

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03804900.7

A61K 31/341

A61K 31/415

A61K 31/42

A61K 31/444

A61K 31/663

[43] 公开日 2005 年 7 月 13 日

[11] 公开号 CN 1638759A

[22] 申请日 2003.2.28 [21] 申请号 03804900.7

[30] 优先权

[32] 2002.2.28 [33] GB [31] 0204756.1

[86] 国际申请 PCT/EP2003/002087 2003.2.28

[87] 国际公布 WO2003/072097 英 2003.9.4

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.30

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 Z·D·霍罗威茨 P·L·西蒙

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 2 页 说明书 33 页

[54] 发明名称 包含双膦酸类化合物和 COX-2 抑制剂、用于治疗骨病的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及用于治疗骨转换异常的状况的药物组合物，其包含用于同时、相继或分别使用的双膦酸类化合物和 COX-2 抑制剂的组合。还提供了治疗患有涉及骨转换异常的状况的患者方法，包括向所述患者施用有效量的双膦酸类化合物和有效量的 COX-2 抑制剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 用于治疗涉及骨转换异常增加的状况的药物组合物, 其包含用于同时、相继或分别使用的双膦酸类化合物和 COX-2 抑制剂的组合。

2. 治疗患有涉及骨转换异常增加的状况的患者的方法, 包括向所述患者施用有效量的双膦酸类化合物和有效量的 COX-2 抑制剂。

3. COX-2 抑制剂在制备药物中的用途, 用于与双膦酸类化合物组合以治疗涉及骨转换异常增加的状况。

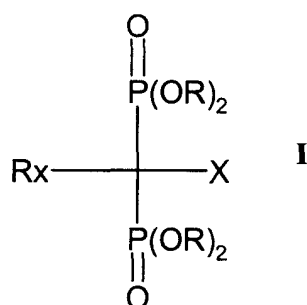
4. 双膦酸类化合物在制备药物中的用途, 用于与 COX-2 抑制剂组合以治疗涉及骨转换异常增加的状况。

5. 一种包装, 包含双膦酸类化合物以及用于与 COX-2 抑制剂组合以治疗涉及骨转换异常增加的状况的使用说明, 或

一种包装, 包含 COX-2 抑制剂以及用于与双膦酸类化合物组合以治疗涉及骨转换异常增加的状况的使用说明。

6. 根据权利要求 1 的组合物、根据权利要求 2 的方法或根据权利要求 3 或 4 的用途, 其中的双膦酸类化合物是 N-双膦酸类化合物。

7. 根据权利要求 6 的组合物、方法或用途, 其中的双膦酸类化合物是式 I 化合物,



其中:

X 为氢、羟基、氨基、烷酰基, 或被 C₁-C₄ 烷基或烷酰基取代的氨基;

R 为氢或 C₁-C₄ 烷基, 且

Rx 为含有任选取代的氨基的侧链, 或含氮杂环(包括芳香族含氮杂环), 或其可药用盐或其任何水合物。

8. 根据权利要求7的组合物、方法或用途，其中的双膦酸类化合物是2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸(唑来膦酸)或其药理学可接受的盐。

9. 根据权利要求1的组合物、根据权利要求2的方法或根据权利要求3或4的用途，其中的COX-2抑制剂是对COX-2抑制的 IC_{50} 小于约 $2\mu M$ 且对COX-1抑制的 IC_{50} 大于约 $5\mu M$ 的COX-2抑制剂。

10. 根据权利要求8的组合物、方法或用途，其中的COX-2抑制剂选自洛芬昔布、依他昔布、塞来昔布、伐地昔布、帕瑞昔布或5-烷基-2-芳基氨基苯基乙酸衍生物COX-2抑制剂，或其可药用盐，或其任何水合物。

包含双膦酸类化合物和 COX-2 抑制剂、用于治疗骨病的药物组合物

本发明涉及双膦酸类化合物、尤其涉及双膦酸类化合物在治疗骨转换异常增加的状况如骨质疏松症中的新的药物用途，以及用于这些用途的含有双膦酸类化合物的组合物。

双膦酸类化合物广泛用于抑制各种良性和恶性疾病中的破骨细胞活性，这些疾病包括骨再吸收过多或不适。这些焦磷酸类似物不仅可减少骨骼相关事件的发生，而且还为患者提供了临床益处并提高存活率。双膦酸类化合物能够防止体内的骨再吸收；双膦酸类化合物的治疗功效已经在骨质疏松症、骨质减少、骨佩吉特病、肿瘤诱导的高钙血症(TIH)和更近地骨转移(BM)和多发性骨髓瘤(MM)的治疗中得到证明(综述参见 Parthenon 出版集团编辑出版的“从实验室到患者：骨病中的双膦酸类化合物，双膦酸类化合物的临床应用”，Fleisch H, 1997, 纽约/伦敦, 68-163 页)。双膦酸类化合物抑制骨再吸收的机制尚未被完全了解，并且似乎根据所研究的双膦酸类化合物而异。双膦酸类化合物已经表明可强烈结合于骨的羟基磷灰石晶体，减少骨转换和再吸收，降低血中羟基脯氨酸或碱性磷酸酶的水平，而且抑制破骨细胞的形成、募集、活化和活性。

选择性环加氧酶抑制剂(COX-2 抑制剂)和它们作为非甾族抗炎药物(NSAID)在治疗炎症疾病和疼痛中的用途是本领域中熟知的。

我们的共同未决的国际专利申请 WO 01/97788 描述了在需要这种治疗的患者中治疗骨转换异常增加的状况的方法，该方法包括间歇地向患者施用有效量的双膦酸类化合物，其中施用的间隔时间为至少约 6 个月。WO 01/97788 的教导引入本说明书中作为参考。

现已发现：如果将双膦酸类化合物与 COX-2 抑制剂组合使用，在治疗骨转换异常增加的状况如骨质疏松症中可得到令人惊讶的有益结果。

因此，本发明提供了用于治疗涉及骨转换异常增加的状况的药物组合

物，其包含用于同时、相继或分别使用的双膦酸类化合物和 COX-2 抑制剂的组合。

此外，本发明提供了 COX-2 抑制剂在制备药物中的用途，用于与双膦酸类化合物组合以治疗涉及骨转换异常增加的状况。

备选地，本发明提供了双膦酸类化合物在制备药物中的用途，用于与 COX-2 抑制剂组合以治疗涉及骨转换异常增加的状况。

另一方面，本发明提供了治疗患有涉及骨转换异常增加的状况的患者方法，包括向所述患者施用有效量的双膦酸类化合物和有效量的 COX-2 抑制剂。

再一方面，本发明提供了：

- (i) 一种包装，包含双膦酸类化合物以及用于与 COX-2 抑制剂组合以治疗涉及骨转换异常增加的状况的使用说明，或
- (ii) 一种包装，包含 COX-2 抑制剂以及用于与双膦酸类化合物组合以治疗涉及骨转换异常增加的状况的使用说明。

可以根据本发明治疗的骨转换异常增加的状况包括：治疗绝经后骨质疏松症，例如降低骨质疏松性骨折的危险；预防绝经后骨质疏松症，例如预防绝经后骨流失；治疗或预防男性骨质疏松症；治疗或预防皮质类固醇诱导的骨质疏松症和继发药物治疗或由药物治疗导致的其他形式的骨流失，例如苯妥因、甲状腺激素替代治疗；治疗或预防与固定术和空间飞行相关的骨流失；治疗或预防与类风湿性关节炎、成骨不全、甲状腺功能亢进、神经性食欲缺乏、器官移植、人工关节松动和其他医学状况相关的骨流失。例如，这些其他医学状况可包括治疗或预防类风湿性关节炎中的关节周骨侵蚀；治疗骨关节炎，例如预防/治疗软骨下的骨硬化、软骨下骨囊肿、骨赘形成，和例如通过减少骨内压力治疗骨关节炎性疼痛；治疗或预防由继发甲状旁腺功能亢进、甲状腺毒症、结节病或维生素 D 过多症的过度骨再吸收导致的高钙血症。

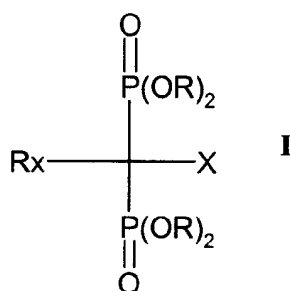
本说明书以上和别处的术语“双膦酸类化合物”和“COX-2 抑制剂”适宜地包括其可药用盐和酯。

从而，在本说明书中，术语“治疗”指的是预防性或防止性治疗以及治疗性或缓和疾病的治疗，包括治疗有患病危险或者怀疑已经患病的患者以及病态的或者已经被诊断患有疾病或医学状况的患者。

使用双膦酸类化合物与 COX-2 抑制剂的组合治疗涉及骨转换异常增加的状况可有利地导致疾病结果和患者生命质量的改善，尤其是与疼痛的治疗、独立地使用双膦酸类化合物或 COX-2 抑制剂相比。特别地，在开始双膦酸类化合物和 COX-2 的组合治疗后，出现持续和长期的疼痛减轻，并有利地起效迅速。

用于本发明的双膦酸类化合物优选为 N-双膦酸类化合物。

就本说明书而言，N-双膦酸类化合物为除了特征性的偕双磷酸(P-C-P)部分外还包含含氮侧链的化合物，例如式 I 化合物，



其中：

X 为氢、羟基、氨基、烷酰基、或被 C₁-C₄ 烷基或烷酰基取代的氨基；

R 为氢或 C₁-C₄ 烷基，且

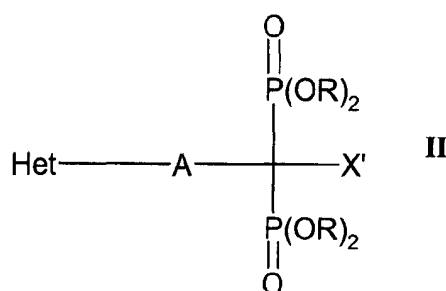
Rx 为含有任选取代的氨基的侧链，或含氮杂环(包括芳香族含氮杂环)，

和其可药用盐或其任何水合物。

因此，例如：适合用于本发明的 N-双膦酸类化合物可包括以下化合物或其可药用的盐，或其任何水合物：3-氨基-1-羟基丙烷-1,1-双膦酸(帕米膦酸，即 pamidronic acid)，例如氨羟二膦酸二钠(pamidronate, APD)；3-(N,N-二甲基氨基)-1-羟基丙烷-1,1-双膦酸，例如二甲基-APD；4-氨基-1-羟基丁烷-1,1-双膦酸(阿仑膦酸，即 alendronic acid)，例如阿仑膦酸钠(alendronate)；1-羟基-3-(甲基戊基氨基)-亚丙基-双膦酸，即伊本膦酸

(ibandronic acid), 例如伊本膦酸钠(ibandronate); 6-氨基-1-羟基己烷-1,1-双膦酸, 例如氨基-己基-BP; 3-(N-甲基-N-正戊基氨基)-1-羟基丙烷-1,1-双膦酸, 例如甲基-戊基-APD(= BM 21.0955); 1-羟基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-双膦酸, 例如唑来膦酸(zoledronic acid); 1-羟基-2-(3-吡啶基)乙烷-1,1-双膦酸(利塞膦酸, 即 risedronic acid), 例如利塞膦酸钠(risedronate), 包括其 N-甲基吡啶鎓盐, 例如 N-甲基碘化吡啶鎓如 NE-10244 或 NE-10446; 3-[N-(2-苯硫基乙基)-N-甲基氨基]-1-羟基丙烷-1,1-双膦酸; 1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-1,1-双膦酸, 例如 EB 1053 (Leo); 1-(N-苯基氨基硫代羰基)甲烷-1,1-双膦酸, 例如 FR 78844 (Fujisawa); 5-苯甲酰基-3,4-二氢-2H-吡唑-3,3-双膦酸四乙酯, 例如 U-81581 (Upjohn); 以及 1-羟基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1,1-双膦酸, 例如 YM 529。

在一个实施方案中, 用于本发明的尤其优选的 N-双膦酸类化合物包括式 II 化合物,



其中:

Het 为咪唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、噻唑、噻二唑、吡啶、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑或苯并吡唑基团, 其任选被烷基、烷氧基、卤素、羟基、羧基、任选被烷基或烷酰基取代的氨基或任选被烷基、硝基、氨基或氨基烷基取代的苄基;

A 为含有 1 至 8 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烃部分;

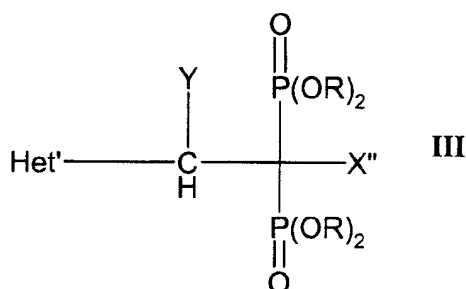
X' 为氢原子, 任选被烷酰基取代, 或任选被烷基或烷酰基取代的氨基,

且

R 为氢原子或烷基,

和其药理学可接受的盐。

在进一步的实施方案中，用于本发明的尤其优选的双膦酸类化合物包括式 III 化合物，



其中：

Het' 是取代或未取代的杂芳族五元环，选自咪唑基、咪唑啉基、异噁唑基、噁唑基、噁唑啉基、噻唑基、噻唑啉基、三唑基、噁二唑基和噻二唑基，其中所述环可被部分氢化，并且其中所述取代基选自 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、苯基、环己基、环己基甲基、卤素和氨基的至少一个，并且其中 Het 的两个相邻烷基取代基可一起形成第二个环；

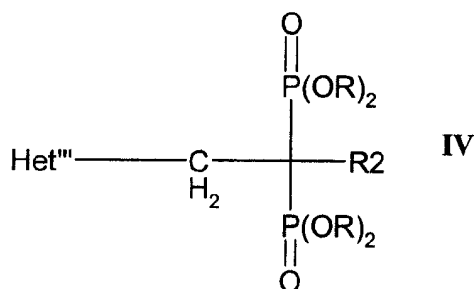
Y 为氢或 C₁-C₄ 烷基；

X'' 为氢、羟基、氨基或被 C₁-C₄ 烷基取代的氨基，且

R 为氢或 C₁-C₄ 烷基；

以及其药理学可接受的盐和异构体。

在更进一步的实施方案中，用于本发明的尤其优选的双膦酸类化合物包括式 IV 化合物，



其中：

Het''' 为咪唑基、2H-1,2,3-、1H-1,2,4-或 4H-1,2,4-三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基或噻二唑基，其是未取代的或者被以下基团 C-单-或二-取代：低级烷基、低级烷氧基、又可被低级烷基、低级

烷氧基和/或卤素单或二取代的苯基、羟基、二低级烷基氨基、低级烷硫基和/或卤素，且在可取代的 N-原子上被低级烷基或被可在苯基部分被低级烷基、低级烷氧基和/或卤素单-或双-取代的苯基-低级烷基取代，且

R2 为氢、羟基、氨基、低级烷硫基或卤素，

低级基团具有不超过且包括 7 个 C 原子，

或者其药理学可接受的盐。

用于本发明的尤其优选的 N-双膦酸类化合物的实例为：

2-(1-甲基咪唑-2-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸；

2-(1-苄基咪唑-2-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸；

2-(1-甲基咪唑-4-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸；

1-氨基-2-(1-甲基咪唑-4-基)乙烷-1,1-双膦酸；

1-氨基-2-(1-苄基咪唑-4-基)乙烷-1,1-双膦酸；

2-(1-甲基咪唑-2-基)乙烷-1,1-双膦酸；

2-(1-苄基咪唑-2-基)乙烷-1,1-双膦酸；

2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸；

2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-双膦酸；

2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸；

2-(三唑-2-基)乙烷-1,1-双膦酸；

2-(咪唑-2-基)乙烷-1,1-双膦酸；

2-(2-甲基咪唑-4(5)-基)乙烷-1,1-双膦酸；

2-(2-苄基咪唑-4(5)-基)乙烷-1,1-双膦酸；

2-(4,5-二甲基咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸， 和

2-(2-甲基咪唑-4(5)-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸，

和其药理学可接受的盐。

用于本发明的最优选的 N-双膦酸类化合物为 2-(咪唑-1-基)-1-羟基乙烷-1,1-双膦酸(唑来膦酸)或其药理学可接受的盐。

以上所提及的所有 N-双膦酸衍生物是文献中熟知的。这包括它们的制

备(参见例如 EP-A-513760, 13-48 页)。例如, 3-氨基-1-羟基丙烷-1,1-双膦酸按照例如美国专利 3,962,432 所述制备, 且二钠盐按照美国专利 4,639,338 和 4,711,880 所述制备, 1-羟基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-双膦酸按照例如美国专利 4,939,130 所述制备。还参见美国专利 4,777,163 和 4,687,767。

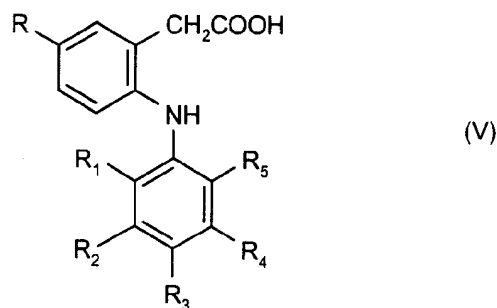
N-双膦酸类化合物可酌情以异构体或异构体混合物的形式使用, 通常作为光学异构体如对映异构体或非对映异构体或几何异构体、通常为顺反异构体。光学异构体以纯的对映体和/或外消旋物的形式获得。

N-双膦酸类化合物也可以以它们的水合物形式使用或者包括用于其结晶的其他溶剂。

用于本发明的药物组合物和治疗方法中的 COX-2 抑制剂通常为例如当用 Brideau 等人在 *Inflamm, Res.*45:68-74(1996)中所述的测定法测量时对 COX-2 抑制的 IC_{50} 小于约 $2 \mu M$ 且对 COX-1 抑制的 IC_{50} 大于约 $5 \mu M$ 的 COX-2 抑制剂。优选地, COX-2 抑制剂对 COX-2 抑制较对 COX-1 抑制的选择比率至少为 10, 更优选至少 40。

因此, 例如, 用于本发明的适宜的 COX-2 抑制剂可包括以下化合物或其衍生物或其可药用盐或其任何水合物: 洛芬昔布、依他昔布(etoricoxib)、塞来昔布、伐地昔布(valdecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)或 5-烷基-2-芳基氨基苯乙酸衍生物 COX-2 抑制剂, 例如以下所定义的式 V 的 COX-2 抑制剂。

在优选的实施方案中, 用于本发明的 COX-2 抑制剂包括式 V 化合物,



其中 R 为甲基或乙基;

R₁ 为氯或氟;

R_2 为氢或氟;

R_3 为氢、氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或羟基;

R_4 为氢或氟; 且

R^5 为氯、氟、三氟甲基或甲基;

其可药用盐和其可药用的酯类前药。

尤其优选的式 V 化合物为那些其中 R 为甲基或乙基; R_1 为氯或氟; R_2 为氢; R_3 为氢、氟、氯、甲基或羟基; R_4 为氢; 且 R^5 为氯、氟或甲基的化合物、其可药用盐和其可药用酯。

一个尤其优选的实施方案涉及式 V 化合物, 其中 R 为甲基或乙基; R_1 为氟; R_2 为氢; R_3 为氢、氟或羟基; R_4 为氢; 且 R^5 为氯; 其可药用盐; 和其可药用的酯类前药。

本发明的另一个尤其优选的实施方案涉及式 V 化合物, 其中 R 为乙基或甲基; R_1 为氟; R_2 为氢或氟; R_3 为氢、氟、乙氧基或羟基; R_4 为氢或氟; 且 R^5 为氯、氟或甲基; 其可药用盐, 和其可药用的酯类前药。

还有其中 R 为甲基或乙基; R_1 为氟; R_2 - R_4 为氢或氟; 且 R^5 为氯或氟的所述化合物、其可药用盐和其可药用的酯类前药。

本发明的又一个实施方案涉及式 V 化合物, 其中 R 为甲基或乙基; R_1 为氟; R_2 为氟; R_3 为氢、乙氧基或羟基; R_4 为氟; 且 R^5 为氟; 其可药用盐; 和其可药用的酯类前药。

本发明的另一个实施方案涉及式 V 化合物, 其中 R 为甲基; R_1 为氟; R_2 为氢; R_3 为氢或氟; R_4 为氢; 且 R^5 为氯; 其可药用盐; 和其可药用的酯类前药。

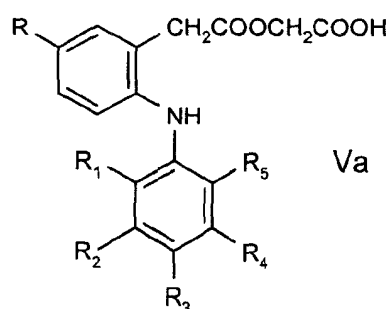
本发明尤其优选的实施方案涉及式 V 化合物,

- (a) 其中 R 为甲基; R_1 为氟; R_2 为氢; R_3 为氢; R_4 为氢; 且 R^5 为氯; 其可药用盐; 和其可药用的酯类前药;
- (b) 其中 R 为甲基; R_1 为氟; R_2 为氢; R_3 为氟; R_4 为氢; 且 R^5 为氯; 其可药用盐; 和其可药用的酯类前药;
- (c) 其中 R 为乙基; R_1 为氟; R_2 为氟; R_3 为氢; R_4 为氟; 且 R^5 为氟; 其

可药用盐；和其可药用的酯类前药；和

(d) 其中 R 为乙基；R₁ 为氯；R₂ 为氢；R₃ 为氯；R₄ 为氢；且 R₅ 为甲基；其可药用盐；和其可药用的酯类前药。

式 V 化合物的可药用的酯类前药为通过溶剂分解或在生理条件下可转化为式 V 的游离羧酸的酯衍生物。这些酯为例如低级烷基酯(如甲基或乙基酯)、羧基-低级烷基酯如羧基甲基酯、硝基氧基-低级烷基酯(如 4-硝基氧基丁酯)等。优选的前药为式 Ia 化合物，



其中 R 和 R₁-R₅ 具有以上对式 V 化合物所定义的含义；和其可药用盐。

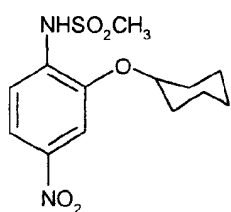
式 V 和 Va 化合物和它们的合成在公开的国际专利申请 WO 99/11605 和 WO 01/23346 中描述，其教导在此处引入作为参考。

双磷酸类化合物和 COX-2 抑制剂的药理学可接受的盐优选为与碱形成的盐，适宜地为衍生自元素周期表的 Ia、Ib、IIa 和 IIb 族的金属盐，包括碱金属盐，例如钾盐和特别地钠盐，或碱土金属盐，优选钙或镁盐，以及与氨或有机胺形成的铵盐。

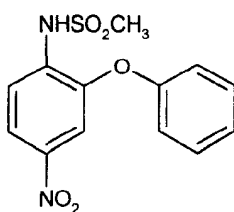
N-双膦酸类化合物的特别优选的可药用盐为其中双膦酸的一个、两个、三个或四个，尤其是一个或两个酸性氢被可药用的阳离子、尤其是钠、钾或铵、首选钠替代的盐。

非常优选的一组 N-双膦酸类化合物的可药用盐的特征是在每个膦酸基团中具有一个酸性氢和一个可药用的阳离子、特别是钠离子。

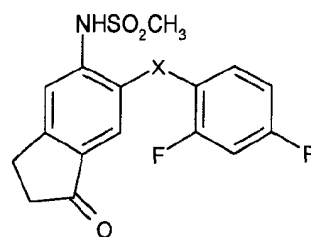
用于本发明的一类备选的 COX-2 抑制剂化合物为甲磺酰苯胺类抑制剂，其中 NS-398、氟舒胺、尼美舒利和(i)为示例成员。



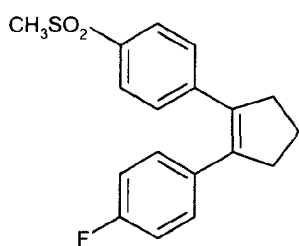
NS-398



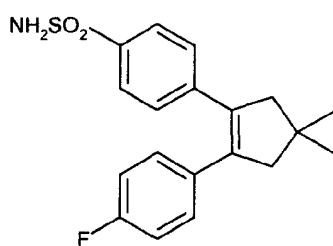
尼美舒利

(i), X = S
氟舒胺, X = O

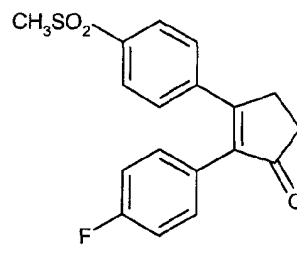
另一类 COX-2 抑制剂是三环抑制剂类, 其可进一步分成以下亚类:
具有中心碳环的三环抑制剂(实例包括 SC-57666、1 和 2); 具有中心单环杂环的三环抑制剂(例子包括 DuP 697、SC-58125、SC-58635、SC 236 以及 3、4 和 5)以及那些具有中心双环杂环的三环抑制剂(实例包括 6、7、8、9 和 10)。化合物 3、4 和 5 在美国专利 No. 5,474,995 中述及。



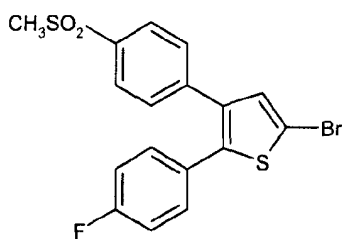
SC-57666



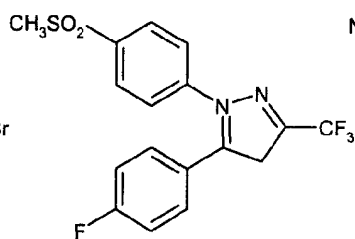
1



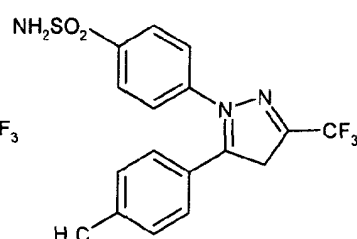
2



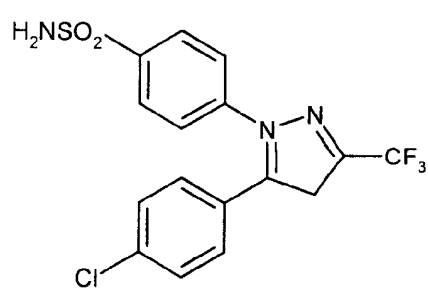
DuP697



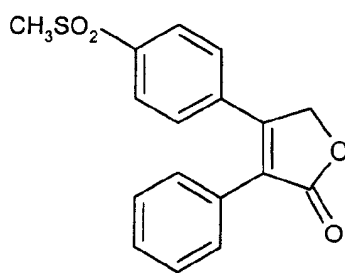
SC-58125



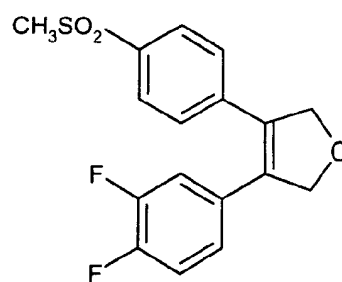
SC-58635, 塞来昔布



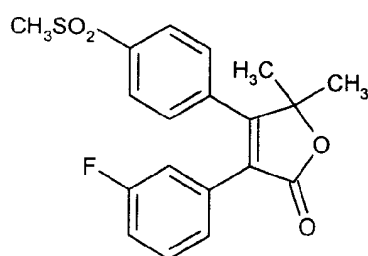
SC-236



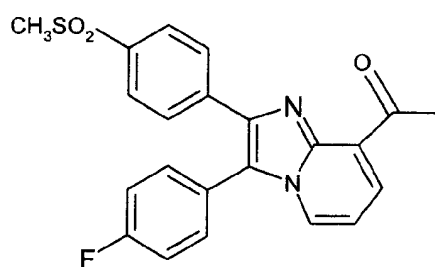
3



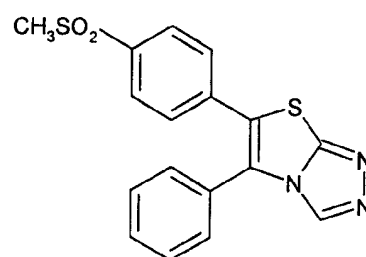
4



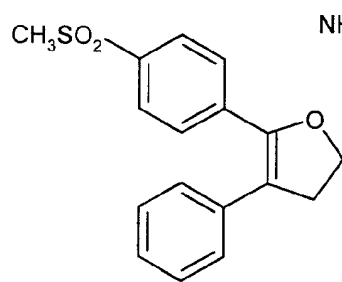
5



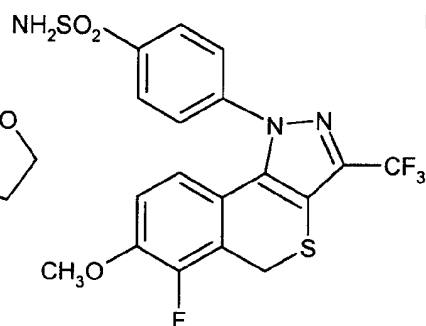
6



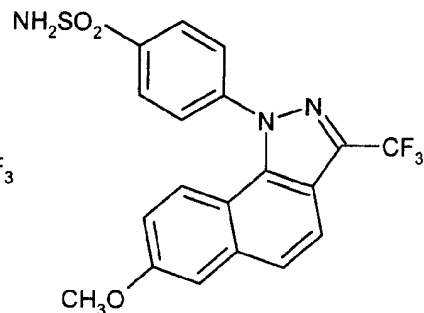
7



8

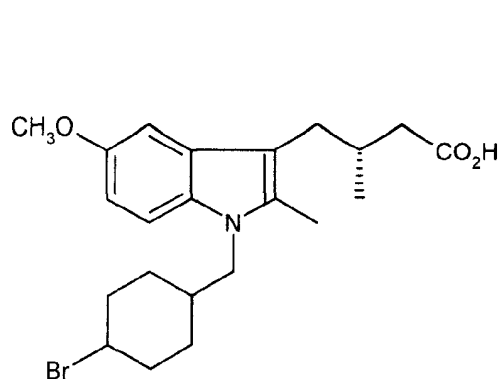


9

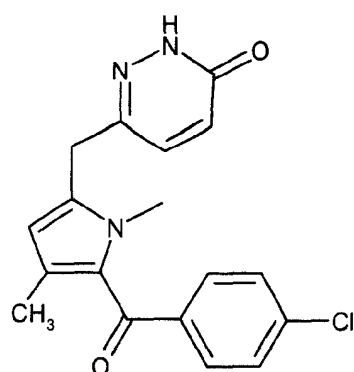


10

另一类 COX-2 抑制剂指的是那些经结构修饰的 NSAIDS, 且包括结构 11a 和 11b 作为示例成员。



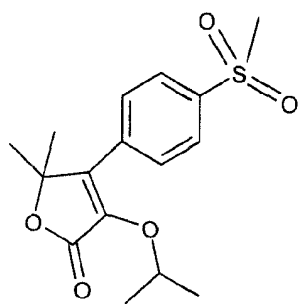
11a



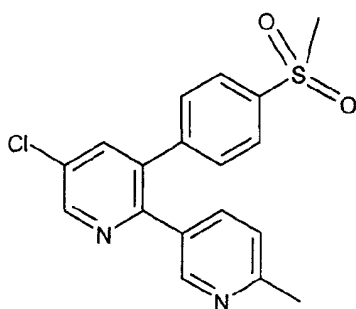
11b

除了所述结构类型、亚类、具体的 COX-2 抑制剂化合物实例之外，选择性抑制环加氧酶-2 的化合物的实例也已在以下专利公开中述及，所有这些专利在此引入作为参考：美国专利 No. 5,344,991、5,380,738、5,393,790、5,409,944、5,434,178、5,436,265、5,466,823、5,474,995、5,510,368、5,536,752、5,550,142、5,552,422、5,604,253、5,604,260、5,639,780；和国际专利申请 No. 94/13635、94/15932、94/20480、94/26731、94/27980、95/00501、95/15316、96/03387、96/03388、96/06840；以及国际公开 No. WO 94/20480、WO 96/21667、WO 96/31509、WO 96/36623、WO 97/14691、WO 97/16435。

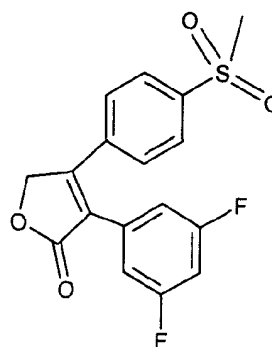
包括在本发明范围内的其他 COX-2 抑制剂化合物包括：



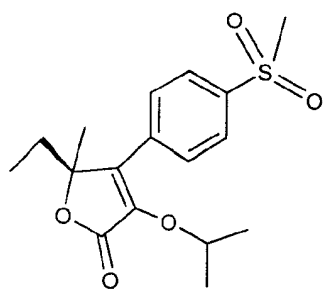
12



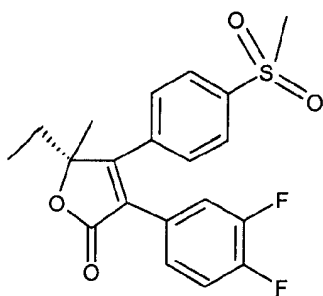
13



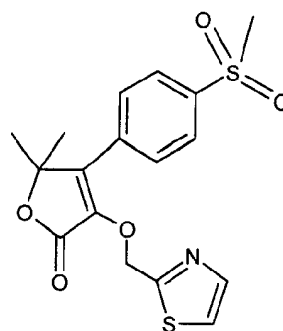
14



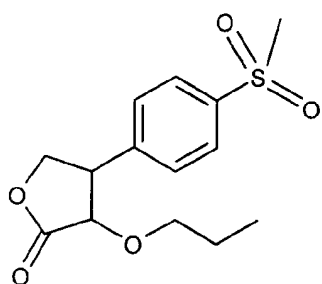
15



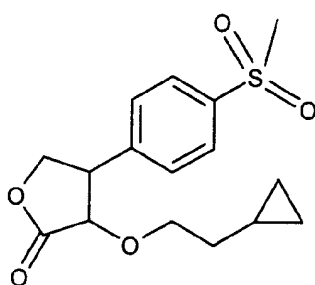
16



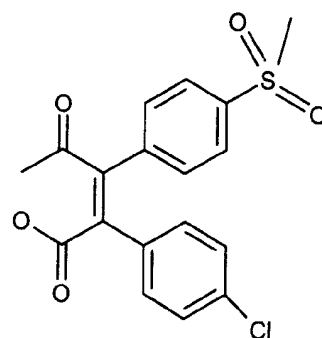
17



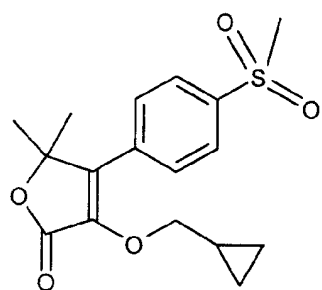
18



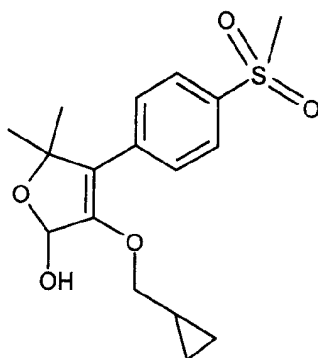
19



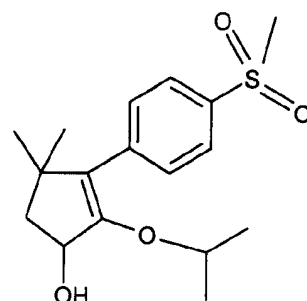
20



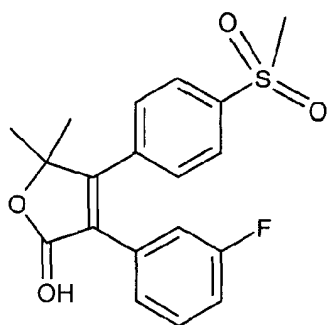
21



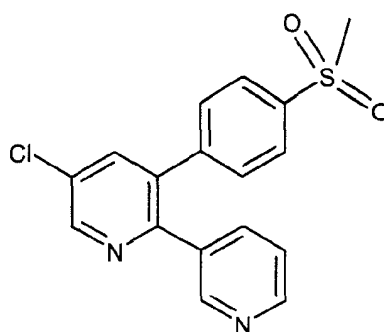
22



23



24



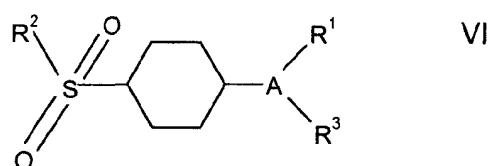
25

以上的一些化合物也可以通过下面的化学名鉴定:

- 3: 3-苯基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(5H)-呋喃酮;
- 4: 3-(3,4-二氟苯基)-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(5H)-呋喃酮;
- 5: 5,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-3-(3-氟苯基)-H-呋喃-2-酮;
- 12: 5,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-3-(2-丙氧基)-5H-呋喃-2-酮;
- 13: 5-氯-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶;
- 14: 2-(3,5-二氟苯基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-环戊烯-1-酮;
- 15: 5(S)-5-乙基-5-甲基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-3-(2-丙氧基)-5H-呋喃-2-酮;
- 16: 5-乙基-5-甲基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-3-(3,4-二氟苯基)-5H-呋喃-2-酮;
- 17: 3-((2-噻唑基)甲氧基)-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5,5-二甲基-5H-呋喃-2-酮;
- 18: 3-丙氧基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5,5-二甲基-5H-呋喃-2-酮;
- 19: 3-(1-环丙基乙氧基)-5,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5H-呋喃-2-酮;
- 20: 2-(4-氯苯基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-氧代-2-戊烯酸钠;
- 21: 3-(环丙基甲氧基)-5,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5H-呋喃-2-酮;
- 22: 3-(环丙基甲氧基)-5,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2,5-二氢呋喃-2-醇;
- 23: 3-异丙氧基-5,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2,5-二氢呋喃-2-醇;
- 24: 5,5-二甲基-3-(3-氟苯基)-2-羟基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2,5-二氢呋喃;

25: 5-氯-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(3-吡啶基)吡啶。

以下出版物描述和/或提供了制备所示化合物的方法: 化合物 12、15、17、18、19 和 21, 见 WO 97/14691; 化合物 22、23 和 24, 见 WO 97/16435; 化合物 20, 见 WO 96/36623; 化合物 14, 见美国专利 No. 5,536,752; 化合物 16, 见美国专利 No. 5,474,995。化合物 13 和 25 参见本文的实施例。同样在此引入作为参考的是 WO 96/41645 中所述的化合物, 其具有如下所示的结构式 VI, 以及其中所述的定义和优选定义以及种类:



尤其优选的式(VI)化合物包括:

5-(4-氟苯基)-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)吡啶;
 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-1-苯基-3-(三氟甲基)吡啶;
 4-(5-(4-氯苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-1-基)苯磺酰胺;
 4-(3,5-二(4-甲基苯基)-1H-吡啶-1-基)苯磺酰胺;
 4-(5-(4-氯苯基)-3-苯基-1H-吡啶-1-基)苯磺酰胺;
 4-(3,5-二(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-1-基)苯磺酰胺;
 4-(5-(4-氯苯基)-3-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-1-基)苯磺酰胺;
 4-(5-(4-氯苯基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡啶-1-基)苯磺酰胺;
 4-(5-(4-氯苯基)-3-(5-氯-2-噻吩基)-1H-吡啶-1-基)苯磺酰胺;
 4-(4-氯-3,5-二苯基-1H-吡啶-1-基)苯磺酰胺;
 4-(5-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)苯磺酰胺;
 4-(5-(苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)苯磺酰胺;
 4-(5-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)苯磺酰胺;
 4-(5-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)苯磺酰胺;
 4-(5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)苯磺酰胺;
 4-(5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)苯磺酰胺;
 4-(4-氯-5-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)苯磺酰胺;

4-(3-(二氟甲基)-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(3-(二氟甲基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(3-(二氟甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(3-氟基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(3-(二氟甲基)-5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(4-氟-5-苯基-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(5-(4-氟苯基)-3-羟基苯基)-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(5-(N,N-二甲基氨基)苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
5-(4-氟苯基)-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)螺[2.4]庚-5-烯;
4-(6-(4-氟苯基)螺[2.4]庚-5-烯-5-基)苯磺酰胺;
6-(4-氟苯基)-7-(4-(甲基磺酰基)苯基)螺[3.4]辛-6-烯;
5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)螺[2.4]庚-5-烯;
4-(6-(3-氟-4-甲氧基苯基)螺[2.4]庚-5-烯-5-基)苯磺酰胺;
5-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)螺[2.4]庚-5-烯;
5-(3-氟-4-氟苯基)-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)螺[2.4]庚-5-烯;
4-(6-(3,4-二氟苯基)螺[2.4]庚-5-烯-5-基)苯磺酰胺;
2-(3-氟-4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基磺酰基苯基)噻唑;
2-(2-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基磺酰基苯基)噻唑;
5-(4-氟苯基)-4-(4-甲基磺酰基苯基)-2-甲基噻唑;
4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基磺酰基苯基)-2-三氟甲基噻唑;
4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基磺酰基苯基)-2-(2-噻吩基)噻唑;
4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基磺酰基苯基)-2-苯磺酰胺;
4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基磺酰基苯基)-2-(1-丙基氨基)噻唑;
2-((3,5-二氟苯氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基)噻唑;
5-(4-氟苯基)-4-(4-甲基磺酰基苯基)-2-三氟甲基噻唑;
1-甲基磺酰基-4-(1,1-二甲基-4-(4-氟苯基)环戊-2,4-二烯-3-基)苯;
4-(4-(4-氟苯基-1,1-二甲基环戊-2,4-二烯-3-基)苯磺酰胺;

5-(4-氟苯基)-6-(4-(甲基磺酰基)苯基)螺[2.4]庚-4,6-二烯;
4-(6-(4-氟苯基)螺[2.4]庚-4,6-二烯-5-基)苯磺酰胺;
6-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5-(4-(甲基磺酰基)苯基)-吡啶-3-甲腈;
2-溴-6-(4-氟苯基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基)-吡啶-3-甲腈;
6-(4-氟苯基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-苯基-吡啶-3-甲腈;
4-(2-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(2-(5-甲基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(2-(2-甲基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)苯磺酰胺;
3-(1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯磺酰胺;
2-(1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶;
2-甲基-4-(1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶;
2-甲基-6-(1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶;
4-(2-(6-甲基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)苯磺酰胺;
2-(3,4-二氟苯基)-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑;
4-(2-(4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)苯磺酰胺;
2-(4-氟苯基)-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-甲基-1H-咪唑;
2-(4-氟苯基)-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-苯基-1H-咪唑;
2-(4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-咪唑;
2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑;
1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-苯基-4-三氟甲基-1H-咪唑;
2-(4-甲基苯基)-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-三氟甲基-1H-咪唑;
4-(2-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)苯磺酰胺;
2-(3-氟-5-甲基苯基)-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑;
4-(2-(3-氟-5-甲基苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)苯磺酰胺;
2-(3-甲基苯基)-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑;
4-(2-(3-甲基苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)苯磺酰胺;
1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(3-氟苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑;
4-(2-(3-氟苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)苯磺酰胺;

4-(2-苯基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(2-(4-甲氧基-3-氟苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)苯磺酰胺;
1-烯丙基-4-(4-氟苯基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑;
4-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)苯磺酰胺;
N-苯基-(4-(4-氟苯基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;
(4-(4-氟苯基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯;
4-(4-氟苯基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1-(2-苯基乙基)-1H-吡唑;
4-(4-氟苯基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1-(2-苯基乙基)-5-(三氟甲基)吡唑;
1-乙基-4-(4-氟苯基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑;
5-(4-氟苯基)-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑;
4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-5-(2-硫代苯基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑;
5-(4-氟苯基)-2-甲氧基-4-(甲基磺酰基)苯基)-6-(三氟甲基)吡啶;
2-乙氧基-5-(4-氟苯基)-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-6-(三氟甲基)吡啶;
5-(4-氟苯基)-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(2-丙炔氧基)-6-(三氟甲基)吡啶;
2-溴-5-(4-氟苯基)-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-6-(三氟甲基)吡啶;
4-(2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-4,5-二氟苯基)苯磺酰胺;
1-(4-氟苯基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)苯;
5-二氟甲基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-3-苯基异噁唑;
4-(3-乙基-5-苯基异噁唑-4-基)苯磺酰胺;
4-(5-二氟甲基-3-苯基异噁唑-4-基)苯磺酰胺;
4-(5-羟基甲基-3-苯基异噁唑-4-基)苯磺酰胺;
4-(5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)苯磺酰胺;
1-(2-(4-氟苯基)环戊烯-1-基)-4-(甲基磺酰基)苯;
1-(2-(4-氟-2-甲基苯基)环戊烯-1-基)-4-(甲基磺酰基)苯;
1-(2-(4-氯苯基)环戊烯-1-基)-4-(甲基磺酰基)苯;
1-(2-(2,4-二氯苯基)环戊烯-1-基)-4-(甲基磺酰基)苯;

1-(2-(4-三氟甲基苯基)环戊烯-1-基)-4-(甲基磺酰基)苯;
1-(2-(4-甲硫基苯基)环戊烯-1-基)-4-(甲基磺酰基)苯;
1-(2-(4-氟苯基)-4,4-二甲基环戊烯-1-基)-4-(甲基磺酰基)苯;
4-(2-(4-氟苯基)-4,4-二甲基环戊烯-1-基)苯磺酰胺;
1-(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环戊烯-1-基)-4-(甲基磺酰基)苯;
4-(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环戊烯-1-基)苯磺酰胺;
4-(2-(4-氟苯基)环戊烯-1-基)苯磺酰胺;
4-(2-(4-氯苯基)环戊烯-1-基)苯磺酰胺;
1-(2-(4-甲氧基苯基)环戊烯-1-基)-4-(甲基磺酰基)苯;
1-(2-(2,3-二氟苯基)环戊烯-1-基)-4-(甲基磺酰基)苯;
4-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)环戊烯-1-基)苯磺酰胺;
1-(2-(3-氯-4-甲氧基苯基)环戊烯-1-基)-4-(甲基磺酰基)苯;
4-(2-(3-氯-4-氟苯基)环戊烯-1-基)苯磺酰胺;
4-(2-(2-甲基吡啶-5-基)环戊烯-1-基)苯磺酰胺;
2-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基磺酰基)苯基)噁唑-2-基)-2-苄基-乙酸乙酯;
2-(4-(4-氟苯基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基)噁唑-2-基)乙酸;
2-(叔丁基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基磺酰基)苯基)噁唑;
4-(4-氟苯基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-苄基噁唑;
4-(4-氟苯基)-2-甲基-5-(4-甲基磺酰基)苯基)噁唑; 和
4-(5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-三氟甲基-4-噁唑基)苯磺酰胺;
或其可药用盐。

本发明的活性剂即 COX-2 抑制剂和双磷酸类化合物优选以药物制剂的形式使用, 该药物制剂含有相关治疗有效量的每种活性成分(单独或组合), 任选与无机或有机、固体或液体的适于施用的可药用载体一起或混合。本发明的活性剂可存在于同一药物组合物中, 尽管优选存在于分别的药物组合物中。从而, 活性成分可以在相同时间(例如同时地)或在不同时间(例如相继地)且在不同的时间段内施用, 这些时间段可相互分开或重叠。

药物组合物可以是例如用于肠内如口服、直肠、气雾吸入或经鼻施用

的组合物、用于胃肠外如静脉内或皮下施用的组合物或透皮施用(例如被动的或离子电渗施用)的组合物。

具体的施用方式和剂量可由主治医师适当考虑患者的具体情况作出选择,尤其是年龄、体重、生活方式、活动水平和疾病状态。然而,最优选N-双膦酸类化合物经静脉内施用。优选地,双膦酸药物组合物适于经口或胃肠外(特别是静脉内、动脉内或透皮)施用。静脉内和经口、首要是静脉内施用被认为尤其重要。优选地,双膦酸类活性成分为胃肠外形式,最优选静脉内形式。

本发明中所用的双膦酸类化合物的剂量可取决于各种因素,如活性成分的有效性和作用持续时间、施用方式、患者的性别、年龄、体重和个体状况。

优选地,COX-2 药物组合物适于经口或胃肠外(特别是经口)施用。静脉内和经口、首要是经口施用被认为尤其重要。优选地,COX-2 抑制剂活性成分为口服形式。

本发明的药理学活性化合物可用于制备药物组合物,该组合物包含与适于肠内或胃肠外施用的赋形剂或载体联合或混合的有效量的所述活性化合物。优选的是片剂和明胶胶囊,其包含活性成分以及 a) 稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸; b) 润滑剂,例如硅胶、滑石粉、硬脂酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇; 对于片剂还包含 c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮; 如果需要还包含 d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物; 和/或 e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。注射用组合物优选为等渗水溶液或混悬液,栓剂可以自脂肪乳剂或混悬剂方便地制备。所述组合物可以是无菌的和/或含有佐剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外,它们还可以含有其它治疗上有价值的物质。所述组合物分别根据常规的混和、制粒或包衣方法制备,且含有约 0.1% 至 85%、优选约 1% 至 70% 的活性成分。

根据本领域的已知方法可将片剂包薄膜衣或肠溶衣。

适宜的用于透皮施用的制剂包括有效量的本发明的化合物以及载体。有利的载体包括帮助透过宿主皮肤的可吸收、药理学可接受的溶剂。例如，透皮装置为绷带的形式，包括背衬部分、含有化合物与任选地载体的贮库、任选地控速屏障以在延长的一段时间内以控制和预定的速度将化合物递送至宿主皮肤，以及将装置固定于皮肤上的工具。

适宜的局部施用于例如皮肤和眼的制剂包括水溶液剂、混悬剂、软膏剂、霜剂、凝胶剂或可喷雾的制剂，例如用于通过气雾剂等递送的制剂。

COX-2 抑制剂的施用剂量取决于温血动物(哺乳动物)的种类、体重、年龄和个体状况，并取决于施用形式。口服施用于约 50 至 70 kg 的哺乳动物的单位剂量可含有约 5 至 1500mg，例如 100 至 1000mg，优选 200 至 800mg 的活性成分。

单剂量单位形式的 COX-2 抑制剂制剂优选含有约 1%至约 90%的活性成分，非单剂量单位形式的制剂优选含有约 0.1%至约 20%的活性成分。单剂量单位形式如胶囊剂、片剂或糖衣丸含有例如约 1mg 至约 1500mg 的活性成分。

用于肠内和胃肠外施用的 COX-2 抑制剂药物制剂是例如那些剂量单位形式的制剂，如糖衣丸、片剂或胶囊剂还有安瓿剂。它们可通过本身已知的方式制备，例如通过常规的混合、制粒、成型、溶解或冻干过程制备。例如，用于口服施用的药物制剂可如下获得：将活性成分与固体载体合并，酌情将制得的混合物制粒，并且如果需要或必要，在添加适宜的辅料后将混合物或颗粒加工成片剂或糖衣丸药芯。

其它可口服施用的药物制剂有由明胶制成的干填充胶囊剂，以及由明胶与增塑剂如甘油或山梨醇制成的密封软胶囊剂。干填充胶囊可含有颗粒形式的活性成分，例如与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和/或助流剂如滑石粉或硬脂酸镁以及适当时与稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中，活性成分优选溶解或混悬于适宜的液体如脂肪油、石蜡油或液体聚乙二醇中，也可能加入稳定剂。

胃肠外制剂特别地为以各种方式均有效的注射用液体，如静脉内、肌内、腹膜内、鼻内、皮内或皮下方式。这种液体优选为等渗水溶液或混悬液，其可在使用前制备，例如自含有单独的活性成分或其与可药用载体的冻干制剂制备。药物制剂可以是无菌的和/或含有佐剂，例如防腐剂、稳定剂、润湿剂和/或乳化剂、增溶剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。

适宜的用于透皮施用的制剂包括有效量的活性成分以及载体。有利的载体包括帮助透过宿主皮肤、可吸收的药理学可接受的溶剂。就特征而言，透皮装置为绷带的形式，包括背衬部分、含有化合物和任选地载体的贮库、任选地控速屏障以在延长的一段时间内以控制和预定的速度将化合物递送至宿主皮肤，以及将装置固定于皮肤上的工具。

以下实施例旨在阐述本发明而不应理解为对本发明的限制。

实施例

A. 制剂实施例

实施例 1

表 1

成分	每片 200mg 的片剂批次的量(kg)
片芯	
颗粒	
5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯乙酸药物物质	50**
微晶纤维素, NF (PH 101)	12.85
乳糖单水合物, NF	11.65
交联羧甲基纤维素钠, NF	1
聚维酮, USP	4
二氧化钛, USP	2
纯化水***, USP	20.375
颗粒外相	
微晶纤维素, NF (PH 102)	13
交联羧甲基纤维素钠, NF	3
二氧化钛, USP	2
硬脂酸镁, NF	0.5
包衣	
欧巴代(Opadry)白	2.801 ****
欧巴代黄	2.0 ****
欧巴代红	0.4 ****
欧巴代黑	0.0504 ****
纯化水***, USP	29.758 ****

** 药物物质的重量基于测定值(因子分解)以干燥物质(百分之百)计。通过微晶纤维素的用量调整重量差异。

***制备过程中除去。

****包括 50 %的过量用于包衣过程中的损失。

以上表 1 列出了一批约 250,000 片 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯乙酸的即释(immediate release)薄膜包衣片的处方。制备片剂时,将二氧化钛分散于水中,之后加入聚维酮并混和 20 分钟以制成聚维酮/二氧化钛混悬液。将药物物质、乳糖、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素在高剪切混合器(例

如 Collette Gral)中混合 5 分钟, 形成药物混合物。在高剪切混合器内将药物混合物以聚维酮/二氧化钛混悬液制粒。混悬液以 3 kg/min 的速度被泵入药物混合物中。加入所有混悬液后, 将制得的混合物继续混合 90 秒钟。将湿颗粒在流化床干燥器中干燥, 使用入口空气温度为 50°C。残留水指标为 3.5 % (允许范围 2.5-4.5 %)。将干颗粒用磨(振荡筛)和 30 目筛过筛。重复上述步骤进行第二次制粒。

使颗粒外相的二氧化钛通过 60 目手动筛。将干颗粒与颗粒外相的微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和二氧化钛在双壳混和器(twin shell mixer)中旋转 300 转混合以形成次末级混合物。使硬脂酸镁通过 60 目手动筛并与次末级混合物在双壳混和器中旋转 50 转混合以形成压片混合物。用压片机和椭圆形冲将压片混合物压制成片剂。

将包衣粉(欧巴代)与纯化水混和以制得 15%w/w 的包衣混悬液。用 60 °C 至 75°C 的进口空气温度在包衣锅内以包衣混悬液对片剂包薄膜衣。

表 2 列出了 200mg 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氯苯胺基)苯乙酸薄膜包衣片的内容物。

表 2

成分	理论量 [mg]	作用
片芯		
5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯乙酸药物物质	200	活性物质
微晶纤维素 (PH 101)	51.4	填充剂
乳糖	46.6	填充剂
聚维酮	16	粘合剂
二氧化钛	8	着色剂
交联羧甲基纤维素钠	4	崩解剂
纯化水*	适量	制粒用液体
颗粒外相		
微晶纤维素(PH 102)	52	填充剂
交联羧甲基纤维素钠	12	崩解剂
二氧化钛	8	着色剂
硬脂酸镁	2	润滑剂
片芯重量	400	
包衣		
欧巴代白(00F18296)	7.4676	着色剂
欧巴代黄(00F12951)	5.3312	着色剂
欧巴代红(00F15613)	1.0668	着色剂
欧巴代黑(00F17713)	0.1344	着色剂
纯化水*	适量	包衣溶剂
总重	414	

*在加工过程中除去

此外，片剂还可含有 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苄醇和/或 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯甲酸，其用量以重量计约 0.01 至 2%、更具体而言约 0.1 至 1%。

实施例 2

备选的制剂在表 3 中列出，相关信息为 w/w 百分数、mg/剂和 kg/50,000

片批次。

(a) 表 3 备选制剂组合物

% w/w	成分	Mg/剂	Kg/批
制粒			
65.04	5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯乙酸药物物质	400.00	20.00
2.15	交联羧甲基纤维素钠, NF(Ac-Di-Sol)	13.22	0.661
6.60	聚维酮 K30, USP	40.59	2.029
18.12	纯化水, USP*	适量	适量
混合			
23.56	微晶纤维素, NF(Avicel PH 102)	144.90	6.066
2.15	交联羧甲基纤维素钠, NF(Ac-Di-Sol)	13.22	0.553
0.50	硬脂酸镁, NF(植物来源)	3.07	0.128
薄膜包衣			
84.46	Opadry, Global 白 00F18296	15.2028	0.296637
14.03	Opadry, Global 红 00F15613	2.5254	0.049275
1.51	Opadry, Global 黑 00F17713	0.2718	0.005303
	纯化水, USP*	适量	1.990218
薄膜包衣的片剂重量		633.00	

*不在终产物中出现。用于制粒所加入的水的百分数基于药物物质和交联羧甲基纤维素钠的干重。

如实施例 1 所述对该批次进行制粒。将颗粒干燥至残余水分(%LOD)为 1.79%。配制方法与上述试制批次的方法相同, 但包括在包衣锅中用 Opadry 包衣的额外步骤。将包衣粉(欧巴代)与纯化水混合以得到 15% w/w 的包衣悬液。使用 60℃至 75℃的入口空气温度在包衣锅中以包衣悬液将片剂包薄膜衣。基于脆碎度数据, 使用 18KN(16-20KN 范围)的目标压力压制剩余的批次, 获得可接受的脆碎度(小于 0.5%)和小于 5 分钟的崩解时间。在压制过程中的顶出力约 800N。这表明混合物被充分润滑。225 分钟后在冲表面未观察到贴片/粘片。从而, 采用高剪切制粒方法、使用 17X6.7mm 椭圆形装置以使片剂具有可接受的硬度和脆碎度特征, 得到了具有高药物

载荷(65%)的较小尺寸的片剂。

此外，片剂制剂可含有含量以重量计约 0.01 至 2%、更具体地约 0.1 至 1% 的 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苄基醇和/或 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯甲酸。

实施例 3

湿法制粒的片剂组合物

<u>每片的量</u>	<u>成分</u>
25mg	COX-2 抑制剂
79.7mg	微晶纤维素
79.7mg	乳糖单水合物
6mg	羟丙基纤维素
8mg	交联羧甲基纤维素钠
0.6mg	氧化铁
1mg	硬脂酸镁

通过改变总重和前三种成分的比例，可提供 5 至 125 mg 的片剂剂量强度。通常优选保持微晶纤维素:乳糖单水合物的比例为 1:1。

实施例 4

直接压片的片剂组合物

<u>每片的量</u>	<u>成分</u>
25mg	COX-2 抑制剂
106.9mg	微晶纤维素
106.9mg	无水乳糖
7.5mg	交联羧甲基纤维素钠
3.7mg	硬脂酸镁

通过改变总片重和前三种成分的比例可提供 5 至 125 mg 之间的片剂剂量强度。通常优选保持微晶纤维素:乳糖单水合物的比例为 1:1。

实施例 5

硬明胶胶囊组合物

<u>每粒胶囊的量</u>	<u>成分</u>
25mg	COX-2 抑制剂
37mg	微晶纤维素
37mg	无水乳糖
1mg	硬脂酸镁
1 粒胶囊	硬明胶胶囊

通过改变总填充重量和前三种成分的比例可提供 1 至 50mg 之间的胶囊剂量强度。通常优选保持微晶纤维素:乳糖单水合物的比例为 1:1。

实施例 6

口服溶液剂

<u>每 5mL 的量</u>	<u>成分</u>
50mg	COX-2 抑制剂
加聚环氧乙烷 400 至 5 mL	

实施例 7

口服混悬液

<u>每 5mL 剂量的量</u>	<u>成分</u>
101mg	COX-2 抑制剂
150mg	聚乙烯吡咯烷酮

口服混悬液

<u>每 5mL 剂量的量</u>	<u>成分</u>
2.5mg	聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯
10mg	苯甲酸
加山梨醇溶液(70%)至 5 mL	

通过改变前两种成分的比例可提供 1 至 50mg/5ml 之间的混悬液剂量强度。

实施例 8

静脉内输液

<u>每 200mL 剂量的量</u>	<u>成分</u>
1 mg	COX-2 抑制剂
0.2mg	聚环氧乙烷 400
1.8mg	氯化钠
加纯化水至 200 mL	

实施例 9

含有活性成分例如作为活性成分的帕米膦酸二钠五水合物的包衣小丸的胶囊：

丸芯：

活性成分(研磨)	197.3 mg
微晶纤维素(Avicel® PH 105)	<u>52.7 mg</u>
	250.0 mg

+内包衣物：

纤维素 HP-M 603	10.0 mg
聚乙二醇	2.0 mg
滑石粉	<u>8.0 mg</u>
	270.0 mg

+耐胃液的外包衣物：

Eudragit®L 30 D (固体)	90.0 mg
----------------------	---------

柠檬酸三乙酯	21.0 mg
消泡剂 Antifoam® AF	2.0 mg
水	
滑石粉	<u>7.0 mg</u>
	390.0 mg

将帕米膦酸二钠与 Avicel® PH 105 的混合物以水润湿、揉制、挤压并形成球形。经干燥的小球在流化床中依次用由纤维素 HP-M 603、聚乙二醇(PEG)8000 和滑石粉组成的内包衣物和由 Eudragit® L 30 D、柠檬酸三乙酯和消泡剂 Antifoam® AF 组成的耐胃液水性包衣物进行包衣。包衣后的小球以滑石粉施粉并借助工业用胶囊填充机例如 Höfliger 和 Karg 填充至胶囊(0 号胶囊)中。

实施例 10

含有例如 1-羟基-2-(咪唑-1-基)-乙烷-1,1-双膦酸作为活性成分的整体(monolith)粘附性透皮系统:

组成:

聚异丁烯(PIB) 300(Oppanol B1, BASF)	5.0 g
PIB 35000(Oppanol B10, BASF)	3.0 g
PIB 1200000(Oppanol B100, BASF)	9.0 g
氢化烃类树脂(Escorez 5320, Exxon)	43.0 g
1-十二烷基氮杂环庚-2-酮(Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	20.0 g
活性成分	<u>20.0 g</u>
共计	100.0 g

制备:

将上述组分一起通过在辊道(roller gear bed)上滚动而溶于 150g 特定沸点的石油馏分 100-125 中。借助涂布装置、使用 300 mm 刮片将溶液涂布于聚酯膜(Hostaphan, Kalle)上,得到约 75 g/m² 的涂层。干燥(60℃下 15 分钟)后,覆上一张经硅氧烷处理的聚酯膜(厚 75 mm, Laufenberg)作为揭

层膜。使用打孔工具以所需形式在制得的系统上打出大小为 5 至 30cm² 的穿孔。将完成的系统单独密封于铝箔纸袋中。

实施例 11

含有 1.0mg 干燥、冻干的 1-羟基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-双膦酸(混有其钠盐)的小瓶。用 1ml 水稀释后,即得供静脉内输注的溶液(浓度为 1 mg/ml)。

组成:

活性成分(游离双膦酸)	1.0mg
甘露醇	46.0mg
柠檬酸三钠· 2H ₂ O	约 3.0mg
水	1ml
注射用水	1ml

在 1ml 水中,活性成分以柠檬酸三钠· 2H₂O 滴定至 pH 为 6.0。然后加入甘露醇,将所得溶液冻干并将冻干物填充至小瓶内。

实施例 12:

含有溶于水中的活性成分、例如帕米膦酸二钠五水合物的安瓿剂。该溶液(浓度为 3 mg/ml)于稀释后用于静脉输注。

组成:

活性成分 (≐ 5.0 mg无水活性成分)	19.73 mg
甘露醇	250 mg
注射用水	5 ml

实施例 13 患者的治疗

“在治疗绝经后骨质疏松症中静脉内快速浓注唑来膦酸钠的多国家、随机、双盲、安慰剂对照、平行组的剂量范围、安全性和有效性试验”。

进行了确定绝经后骨质疏松症患者静脉内唑来膦酸的剂量和剂量方案的 24 个月试验。将 351 名患者随机分为 6 个研究组。排除最近暴露于骨活

性药物，例如双膦酸类药物、雌激素、降钙素、雷洛昔芬的患者或有代谢性骨疾病史的患者。在基线和3个月1次的随访中对所有患者进行评价。每次随访时，在5分钟内以快速静脉浓注向外周静脉施用唑来膦酸或安慰剂。唑来膦酸治疗组和安慰剂组的患者还接受口服 COX-2 抑制剂(5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯乙酸-口服 400mg/天)或口服安慰剂。

在6、9和12个月，通过测量骨盐密度(BMD)与安慰剂组相比从基线改变的百分数确定功效，骨盐密度通过双能量X射线吸收仪(DEXA)测量。患者还保持每周一次记录疼痛评分并在3个月1次的随访中监测疼痛评分。

作为特定的安全措施，在12个月时从来自所有研究组的一亚组患者中获取髂骨间活组织切片，在基线和12个月时对所有研究参与者的胸椎和腰椎进行X射线评价，以评价偶然脊椎骨折的发生率。

此外，每3个月获取以下骨转换生化标记物的抑制程度和持续时间，并在中心实验室测量：甲状旁腺激素(PTH)、骨特异性碱性磷酸酶(BSAP)、血清C-端肽(CTX)、血清骨钙素、尿N-端肽(NTX)/肌酸酐比率、尿脱氧吡啶啉(d-pyd)/肌酸酐比率、尿吡啶啉(pyd)/肌酸酐比率。

研究组

- 安慰剂
- 每3个月 0.25 mg 唑来膦酸
- 每3个月 0.5 mg 唑来膦酸
- 每3个月 1.0 mg 唑来膦酸
- 每6个月 2.0 mg 唑来膦酸
- 每12个月 4.0 mg 唑来膦酸

每组 50%用 COX-2 治疗和 50%口服施用安慰剂

BMD 数据表明：不经常的即每6或12个月的唑来膦酸剂量施用能够安全地导致统计学上显著的和医学上相关的骨质增加。据信这些数据进一步表明：新骨持续保存一年以上而无额外剂量施用是可能的或者进一步的骨质增加是可能的。还据信：额外的每6个月、12个月或更低频率的施用

周期的再治疗将导致进一步 BMD 增加。伴随着骨质增加，骨质疏松性骨折的危险预期将降低。

此外，COX-2 治疗组患者的疼痛评分和总体状态显示较口服安慰剂治疗组有所改善。