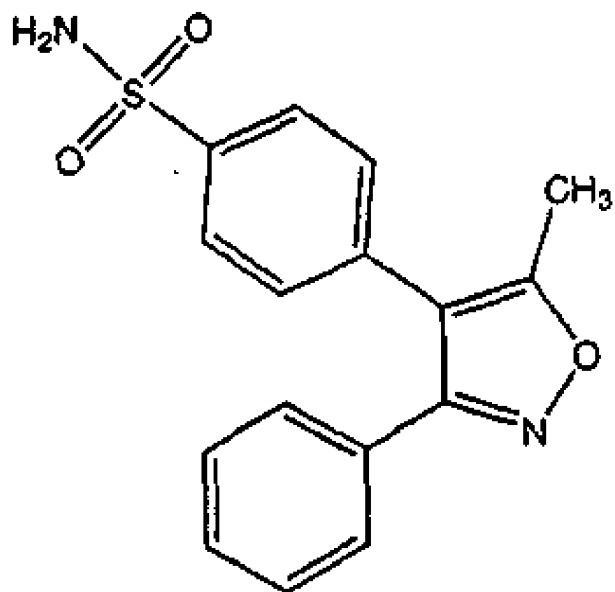
(I)

деракоксиб має структуру:



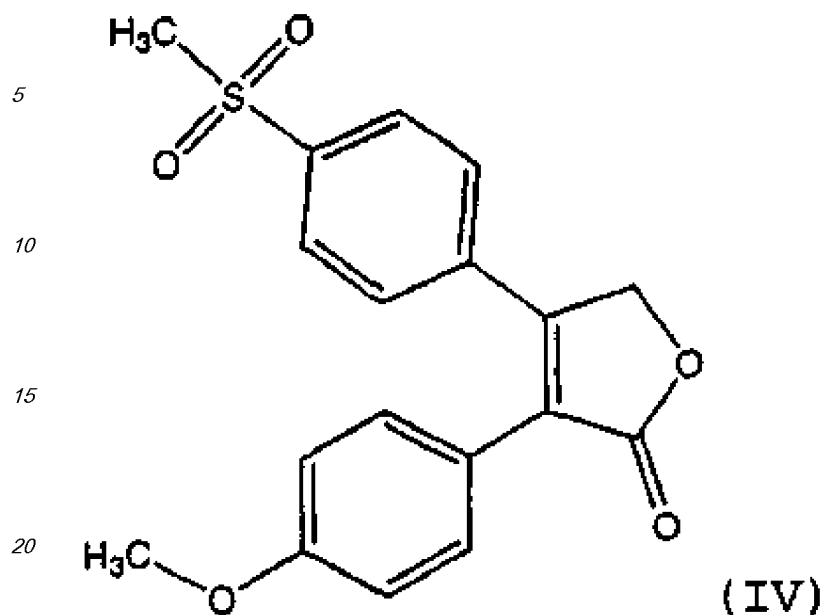
(II)

інші сполуки, про які відомо що вони виявляють терапевтично та/або профілактично корисний селективний ефект щодо інгібування циклооксигенази-2, являють собою заміщені ізоксазоліл бензолсульфонаміди, як повідомляється у патенті США №5633272, ТаЧей et al., включаючи, наприклад, сполуку 4-[5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл]бензолсульфонамід, на яку в даній роботі посилаються також як на вальдекоксид, котрий має структуру:



(III)

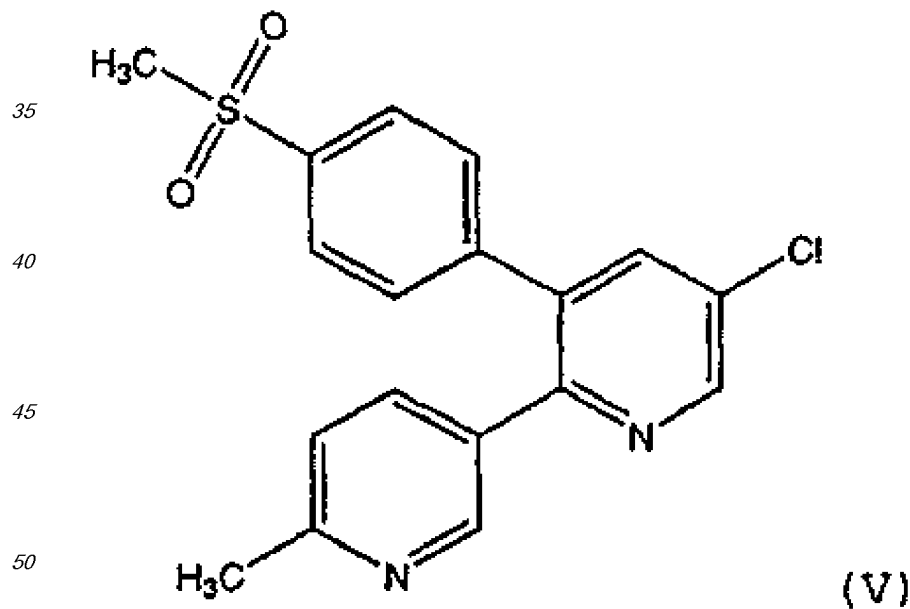
інші сполуки, про які відомо що вони виявляють терапевтично та/або профілактично корисний селективний ефект щодо інгібування циклооксигенази-2, являють собою заміщені (метилсульфоніл)феніл фуранони, як повідомляється у патенті США №5474995, Ducharme et al., включаючи, наприклад, сполуку 3-феніл-4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5Н-фуран-2-он, на яку в даній роботі посилаються також як на рофекоксид, котрий має структуру:



25 З патенту США №5981576, ВеНеу et al, відомо додатковий ряд (метилсульфоніл)феніл фуранонів, що використовуються як інгібітори циклооксигенази-2, включаючи 3-(1-циклопропілметокси)-5,5-диметил-4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5Н-фуран-2-он та 3-(1-циклопропілетокси)-5,5-диметил-4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-5Н-фуран-2-он.

3 заявка європейського патенту №0863134 відомо сполуку 2-(3,5-дифторофеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-циклопентен-1-он, яку зазвичай використовують як інгібітор циклооксигенази-2.

30 З міжнародної заявки №WO 99/55380 відомо крім інших і таку сполуку, що має структуру:



котру зазвичай використовують як інгібітор циклооксигенази-2.

55 Багато селективних сполук, що інгібують циклооксигеназу-2, у тому числі й селекоксиб, деракоксиб, вальдекоксиб та рофекоксиб є гідрофобними і має низьку розчинність у воді. Це зумовлює практичні труднощі у виготовленні таких композицій для перорального застосування, особливо коли бажано або потрібно мати швидкий терапевтичний ефект.

60 Як приклад можна навести технологію виготовлення селекоксибу для ефективного перорального введення суб'єкту; до цього часу технологія ускладнена через унікальні фізичні та хімічні властивості селекоксибу, зокрема, його низьку розчинність та чинники, що пов'язані з його кристалічною структурою, включаючи когезійну здатність, низьку об'ємну щільність та низьку стисливість. Селекоксиб має незвичайно низьку розчинність у водному середовищі. Некомпозиційний селекоксиб погано розчиняється та диспергується, що ускладнює його швидке всмоктування у травному каналі у разі перорального призначення, наприклад, у формі капсул. Крім того, некомпозиційний селекоксиб, кристалічна морфологія якого тягнє до утворення довгих голок з високою когезією, звичайно сплавляється у монолітну масу при пресуванні у формі для виготовлення таблеток. Навіть при

65

змішуванні з іншими речовинами кристали селекоксибу тяжіють до відокремлення від інших речовин та сумісної агломерації під час перемішування даної композиції, що приводить до утворення неоднорідно змішаної композиції, котра містить небажано великі агрегати селекоксибу. Тому важко виготовити фармацевтичну композицію, що містить селекоксиб, і має потрібну однорідність суміші. Крім того, в процесі виготовлення фармацевтичних композицій, що містять селекоксиб, виникають проблеми обробки матеріалу. Наприклад, низька об'ємна щільність селекоксибу ускладнює обробку невеликої кількості, що потрібна для одержання фармацевтичних композицій. Відповідно, виникає потреба у вирішенні численних проблем, пов'язаних із виготовленням фармацевтичних композицій та дозових форм, що містять селекоксиб, особливо дозових одиниць при пероральному застосуванні.

Таким чином існує потреба, щоб призначені для перорального застосування композиції лікарських речовин, що інгібують циклооксигеназу-2, з низькою розчинністю у воді та містять у собі селекоксиб, мали одну або більше з нижченаведених властивостей, яких немає необроблений селекоксиб або інші композиції селекоксибу:

- (1) поліпшену розчинність,
- (2) менший час диспергування,
- (3) менший час розчинення,
- (4) знижену крихкість таблетки,
- (5) підвищену твердість таблетки,
- (6) поліпшену проникність вологи,
- (7) поліпшену стисливість,
- (8) поліпшені характеристики плинності рідких та часточкових твердих композицій,
- (9) поліпшену фізичну стійкість кінцевої композиції,
- (10) зменшений розмір таблетки або капсули,
- (11) поліпшену однорідність суміші,
- (12) поліпшену однорідність дози,
- (13) поліпшений контроль за зміною ваги під час інкапсулювання та/або виготовлення таблеток,
- (14) підвищену щільність гранул для композицій мокрого гранулювання,
- (15) знижену потребу у воді для мокрого гранулювання,
- (16) знижений час мокрого гранулювання, та
- (17) знижений час сушіння для сумішей мокрого гранулювання.

Крім того, призначені для перорального застосування композиції лікарських речовин, що інгібують циклооксигеназу-2, з низькою розчинністю у воді та містять у собі селекоксиб, особливо необхідні, бо такі композиції забезпечують більш швидкий терапевтичний ефект, ніж відповідні некомпозиційні лікарські речовини або відомі композиції цих ліків. Зважаючи на те, що терапевтичний ефект пов'язаний з фармакокінетичними параметрами, такими як висока максимальна концентрація даних ліків у сироватці крові (C_{max}) та нетривалий час від перорального введення до досягнення необхідної максимальної концентрації у сироватці крові (T_{max}), можна сказати, що існує особлива потреба у призначених для перорального застосування композиціях лікарських речовин, що інгібують циклооксигеназу-2, з низькою розчинністю у воді та містять у собі селекоксиб, такі композиції дають більшу C_{max} та/або меншу T_{max} ніж відповідні некомпозиційні лікарські речовини або відомі композиції цих ліків.

Як зазначено в даній роботі нижче, лікування селективними інгібіторами циклооксигенази-2, у тому числі й селекоксибом, показане до застосування або можна застосовувати при багатьох станах та розладах, які спричинені циклооксигеназою-2. Дуже важливо запровадити композиції, що виявляють фармакокінетику, за якої швидко починається терапевтична дія, особливо для лікування гострих розладів, коли бажано або необхідно швидко позбавитися болю або інших симптомів.

Такі композиції дозволили б досягти значного прогресу в лікуванні станів та розладів, що виникають внаслідок дії циклооксигенази-2.

Композиції з інгібуючими циклооксигеназу-2 лікарськими речовинами, у тому числі й селекоксиб, котрі мають низьку розчинність у воді, найзручніше готувати у твердих часточкових формах. Окремі або первинні часточки даної лікарської речовини можуть бути дисперговані у рідкому середовищі, такому як суспензійна композиція, або можуть бути агреговані для утворення вторинних часточок або гранул, котрі у свою чергу можуть бути інкапсульовані для створення капсульної лікарської форми, або піддані пресуванню чи литтю для одержання таблеткової лікарської форми.

Багато відомих способів, що застосовуються у даній галузі для одержання лікарських композицій з потрібним розміром первинних часточок або мають потрібний середній розмір часточок, або мають розподіл часточок за розмірами, котрий характеризується параметром, таким як D_{90} , що визначається у даній роботі як лінійна міра діаметра з таким значенням, що 90% за об'ємом часточок у даній композиції, за своїм найбільшим розміром є меншими цього діаметра. На практиці, загалом прийнятним є визначення D_{90} , що базується на 90% за вагою, а не за об'ємом.

Для узгодження з попередніми публікаціями терміни "мікрочастинка" та "наночастинка" в даній роботі визначаються як і у патенті США Ns 5384124, Courteille et al), і стосуються відповідно часточок, що мають діаметри від 1 до 2000мкм та діаметри менше ніж 1мкм (1000nm). Мікрочастинки та наночастинки, згідно з патентом США N2 5145684, "принципово використовуються для уповільнення розчинення активних основ". Проте, у патенті США Ns 5145684, Liversidge et al. описано наночастинкові композиції з "надзвичайно високою біодоступністю" ліків, особливо ліків, що мають низьку розчинність у рідкому середовищі, такому як вода. У міжнародному патенті Ns WO 93/25190 наведено фармакокінетичні дані дослідження щурів, що вказують на

значно вищу швидкість абсорбції при пероральному застосуванні наночастинкової (середній розмір часточок 240-300нм), ніж при пероральному застосуванні мікрочастинкової (середній розмір часточок 20-30мкм) дисперсії напроксену.

Відомо багато способів одержання наночастинкових композицій терапевтичних агентів. Як правило, у цих способах застосовуються механічні засоби, такі як розмелювання або дроблення, для зменшення розміру частинок до нанозони (менше ніж 1мкм) або осадження частинок нанорозмірів із розчину. Приклади цих процесів наведено у наступних довідках: патент США №4826689, Viotanto & Fischer, вищезгаданий патент США №5145684, Liversidge et al., патент США №5298262, Na & Rajagopatan, патент США №5302401, Liversidge et al., патент США №5336507, Na & Rajagopatan, патент США №5340564, Illig & Sarpotdar, патент США №5346702, Na & Rajagopatan, патент США №5352459, Hotlister et al., патент США №5354560, Lovrecich, вищезгаданий патент США №5384124, Courteite et al., патент США №5429824, June, патент США №5510118, Bosch et al., патент США №5518738, Eickhoff et al., патент США №5503723, Ruddy & Eickhoff, патент США №5534270 De Castro, патент США №5536508, Cartat et al., патент США №5552160, Liversidge et al., патент США №5560931, Eickhoff et al., патент США №5560932, Bagchi et al., патент США №5565188, Wong et al., патент США N9 5569448, Wong et al., патент США №5571536, Eickhoff et al., патент США №5573783, Desieno & Stetsko, патент США №5580579, Ruddy et al., патент США №5585108, Ruddy et al., патент США №5587143, Wong, патент США №5591456, Franson & Snyder, патент США №5662883, Bagchi et al., патент США Ns 5665331, Bagchi et al., патент США №5718919, Ruddy & Roberts, патент США №5747001, Wiedmann et al., міжнародний патент №WO 93/25190, міжнародний патент №WO 96/24336, міжнародний патент N8 98/35666.

Згідно з даним винаходом селективна сполука що інгібує циклооксигеназу-2, з низькою розчинністю у воді, така як селекоксиб, деракоксиб, вальдекоксиб або рофекоксиб, починає діяти швидше, якщо при пероральному застосуванні композиції, що містить дану сполуку, остання виявляє фармакокінетичні властивості, що забезпечують більшу максимальну концентрацію в сироватці крові (C_{max}) та/або менш тривалий час з моменту введення до досягнення максимальної дії (T_{max}). Припускають що більшасмах та/або менша T_{max} досягаються за рахунок зменшення розміру твердих часточок, що містять дану сполуку, так що значна частина за вагою даних часточок є менше ніж 1мкм у діаметрі, за найбільшим розміром часточок. Не вдаючись до теорії, можна вважати, що більша C_{max} та/або менша T_{max} є результатом більш швидкого розчинення даної сполуки, якщо розмір часточок зменшений до величини менше ніж 1мкм.

Відповідно, запроваджується фармацевтична композиція, що містить одну або більше дозових одиниць, котрі застосовуються перорально, кожна має селективну сполуку, що інгібує циклооксигеназу-2, з низькою розчинністю у воді, у терапевтично ефективній кількості, де дана сполука присутня в твердих часточках, де розмір часточок D_{90} приблизно у межах від 0,01 до 200мкм, достатня частина за вагою даних часточок має розмір менше ніж 1мкм, що Забезпечує значно більші значення C_{max} та/або значно менші значення T_{max} , у порівнянні з іншими подібними композиціями, де всі частинки є значно більшими ніж 1мкм.

Запроваджується також фармацевтична композиція, що містить одну або більше дозових одиниць, котрі застосовуються перорально, кожна має селективну сполуку, що інгібує циклооксигеназу-2, з низькою розчинністю у воді, у терапевтично ефективній кількості, де дана сполука присутня в твердих часточках, у яких розмір часточок D_{90} приблизно у межах від 0,01 до 200мкм, і де приблизно від 25% до 100% за вагою частинок є меншими ніж 1мкм.

Дозові одиниці, що містять дану композицію, можуть бути у формі дискретних твердих виробів, таких як таблетки, пілюлі, тверді або м'які капсули, коржикі або пастилки; як альтернатива, дана композиція може бути у формі суттєво гомогенної плинної маси, такої як часточкова або гранулярна тверда або рідка суспензія, з якої можна виділяти дозові одиниці.

Запроваджується також спосіб лікування таких станів або розладів у суб'єкта, коли показане лікування інгібітором циклооксигенази-2, що означає пероральне застосування однієї або більше дозових одиниць композиції даного винаходу одноразово чи двічі на день. Такий спосіб особливо корисний, коли даний стан або розлад супроводжується гострим болем.

Даний винахід запроваджує також нову тверду форму селекоксибу, Форму I селекоксибу. Даний винахід запроваджує також іншу тверду форму селекоксибу, Форму II селекоксибу. Кожна з цих нових твердих форм містить сольватовані кристалічні форми, несольватовані та негідратовані кристалічні форми. Наведені у даній заявці нові форми селекоксибу мають одну або більше з розглянутих вище хімічних та/або фізичних властивостей, котрі надають їм перевагу щодо інших твердих форм, які описані в даній роботі або іншій літературі.

Інший варіант даного винаходу представляє нову кристалічну форму селекоксибу. Наприклад, один варіант даного винаходу має Форму I кристалічної форми селекоксибу, переважно таку кристалічну форму, якій відповідає порошкова рентгенограма з піками при 5,5, 5,7, 7,2 та 16,6° 2 θ .

В іншому варіанті даний винахід запроваджує фармацевтичну композицію, що має терапевтично ефективну кількість Форми I кристалічної форми селекоксибу та принаймні один фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант чи розріджувач.

В іншому варіанті даний винахід запроваджує спосіб лікування або попередження станів чи розладів у суб'єкта, що виникають внаслідок дії циклооксигенази-2, шляхом призначення суб'єкту терапевтично ефективної кількості селекоксибу Форми I.

Ще в одному варіанті даний винахід запроваджує спосіб одержання Форми I селекоксибу шляхом кристалізації селекоксибу із суміші, котра містить селекоксиб та розчинник, в якому кристалізація відбувається при температурі, що перевищує температуру енантіотропного переходу Форми I селекоксибу, в

результаті чого утворюється Форма I селекоксибу.

Ще в одному варіанті даний винахід запроваджує спосіб одержання кристалічної форми селекоксибу шляхом нагрівання сольвату селекоксибу, в результаті чого утворюється Форма I селекоксибу.

В іншому варіанті даний винахід запроваджує спосіб одержання Форми I селекоксибу шляхом розмелювання або дроблення Форми III селекоксибу, в результаті чого утворюється Форма I селекоксибу.

Ще в одному варіанті даний винахід запроваджує спосіб одержання Форми I селекоксибу шляхом розмелювання або дроблення сольвату селекоксибу, в результаті чого утворюється Форма I селекоксибу.

В іншому варіанті даний винахід запроваджує спосіб одержання Форми I селекоксибу шляхом плавлення Форми II селекоксибу та охолодження розплаву, в результаті чого утворюється Форма I селекоксибу.

В іншому варіанті даний винахід запроваджує спосіб одержання Форми I селекоксибу шляхом плавлення Форми III селекоксибу та охолодження розплаву, в результаті чого утворюється Форма I селекоксибу.

В іншому варіанті даний винахід запроваджує спосіб одержання Форми I селекоксибу шляхом випаровування розчинника із розчину селекоксибу, в результаті чого утворюється Форма I селекоксибу.

Інший варіант даного винаходу представляє нову кристалічну форму селекоксибу. Наприклад, один варіант даного винаходу має Форму II кристалічної форми селекоксибу, переважно таку кристалічну форму, якій відповідає порошкова рентгенограма з піками приблизно 10,3, 13,8 або 17,7° 2 θ .

Інший варіант даного винаходу запроваджує фармацевтичну композицію, що має терапевтично ефективну кількість кристалічної форми принаймні одного фармацевтично прийняттого носія, ад'юванта або розріджувача.

Інший варіант даного винаходу запроваджує спосіб лікування або попередження станів та розладів у суб'єкта, що виникають внаслідок дії циклооксигенази-2, шляхом призначення даному суб'єкту терапевтично ефективної кількості селекоксибу Форми II.

Ще один варіант даного винаходу запроваджує спосіб одержання селекоксибу Форми II шляхом кристалізації селекоксибу із суміші, котра містить селекоксиб та розчинник, в якому кристалізація здійснюється при температурі, яка перевищує температуру енантіотропного переходу Форми II селекоксибу, в результаті чого утворюється Форма II селекоксибу.

Ще один варіант даного винаходу запроваджує спосіб одержання кристалічної форми селекоксибу шляхом нагрівання сольвату селекоксибу, в результаті чого утворюється Форма II селекоксибу.

Інший варіант даного винаходу запроваджує спосіб одержання Форми II селекоксибу шляхом розмелювання або дроблення Форми III селекоксибу, в результаті чого утворюється Форма II селекоксибу.

Інший варіант даного винаходу запроваджує спосіб одержання Форми II селекоксибу шляхом розмелювання або дроблення сольвату селекоксибу, в результаті чого утворюється Форма II селекоксибу.

Ще один варіант даного винаходу запроваджує спосіб одержання Форми II селекоксибу шляхом плавлення Форми I селекоксибу та охолодження розплаву, в результаті чого утворюється Форма II селекоксибу.

Ще один варіант даного винаходу запроваджує спосіб одержання Форми II селекоксибу шляхом плавлення Форми III селекоксибу та охолодження розплаву, в результаті чого утворюється Форма II селекоксибу.

Інший варіант даного винаходу запроваджує тверду форму селекоксибу, що включає в себе Форму I селекоксибу та Форму II селекоксибу.

Інший варіант даного винаходу запроваджує тверду форму селекоксибу, що включає в себе Форму I селекоксибу та Форму III селекоксибу.

Інший варіант даного винаходу запроваджує тверду форму селекоксибу, що включає в себе Форму II селекоксибу та Форму III селекоксибу.

Інший варіант даного винаходу запроваджує тверду форму селекоксибу, що включає в себе Форму I селекоксибу, Форму II селекоксибу та Форму III селекоксибу.

Інші особливості даного винаходу стануть більш зрозумілими та цілком очевидними із подальшого викладу.

На Фіг.1 порівнюються експериментальні порошкові рентгенограми Форми I селекоксибу (Фіг.1а), суміші Форми II селекоксибу та Форми III селекоксибу (Фіг.1б), та Форми III селекоксибу (Фіг.1в).

На Фіг.2 порівнюються ІЧ-спектри Форми I селекоксибу, суміші Форми II селекоксибу та Форми III селекоксибу, та Форми III селекоксибу.

На Фіг.3 порівнюються термограми диференційної сканувальної калориметрії, що знімалась при скануванні 0,5°C/хвилину для окремих Форм селекоксибу з накладенням (ендотерми вниз).

Термін "селективний інгібітор циклооксигенази-2" або "селективна інгібуюча циклооксигеназу-2 сполука" в даному тексті означає сполуку, що інгібує циклооксигеназу-2 до терапевтично прийняттого рівня і в той же час зумовлює значно менше інгібування циклооксигенази-1, ніж звичайні нестероїдні протизапальні ліки (NSAID).

Термін "погано розчинний у воді" або "з низькою розчинністю у воді", що стосується селективного інгібітору циклооксигенази-2, в даному тексті означає, що його розчинність у дистильованій воді при 25°C становить приблизно нижче ніж 10г/л, краще приблизно нижче ніж 1г/л.

Вираз "пероральне введення" в даному тексті означає будь-яку форму введення терапевтичного агента або його композиції суб'єкту, коли даний агент або композиція вводиться через рот даного суб'єкта, незалежно від того, ковтається цей агент або композиція чи ні. Таким чином, "пероральне введення" означає трансбукальне і сублінгвальне, так само як і стравохідне введення. Абсорбція даного агента може відбуватись у будь-якій частині або частинах травного каналу, у тому числі в роті, стравоході, шлунку, дванадцятипалій кишці, клубовій кишці та ободовій кишці.

Термін "той, що може вводиться перорально", означає придатний для перорального введення.

"Суб'єкт", якому може призначатися даний терапевтичний агент або його композиція, означає пацієнта-людину будь-якої статі та будь-якого віку, а також будь-яких тварин, зокрема домашніх, наприклад,

котів, собак або коней.

Термін "дозова одиниця" в даному тексті означає порцію фармацевтичної композиції, що містить деяку кількість терапевтичного агента, в даному випадку селективного інгібітору циклооксигенази-2, придатну для

одиночного перорального введення, що забезпечує терапевтичний ефект. Як правило, одна дозова одиниця або невелика кількість (приблизно до 4) дозових одиниць забезпечує достатню кількість даного агента аби викликати бажаний ефект.

Термін "присутня у твердих частинках" стосовно селективної сполуки, що інгібує циклооксигеназу-2, охоплює в даному тексті композиції, в яких тверді частинки складаються суттєво з даної сполуки, та композиції, де дані тверді частинки містять дану сполуку у щільній суміші з одним або більшою кількістю інших інгредієнтів. Ці інші інгредієнти можуть мати один або більше терапевтичних агентів, що відрізняються від селективної сполуки, котра інгібує циклооксигеназу-2, та/або один або більше фармацевтично прийнятний наповнювач.

Термін "наповнювач" у даному тексті означає будь-яку речовину, що не є сама по собі терапевтичним агентом, а використовується як носій або наповнювач для доставки терапевтичного агента в організмі суб'єкта, або додається до фармацевтичної композиції для поліпшення її властивостей щодо обробки та зберігання, або дозволяє чи полегшує формування дозової одиниці даної композиції у дискретний виріб, такий як капсула або таблетка, придатний для перорального введення. Наповнювачі можуть містити, як приклад, а не обмеження розріджувачі, агенти, що сприяють дезінтеграції, в'язучі агенти, адгезиви, змочувальні агенти, мастила, агенти ковзання, речовини, що додаються для поліпшення неприємного смаку та запаху, віддушки, барвники, ароматизатори та речовини, що додаються для поліпшення зовнішнього вигляду даної композиції.

Термін "суттєво гомогенна" щодо фармацевтичної композиції, що містить кілька компонентів, означає: дані компоненти є достатньо змішаними, так що окремі компоненти не утворюють дискретних шарів і не створюють концентраційних градієнтів в об'ємі даної композиції.

Термін "чистота" означає хімічну чистоту селекоксибу згідно зі звичайним аналізом за методом високоефективної рідинної хроматографії.

Термін "фазова чистота" означає тверду чистоту селекоксибу з урахуванням особливостей його кристалічної або аморфної форми згідно з визначенням за допомогою аналітичних ІЧ-спектроскопічних методів, що описані у даному тексті.

Термін "температура енантіотропного переходу" означає таку температуру, при якій термодинамічно стабільний поліморф переходить із однієї форми в іншу. Наприклад, для двох поліморфів, Форми А та Форми В, нижче температури енантіотропного переходу Форма А може бути термодинамічно стабільною формою, але вище ніж ця температура термодинамічно стабільної форми може бути Форма В.

Нові фармацевтичні композиції, згідно з даним винаходом, містять одну або більше дозових одиниць, що придатні для перорального введення. Кожна дозова одиниця містить селективний інгібітор циклооксигенази-2, наприклад, селекоксиб, у терапевтично ефективній кількості, що становить переважно приблизно від 10мг до 1000мг.

Зрозуміло, що терапевтично ефективна кількість селективного інгібітору циклооксигенази-2 для суб'єкта залежить, окрім інших чинників, і від ваги тіла даного суб'єкта. Коли інгібітором циклооксигенази-2 є селекоксиб а суб'єкт це дитина або невелика тварина (наприклад, собака), то відносно низька кількість селекоксибу повинна бути приблизно в межах від 10мг до 1000мг, що забезпечить відповідну концентрацію в сироватці крові та спричинить потрібну терапевтичну дію. Коли суб'єкт доросла людина або велика тварина (наприклад, кінь), то для досягнення відповідних концентрацій селекоксибу у сироватці крові будуть потрібні дозові одиниці, що містять відносно більшу кількість селекоксибу.

Найпоширеніші дозові одиниці у композиції даного винаходу містять приблизно 10, 20, 25, 37,5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, або 400мг інгібітору циклооксигенази-2, наприклад, селекоксибу. Для дорослої людини терапевтично ефективна кількість селекоксибу на дозову одиницю у композиції даного винаходу становить звичайно приблизно від 50мг до 400мг. Особлива перевага віддається кількості селекоксибу на дозову одиницю, що дорівнює приблизно від 100мг до 200мг, наприклад, приблизно 100мг або 200мг.

Композиції даного винаходу містять селективний інгібітор циклооксигенази-2, наприклад, селекоксиб, один або у щільній суміші з одним або більшою кількістю наповнювачів, у формі наночастинок, тобто у формі твердих часточок діаметром менше ніж 1мкм за найбільшим розміром даних частинок.

Вплив на фармакокінетичні властивості зменшення розміру часточок від мікрочастинкової зони (більше ніж 1мкм у діаметрі) до наночастинкової зони є загалом нетиповим для будь-яких конкретних ліків або класу ліків. Згідно з даним винаходом, для селективних інгібіторів циклооксигенази-2 з низькою розчинністю у воді наночастинкові композиції виявляють більші значення C_{max} та/або менші T_{max} , ніж мікрочастинкові композиції. Тому в одному з варіантів даного винаходу ваговий відсоток часточок, що є наночастинами, є достатнім, щоб забезпечити значно більші значення C_{max} та/або значно менші T_{max} у порівнянні з композицією, де всі часточки суттєво більші ніж 1мкм. Краще, коли композиція даного варіанту має достатній ваговий відсоток наночастинок для забезпечення суттєво менших значень T_{max} , і ще краще, коли вона має достатній ваговий відсоток наночастинок для забезпечення як значно більших значень C_{max} , так і значно менших T_{max} ніж порівняльна композиція.

При пероральному введенні дорослому на голодний шлунок 100мг дозової одиниці бажано щоб T_{max} було приблизно менше ніж 90хв, але краще, коли приблизно менше ніж 60хв, і найкраще, якщо приблизно менше ніж 45хв, а C_{max} бажано щоб було принаймні приблизно 100нг/мл, краще, якщо приблизно 200нг/мл. Зазвичай такі композиції у сироватці крові дають концентрацію приблизно 50нг/мл селективного інгібітору циклооксигенази-2 принаймні через 30хв після перорального введення; композиції, яким віддається перевага, дають таку

концентрацію менше ніж за 15хв. Таку швидку дію концентрації у сироватці крові пов'язують із швидким початком терапевтичного ефекту, що досягається завдяки композиції даного винаходу.

В іншому варіанті даного винаходу селективний інгібітор циклооксигенази-2, наприклад, селекоксиб, присутній у твердих часточках, що мають розмір D_{90} приблизно від 0,01 до 200мкм, де приблизно від 25% до 100% за вагою часточок є наночастинками. Якщо ваговий відсоток наночастинок відносно низький, наприклад, від 25% до 50%, бажано щоб розмір часточок D_{90} становив приблизно від 0,01 до 100мкм, але краще якщо приблизно від 0,01 до 75мкм, ще краще приблизно від 0,01 до 40мкм, і найкраще приблизно від 0,01 до 25мкм. Розмір часточок може варіювати безперервно у межах наночастинкової та мікрочастинкової зони, або дана композиція може мати бімодальний чи мультимодальний розподіл часточок за розміром, з одним набором часточок, що мають розмір D_{90} менше ніж 1мкм, та іншим набором частинок, що мають розмір D_{90} значно більший ніж 1мкм. Загалом бажано щоб принаймні приблизно 50% за вагою часточок, і ще краще, щоб принаймні 75% за вагою часточок були наночастинками. В одному з варіантів всі частинки є суттєво меншими ніж 1мкм, тобто ваговий відсоток наночастинок дорівнює 100% або близький до 100%.

Первинні часточки, що генеруються, наприклад, шляхом розмелювання або дроблення, або осадження із розчину, можуть піддаватись агломерації з утворенням вторинних частинкових агрегатів. Термін "розмір часточок" в даному тексті, якщо окремо не зазначено, стосується розміру у найбільшому вимірі первинних часточок.

З урахуванням лише наночастинкової компоненти композиції даного винаходу, перевага віддається середньому розміру часточок приблизно від 0,1 до 0,8мкм (приблизно 100-800нм), більша перевага віддається розміру приблизно від 0,15 до 0,6мкм (приблизно 150-600нм), і ще більша перевага віддається розміру приблизно від 0,2 до 0,4мкм (приблизно 200-400нм).

Селективний інгібітор циклооксигенази-2, наприклад, селекоксиб, у наночастинках може бути у кристалічній чи аморфній формі. Для приготування наночастинок шляхом розмелювання або дроблення звичайно використовують лікарську речовину у кристалічній формі, а для приготування шляхом осадження із розчину звичайно використовують лікарську речовину в аморфній формі.

Композиції даного винаходу містять селективний інгібітор циклооксигенази-2 з низькою розчинністю у воді, наприклад, селекоксиб, у разі потреби додають один або більше наповнювачів, що вибираються із розріджувачів, агентів дезінтеграції, зв'язуючих агентів, змочувальних агентів та мастил. В одному з втілень винаходу наночастинки, що містять селективний інгібітор циклооксигенази-2, мають модифікуючий поверхню агент, котрий адсорбований на її поверхні. В іншому втіленні винаходу наночастинки селективного інгібітору циклооксигенази-2 містяться у матриці, що утворена полімером. Бажано щоб принаймні один з наповнювачів був водорозчинним розріджувачем або змочувальним агентом. Такий водорозчинний розріджувач або змочувальний агент сприяє диспергуванню та розчиненню інгібітору циклооксигенази-2 при застосуванні композиції даного винаходу. Бажано щоб були обидві речовини як водорозчинний розріджувач, так і змочувальний агент.

Композиція даного винаходу в основному може являти собою гомогенну плинну масу, таку як частинкова або гранулярна тверда речовина, або рідину, або вона може бути у формі дискретних виробів, таких як капсули чи таблетки, кожна з яких містить одну дозову одиницю.

З композиції, яка в основному є гомогенною плинною масою, окремі дозові одиниці можна виділяти, використовуючи об'ємну міру, наприклад, ложку або чашку. Плинними масами можуть бути не тільки порошки та гранули. Як альтернатива, дана плинна маса може бути суспензією, котра містить інгібітор циклооксигенази-2 у твердій частинковій фазі, що диспергована у рідкій фазі,

краще у водній фазі. Принаймні частина даної частинкової фази є наночастинковою. При одержанні такої суспензії деякі переваги може дати застосування змочувального агента, такого як полісорбат 80 або подібного.

Суспензія може бути виготовлена шляхом диспергування наночастинкового або частково наночастинкового інгібітору циклооксигенази-2 у рідкій фазі; як альтернатива, інгібітор циклооксигенази-2, наприклад, селекоксиб, може бути осаджений із розчину в розчиннику, такому як спирт, краще етанол. Водна фаза переважно може бути приємною на смак зв'язуючою речовиною, такою як вода, сироп або фруктовий сік, наприклад, яблучний сік.

Композиції даного винаходу використовуються у лікуванні та попередженні дуже широкого кола розладів, спричинених циклооксигеназою-2. Композиції, що розглядаються у даній роботі, можна застосовувати не тільки для лікування запалення як анальгезивний засіб, а й проти болю, зокрема головного, та як жарознижувальний засіб у лікуванні пропасниці. Наприклад, з допомогою цієї композиції можна лікувати артрити, зокрема ревматоїдний артрит, спондилоартропатії, подагричний артрит, остеоартрит, системний вовчак та підлітковий артрит. Такі композиції призначені також для лікування астми, бронхіту, їх застосовують при менструальних спазмах, передчасних пологах, тендиніті, бурситі, алергічному невриті, цитомегаловірусній інфекції, апоптозі, включаючи ВІЛ-індукований апоптоз, люмбаго, захворюваннях печінки, включаючи гепатит, захворюваннях шкіри, таких як псоріаз, екзема, вугри, УФ-ураження, опіки та дерматити, при післяопераційних запаленнях, наприклад після офтальмологічних операцій, таких як усунення катаракти або рефрактивних операцій.

Композиції, що розглядаються у даній роботі, застосовуються у лікуванні захворювань травного каналу, таких як запалення кишечника, хвороба Крона, гастрит, синдром подразненої товстої кишки та неспецифічний виразковий коліт. Композиції, що розглядаються у даній роботі, використовуються для лікування запалень при таких хворобах як мігрені, вузликовий періартеріт, тиреоїдит, гіпопластична анемія, хвороба Ходжкіна, склеродермія, ревматична атака, діабет типу I, хвороби нервово-м'язового синапсу, включаючи міастенію гравіс, хвороби білої речовини, включаючи множинний склероз, саркоїдоз, нефротичний синдром, синдром Бехчета, поліміозит, гінгівіт, нефрит, підвищена чутливість, пухлини, що виникають після травми, включаючи набряк

мозку, міокардіальна ішемія і таке інше. Композиції, що розглядаються у даній роботі, використовуються в лікуванні офтальмологічних хвороб, таких як ретиніт, кон'юнктивіт, ретинопатії, увеїт, очна фотофобія та гострих травм очної тканини. Композиції, що розглядаються у даній роботі, використовуються для лікування запалень легенів, таких як запалення, що пов'язані з вірусними інфекціями, та муковісцидозу і кісткової резорбції, такої як резорбція, що асоціюється з остеопорозом. Композиції, що розглядаються у даній роботі, використовуються для лікування деяких розладів центральної нервової системи, таких як кортикальні деменції, включаючи хворобу Альцгеймера, нейродегенерацію, та ушкодження центральної нервової системи, що зумовлені ударом, ішемією та травмами. Термін "лікування" у даному контексті означає часткове або повне інгібування деменцій, включаючи хворобу Альцгеймера, васкулярну деменцію, мультиінфарктну деменцію, пресенільну деменцію, алкогольну деменцію та сенільну деменцію.

Композиції даного винаходу особливо корисні як протизапальні агенти, такі як для лікування артритів, з додатковою перевагою у тому, що вони суттєво зменшують шкідливі побічні ефекти, ніж композиції звичайних нестероїдних протизапальних лікарських речовин (NSAID).

Композиції, що розглядаються у даному тексті, корисні для лікування алергічних ринітів, синдрому респіраторного дистресу, синдрому ендотоксинного шоку та хвороб печінки. Композиції, що розглядаються у даній роботі, використовуються проти таких видів болю, як післяопераційний біль, зубний біль, м'язовий біль та біль, зумовлений раком.

Композиції, що розглядаються у даній роботі, можна використовувати не тільки для лікування та попередження захворювань, пов'язаних із запаленнями серцево-судинної системи. Такі композиції використовуються для лікування та попередження васкулярної хвороби, коронарно-артеріальної хвороби, аневризми, васкулярного відторгнення, артеріосклерозу, атеросклерозу, включаючи атеросклероз кардіального трансплантата, інфаркту міокарда, емболії, удару, тромбозу, включаючи венозний тромбоз, стенокардії, включаючи нестабільну стенокардію, коронарного запалення, зумовленого бляшкоутворенням, індукованих бактеріями запалень, включаючи запалення, індуковані хламідіями, запаленням, що індуковані вірусами, та запаленням, пов'язаним з хірургічними процедурами, такими як васкулярна трансплантація, включаючи коронарне шунтування, процедури ревазуляризації, включаючи пластичні операції на судинах, вставлення стента, ендартеректомію або інші інвазійні процедури, включаючи артерії, вени та капіляри. Такі композиції можуть застосовуватися не тільки для лікування розладів, пов'язаних з порушенням функції кровоносних судин. Композиції даного винаходу можуть призначатися суб'єкту, що потребує інгібування процесів розвитку кровоносних судин. Такими композиціями лікуються неоплазії, включаючи метастаз; офтальмологічні стани, такі як відторгнення корнеального трансплантата, очна ревазуляризація, ретинальна ревазуляризація, включаючи посттравматичну або постінфекційну ревазуляризацію, діабетична ретинопатія, дегенерація жовтої плями, ретролентальна фіброплазія та неоваскулярна глаукома, виразкові хвороби, такі як виразка шлунка; патологічні, але незлоякісні стани, такі як гемангіоми, включаючи немовлячі гемангіоми, ангіофіброма носоглотки та безсудинний некроз кісток; та розлади жіночої репродуктивної системи, такі як ендометріоз.

Композиції, що розглядаються в даному тексті, застосовуються для попередження або лікування доброякісних та злоякісних пухлин/неоплазії, включаючи рак, такий як колоректальний рак, рак мозку, рак кісток, епітеліально-клітинну неоплазію (епітеліальну карциному), таку як базально-клітинна карцинома, аденокарцинома, рак травного каналу, такий як рак губи, рак ротової порожнини, рак стравоходу, рак тонкої кишки та рак шлунка, рак товстої кишки, рак печінки, рак січового міхура, рак підшлункової залози, рак яєчника, цервікальний рак, рак легенів, рак молочної залози та рак шкіри, такий як епідермоїдний рак та базально-клітинний рак, рак простати, рак нирки та інші відомі форми раку, що впливають на епітеліальні клітини тіла. Неоплазіями, для яких композиції даного винаходу розглядаються як особливо корисні, є рак травного каналу, стравоходу Баррета, рак печінки, рак січового міхура, рак підшлункової залози, рак яєчника, рак простати, цервікальний рак, рак легенів, рак молочної залози та рак шкіри, такий як епідермоїдний рак та базально-клітинний рак. Композиції даного винаходу також можуть бути використані для лікування фіброзу, що має місце при променевої терапії. Такі композиції можуть бути використані для лікування аденоматозних поліпів, включаючи стани природженого аденоматозного поліпозу (FAP). Крім того, такі композиції можуть бути використані для запобігання утворенню поліпів у пацієнтів з ризиком FAP.

Композиції даного винаходу мають протизапальні, жарознижувальні та анальгезивні властивості, подібні або кращі ніж показники композицій звичайних нестероїдних протизапальних ліків. Композиції, що розглядаються у даній роботі, інгібують також індуковані гормонами скорочення матки і мають протираковий потенціал, але зі значно меншими побічними ефектами, що притаманні звичайним NSAID. Зокрема* композиції даного винаходу мають знижену токсичність та незначно подразнюють травний канал, включаючи утворення виразок та кровотечі у верхньому відділі травного каналу, мають значно менше побічних ефектів на нирки, такі як послаблення функції нирок, що спричиняє затримання рідини та загострення гіпертензії; знижують тривалість кровотеч, включаючи інгібування функції тромбоцитів, та, можливо, знижують здатність індукувати напади астми у суб'єктів-астматиків, що чутливі до аспірину, все це у порівнянні з композиціями звичайних NSAID.

Композиції, що розглядаються в даній роботі, можна застосовувати для послаблення болю, жару та запалення при різних станах, включаючи ревматичну атаку, симптоми, що пов'язані з грипом або іншими вірусними інфекціями, звичайну застуду, біль у нижній частині спини та шиї, дисменорею, головний біль, зубний біль, розтягнення та напруження, міозит, невралгію, синовіт, артрит, включаючи ревматоїдний артрит, дегенеративні хвороби суглобів (остеоартрит), подагру та анкілозуючий спондилоартрит, бурсит, опіки та травми, зумовлені хірургічними та зубними процедурами. Крім того, композиції, що розглядаються у даному тексті, інгібують клітинні пухлинні перетворення та метастатичний ріст пухлин і тому можуть застосовуватися у

лікуванні раку, такого як рак товстої кишки. Композиції, що розглядаються у даній роботі, також використовуються у лікуванні та/або запобіганні проліферативним розладам, таким як діабетична ретинопатія та ангиогенез пухлин.

Композиції, що розглядаються у даній роботі, інгібують індуковані простаноїдами скорочення гладких м'язів, запобігаючи синтезу контрактильних простаноїдів, і тому можуть використовуватись у лікуванні дисменореї, попередніх пологів, астми та розладів, пов'язаних з еозинofilією. Вони також можуть бути використовуватись у лікуванні хвороби Альцгеймера, для зменшення розрідження кісток, особливо у жінок у постклімактеричному стані (тобто для лікування остеопорозу), та для лікування глаукоми.

Завдяки своїй підвищеній інгібіторній активності щодо циклооксигенази-2 (COX-2) та/або своїй специфічності щодо інгібування циклооксигенази-2 у порівнянні з циклооксигеназою-1 (COX-1), композиції даного винаходу можна застосовувати як альтернативу до звичайних NSAID, особливо коли такі NSAID протипоказані, наприклад, пацієнтам із пептичною виразкою, гастритом, регіонарним ентеритом, виразковим колітом, дивертикулітом або з рецидивною історією уражень травного каналу; шлунково-кишковою кровотечею, коагуляційними розладами, включаючи анемію, таку як гіпопротромбінемія, гемофілія або інші хвороби крові; хворобою нирок; пацієнтам у до операційний період та пацієнтам, що приймають антикоагулянти. Стислий опис можливого застосування інгібіторів циклооксигенази-2 наведений у роботі [John Vane, Nature, v.367, p.p.215-216, 1994, та у роботі Drug News and Perspectives, v.7, p.p.501-512, 1994.].

Застосовуються фармацевтичні композиції даного винаходу, яким віддається перевага, для лікування ревматоїдного артриту та остеоартриту, як загальний знеболювальний засіб (зокрема, в післяопераційний період при щелепно-лицьовій хірургії, загальній хірургії, хірургічній ортопедії та при загостреннях остеоартриту), лікування хвороби Альцгеймера та для хіміотерапевтичного запобігання раку товстої кишки.

Завдяки швидкому початку терапевтичного ефекту, що виявляють композиції даного винаходу, ці композиції мають особливі переваги відносно попередніх композицій сполук, що є інгібіторами циклооксигенази-2, для лікування гострих розладів, котрі виникають внаслідок дії циклооксигенази-2, особливо як знеболювальний засіб.

Композиції даного винаходу можуть використовуватись у комбінаційних з опіоїдами та іншими анальгетиками, включаючи наркотичні анальгетики, Му рецепторні антагоністи, Карра рецепторні антагоністи, ненаркотичними (тобто такими, що не викликають привикання) анальгетиками, інгібіторами поглинання моноаміну, аденозин-регулюючими агентами, канабіноїдними похідними, антагоністами Р речовини, нейрокінін-1 рецепторними антагоністами та блокаторами натрієвого каналу. У комбінаційній терапії, якій віддається перевага, можна використовувати композиції даного винаходу зі сполуками, що можна вибрати із морфіну, меперидину, кодеїну, пентазоцину, бупренорфіну, буторпанола, дезоцину, мептазинолу, гідрокодону, оксикодону, метадону, DuP-747, Динорфіну А, Енадоліну, RP-60180, HN-11608, E-2078,)C)204448, ацетамінофену (парацетамол), пропоксифену, нальбуфіну, E-4018, філенадолу, мірфентанілу, амітриптиліну, DuP-631, GP-531, акадесіну, АКІ, АКІ-2, GP-1683, GP-3269, 4030W92, тримадол рацемату та виділених (+) та (-) енантіомерів, AXC-3742, SNX-111, ADL2-1294, CT-3 та CP-99994.

Дозова одиниця, яка містить визначену кількість інгібітору циклооксигенази-2, наприклад, селекоксибу, може бути вибрана у такий спосіб, щоб відповідати будь-якій бажаній частоті вживання ліків, що застосовується для досягнення потрібної дії добової дози. Добова доза та частота вживання можуть варіюватися у широких межах, і тому вибір відповідної дозової одиниці залежить від різних чинників, таких як вік, вага, стать та медичний стан даного суб'єкта, а також від причини та серйозності даного стану або розладу.

У випадку селекоксибу для композицій даного винаходу найбільш оптимальна схема терапії, що забезпечує потрібну дію добової дози, відповідає вживанню ліків один або два рази на добу. Відповідно, перевага віддається одно- або двохразовому пероральному введенню композиції даного винаходу для забезпечення терапевтично або профілактично ефективного інгібування розладів, що виникають внаслідок дії циклооксигенази-2.

При лікуванні ревматоїдного артриту композиції даного винаходу бажано використати таку добову дозу селекоксибу приблизно від 50мг до 1000мг, але краще, щоб вона була приблизно від 100мг до 600мг, ще краще приблизно від 150мг до 500мг, але найкраще, щоб вона була приблизно від 175мг до 400мг, наприклад, приблизно 200мг. Дозування може бути один, два, три або більше разів на добу. Наприклад, одноразова доза може складати 200мг. Загалом прийнята добова доза селекоксибу при призначенні у композиції даного винаходу може становити приблизно від 0,67 до 13,3мг/кг ваги тіла, краще приблизно від 1,33 до 8,00мг/кг ваги тіла, ще краще приблизно від 2,00 до 6,67мг/кг ваги тіла, і ще краще приблизно від 2,33 до 5,33мг/кг ваги тіла, наприклад, приблизно 2,67мг/кг ваги тіла. Дана добова доза може призначатись у вигляді 1-4 доз, краще 1-2 доз на добу. Для більшості пацієнтів найприйнятнішою схемою терапії є вживання композиції даного винаходу як 100мг дозової одиниці двічі на добу, але деяким пацієнтам краще буде вживати одну 200мг дозову одиницю або дві 100мг дозові одиниці двічі на добу.

При лікуванні остеоартриту композиції даного винаходу можуть бути використані в добовій дозі селекоксибу приблизно від 50мг до приблизно 1000мг, краще приблизно від 100мг до 600мг, ще краще приблизно від 150мг до 500мг, і ще краще приблизно від 175мг до 400мг, наприклад, приблизно 200мг. Загалом прийнята добова доза селекоксибу при призначенні у композиції даного винаходу може становити приблизно від 0,67 до 13,3мг/кг ваги тіла, краще приблизно від 1,33 до 8,00мг/кг ваги тіла, ще краще приблизно від 2,00 до 6,67мг/кг ваги тіла, і найкраще приблизно від 2,33 до 5,33мг/кг ваги тіла, наприклад, приблизно 2,67мг/кг ваги тіла. Дана добова доза може призначатись у вигляді 1-4 доз, краще 1-2 доз на добу. Перевага у призначенні композиції даного винаходу віддається одній 100мг дозовій одиниці два рази на добу або одній 200мг дозовій одиниці чи двом 100мг дозовим одиницям один раз на добу.

При лікуванні хвороби Альцгеймера композиції даного винаходу можуть бути використані в добовій дозі селекоксибу приблизно від 50мг до 1000мг, краще приблизно від 100мг до 800мг, ще краще приблизно від 150мг до 600мг, і найкраще приблизно від 175мг до 400мг, наприклад, приблизно 400мг. Загалом прийнятна добова доза селекоксибу при призначенні у композиції даного винаходу може становити приблизно від 0,67 до 13,3мг/кг ваги тіла, краще приблизно від 1,33 до 10,67мг/кг ваги тіла, ще краще приблизно від 2,00 до 8,00мг/кг ваги тіла, і найкраще приблизно від 2,33 до 5,33мг/кг ваги тіла, наприклад, приблизно 5,33мг/кг ваги тіла. Дана добова доза може призначатись у вигляді 1-4 доз, краще 1-2 доз на добу. Для більшості пацієнтів найприйнятнішою схемою терапії є вживання композиції даного винаходу як однієї 200мг дозової одиниці або двох 100мг дозових одиниць двічі на добу.

При лікуванні раку композиції даного винаходу можуть бути використані в добовій дозі селекоксибу приблизно від 50мг до 1000мг, краще приблизно від 100мг до 800мг, ще краще приблизно від 150мг до 600мг, і найкраще приблизно від 175мг до 400мг, наприклад, приблизно 400мг. Загалом прийнятна добова доза селекоксибу при призначенні у композиції даного винаходу може становити приблизно від 0,67 до 13,3мг/кг ваги тіла, краще приблизно від 1,33 до 10,67мг/кг ваги тіла, ще краще приблизно від 2,00 до 8,00мг/кг ваги тіла, і найкраще приблизно від 2,33 до 5,33мг/кг ваги тіла, наприклад, приблизно 5,33мг/кг ваги тіла. Дана добова доза може призначатись у вигляді 1-4 доз, краще 2 доз на добу. Для більшості пацієнтів найприйнятнішою схемою терапії є вживання композиції даного винаходу як однієї 200мг дозової одиниці або двох 100мг дозових одиниць двічі на добу.

Як знеболювальні засоби композиції даного винаходу можуть бути використані в добовій дозі селекоксибу приблизно від 50мг до 1000мг, краще приблизно від 100мг до 600мг, ще краще приблизно від 150мг до 500мг, і найкраще приблизно від 175мг до 400мг, наприклад, приблизно 200мг. Загалом прийнятна добова доза селекоксибу при призначенні у композиції даного винаходу може становити приблизно від 0,67 до 13,3мг/кг ваги тіла, краще приблизно від 1,33 до 8,00мг/кг ваги тіла, ще краще приблизно від 2,00 до 6,67мг/кг ваги тіла, і найкраще приблизно від 2,33 до 5,33мг/кг ваги тіла, наприклад, приблизно 2,67мг/кг ваги тіла. Дана добова доза може призначатись у вигляді 1-4 доз на добу. Перевага у призначенні композиції даного винаходу віддається одній 50мг дозовій одиниці чотири рази на добу, одній 100мг дозовій одиниці чи двом 50мг дозовим одиницям два рази на добу або одній 200мг дозовій одиниці, двом 100мг дозовим одиницям або чотирьом 50мг дозовим одиницям один раз на добу.

Загалом, бажано щоб композиція даного винаходу призначалася у такій дозі та при такій частоті вживання, яка прийнятна для забезпечення середньої концентрації селекоксибу в сироватці крові суб'єкта приблизно 100нг/мл, протягом періоду приблизно 24 годин після введення даної композиції.

Хоча бажано щоб кількість селекоксибу у композиціях даного винаходу була у зазначених вище межах, але за необхідності дозування кількості селекоксибу даних композицій може бути зміненим. Для інших селективних інгібіторів циклооксигенази-2 відповідні дози можуть бути підібрані із патентної літератури, посилення на яку подані вище.

Наночастинки, що містять або складаються по суті із селективної сполуки-інгібітору циклооксигенази-2 з низькою розчинністю у воді, такого як селекоксиб, деракоксиб, вальдекоксиб або рофекоксиб, можуть бути одержані будь-яким способом, що попередньо застосовувався для одержання інших ліків у наночастинковій формі з низькою розчинністю у воді. Придатні способи, без обмежень, описано як приклади таких інших ліків, які наведено як посилення у патенті США за №№4826689, 5145684, 5298262, 5302401, 5336507, 5340564, 5346702, 5352459, 5354560, 5384124, 5429824, 5510118, 5518738, 5503723, 5534270, 5536508, 5552160, 5560931, 5560932, 5565188, 5569448, 5571536, 5573783, 5580579, 5585108, 5587143, 5591456, 5662883, 5665331, 5718919 та 5747001, і наведених вище як посилення міжнародних публікаціях №№WO 93/25190, WO 96/24336 та WO 98/35666. Будь-який фахівець даної галузі легко зможе застосовувати описані в них способи для одержання селективного інгібітору циклооксигенази-2 з низькою розчинністю у воді, наприклад, селекоксибу, деракоксибу, вальдекоксибу або рофекоксибу, у наночастинковій формі.

Будь-які наповнювачі, що застосовані у композиціях даного винаходу, можуть бути твердими речовинами або рідинами, або і тим і іншим. Дана композиція переважно містить приблизно від 1% до 95%, краще приблизно від 10% до 90%, ще краще приблизно від 25% до 85% і найкраще приблизно від 30% до 80% за вагою селективного інгібітору циклооксигенази-2, наприклад, селекоксибу.

Композиції даного винаходу, що містять наповнювачі, можуть бути одержані за допомогою будь-якого добре відомого фармацевтичного способу, наприклад такого як змішування даних наповнювачів з лікарською речовиною або терапевтичним агентом, за виключенням того, що в даному випадку лікарська речовина або терапевтичний агент, а саме селективний інгібітор циклооксигенази-2, був попередньо, принаймні частково, виготовлений з вибіркового додаванням одного або більшої кількості наповнювачів у наночастинковій формі, як це розглянуто вище.

Композиція даного винаходу містить потрібну кількість інгібітору циклооксигенази-2, наприклад, селекоксибу, на дозову одиницю і може бути у формі, наприклад, таблетки, пілюлі, твердої або м'якої капсули, коржика, крохмальної облатки, порошку, гранул, суспензії, еліксиру, рідини або будь-якої іншої форми, придатної для перорального застосування. Така композиція переважно виготовляється у формі дискретних дозових одиниць, таких як таблетки або капсули, кожна з яких містить попередньо визначену кількість інгібітору циклооксигенази-2. Ці форми перорального дозування можуть додатково містити, наприклад, буферні агенти. Таблетки, пілюлі та інші лікарські форми додатково можуть бути виготовлені з покриттям або без покриття.

Композиції даного винаходу, що придатні для трансбукального або сублінгвального застосування, можуть

бути, наприклад, коржиками, котрі містять інгібітор циклооксигенази-2 в ароматизованій основі, такий як цукроза та аравійська камедь або трагакант, і пастилками, що містять інгібітор циклооксигенази-2 в інертній основі, такий як желатин та гліцерин або цукроза та аравійська камедь.

Рідкі дозові форми для перорального застосування містять фармацевтично прийнятні суспензії, сиропи та еліксири, що мають інертні розріджувачі, котрі звичайно використовуються у даній галузі, такі як вода. Такі композиції можуть також містити, наприклад, змочувальні агенти, емульгатори та суспендуючі агенти, підсолоджувачі, ароматизатори та віддушки.

Як зазначалось вище, композиції даного винаходу, що містять наповнювачі, можуть бути одержані за допомогою будь-якого придатного фармацевтичного способу, який має стадію поєднання інгібітору циклооксигенази-2, хоча б частково у наночастинковій формі, з даним наповнювачем (ами). Загалом такі композиції одержують шляхом однорідного та ретельного змішування сполуки-інгібітору циклооксигенази-2, що частково або повністю має форму наночастинок (далі в деяких випадках на таку сполуку будемо посилались як на "наночастинкову сполуку"), з рідиною або тонко розмеленим розріджувачем, або з тим й іншим, з наступним, при потребі або бажанні, інкапсулюванням або формованням даного продукту. Наприклад, таблетка може бути виготовлена пресуванням або литтям порошку чи гранул наночастинкової сполуки разом з одним або більшою кількістю наповнювачів. Пресовані таблетки можуть виготовляться пресуванням у відповідному пристрої вільноплинної композиції, такої як порошок або гранули, що містить наночастинкову сполуку, змішану, при потребі, з одним або більшою кількістю зв'язуючих агентів, мастил, інертних розріджувачів, змочувальних агентів та/або диспергаторів. Відлиті таблетки можуть бути виготовлені методом лиття у відповідному пристрої наночастинкової сполуки, що зволожена інертним рідким розріджувачем.

Як зазначалось вище, композиції даного винаходу мають селективну сполуку-інгібітор циклооксигенази-2 частково або повністю у наночастинковій формі, наприклад, селекоксиб, у терапевтично або профілактично ефективній кількості на дозову одиницю, у комбінації з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних наповнювачів, що придатні для перорального застосування. Бажано щоб композиції даного винаходу мали наночастинкову сполуку у відповідній кількості, що змішана з одним або більшою кількістю наповнювачів, котрі вибираються із групи фармацевтично прийнятних розріджувачів, агентів, що сприяють дезінтеграції, зв'язуючих агентів, адгезивів, змочувальних агентів, мастил та речовин, що запобігають злипанню. Крім того, самі наночастинки можуть містити, у разі потреби, один або більшу кількість матричних полімерів та/або агентів-модифікаторів поверхні, як описано у наведених вище роботах. Краще, коли із таких композицій виготовляють таблетки або капсули з негайним виділенням лікарської речовини для зручного вживання.

Шляхом відповідного вибору та комбінування наповнювачів можуть бути запроваджені композиції, що виявляють поліпшені характеристики, окрім інших властивостей, в плані ефективності, біодоступності, кліренсу, стійкості, сумісності селекоксибу та носіїв, безпеки, профілю розчинності, профілю диспергування та/або інших фармакокінетичних, хімічних, фізичних властивостей. Перевага віддається наповнювачам, що розчиняються або диспергуються у воді та мають змочувальні характеристики, котрі компенсують низьку розчинність у воді та гідрофобність інгібітору циклооксигенази-2. Коли із даної композиції виготовляють таблетки, то комбінація вибраних наповнювачів може дати таблетки з поліпшеними властивостями, окрім інших характеристик, у плані профілів розчинності та диспергування, твердості, опору роздавлюванню та/або крихкості.

Композиції даного винаходу мають, у разі потреби, один або більшу кількість фармацевтично прийнятних розріджувачів як наповнювачів. Придатні розріджувачі включають в себе, окремо або у комбінації, лактозу USP (фармакопея США); лактозу USP, безводну; лактозу USP, осушену розпилюванням; крохмаль USP; крохмаль прямого пресування; манітол USP; сорбітол; декстрозу моногідрат; мікрокристалічну целюлозу NF (доповнення до фармакопеї США); двоосновний кальцій фосфат дигідрат NF; розріджувачі на основі цукрози; кондитерський цукор; одноосновний кальцій сульфат моногідрат; кальцій сульфат дигідрат NF; кальцій лактат тригідрат гранульований NF; декстрати, NF (наприклад, Errtdex); Селутаб; декстрозу (наприклад, Ceretose); інозитол; гідролізовані зернові, такі як Mattrons та Mor-Rex; амілозу; Rexcet; порошкоподібну целюлозу (наприклад, Eicsepa); карбонат кальцію; гліцин; бентоніт; полівінілпіролідон тощо. Такі розріджувачі, якщо вони присутні, становлять загалом приблизно від 5% до 99%, краще приблизно від 10% до 85% і найкраще приблизно від 20% до 80% від загальної ваги даної композиції. Даний вибраний розріджувач або розріджувачі виявляють, переважно, прийнятні характеристики плинності та, коли потрібні таблетки, стисливості.

Лактоза та мікроцелюлоза, окремо або у комбінації, є розріджувачами, яким віддається перевага. Обидва розріджувачі хімічно сумісні з селекоксибом. Для поліпшення твердості (для таблеток) та/або часу диспергування може використовуватись екстрагранулярна мікрокристалічна целюлоза (тобто мікрокристалічна целюлоза, що додана до композиції мокрого гранулювання після стадії висушування). Особлива перевага віддається лактозі, зокрема, моногідрату лактози. Лактоза звичайно дає композиції, що мають придатні швидкість виділення інгібітору циклооксигенази-2, стійкість, плинність перед пресуванням, та/або осушувальні властивості, при відносно низькій вартості розріджувача. Вона дає субстрат високої щільності, що сприяє ущільненню у процесі гранулювання (де застосовується мокре гранулювання), і тому поліпшує плинні властивості суміші.

Композиції даного винаходу мають, у разі потреби, один або більшу кількість фармацевтично прийнятних агентів, що сприяють дезінтеграції, як наповнювачів, особливо для таблеткових композицій. Придатні дезінтегруючі агенти містять, окремо або у комбінації, крохмаль; натрій крохмаль гліколят; глини (такі як Veegum HV); целюлози (такі як облагорожена целюлоза, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза та карбоксиметилцелюлоза); альгірати; попередньо желатинові кукурудзяні крохмалі (такі як National 1551 та National 1550); кросповідон USP NF; тасмоли (такі як агар, гуар, Карайя, пектин, трагакант та інші).

Дезинтегруючі агенти можуть додаватись на будь-якій стадії у процесі приготування даної композиції, зокрема, перед стадією гранулювання або на стадії змашування перед пресуванням. Такі дезинтегруючі агенти, якщо вони присутні, становлять загалом приблизно від 0,2% до 30%, краще приблизно від 0,2% до 10% і найкраще приблизно від 0,2% до 5% від загальної ваги даної композиції.

Агентом, що сприяє дезинтеграції таблеток або капсул, якому віддається перевага, є натрій кроскармелоза, і якщо він присутній, то його вміст становить приблизно від 0,2% до 10%, краще приблизно від 0,2% до 6%, і найкраще приблизно від 0,2% до 5% від загальної ваги даної композиції. Натрій кроскармелоза надає композиціям даного винаходу відмінні внутрішньогранулярні дезинтеграційні здатності.

Композиції даного винаходу містять, у разі потреби, один або більшу кількість фармацевтично прийнятних зв'язуючих агентів або адгезивів як наповнювачів, особливо для таблеткових форм. Такі зв'язуючі агенти та адгезиви надають достатню когезію порошку, із якого роблять таблетки, що сприяє проведенню нормальних операцій обробки, таких як сортування, змашування, пресування та пакування, і в той же час не заважають дезинтеграції даної таблетки та абсорбції даної композиції після її ковтання. Придатні зв'язуючі агенти та адгезиви включають в себе, окремо або у комбінації, аравійську камедь; трагакант; цукрозу; желатин; глюкозу; крохмаль; целюлозні матеріали, такі як метилцелюлозу та натрій карбоксиметилцелюлозу (наприклад, Tylose); альгінову кислоту та солі альгінової кислоти; магній алюміній силікат; поліетиленгліколь; гуаровусмолу; полісахариди) кислоти; бентоніти; полівінілпіролідон; поліметакрилати; гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC); гідроксипропілцелюлозу (Mucel); етилцелюлозу (Ethocel); попередньо желатиновий крохмаль (такий як Nationat 1511 та Starch 1500). Такі зв'язуючі агенти та/або адгезиви, якщо вони присутні, становлять загалом приблизно від 0,5% до 25%, краще приблизно від 0,75% до 15% і найкраще приблизно від 1% до 10% від загальної ваги даної композиції.

Зв'язуючим агентом, що надає когезійні властивості порошковій суміші інгібітору циклооксигенази-2 та іншим наповнювачам для гранулювання, якому віддається перевага, є полівінілпіролідон. Полівінілпіролідон, якщо він присутній, становить переважно приблизно від 0,5% до 10%, краще приблизно від 0,5% до 7% і найкраще приблизно від 0,5% до 5% від загальної ваги даної композиції. Можуть застосовуватись такі в'язкості полівінілпіролідону приблизно до 20cPs, хоча перевага віддається в'язкостям приблизно 6cPs або нижче, особливо, приблизно 3cPs і нижче. Полівінілпіролідон надає когезійних властивостей порошковій суміші і полегшує необхідне зв'язування для утворення гранул у процесі мокрого гранулювання.

Сполуки, що є інгібіторами циклооксигенази-2, котрі використовуються у даному винаході, зокрема селекоксиб, мають вельми низьку розчинність у водному розчині. Відповідно, композиції даного винаходу, не обов'язково, але переважно, містять один або більшу кількість фармацевтично прийнятних змочувальних агентів як наповнювачів. Такі змочувальні агенти вибираються переважно для того, щоб забезпечити тісний контакт інгібітору циклооксигенази-2 з водою, що, як вважають, поліпшує відносну біодоступність даної композиції. Придатні змочувальні агенти включають в себе, окремо або у комбінації, олеїнову кислоту; гліцерил моностеарат; сорбітан моноолеат; сорбітан монолаурат; тріетаноламін олеат; поліоксіетилен сорбітан моноолеат; натрій олеат; та натрій лаурил сульфат. Перевага віддається змочувальним агентам, що є аніонними поверхнево-активними речовинами. Такі змочувальні агенти, якщо вони присутні, становлять загалом приблизно від 0,25% до 15%, краще приблизно від 0,4% до 10% і найкраще приблизно від 0,5% до 5% від загальної ваги даної композиції.

Змочувальним агентом, якому віддається перевага, є натрій лаурил сульфат. Якщо він присутній, то його вміст становить приблизно від 0,25% до 7%, краще приблизно від 0,4% до 6% і найкраще приблизно від 0,5% до 5% від загальної ваги даної композиції.

Композиції даного винаходу включають в себе, у разі потреби, як наповнювачі, одну або більше фармацевтично прийнятних мастильних речовин та/або речовин, що сприяють ковзанню, агентів ковзання. Придатні мастила та/або агенти ковзання містять, окремо або у комбінації, гліцерил бегапат (Compritol 888); стеарати (магнію, кальцію та натрію); стеаринову кислоту; гідрогеновані рослинні олії (наприклад, Sterotex); тальк; воски; Stearowet; борну кислоту; бензоат натрію; ацетат натрію; фумарат натрію; хлорид натрію; DL-лейцин; поліетиленгліколі (наприклад, Carbowax 4000 та Carbowax 6000); олеат натрію; натрій лаурил сульфат; та магній лаурил сульфат. Такі мастила, якщо вони присутні, становлять загалом приблизно від 0,1% до 10%, краще приблизно від 0,2% до 8% і найкраще приблизно від 0,25% до 5% від загальної ваги даної композиції.

Мастилом, якому віддається перевага, є магній стеарат, який використовується, наприклад, для зниження тертя між устаткуванням та гранульованою сумішшю у процесі пресування таблеток.

Інші наповнювачі (такі як агенти, що запобігають злипанню, барвники, ароматизатори, підсолоджувачі та консерванти) відомі у фармацевтичній галузі і можуть бути включені в композиції даного винаходу. Наприклад, для надання жовтого кольору до композиції може бути введений оксид заліза.

В одному варіанті даного винаходу дана композиція має форму однодозових капсул або таблеток і включає в себе, частково або повністю у наночастинковій формі селективний інгібітор циклооксигенази-2, наприклад, селекоксиб, у потрібній кількості сумісно зі зв'язуючим агентом. Краще, коли така композиція додатково має один або більшу кількість наповнювачів, котрі вибираються із групи фармацевтично прийнятних розріджувачів, агентів, що сприяють дезинтеграції, зв'язуючих агентів, змочувальних агентів та мастил. Бажано щоб дана композиція мала один або більшу кількість наповнювачів, котрі вибираються із групи: лактози, натрій лаурил сульфату, полівінілпіролідону, натрій кроскармелози, стеарату магнію та мікрокристалічної целюлози. Але краще, якщо дана композиція має лактозу моногідрат та натрій кроскармелозу. Навіть ще краще, коли дана композиція додатково має один або більшу кількість носіїв, таких як натрій лаурил сульфат, магній стеарат та

мікрокристалічна целюлоза.

Хоча однодозові капсульні та таблеткові композиції даного винаходу можуть одержуватись, наприклад, прямим інкапсулюванням або прямим пресуванням, бажано щоб перед інкапсулюванням або пресуванням вони піддаються мокрому гранулюванню. Мокра грануляція, окрім інших ефектів, дає ущільнення розмелених композицій, в результаті чого покращуються властивості плинності, стисливості і більш легким стає відмірювання або відважування даних композицій для інкапсулювання або виготовлення таблеток. Розміри вторинних часточок, що утворюються в результаті гранулювання (тобто розміри гранул), необмежені, важливо лише, щоб середній розмір гранул був таким, щоб забезпечити зручну обробку та маніпулювання для таблеток, а також забезпечити утворення суміші, що піддається прямому пресуванню, із якої виробляють фармацевтично прийнятні таблетки.

Об'єм утруски та об'ємна щільність даних гранул становлять переважно приблизно від 0,3г/мл до 1,0г/мл.

У виборі наповнювачів для капсульних та таблеткових композицій даного винаходу перевага віддається таким із них, що забезпечують час дезінтеграції менше ніж приблизно 30хв, краще приблизно 25хв або менше, ще краще приблизно 20хв або менше, найкраще приблизно 15хв або менше.

У композиціях для таблеток готовій суміші у достатній кількості для виготовлення однорідної партії таблеток, надається форма таблеток у звичайній машині для виготовлення таблеток промисловим шляхом під нормальним тиском пресування (наприклад, з силою приблизно від 1кН до 50кН у типовому таблетковому пуансоні). Твердість таблетки повинна відповідати вимоги щодо зручності маніпулювання, виробництва, зберігання та ковтання. Для 100мг таблеток бажано щоб твердість становила принаймні 4кП, ще краще приблизно 5кП і найкраще приблизно 6кП. Для 200мг таблеток бажано щоб твердість становила принаймні 7кП, краще приблизно 9кП і найкраще приблизно 11кП. Проте, дану суміш не слід спресовувати до такого стану, щоб це спричиняло труднощі її гідратації під дією шлункового соку.

У композиціях для таблеток їх крихкість повинна становити приблизно менше ніж 1,0%, краще менше ніж 0,8% і найкраще приблизно менше ніж 0,5% у стандартному тесті.

Даний винахід спрямований також на запровадження терапевтичного способу лікування стану або розладу, коли показане лікування інгібітором циклооксигенази-2, спосіб включає в себе пероральне застосування однієї або більшої кількості дозових одиниць композиції даного винаходу суб'єктом, що потребує такого лікування. Схема застосування даного лікарського засобу для запобігання, послаблення або поліпшення даного стану або розладу це переважно одно- або двофазове вживання на добу, але може бути змінена відповідно до різновиду чинників. До них належить тип, вік, вага, стать, режим харчування та медичний стан даного суб'єкта, а також причина та ступінь важкості даного розладу. Таким чином, фактична схема застосування даного лікарського засобу може варіювати у широких межах і тому відхилятися від схеми, запропонованої вище, якій віддається перевага.

Початкове лікування суб'єкта, у якого спостерігається стан або розлад, при якому показане призначення інгібітору циклооксигенази-2, може починатись за схемою дозування, що розглянута вище. Загалом лікування може тривати від кількох тижнів до кількох місяців або років, доки даний стан чи розлад можна буде контролювати або позбавитися його. Стан суб'єктів, які застосовують для лікування композицію даного винаходу, можна контролювати за допомогою будь-яких способів, що добре відомі у даній галузі для визначення ефективності терапії. Безперервний аналіз таких даних дозволяє змінювати дану схему лікування таким чином, що в будь-який момент можна призначити оптимально ефективну кількість інгібітору циклооксигенази-2, і можна також визначати тривалість даного лікування. Такий спосіб дозволяє у процесі даної терапії раціонально модифікувати схему лікування, застосовуючи невелику кількість інгібітору циклооксигенази-2, яка виявляє задовільну ефективність, застосування ліків продовжується лише доки воно необхідне для ефективного лікування даного стану або розладу.

Даний винахід спрямований також на запровадження способів одержання композицій, що містять селективний інгібітор циклооксигенази-2 з низькою розчинністю у воді, наприклад, селекоксиб, котрий згідно з даним винаходом частково або повністю має наночастинкову форму. Більш конкретно даний винахід спрямований на запровадження способів одержання таких композицій у формі дискретних однодозових таблеток або капсул, кожна така таблетка або капсула містить інгібітор циклооксигенази-2 у кількості, яка забезпечує швидкий початок терапевтичного ефекту, як описано вище, і підтримання даного терапевтичного ефекту протягом приблизно від 12 до 24 годин. Бажано щоб кожна таблетка або капсула містила приблизно від 50мг до 200мг, наприклад, приблизно 50мг, приблизно 100мг або приблизно 200мг інгібітору циклооксигенази-2, наприклад, селекоксибу. Згідно з даним винаходом, для виготовлення композицій для таблеток та капсул даного винаходу можуть застосовуватися методи мокрого гранулювання, сухого гранулювання або прямого пресування чи інкапсуляції.

Способом одержання фармацевтичних композицій даного винаходу, якому віддається перевага, є мокре гранулювання. У способі мокрого гранулювання будь-яку порцію інгібітору циклооксигенази-2, яка немає наночастинкової форми (якщо потрібно, разом з одним або більшою кількістю носіїв), спочатку розмелюють або роздрібнюють до часточок відповідного розміру, котрі перевищують 1мкм. Хоча можуть застосовуватись різні звичайні млини або дробарки, ударне розмелювання, таке як розбитне розмелювання, даної лікарської речовини забезпечує кращу однорідність суміші кінцевої композиції у порівнянні з іншими типами розмелювання. У процесі розмелювання може виникнути потреба в охолодженні матеріалу, що розмелюється, наприклад, з використанням рідкого азоту для того, щоб уникнути нагрівання інгібітору циклооксигенази-2 до небажаних температур. Розмір частинок D_{90} на цій стадії розмелювання зменшується приблизно до значень менше ніж 25мкм.

Розмолотий або доведений до часточок мікронних розмірів інгібітор циклооксигенази-2, якщо він присутній, потім змішують з потрібною кількістю інгібітору циклооксигенази-2 у наночастинковій формі, що одержують за допомогою будь-якого відомого у даній галузі способу, як зазначалось вище, для утворення сполуки-інгібітору циклооксигенази-2 у частково або повністю наночастинковій формі ("наночастинкової сполуки"). Одночасно або після цього дану наночастинкову сполуку змішують, наприклад, у мішалці/грануляторі з високою зсувною силою, планетарній мішалці, змішувачі з подвійним кожухом або сігма-мішалці з одним або більшою кількістю наповнювачів, включаючи наповнювачі, що розмелювались разом з селекоксидом або присутні у даних наночастинках, для утворення сухої порошкової суміші. Звичайно на цій стадії дану наночастинкову сполуку змішують з одним або більшою кількістю розріджувачів, агентів, що сприяють дезінтеграції, та/або зв'язуючих агентів, і якщо потрібно з одним або більшою кількістю змочувальних агентів, але можна всі або частину одного або більшої кількості даних наповнювачів додавати на наступній стадії. Наприклад, у композиції для таблеток, де як агент, що сприяє дезінтеграції, використовується натрій кроскармелоза, було виявлено, що додавання частини натрій кроскармелози на стадії змішування (внутрішньогранулярний натрій кроскармелоза) та додавання залишків порції після стадії висушування, що розглянута нижче (екстрагранулярний натрій кроскармелоза), може поліпшити дезінтеграцію одержаної таблетки. Бажано щоб приблизно від 60% до 75% натрій кроскармелози додавалося внутрішньогранулярно і приблизно від 25% до 40% натрій кроскармелози додавалося екстрагранулярно. Також було виявлено що у композиціях для таблеток шляхом додавання мікрокристалічної целюлози після стадії висушування, що розглянута нижче (екстрагранулярна мікрокристалічна целюлоза), можна поліпшити стисливість даних гранул та твердість таблеток, що виготовлені із даних гранул.

Стадія змішування даного способу включає в себе переважно змішування наночастинкової сполуки, лактози, полівінілпіролідону та натрій кроскармелози. Було встановлено що змішування протягом трьох хвилин, може забезпечити одержання сухої порошкової суміші, котра має достатньо однорідний розподіл інгібітору циклооксигенази-2.

Потім до даної сухої порошкової суміші додають воду, краще очищену, і дану суміш додатково перемішують протягом певного часу для утворення мокрої гранульованої суміші. Бажано застосовувати змочувальний агент, спочатку додати до нього води та перемішати протягом принаймні 15хв, краще протягом принаймні 20хв, перед тим як додавати воду до даної сухої порошкової суміші. Вода може додаватись до даної суміші відразу однією порцією або поступово протягом деякого часу, або кількома порціями протягом деякого часу. Перевага віддається поступовому додаванню води протягом деякого часу. Змочувальний агент також може додаватись до сухої порошкової суміші, а може додаватись вже до готової суміші. Бажано щоб після завершення додавання води ще протягом деякого часу суміш перемішувалася, щоб забезпечити однорідний розподіл води у даній суміші.

Бажано щоб потім дана мокра гранульована суміш піддавалася мокрому розмелюванню, наприклад, за допомогою млина з ситами, для вилучення великих агломератів матеріалу, що утворилися як побічний продукт операції мокрого гранулювання. Якщо ці агломерати не вилучити, то продовжиться наступна операція висушування у киплячому шарі та збільшиться вологість.

Потім гранульовану у мокрому стані або піддану мокрому розмелюванню суміш висушують, наприклад, у печі або у сушарці з киплячим шаром, краще, у сушарці з киплячим шаром для утворення сухих гранул. У разі потреби гранульовану у мокрому стані суміш перед висушуванням можна екстрагувати або піддати сфероїдизації. Для процесу сушки такі умови як температура вхідного повітря та тривалість висушування підбирають таким чином, щоб отримати для сухих гранул відповідну вологість. У разі потреби можна скомбінувати одну або більше стадій гранулювання зі стадією висушування та наступними стадіями обробки.

У разі потреби, одержані сухі гранули потім подрібнюють, готуючи їх для пресування або інкапсуляції. Для цього може застосовуватись звичайне устаткування для подрібнення, таке як вібратори або ударні млини (такий як млин Фітца).

Суміші, що містять меншу кількість води, чим довше перемішувати, тим дрібніші гранули у них будуть. Як гіпотезу можна припустити, коли концентрація води занадто низька, щоб активувати у повній мірі зв'язуючий агент, що застосовується, когезійної сили між первинними часточками в об'ємі гранул недостатньо для того, щоб здолати зсувні сили, котрі генеруються лопатями змішувача, і в результаті відбувається стирання частинок, а не їх ріст. Навпаки, збільшення кількості води до повної активації зв'язуючого агента дозволяє когезійним силам між первинними частинками здолати зсувні сили, що генеруються лопатями змішувача, і в результаті зі збільшенням часу перемішування та/або кількості доданої води відбувається ріст гранул, а не їх стирання. Різний номер сита млина для мокрого розмелювання впливає на розмір гранул, мабуть більшою мірою, ніж варіація швидкості живлення та/або швидкості млина.

Потім сухі гранули поміщують у придатний змішувач, такий як змішувач з подвійним кожухом, у разі потреби додають мастило (таке як стеарат магнію) та будь-які додаткові носії (такі як екстрагранулярна мікрокристалічна целюлоза та/або екстрагранулярний натрій кроскармелоза у деяких таблеткових композиціях) для утворення кінцевої змішаної суміші. Якщо розріджувачі містять мікрокристалічну целюлозу, додавання частини мікрокристалічної целюлози на цій стадії, як було встановлено, підвищує стисливість гранул та твердість таблеток. Проте, збільшення кількості стеарату магнію приблизно від 1% до 2% має тенденцію знижувати твердість таблеток, підвищувати їх крихкість та тривалість розчинення.

Дану вже остаточно змішану суміш інкапсулюють (або, якщо мають виробляти таблетки, пресують у таблетки потрібної ваги та твердості з використанням відповідних пристроїв). Можуть застосовуватись звичайні способи пресування та інкапсуляції, відомі фахівцям у даній галузі. Під час виготовлення капсули повинні мати висоту шарів, що варіює приблизно від 20мм до 60мм, параметри пресування повинні бути приблизно від 0 до

5мм та швидкість приблизно від 60000 капсул за годину до 130000 капсул за годину. Утворення грудок можна мінімізувати або виключити, застосовуючи мінімальні параметри пресування, які дозволяють підтримувати контроль за вагою капсул. Коли потрібні таблетки з покриттям, можуть застосовуватись звичайні методи нанесення покриття, відомі фахівцям у даній галузі.

Розглянута комбінація окремих операцій дозволяє отримувати гранули, котрі є однорідними за вмістом інгібітору циклооксигенази-2, для ілюстрації, селекоксибу, на рівні одиничної дози, котрі легко розкладаються, мають достатню плинність для контролю за зміною ваги під час заповнення капсул або таблетування, і об'єм яких є достатньо щільними, щоб дана партія таблеток могла оброблятися на даному

вибраному устаткуванні, де окремі дози підходять визначеним капсулам або таблетковим пуансонам. Даний винахід спрямований також на використання композицій винаходу у виготовленні медикаментів для лікування та/або профілактики станів та розладів, що виникають внаслідок дії циклооксигенази-2, особливо таких станів та розладів, де бажаний або потрібний швидкий початок терапевтичного ефекту.

Даний винахід запроваджує також нову тверду форму селекоксибу, Форму I селекоксибу. Даний винахід запроваджує також другу тверду форму селекоксибу, Форму II селекоксибу. Кожна з цих нових твердих форм містить сольватовані кристалічні форми, несольватовані та негідратовані кристалічні форми. Ці нові форми селекоксибу, що описані у даній заявці, мають одну або більше з вищерозглянутих хімічних та/або фізичних властивостей, яких не мають інші тверді форми, що описані в даній роботі або в іншій літературі.

В одному варіанті даного винаходу дана тверда форма має Форму I селекоксибу. Без будь-яких обмежень даного винаходу можна вважати, що Форма I селекоксибу має вищу розчинність та швидкість розчинення ніж Форма III, оскільки Форма III термодинамічно більш стійка ніж Форма I, і оскільки Форма III має нижчу вільну енергію ніж Форма I. Висока швидкість розчинення є корисною, оскільки така швидкість розчинення даної лікарської речовини звичайно підвищує її біодоступність.

Форма I селекоксибу являє собою кристалічну форму селекоксибу, якій відповідає порошкова рентгенограма з піками приблизно в 5,5, 5,7, 7,2 та 16,6° 2 θ . Форма I селекоксибу має порошкову рентгенограму, по суті таку, як наведено на Фіг.1а. Форма I селекоксибу має точку плавлення приблизно від 162,5 °C до 163°C, краще приблизно 162,8°C. Максимум ендотермі диференційної сканувальної калориметрії для Форми I селекоксибу припадає приблизно на 163,3°C, при скануванні при 0,5°C/хв як на Фіг.3. Форма I селекоксибу характеризується ІЧ-спектром, що наведений на Фіг.2, з одним піком приблизно при 3250-3260см⁻¹ та другим при 3350-3360см⁻¹ краще приблизно при 3256см⁻¹ та 3356см⁻¹ відповідно. Тверда форма даного винаходу має фазову чистоту принаймні приблизно 5% Форми I селекоксибу, краще приблизно 10% Форми I селекоксибу, ще краще приблизно 25% Форми I селекоксибу, ще краще приблизно 50% Форми I селекоксибу, і ще краще приблизно 75% Форми I селекоксибу, і ще краще приблизно 90%, і навіть ще краще, має суттєво фазово чисту форму Форми I селекоксибу.

В іншому варіанті даного винаходу запроваджується фармацевтична композиція, котра містить терапевтично ефективну кількість твердої форми селекоксибу та принаймні один фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або розріджувач, де тверда форма селекоксибу містить принаймні 2% Форми I селекоксибу, краще 10% Форми I селекоксибу, або ще краще 50% Форми I селекоксибу, і найкраще 98% Форми I селекоксибу. В одному з варіантів, якому віддається перевага, твердою формою селекоксибу є головним чином Форма I селекоксибу.

Ще в одному варіанті даного винаходу запроваджується спосіб лікування або попередження стану або розладу, що виникає внаслідок дії циклооксигенази-2, спосіб, що полягає у призначенні суб'єкту терапевтично ефективної кількості Форми I селекоксибу. Стани або розлади, які виникають внаслідок дії циклооксигенази-2, і мають лікуватись або попереджатись переважно такі біль, запалення, артрит, ріст пухлин, метастаз або природжений аденоматозний поліпоз.

Інший варіант даного винаходу являє собою спосіб одержання Форми I селекоксибу, де даний спосіб включає в себе кристалізацію Форми I селекоксибу із суміші селекоксибу та розчинника, де кристалізація здійснюється при температурі вище температури енантіотропного переходу Форми I селекоксибу. Перед кристалізацією Форми I селекоксибу розчинник може затравлюватися затравочним кристалом Форми I селекоксибу, в результаті чого утворюється Форма I селекоксибу з принаймні приблизно 5ваг.% фазовою чистотою, краще з приблизно 10ваг.% фазовою чистотою, ще краще з приблизно 25ваг.% фазовою чистотою, найкраще з приблизно 50ваг.% фазовою чистотою, і навіть ще краще з приблизно 90ваг.% фазовою чистотою.

Даний винахід спрямований також на одержання кристалічної форми селекоксибу, де даний спосіб включає в себе нагрівання сольвату селекоксибу, в результаті чого утворюється Форма I селекоксибу. Даний сольват може нагріватись, наприклад, до температури приблизно від 50°C до 160°C, краще до температури приблизно від 60°C до 150°C, ще краще до температури приблизно від 70°C до 140°C, ще краще до температури приблизно від 80°C до 130°C, ще краще до температури приблизно від 85°C до 120°C, ще краще до температури приблизно від 90°C до 110°C і навіть ще краще до температури приблизно 100°C. Нагрівання може проводитись протягом будь-якого зручного періоду часу, наприклад, приблизно більше ніж 1хв, краще приблизно більше ніж 5хв, ще краще приблизно більше ніж 60хв, ще краще приблизно більше ніж 2год і навіть ще краще приблизно 4год та більше. Крім того, даний спосіб може здійснюватись при будь-якому тиску, але бажано нижче ніж атмосферний. Сольват, що використовується у даному винаході, містить селекоксиб та розчинник. Наприклад, даний розчинник може бути амідним розчинником. Такі амідні розчинники включають в себе N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідинон, 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон та 1,1,3,3-тетраметил сечовина або будь-яку суміш цих розчинників. Перевага віддається 1,1,3,3-тетраметил сечовині. Ще одним розчинником, якому віддається перевага, є

1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон. Ще одним розчинником, якому віддається перевага, є 1-метил-2-піролідинон. Ще одним розчинником, якому віддається перевага, є N,N-диметилформамід. Ще одним розчинником, якому віддається перевага, є N,N-диметилацетамід.

Даний сольват може бути одержаний шляхом змішування селекоксибу з амідним розчинником, котрий вибирають із такої групи: N,N-диметилформаміду, N,N-диметилацетаміду, 1-метил-2-піролідинону, 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинону та 1,1,3,3-тетраметил сечовини або будь-якої суміші цих розчинників. Перевага віддається 1,1,3,3-тетраметил сечовині. Ще одним розчинником, якому віддається перевага, є 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон. Ще одним розчинником, якому віддається перевага, є 1-метил-2-піролідинон. Ще одним розчинником, якому віддається перевага, є N,N-диметилформамід. Ще одним розчинником, якому віддається перевага, є N,N-диметилацетамід.

З допомогою даного винаходу можна також одержувати Форму I селекоксибу способом розмелювання або дроблення Форми III селекоксибу. Стадія розмелювання може відбуватися, наприклад, шляхом мокрого розмелювання або розмелювання у кульковому млині. Стадія дроблення може відбуватися, наприклад, шляхом дроблення або струшування.

З допомогою даного винаходу можна також одержувати Форми I селекоксибу, способом розмелювання або дроблення сольвату селекоксибу. Стадія розмелювання може відбуватися, наприклад, шляхом мокрого розмелювання або розмелювання у кульковому млині. Стадія дроблення може відбуватися, наприклад, шляхом дроблення або струшування.

Інше втілення даного винаходу являє собою спосіб одержання Форми I селекоксибу, в якому даний спосіб включає в себе плавлення Форми II селекоксибу та охолодження розплаву, в результаті чого утворюється Форма I селекоксибу.

Інше втілення даного винаходу являє собою спосіб одержання Форми I селекоксибу, в якому даний спосіб включає в себе плавлення Форми III селекоксибу та охолодження розплаву, в результаті чого утворюється Форма I селекоксибу.

Даний винахід спрямований також на спосіб одержання Форми I селекоксибу, в якому даний спосіб включає в себе випаровування розчинника із розчину селекоксибу. Наприклад, даним розчинником може бути простий ефір або вуглеводень, або суміш ефіру та вуглеводню. Бажано щоб даний розчинник містив етилацетат та гептан, краще у співвідношенні 15:85. Даний спосіб може здійснюватись при будь-якому тиску, краще нижче ніж атмосферний. Даний спосіб може здійснюватись у широких температурних межах, краще при температурі приблизно 35°C.

В іншому втіленні даного винаходу дана тверда форма має Форму II селекоксибу. Без будь-яких обмежень даного винаходу можна вважати, що Форма II селекоксибу має вищу розчинність та швидкість розчинення, ніж Форма III, оскільки Форма III є більш термодинамічно стійкою ніж Форма II, і оскільки Форма III має нижчу вільну енергію ніж Форма II. Висока швидкість розчинення є корисною, оскільки така швидкість розчинення даної лікарської речовини звичайно підвищує її біодоступність.

Формі II селекоксибу відповідає порошкова рентгенограма з піками приблизно в 10,3, 13,8, 17,7° 2 θ . Суміші Форми I та Форми II відповідають піки як показано на Фіг.16. Форма II селекоксибу має точку плавлення приблизно від 161°C до 162°C, краще приблизно 161,5°C. Максимум ендотермі диференційної сканувальної калориметрії для Форми II селекоксибу припадає приблизно на 162,0 °C при скануванні при 0,5°C/хв. Як очікується, Форма II селекоксибу має більш високу розчинність та більш швидко розчиняється, ніж Форма III селекоксибу. Тверда форма даного винаходу має фазову чистоту принаймні приблизно 5% Форми II селекоксибу, краще приблизно 10% Форми II селекоксибу, ще краще приблизно 25% Форми II селекоксибу, ще краще приблизно 50% Форми II селекоксибу і ще краще приблизно 75% Форми II селекоксибу, і ще краще приблизно 90%, і навіть ще краще має суттєво фазово чисту форму Форми II селекоксибу.

В іншому втіленні даного винаходу запроваджується фармацевтична композиція, котра містить терапевтично ефективну кількість твердої форми селекоксибу та принаймні один фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або розріджувач, де тверда форма селекоксибу містить принаймні 2% Форми II селекоксибу, краще 10% Форми II селекоксибу, або ще краще 50% Форми II селекоксибу, і навіть ще краще 98% Форми II селекоксибу. У одному з варіантів, якому віддається перевага, твердою формою селекоксибу є головним чином Форма II селекоксибу.

Ще в одному втіленні даного винаходу запроваджується спосіб лікування або попередження станів або розладів, спричинених циклооксигеназою-2, спосіб полягає у призначення суб'єкту терапевтично ефективної кількості Форми II селекоксибу. Стани або розлади, які спричинює циклооксигеназа-2, мають лікуватись або попереджатись переважно такі: біль, запалення, артрит, ріст пухлин, метастаз або природжений аденоматозний поліпоз.

Інше втілення даного винаходу являє собою спосіб одержання Форми II селекоксибу із суміші, що містить селекоксиб та розчинник, де кристалізація здійснюється при температурі вище ніж температура енантіотропного переходу Форми II селекоксибу, в результаті чого утворюється Форма II селекоксибу. Перед кристалізацією Форми II селекоксибу розчинник може затравлюватися затравочним кристалом Форми II селекоксибу, в результаті чого утворюється Форма II селекоксибу з приблизно 5ваг.% фазовою чистотою, краще з приблизно 10ваг.% фазовою чистотою, і ще краще з приблизно 25ваг.% фазовою чистотою.

Даний винахід спрямований також на одержання кристалічної форми селекоксибу, де даний спосіб включає в себе нагрівання сольвату селекоксибу, в результаті чого утворюється Форма II селекоксибу. Даний сольват може нагріватись, наприклад, до температури приблизно від 50°C до 160°C, краще до температури приблизно від 60°C до 145°C, ще краще до температури приблизно від 70°C до 140°C, ще краще до температури приблизно від

80°C до 140°C, ще краще до температури приблизно від 90°C до 140°C, ще краще до температури приблизно від 100°C до 140°C, ще краще до температури приблизно від 110°C до 140°C, ще краще до температури приблизно від 120°C до 140°C, ще краще до температури приблизно від 125°C до 135°C і навіть ще краще до температури приблизно 130°C. Нагрівання може здійснюватися протягом будь-якого зручного періоду часу, наприклад, приблизно більше ніж 1хв, краще приблизно більше ніж 5хв, ще краще приблизно більше ніж 60хв, ще краще приблизно більше ніж 2год і навіть ще краще приблизно 4год та більше. Крім того, даний спосіб може здійснюватись при будь-якому тиску, краще нижче ніж атмосферний. Сольват, що використовується у даному винаході, містить селекоксиб та розчинник. Наприклад, даний розчинник може бути амідним розчинником. Амідними розчинниками можуть бути: N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідінон, 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон та 1,1,3,3-тетраметил сечовина або будь-яка суміш зазначених розчинників. Перевага віддається 1,1,3,3-тетраметил сечовині. Ще одним розчинником, якому віддається перевага, є 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон. Ще одним розчинником, якому віддається перевага, є 1-метил-2-піролідінон. Ще одним розчинником, якому віддається перевага, є N,N-диметилформамід.

В іншому втіленні даного винаходу, де Форму I селекоксибу одержують шляхом нагрівання сольвату селекоксибу з утворенням Форми II селекоксибу, даний сольват може бути одержаний за допомогою способу змішування селекоксибу з амідним розчинником, котрий вибирають із групи: N,N-диметилформаміду, N,N-диметилацетаміду, 1-метил-2-піролідінону, 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинону та 1,1,3,3-тетраметил сечовини або будь-якої суміші зазначених розчинників, бажано щоб це був 1,1,3,3-тетраметил сечовина, але краще 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон, ще краще 1-метил-2-піролідінон, навіть ще краще N,N-диметилформамід і найкраще N,N-диметилацетамід.

Інше втілення даного винаходу являє собою тверду форму селекоксибу, що включає в себе Форму I селекоксибу та Форму II селекоксибу.

Інше втілення даного винаходу являє собою тверду форму селекоксибу, що включає в себе Форму I селекоксибу та Форму III селекоксибу.

Інше втілення даного винаходу являє собою тверду форму селекоксибу, що включає в себе Форму I селекоксибу та Форму III селекоксибу.

Інше втілення даного винаходу являє собою тверду форму селекоксибу, що включає в себе Форму I селекоксибу, Форму II селекоксибу та Форму III селекоксибу.

Даний винахід включає в себе спосіб одержання Форми II селекоксибу шляхом розмелювання або дроблення Форми III селекоксибу. Стадія розмелювання це може бути, наприклад, мокре розмелювання або розмелювання у кульковому млині. Стадія дроблення це може бути, наприклад, дроблення або струшування.

Даний винахід включає в себе спосіб одержання Форми I селекоксибу шляхом розмелювання або дроблення сольвату селекоксибу. Стадія розмелювання це може бути, наприклад, мокре розмелювання або розмелювання у кульковому млині. Стадія дроблення це може бути, наприклад, дроблення або струшування.

Інше втілення даного винаходу являє собою спосіб одержання Форми II селекоксибу, в якому даний спосіб включає в себе плавлення Форми I селекоксибу та охолодження розплаву, в результаті чого утворюється Форма II селекоксибу.

Інше втілення даного винаходу являє собою спосіб одержання Форми II селекоксибу, в якому даний спосіб включає в себе плавлення Форми III селекоксибу та охолодження розплаву, в результаті чого утворюється Форма II селекоксибу.

Форму III селекоксибу одержують кристалізацією селекоксибу із розчинника, що містить ізопропанол та воду [див., наприклад, патент США №5910597].

Форма III селекоксибу характеризується складною кривою плавлення, отриманої шляхом диференційної сканувальної калориметрії. Сканування відбувається при 0,5 °C/хв плавлення Форми III селекоксибу при приблизно 160,8°C з наступною рекристалізацією Форми II селекоксибу та наступним плавленням Форми II при приблизно 162,0°C. Форма III селекоксибу є термодинамічно стійкою формою селекоксибу.

Дослідження поліморфних кристалічних форм селекоксибу

Для вивчення Форми I та Форми II застосовувались способи порошкової рентгенографії (PXRD), інфрачервоної абсорбційної спектроскопії (IR), диференційної сканувальної калориметрії (DSC) та рамановської спектроскопії.

Порошкова рентгенографія

Різні кристалічні форми селекоксибу можуть бути проаналізовані за допомогою порошкового дифрактометра типу Siemens D5000 Powder Diffractometer або дифрактометра типу Inel Muttipurpose Diffractometer. Для дифрактометра Siemens D5000 Powder Diffractometer необроблені дані можуть бути одержані для 2 θ значень від 2 до 50° з кроком 0,02° та періодами між кроками 2с. Для дифрактометра Inel Muttipurpose Diffractometer зразки розміщували в алюмінієвому тримачі зразків, і необроблені дані знімали протягом 30хв при всіх значеннях 2 θ одночасно.

Як видно з Фіг.1, три форми селекоксибу легко розрізняються шляхом PXRD. З використанням Cu рентгівівського джерела (1,54нм) були одержані характерні дифрактограми при 2 θ значеннях, приблизно рівних 5,5, 5,7, 7,2 та 16,6° для Форми I селекоксибу, та приблизно 10,3, 13,8 та 17,7° для Форми II селекоксибу.

Температура плавлення/розкладу

Температури плавлення та/або розкладу несольватованих кристалічних форм селекоксибу визначались за допомогою диференційного сканувального калориметра типу TA Instruments 2920. Кожен зразок (1-2мг)

поміщали у герметизовану або негерметизовану алюмінієву чашку та нагрівали при 0,5°C/хв. Межі плавлення/розкладу визначалися від екстрапольованого початку до максимуму даної ендотерми плавлення/розкладу.

Були ідентифіковані три поліморфних форми селекоксибу. Температура плавлення поліморфної Форми I селекоксибу приблизно 162,8°C; Форми II селекоксибу приблизно 161,5°C; та Форми III селекоксибу приблизно 160,8°C. Спостерігали, що Форма III селекоксибу частково рекристалізувалась у Форму II селекоксибу або Форму I селекоксибу.

Були ідентифіковані три поліморфних форми та сольвати N,N-диметилацетаміду (DMA) та N,N-диметилформаміду (DMF). Фізичні властивості та характеристики нових поліморфів подані у Таблиці 1.

Таблиця 1					
Форма	Точка плавлення (°C)	ΔH (Дж/г)	Відмітні переходи*		
			ІЧ	Рамановська	Порошк. рентгенографія (2 тета)
I	162,8	72	3256 cm^{-1} 3356 cm^{-1}	Дані відсутні	5,5, 5,7, 7,2 та 16,6°
II**	161,5	<84	відсутні	712 cm^{-1}	10,3, 13,8 та 17,7°
III	160,8	91	...	...	...

*Для інших форм характерних переходів не спостерігалось.

**Чисті зразки Форми II селекоксибу не були одержані

Диференційна сканувальна калориметрія (DSC)

DSC застосовується для вивчення поліморфних форм селекоксибу. Форма I селекоксибу є поліморфом з найвищою температурою плавлення 162,8 °C, з ендотермічним максимумом 163,3°C. Форма II селекоксибу плавиться при 161,5°C і має ендотермічний максимум при 162,0°C. Для Форми III селекоксибу спостерігається складний перехід. Складність цього переходу, котра спостерігається лише при низьких швидкостях сканування, репрезентує плавлення Форми III селекоксибу з наступною рекристалізацією Форми II селекоксибу та наступним плавленням Форми II селекоксибу. З урахуванням лише первинного ендотермічного переходу, Форма III селекоксибу плавиться при 160,8°C і має ендотермічний максимум при 161,5°C. DSC фіксує низькі рівні Форми I селекоксибу у Форми III селекоксибу.

Інфрачервона абсорбційна спектроскопія

Цей спосіб дозволяє розрізнити Форму I селекоксибу, Форму II селекоксибу та Форму III селекоксибу (див. Фіг.2).

Можна припустити, що фахівець у даній галузі зможе з використанням попереднього опису застосувати даний винахід у самому повному обсязі без будь-яких подальших додаткових уточнень. Тому наступні переважно специфічні приклади слід розглядати як просто ілюстрації, а не будь-які обмеження даного винаходу.

Приклади

Наступні приклади містять детальний опис способів одержання кристалічних Форми I та Форми II селекоксибу. Цей детальний опис входить в обсяг даного винаходу і слугує лише ілюстрацією даного винаходу. Цей детальний опис представляє тільки приклади без будь-яких обмежень даного винаходу. У даному тексті, якщо окремо не зазначено, всі частини є ваговими частинами, температури наведено у градусах Цельсія. Вихідний селекоксибний матеріал, що використовувався у всіх наступних прикладах, був одержаний згідно з патентом США №5910597.

Препаративні приклади:

Приклад 1: Одержання DMA сольвату селекоксибу (співвідношення селекоксиб-DMA 1:1)

Спосіб А. У кругло донній колбі 4,84г селекоксибу поєднували з приблизно 125мл DMA. Розчинник вилучали під зниженим тиском та 60°C для індукції кристалізації. Суху тверду речовину збирали на фільтрі. В результаті одержали 5г 1:1 сольвату. Як визначено термогравітаційним аналізом при 10°C/хв, розклад починався при приблизно 100°C з максимумом при приблизно 148°C, і загальні вагові втрати становили 17%.

Спосіб В. У хімічному стакані об'ємом 1л 38,2г селекоксибу вводили в приблизно 1000мл DMA при перемішуванні. Утворений в результаті розчин переносили у хімічний стакан на 2л. Додавали приблизно 400мл води для кристалізації. Кристали вилучали фільтруванням. Вихід у мокрому стані становив 5,44г. Додаткову кристалізацію індукували додаванням до фільтрату води. Термогравіметричний аналіз при 10°C/хв виявив, що розклад починався приблизно при 100°C з максимумом приблизно при 150°C і з загальними ваговими втратами 18% розчинника.

Приклад 2: Одержання DMF сольвату селекоксибу (співвідношення селекоксиб-DMF 1:1)

У кристалізаторі приблизно 1г селекоксибу розчиняли в 50мл DMF. Кристалізатор, що покривали алюмінієвою фольгою, перфорованою невеликими отворами, поміщали у витяжну шафу, і вміст піддавали випарюванню до сухого стану. В результаті одержали приблизно 1,02г. Шляхом термогравіметричного аналізу при 10°C/хв виявили дві вагові втрати у процесі розкладу, що починались приблизно при 75 °C та продовжувались з другим максимумом приблизно при 156°C. Загальні вагові втрати становили 13,4%.

Робочі приклади:

Приклад 1: Загальні способи одержання Форми I селекоксибу

А. Одержання Форми I селекоксибу шляхом нагрівання сольвату селекоксибу:

Відкритий контейнер з сольватом селекоксибу нагрівали у печі при самій низькій температурі, при якій

спостерігали десольватацію. У короткому викладі, 0,3г селекоксибу-DMA нагрівали у печі приблизно при 100°C протягом приблизно 48год. Порошкова рентгенографія зразка, що утворився в результаті, дала характерні відображення, зумовлені Формою I селекоксибу, і також відображення, що відповідають селекоксибу-DMA; термогравіметрія виявила 9,6% вагових втрат з максимумом приблизно при 147°C, що вказує приблизно на 50% перетворення у Форму I.

В. Одержання Форми I селекоксибу шляхом випарювання:

Зразок селекоксибу високої чистоти кристалізували із етилацетат-гептанового розчинника шляхом випарювання.

Селекоксиб (16,03г) очищали способом препаративної рідинної хроматографії з використанням 15/85 (об'єм/об'єм) етилацетат/гептану та 150мм колонки (внутрішн. діам. 50,8мм) з 40-63мкм силікагелем. Фракції, що елюювались між 270мл та 900мл, збирали та поєднували. Розчинник вилучали при температурі приблизно 35°C під вакуумом для індукування кристалізації та випарювали до сухого стану. В результаті одержали 8,6г Форми I селекоксибу. Кристали були вільні від розчинника, як показав термогравіметричний аналіз, і мали рентгенограму, що відповідає Формі I, як показано на Фіг. 1а.

С. Одержання Форми I селекоксибу шляхом плавлення:

Загалом, селекоксиб поміщали у відкритий контейнер та плавили, потім охолоджували. Більш детально, хімічний стакан, що містив селекоксиб, нагрівали на нагрівальному елементі до 170°C, і селекоксиб піддавали повному плавленню. Потім розплавлений селекоксиб виливали на годинникове скло та охолоджували. Способом DSC при 0,5°C/хв розплав Форми I селекоксибу спостерігали приблизно при 163°C. Також спостерігали розплав Форми Ш та рекристалізацію у Форму II і розплав Форми II.

Приклад 2: Загальні способи одержання селекоксибу Форми II

А. Одержання Форми II селекоксибу шляхом нагрівання сольвату селекоксибу:

1. Використання DMA сольвату.

Загалом, відкритий контейнер з селекоксиб-DMA сольватом нагрівали у печі при температурі, близькій до максимальної температури, при якій спостерігалась десольватація. У короткому викладі, у печі при приблизно 130°C 0,3г селекоксибу-DMA нагрівали протягом приблизно 48год. У рентгенограмі утвореного зразка виявили характерні відображення, зумовлені Формою II селекоксибу, також відображення, що відповідають Формі Ш селекоксибу; шляхом DSC при 0,5°C/хв. було виявлено одну ендотерму плавлення з початком при 161,4°C та максимумом при 161,9°C; шляхом термогравіметрії не було виявлено вагових втрат при температурах нижче ніж 200°C. Порошкова рентгенограма даної суміші наведена на Фіг. 1б.

2. Використання DMF сольвату.

Загалом, відкритий контейнер з селекоксиб-DMF сольватом нагрівали у печі при температурі, близькій до максимальної температури, при якій спостерігалась десольватація. У короткому викладі, у печі при приблизно 130°C приблизно 0,2г селекоксибу-DMF нагрівали протягом ночі. В результаті рентгенограми в утвореному зразку виявили характерні відображення, зумовлені Формою II селекоксибу, також відображення, що відповідають Формі III селекоксибу; шляхом DSC при 0,5°C/хв було виявлено одну ендотерму плавлення з початком при 161,5°C та максимумом при 161,8°C, і невеликий ендотермічний перехід з максимумом при приблизно 163,8°C (Форма I); шляхом термогравіметрії не було виявлено вагових втрат при температурах нижче ніж 200°C.

В. Одержання Форми II селекоксибу із Форми III селекоксибу шляхом механічного перетворення.

Загалом, Форму III селекоксибу розмелювали у кульовому млині. Короткий опис: Форму III селекоксибу розмелювали при максимальній інтенсивності протягом 30с. Утворена в результаті тверда речовина являла собою суміш Форми III та Форми II, як визначено способом порошкової рентгенографії.

С. Одержання Форми II селекоксибу шляхом плавлення.

Селекоксиб плавили у тестовій пробірці при 170°C з використанням масляної бані. Тефлоновий шпатель занурювали у розплавлений селекоксиб, потім вилучали, зіскрібали з нього тверду речовину і збирали.

Суша тверда речовина являла собою суміш Форми II та Форми III, як було визначено способом порошкової рентгенографії. Шляхом DSC при 10°C/хв також було виявлено наявність Форми I.

Формула винаходу

1. Форма I кристалічна форма селекоксибу, якій відповідає:

а) порошкова рентгенограма з піками приблизно при 5,5, 5,7, 7,2 або 16,6° 2 θ ,

б) плавлення у межах приблизно від 160 °C до 164 °C, і

в) ІЧ-спектр з піком у межах приблизно від 3250 до 3260 см⁻¹.

2. Кристалічна форма за п. 1, яка відрізняється тим, що їй відповідає порошкова рентгенограма, по суті така, як наведена верхня крива на Фіг. 1а.

3. Кристалічна форма за п. 1, яка відрізняється тим, що їй відповідає межа плавлення приблизно у межах від 162 °C до 163 °C.

4. Кристалічна форма за п. 3, яка відрізняється тим, що має точку плавлення приблизно 162,8 °C.

5. Кристалічна форма за п. 3, яка відрізняється тим, що характеризується ендотермічним максимумом диференційної сканувальної калориметрії приблизно від 160,0 °C до 164,0 °C.

6. Кристалічна форма за п. 3, яка відрізняється тим, що характеризується ендотермічним максимумом приблизно при 163,3 °С.

7. Кристалічна форма за п. 6, яка відрізняється тим, що їй додатково відповідає плавлення у межах приблизно від 160 °С до 164 °С.

8. Кристалічна форма за п. 7, яка відрізняється тим, що має точку плавлення приблизно 162,8 °С.

9. Кристалічна форма за п. 1, яка відрізняється тим, що їй відповідає ІЧ-спектр з піком приблизно в 3256 см⁻¹.

10. Кристалічна форма за п. 1, яка відрізняється тим, що їй відповідає ІЧ-спектр з піком у межах приблизно від 3350 до 3360 см⁻¹.

11. Кристалічна форма за п. 10, яка відрізняється тим, що їй відповідає ІЧ-спектр з піком приблизно в 3356 см⁻¹.

12. Кристалічна форма за п.1, яка відрізняється тим, що їй відповідає ІЧ-спектр з піками приблизно в 3256 та 3356 см⁻¹, і яка має точку плавлення приблизно при 162,8 °С.

13. Кристалічна форма за п.1, яка відрізняється тим, що має фазову чистоту принаймні приблизно 5 % Форми І селекоксибу.

14. Кристалічна форма за п.1, яка відрізняється тим, що має фазову чистоту принаймні приблизно 10 % Форми І селекоксибу.

15. Кристалічна форма за п.1, яка відрізняється тим, що має фазову чистоту принаймні приблизно 25 % Форми І селекоксибу.

16. Кристалічна форма за п.1, яка відрізняється тим, що має фазову чистоту принаймні приблизно 50 % Форми І селекоксибу.

17. Кристалічна форма за п.1, яка відрізняється тим, що має фазову чистоту принаймні приблизно 75 % Форми І селекоксибу.

18. Кристалічна форма за п.1, яка відрізняється тим, що має фазову чистоту принаймні приблизно 90 % Форми І селекоксибу.

19. Кристалічна форма за п.1, яка відрізняється тим, що має по суті фазову чистоту Форми І селекоксибу.

20. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість кристалічної форми за будь-яким із пп. 1-19 та принаймні один фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або розріджувач.

21. Композиція за п. 20, яка відрізняється тим, що містить принаймні 2 % Форми І селекоксибу.

22. Композиція за п. 20, яка відрізняється тим, що містить принаймні 10 % Форми І селекоксибу.

23. Композиція за п. 20, яка відрізняється тим, що містить принаймні 50 % Форми І селекоксибу.

24. Композиція за п. 20, яка відрізняється тим, що містить принаймні 98 % Форми І селекоксибу.

25. Композиція за п. 20, яка відрізняється тим, що являє собою, головним чином, Форму І селекоксибу.

26. Спосіб одержання кристалічної форми селекоксибу за будь-яким з пп. 1-19, що включає нагрівання сольвату селекоксибу при температурі приблизно від 85 °С до 120 °С з одержанням Форми І селекоксибу.

27. Спосіб за п. 26, який відрізняється тим, що сольват нагрівають до температури приблизно від 90 °С до 110 °С.

28. Спосіб за п. 26, який відрізняється тим, що сольват нагрівають до температури приблизно 100 °С.

29. Спосіб за п. 26, який відрізняється тим, що сольват нагрівають більше ніж 1 хв.

30. Спосіб за п. 26, який відрізняється тим, що сольват нагрівають більше ніж 5 хв.

31. Спосіб за п. 26, який відрізняється тим, що сольват нагрівають більше ніж 60 хв.

32. Спосіб за п. 26, який відрізняється тим, що даний сольват нагрівається більше ніж 2 год.

33. Спосіб за п. 26, який відрізняється тим, що сольват нагрівають приблизно 4 год або більше.

34. Спосіб за будь-яким із пп. 26-33, який відрізняється тим, що нагрівання здійснюють під тиском нижчим ніж атмосферний.

35. Спосіб за п. 34, який відрізняється тим, що сольват селекоксибу містить селекоксиб та амідний розчинник.

36. Спосіб за п. 35, який відрізняється тим, що даний амідний розчинник вибраний із групи, що включає N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідинон, 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон та 1,1,3,3-тетраметил сечовину.

37. Спосіб за п. 36, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою N,N-диметилформамід.

38. Спосіб за п. 36, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою N,N-диметилацетамід.

39. Спосіб за п. 36, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою 1-метил-2-піролідинон.

40. Спосіб за п. 36, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон.

41. Спосіб за п. 36, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою 1,1,3,3-тетраметил сечовину.

42. Спосіб за п. 36, який відрізняється тим, що сольват селекоксибу одержують змішуванням селекоксибу з амідним розчинником, вибраним зі групи, що включає N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідинон, 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон та 1,1,3,3-тетраметил сечовину.

43. Спосіб за п. 42, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою N,N-диметилформамід.

44. Спосіб за п. 42, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою N,N-диметилацетамід.

45. Спосіб за п. 42, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою 1-метил-2-піролідинон.

46. Спосіб за п. 42, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон.

47. Спосіб за п. 42, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою 1,1,3,3-тетраметил сечовину.

48. Спосіб одержання Форми І селекоксибу за будь-яким з пп. 1-19, що включає випаровування розчинника із розчину селекоксибу, з одержанням Форми І селекоксибу.

49. Спосіб за п. 48, який відрізняється тим, що розчинник вибраний із групи, яка включає простий ефір та вуглеводень.

50. Спосіб за п. 48, який відрізняється тим, що розчинник включає простий ефір та вуглеводень.

51. Спосіб за п. 50, який відрізняється тим, що розчинник включає етилацетат та гептан.

52. Спосіб за п. 51, який відрізняється тим, що етилацетат та гептан знаходяться в співвідношенні приблизно 15:85.

53. Спосіб за п. 48, який відрізняється тим, що випарювання здійснюють під тиском нижчим ніж атмосферний.

54. Спосіб за п. 48, який відрізняється тим, що випарювання здійснюють при температурі приблизно 35 °С.

55. Форма ІІ кристалічна форма селекоксибу, якій відповідає порошкова рентгенограма з піками приблизно 10,3, 13,8, або 17,7° 2 θ .

56. Кристалічна форма за п. 55, яка відрізняється тим, що їй відповідає порошкова рентгенограма, по суті така, як наведена на Фіг.1а.

57. Кристалічна форма за п. 55, яка відрізняється тим, що їй відповідає межа плавлення приблизно від 159 °С до 164 °С.

58. Кристалічна форма за п. 55, яка відрізняється тим, що їй відповідає межа плавлення приблизно від 161 °С до 163 °С.

59. Кристалічна форма за п. 58, яка відрізняється тим, що має точку плавлення приблизно 161,5 °С.

60. Кристалічна форма за п. 58, яка відрізняється тим, що характеризується ендотермічним максимумом диференційної сканувальної калориметрії приблизно від 160,0 °С до 164,0 °С.

61. Кристалічна форма за п. 58, яка відрізняється тим, що характеризується ендотермічним максимумом диференційної сканувальної калориметрії приблизно при 162,0 °С.

62. Кристалічна форма за п. 61, яка відрізняється тим, що їй додатково відповідає межа плавлення приблизно від 160 °С до 163 °С.

63. Кристалічна форма за п. 62, яка відрізняється тим, що має точку плавлення приблизно 161,5 °С.

64. Кристалічна форма за п. 55, яка відрізняється тим, що має фазову чистоту принаймні приблизно 5 % Форми ІІ селекоксибу.

65. Кристалічна форма за п. 55, яка відрізняється тим, що має фазову чистоту принаймні приблизно 10 % Форми ІІ селекоксибу.

66. Кристалічна форма за п. 55, яка відрізняється тим, що має фазову чистоту принаймні приблизно 25 % Форми ІІ селекоксибу.

67. Кристалічна форма за п. 55, яка відрізняється тим, що має фазову чистоту принаймні приблизно 50 % Форми ІІ селекоксибу.

68. Кристалічна форма за п. 55, яка відрізняється тим, що має фазову чистоту принаймні приблизно 75 % Форми ІІ селекоксибу.

69. Кристалічна форма за п. 55, яка відрізняється тим, що має фазову чистоту принаймні приблизно 90 % Форми ІІ селекоксибу.

70. Кристалічна форма за п. 55, яка відрізняється тим, що має по суті фазову чистоту Форми ІІ селекоксибу.

71. Фармацевтична композиція, що включає в себе терапевтично ефективну кількість кристалічної форми за будь-яким із пп. 55-70 та принаймні один фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або розріджувач.

72. Композиція за п. 71, яка відрізняється тим, що містить принаймні 2 % Форми ІІ селекоксибу.

73. Композиція за п. 71, яка відрізняється тим, що містить принаймні 10 % Форми ІІ селекоксибу.

74. Композиція за п. 71, яка відрізняється тим, що містить принаймні 50 % Форми ІІ селекоксибу.

75. Композиція за п. 71, яка відрізняється тим, що містить принаймні 98 % Форми ІІ селекоксибу.

76. Композиція за п. 71, яка відрізняється тим, що являє собою, головним чином, Форму ІІ селекоксибу.

77. Спосіб одержання кристалічної форми селекоксибу за будь-яким з пп. 55-70, що включає нагрівання сольвату селекоксибу при температурі приблизно від 120 °С до 140 °С з одержанням Форми ІІ селекоксибу.

78. Спосіб за п. 77, який відрізняється тим, що сольват нагрівають до температури приблизно від 125 °С до 135 °С.

79. Спосіб за п. 77, який відрізняється тим, що сольват нагрівають до температури приблизно 130 °С.

80. Спосіб за п. 77, який відрізняється тим, що сольват нагрівають протягом більше ніж 1 хв.

81. Спосіб за п. 77, який відрізняється тим, що сольват нагрівають протягом більше ніж 5 хв.

82. Спосіб за п. 77, який відрізняється тим, що сольват нагрівають протягом більше ніж 60 хв.

83. Спосіб за п. 77, який відрізняється тим, що сольват нагрівають протягом більше ніж 2 год.

84. Спосіб за п. 77, який відрізняється тим, що сольват нагрівають протягом приблизно 4 год або більше.

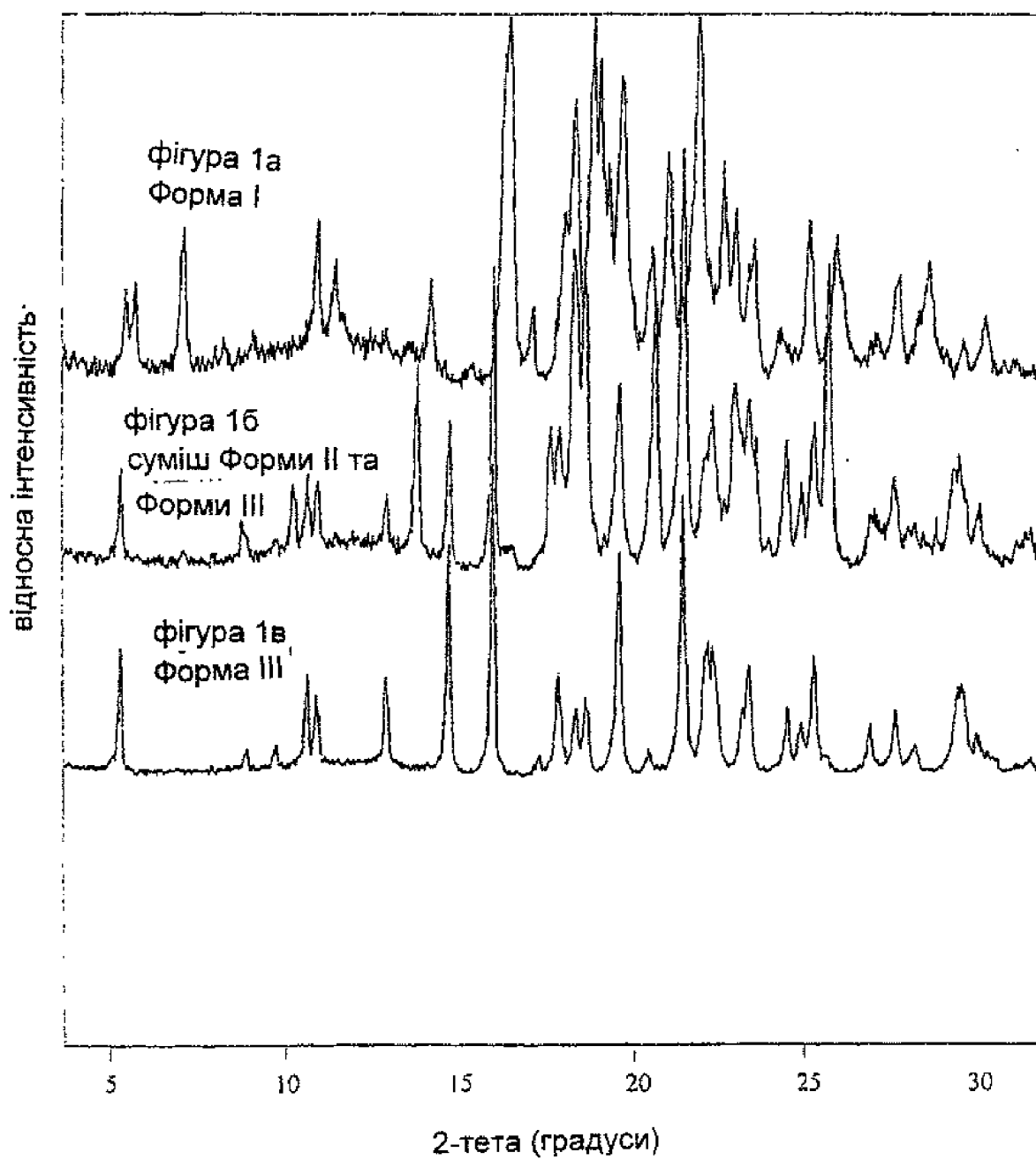
85. Спосіб за будь-яким із пп. 77-84, який відрізняється тим, що нагрівання здійснюють під тиском нижчим ніж атмосферний.

86. Спосіб за п. 77, який відрізняється тим, що сольват селекоксибу містить селекоксиб та амідний розчинник.

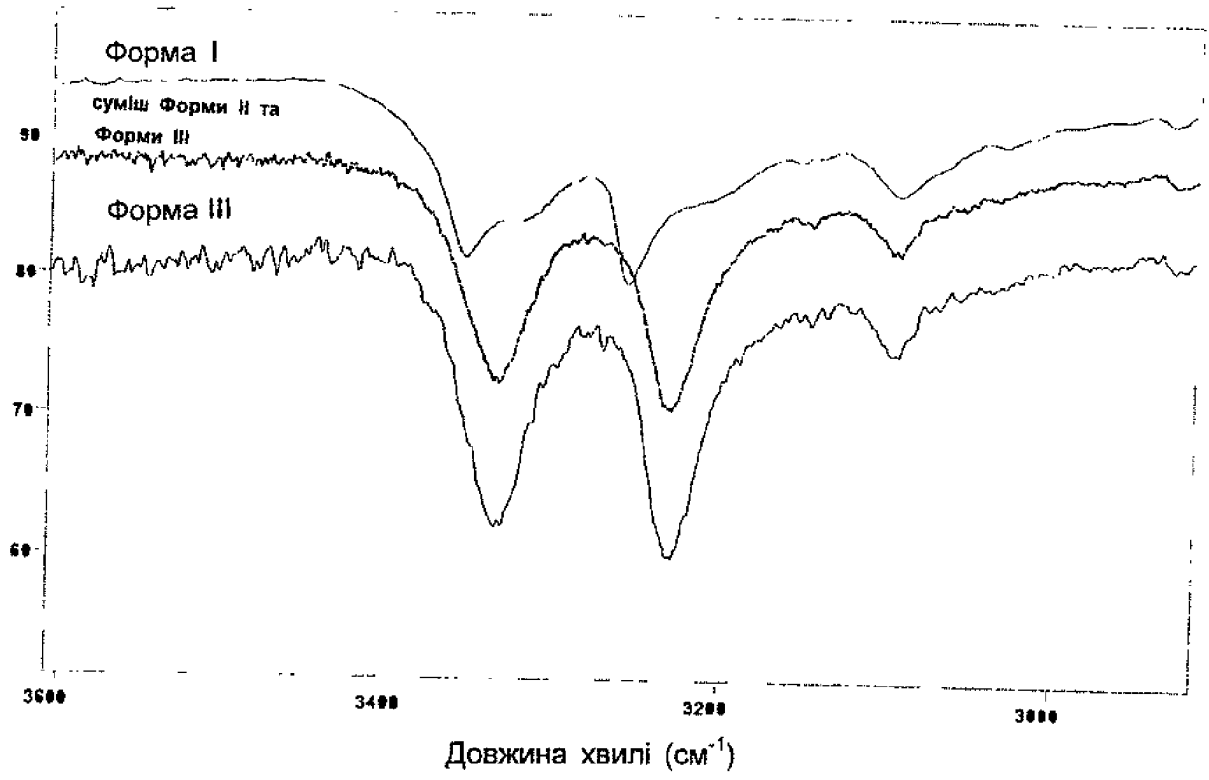
87. Спосіб за п. 86, який відрізняється тим, що амідний розчинник вибраний із групи, яка включає N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідінон, 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон та 1,1,3,3-тетраметил сечовину.

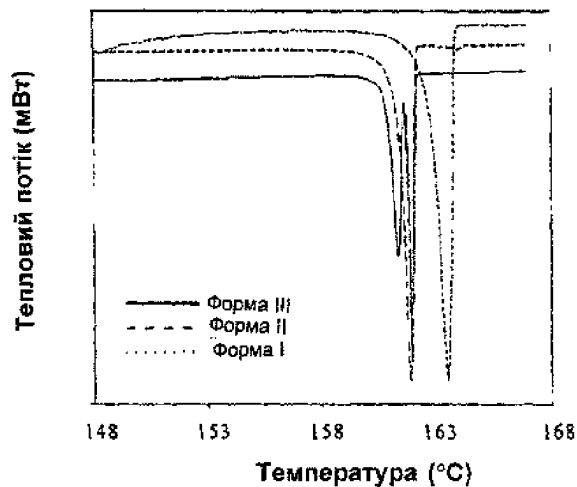
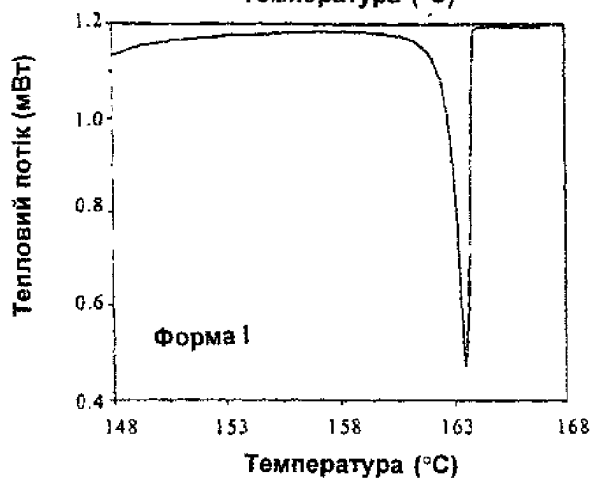
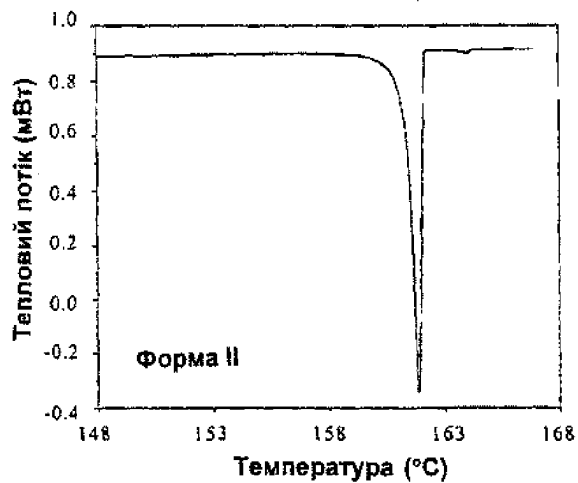
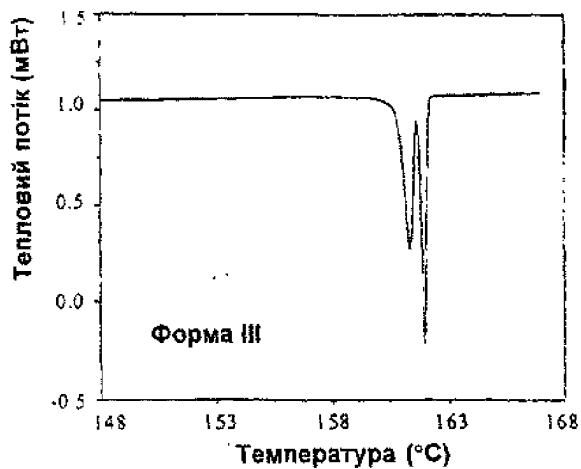
88. Спосіб за п. 87, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою N,N-диметилформамід.
89. Спосіб за п. 87, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою N,N-диметилацетамід.
90. Спосіб за п. 87, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою 1-метил-2-піролідінон.
- 5 91. Спосіб за п. 87, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон.
92. Спосіб за п. 87, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою 1,1,3,3-тетраметил сечовину.
93. Спосіб за п. 86, який відрізняється тим, що сольват селекоксибу одержують за допомогою способу, що включає змішування селекоксибу з амідним розчинником, вибраним із групи, що включає N,N-диметилформамід, 10 N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідінон, 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон та 1,1,3,3-тетраметил сечовину.
94. Спосіб за п. 93, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою N,N-диметилформамід.
95. Спосіб за п. 93, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою N,N-диметилацетамід.
96. Спосіб за п. 93, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою 1-метил-2-піролідінон.
- 15 97. Спосіб за п. 93, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон.
98. Спосіб за п. 93, який відрізняється тим, що амідний розчинник являє собою 1,1,3,3-тетраметил сечовину.
99. Спосіб одержання Форми II селекоксибу за будь-яким з пп. 55-70, що включає розмелювання або дроблення Форми III селекоксибу з одержанням Форми II селекоксибу.
- 20 100. Спосіб за п. 99, який відрізняється тим, що включає розмелювання Форми III селекоксибу.
101. Спосіб за п. 100, який відрізняється тим, що розмелювання є мокрим розмелюванням.
102. Спосіб за п. 100, який відрізняється тим, що розмелювання є кульковим розмелюванням.
103. Спосіб за п. 99, який відрізняється тим, що включає дроблення Форми III селекоксибу.
104. Спосіб за п. 103, який відрізняється тим, що дроблення здійснюють шляхом струшування.
- 25 105. Спосіб одержання Форми II селекоксибу за будь-яким з пп. 55-70, що включає плавлення Форми I селекоксибу та охолодження розплаву з одержанням Форми II селекоксибу.
106. Спосіб одержання Форми II селекоксибу за будь-яким з пп. 55-70, що включає плавлення Форми III селекоксибу та охолодження розплаву з одержанням Форми II селекоксибу.

Фіг. 1



Фіг.2





Фіг.3

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 1, 15.01.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.