

5

10

15

Заявка № 200301004

Заявитель Фармасиа Корпорейшн, US

ВОССТАНАВЛИВАЕМАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО
ВВЕДЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИНГИБИТОР СОХ-2 (ЦИКЛООКСИГЕНАЗА-
2)

20

Область техники, к которой относится изобретение

25

Настоящее изобретение относится к водорастворимым лекарственным средствам, обладающим способностью избирательно ингибировать циклооксигеназу-2 (СОХ-2), и их солям и пролекарствам, в частности, к парекоксибу, например, в форме его натриевой соли (парекоксиб натрия). Парекоксиб представляет собой водорастворимое пролекарство лекарственного средства валдекоксиб, обладающего способностью избирательно ингибировать СОХ-2. Более конкретно изобретение относится к композициям, которые можно вводить парентеральным путем, например, путем инъекции, содержащим лекарственные средства, обладающие способностью избирательно ингибировать СОХ-2, их соли и пролекарства. Еще более конкретно изобретение относится к композициям, которые приготавливают в виде порошков, предназначенных для восстановления в

30

водном носителе перед парентеральным введением. Изобретение относится также к способам получения таких восстанавливаемых композиций, терапевтическим методам, основанным на применении таких композиций и к применению таких композиций для приготовления лекарственных средств.

5 Предпосылки создания изобретения

Предполагается, что ингибирование ферментов циклооксигеназ (СОХ) является одним из основных механизмов, посредством которого нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВС) оказывают характерные для них противовоспалительные, антипиретические и
10 анальгезирующие действия путем ингибирования синтеза простагландина. Традиционные НСПВС, такие как кеторолак, диклофенак, напроксен и их соли, применяемые в терапевтических дозах, ингибируют как конститутивно экспрессируемую СОХ-1, так и связанную с воспалением или индуцируемую
15 воспалением СОХ-2 изоформы циклооксигеназы. Ингибирование СОХ-1, продуцирующей простагландины, необходимые для нормальной клеточной функции, по видимому, обуславливает определенные побочные действия, связанные с применением традиционных НСПВС. В отличие от этого избирательное ингибирование СОХ-2, не сопровождающееся существенным
20 ингибированием СОХ-1, приводит к противовоспалительному, антипиретическому, анальгезирующему и другим благоприятным терапевтическим действиям, при этом побочные действия минимальны или отсутствуют. Таким образом, наиболее важным достижением в данной области является создание лекарственных средств, обладающих
25 способностью избирательно ингибировать СОХ-2, таких как целекоксиб и рофекоксиб, которые впервые поступили в продажу в 1999 г. Эти лекарственные средства выпускают в различных предназначенных для перорального введения дозируемых формах.

Для широкого спектра лекарственных средств в определенных ситуациях парентеральные пути введения, включая подкожную, внутримышечную и
30 внутривенную инъекции, обладают многочисленными преимуществами по сравнению с пероральным введением. Например, при парентеральном введении лекарственного средства, как правило, терапевтически эффективная концентрация лекарственного средства в сыворотке крови достигается за более короткий промежуток времени, чем при пероральном введении. Это

особенно характерно для внутривенной инъекции, когда лекарственное средство вводят непосредственно в кровоток. Парентеральное введение позволяет обеспечивать также более предсказуемые концентрации лекарственного средства в сыворотке крови, поскольку отсутствуют потери в 5 желудочно-кишечном тракте, обусловленные метаболизмом, связыванием с пищей и другими факторами. По этим причинам при парентеральном введении часто можно уменьшать дозы. Как правило, парентеральное введение является предпочтительным методом введения лекарственного средства в экстренных ситуациях, его применяют также при лечении 10 пациентов, которые отказываются от лечения, находятся в бессознательном состоянии или по иным причинам неспособны или не желают принимать лекарственное средство пероральным путем.

Сравнительно небольшое количество видов НСПВС поступает в продажу в форме, пригодной для инъекций. Для парентерального введения можно 15 применять не обладающие избирательным действием НСПВС, такие как трометаминная соль кеторолака, которые являются эффективными анальгетиками, однако при этом возникают побочные действия, типичные для таких не обладающих избирательным действием НСПВС. Эти побочные действия включают образование язв в верхнем отделе желудочно-кишечного 20 тракта и кровотечение, прежде всего у пожилых пациентов; пониженную почечную функцию, что может приводить к задержке жидкости и обострению гипертензии; и ингибирование функции тромбоцитов, что потенциально создает предрасположенность пациента к повышенному кровотечению, например, при проведении хирургической операции. Такие побочные 25 действия существенно ограничивают применение парентеральных композиций не обладающих избирательным действием НСПВС.

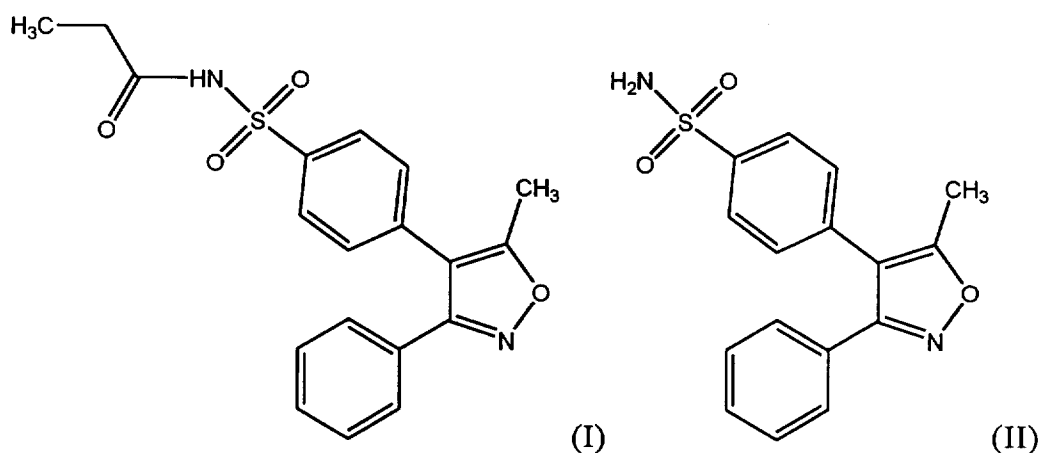
Таким образом, дальнейший существенный прогресс в рассматриваемой области может быть достигнут путем разработки композиции лекарственного средства, обладающего избирательной ингибирующей активностью в 30 отношении СОХ-2, которую можно вводить парентеральным путем.

Известен метод получения композиций для парентерального введения с помощью лиофилизации (сушка вымораживанием) водного раствора терапевтического агента (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, изд-во Mack Publishing, 19-е изд. (1995), сс. 1544-1546. Согласно

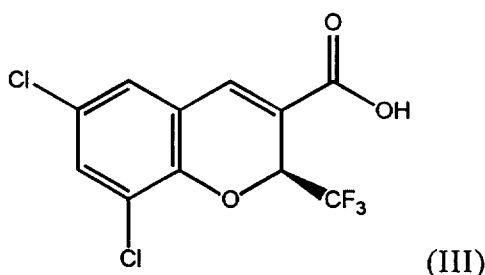
Remington, к терапевтическому агенту часто добавляют эксципиенты для увеличения количества твердых частиц, так чтобы образовавшийся порошок было легче видеть, когда количество терапевтического агента очень мало.

“Считается идеальным, если «пробка» из высушенного продукта занимает практически такой же объем, что и исходный раствор. Для достижения этого содержание твердых частиц в исходном продукте должно составлять приблизительно от 5 до 25%. В качестве субстанций, наиболее пригодных для этой цели, которые, как правило, применяют в виде комбинации, используют фосфаты натрия и калия, лимонную кислоту, винную кислоту, желатин и углеводы, такие как декстроза, маннит и декстран” (Remington, в упомянутом месте).

Парекоксиб, описанный в US 5932598 на имя Talley и др., является представителем класса водорастворимых пролекарств лекарственных средств, обладающих способностью избирательно ингибировать СОХ-2. После введения пациенту парекоксиб быстро превращается в практически нерастворимое в воде лекарственное средство валдекоксиб, обладающее способностью избирательно ингибировать СОХ-2. Парекоксиб превращается также в валдекоксиб под действием воды, например, после растворения в воде. Высокая растворимость парекоксиба в воде, прежде всего солей парекоксиба, таких как натриевая соль, по сравнению с обладающими наибольшей способностью избирательно ингибировать СОХ-2 лекарственными средствами, такими как целекоксиб и валдекоксиб, представляет интерес с точки зрения разработки содержащих парекоксиб композиций для парентерального применения. Парекоксиб, имеющий приведенную ниже структурную формулу (I), сам по себе обладает слабой ингибирующей активностью *in vitro* в отношении как СОХ-1, так и СОХ-2, в то время как валдекоксиб (II) обладает сильной ингибирующей активностью в отношении СОХ-2, но слабой ингибирующей активностью в отношении СОХ-1.



Известны другие растворимые в воде лекарственные средства, обладающие способностью избирательно ингибировать COX-2. Например, в патенте US 6034256 на имя Carter и др. описан ряд растворимых в воде бензопиранов, которые, как указано, можно применять в качестве лекарственных средств, обладающих способностью избирательно ингибировать COX-2, который включает (S)-6,8-дихлор-2-(трифторметил)-2H-1-бензопиран-3-карбоновую кислоту (III) и ее соли.



Хотя в целом указывается, что эти и другие обладающие способностью избирательно ингибировать COX-2 лекарственные средства и пролекарства можно применять путем парентерального введения, до сих пор не описана фармацевтически приемлемая композиция, содержащая такие лекарственные средства или пролекарства, которую можно вводить путем инъекции. Из приведенного ниже описания будет очевидно, что при попытке создать такую композицию, например, содержащую парекоксиб, специалист в данной области сталкивается с многочисленными проблемами. Настоящее изобретение позволяет решить эти проблемы.

Краткое изложение сущности изобретения

Одним из вариантов осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция в форме порошка, которая содержит (а) по меньшей мере один водорастворимый терапевтический агент, выбранный из

ряда, включающего обладающие способностью избирательно ингибировать СОХ-2 лекарственные средства и их пролекарства и соли, в терапевтически эффективном суммарном количестве, составляющем от приблизительно 30 до приблизительно 90 мас.%, (б) приемлемый для парентерального введения забуферивающий агент в количестве от приблизительно 5 до приблизительно 60 мас.% и необязательно (в) другие приемлемые для парентерального введения эксципиенты, общее количество которых не превышает приблизительно 10% в пересчете на массу композиции. Композицию можно восстанавливать в пригодном для парентерального введения жидком растворителе, предпочтительно в содержащей воду жидкости, для получения раствора, пригодного для инъекции.

Описанную выше композицию можно получать способом, предусматривающим стадию лиофилизации водного раствора, содержащего терапевтический агент, забуферивающий агент и необязательно другие эксципиенты с получением легко восстанавливаемого порошка; этот способ представляет собой еще один вариант осуществления настоящего изобретения.

Еще один вариант осуществления изобретения относится к пригодному для инъекции раствору, который получают путем восстановления композиции.

Следующий вариант осуществления изобретения относится к готовому продукту, представляющему собой герметически закупоренный пузырек, содержащий в стерильных условиях стандартную дозу композиции.

Еще один вариант осуществления изобретения относится к способу лечения или предупреждения опосредуемого СОХ-2 заболевания или нарушения у пациента, который заключается в том, что (а) восстанавливают стандартную дозу композиции в физиологически приемлемом объеме пригодного для парентерального введения жидкого растворителя, получая раствор, пригодный для инъекции, и (б) раствор вводят путем парентеральной инъекции пациенту.

Во всех перечисленных выше вариантах осуществления наиболее предпочтительным терапевтическим агентом является водорастворимая соль парекоксиба. При создании изобретения неожиданно было установлено, что парекоксиб при парентеральном введении в результате превращения в

валдекоксиб оказывает практически такое же противовоспалительное и
аналгезирующее действие, что и сам валдекоксиб при введении в такой же
дозе. Таким образом, еще одним вариантом осуществления изобретения
является способ лечения или предупреждения опосредуемого СОХ-2
заболевания или нарушения у пациента, заключающийся в том, что пациенту
парентерально вводят парекоксиб или его соль в дозе, причем доза
парекоксиба в молярном соотношении равна терапевтически эффективной
дозе валдекоксиба.

Следующим вариантом осуществления изобретения является готовый
продукт, который представляет собой герметически закупоренный пузырек,
содержащий стерильную композицию, которую можно вводить
парентеральным путем, содержащую парекоксиб или его соль, где доза
парекоксиба равна терапевтически эффективной дозе валдекоксиба.

Краткое описание чертежей

На прилагаемом к описанию чертеже представлены результаты
описанного в примере 3 исследования фармакокинетических характеристик
на человеке, иллюстрирующие средние концентрации валдекоксиба в плазме
крови в течение периода времени 0-72 ч после (а) внутривенной (i.v.)
инъекции 20 мг парекоксиба в виде болюса объемом 1 мл и (б) перорального
введения 20 мг валдекоксиба в составе таблетки с быстрым высвобождением.

Подробное описание изобретения

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит в
качестве терапевтического агента:

(а) водорастворимое лекарственное средство, обладающее способностью
избирательно ингибировать СОХ-2,

(б) водорастворимую соль лекарственное средство, обладающего
способностью избирательно ингибировать СОХ-2, независимо от того,
является ли лекарственное средство само по себе водорастворимым или нет,

(в) водорастворимое пролекарство лекарственного средства,
обладающего способностью избирательно ингибировать СОХ-2, независимо
от того, является ли лекарственное средство само по себе водорастворимым
или нет, или

(г) водорастворимую соль пролекарства лекарственного средства, обладающего способностью избирательно ингибировать СОХ-2, независимо от того, является ли пролекарство само по себе водорастворимым или нет.

5 В композиции может присутствовать более одного терапевтического агента, но, как правило, предпочтительно включать в композицию только одно лекарственное средство, обладающее способностью избирательно ингибировать СОХ-2, или его пролекарство или соль. Композиция, содержащая пролекарство лекарственного средства, обладающего способностью избирательно ингибировать СОХ-2, или соль такого
10 лекарственного средства или пролекарства, может содержать небольшие количества самого лекарственного средства, например, в том случае, если пролекарство или соль легко превращаются в лекарственное средство при производстве, хранении, обращении с ним или его применении.

15 Понятие «водорастворимый» применительно к терапевтическому агенту означает, что агент в терапевтически эффективном для пациента количестве растворим в воде при 20-25°C и при приемлемом для парентерального введения значении рН, при этом объем воды должен быть меньше максимального объема, приемлемого для парентерального введения стандартной дозы пациенту. Предпочтительные терапевтические агенты
20 имеют растворимость в воде при 20°C и рН 7,4 более приблизительно 0,1 мг/мл. Более предпочтительные терапевтические агенты имеют растворимость в воде при 20°C и рН 7,4 более приблизительно 0,5 мг/мл.

25 Лекарственное средство, обладающее способностью избирательно ингибировать СОХ-2, применяемые согласно изобретению, или лекарственное средство, в которое применяемые согласно настоящему изобретению соль или пролекарство превращаются *in vivo*, оказывают избирательное ингибирующее действие в отношении СОХ-2, по сравнению с действием в отношении СОХ-1, характеризующееся коэффициентом избирательности по меньшей мере 50, предпочтительно по меньшей мере 100.
30 Такие лекарственные средства включают (но не ограничиваясь ими) соединения, описанные в перечисленных ниже патентах и публикациях, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки.

Патент US 5344991 на имя Reitz и Li,

Патент US 5380738 на имя Norman и др.,

Патент US 5393790 на имя Reitz и др.,
Патент US 5401765 на имя Lee,
Патент US 5418254 на имя Huang и Reitz,
Патент US 5420343 на имя Koszyk и Weier,
5 Патент US 5434178 на имя Talley и Rogier,
Патент US 5436265 на имя Black и др.,
Патент US 5466823 на имя Talley и др.,
Патент US 5474995 на имя Ducharme и др.,
Патент US 5475018 на имя Lee и Bertenshaw,
10 Патент US 5486534 на имя Lee и др.,
Патент US 5510368 на имя Lau и др.,
Патент US 5521213 на имя Prasit и др.,
Патент US 5536752 на имя Ducharme и др.,
Патент US 5543297 на имя Cromlish и др.,
15 Патент US 5547975 на имя Talley и др.,
Патент US 5550142 на имя Ducharme и др.,
Патент US 5552422 на имя Gauthier и др.,
Патент US 5585504 на имя Desmond и др.,
Патент US 5593992 на имя Adams и др.,
20 Патент US 5596008 на имя Lee.
Патент US 5604253 на имя Lau и др.,
Патент US 5604260 на имя Guay и Li.
Патент US 5616458 на имя Lipsky и др.,
Патент US 5616601 на имя Khanna и др.,
25 Патент US 5620999 на имя Weier и др.,
Патент US 5633272 на имя Talley и др.,
Патент US 5639780 на имя Lau и др.,
Патент US 5643933 на имя Talley и др.,
Патент US 5658903 на имя Adams и др.,
30 Патент US 5668161 на имя Talley и др.,
Патент US 5670510 на имя Huang & Reitz,
Патент US 5677318 на имя Lau,
Патент US 5681842 на имя Dellaria и Gane,
Патент US 5686460 на имя Nicolai и др.,

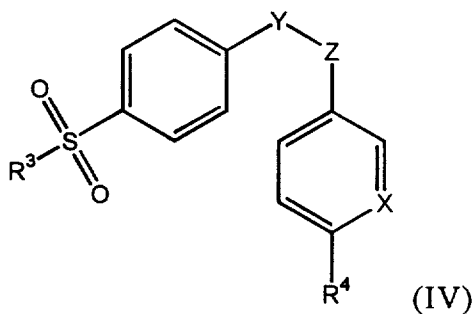
- Патент US 5686470 на имя Weier *и др.*,
Патент US 5696143 на имя Talley *и др.*,
Патент US 5710140 на имя Ducharme *и др.*,
Патент US 5716955 на имя Adams *и др.*,
5 Патент US 5723485 на имя Güngör и Teulon,
Патент US 5739166 на имя Reitz *и др.*,
Патент US 5741798 на имя на имя Lazer *и др.*,
Патент US 5756499 на имя Adams *и др.*,
Патент US 5756529 на имя Isakson и Talley,
10 Патент US 5776967 на имя Kreft *и др.*,
Патент US 5783597 на имя Beers и Wachter,
Патент US 5789413 на имя Black *и др.*,
Патент US 5807873 на имя Nicolaï и Teulon,
Патент US 5817700 на имя Dube *и др.*,
15 Патент US 5830911 на имя Failli *и др.*,
Патент US 5849943 на имя Atkinson и Wang,
Патент US 5859036 на имя Sartori *и др.*,
Патент US 5861419 на имя Dube *и др.*,
Патент US 5866596 на имя Sartori и Teulon,
20 Патент US 5869524 на имя Failli,
Патент US 5869660 на имя Adams *и др.*,
Патент US 5883267 на имя Rossen *и др.*,
Патент US 5892053 на имя Zhi *и др.*,
Патент US 5922742 на имя Black *и др.*,
25 Патент US 5929076 на имя Adams и Garigipati,
Прочитированный выше патент US 593298,
Патент US 5935990 на имя Khanna *и др.*,
Патент US 5945539 на имя Haruta *и др.*,
Патент US 5958978 на имя Yamazaki *и др.*,
30 Патент US 5968958 на имя Guay *и др.*,
Патент US 5972950 на имя Nicolaï и Teulon,
Патент US 5973191 на имя Marnett и Kalgutkar,
Патент US 5981576 на имя Belley *и др.*,
Патент US 5994381 на имя Haruta *и др.*,

- Патент US 6002014 на имя Haruta *и др.*,
Патент US 6004960 на имя Li *и др.*,
Патент US 6005000 на имя Hopper *и др.*,
Патент US 6020343 на имя Belley *и др.*,
5 Патент US 6020347 на имя DeLaszlo и Hagmann,
Прочитированный выше патент US 6034256,
Патент US 6040319 на имя Corley *и др.*,
Патент US 6040450 на имя Davies *и др.*,
Патент US 6046208 на имя Adams *и др.*,
10 Патент US 6046217 на имя Friesen *и др.*,
Патент US 6057319 на имя Black *и др.*,
Патент US 6063804 на имя De Nanteuil *и др.*,
Патент US 6063807 на имя Chabrier de Lassauniere и Broquet,
Патент US 6071954 на имя LeBlanc *и др.*,
15 Патент US 6077868 на имя Cook *и др.*,
Патент US 6077869 на имя Sui и Wachter,
Патент US 6083969 на имя Ferro *и др.*,
Патент US 6096753 на имя Spohr *и др.*,
Патент US 6133292 на имя Wang *и др.*,
20 Международная заявка на патент WO 94/15932,
Международная заявка на патент WO 96/19469,
Международная заявка на патент WO 96/26921,
Международная заявка на патент WO 96/31509,
Международная заявка на патент WO 96/36623,
25 Международная заявка на патент WO 96/38418,
Международная заявка на патент WO 97/03953,
Международная заявка на патент WO 97/10840,
Международная заявка на патент WO 97/13755,
Международная заявка на патент WO 97/13767,
30 Международная заявка на патент WO 97/25048,
Международная заявка на патент WO 97/30030,
Международная заявка на патент WO 97/34882,
Международная заявка на патент WO 97/46524,
Международная заявка на патент WO 98/04527,

Международная заявка на патент WO 98/06708,
Международная заявка на патент WO 98/07425,
Международная заявка на патент WO 98/17292,
Международная заявка на патент WO 98/21195,
5 Международная заявка на патент WO 98/22457,
Международная заявка на патент WO 98/32732,
Международная заявка на патент WO 98/41516,
Международная заявка на патент WO 98/43966,
Международная заявка на патент WO 98/45294,
10 Международная заявка на патент WO 98/47871,
Международная заявка на патент WO 99/01130,
Международная заявка на патент WO 99/01131,
Международная заявка на патент WO 99/01452,
Международная заявка на патент WO 99/01455,
15 Международная заявка на патент WO 99/10331,
Международная заявка на патент WO 99/10332,
Международная заявка на патент WO 99/11605,
Международная заявка на патент WO 99/12930,
Международная заявка на патент WO 99/14195,
20 Международная заявка на патент WO 99/14205,
Международная заявка на патент WO 99/15505,
Международная заявка на патент WO 99/23087,
Международная заявка на патент WO 99/24404,
Международная заявка на патент WO 99/25695,
25 Международная заявка на патент WO 99/35130,
Международная заявка на патент WO 99/61016,
Международная заявка на патент WO 99/61436,
Международная заявка на патент WO 99/62884,
Международная заявка на патент WO 99/64415,
30 Международная заявка на патент WO 00/01380,
Международная заявка на патент WO 00/08024,
Международная заявка на патент WO 00/10993,
Международная заявка на патент WO 00/13684,
Международная заявка на патент WO 00/18741,

Международная заявка на патент WO 00/18753,
Международная заявка на патент WO 00/23426,
Международная заявка на патент WO 00/24719,
Международная заявка на патент WO 00/26216,
5 Международная заявка на патент WO 00/31072,
Международная заявка на патент WO 00/40087,
Международная заявка на патент WO 00/56348,
Заявка на европейский патент 0799823,
Заявка на европейский патент 0846689,
10 Заявка на европейский патент 0863134,
Заявка на европейский патент 0985666.

Предпочтительным лекарственным средством для применения согласно изобретению, обладающим способностью избирательно ингибировать COX-2, или лекарственным средством, в которое *in vivo* превращаются применяемые
15 согласно изобретению его соль или пролекарство, является соединение формулы (IV)



где :

20 A обозначает заместитель, выбранный из ряда, включающего частично ненасыщенный или ненасыщенный гетероцикл и частично ненасыщенные или ненасыщенные карбоциклические кольца, предпочтительно гетероциклическую группу выбранную из ряда, включающего пиразолил, фуранонил, изоксазолил, пиридинил,
25 циклопентенонил и пиридазинонил,

X обозначает O, S или CH₂,

n обозначает 0 или 1,

R^1 обозначает по меньшей мере один заместитель, выбранный из ряда, включающего гетероцикл, циклоалкил, циклоалкенил и арил, и он необязательно замещен в пригодном для замещения положении одним или несколькими радикалами, выбранными из ряда, включающего алкил, галоалкил, циано, карбоксил, алкоксикарбонил, гидроксил, гидроксипалкил, галоалкокси, амино, алкиламино, ариламино, нитро, алкоксипалкил, алкилсульфинил, галоген, алкокси и алкилтио,

R^2 обозначает метил, амино или аминикарбонилалкил,

R^3 обозначает один или несколько радикалов, выбранных из ряда,

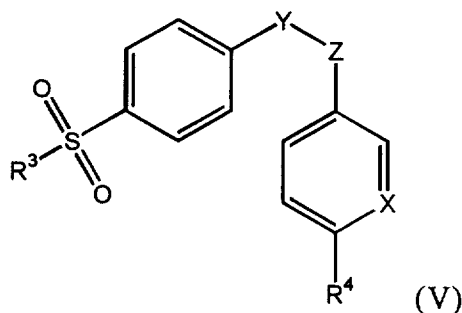
включающего гидридо, галоген, алкил, алкенил, алкинил, оксо, циано, карбоксил, цианоалкил, гетероциклокси, алкилокси, алкилтио, алкилкарбонил, циклоалкил, арил, галоалкил, гетероцикл, циклоалкенил, аралкил, гетероциклоалкил, ацил, алкилтиоалкил, гидроксипалкил, алкоксикарбонил, арилкарбонил, аралкилкарбонил,

аралкенил, алкоксипалкил, арилтиоалкил, арилоксипалкил, аралкилтиоалкил, аралкоксипалкил, алкоксиаралкоксипалкил, алкоксикарбонилалкил, аминикарбонил, аминикарбонилалкил, алкиламиникарбонил, N-ариламиникарбонил, N-алкил-N-ариламиникарбонил, алкиламиникарбонилалкил, карбоксипалкил, алкиламино, N-ариламино, N-аралкиламино, N-алкил-N-аралкиламино, N-алкил-N-ариламино, аминопалкил, алкиламиноалкил, N-ариламиноалкил, N-аралкиламиноалкил, N-алкил-N-аралкиламиноалкил, N-алкил-N-ариламиноалкил, арилокси, аралкокси, арилтио, аралкилтио, алкилсульфинил, алкилсульфонил, аминосульфонил,

алкиламиносульфонил, N-ариламиносульфонил, арилсульфонил и N-алкил-N-ариламиносульфонил, причем R^3 необязательно замещен в пригодном для замещения положении одним или несколькими радикалами, выбранными из ряда, включающего алкил, галоалкил, циано, карбоксил, алкоксикарбонил, гидроксил, гидроксипалкил, галоалкокси, амино, алкиламино, ариламино, нитро, алкоксипалкил, алкилсульфинил, галоген, алкокси и алкилтио; и

R^4 выбирают из гидридо и галогена.

Для приготовления композиций по изобретению особенно пригодны водорастворимые соли, пролекарства и соли и пролекарств, обладающих способностью избирательно ингибировать COX-2 лекарственных средств, имеющих формулу (V):



5

где R^5 обозначает метил или аминогруппу, R^6 обозначает водород или C_1 - C_4 алкил или алкоксигруппу, X' обозначает N или CR^7 , где R^7 обозначает водород или галоген, и Y и Z независимо друг от друга обозначают смежные атомы углерода или азота 5-6-членного кольца, которое необязательно в одном или нескольких положениях замещено оксогруппой, галогеном, метилом или галометилом, или его изомер или таутомер. Такими предпочтительными 5-6-членными кольцами являются циклопентаноновые, фураноновые, метилпиразольные, изоксазольные и пиридиновые кольца, замещенные не более, чем в одном положении.

10

15

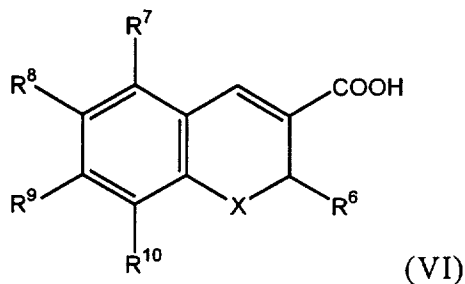
В качестве примера следует отметить, что при приготовлении композиций по изобретению можно применять водорастворимые соли, пролекарства и соли пролекарств целекоксиба, деракоксиба, валдекоксиба, рофекоксиба, эторикоксиба, 2-(3,5-дифторфенил)-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-2-циклопентен-1-она и 2-(3,4-дифторфенил)-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутокси)-5-[4-(метилсульфонил)фенил]-3-(2H)-пиридазина, наиболее предпочтительно валдекоксиба. Особенно предпочтительным пролекарством валдекоксиба для применения в композициях по изобретению является парекоксиб, более предпочтительно его водорастворимая соль, например, парекоксиб натрия.

20

25

Парекоксиб, применяемый в композициях и способах по изобретению, можно получать, например, как описано в процитированном выше патенте US 5932598.

В композициях по изобретению можно применять также соединения формулы (VI):



где X' обозначает O, S или N-(низш.)алкил; R⁸ обозначает (низш.)галоалкил;
5 R⁹ обозначает водород или галоген; R¹⁰ обозначает водород, галоген,
(низш.)алкил, (низш.)алкокси или галоалкокси, (низш.)аралкилкарбонил,
(низш.)диалкиламиносульфонил, (низш.)алкиламиносульфонил,
(низш.)аралкиламиносульфонил, (низш.)гетероаралкиламиносульфонил или
10 5-6-членный азотсодержащий гетероциклосульфони́л; и R¹¹ и R¹² независимо
друг от друга обозначают водород, галоген, (низш.)алкил, (низш.)алкокси или
арил; и их фармацевтически приемлемые соли.

Особенно предпочтительным соединением формулы (VI) является (S)-
6,8-дихлор-2-(трифторметил)-2H-1-бензопиран-3-карбоновая кислота, прежде
15 всего в форме ее водорастворимой соли, например, натриевой соли. Это
соединение можно получать, например, как описано в процитированном
выше патенте US 6034256.

Общее количество одного или нескольких терапевтических агентов,
выбранных из числа описанных выше агентов, которые присутствуют в
композиции по изобретению в виде восстанавливаемого порошка, составляет
20 от приблизительно 30 до приблизительно 90%, предпочтительно от
приблизительно 40 до приблизительно 85% и более предпочтительно от
приблизительно 50 до приблизительно 80%, в пересчете на массу
композиции.

Забуферивающий агент, который присутствует в количестве от
25 приблизительно 5 до приблизительно 60%, предпочтительно от
приблизительно 10 до приблизительно 60%, и более предпочтительно от
приблизительно 20 до приблизительно 50% в пересчете на массу композиции,
как правило, представляет собой основной эксципиент. В одном из вариантов
осуществления изобретения композиция в виде восстанавливаемого порошка

практически полностью состоит из терапевтического агента и забуферивающего агента.

Забуферивающий агент, который выбирают для обеспечения необходимого значения рН композиции после восстановления в физиологически приемлемом объеме пригодного для парентерального введения жидкого растворителя, является (а) пригодным для парентерального введения, (б) совместимым с терапевтическим агентом, полностью растворяясь в жидком растворителе, и (в) создает среду, в которой терапевтический агент сохраняет приемлемую химическую стабильность по меньшей мере в течение приблизительно одного часа после восстановления. Приемлемые забуферивающие агенты можно выбирать, например, из ряда, включающего фосфаты натрия и калия, цитраты натрия и калия, моно-, ди- и триэтаноламины, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол (триметамин), и т.д., и их смеси. Предпочтительными забуферивающими агентами являются вторичные кислые фосфаты натрия и калия и триметамин. Наиболее предпочтительным забуферивающим агентом является вторичный кислый фосфат натрия, например, безводный вторичный кислый фосфат натрия, его гептагидрат, додекагидрат и т.д.

В одном из вариантов осуществления изобретения значение рН композиции после восстановления составляет от приблизительно 7 до приблизительно 9, предпочтительно от приблизительно 7,5 до приблизительно 8,5, например, приблизительно 8. При необходимости значение рН можно регулировать путем включения в состав композиции в дополнение к забуферивающему агенту небольшое количество кислоты, например, фосфорной кислоты, и/или основания, например, гидроксида натрия.

Экципиенты, отличные от забуферивающего агента, если они присутствуют, составляют не более приблизительно 10%, предпочтительно не более приблизительно 5%, в пересчете на массу композиции до восстановления. В контексте настоящего описания понятие «эксципиент» включает все не обладающие терапевтической активностью компоненты композиции за исключением воды. В одном из вариантов осуществления изобретения практически отсутствуют эксципиенты, отличные от забуферивающего агента.

При создании изобретения неожиданно было установлено, что в состав композиции важно включать не более приблизительно 10 мас.%, предпочтительно не более приблизительно 5 мас.% ингредиентов, отличных от забуферивающих агентов, которые обычно применяют в качестве наполнителей в восстанавливаемых композициях для парентерального введения, или наиболее предпочтительно совсем не использовать такие ингредиенты. В частности, предпочтительно не включают в состав композиции широко применяемый наполнитель маннит, или, если он присутствует, то в количестве не превышающем приблизительно 10%, предпочтительно не превышающем приблизительно 5% в пересчете на массу композиции. Согласно настоящему изобретению предполагается, что в результате минимизации количества таких наполнителей, прежде всего маннита, или полного их исключения из состава композиции можно обеспечивать приемлемую химическую стабильность терапевтического агента.

В композицию необязательно можно включать один или несколько консервантов в количестве приблизительно до 0,5 мас.%. Примерами консервантов, которые можно применять, являются метилпарабен, пропилпарабен, фенол и бензиловый спирт.

Композиция в виде восстанавливаемого порошка по изобретению предпочтительно содержит менее приблизительно 5, более предпочтительно менее приблизительно 2 и наиболее предпочтительно менее приблизительно 1 мас.% воды. Как правило, содержание влаги составляет от приблизительно 0,5 мас.% до приблизительно 1 мас.%. Количество воды особенно важно поддерживать на таком низком уровне в том случае, когда терапевтический агент имеет тенденцию разлагаться или превращаться в менее растворимую форму в присутствии воды. В композициях по изобретению в виде порошка терапевтический агент сохраняет приемлемую химическую стабильность по меньшей мере в течение приблизительно 30 дней, предпочтительно по меньшей мере в течение приблизительно 6 месяцев, наиболее предпочтительно по меньшей мере в течение приблизительно 2 лет при хранении в герметически закупоренном пузырьке при комнатной температуре (приблизительно 20-25°C).

“Приемлемая химическая стабильность” в контексте настоящего описания означает, что композиция после определенного промежутка времени (составляющего, например, приблизительно 30 дней, приблизительно 6 месяцев или приблизительно 2 года) удовлетворяет

5 требованиям стандартного теста в отношении химической чистоты терапевтического агента, что, например, может требоваться для получения разрешения к применению у контролирующих компетентных органов. Примером такого теста является “правило 5% примесей в целом, 1% примеси для отдельного компонента”, согласно которому композиция, содержащая

10 тестируемое лекарственное средство, должна содержать в целом не более 5% примесей и не более 1% примесей для каждого из компонентов.

Если терапевтический агент представляет собой парекоксиб, например, в форме парекоксиба натрия, то с течением времени в композиции может происходить его частичное превращение в валдекоксиб. Поскольку

15 валдекоксиб сам по себе является терапевтически активным в качестве обладающего способностью избирательно ингибировать СОХ-2 лекарственного средства (в действительности терапевтическая эффективность парекоксиба зависит от его превращения в организме в валдекоксиб), то такое превращение не приводит к снижению терапевтического действия. Однако,

20 поскольку валдекоксиб имеет очень низкую растворимость в воде, то целесообразно минимизировать такое превращение до восстановления, так чтобы гарантировать полное растворение терапевтического агента. Как правило, нежелательно, чтобы в растворе, предназначенном для парентерального введения, присутствовали частицы, обусловленные

25 наличием значительных количеств валдекоксиб.

При создании изобретения неожиданно было установлено, что превращение парекоксиба в валдекоксиб в композиции в виде восстанавливаемого порошка можно существенно понизить путем

30 уменьшения содержания или предпочтительно устранения из состава композиции наполнителей, таких как маннит. Это проиллюстрировано в приведенных ниже примерах 1 и 2. Композиции по изобретению, содержащие не более 10 мас.% эксципиентов, отличных от забуферивающих агентов, характеризуются очень высокой степенью химической стабильности парекоксиба, как показано в примере 1, в то время как для композиций,

которые имеют более высокие содержания эксципиентов, отличных от забуферивающих агентов, характерна более высокая степень превращения парекоксиба в валдекоксиб, как это проиллюстрировано в примере 2.

Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является композиция в виде предназначенного для инъекции раствора, который получают как указано в настоящем описании путем восстановления композиции в виде порошка в приемлемом для парентерального введения растворителе, предпочтительно в водном растворителе. В составе композиции в виде таких растворов терапевтический агент может иметь ограниченную химическую стабильность, в этом случае предпочтительно восстанавливать композицию за небольшой промежуток времени, например, за один час, до ее введения. В других случаях терапевтический агент может обладать относительно высокой степенью химической стабильности в растворе и в этих случаях введение через небольшой промежуток времени после восстановления не имеет решающего значения.

Если терапевтический агент представляет собой парекоксиб, например, в форме парекоксиба натрия, то с течением времени в водном растворе может происходить его частичное превращение в практически нерастворимый валдекоксиб, в результате чего образуются твердые частицы. Как указано выше, наличие твердых частиц в предназначенных для инъекции формах, является нежелательным; таким образом, в том конкретном случае, когда применяют содержащие парекоксиб композиции по изобретению, растворы для инъекции предпочтительно вводят через короткий промежуток времени после восстановления, например, в течение приблизительно одного часа.

Скорость превращения парекоксиба в валдекоксиб в водной среде можно существенно замедлять, поддерживая значение рН среды на уровне приблизительно 7 или выше. Кроме того, значение рН оказывает существенное воздействие на растворимость в воде самого парекоксиба натрия. Например, равновесная растворимость при 20°C возрастает от 1,0 мг/мл при рН 7,3 до 18 мг/мл при рН 7,8 и до 220 мг/мл при рН 8,2. С использованием более высоких концентраций можно получать также перенасыщенные растворы парекоксиба натрия. Предпочтительно значение рН, обеспечивающее физиологическую приемлемость, высокую кратковременную химическую стабильность и высокую растворимость

парекоксиба натрия составляет от приблизительно 7,5 до приблизительно 8,5, более предпочтительно от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, например, приблизительно 8,0.

5 Для восстановления композиции в виде порошка по изобретению можно применять любой известный пригодный для парентерального введения жидкий растворитель. Можно применять воду для инъекций, но, как правило, используют гипотонический раствор. В соответствии с этим, как правило, применяют водный раствор, содержащий растворенное вещество, такое как декстроза или хлорид натрия. Например, можно применять предназначенный
10 для инъекций 0,9%-ный раствор хлорида натрия USP (Фармакопея США), бактериостатический предназначенный для инъекций 0,9%-ный раствор хлорида натрия USP, предназначенный для инъекций, 5%-ный раствор декстрозы USP и предназначенный для инъекций, содержащий 5% декстрозы и 0,45% хлорида натрия раствор USP. Содержащий лактат раствор Рингера
15 USP для инъекций является менее пригодным, по крайней мере в том случае, когда терапевтический агент представляет собой парекоксиб натрия вследствие тенденции к образованию кристаллов.

Пригодный объем жидкого растворителя для восстановления зависит от возраста и веса тела пациента, растворимости и величины дозы
20 терапевтического агента и других факторов, но он, как правило, составляет от приблизительно 0,25 до приблизительно 5 мл, предпочтительно от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 мл. Например, в случае парекоксиба натрия дозу 20 мг, как правило, можно легко восстанавливать в 1 мл любого из указанных выше жидких растворителей, в то время как для дозы 40 мг, как
25 правило, требуется объем жидкого растворителя, составляющий 2 мл.

Композиция в виде порошка по изобретению предпочтительно имеет достаточную пористость для обеспечения быстрого растворения терапевтического агента при восстановлении в жидком растворителе. Высокую степень пористости можно достигать при использовании
30 описанного ниже способа получения порошка. Такой способ представляет собой еще один вариант осуществления настоящего изобретения и он представлен в настоящем описании применительно конкретно к парекоксибу натрия и гептагидрату вторичного кислого фосфата натрия; однако следует

понимать, что способ можно легко адаптировать к другим терапевтическим агентам и/или другим забуферивающим агентам по изобретению.

5 Согласно этому способу парекоксиб натрия и гептагидрат вторичного кислого фосфата натрия, используемый в качестве забуферивающего агента, растворяют в воде, получая водный раствор. Предпочтительно в качестве растворителя применяют воду для инъекций. Парекоксиб натрия и забуферивающий агент присутствуют в растворе в концентрациях по отношению к каждому другому компоненту, которые соответствуют требуемым относительным концентрациям этих ингредиентов в конечной композиции. Абсолютные концентрации этих ингредиентов не имеют решающего значения; однако с точки зрения эффективности способа, как правило, предпочтительно, чтобы концентрация парекоксиба натрия была такой, чтобы композицию можно было легко приготавливать, не рискуя превысить предел растворимости. При необходимости на этой стадии можно добавлять другие ингредиенты. Последовательность добавления не имеет решающего значения, но наиболее предпочтительно добавлять парекоксиб натрия в последнюю очередь для того, чтобы гарантировать быстрое и полное растворение.

20 Раствор необязательно, но предпочтительно стерилизуют, например, пропуская через один или несколько стерилизующих фильтров, и затем определенные количества вносят в один или несколько пузырьков. В каждом пузырьке находится определенное количество раствора, содержащего требуемую стандартную дозу парекоксиба натрия. Пузырьки снабжают пробками для лиофилизации, которые имеют отверстия для осуществления сублимации. Предпочтительно пузырьки и пробки являются стерильными и заполнение производят в асептических условиях.

25 Затем закупоренные пузырьки помещают в лиофилизационную камеру и содержимое пузырьков подвергают лиофилизации, предпочтительно с использованием цикла, состоящего из трех фаз.

30 На первой фазе цикла лиофилизации раствор в каждом пузырьке замораживают до температуры ниже температуры стеклования раствора. Для композиций по изобретению, содержащих парекоксиб натрия и вторичный кислый фосфат натрия, температура стеклования составляет приблизительно - 20°C. Температуру стеклования можно измерять с помощью любого метода,

известного в данной области, например, путем исследования высушенного
вымораживанием продукта с помощью микроскопа или путем измерения
электрического сопротивления. Температуры, пригодные для этой стадии
вымораживания, как правило, составляют от приблизительно -30 до
5 приблизительно -60°C, например, от приблизительно -40 до приблизительно -
50°C. Температуру постепенно понижают от комнатной температуры до
требуемой температуры вымораживания, как правило, в течение периода
времени от приблизительно 1 до приблизительно 5 ч, более предпочтительно
от приблизительно 2 до приблизительно 4 ч. Затем температуру выдерживают
10 на уровне температуры вымораживания, как правило, в течение периода
времени от приблизительно 0,5 до приблизительно 24 ч, более
предпочтительно от приблизительно 0,75 до приблизительно 3 ч.

Согласно предпочтительному процессу лиофилизации на фазе
вымораживания температуру сначала сравнительно быстро понижают от
15 комнатной температуры до приблизительно -20°C, например, в течение
периода времени от приблизительно 0,25 до приблизительно 1 ч, более
предпочтительно от приблизительно 0,5 до приблизительно 0,75 ч. Затем
температуру понижают более медленно от приблизительно -20 до
20 приблизительно -30°C, например, в течение периода времени от
приблизительно 1 до приблизительно 4 ч, более предпочтительно от
приблизительно 1,5 до приблизительно 3 ч. Не вдаваясь в теорию, можно
предполагать, что такое медленное понижение температуры гарантирует
полное замораживание раствора. Затем температуру сравнительно быстро
понижают от приблизительно -30°C до конечной температуры
25 вымораживания, предпочтительно до -40°C, например, в течение периода
времени от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 ч, более
предпочтительно от приблизительно 0,25 до приблизительно 0,5 ч. Было
установлено, что использование описанной выше состоящей из таких стадий
фазы вымораживания обеспечивает получение конечного твердого
30 лиофилизованного продукта без признаков растрескивания.

На второй фазе цикла лиофилизации осуществляют сушку
вымораживанием, создавая вакуум в камере для лиофилизации. В настоящем
описании эта фаза называется фазой «первичной сушки». Как правило, можно
применять вакуум от приблизительно 25 до приблизительно 500 мкм рт.

столба (от приблизительно от 25 до приблизительно 500 мТорр), предпочтительно от приблизительно 50 до приблизительно 300 мкм рт. столба. В процессе первичной сушки температуру постепенно повышают, необязательно используя процесс, состоящий из стадий, отделенных друг от друга периодами, в течение которых температура поддерживается на постоянном уровне. Предпочтительно вакуум поддерживают с помощью продувки азотом. На этой фазе происходит сублимация льда из замороженного раствора, в результате чего образуется частично высушенный осадок.

На фазе первичной сушки согласно предпочтительному процессу лиофилизации температуру сначала повышают от температуры вымораживания, равной, например, приблизительно -40°C , до приблизительно 0°C в течение периода времени от приблизительно 1 до приблизительно 5 ч, предпочтительно от приблизительно 2 до приблизительно 4 ч, и затем выдерживают приблизительно при 0°C в течение продолжительного периода времени, например, в течение периода, составляющего от приблизительно 6 до приблизительно 12 ч, предпочтительно от приблизительно 8 до приблизительно 10 ч. На фазе первичной сушки предпочтительно используют вакуум от приблизительно 150 до приблизительно 300 мкм рт. столба.

На третьей фазе цикла лиофилизации сушку завершают в вакууме. Эта фаза называется в настоящем описании как фаза «вторичной сушки». В этом случае также, как правило, используют вакуум от приблизительно 25 до приблизительно 500 мкм рт. столба, предпочтительно от приблизительно 50 до приблизительно 300 мкм рт. столба, который предпочтительно поддерживают с помощью продувки азотом. На фазе вторичной сушки температуру повышают предпочтительно до уровня, превышающего комнатную температуру, например, до приблизительно 40°C , удаляя оставшуюся влагу, в результате чего получают порошок, имеющий содержание влаги менее приблизительно 5 мас.%, предпочтительно менее приблизительно 2 мас.%, более предпочтительно менее приблизительно 1 мас.%.

В предпочтительном процессе лиофилизации на фазе вторичной сушки температуру сначала повышают от приблизительно 0°C до приблизительно 40°C в течение периода времени, составляющего от приблизительно 1 до

приблизительно 4 ч, предпочтительно от приблизительно 1,5 до приблизительно 3 ч, и затем выдерживают на уровне приблизительно 40°C в течение промежутка времени от приблизительно 3 до приблизительно 12 ч, предпочтительно от приблизительно 4 до приблизительно 8 ч.

5 Предпочтительно на фазе вторичной сушки вакуум составляет от приблизительно 150 до приблизительно 300 мкм рт. столба. На последней стадии фазы вторичной сушки, когда температуру поддерживают на уровне приблизительно 40°C, вакуум необязательно понижают до уровня, составляющего от приблизительно 25 до приблизительно 75 мкм рт. столба.

10 Продолжительность цикла лиофилизации, как правило, составляет от приблизительно 18 до приблизительно 36 ч. Увеличение продолжительности цикла, как правило, не оказывает вредного влияния на качество конечного продукта, однако увеличивает стоимость процесса. Наилучшее соотношение
15 качество продукта/экономичность процесса можно определять с помощью процедуры тестирования на основе представленной в настоящем описании информации, и оно может варьироваться в зависимости от нескольких факторов, включая конкретное используемое для лиофилизации оборудование, точный состав композиции и концентрацию применяемых
20 ингредиентов в лиофилизированном растворе, выбранный терапевтический агент и забуферивающий агент и т.д. Однако, было установлено, что, как правило, можно использовать циклы продолжительностью от приблизительно 18 до приблизительно 24 ч. Было установлено, что в случае композиций парекоксиба натрия, содержащих в качестве забуферивающего агента
25 вторичный кислый фосфат натрия, уменьшение продолжительности цикла существенно ниже 18 ч, например до 16,5 ч, приводит к увеличению случаев осаждения конечного продукта, что в свою очередь является неблагоприятным фактором для достижения требуемого быстрого растворения при восстановлении.

30 После завершения цикла лиофилизации вакуум убирают и температуре дают вернуться к комнатной температуре. Затем на пузырьки надевают крышки и герметизируют для предотвращения повторной абсорбции влаги из атмосферы и для сохранения стерильности.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является готовый продукт, представляющий собой герметически закупоренный пузырек,

предпочтительно стеклянный пузырек, в котором в стерильных условиях содержится стандартная доза указанной в описании композиции в виде порошка. Конкретным вариантом осуществления изобретения является такой готовый продукт, который получают описанным выше способом. Пузырек
5 предпочтительно имеет объем, достаточный для восстановления композиции *in situ*. Было установлено, что, как правило, целесообразно использовать объемы от приблизительно 1 до приблизительно 10 мл, предпочтительно от приблизительно 2 до приблизительно 5 мл.

В контексте настоящего описания понятие «пузырек» обозначает любой
10 контейнер небольшого размера, имеющий крышку, который можно использовать для упаковывания, предпочтительно в стерильных условиях, стандартной дозы порошка, предназначенного для восстановления. Следует понимать, что под объем изобретения подпадают также эквивалентные
15 формы упаковки, такие как ампула, одноразовый шприц и картридж шприцев.

Пузырек необязательно может иметь два отделения, в одном из которых
15 содержится восстанавливаемый порошок, а в другом содержится жидкий растворитель в количестве, достаточном для растворения порошка. В таком пузырьке два отделения разделены диафрагмой, содержащей прокладку для
20 предотвращения контакта порошка и жидкости до тех пор пока пузырек не будет готов для применения. При применении жидкость приводят в контакт с порошком путем удаления или прокалывания прокладки любым пригодным
25 способом, например, с помощью устройства, такого как плунжер, который оказывает давление на иглу или продвигает ее через прокладку. Примерами таких имеющих несколько отделений пузырьков являются имеющих две
30 камеры картридж для шприца и имеющих две камеры пузырек, поступающий в продажу под товарным знаком Act-O-Vial® фирмы Pharmacia Corporation.

Величина стандартной дозы композиции в виде порошка по
изобретению, пригодная для использования или внесения в пузырек для
30 получения готового продукта по изобретению, представляет собой дозу, которая включает количество терапевтического агента, достаточное для достижения благоприятного терапевтического действия при парентеральном
введении пациенту, имеющему состояние или нарушение, опосредуемое
СОХ-2. Например, в случае композиции по изобретению, содержащей
парекоксиб натрия, можно применять стандартную дозу, содержащую от

приблизительно 1 до приблизительно 200 мг, предпочтительно от
приблизительно 5 до приблизительно 120 мг, и более предпочтительно от
приблизительно 10 до приблизительно 100 мг, например, приблизительно 20,
приблизительно 40 или приблизительно 80 мг, парекоксиба. Если применяют
5 терапевтический агент, отличный от парекоксиба, то пригодная
терапевтическая доза представляет собой дозу, эквивалентную в
терапевтическом отношении указанным выше диапазонам доз парекоксиба.

Композиции по изобретению можно применять для лечения и
предупреждения очень широкого спектра опосредуемых СОХ-2 нарушений,
10 включающих (но не ограничивающихся ими) нарушения, сопровождающиеся
воспалением, болью и/или лихорадкой. Такие композиции особенно пригодны
в качестве противовоспалительных агентов, например, при лечении артрита,
причем они обладают дополнительным преимуществом, заключающимся в
том, что они оказывают существенно меньшие побочные действия, чем
15 композиции, содержащие традиционные НСПВС, не обладающие
избирательным действием в отношении СОХ-2 по сравнению с СОХ-1. В
частности, композиции по изобретению обладают более низкой токсичностью
в отношении желудочно-кишечного тракта и вызывают меньшее раздражение
желудочно-кишечного тракта, в том числе образование язв и кровотечение в
20 верхнем отделе желудочно-кишечного тракта, по сравнению с композициями,
содержащими традиционные НСПВС. Таким образом, композиции по
изобретению можно применять, в частности, в качестве альтернативных
лекарственных средств по отношению к традиционным НСПВС, в тех
случаях, когда такие НСПВС противопоказаны, например, для пациентов,
25 страдающих пептической язвой, гастритом, региональным энтеритом,
неспецифическим язвенным колитом, дивертикулитом или имеющих
повторяющуюся историю желудочно-кишечных повреждений; желудочно-
кишечное кровотечение, нарушения, связанные с коагуляцией, включая
анемию, например, гипопротромбинемию, гемофилию или другие нарушения,
30 связанные с кровотечением; заболевание почек; или вводить пациентам перед
проведением хирургической операции или пациентам, которым вводят
антикоагулянты.

Предложенные композиции можно применять для лечения широкого
разнообразия связанных с артритом заболеваний, включающих (но не

ограничиваясь ими) ревматоидный артрит, спондилоартропатию, подагрический артрит, остеоартрит, системную красную волчанку и ювенильный ревматоидный артрит.

5 Такие композиции можно применять для лечения астмы, бронхита, менструальных спазм, преждевременных родов, тендинита, бурсита, аллергического неврита, инфекции, вызванной цитомегаловирусом, апоптоза, включая вызванный ВИЧ апоптоз, люмбаго, заболевания печени, включая гепатит, состояния, связанные с заболеванием кожи, такие как псориаз, экзема, угри, ожоги, дерматит и повреждение, обусловленное
10 ультрафиолетовым излучением, включая солнечную эритему, и воспаление после операции, в том числе после хирургической операции на глазу, такой как операция по поводу катаракты или операция на хрусталике глаза.

Такие композиции можно применять для лечения состояний, связанных с
15 желудочно-кишечным трактом, таких как воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, гастрит, синдром воспаленной толстой кишки и неспецифический язвенный колит.

Такие композиции можно применять для лечения воспаления в случае
20 таких болезней, как мигрень, нодозный периартериит, тиреоидит, апластическая анемия, болезнь Ходжкина, склередема, ревматическая лихорадка, диабет типа I, нейромышечное заболевание суставов, в том числе тяжелая псевдопаралитическая миастения, заболевание белого вещества, в том числе рассеянный склероз, саркоидоз, нефротический синдром, синдром Бехчета, полимиозит, гингивит, нефрит, гиперчувствительность, отек после повреждения, включая отек головного мозга, ишемия миокарда и т. п.

25 Такие композиции можно применять также для лечения глазных заболеваний, включая (но не ограничиваясь ими) такие воспалительные заболевания, как эндофтальмит, эписклерит, ретинит, иридит, циклит, хороидит, кератит, конъюнктивит и блефарит, воспалительные заболевания более чем одной части глаза, например, ретинохороидит, иридоциклит,
30 иридоциклохороидит (также обозначаемый как увеит), кератоконъюнктивит, блефароконъюнктивит и т. д.; других опосредуемых СОХ-2 ретинопатий, включая диабетическую ретинопатию; глазную фотофобию; острую травму любой ткани глаза, включая травму после хирургического вмешательства, например, после операции по поводу катаракты или хирургического

вмешательства, связанного с трансплантацией роговицы; воспаление глаза после хирургической операции; миоза, возникающего в ходе операции; отторжения трансплантата роговицы; глазной неоваскуляризации, например, неоваскуляризации сетчатки после повреждения или инфекции; дегенерации желтого пятна; кистозного отека желтого пятна; ретролентальной фиброплазии; неоваскулярной глаукомы; и глазной боли.

Такие композиции можно применять для лечения легочных воспалений, таких как воспаления, связанные с вирусными инфекциями и кистозным фиброзом, и для резорбции костной ткани, обусловленной, например, остеопорозом.

Такие композиции можно применять для лечения определенных нарушений центральной нервной системы, таких как деменция коры головного мозга, включая болезнь Альцгеймера, нейродегенерацию и повреждение центральной нервной системы в результате «удара», ишемии и травмы. В контексте настоящего изобретения понятие «лечение» включает частичное или полное ингибирование деменций, включая болезнь Альцгеймера, васкулярную деменцию, деменцию после нескольких инфарктов, пресенильную деменцию, деменцию, вызванную употреблением алкоголя и старческую деменцию.

Такие композиции можно применять также для лечения аллергического ринита, респираторного дистресс-синдрома, синдрома эндотоксинового бактериально-токсического шока и заболевания печени.

Такие композиции можно применять также для лечения боли, включая (но не ограничиваясь ими) послеоперационную боль, зубную боль, мышечную боль и боль, обусловленную раком. Например, такие композиции можно применять для облегчения боли, лихорадки и воспаления при различных состояниях, включая ревматическую лихорадку, грипп и другие вирусные инфекции, в том числе насморк, боль в нижней части спины и в шее, дисменоррею, головную боль, зубную боль, растяжения и повреждения, вызванные большой нагрузкой, миозит, невралгию, синовит, артрит, включая ревматоидный артрит, дегенеративные заболевания суставов (остеоартрит), подагру и анкилозирующий спондилит, бурсит, ожоги и травму после хирургического вмешательства и операций на зубах.

Такие композиции можно применять для лечения и предупреждения сопровождающихся воспалением сердечно-сосудистых заболеваний, включая заболевания сосудов, заболевание коронарной артерии, аневризму, отторжение трансплантатов сосудов, артериосклероз, атеросклероз, включая атеросклероз трансплантата сердца, инфаркт миокарда, эмболию, «удар», тромбоз, включая венозный тромбоз, стенокардию, включая нестабильную стенокардию, воспаление коронарных бляшек, воспаление, индуцированное бактериальной инфекцией, включая воспаление, индуцированное бактериями р. Chlamydia, воспаление, индуцированное вирусной инфекцией, и

5
10
15

воспаление, связанное с хирургическими вмешательствами, такими как трансплантация сосудов, включая хирургическое вмешательство по поводу шунтирования коронарной артерии, процедуры реваскуляризации, включая пластическую операцию на сосудах, введение стента, эндаректомию или другие инвазивные процедуры, затрагивающие артерии, вены и капилляры.

Такие композиции можно применять для лечения связанных с ангиогенезом нарушений у пациента, например, для ингибирования ангиогенеза опухоли. Указанные композиции можно применять для лечения неоплазий, включая метастазы; офтальмологических состояний, таких как отторжение трансплантата роговицы, неоваскуляризация глаза, неоваскуляризация сетчатки, включая неоваскуляризацию, вызванную повреждением или инфекцией, диабетическую ретинопатию, дегенерацию желтого пятна, ретролентальную фиброплазию и неоваскулярную глаукому; язвенные заболевания, такие как язва желудка; патологические, но не злокачественные состояния, такие как гемангиомы, включая детские гемангиомы, ангиофибром у носоглотки и аваскулярный некроз кости; и нарушения женской репродуктивной системы, такие как эндометриоз.

20
25

Такие композиции можно применять для предупреждения и лечения доброкачественных и злокачественных опухолей и неоплазий, включая рак, такой как колоректальный рак, рак головного мозга, рак кости, неоплазию эпителиальных клеток (эпителиальная карцинома), такую как

30

карцинома базальных клеток, аденокарцинома, рак желудочно-кишечного тракта, такой как рак губы, рак полости рта, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак желудка, рак ободочной кишки, рак печени, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак

легкого, рак молочной железы, рак кожи, такой как плоскоклеточный рак и базально-клеточный рак, рак предстательной железы, рак клеток почки и другие известные виды рака, поражающие эпителиальные клетки в организме.

5 Предполагается, что композиции по изобретению предпочтительно можно применять для лечения неоплазий, таких как рак желудочно-кишечного тракта, эзофагит Барретта, рак печени, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак легкого, рак молочной железы и рак кожи. Такие композиции можно применять также для лечения фиброза, вызванного лучевой терапией.

10 Такие композиции можно применять для лечения пациентов, имеющих аденоматозные полипы, включая семейные аденоматозные полипы (САП). Кроме того, такие композиции можно применять для предупреждения образования полипов у пациентов, имеющих риск возникновения САП.

Такие композиции ингибируют индуцируемое простаноидами сокращение гладких мышц путем ингибирования синтеза сократительных простаноидов и поэтому их можно применять для лечения дисменореи, преждевременных родов, астмы и нарушений, связанных с эозинофилией. Их можно применять также для снижения потери костной ткани у женщин в постменопаузальном периоде (например, для лечения остеопороза) и для

15 лечения глаукомы.

20

Предпочтительно композиции по изобретению применяют для лечения ревматоидного артрита и остеоартрита, для общего контроля боли (в частности, боли после челюстно-лицевой хирургии, боли после общей хирургической операции, боли после ортопедической хирургии и острых

25 вспышек остеоартрита), для лечения болезни Альцгеймера и для химиотерапевтического предупреждения рака ободочной кишки.

Помимо того, что композиции по изобретению можно применять для лечения людей, их можно применять также в ветеринарии для лечения домашних животных, экзотических животных, сельскохозяйственных

30 животных и т.п., прежде всего млекопитающих. Более предпочтительно композиции по изобретению применяют для лечения опосредуемых СОХ-2 заболеваний у лошадей, собак и кошек.

Кроме того, настоящее изобретение относится к терапевтическому способу лечения состояния или нарушения, для которого показано лечение с

применением лекарственного средства, обладающего способностью ингибировать СОХ-2, который заключается в том, что пациенту, нуждающемуся в таком лечении, вводят парентеральным путем восстановленную композицию по изобретению. Схема приема лекарственного средства для предупреждения, облегчения или ослабления состояния или нарушения предпочтительно предусматривает введение один или два раза в день, но ее можно модифицировать с учетом различных факторов. Они включают тип, возраст, вес тела, пол и диету и медицинское состояние пациента, а также природу и серьезность заболевания. Таким образом, применяемая в действительности схема приема лекарственного средства может варьироваться в широких пределах и поэтому может отличаться от указанных выше предпочтительных схем приема лекарственных средств.

Лечение можно начинать с использованием указанной выше схемы приема лекарственного средства. Как правило, лечение продолжают при необходимости в течение периода времени от нескольких недель до нескольких месяцев или лет до тех пор пока состояние или нарушение не будет контролироваться или не будет устранено. Оценку эффективности терапевтического лечения пациентов с помощью восстановленной композиции по изобретению можно проводить, осуществляя наблюдение обычным образом с помощью любого из методов, известных в данной области. Непрерывный анализ данных, получаемых при таком наблюдении, позволяет модифицировать лечебные схемы в процессе лечения с целью того, чтобы в любой момент времени можно было вводить оптимальные с точки зрения эффективности дозы и можно было оценивать продолжительность лечения. Таким образом, в процессе терапевтического лечения лечебную схему и схему применения лекарственного средства можно изменять рациональным образом для того, чтобы вводить наименьшее количество композиции, обеспечивающее удовлетворительную эффективность, и продолжать введение только в течение такого промежутка времени, который является необходимым для успешного лечения состояния или нарушения.

В контексте настоящего описания понятие «введение парентеральным путем» означает инъекцию или инфузию композиции в кожу или через кожу пациента и включает внутрисуставное, подкожное, внутримышечное, внутривенное, интрамедуллярное, интрасуставное, интрасиновиальное,

интраспинальное, внутрибололочечное и внутрисердечное введение. Для осуществления такого введения можно применять любые известные устройства для парентеральной инъекции или инфузии лекарственных средств.

5 Было установлено, что парекоксиб при парентеральном введении человеку быстро и полностью превращается в валдекоксиб. При создании изобретения неожиданно было установлено, что даже в том случае, когда требуется быстрое наступление терапевтического действия, то терапевтически эффективная доза парекоксиба, например, в форме
10 парекоксиба натрия, представляет собой дозу, равную терапевтически эффективной дозе валдекоксиба, вводимого пероральным путем. В контексте настоящего описания понятие "равный" означает одинаковое в молярном отношении или одинаковое абсолютное количество (например, в массовом отношении). Исходя из молекулярных масс можно считать, что при полном
15 превращении 1 мг парекоксиба образуется приблизительно 0,85 мг валдекоксиба. Для практических целей не является большой ошибкой, если считать, что 1 мг парекоксиба эквивалентен 1 мг валдекоксиба.

 Таким образом, объектом настоящего изобретения является способ лечения опосредуемого СОХ-2 заболевания у человека, заключающийся в
20 том, что пациенту вводят парентерально парекоксиб или его соль в дозе, в которой содержание парекоксиба равно терапевтически эффективной дозе валдекоксиба. Предпочтительно парекоксиб или его соль, например, натриевую соль, вводят в суточной дозе от приблизительно 1 до
 приблизительно 200 мг. Более предпочтительно суточные дозы составляют от
25 приблизительно 5 до приблизительно 120 мг, более предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 100 мг, например, приблизительно 20, приблизительно 40 или приблизительно 80 мг парекоксиба.

 Наиболее неожиданные результаты, полученные в одном из исследований, которые проиллюстрированы на чертеже, свидетельствуют о
30 том, что происходит такое быстрое и полное превращение парекоксиба в валдекоксиб при парентеральном, например, внутривенном введении парекоксиба человеку, которое обеспечивает существенно более быстрое достижение пика концентрации валдекоксиба в плазме крови, чем при

пероральном введении равной дозы самого валдекоксиба в форме с быстрым высвобождением.

Еще одним объектом изобретения является готовый продукт, представляющий собой герметически закупоренный пузырек, предпочтительно стеклянный пузырек, содержащий стерильную композицию, предназначенную для парентерального введения, которая содержит парекоксиб или его соль в дозе, в которой содержание парекоксиба равно терапевтически эффективной дозе валдекоксиба. Предпочтительно доза составляет от приблизительно 1 до приблизительно 200 мг, более предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 120 мг, и наиболее предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 100 мг, например, приблизительно 20, приблизительно 40 или приблизительно 80 мг. Предпочтительно парекоксиб присутствует в виде парекоксиба натрия. Пузырек необязательно может представлять собой пузырек, имеющий несколько отделений, как описано выше.

Кроме того, способы терапевтического лечения по изобретению включают совместную терапию с использованием парекоксиба или композиции по изобретению в сочетании с одним или несколькими лекарственными средствами, выбранными из ряда, включающего среди прочего опиоиды и другие анальгетики, в том числе наркотические анальгетики, антагонисты μ -рецептора, антагонисты κ -рецептора, не обладающие наркотическим действием (т.е., не вызывающие привыкания) анальгетики, ингибиторы поглощения моноаминов, агенты, регулирующие аденозин, каннабиноидные производные, антагонисты вещества P, антагонисты рецептора нейрокина-1 и блокаторы натриевых каналов. Предпочтительные способы совместного терапевтического лечения предусматривают совместное применение композиции по изобретению и одного или нескольких соединений, выбранных из ряда, включающего ацеклофенак, ацетеметацин, *e*-ацетамидокапроновую кислоту, ацетаминофен, ацетаминосалол, ацетанилид, ацетилсалициловую кислоту (аспирин), *S*-аденозилметионин, алкклофенак, алфентанил, аллилпродин, алминопрофен, алоксиприн, альфапродин, бис(ацетилсалицилат) алюминия, амфенак, аминохлортеноксазин, 3-амино-4-гидроксимасляная кислота, 2-амино-4-пиколин, аминопропилон, аминопирин, амиксетрин, салицилат аммония,

ампироксикам, амтолметингуацил, анилеридин, антипирин, салицилат
антипирина, антрафенин, апазон, бендазак, бенорилат, беноксапрофен,
бензпиперилон, бензидамин, бензилморфин, бермопрофен, безитрамид, α -
бисаболол, бромфенак, *пара*-бромацетанилид, ацетат 5-бромсалициловой
5 кислоты, бромосалгенин, буцетин, буклоксовую кислоту, буколом,
буфексамак, бумадизон, бупренорфин, бутацетин, бутибуфен, бутофанол,
ацетилсалицилат кальция, карбамазепин, карбифен, карпрофен, карсалам,
хлорбутанол, хлортеноксазин, салицилат холина, цинхофен, цинметацин,
цирамадол, клиданак, клометацин, клонитазен, клониксин, клопирак, клов,
10 кодеин, метилбромид кодеина, фосфат кодеина, сульфат кодеина,
кропропамид, кротетамид, десоморфин, дексоксосадрол, декстроморамид,
дезоцин, диампромид, диклофенак натрия, дифенамизол, дифенпирамид,
дифлунизал, дигидрокодеин, дигидрокодеинонэнолацетат, дигидроморфин,
ацетилсалицилат дигидроксиалюминия, дименоксазол, димефгептанол,
15 диметилтиамбутен, диоксафетилбутират, дипипанон, дипроцетил, дипирон,
дитазол, дроксикам, эморфазон, энфенамовую кислоту, эпиризол, эптазоцин,
этерсалат, этензамид, этогептазин, этоксазен, этилметилтиамбутен,
этилморфин, этодолак, этофенамат, этонитазен, эвгенол, фелбинак, фенбуфен,
фенклонзиовую кислоту, фендосал, фенопрофен, фентанил, фентиазак,
20 фепрадинол, фепразон, флоктафенин, флуфенамовую кислоту,
флуноксапрофен, флуоресон, флупиртин, флупроквазон, флурбипрофен,
фосфосал, гентизиновая кислота, глафенин, глюкаметацин, глицольсалицилат,
гвайязулен, гидрокодон, гидроморфон, гидроксипетидин, ибуфенак,
ибупрофен, ибупроксам, салицилат имидазола, индометацин, индопрофен,
25 исофезолак, исоладол, изометадон, изониксин, изоксепак, изоксикам,
кетобемидон, кетопрофен, кеторолак, *пара*-лактофенетид, лефетамин,
леворфанол, лофентанил, лоназолак, лорноксикам, локсопрофен,
ацетилсалицилат лизина, ацетилсалицилат магния, меклофенамовую кислоту,
мефенамовую кислоту, меперидин, мептазинол, месаламин, метазоцин,
30 гидрохлорид метадона, метотримепразин, метизиновую кислоту, метофолин,
метопон, мофебутазон, мофезолак, моразон, морфин, гидрохлорид морфина,
сульфат морфина, салицилат морфина, мирофин, набуметон, налбуфин, 1-
нафтилсалицилат, напроксен, нарцеин, нефопам, никоморфин, нифеназон,
нифлумовую кислоту, нимесульфид, 5'-нитро-2'-пропоксиацетанилид,

норлеворфанол, норметадон, нормофин, норпипанон, олсалазин, опиум, оксацепрол, оксаметацин, оксапрозин, оксикодон, оксиморфон, оксифенбутазон, папаверетум, паранилин, парсалмид, пентазоцин, перисоксал, фенацетин, фенадоксон, феназоцин, гидрохлорид

5 феназопиридина, феноколл, феноперадин, фенопиразон, фенилацетилсалицилат, фенилбутазон, фенилсалицилат, фенираמידол, пикетопрофен, пиминодин, пипебузон, пиперилон, пипрофен, пиразолак, пиритрамид, пироксикам, пранопрофен, проглуметацин, прогептазин, промедол, пропацетамол, пропирам, пропоксифен, пропифеназон, проквазон,

10 протизиновую кислоту, рамифеназон, ремифентанил, метилсульфат римазолия, салацемид, салицин, салициламид, салициламид *орто*-уксусной кислоты, салицилсерную кислоту, салсалт, салверин, симетрид, салицилат натрия, суфентанил, сульфасалазин, сулиндак, супероксиддисмутаза, супрофен, суксibuзон, талнифлумат, тенидап, теноксикам, терофенамат,

15 тетрадрин, тиазолинбутазон, тиапрофеновую кислоту, тиарамид, тилидин, тиноридин, толфенамовую кислоту, толметин, трамадол, тропесин, виминол, ксенбуцин, ксимопрофен, залтопрофен и зомепирак (см. The Merck Index, Therapeutic Category and Biological Activity Index, ред. S. Budavari, 12-е изд., (1996), сс. с Ther-2 по Ther-3 и Ther-12 (аналгезия (зубная), аналгезия (с

20 применением наркотических средств), аналгезия (без применения наркотических средств), противовоспалительные лекарственные средства (нестероидные)).

Особенно предпочтительные терапевтические способы совместного лечения предусматривают применение парекоксиба или комбинации по

25 изобретению в сочетании с опиоидом, более конкретно, с опиоидом, представляющим собой кодеин, меперидин, морфин или их производное.

Лекарственное средство, применяемое при совместном терапевтическом лечении с использованием парекоксиба или композиции по изобретению, можно вводить любым путем, например, парентерально, перорально, местно

30 и т.п.

Примеры

Ниже изобретение проиллюстрировано на примерах, не ограничивающих его изобретение.

Пример 1

Согласно описанному ниже методу получали композиции в виде восстанавливаемого порошка, обозначенные в настоящем описании как композиции А–Г, которые содержали перекоксиб натрия в дозах, соответствующих 5, 10, 20 и 40 мг перекоксиба.

Сначала приготавливали растворы для лиофилизации, имеющие составы, указанные в таблице 1. Растворы для лиофилизации А–Г соответствуют композициям А–Г соответственно.

Таблица 1. Состав растворов А–Г для лиофилизации

Ингредиент	А	Б	В	Г
перекоксиб натрия (мг)	5,30	10,59	21,18	42,36
гептагидрат вторичного кислого фосфата натрия (мг)	0,67	1,34	2,68	5,36
фосфорная кислота, 1М	в количестве, необходимом для регулирования значения рН			
гидроксид натрия, 1н.	в количестве, необходимом для регулирования значения рН			
вода для инъекций USP, до получения объема (мл)	1	1	1	2

Для приготовления каждого из указанных выше растворов для лиофилизации гептагидрат вторичного кислого фосфата натрия растворяли в соответствующем объеме воды для инъекций и значение рН полученного раствора доводили до 8,1 с помощью 1М фосфорной кислоты. В этом растворе растворяли перекоксиб натрия. Значение рН проверяли и при необходимости повторно регулировали с помощью 1М фосфорной кислоты или 1н. гидроксида натрия и объем доводили требуемого объема путем добавления воды, получая раствор для лиофилизации. Объем каждого приготовленного раствора был достаточным для получения нескольких стандартных доз композиций (1 или 2 мл раствора на стандартную дозу, как указано в таблице 1).

Раствор для лиофилизации пропускали через два стерилизующих фильтра типа Dugapore® с размером пор 0,2 мкм и 1 или 2 мл раствора вносили в асептических условиях в необработанные апиrogenные прозрачные стеклянные пузырьки типа I объемом соответственно 2 или 5 мл. Количество

содержимого отмеряли путем взвешивания. Средняя плотность каждого раствора для нескольких партий составляла 1,005 г/мл. С помощью специального теста было установлено, что парекоксиб натрия не связывается со стерилизующими фильтрами.

5 Пузырьки неплотно закупоривали стерилизованными пробками для лиофилизации (имеющими отверстия для осуществления сублимации) и помещали в предварительно стерилизованную камеру для лиофилизации и проводили цикл лиофилизации. Типичный цикл описан в таблице 2. Для
10 заполнения свободного пространства в пузырьках и для устранения вакуума после завершения цикла использовали стерильный азот. Пузырьки полностью закрывали пробками, когда они находились в камере. После удаления из камеры пузырьки сразу герметично запечатывали съемными алюминиевыми крышками путем обжимания каждого пузырька и затем хранили при
15 комнатной температуре в защищенном от света месте.

Таблица 2. Типичный цикл лиофилизации

Фаза	Описание
Замораживание	От комнатной температуры до -50°C в течение 1,75 ч выдерживание при -50°C в течение 7,0 ч
Первичная сушка	От -50°C до 15°C в течение 1,5 ч Выдерживание при 15°C в течение 2,25 ч От 15°C до 45°C в течение 1,0 ч Выдерживание при 45°C в течение 16,5 ч Вакуум 300 мкм рт. столба
Вторичная сушка	От 45°C до комнатной температуры в течение 5,0 ч вакуум 300 мкм рт. столба
Общая продолжительность цикла	36 ч

При использовании полученных композиций А-Г в пузырьках образовывались продукты, имеющие хороший внешний вид, т.е. характеризующиеся отсутствием трещин или слипания осадка. По данным
20 анализа методом дифракции рентгеновских лучей на порошке (ПХРД) продукты имели аморфную структуру. Даже после хранения при 70°C в течение 12 недель ПХРД-анализ показал, что не произошло изменения физической структуры продуктов, и не было обнаружено слипания.

Композиции А, Б и В (5, 10 и 20 мг парекоксиба) анализировали в отношении остаточного содержания воды и содержания валдекоксиба, которое является показателем химической стабильности. Анализ содержания валдекоксиба с помощью ЖХВР проводили с использованием свежеприготовленных образцов и образцов, хранившихся в течение 12 недель при 70°С. Данные, приведенные в таблице 3, свидетельствуют об очень высокой химической стабильности, характеризующейся тем, что даже после хранения в течение 12 месяцев при высокой температуре образуется менее 0,5% валдекоксиба.

Таблица 3. Стабильность композиций А-В

Параметр	А	Б	В
вода (%), свежеприготовленный образец	1,6	1,4	0,8
валдекоксиб (%), свежеприготовленный образец	0,06	0,07	0,03
валдекоксиб (%), после хранения в течение 12 недель при 70°С	0,45	0,37	0,36

Для композиции Г (40 мг парекоксиба) определяли значение рН и остаточное количество воды и с помощью ЖХВР определяли содержание парекоксиба и валдекоксиба в случае свежеприготовленной композиции и после хранения в течение 4, 8 и 12 недель при различных температурах.

Данные, приведенные в таблице 4, свидетельствуют об очень высокой химической стабильности, характеризующейся тем, что даже после хранения в течение 12 месяце при высокой температуре образуется менее 0,5% валдекоксиба. Процентные содержания парекоксиба и валдекоксиба даны в пересчете на действующее вещество без эксципиента.

Таблица 4. Стабильность композиции Г

Температура хранения и промежуток времени, через который производили отбор образцов	Парекок-сиб %	Валде-коксиб %	Вода %	РН
Свежеприготовленный	97,4	0,03	1,00	7,9
40°С, 4 недели	97,1	0,03	1,06	8,0
40°С, 8 недель	96,4	0,03	1,08	7,8
40°С, 12 недель	96,9	0,04	1,29	7,8
55°С, 4 недели	96,8	0,05	1,03	8,0
55°С, 8 недель	96,8	0,07	0,84	7,8
55°С, 12 недель	95,4	0,09	0,87	7,9
70°С, 4 недели	97,3	0,14	0,90	8,0

Температура хранения и промежуток времени, через который производили отбор образцов	Парекоксиб %	Валде-кокксиб %	Вода %	РН
70°C, 8 недель	96,6	0,20	0,77	7,8
70°C, 12 недель	Нет данных	0,36	Нет данных	Нет данных

Композиции А-В восстанавливали в 1 мл, а композицию Г в 2 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия для инъекций USP. Лиофилизированные продукты растворялись очень быстро.

5 Пример 2

Композиции в виде восстанавливаемого порошка, обозначенные как композиции Д-К, каждая из которых содержала парекоксиб натрия в количестве, соответствующем 20 мг парекоксиба, приготавливали как описано ниже. Сначала готовили растворы для лиофилизации, имеющие составы, указанные в таблице 5. Растворы для лиофилизации Д-К соответствуют композициям Д-К. Получение растворов и композиций в виде лиофилизированного порошка осуществляли согласно методу получения композиций А-Г, описанному примере 1.

15 Следует отметить, что каждая из композиций Д-К содержала более приблизительно 10% ингредиентов, представляющих собой эксципиенты, отличные от забуферивающего агента (вторичный кислый фосфат натрия или трометамин). Эти композиции представлены в настоящем описании для целей сравнения.

Таблица 5. Составы растворов Д-К для лиофилизации

Ингредиент	Д	Е	Ж	З	И	К
парекоксиб натрия (мг)	21,18	21,18	21,18	21,18	21,18	21,18
вторичный кислый фосфат натрия (мг)		2,68		2,68	2,68	2,68
трометамин (мг)	1,2		1,2			
маннит (мг)	30	30			30	30
глицин (мг)			13,5	13,5		
полиэтиленгликоль 4000 (мг)					200	
сульфобутил-β-циклодекстрин (мг)						15
соляная кислота, 1н.	Количество, необходимое для регулировки значения рН					

Ингредиент	Д	Е	Ж	З	И	К
гидроксид натрия, 1н.	Количество, необходимое для регулировки значения рН					
вода для инъекций USP, до объема (мл)	1	1	1	1	1	1

Проводили анализ содержания парекоксиба и валдекоксиба в свежеприготовленных композициях Д –К и после 4 недель хранения при различных температурах. Процентное содержание парекоксиба и валдекоксиба представлено в таблице 6 в пересчете на действующее вещество без учета эксципиента.

Таблица 6. Стабильность композиций Д-К

Параметр	Д	Е	Ж	З	И	К
парекоксиб (%), свежеприготовленный	99,00	99,40	104,3	102,2	90,46	99,86
парекоксиб (%), 5°C, 4 недели	95,71	95,76	100,0	98,04	90,17	98,76
парекоксиб (%), 55°C, 4 недели	98,79	99,00	98,37	98,03	87,57	97,41
парекоксиб (%), 70°C, 4 недели	87,60	98,00	82,77	92,81	85,58	90,00
валдекоксиб (%), свежеприготовленный	0,19	0,17	0,25	0,26	0,16	0,20
валдекоксиб (%), 5°C, 4 недели	0,20	0,12	0,19	0,19	0,13	0,14
валдекоксиб (%), 55°C, 4 недели	1,43	0,26	1,72	1,38	0,43	1,04
валдекоксиб (%), 70°C, 4 недели	9,03	0,89	15,08	5,26	0,95	8,81

Следует отметить, что композиции Д-К обладали более низкой химической стабильностью по сравнению с композициями А-Г по изобретению. Композиции Е и И, каждая из которых содержала 30 мг маннита в дополнение к вторичному кислому фосфату натрия, обладали наибольшей стабильностью по сравнению с композициями, которые тестировали в этом примере, но тем не менее для них была характерна намного большая степень превращения парекоксиба в валдекоксиб, чем для композиций А-Г после хранения в течение 4 недель при 55°C или 70°C. Химическая стабильность композиций Д, Ж, З и К оказалась неприемлемо низкой.

Кроме того, ни одна из композиций Д-К не обладала способностью к быстрому растворению при восстановлении. При попытках восстановления композиции оказалось, что композиция И, которая содержала в дополнение к манниту и вторичному кислороду фосфату натрия 200 мг полиэтиленгликоля 4000, характеризовалась очень медленной и плохой растворимостью.

Пример 3

Концентрацию валдекоксиба в плазме крови людей определяли с помощью фармакокинетического исследования. 11-ти здоровым взрослым добровольцам вводили путем однократной внутривенной инъекции (i.v.) дозу 20 мг парекоксиба в форме парекоксиба натрия в виде болюса объемом 1 мл, или они принимали перорально однократную дозу 20 мг валдекоксиба в форме таблетки с быстрым высвобождением в сочетании с 240 мл воды. Добровольцы выпивали 180 мл воды через один, два и три часа после приема лекарственного средства.

Концентрацию валдекоксиба в плазме крови определяли с помощью принятого метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ЖХВР). На чертеже представлена средняя концентрация валдекоксиба в плазме в течение периода времени от 0 до 24 ч после обработки.

Максимальная концентрация валдекоксиба в плазме крови при введении парекоксиба натрия внутривенным путем достигалась быстрее, чем при пероральном введении валдекоксиба.

Пример 4

В одном центре осуществляли рандомизированное проводимое вслепую с дублированием исследование с использованием однократной дозы на параллельных группах, применяя в качестве контроля плацебо, в течение 24 ч; общее количество пациентов составляло 224 (по 56 в каждой группе обработки), которые нуждались в удалении двух ретинированных зубов мудрости с применением резекции кости, причем пациенты представляли собой мужчин и женщин в возрасте от 18 до 45 лет включительно, которым внутривенно вводили однократную превентивную дозу 20, 40 или 80 мг парекоксиба или плацебо в 4 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия.

Начиная с момента времени, составляющего 30 мин после завершения хирургической операции, уровень боли оценивали каждые 2 ч в течение 24 ч у пациентов за исключением тех, которые не отошли от действия

обезболивающего средства. Уровень боли у пациентов оценивали по 0-3-балльной шкале и на основе таблицы, содержащей показатели от «отсутствия боли» до «острая боль». По требованию пациента применяли экстренное введение лекарственных средств. Пациента просили оценить эффективность медицинского средства в отношении облегчения боли пациента во время последнего опроса или непосредственно перед экстренным применением лекарственного средства.

Время до экстренного применения лекарственного средства (ВЭП) анализировали с помощью метода, применяемого для анализа выживаемости. Среднее время до экстренного применения лекарственного средства для каждой группы обработки вычисляли с помощью алгоритма оценки на основе метода наименьших квадратов Каплана-Мейера, с учетом модификаций, описанных у Miller в Survival Analysis, New York, изд-во John Wiley & Sons (1981); сс. 74-75. 95-процентные доверительные интервалы для среднего времени до указанного события рассчитывали с помощью метода Simon & Lee, Cancer Treat. Rep. 66 (1982), сс. 37-42. ВЭП для пациентов, для которых не требовалась экстренное применение лекарственного средства в течение 24-часового периода наблюдения, принимали за 24 ч. Для пациентов, которых исключали по причинам, не связанным с экстренным введением лекарственного средства, в качестве ВЭП принимали промежуток времени, после которого их исключали из исследования.

На основе данных о среднем значении ВЭП (таблица 7) можно сделать вывод о том, что однократные дозы парекоксиба, составляющие 20, 40 и 80 мг, приводили к более продолжительному ВЭП, чем плацебо. Средние значения ВЭП при использовании доз парекоксиба, составляющих 40 и 80 мг, несущественно отличались друг от друга, но они оба существенно превышали ВЭП при использовании дозы парекоксиба, составляющей 20 мг.

Доля пациентов, для которых требовалось экстренное применение лекарственных средств (данные также представлены в таблице 7), в группах, которым вводили парекоксиб, была существенно меньше, чем в группе, которой вводили плацебо; при этом не было обнаружено существенных различий в отношении указанного параметра между группами, которым вводили парекоксиб в дозах 40 и 80 мг.

Таблица 7. Время до экстренного применения лекарственного средства (ВЭП)

Группа обработки	Среднее значение ВЭП	95%-ный доверительный интервал	Пациенты, которые экстренно применяли лекарственное средство
Плацебо	2 ч 51 мин	2 ч 16 мин – 3 ч 16 мин	93%
Парекоксиб 20 мг	6 ч 17 мин	4 ч 04 мин – 11 ч 17 мин	78%
Парекоксиб 40 мг	>24 ч	11 ч 04 мин - >24 ч	48%
Парекоксиб 80 мг	12 ч 00 мин	6 ч 24 мин – 16 ч 37 мин	59%

5 Баллы, которыми пациенты оценивали эффективность тестируемого
лечения, в каждой из подвергавшейся лечению парекоксибом групп, были
существенно выше, чем баллы, которые давали в группе, получавшей
плацебо; при этом не было выявлено существенной разницы между группами,
которым вводили 40 и 80 мг. 92% пациентов, в группе, которой вводили
10 парекоксиб в дозе 40 мг, оценили тестируемый способ лечения как
“хороший” или “отличный”.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, включающая в порошкообразной форме:

5 (а) по меньшей мере один водорастворимый терапевтический агент, выбранный из ряда, включающего обладающие способностью избирательно ингибировать СОХ-2 лекарственные средства, их пролекарства и соли, в терапевтически эффективном общем количестве от приблизительно 30 до приблизительно 90% в пересчете на массу композиции,

10 (б) приемлемый для парентерального введения забуферивающий агент в количестве от приблизительно 5 до приблизительно 60% в пересчете на массу композиции, и

15 (в) другие пригодные для парентерального введения ингредиенты в общем количестве от нуля до приблизительно 10% в пересчете на массу композиции; где указанную композицию можно восстанавливать в пригодном для парентерального введения жидком растворителе, получая раствор для инъекции.

20 2. Композиция по п. 1, где терапевтический агент включает водорастворимую соль, пролекарство или соль пролекарства лекарственного средства, обладающего способностью избирательно ингибировать СОХ-2, выбранного из ряда, включающего целекоксиб, деракоксиб, валдекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб, 2-(3,5-дифторфенил)-3-[4-(метилсульфонил)фенил]-2-циклопентенон и 2-(3,4-(дифторфенил)-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутокси)-5-[4-(метилсульфонил)фенил]-3-(2Н)-пиридазинон.

30 3. Композиция по п. 1, где терапевтический агент включает водорастворимую соль, пролекарство или соль пролекарства валдекоксиба.

4. Композиция по п. 1, где терапевтический агент включает парекоксиб или его соль.

5. Композиция по п. 1, где терапевтический агент включает перекоксиб натрия.

5 6. Композиция по п. 1, где терапевтический агент представляет собой (S)-6,8-дихлор-2-(трифторметил)-2H-1-бензопиран-3-карбоновую кислоту или ее водорастворимую соль.

10 7. Композиция по любому из п.п. 1-6, где терапевтический агент присутствует в количестве от приблизительно 40 до приблизительно 85%, предпочтительно от приблизительно 50 до приблизительно 80% в пересчете на массу композиции.

15 8. Композиция по любому из п.п. 1-6, где забуферивающий агент присутствует в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 60%, предпочтительно от приблизительно 20 до приблизительно 50% в пересчете на массу композиции.

20 9. Композиция по любому из п.п. 1-6, состоящая практически только из терапевтического агента и забуферивающего агента.

10. Композиция по любому из п.п. 1-6, где забуферивающий агент выбирают из ряда, включающего фосфаты натрия и калия, цитраты натрия и калия, моно-, ди- и триэтаноламины, трометамин и их смеси.

25 11. Композиция по любому из п.п. 1-6, где забуферивающий агент выбирают из ряда, включающего вторичные кислые фосфаты натрия и калия и трометамин.

30 12. Композиция по любому из п.п. 1-6, где забуферивающий агент представляет собой вторичный кислый фосфат натрия.

13. Композиция по любому из п.п. 1-6, которая после восстановления имеет значение pH от приблизительно 7 до приблизительно 9.

14. Композиция по любому из п.п. 1-6, которая обладает достаточной пористостью для обеспечения быстрой растворимости терапевтического агента при ее восстановлении.

5 15. Раствор для инъекций, полученный путем восстановления композиции по любому из п.п. 1-6 в приемлемом для парентерального введения растворителе.

10 16. Раствор по п. 15, где растворитель представляет собой водный растворитель

17. Раствор по п. 16, имеющий значение pH от приблизительно 7,5 до приблизительно 8,5.

15 18. Раствор по п. 16, где водный растворитель содержит декстрозу и/или хлорид натрия.

20 19. Готовое изделие, представляющее собой герметически закупоренный пузырек, содержащий в стерильных условиях количество композиции по любому из п.п. 1-6, соответствующее стандартной дозе.

25 20. Готовое изделие по п. 19, где композиция включает применяемый в качестве терапевтического агента парекоксиб натрия в дозе, соответствующей количеству парекоксиба от приблизительно 1 до приблизительно 200 мг, предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 120 мг, более предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 100 мг.

30 21. Готовое изделие по п. 19, где пузырек представляет собой пузырек, имеющий несколько отделений.

22. Способ получения восстанавливаемой композиции, обладающей способностью избирательно ингибировать COX-2, предусматривающий стадию лиофилизации водного раствора, который включает:

(а) по меньшей мере один терапевтический агент, выбранный из ряда, включающего обладающие способностью избирательно ингибировать СОХ-2 лекарственные средства и его пролекарства и соли, в терапевтически эффективном общем количестве, составляющем от приблизительно 30 до 5 приблизительно 90% в пересчете на массу композиции,

(б) приемлемый для парентерального введения забуферивающий агент в количестве от приблизительно 5 до приблизительно 60% в пересчете на массу композиции, и

(в) другие пригодные для парентерального введения эксципиенты в 10 общем количестве от нуля до приблизительно 10% в пересчете на массу композиции за исключением воды;

в результате чего после осуществления стадии лиофилизации образуется легко восстанавливаемый порошок.

15 23. Способ по п. 22, где терапевтический агент представляет собой парекоксиб натрия.

24. Способ по п. 23, где забуферивающий агент представляет собой 20 вторичный кислый фосфат натрия.

25. Способ по п. 24, где перед стадией лиофилизации раствор приготавливают путем растворения парекоксиба натрия и вторичного кислого фосфата натрия в воде для инъекции, стерилизуют и затем вносят в пузырьки в таких количествах, при которых объем раствора, находящийся в каждом 25 пузырьке, содержит стандартную дозу парекоксиба натрия, и пузырьки помещают в камеру для лиофилизации.

26. Способ по п. 25, где на стадии приготовления раствора парекоксиб 30 натрия добавляют в последнюю очередь.

27. Способ по любому из п.п. 24-26, где стадия лиофилизации включает фазу замораживания, фазу первичной сушки и фазу вторичной сушки.

28. Способ по п. 27, где:

(а) на фазе замораживания температуру понижают до температуры вымораживания, составляющей от приблизительно -30 до приблизительно -60°C в течение периода времени от приблизительно 1 до приблизительно 5 ч и выдерживают при температуре вымораживания в течение периода времени от приблизительно 0,5 до приблизительно 24 ч;

(б) на фазе первичной сушки вакуум уменьшают от приблизительно 25 до приблизительно 500 мкм рт. столба, а температуру повышают от температуры вымораживания до приблизительно 0°C в течение периода времени от приблизительно 1 до приблизительно 5 ч; и

(в) на фазе вторичной сушки при вакууме, составляющем от приблизительно 25 до приблизительно 500 мкм рт. столба, температуру повышают от приблизительно 0°C до уровня, превышающего комнатную температуру в течение периода времени от приблизительно 1 до приблизительно 4 ч и выдерживают при этом повышенном уровне в течение периода времени от приблизительно 3 до приблизительно 12 ч;

получая порошок, имеющий содержание влаги менее приблизительно 2 мас. %.

29. Способ по п. 27, где общая продолжительность цикла лиофилизации составляет от приблизительно 18 до приблизительно 24 ч.

30. Способ лечения или предупреждения опосредованного СОХ-2 нарушения у пациента, заключающийся в том, что восстанавливают стандартную дозу композиции по любому из п.п. 1-6 в физиологически приемлемом количестве пригодного для парентерального введения жидкого растворителя, получая раствор для инъекции, и раствор парентерально вводят пациенту.

31. Способ по п. 30, где парентеральное введение осуществляют путем внутривенной, подкожной, внутримышечной, внутривенной, интрамедуллярной, внутрисуставной, интрасиновиальной, интраспинальной, внутривенной или внутрисердечной инъекции или инфузии.

32. Способ по п. 30, где парентеральное введение представляет собой внутривенную инъекцию или инфузию.

5 33. Способ по п. 32, где композицию вводят путем внутривенной инъекции в виде болюса.

10 34. Способ лечения или предупреждения опосредованного СОХ-2 нарушения у человека, заключающийся в том, что пациенту парентерально вводят парекоксіб или его соль в количестве, при котором доза парекоксиба равна терапевтически эффективной дозе валдекоксиба.

15 35. Способ по п. 34, где парекоксіб или его соль вводят в суточной дозе, соответствующей от приблизительно 1 до приблизительно 200 мг, предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 120 мг, более предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 100 мг парекоксиба.

20 36. Способ по п. 34 или п. 35, где парекоксіб или его соль вводят путем внутривенной инъекции в виде болюса.

25 37. Готовое изделие, представляющее собой герметически закупоренный пузырек, в котором находится стерильная предназначенная для парентерального введения композиция, содержащая парекоксіб или его соль в количестве, при этом доза парекоксиба равна терапевтически эффективной дозе валдекоксиба.

30 38. Готовое изделие по п. 37, где доза парекоксиба составляет от приблизительно 1 до приблизительно 200 мг, предпочтительно от 5 до приблизительно 120 мг, более предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 100 мг.

39. Готовое изделие по п. 37 или п. 38, где парекоксіб присутствует в виде парекоксиба натрия.

40. Готовое изделие по п. 37 или п. 38, где пузырек представляет собой пузырек, имеющий несколько отделений.

