

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/635 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02815522.X

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1287768C

[22] 申请日 2002.8.5 [21] 申请号 02815522.X

[30] 优先权

[32] 2001.8.6 [33] US [31] 60/310,372

[86] 国际申请 PCT/US2002/024746 2002.8.5

[87] 国际公布 WO2003/013473 英 2003.2.20

[85] 进入国家阶段日期 2004.2.6

[73] 专利权人 法玛西公司

地址 美国密苏里州

[72] 发明人 G·W·卢

审查员 李晓林

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 沙捷

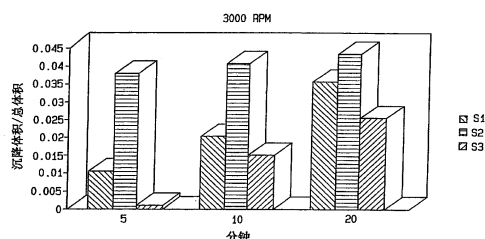
权利要求书 5 页 说明书 33 页 附图 3 页

[54] 发明名称

稳定的口服悬浮液配方

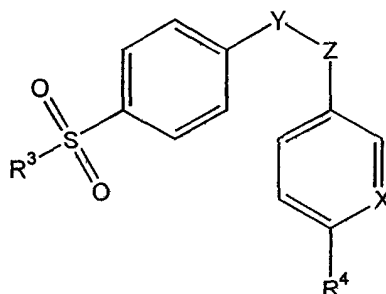
[57] 摘要

提供一种口服药物组合物，由悬浮在水成液媒介物中的低水溶性药物所组成，此处的水成液媒介物含有湿润剂、触变性增稠剂和无机悬浮剂。组合物是触变性的、基本抗絮凝的、和基本物理稳定的。



1. 一种物理稳定的、触变性的、口服悬浮液制剂，其中所述制剂包括：

- 5 在 37°C 下水中溶解度不超过 10 毫克/毫升的药物，所述药物是选择性 COX-2 抑制类药物，其为具有如下结构式的化合物：



R³ 是甲基或氨基；

R⁴ 是氢、C₁₋₄ 的烷基、或 C₁₋₄ 烷氧基；

10 X 是 N 或 CR⁵；

R⁵ 是氢或卤素；并且

Y 和 Z 分别为碳或氮原子，其为五元到六元环的邻接原子，其中：

所述五元到六元环是未取代的或是被氧、卤素、甲基或卤甲基取代的，并且

15 所述五元到六元环选自在不超过一个位置上被取代的环戊烯酮、呋喃酮、甲基吡唑、异噁唑和吡啶环；

和

水成液媒介物，所述水成液媒介物包括：

- (a) 药理学可接受的湿润剂、
- 20 (b) 总量为 0.4wt% 到 2wt% 的药理学可接受的触变性增稠剂和
- (c) 药理学可接受的无机悬浮剂。

2. 如权利要求 1 所述的制剂，其中 85% 到 100% 的药物以颗粒

25 的形式悬浮在媒介物中形成悬浮液，此悬浮液基本为抗絮凝的。

3. 如权利要求 1 所述的制剂，其中所述药物包括选自塞来昔布、

德拉昔布、戊地昔布、罗非昔布、依他昔布、2-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲磺酰)苯基]-2-环戊烯-1-酮、和(S)-6,8-二氯-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸的选择性环氧酶-2 抑制类药物。

- 5 4. 如权利要求1所述的制剂,其中所述湿润剂选自季胺化合物、琥珀酸二辛基磺酸钠、聚氧乙烯化烷基苯基醚、聚羟亚烃、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和油类、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐酯、丙二醇脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、脂肪酸及其盐类、甘油脂肪酸酯、山梨醇酐酯、四丁酚醛、及其混合物。

10

5. 如权利要求1所述的制剂,其中所述触变性增稠剂选自:
甲基纤维素、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、和羟丙基甲基纤维素,或者
选自黄原胶、瓜耳胶、阿拉伯树胶和黄蓍胶的多糖树胶。

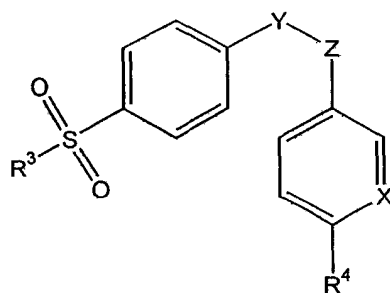
15

6. 如权利要求1所述的制剂,其中所述无机悬浮剂选自胶态二氧化硅、膨润土和高岭土。

7. 如权利要求1所述的制剂,其中:
20 所述药物的含量为 0.01wt%到 15wt%,
 所述湿润剂的含量为 0.01wt%到 2wt%, 且
 所述无机悬浮剂的含量为 0.01wt%到 3wt%。

8. 一种提高水相、触变性悬浮液制剂的物理稳定性的方法,其
25 中:

所述制剂包括在 37℃下水中溶解度不超过 10 毫克/毫升的药物,
所述药物是选择性 COX-2 抑制类药物,其为具有如下结构式的化合物:



R^3 是甲基或氨基；

R^4 是氢、 C_{1-4} 的烷基、或 C_{1-4} 烷氧基；

X 是 N 或 CR^5 ；

5 R^5 是氢或卤素；并且

Y 和 Z 分别为碳或氮原子，其为五元到六元环的邻接原子，其中：

所述五元到六元环是未取代的或是被氧、卤素、甲基或卤
甲基取代的，并且

10 所述五元到六元环选自在不超过一个位置上被取代的环戊
烯酮、呋喃酮、甲基吡唑、异噁唑和吡啶环；

并且

所述方法包括将以下物质加入所述制剂：

15 总量为 0.4wt% 到 2wt% 的的药理学可接受的触变性增稠
剂，和足以使所述触变性增稠剂与无机悬浮剂发生协合作用以
提高制剂物理稳定性的量的药理学可接受的无机悬浮剂，以及
湿润剂。

9. 如权利要求 8 所述的方法，其中 85% 到 100% 的药物以粒状
悬浮在所述混合物中以形成实质上抗絮凝的悬浮液。

20

10. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述药物包括选自塞来昔布、
德拉昔布、戊地昔布、罗非昔布、依他昔布、2-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲
磺酰)苯基]-2-环戊烯-1-酮和(S)-6,8-二氯-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃
-3-羧酸的选择性环氧酶-2 抑制类药物。

25

11. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述湿润剂选自季胺化合物、
琥珀酸二辛基磺酸钠、聚氧乙烯化烷基苯基醚、聚羟亚烃、聚氧乙烯

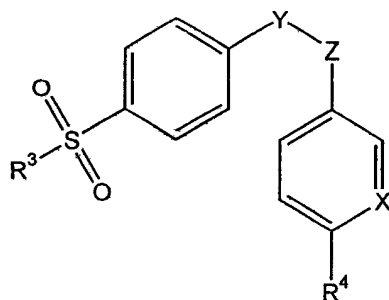
脂肪酸甘油酯和油类、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐酯、丙二醇脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、脂肪酸及其盐类、甘油脂肪酸酯、山梨醇酐酯、四丁酚醛、及其混合物。

- 5 12. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述触变性增稠剂选自：
甲基纤维素、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、和羟丙基甲基纤维素，或者
选自黄原胶、瓜耳胶、阿拉伯树胶和黄蓍胶的多糖树胶。

- 10 13. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述无机悬浮剂选自胶态二氧化硅、膨润土和高岭土。

14. 如权利要求 8 所述的方法，其中：
所述药物的含量为 0.01wt%到 15wt%，
15 所述湿润剂的含量为 0.01wt%到 2wt%，且
所述无机悬浮剂的含量为 0.01wt%到 3wt%。

15. 一种物理稳定的、触变性的、口服悬浮液制剂，其中：
所述制剂包括：
20 在 37°C 下水中溶解度不超过 10 毫克/毫升的药物；
药理学可接受的湿润剂；
总量为 0.25wt%到 2wt%的药理学可接受的触变性增稠剂；
和
药理学可接受的无机悬浮剂；
25 所述药物包括如下结构式的化合物：



R^3 是甲基或氨基；

R^4 是氢、 C_{1-4} 的烷基、或 C_{1-4} 烷氧基；

X 是 N 或 CR^5 ；

R^5 是氢或卤素；并且

Y 和 Z 分别为碳或氮原子，其为五元到六元环的邻接原子，其中：

5 所述五元到六元环是未取代的或是被氧、卤素、甲基或卤甲基取代的。

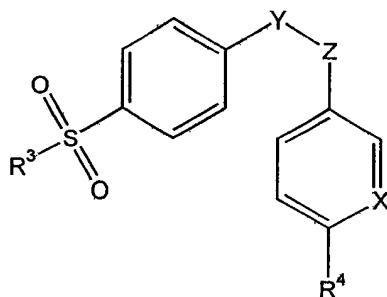
16. 一种提高水相、触变性悬浮液制剂的物理稳定性的方法，其中：

10 所述制剂包括在 37°C 下水中溶解度不超过 10 毫克/毫升的药物；
所述方法包括将以下物质加入所述制剂：

总量为 0.25wt% 到 2wt% 的药理学可接受的触变性增稠剂，
和足以使所述触变性增稠剂与无机悬浮剂发生协合作用以提高
制剂物理稳定性的量的药理学可接受的无机悬浮剂，以及

15 湿润剂；

所述药物包括如下结构式的化合物：



R^3 是甲基或氨基；

R^4 是氢、 C_{1-4} 的烷基、或 C_{1-4} 烷氧基；

20 X 是 N 或 CR^5 ；

R^5 是氢或卤素；并且

Y 和 Z 分别为碳或氮原子，其为五元到六元环的邻接原子，其中：

所述五元到六元环是未取代的或是被氧、卤素、甲基或卤甲基取代的。

稳定的口服悬浮液配方

5 技术领域

本发明涉及包括一种不易溶于水的药物的可口服的药物组合物、涉及包括将该组合物口服给药至需要这样做的研究对象的治疗方法，还涉及在药剂制造中该组合物的应用。

10 发明背景

如溶液、悬浮液、酏剂和浆液的液体剂型，已经成为一种由此送达药物的重要方式。已知这样剂型可为那些难以吞服固体药物的患者提供方便的给药，并且通过改善所用药物的味道和/或质感，提高了药物在某些患者群体中的可接受性。液体剂型进一步的优势在于，剂量的计量连续可变，可以提供无限的剂量变化。对于婴儿、儿童和老年人，便于吞咽以及剂量变化的好处具有特别的优势。

在一些情况下，悬浮液是一种有利的液体剂型。例如，一些药物在溶液中是化学不稳定的，但是在悬浮液中是稳定的。此外，一些药物在溶液中有令人难以接受的味道，但其为未溶解的颗粒时味道不错。

遗憾地是，一些有用的药物是憎水性的，在水介质中具有较低的溶解性，并且因此难以在水相媒介物中调配成悬浮液。准确地说，因为这些性质，通常需要湿润剂以促进憎水性药物颗粒在水介质中的悬浮。表面活性湿润剂（也就是表面活性剂），例如十二烷基磺酸钠，众所周知能够通过降低药物颗粒与悬浮液介质之间的界面张力的方法，至少是部分提高憎水性药物在水介质中的悬浮性能，由此使得悬浮液介质渗透到药物聚集体和/或药物颗粒孔隙中。然而，除了对药物悬浮的有利影响外，在悬浮液中使用表面活性剂也经常导致加溶和/或溶解游离药物这样的不需要的结果。由于加溶和/或溶解药物易于化学降解和/或其它组分相互作用，含有游离药物的悬浮液会化学不稳定。

使用相对大量的表面活性剂以促进低溶解性药物的悬浮，这样做所导致的其它不需要的后果是：由于表面活性剂稳定气泡，在此类

悬浮液的均化或摇振过程中被夹带的空气易于残留在其中。由于残留空气随搅拌力、搅拌的持续时间及搅拌开始的时间的改变而改变，悬浮量必然发生变化，使得均匀药剂的容积萃取随时间推移变得艰难或不可能。

- 5 如果以悬浮液的形式使用一种水溶性差的药物，为了获得适宜的剂量均匀性，希望悬浮液是缓慢沉降的。相反，如果发生快速沉降，比如在非结构性媒介物的情况下，为了获得稳定的剂量均匀性，每次使用前必须摇振悬浮液。其它因素相同（例如药物粒度、均匀性和密度），当具体悬浮液介质的粘度提高的时候，药物颗粒沉降的速率会降低。因此，悬浮液带有适当的粘性以抑制或减缓药物颗粒的沉降，这是合意的。然而，较高的粘度提高了物理稳定性，但也增加了倾倒或服用该悬浮液的难度。许多在本领域中公知的悬浮液在适宜的物理稳定性与适宜的倾倒性之间，无法充分达到明显的平衡。
- 10

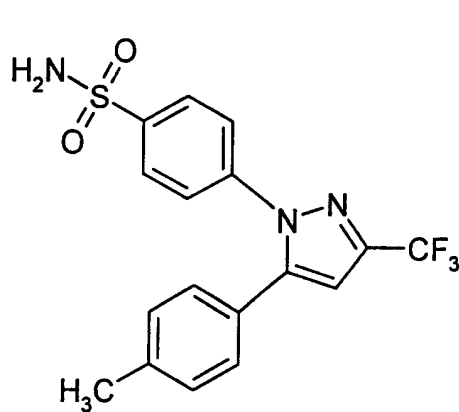
- 授予 Beaurline 的美国专利 No. 5,112,604 公开了一种口服悬浮液配方，其能够在大约 90 天中保持剂量均匀性。然而此处没有公开涉及流变性或倾倒性的信息。
- 15

- 在许多情况下，抗絮凝悬浮液也是合意的。在一种结构性媒介物中，较大的颗粒通常会比较小的颗粒沉降得快。因此，考虑到要减缓沉降速率，一种其中的药物颗粒以不相连本体（与松散的聚集体或絮状物相对）的方式存在的抗絮凝悬浮液是合意的。抗絮凝悬浮液的进一步的优势在于其无需添加絮凝剂。如电解质（例如硅酸铝镁或氯化铝）那样的常用絮凝剂可以导致化学反应的催化以及随后药物或其它组分的降解。因此，考虑到既要降低沉降速率，又要保持化学稳定性，与絮凝悬浮液相比，抗絮凝悬浮液是更为合意的。
- 20

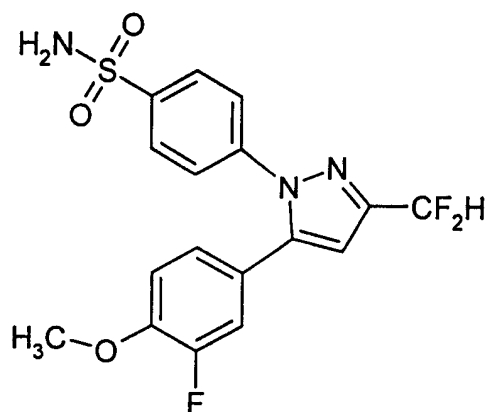
- 25 因此，在本领域中始终需要在低水溶性药物的悬浮液配方中，悬浮液是化学和物理稳定的，并具有适宜的流变性以便倾倒和服用。

- 举例来说，明显有此需要的药物类别有低水溶性的选择性环氧酶-2（COX-2）抑制类药物。据报道，大量化合物具有能用于治疗 and/或预防的选择性环氧酶-2（COX-2）抑制作用，并且已经公开了其在特殊的 COX-2 中介失调状态或通常的失调状态的治疗或预防过程中是有效的。在这些化合物中包括大量如在授予 Talley 等人的美国专
- 30

利 No. 5,760,068 中所报道的取代吡唑基苯磺酰胺，包括例如化合物 4-[5-(4-甲基苯基)-3-(氟代甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺，在这里又被称为塞来昔布 (celecoxib) (I)，和化合物 4-[5-(3-氟代-4-甲氧苯基)-3-二氟甲基-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺，在这里又被称为德拉昔布 (deracoxib) (II)。

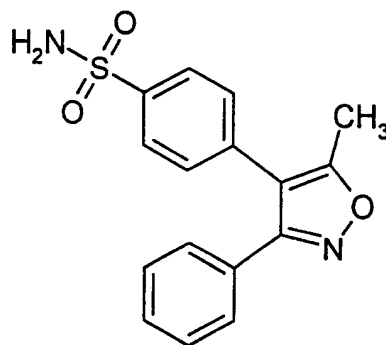


(I)



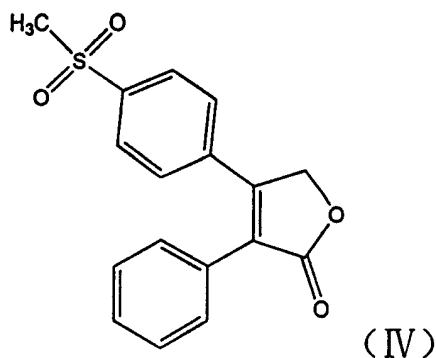
(II)

报道过的具有用于治疗或预防的选择性 COX-2 抑制作用的其它化合物包括如在授予 Talley 等人的美国专利 No. 5,633,272 中所报道的取代异噁唑基苯磺酰胺，包括化合物 4-[5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰胺，在这里又被称为戊地昔布 (valdecoxib) (III)。



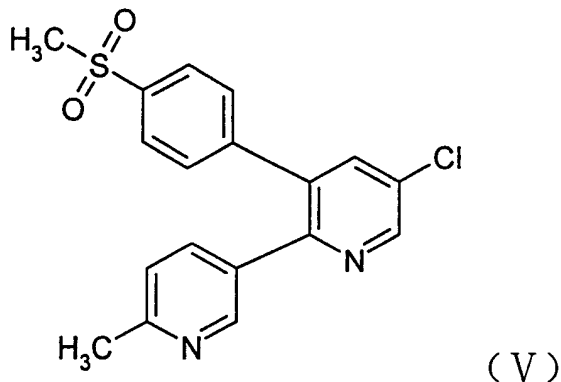
(III)

报道过的具有用于治疗或预防的选择性 COX-2 抑制作用的其它化合物还包括如在授予 Ducharme 等人的美国专利 No. 5,474,995 中所报道的取代(甲磺酰)苯基咪唑酮，包括化合物 3-苯基-4-[4-(甲磺酰)苯基]-5H-咪唑-2-酮，在这里又被称为罗非昔布 (rofecoxib) (IV)。



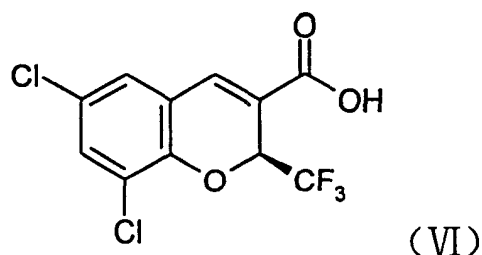
授予 Belley 等人的美国专利 No. 5,981,576 公开了更进一步的一系列 (甲磺酰) 苯基呋喃酮, 其可用作选择性 COX-2 抑制类药物, 包括 3-(1-环丙基甲氧基)-5,5-二甲基-4-[4-(甲磺酰)苯基]-5H-呋喃-2-酮和 3-(1-环丙基乙氧基)-5,5-二甲基-4-[4-(甲磺酰)苯基]-5H-呋喃-2-酮。

授予 Dube 等人的美国专利 No. 5,861,419 公开了取代吡啶, 其可用作选择性 COX-2 抑制类药物, 包括, 例如化合物 5-氯-3-(4-甲磺酰)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶 (V), 在这里又被称为依他昔布 (etoricoxib)。



欧洲专利申请 No. 0863134 公开了化合物 2-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲磺酰)苯基]-2-环戊烯-1-酮, 其可用作选择性 COX-2 抑制类药物。

美国专利 No. 6,034,256 公开了一系列苯并吡喃, 其可用作选择性 COX-2 抑制类药物, 包括化合物(S)-6,8-二氯-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸 (VI)。



已经公开了含有低水溶性的选择性 COX-2 抑制类药物的液体剂型。例如，上面所引的美国专利 No. 5,760,068 公开了其主题吡唑基苯磺酰胺（例如塞来昔布和德拉昔布）能够以在多种溶剂中的等渗溶液的方式不经肠地给药，所述溶剂包括聚乙二醇和丙二醇。

上面所引的美国专利 No. 5,633,272 公开了其主题异噁唑基苯磺酰胺（例如戊地昔布）能够以在多种溶剂中的等渗溶液的方式不经肠地给药，所述溶剂包括聚乙二醇和丙二醇。

10 上面所引的美国专利 No. 5,474,995 公开了其主题（甲磺酰）苯基咪喃酮（例如罗非昔布）能够以在 1,3-丁二醇中的等渗溶液的方式不经肠地给药。在美国专利 No. 5,474,995 中还公开了用于口服给药的浆液和酞剂，用聚乙二醇作为香化剂配制而成。

此外，在共同转让 PCT 专利 No. WO00/32189 中公开了在苹果汁
15 这样的非结构性媒介物中的微粒塞来昔布的悬浮液。这里没有提供这样一种组合物的化学或物理稳定性的信息。

如在下文指出的那样，在极大量的环氧酶-2 中介失调状态和不适状态中，需要施用低水溶性 COX-2 抑制类药物进行治疗。因此，如果能够制备一种可口服送达的、物理和化学稳定的、易于倾倒的、低
20 可溶性药物（例如选择性 COX-2 抑制类药物）的水相悬浮液，在许多不适状态和失调状态的治疗中，将取得重大的进步，特别在需要各种药物的易吞服剂型的情况下。

发明概述

25 现在，制备一种可口服送达的药物组合物，其包括低水溶性的药物和水成液媒介物，其水成液媒介物包括（a）药理学可接受的湿润剂、（b）药理学可接受的触变性增稠剂、和（c）药理学可接受的无机悬浮剂，其中至少主要部分的药物以颗粒的形式悬浮在媒介物中形成悬

浮液，而且其中湿润剂、增稠剂和悬浮剂的总量和相对量可以使悬浮液为触变的、基本上絮凝的、以及基本上物理稳定的。

在优选的实施例中，药物为低水溶性的选择性 COX-2 抑制类药物。

- 5 用于描述悬浮液的术语“基本上物理稳定”在这里的意思是：(a) 在制得悬浮液后的至少 48 小时的恒定室温储藏的过程中，药物颗粒在悬浮体媒介物中保持悬浮，以能够获得剂量均匀性（是对按体积提取的二或更多等分的样品进行测量而得的），和/或（b）在制备过程后的至少 48 小时的恒定室温储藏的过程中，悬浮液显示药物颗粒分散基本
10 均匀，并且基本没有析相作用。

术语“剂量均匀性”在这里的意思是：对于按体积提取自相同悬浮液的二或更多等分，或者是同时或不同时提取以及从相同或不同的悬浮液中区域提取的，所有等分中均含有基本相似量（也就是±约 15 %）的悬浮药物和基本相似量的游离药物。可以通过任何适当的方法
15 测量在给定悬浮液体积中的药物的量，例如通过高效液相色谱法。

在这里“触变的”悬浮液是这样的悬浮液，当施加的应力持续和/或增加，粘度明显减小。此定义包括在其它地方被定义为假塑性或剪切稀化的悬浮液。

在这里术语“絮凝的”指的是，在悬浮液中药物颗粒凝结和/或附
20 聚在一起，形成疏松填充的聚集体或絮凝物。此处的“絮凝悬浮液”是一种悬浮液，其中所有药物颗粒中的至少肉眼可见部分为絮凝药物颗粒。术语“基本抗絮凝”在这里指的是一种悬浮液中的药物颗粒，其不会凝结和/或附聚在一起形成絮凝物。此处的“抗絮凝悬浮液”是一种悬浮液，其中药物颗粒的肉眼可见部分基本上没有絮凝。

25 典型地，给出一种絮凝悬浮液和一种抗絮凝悬浮液，其具有相同的药物颗粒尺寸分布、药物颗粒形状、药物颗粒密度和媒介物粘度，与在絮凝悬浮液中的药物颗粒相比，在抗絮凝悬浮液中的药物颗粒沉降更慢。另外，当被置于低粘度的悬浮液媒介物（例如非结构性媒介物）中时，抗絮凝药物颗粒通常会沉降形成紧密堆积的沉积层，其在
30 适度的摇振下不会轻易分散；而絮凝颗粒通常会沉降形成易破碎的、松散的沉积层，适度的摇振即可使其再次分散。

此处的“结构性媒介物”是含有一种或多种粘度提供型悬浮剂的媒介物，所述悬浮剂可以充分降低分散颗粒的沉积速率。

由本发明还可以获得采用本发明的组合物进行治疗和/或预防的方法，以及在用于治疗 and/或预防 COX-2 中介疾病或失调的药剂的制造
5 中使用本发明的组合物的方法。

已经发现，本发明的组合物以令人惊讶的有效方式，至少解决了一些上面提到的困难。首先，本发明的组合物基本上是物理稳定的。第二，本发明的组合物是触变的，因此在轻微搅拌后易于倾倒和服用。第三，至少部分由于游离药物浓度的降低，本发明的组合物提高了化
10 学稳定性。

本发明的其它特点一部分是明显的，一部分在下文中提到。

附图简要说明

图 1 显示如在实施例 3 中所述，将实施例 1 的塞来昔布悬浮液 S1
15 一S3 在 1500rpm 旋转离心 5、10 和 30 分钟后得到的沉降体积。

图 2 显示如在实施例 3 中所述，将实施例 1 的塞来昔布悬浮液 S1 和 S3 在 2500rpm 旋转离心 30、60 和 90 分钟后得到的沉降体积。

图 3 显示如在实施例 3 中所述，将实施例 1 的塞来昔布悬浮液 S1 一S3 在 3000rpm 旋转离心 5、10 和 20 分钟后得到的沉降体积。
20

发明详述

本发明的新的药物组合物包括一种或多种可口服的剂量单位。术语“可口服的”在这里的意思是适于以口服方式给药。术语“口服给药”在这里包括以任何方式将治疗剂或其组合物送达研究对象，其中
25 药物或组合物放置在研究对象的口中，无论药剂或组合物是否被吞咽。由此，“口服给药”既包括口腔和舌下给药，又包括食道给药。药剂的吸收可以发生在胃肠道的任意某个或某些部位，包括嘴、食道、胃、十二指肠、空肠、回肠和结肠。术语“剂量单位”在这里的意思是含有一定量治疗剂的一部分药物组合物，其适于一次性口服给药以获得
30 治疗效果。典型的，一个剂量单位，或少量（最多大约为 4）剂量单位可以供给足量的药剂以获得满意的效果。

低水溶性药物

每一剂量单位或少量剂量单位含有能够有效治疗或预防的药量的低水溶性药物。“低水溶性药物”或“极低水溶性药物”在这里指的是，
5 在 37°C 下测量，其在水中的溶解度不超过约 10 毫克/毫升，优选不超过约 1 毫克/毫升的任意药物或化合物。由于药物在 37°C 下测量的在水中的溶解度不超过约 0.1 毫克/毫升，本发明的组合物尤为有利，这是预期的。

许多药物在水中的溶解度可以通过标准药物参考书来轻易地确定，例如，The Merck Index，第 11 版，1989 (Merck & Co., Inc., Rahway, NJ 出版)；United States Pharmacopoeia，第 24 版 (USP 24)，2000；The Extra Pharmacopoeia，第 29 版，1989 (Pharmaceutical Press, London 出版)；和 Physicians Desk Reference (PDR)，2001 版 (Medical Economics Co., Montvale, NJ 出版)，其中每个在此引入作为参考。

15 例如，这里定义的低水溶性的药物包括：那些在 USP 24，2254 到 2298 页，以“微溶”、“极微溶”、“基本不溶”和“不溶”归类的药物；和那些列示在 USP 24，2299 到 2304 页的，以溶解 1 克药物需要 100 毫升或更多水来归类的药物。

例如，适宜的低水溶性药物包括——但不限于——来自下列类别
20 的药物：堕胎药、ACE 抑制剂、 α -和 β -肾上腺素能兴奋剂、 α -和 β -肾上腺素能阻断剂、肾上腺皮质抑制药、促肾上腺皮质激素、醇类灭
菌剂、醛糖还原酶抑制剂、醛甾酮拮抗剂、合成代谢药 (anabolics)、
止痛药 (包括麻醉药和非麻醉药类止痛药)、雄性激素类、血管紧张素
II 受体拮抗剂、减食欲药、解酸药、蠕虫药、antiacne agents、抗变应
25 性药物、抗脱毛剂、杀阿米巴药、抗雄激素类药物、抗心绞痛药、抗
心律失常药、抗动脉硬化药、抗关节炎药/抗风湿药 (包括选择性 COX
-2 抑制剂)、止喘药、抗菌药、抗菌添加剂、抗胆碱能药、抗凝血药、
抗惊厥药、抗抑郁药、抗糖尿病药、止泻药、抗利尿药、解毒药、抗
运动障碍药、抗湿疹药、止吐药、抗雌激素药、抗纤维化药、抗肠胃
30 气胀药、杀真菌药、抗青光眼药、抗促性腺激素药、抗痛风药、抗阻
胺剂、抗亢奋药、抗高脂蛋白血药、抗高磷酸盐血药、抗高血压药、

抗甲状腺机能亢进药、抗低血压药、抗甲状腺机能减退药、抗炎症药、
抗疟药、抗狂躁药、抗正缺血红蛋白血药、抗偏头痛药、抗毒蕈碱药、
抗分支杆菌药、抗肿瘤药和附加物、抗中性白细胞减少症药、抗骨质
疏松药、抗畸形骨炎药、抗帕金森病药、抗嗜铬细胞瘤药、抗肺囊虫
5 药、抗前列腺肥大药、抗原生动物药、止痒剂、治牛皮癣药、抗精神
病药、退热药、抗立克次体药、抗皮质溢药、防腐剂/消毒剂、镇痉药、
抗梅毒药、抗血小板增多药、抗血栓形成药、止咳药、抗溃疡药、抗
尿结石形成药、抗动物毒素、抗病毒药、抗焦虑药、芳香酶反应抑制
剂、收敛剂、苯并二氮杂草拮抗剂、骨再吸收抑制剂、心博徐缓剂、
10 舒缓激肽拮抗剂、支气管扩张药、钙通道阻断剂、钙调节剂、碳酸酐
酶抑制剂、强心剂、CCK 拮抗剂、螯合剂、胆石溶解药、利胆剂、胆
碱能药、胆碱脂酶抑制剂、胆碱脂酶再生剂、CNS 兴奋剂、避孕药、
清除剂、解充血药、脱色剂、疱疹样皮炎抑制剂、助消化剂、利尿剂、
多巴胺受体兴奋剂、多巴胺受体拮抗剂、杀寄生虫药、催吐药、脑啡
15 肽酶抑制剂、酶、辅酶、雌激素、除痰剂、纤维蛋白原受体拮抗剂、
氟化物添加剂、胃及胰腺分泌刺激剂、胃细胞保护剂、胃质子泵抑制
剂、胃分泌抑制剂、gastroprokinetics、糖皮质激素、 α -葡萄糖苷酶抑制
剂、促性腺素、生长激素抑制剂、生长激素释放因子、生长刺激剂、
补血剂、造血剂、溶血剂、止血剂、肝素拮抗剂、肝酶诱导剂、肝保
20 护剂、组胺 H_2 受体拮抗剂、HTV 蛋白酶抑制剂、HMG CoA 还原酶抑
制剂、免疫调节剂、免疫抑制剂、胰岛素敏化剂、离子交换树脂、角
质层分离剂、刺激乳汁分泌激素、轻泻剂/泻药、白细胞三烯拮抗剂、
LH-RH 拮抗剂、抗脂肪肝药、5-脂肪氧合酶抑制剂、红斑狼疮抑制剂、
基质金属蛋白酶抑制剂、矿物类皮质激素、缩瞳药、单胺氧化酶抑制
25 剂、黏液溶解剂、肌肉松弛剂、扩瞳药、麻醉拮抗剂、神经保护剂、
增智药 (nootropics)、卵巢激素、催产药、胃蛋白酶抑制剂、色素形成
剂、血浆体积膨胀剂、钾通道活化剂/开启剂、孕激素类、催乳素抑制
剂、前列腺素、蛋白酶抑制剂、放射性药物、5 α -还原酶抑制剂、呼吸
刺激剂、反转录酶抑制剂、镇静剂/催眠药、serenics、5-羟色胺去甲肾
30 上腺素再吸收抑制剂、5-羟色胺受体兴奋剂、5-羟色胺受体拮抗剂、5-
羟色胺吸收抑制剂、生长激素释放的抑制因子同型物、溶解血栓剂、

凝血噁烷 A₂ 受体拮抗剂、甲状腺激素、促甲状腺激素、tocolytics、局部异构酶 I 和 II 抑制剂、促尿酸尿药、包括血管扩张剂和血管收缩剂的血管调节剂、血管保护剂、黄嘌呤氧化酶抑制剂，以及其混合物。

适宜的 low 水溶性药物的非限制的说明性实例包括：对乙酰苯磺酰
5 环己脲、乙酰水杨酸、alclofenac、别嘌呤醇、阿托品、苄噻嗪、氯唑
啉丙酸、塞来昔布、利眠宁、氯丙嗪、氯压定、可待因、磷酸可待因、
硫酸可待因、德拉昔布、diacerein、二氯胺苯乙酸、diltiazem、雌二醇、
etodolac、鬼臼乙叉苷、依他昔布、苯酮酸、芬氯酸、苯氧苯丙酸钙、
fentiazac、氯联苯丙酸、灰黄霉素、氟哌啶醇、布洛芬、茚甲新、吲哚
10 洛芬、酮洛芬、氯羟去甲安定、6 α -甲基-17 α -乙酸基孕甾酮、甲地孕
酮、甲氧苄二氧嘧啶、甲基脱氢皮质甾醇、吗啡、硫酸吗啡、萘普生、麦
角溴烟酯、硝苯吡啶、niflumic、恶丙嗪、氯羟氧二氮草、羟基保泰松、
paclitaxel、苯茚满二酮、苯巴比妥、吡氧噻嗪、吡丙芬、氢化泼尼松、
泼尼松、普鲁卡因、黄体酮、嘧啶甲胺、罗非昔布、磺胺嘧啶、磺胺
15 二甲基嘧啶、硫代异噁唑、苏灵大、噻丙芬、羟基安定、tiaprofenic acid、
tilomisole、tolmetec、戊地昔布、等等。

根据公知的药学原理选择掺入本发明剂型中的药物的量。药物的
有效治疗量是特别预期的。这里使用的术语“有效治疗和/或预防量”
指的是药物的量，其足以获得所需要的或想得到的治疗和/或预防反应。
20 优选地，按照重量/重量基数，悬浮液中的治疗剂的浓度为至少约
0.01%，至少约 0.1%、至少约 1%或至少约 10%，优选地，直到不大
于约 90%、不大于约 75%、不大于约 50%或不大于约 35%。除非另外
说明，规定这里所给的所有百分数值都是按照重量/重量基数来计算的。

在特别优选的实施例中，药物是低水溶性的选择性 COX-2 抑制
25 类药物。可以使用任何在本领域内公知的此类选择性 COX-2 抑制类
药物，并不受限制地包括在下面所列的专利和公布中公开的化合物。

授权给 Reitz 和 Li 的美国专利 No. 5,344,991

授权给 Norman 等人的美国专利 No. 5,380,738

授权给 Reitz 等人的美国专利 No. 5,393,790

30 授权给 Lee 的美国专利 No. 5,401,765

授权给 Huang 和 Reitz 的美国专利 No. 5,418,254

- 授权给 Koszyk 和 Weier 的美国专利 No. 5,420,343
授权给 Talley 和 Rogier 的美国专利 No. 5,434,178
授权给 Black 等人的美国专利 No. 5,436,265
上面所引的美国专利 No. 5,466,823
5 上面所引的美国专利 No. 5,474,995
授权给 Lee 和 Bertenshaw 的美国专利 No. 5,475,018
授权给 Lee 等人的美国专利 No. 5,486,534
授权给 Lau 等人的美国专利 No. 5,510,368
授权给 Prasit 等人的美国专利 No. 5,521,213
10 授权给 Ducharme 等人的美国专利 No. 5,536,752
授权给 Cromlish 等人的美国专利 No. 5,543,297
授权给 Talley 等人的美国专利 No. 5,547,975
授权给 Ducharme 等人的美国专利 No. 5,550,142
授权给 Gauthier 等人的美国专利 No. 5,552,422
15 授权给 Desmond 等人的美国专利 No. 5,585,504
授权给 Adams 等人的美国专利 No. 5,593,992
授权给 Lee 的美国专利 No. 5,596,008
授权给 Lau 等人的美国专利 No. 5,604,253
授权给 Guay 和 Li 的美国专利 No. 5,604,260
20 授权给 Lipsky 等人的美国专利 No. 5,616,458
授权给 Khanna 等人的美国专利 No. 5,616,601
授权给 Weier 等人的美国专利 No. 5,620,999
上面所引的美国专利 No. 5,633,272
授权给 Lau 等人的美国专利 No. 5,639,780
25 授权给 Talley 等人的美国专利 No. 5,643,933
授权给 Adams 等人的美国专利 No. 5,658,903
授权给 Talley 等人的美国专利 No. 5,668,161
授权给 Huang 和 Reitz 的美国专利 No. 5,670,510
授权给 Lau 的美国专利 No. 5,677,318
30 授权给 Dellaria 和 Gane 的美国专利 No. 5,681,842
授权给 Nicolai 等人的美国专利 No. 5,686,460

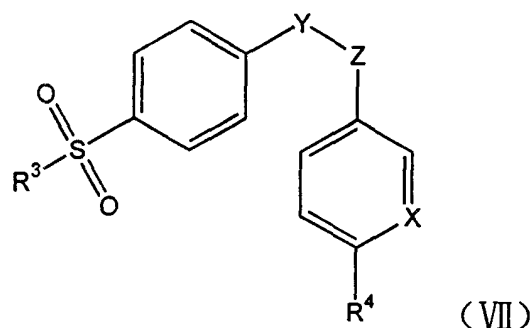
- 授权给 Weier 等人的美国专利 No. 5,686,470
授权给 Talley 等人的美国专利 No. 5,696,143
授权给 Ducharme 等人的美国专利 No. 5,710,140
授权给 Adams 等人的美国专利 No. 5,716,955
5 授权给 Gungor 和 Teulon 的美国专利 No. 5,723,485
授权给 Reitz 等人的美国专利 No. 5,739,166
授权给 Lazer 等人的美国专利 No. 5,741,798
授权给 Adams 等人的美国专利 No. 5,756,499
授权给 Isakson 和 Talley 的美国专利 No. 5,756,529
10 授权给 Kreft 等人的美国专利 No. 5,776,967
授权给 Beers 和 Wachter 的美国专利 No. 5,783,597
授权给 Black 等人的美国专利 No. 5,789,413
授权给 Nicolai 和 Teulon 的美国专利 No. 5,807,873
授权给 Dube 等人的美国专利 No. 5,817,700
15 授权给 Failli 等人的美国专利 No. 5,830,911
授权给 Atkinson 和 Wang 的美国专利 No. 5,849,943
授权给 Sartori 等人的美国专利 No. 5,859,036
上面所引的美国专利 No. 5,861,419
授权给 Sartori 和 Teulon 的美国专利 No. 5,866,596
20 授权给 Failli 等人的美国专利 No. 5,869,524
授权给 Adams 等人的美国专利 No. 5,869,660
授权给 Rossen 等人的美国专利 No. 5,883,267
授权给 Zhi 等人的美国专利 No. 5,892,053
授权给 Black 等人的美国专利 No. 5,922,742
25 授权给 Adams 和 Garigipati 的美国专利 No. 5,929,076
授权给 Talley 等人的美国专利 No. 5,932,598
授权给 Khanna 等人的美国专利 No. 5,935,990
授权给 Haruta 等人的美国专利 No. 5,945,539
授权给 Yamazaki 等人的美国专利 No. 5,958,978
30 授权给 Guay 等人的美国专利 No. 5,968,958
授权给 Nicolai 和 Teulon 的美国专利 No. 5,972,950

- 授权给 Marnett 和 Kalgutkar 的美国专利 No. 5,973,191
上面所引的美国专利 No. 5,981,576
授权给 Haruta 等人的美国专利 No. 5,994,381
授权给 Haruta 等人的美国专利 No. 6,002,014
5 授权给 Li 等人的美国专利 No. 6,004,960
授权给 Hopper 等人的美国专利 No. 6,005,000
授权给 Belley 等人的美国专利 No. 6,020,343
授权给 DeLaszlo 和 Hagmann 的美国专利 No. 6,020,347
上面所引的美国专利 No. 6,034,256
10 授权给 Corley 等人的美国专利 No. 6,040,319
授权给 Davies 等人的美国专利 No. 6,040,450
授权给 Adams 等人的美国专利 No. 6,046,208
授权给 Friesen 等人的美国专利 No. 6,046,217
授权给 Black 等人的美国专利 No. 6,057,319
15 授权给 De Nanteuil 等人的美国专利 No. 6,063,804
授权给 Chabrier de Lassauniere 和 Broquet 的美国专利 No. 6,063,807
授权给 LeBlanc 等人的美国专利 No. 6,071,954
授权给 Cook 等人的美国专利 No. 6,077,868
授权给 Sui 和 Wachter 的美国专利 No. 6,077,869
20 授权给 Ferro 等人的美国专利 No. 6,083,969
授权给 Spohr 等人的美国专利 No. 6,096,753
授权给 Wang 等人的美国专利 No. 6,133,292
国际专利申请 No. WO 94/15932.
国际专利申请 No. WO 96/19469.
25 国际专利申请 No. WO 96/26921.
国际专利申请 No. WO 96/31509.
国际专利申请 No. WO 96/36623.
国际专利申请 No. WO 96/38418.
国际专利申请 No. WO 97/03953.
30 国际专利申请 No. WO 97/10840.
国际专利申请 No. WO 97/13755.

-
- 国际专利申请 No. WO 97/13767.
国际专利申请 No. WO 97/25048.
国际专利申请 No. WO 97/30030.
国际专利申请 No. WO 97/34882.
5 国际专利申请 No. WO 97/46524.
国际专利申请 No. WO 98/04527.
国际专利申请 No. WO 98/06708.
国际专利申请 No. WO 98/07425.
国际专利申请 No. WO 98/17292.
10 国际专利申请 No. WO 98/21195.
国际专利申请 No. WO 98/22457.
国际专利申请 No. WO 98/32732.
国际专利申请 No. WO 98/41516.
国际专利申请 No. WO 98/43966.
15 国际专利申请 No. WO 98/45294.
国际专利申请 No. WO 98/47871.
国际专利申请 No. WO 99/01130.
国际专利申请 No. WO 99/01131.
国际专利申请 No. WO 99/01452.
20 国际专利申请 No. WO 99/01455.
国际专利申请 No. WO 99/10331.
国际专利申请 No. WO 99/10332.
国际专利申请 No. WO 99/11605.
国际专利申请 No. WO 99/12930.
25 国际专利申请 No. WO 99/14195.
国际专利申请 No. WO 99/14205.
国际专利申请 No. WO 99/15505.
国际专利申请 No. WO 99/23087.
国际专利申请 No. WO 99/24404.
30 国际专利申请 No. WO 99/25695.
国际专利申请 No. WO 99/35130.

- 国际专利申请 No. WO 99/61016.
 国际专利申请 No. WO 99/61436.
 国际专利申请 No. WO 99/62884.
 国际专利申请 No. WO 99/64415.
 5 国际专利申请 No. WO 00/01380.
 国际专利申请 No. WO 00/08024.
 国际专利申请 No. WO 00/10993.
 国际专利申请 No. WO 00/13684.
 国际专利申请 No. WO 00/18741.
 10 国际专利申请 No. WO 00/18753.
 国际专利申请 No. WO 00/23426.
 上面所引的国际专利申请 No. WO 00/24719.
 国际专利申请 No. WO 00/26216.
 国际专利申请 No. WO 00/31072.
 15 国际专利申请 No. WO 00/40087.
 国际专利申请 No. WO 00/56348.
 欧洲专利申请 No. 0 799 823.
 欧洲专利申请 No. 0 846 689.
 上面所引的欧洲专利申请 No. 0 863 134.
 20 欧洲专利申请 No. 0 985 666.

对于具有结构式 (VII) 的化合物, 本发明的组合物尤其有用:



这里 R^3 是甲基或氨基, R^4 是氢或 C_{1-4} 的烷基或烷氧基, X 是 N
 25 或 CR^5 , 此处 R^5 是氢或卤素, Y 和 Z 独立地为碳或氮原子, 其为未取代的或是在一个或多个位置被氧、卤素、甲基或卤甲基取代的五元到

六元环的邻接原子。优选的此类五元到六元环是在不超过一个位置上被取代的环戊烯酮、呋喃酮、甲基吡唑、异噁唑和吡啶环。

例如，塞来昔布、德拉昔布、戊地昔布、罗非昔布、依他昔布、2-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲磺酰)苯基]-2-环戊烯-1-酮、(S)-6,8-二氯-2-(三氯甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸和 2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟-3-甲基-1-丁氧基)-5-[4-(甲磺酰)苯基]-3-(2H)-吡嗪酮，更具体为塞来昔布、戊地昔布、罗非昔布、依他昔布，并且再更具体为塞来昔布和戊地昔布，其在本发明的组合物中是有益的。

以塞来昔布为例对本发明做详细说明。任何其它在水中溶解度低的药物，如果需要，可以被这里所述的组合物中的塞来昔布全部或部分替换，这是可以理解的。

当药物为塞来昔布时，典型地，组合物含有有效治疗和/或预防总量（为每剂量单位约 2 毫克到约 1000 毫克）的塞来昔布。当药物为 COX-2 而非塞来昔布时，每剂量单位中药物的治疗量等同于约 2 毫克到 1000 毫克的塞来昔布。

用于研究对象的药物的有效治疗和/或预防量，在各种因素中，取决于研究对象的体重，这是可以理解的。在这里，被施用治疗剂或其组合物的“研究对象”包括任一性别和任意年龄的人类对象或患者，也包括非人类动物，特别是家畜或宠物，例如猫、狗或马。

当研究对象为婴儿、幼儿或小动物（例如狗）时，例如，在约 2 毫克到约 1000 毫克的优选范围中相对较低的塞来昔布的量，可能与治疗效果相符。当研究对象为成年人或大动物（例如马）时，可能需要含有相对较大的塞来昔布的剂量单位以获得治疗效果。对于成年人来说，在本发明的组合物中每剂量单位塞来昔布的有效治疗量典型为约 50 毫克到约 400 毫克。每剂量单位塞来昔布的特别优选量为约 100 毫克到约 200 毫克。

对于其它选择性 COX-2 抑制类药物来说，每剂量单位药物量应该在一个公知的对此类药物有治疗效果的范围内。优选地，每剂量单位药量在一个范围内，其在治疗效果上等效于上面刚刚提到的剂量范围中的塞来昔布。

本发明的塞来昔布悬浮液组合物优选含有总重量的约 0.01 到约 15

%, 更优选为约 0.01 到约 10%, 再更优选为约 0.01 到约 5% 的塞来昔布。通常, 此浓度相当于全部干的、不流动成分重量的约 1% 到约 90%, 优选为约 1% 到约 75%, 更优选为约 1% 到约 50%, 再更优选为约 1% 到约 35% 的量的塞来昔布。

- 5 当选择性 COX-2 抑制类药物是除塞来昔布之外的药物, 且与塞来昔布相比有效治疗的剂量较低, 悬浮液中的 COX-2 抑制类药物的最小量可以低于上面刚刚提到的塞来昔布的量, 在戊地昔布的情况中, 药物的量可以是总重量的约 0.1%。

- 10 优选约 50% 到 100%, 更优选约 75% 到 100%, 再更优选约 85% 到 100%, 进一步更加优选基本全部的本发明组合物中的塞来昔布以微粒方式悬浮。在本发明的组合物中溶解和/或加溶的塞来昔布优选小于约 25%, 更优选小于约 10%, 再更优选小于约 5%, 进一步更优选为基本没有。

- 15 本发明组合物悬浮液中的粒状塞来昔布的 D_{90} 粒度优选为约 0.5 微米到约 50 微米, 更优选为约 0.5 微米到约 40 微米, 进一步更优选为约 0.5 微米到约 30 微米。在这里, D_{90} 被定义为直径的长度测量, 其具有这样的值: 配方中 90wt% 的颗粒, 其最大尺寸小于那个直径。

湿润剂

- 20 在本发明的悬浮液组合物中含有一种或多种湿润剂。一种或多种湿润剂被认为能够促进低水溶性药物的悬浮, 但是也可以有其它功能。

- 可以使用表面活性剂、亲水聚合物和某种粘土作湿润剂以帮助如塞来昔布的疏水性药物的悬浮。在本发明的悬浮液组合物中, 表面活性剂, 包括非离子型、阴离子型、阳离子型和两性离子型表面活性剂, 25 是优选的湿润剂。可以在本发明的组合物中用作湿润剂的表面活性剂的非限制性实例包括如氯苄烷胺、苯索氯胺和氯化十六烷基吡啶的季胺化合物, 琥珀酸二辛基磺酸钠, 如壬基酚聚醚 9、壬基酚聚醚 10 和辛基酚聚醚 9 的聚氧乙烯化烷基苯基醚, 聚羟亚烃 (poloxamers) (聚氧乙烯和聚氧丙烯的共聚物)、如聚氧乙烯 (8) 辛酸/癸酸甘油酯和甘油二酯 (例如, Gattefosse 的 Labrasol™) 的聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和 30 油类, 聚氧乙烯 (35) 蓖麻油和聚氧乙烯 (40) 氢化蓖麻油; 如聚氧

乙烯(20)十六醚和十八醚混合物的聚氧乙烯烷基醚,如聚氧乙烯(40)硬脂酸酯的聚氧乙烯脂肪酸酯,如聚山梨醇酯 20 和聚山梨醇酯 80(例如,ICI 的 Tween™80)的聚氧乙烯山梨醇酐酯,如丙二醇月桂酸酯(例如, Gattefosse 的 Lauroglycol™

- 5 如油酸、油酸钠和油酸合三乙醇胺的脂肪酸及其盐类,如硬脂酸甘油酯的甘油脂肪酸酯,如失水山梨糖醇单月桂酸酯、失水山梨糖醇一油酸酯、失水山梨糖醇甘油一棕榈酸酯和失水山梨糖醇一硬脂酸酯的山梨醇酐酯,四丁酚醛,及其混合物。优选的湿润剂的种类是聚氧乙烯山梨醇酐酯。
- 10 氯苄烷胺、苯索氯胺、氯化十六烷基吡啶、琥珀酸二辛基磺酸钠、壬基酚聚醚 9、壬基酚聚醚 10、辛基酚聚醚 9、聚氧乙烯(8)辛酸/癸酸甘油酯和甘油二酯、聚氧乙烯(35)蓖麻油、聚氧乙烯(20)十六醚和十八醚混合物、聚氧乙烯(40)氢化蓖麻油、聚氧乙烯(10)油醚、聚氧乙烯(40)硬脂酸酯、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚
- 15 山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80、丙二醇月桂酸酯、十二烷基硫酸钠、失水山梨糖醇单月桂酸酯、失水山梨糖醇一油酸酯、失水山梨糖醇甘油一棕榈酸酯、失水山梨糖醇一硬脂酸酯和四丁酚醛是优选的湿润剂。聚山梨醇酯 80 是特别优选的湿润剂。

- 如表面活性剂的湿润剂过量或选择不当,因几个原因是不合需要的。表面活性剂浓度基本为零,可以导致絮凝药物颗粒比抗絮凝药物颗粒沉降更快。表面活性剂浓度基本为零,也会导致溶解和/或加溶的药物,与粒状的相同药物相比,更易于发生化学降解,并产生使人不愉快的味道。因此,在特别优选的实施例中,应含有一定总量的一种或多种湿润剂,其总量应足以促进药物颗粒的悬浮,但在充分的药物
- 20 不加溶和药物不溶解的量的范围之内。

- 在另一个优选实施例中,一种或多种湿润剂以一定的总量和相对量存在,其量足以使至少约 70%,更优选至少约 85%和再更优选基本全部的药物以粒状悬浮,而其总量和相对量小于将导致组合物中的药物的约 25%或更多,优选 10%或更多,更优选充分任意部分加溶和/
- 25 或溶解的量。

过量表面活性剂也能导致在本发明的悬浮液组合物中的存气的保

留。通常，当悬浮液在制备过程中被均化时，会带走其中的空气。摆脱理论的束缚，表面活性剂和其它湿润剂被认为是通过降低起泡表面的表面张力的方法，至少部分稳定了气泡。由此，与含有相对较大量的游离表面活性剂的悬浮液相比，具有较低的游离表面活性剂浓度的悬浮液被认为含有较少的稳定夹带气泡，并且展示出更好的剂量/体积均匀性。

通常，一种或多种湿润剂总共占组合物总重量的约 0.01%到约 2%，优选约 0.1%到约 1.5%，更优选约 0.25%到约 0.75%。

10 触变性增稠剂

本发明的组合物含有一种或多种触变性增稠剂。适宜的触变性增稠剂为天然或合成聚合物，将其加入水介质时，赋予水介质触变性能。优选的触变性增稠剂是纤维素聚合物，例如甲基纤维素、微晶纤维素（例如 FMC Corp.的 *Avicel*）、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素等等。更优选地，本发明的组合物中的触变性增稠剂是多糖树胶。为了非限制性地举例说明，适宜的多糖树胶包括黄原胶、瓜耳胶、阿拉伯树胶和黄蓍胶。

触变性增稠剂优选以约 0.25%（重量/重量基数）到约 2%，优选约 0.3%到约 2%，更优选约 0.4%到约 2%的总量存在于在本发明的组合物中。虽然术语“多糖树胶”在这里有时用来指代触变性增稠剂，但这样的增稠剂不限于多糖树胶。

无机悬浮剂

任何药理学可接受的无机悬浮剂可以用在本发明的组合物中。适宜的无机悬浮剂的非限制性的例子包括二氧化硅、膨润土、水合硅酸铝（例如，高岭土）及其混合物。二氧化硅是特别优选的无机悬浮剂。虽然术语胶态二氧化硅有时用在这里，以指代无机悬浮剂，但是无机悬浮剂不限于胶态二氧化硅。

虽然已知相对较高浓度（例如，约 5 到约 15%）的胶态二氧化硅能赋予某些凝胶和半固体制剂以触变性能，我们出乎意料地发现，少量的胶态二氧化硅（例如，约 2%或更少）与多糖树胶一起具有协同效

应，提高了本发明组合物的触变性能。特别地，当胶态二氧化硅和多糖树胶共存于本发明的组合物中的时候，与两种成分分别加入后所带来的触变性能的提高相比，更能提高触变性能。

令人惊讶的是，我们已经发现向本发明的悬浮液组合物中加入小
5 量胶态二氧化硅，可以提高其中药物的化学稳定性。无需遵循特别的理论，目前认为，本发明的组合物中的胶态二氧化硅可以吸收湿润剂，获得与其它不含胶态二氧化硅的相似组合物相比较低的游离湿润剂浓度；反过来说，较低的游离湿润剂的浓度被认为会导致游离药物浓度降低，并随后导致比游离药物更不易于化学降解的粒状药物的比例升
10 高。

本发明的组合物中的胶态二氧化硅还可以提供令人惊讶的有利条件——减少存气的保留性，并随即提高剂量均匀性。如上面所述，游离的湿润剂可以稳定残留在悬浮液中的气泡。无需被理论束缚，游离湿润剂被本发明的组合物中的胶态二氧化硅吸收，被认为导致了游离
15 湿润剂浓度的降低，并随后导致了残留气泡更加不稳定。

任何药理学可接受的胶态二氧化硅源可以用在本发明的组合物中。适宜的胶态二氧化硅的非限制性异名物和其实例包括 Degussa 的 *Aerosil*[™]、Cabot Corp.的 *Cab-O-Sil*[™] 硅酞、热解二氧化硅、胶态硅石等等。

20 在目前的优选实施例中，胶态二氧化硅的比表面积为约 50 到约 400，更优选为约 100 到约 400，进一步更优选为约 150 到约 400m²/g。优选的胶态二氧化硅的重均粒径为约 7 到约 40 纳米，更优选为约 10 到约 25 纳米。*Cab-O-Sil*[™] 二氧化硅。

25 通常在本发明的组合物中含有总量为约 0.01wt%到约 3.0wt%，优选约 0.1wt%到约 2.0wt%，更优选约 0.25wt%到约 1.0wt%的一种或多种无机悬浮剂。

触变特性

30 本发明的组合物的一个有益的特性是，在稳态下，组合物是充分物理稳定的，而且其在适度搅拌下易于倾倒。在这里术语“易于倾倒”

的意思是组合物易于从例如罐子或瓶子这样适宜的容器中倾倒出来。本发明的组合物的相对较高的增益值提高了物理稳定性。在这里“增益值”（在这里也可指最大粘度）是在应力下悬浮液开始流动的起始阻力的测量值。

- 5 为了使药物颗粒具有适宜的流变性和抗絮凝性，并获得最小的游离药物浓度，本领域的普通技术人员可以在这里提供的剂量范围内，轻易地优选湿润剂、无机悬浮剂和触变性增稠剂的总量和相对量。此优选法会考虑其它相关因素，例如特殊的药物、药物颗粒大小、均匀性和密度、药物浓度、附加的赋形剂的存在、希望的储存期限等等。
- 10 为了应用的目的，根据试验 I 确定这里的特定组合物是否具有触变性。

试验 I：

- 在保持静止至少 60 分钟后，从悬浮液试样中吸取 1 毫升样品，放入一个温度在整个试验中始终保持在 25°C 的 HAAKE CV100 粘度计（装有 PK30-4 锭子）的 P45 杯中。
- 15

- 对样品施加剪切应力，并在三分钟内由 0 递增至 3 秒⁻¹，随即在三分钟内由 3 递减至 0 秒⁻¹。当保持稳定状态时，在 2 秒⁻¹的剪切速率下测量其动态粘度。采用对 2 秒⁻¹到 3 秒⁻¹之间的数据做线性回归，计算其增益值。
- 20

如果，在试验期间，样品具有约 5 到约 50Pa·S 的最大粘度，以及在 2 秒⁻¹下测得的约 0.3 到约 20Pa·S 的动态粘度，那么认为该组合物是触变的。

- 优选地，触变性增稠剂和无机悬浮剂的总量和相对量应该是这样的：在根据试验 I 分析本发明的组合物时，组合物在 2 秒⁻¹的剪切速率下的最大粘度为约 5 到约 40，更优选为约 5 到约 30，最优选为约 5 到约 25Pa·S，组合物的动态粘度为 0.3 到约 20，优选为约 0.4 到约 15，更优选为约 0.5 到约 7 Pa·S。
- 25

- 通常，加入的触变性增稠剂和无机悬浮剂的重量比为约 10:1 到约 1:10，优选为约 5:1 到约 1:5，更优选为约 2:1 到约 1:2。
- 30

重要地，因为本发明的组合物是充分抗絮凝且充分物理稳定的，

所以无需摇振或搅拌以在给药前再分散或混合悬浮液。中度摇振会提高本发明的悬浮液组合物的流动性。

药用赋形剂

- 5 本发明的组合物中可以含有任何附加的药理学可接受的赋形剂。术语“赋形剂”在这里的意思是，任意物质，本身不是治疗剂，被用作运送治疗剂给研究对象的载体或媒介物，或被加入到药物组合物中，用来改善其加工、储藏、分解、分散、溶解、释放或器官感觉性，或是用来允许或促进本发明组合物的剂量单位成型为如胶囊这样的适于
- 10 口服的散件。赋形剂可以包括（仅为举例说明而非为限制）稀释剂、聚合物、为了遮掩或中和不受欢迎的味道或气味而添加的物质、调味剂、染料、防腐剂、香料、以及为了改善组合物外观而添加的物质。

- 可以通过任何适宜的方法制备本发明的组合物，而不局限于这里描述的方法。一种例证性方法包括将塞来昔布、一种或多种湿润剂、
- 15 多糖树胶和二氧化硅与其它任何需要的赋形剂混合在一起，制得粉末混合物，并将粉末混合物和水一起均化形成悬浮液。

本发明组合物的实用性

- 当本发明的组合物含有低水溶性 COX-2 抑制类药物时，其可用于
- 20 于治疗和预防范围很广的由 COX-2 引起的失调，包括但不限于以炎症、疼痛和/或发热为特征的失调。这样的组合物特别可用做抗炎剂，例如治疗关节炎，其附带的好处是与缺乏对 COX-2 的选择性超过 COX-1 的传统的非甾族抗炎药物（NSAIDs）的组合物相比，其有害性的副作用明显更少。具体地，本发明的组合物降低了胃肠中毒和胃
- 25 肠炎症，包括早期胃肠溃疡和胃肠出血的潜在可能性；降低了对肾的副作用，如降低肾功能导致积液和高血压恶化的潜在可能性；对出血时间的影响（包括血小板功能抑制）较小；并且与传统的 NSAIDs 组合物相比，能够减少引起阿司匹林过敏性哮喘患者哮喘发作的效力。因此本发明的组合物特别可用于当显示使用 NSAIDs 不当时取代传统
- 30 NSAIDs，这种使用不当的情况例如是对患有胃溃疡、胃炎、局限性肠炎、溃疡性结肠炎、憩室炎或有胃肠损伤的重复性历史的患者；胃肠

出血、包括如亚凝血酶原血、血友病或其它出血难题的贫血的凝血失调；肾病；或对于在外科手术前的患者或使用了凝血剂的患者。

预期的组合物可用于治疗多种关节炎症，包括但不限于风湿性关节炎、椎关节病、痛风性关节炎、骨关节炎、系统性红斑狼疮和青少年关节炎。

这样的组合物可用于治疗哮喘、支气管炎、月经疼痛、preterm labor、腱炎、粘液囊炎、过敏性神经炎、细胞巨化病毒传染、包括 HIV 引致程序性细胞死亡在内的程序性细胞死亡、腰痛、包括肝炎在内的肝脏疾病、例如牛皮癣、湿疹、痤疮、灼伤、皮炎和包括晒斑在内的紫外线损伤之类的与皮肤有关的疾病，以及包括例如白内障手术或折射手术的眼部外科手术之后的炎症在内的手术后炎症。

这样的组合物可用于治疗胃肠疾病，例如肠炎、克罗恩氏病、胃炎、肠部易受刺激综合症和溃疡性结肠炎。

这样的组合物可用于治疗在一些疾病中的炎症，这些疾病如偏头痛、动脉外膜炎、甲状腺炎、再生障碍性贫血、何杰金病、sclerodoma、风湿热、I 型糖尿病、包括重症肌无力的神经肌肉交汇病变、包括多发性硬化在内的白质病变、肉状瘤病、肾病综合症、贝切特氏综合症、多肌炎、齿龈炎、肾炎、超敏性、包括脑水肿在内的受伤后发生的水肿、心肌缺血以及类似疾病。

这样的组合物可用于治疗眼科疾病，例如视网膜炎、结膜炎、视网膜变性、眼色素层炎、眼睛畏光和对眼部组织的急性伤害。

这样的组合物可用于治疗肺部炎症，例如与病毒感染和囊肿性纤维化并发的炎症，以及如与骨质疏松症并发的骨再吸收中的炎症。

这样的组合物可用于治疗某些中枢神经系统失调，例如包括阿尔茨海默氏病在内的皮质性痴呆、神经变性，以及由击打、局部缺血和外伤引起的中枢神经系统损伤。上下文中的术语“治疗”包括对痴呆症的局部或整体抑制，包括阿尔茨海默氏病、脉管痴呆、多处梗塞痴呆、前老年性痴呆、酗酒导致的痴呆和老年性痴呆。

这样的组合物可以用于治疗过敏性鼻炎、呼吸窘迫综合症、内毒素休克综合症以及肝脏疾病。

这样的组合物可用于治疗疼痛，包括但不限于手术后疼痛、牙痛、

肌肉疼痛和由癌症导致的疼痛。例如，这样的组合物可用于减轻多种疾病中的疼痛、发热及炎症，这里的多种疾病包括风湿热、包括感冒在内的流行性感冒和其它病毒感染、微弱的背部和颈部疼痛、痛经、头痛、牙痛、扭伤和拉伤、肌炎、神经痛、滑膜炎、包括风湿性关节炎、关节变性病（骨关节炎）、痛风和关节强直性脊椎炎在内的关节炎、粘液囊炎、灼伤、以及外科程序与牙科程序后随之而来的外伤。

这样的组合物可用于治疗并预防与炎症有关的心血管失调，包括血管病、冠心病、动脉瘤、血管排斥、小动脉硬化、包括心脏移植动脉硬化症在内的动脉粥样硬化症、心肌梗塞、栓塞、击打、包括静脉血栓症在内的血栓症、包括不稳定咽痛在内的咽痛、冠状斑炎症、包括衣原体引起的炎症在内的由细菌引起的炎症、由病毒引起的炎症、以及与外科手术并发的炎症，例如包括冠状动脉搭桥手术在内的血管移植手术、包括血管形成术、stent placement、动脉内膜切除术、或其它涉及动脉、静脉和毛细管侵入法在内的的血管再生。

这样的组合物可用于治疗研究对象的与血管发生相关的失调，例如用于抑制肿瘤血管发生。这样的组合物可用于治疗包括转移的肿瘤形成；眼科疾病，例如角膜移植排斥、眼睛的新血管形成、包括受伤或感染后新血管形成在内的视网膜的新血管形成、糖尿病视网膜病、斑点恶化、晶状体后纤维组织形成和新血管化青光眼；溃疡性疾病，例如胃溃疡；病态但非恶性的疾病，例如，包括幼儿 hemangiomias 在内的血管瘤、鼻咽的血管角质瘤和骨头的无血管坏疽；以及女性生殖系统的疾病，例如子宫内膜异位。

这样的组合物可用于预防或治疗良性和恶性肿瘤以及癌变，包括癌症，例如直肠癌、脑癌、骨癌、如基细胞癌变的上皮细胞生成型癌变（上皮癌变）、腺癌、如唇癌、口腔癌、食道癌、小肠癌、胃癌、结肠癌的胃肠癌、肝癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、肺癌、乳腺癌、如鳞状上皮细胞和基细胞癌的皮肤癌、前列腺癌、肾脏细胞癌变、以及其它公知的影响全身上皮细胞的癌症。预期本发明的组合物对其特别有用的癌变是胃肠癌、巴雷特氏食道、肝癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、子宫颈癌、肺癌、乳腺癌和皮肤癌。这样的组合物也可以用于治疗放射疗法引起的纤维症。这样的组合物也可

以用于治疗患有腺瘤息肉的患者，包括那些患有遗传性腺瘤息肉病（FAP）的患者。另外，这样的组合物可以用于预防息肉在处于 FAP 危险下的患者体内形成。

5 这样的组合物能够通过限制合成收缩性前列腺素的方法来抑制前列腺素类引发的平滑肌收缩，并因此可用于治疗痛经、早产、哮喘和与嗜曙红细胞相关的疾病。其也可用于减轻骨质流失（例如治疗骨质疏松症），特别是对绝经后的妇女，并可用于治疗青光眼。

本发明的组合物优选用于治疗风湿性关节炎和骨关节炎，通常可用于控制疼痛（特别是对空腔手术后疼痛、全身手术后疼痛、矫形外科手术后疼痛、以及骨关节炎的突然剧痛），可用于治疗阿尔茨海默氏病，并可用于化学预防结肠癌。

为治疗风湿性关节炎和骨关节炎，可以使用本发明的组合物以获得约 50 毫克到约 1000 毫克，优选为约 100 毫克到约 600 毫克，更优选为约 150 毫克到约 500 毫克，进一步优选为约 175 毫克到约 400 毫克，例如大约为 200 毫克的塞来昔布日剂量。当以本发明的组合物的方式给药时，通常较为合适的塞来昔布日剂量为每千克体重约 0.7 到约 13 毫克，优选为每千克体重约 1.3 到约 8 毫克，更优选为每千克体重约 2 到约 6.7 毫克，进一步优选为每千克体重约 2.3 到约 5.3 毫克，例如每千克体重约 2.7 毫克。日剂量可按每日一次至四次服用，优选每日 15 20 一或两次。

为治疗阿尔茨海默氏病或癌症，可以使用本发明的组合物以获得约 50 毫克到约 1000 毫克，优选为约 100 毫克到约 800 毫克，更优选为约 150 毫克到约 600 毫克，进一步优选为约 175 毫克到约 400 毫克，例如大约为 400 毫克的塞来昔布日剂量。当以本发明的组合物的方式给药时，通常较为合适的塞来昔布日剂量为每千克体重约 0.7 到约 13 毫克，优选为每千克体重约 1.3 到约 10.7 毫克，更优选为每千克体重约 2 到约 8 毫克，进一步优选为每千克体重约 2.3 到约 5.3 毫克，例如每千克体重约 5.3 毫克。日剂量可按每日一次至四次服用，优选每日 25 一或两次。

30 为控制疼痛，可以使用本发明的组合物以获得约 50 毫克到约 1000 毫克，优选为约 100 毫克到约 600 毫克，更优选为约 150 毫克到约 500

毫克，进一步优选为约 175 毫克到约 400 毫克，例如大约为 200 毫克的塞来昔布日剂量。当以本发明的组合物的方式给药时，通常较为合适的塞来昔布日剂量为每千克体重约 0.7 到约 13 毫克，优选为每千克体重约 1.3 到约 8 毫克，更优选为每千克体重约 2 到约 6.7 毫克，进一步优选为每千克体重约 2.3 到约 5.3 毫克，例如每千克体重约 2.7 毫克。日剂量可按每日一次至四次服用。按照如下速率服药：一日四次每次一个 50 毫克剂量单位，一日两次每次一个 100 毫克剂量单位或两个 50 毫克剂量单位、或一日一次每次一个 200 毫克剂量单位、两个 100 剂量单位或四个 50 毫克剂量单位，这是优选的。

10 对于除了塞来昔布以外的选择性 COX-2 抑制类药物，可以根据上文中引用的专利文献，选择适当的剂量。

除用于人类的治疗外，本发明的组合物也可以用于家养动物、野生动物、农场牲畜及类似动物，特别是哺乳动物的兽医治疗。更特别地，本发明的组合物可用于治疗马、狗和猫的 COX-2 中介失调。

15 本发明进一步针对治疗那些需要采用 COX-2 抑制类药物来治疗的疾病或失调的医疗方法，该方法包括将本发明的组合物口服给药至需要此药物的研究对象。预防、缓解或改善疾病或失调的剂量控制优选与一日一次或一日两次的治疗相符，但是可以根据许多因素对其进行改良。这些因素包括血型、年龄、体重、性别、日常饮食和患者的医疗条件，以及失调的特性与严重程度。由此，实际应用的剂量控制可以在较大范围内改变，并因此偏离上面提出的优选剂量控制。

可以以上面提到的剂量控制开始最初的治疗。如果需要的话，治疗通常持续一段时期，几周至几个月或几年，直到疾病或失调得到控制或被消除。可以通过本技术领域内公知的方法对接受本发明组合物治疗的研究对象做例行监控，以确定其疗效。对监控数据的连续分析允许在治疗期间对治疗制度做改良，以使及时在任何点服用最优疗效剂量，并可以确定治疗的持续时间。这样，可以在整个治疗过程中，理性地对治疗制度和剂量表进行改良，以使服用的组合物能够以最小量而获得令人满意效果，并且给药过程仅仅持续成功治疗疾病或失调所必需的那么长时间。

30 本发明的组合物可以与类鸦片和其它止痛剂相结合使用，包括麻

醉止痛剂、Mu 受体止痛剂、Kappa 受体止痛剂、非麻醉性（例如，非成瘾性）止痛剂、一元胺摄入抑制剂、腺苷调节剂、大麻素衍生物、P 物质拮抗剂、神经激肽-1 受体拮抗剂和钠通道阻塞剂。优选的联合治疗方法包括与一种或多种化合物一起使用本发明的组合物，这里的化合物选自

5 物选自 aceclofenac、acemetacin、e-乙酰氨基己酸、乙酰氨基苯、乙酰氨基水杨酸苯酯、N-乙酰苯胺、乙酰水杨酸（阿司匹林）、S-腺苷甲硫氨酸、烯氯苯乙酸、阿尔芬太尼、allylprodine、alminoprofen、aloxiprin、alphaprodine、二乙酰水杨酸铝、氨基苯酰基苯乙酸、aminochlorthenoxazin、3-氨基-4-羧基丁酸、2-氨基-4-皮考啉、

10 aminopropylon、氨基比林、amixetrine、水杨酸铵、am 吡氧噻嗪、amtolmetin guacil、anileridine、安替比林、水杨酸安替比林、antrafenine、apazone、bendazac、benorylate、benoxaprofen、benzpiperylon、benzydamine、benzylmorphine、bermoprofen、bezitramide、 α -红没药醇、bromfenac、p-乙酰溴苯胺、5-溴代水杨酸乙酸酯、溴代水杨甙、

15 bucerin、bucloxic acid、bucolome、bufexamac、bumadizon、buprenorphine、butacatin、butibufen、butophanol、乙酰水杨酸钙、氨甲酰氮草、carbiphen、氯卡唑丙酸、carsalam、氯代丁醇、chlorthenoxazin、胆碱水杨酸盐、辛可芬、cinmetacin、ciramadol、clidanac、chlometacin、clonitazene、clonixin、clopirac、丁香、可待因、溴甲基可待因、磷酸

20 可待因、硫酸可待因、cropropamid、crotethamide、desomorphine、dexoadrol、dextromoramide、dezocine、diampromide、diclofenac sodium、difenamizole、吡啶基联苯基乙酰胺、diflunisal、二氢可待因酮、二氢可待因酮烯醇乙酸酯、二氢吗啡、二羟基铝乙酰水杨酸盐、dimenoxadol、dimepheptanol、dimethylthiambutene、dioxaphetyl butyrate、dipipanone、

25 diprocetyl、联吡喃酮、ditazol、droxicam、emorfazone、enfenamic acid、epirizole、eptazocine、etersalate、ethenzamide、ethoheptazine、ethoxazene、ethylmethylthiambutene、ethylmorphine、etodolac、etofenamate、etonitazene、丁子香酚、felbinac、苯酮酸、fendosal、fenoprofen、芬太奴、fentiazac、fepradinol、feprazone、floctafenine、flufenamic acid、

30 flunoxaprofen、fluoresone、flupirtine、fluproquazone、氯联苯丙酸、fosfosol、龙胆酸、glafenine、glucametacin、水杨酸乙二醇酯、guaiazulene、

hydrocodone、hydromorphone、羟基哌啡替啶、ibufenac、布洛芬、
ibuprofen、水杨酸咪唑、茚甲新、吲哚洛芬、isofezolac、isoladol、异
美沙酮、isonixin、isoxepac、isoxicam、ketobemidone、酮洛芬、ketorolac、
p-lactophenetide、lefetamine、levorphanol、lofentanil、lonazolac、
5 lornoxicam、loxoprofen、赖氨酸乙酰水杨酸酯、乙酰水杨酸镁、
meclofenamic acid、甲灭酸、盐酸麦佩里定、meptazinol、mesalamine、
metazocine、美舍东盐酸盐、methotrimeprazine、metiazinic acid、
metofoline、麦托朋、mofebutazone、mofezolac、morazone、吗啡、盐
酸吗啡、硫酸吗啡、水杨酸吗啡、myrophine、nabumetone、nalbuphine、
10 1-水杨酸萘酯、萘普生、罂粟碱、nefopam、nicomorphine、nifenazone、
niflumic acid、nimesulide、5'-氨基-2'-丙氧基退热冰、
norlevorphanol、normethadone、normorphine、norpipanone、olsalazine、
鸦片、oxaceprol、oxametacine、恶丙嗪、oxycodone、氧化吗啡、羟基
保泰松、papaveretum、paranyline、parsalmide、戊唑辛、苯基异噁唑基
15 六氢吡啶乙醇、非那西汀、phenadoxone、苯唑星、phenazopyridine
hydrochloride、非诺可、phenoperidine、phenopyrazone、苯基乙酰水杨
酸、苯基丁氮酮、苯基水杨酸、phenylamidol、pi酮洛芬、piminodine、
pipebuzone、piperylone、piprofen、氯苯基氟苯基吡唑乙酸、piritramide、
吡氧噻嗪、pranoprofen、proglumetacin、proheptazine、promedol、
20 propacetamol、propiram、丙氧芬、propyphenazone、proquazone、protizinic
acid、ramifenazone、remifentanil、rimazolium metilsulfate、salacetamide、
水杨苷、水杨酰胺、o-乙酸水杨酰胺、水杨基磺酸、salsalte、salverine、
simetride、水杨酸钠、sufentanil、sulfasalazine、苏灵大、过氧化歧化酶、
噻丙芬、suxibuzone、talniflumate、tenidap、tenoxicam、terofenamate、
25 tetrandrine、噻唑丁酮、tiaprofenic acid、tiaramide、tilidine、tinoridine、
tolfenamic acid、tolmetin、tramadol、tropesin、viminol、xenbucin、
ximoprofen、zaltoprofen 和氯苯酰二甲基吡咯乙酸（参见 **The Merck
Index**，第12版（1996），Therapeutic Category and Biological Activity
Index（医疗类和生物活性索引），这里列出的题目为“止痛剂”、“抗炎
30 症”和“退热剂”）。

特别优选的联合治疗法包括与类鸦片化合物一起使用本发明的组

合物，更特别的是这里类鸦片化合物是可待因、盐酸麦佩里定、吗啡以及这些药物的衍生物。

与选择性 COX-2 抑制类药物一起给药的化合物可以与药物分开单独配制，也可以与本发明组合物中的药物一起共配制。当选择性 COX-2 抑制类药物与例如类鸦片药物的第二种药物一起共配制时，第二种药物可以以立即脱离、快速作用、持续释放或双重释放方式配制。

实施例

接下来的实施例仅用于举例说明的用途，不可被认为是限制本发明领域的意思。实施例会使读者更好的理解本发明，并更好地感受其优点。

实施例 1

制备六个含有表 1 所示成分的塞来昔布悬浮液。将所有成分混合，采用 Silverson Laboratory Mixer Emulsifier 将悬浮液均化 5 分钟。

表 1. 塞来昔布悬浮液 S1-S6 的组合物 (%)

成分	S1	S2	S3	S4	S5	S6
塞来昔布	2	2	2	2	2	2
黄原胶	0.5	—	0.5	0.5	0.5	—
胶态二氧化硅	—	0.5	0.5	1.0	2.0	1.0
聚山梨醇酯 80	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
蔗糖	30	30	30	30	30	30
柠檬酸	1.31	1.31	1.31	1.31	1.31	1.31
柠檬酸钠	1.11	1.11	1.11	1.11	1.11	1.11
蜜饯	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
苯甲酸钠	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
FD&C 红#40	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
水	到 100	到 100	到 100	到 100	到 100	到 100

实施例 2

取样前，将实施例的塞来昔布悬浮液 S1 到 S6 在室温下保持 24 小

时。每一悬浮液吸取 1.5 毫升样品，并分别以 60 分钟 15800g 或 10 分钟 43000g 离心。离心后，用移液吸管从各悬浮液中移取上层清液的 0.1 到 0.5 毫升等分试样；分别用甲醇将各等分试样稀释到沉淀的黄原胶中。稀释的样品随即以 15 分钟 15800g 离心。通过对稀释的上层清液
5 进行高效液相色谱分析，对悬浮液 S1 和 S3 到 S5 的游离药物浓度进行分析，游离药物浓度列示在表 2 中。

表 2. 塞来昔布悬浮液 S1 和 S3 到 S5 中的游离药物浓度（毫克/毫升）

塞来昔布悬浮液	游离药物浓度
S1	0.311
S3	0.187
S4	0.009
S5	0.010

10 如表 2 中所示，与不含胶态二氧化硅的塞来昔布悬浮液 S1 相比，含有胶态二氧化硅（S3 到 S5）的塞来昔布悬浮液具有较低的游离药物浓度，这些数据指出，与不含胶态二氧化硅的悬浮液相比，在含有胶态二氧化硅的塞来昔布悬浮液中的药物不易发生化学降解。

15 实施例 3

 为了评定胶态二氧化硅对沉降和化学稳定性的影响，在三个不同速率下分别离心塞来昔布悬浮液 S1 到 S3 的 10 毫升等分试样。在离心过程中的几个时间点上，测量所得沉降物的体积（图 1 到 3）。如图 1 中所示，在 1500rpm 下离心 5、15 和 30 分钟后，塞来昔布悬浮液 S2
20 （含有胶态二氧化硅，但不含黄原胶）导致 0.0375 毫升的沉降物体积，在装有塞来昔布悬浮液 S1（含有黄原胶，但不含胶态二氧化硅）和 S3（含有黄原胶和胶态二氧化硅）的容器中没有观察到沉降。

 如图 2 中所示，在 2500rpm 下离心 30、60 和 90 分钟后，塞来昔布悬浮液 S1 显示出比塞来昔布悬浮液 S3 更大的沉降物体积。此外，
25 如图 3 中所示，在 3000rpm 下离心 5、10 和 20 分钟后，塞来昔布悬浮液 S1 和 S2 可获得与同等条件下离心的塞来昔布悬浮液 S3 相比更大的

沉降物体积。

数据显示，与单独含有黄原胶或胶态二氧化硅的悬浮液相比，黄原胶和胶态二氧化硅均存在可以极大提高塞来昔布悬浮液的抗沉降性能。抗沉降性能说明了塞来昔布悬浮液在物理稳定性方面的提高。

5

实施例 4

根据上面所述的试验 I 测定塞来昔布悬浮液 S1 到 S4 和 S6 的流变性，在 2 秒⁻¹ 下测量所得的动态粘度和增益值列示在表 3 中。

10

表 3. 塞来昔布悬浮液 S1—S4 和 S6 的流变性

塞来昔布悬浮液	动态粘度 (Pa • s) (剪切速率为 2 秒 ⁻¹)	增益值 (Pa)
S1	3.21	5.3
S2	0.08	0.14
S3	3.58	6.2
S4	5.49	8.5
S6	0.13	0.16

如表 3 中所示，与含有胶态二氧化硅但不含黄原胶（S2 和 S6）和含有黄原胶但不含胶态二氧化硅（S1）的塞来昔布悬浮液相比，既含有黄原胶又含有胶态二氧化硅（塞来昔布悬浮液 S3 和 S4）会在增益值方面产生协合效应。在增益值方面的提高显示了在低应力（例如包括在颗粒沉降中的重力应力）下存在相对较高的流阻。不管塞来昔布悬浮液 S3 和 S4 显示的高增益值，在剪切速率为 2 秒⁻¹ 下测量得到的动态粘度仍然相对较低，显示了增益值受影响后悬浮液良好的流动性。数据表明，塞来昔布悬浮液 S3 和 S4 在静止时是粘稠的，但在中度搅拌后变得易流。静止时较高的稠度导致较高的物理稳定性。

15

20

实施例 5

制备五个含有表 4 所示成分的塞来昔布悬浮液 S7 到 S11。将所有成分混合，采用 Silverson Laboratory Mixer Emulsifier 将悬浮液均化 5 分钟。

25

表 4. 塞来昔布悬浮液 S7—S11 的组合物 (%)

成分	S7	S8	S9	S10	S11
塞来昔布	2	2	2	2	2
黄原胶	0.5	0.1	0.1	0.2	0.5
胶态二氧化硅	0.5	0.5	—	0.5	0.5
聚山梨醇酯 80	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
蔗糖	38.25	30	30	30	30
柠檬酸	1.31	1.31	1.31	1.31	1.31
柠檬酸钠	1.11	1.11	1.11	1.11	1.11
蜜饯	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
苯甲酸钠	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
FD&C 红 #40	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
70%山梨醇溶液	45	—	—	—	—
水	到 100	到 100	到 100	到 100	到 100

实施例 6

- 5 根据上面所述的试验 I 测定塞来昔布悬浮液 S7 到 S11 的流变性，在 2 秒^{-1} 下测量所得的动态粘度与增益值列示在表 5 中。

表 5. 塞来昔布悬浮液 S7 到 S11 的流变性

塞来昔布悬浮液	动态粘度 ($\text{Pa} \cdot \text{s}$) (剪切速率为 2 秒^{-1})	增益值 (Pa)
S7	22.04	19
S8	0.612	0.75
S9	0.184	0.19
S10	0.855	1.2
S11	3.566	5.9

- 10 如表 5 中所示，在塞来昔布悬浮液 S8、S9 和 S10 中的黄原胶含量太少(0.2%或更少)，甚至在有胶态二氧化硅存在的情况下(S8 和 S10)，也不足以使悬浮液获得适宜的物理稳定性和触变性能。相反，对于塞

来昔布悬浮液 S11 来说，0.5%的黄原胶可以使塞来昔布悬浮液 S11 获得适宜的流变性能。塞来昔布悬浮液 S7 显示的结果表明，在本发明的组合物中高浓度的糖极大提高了增益值和动态粘度，使得悬浮液甚至在轻度搅拌后也不易于浸渍。

- 5 所有本说明书中的引文，其内容在此引入作为参考。引文的讨论不过是为了概括其作者的主张，并不承认任何参考包括与专利性相关的现有技术。说明书保留挑战所引文献的正确度及相关性的权利。

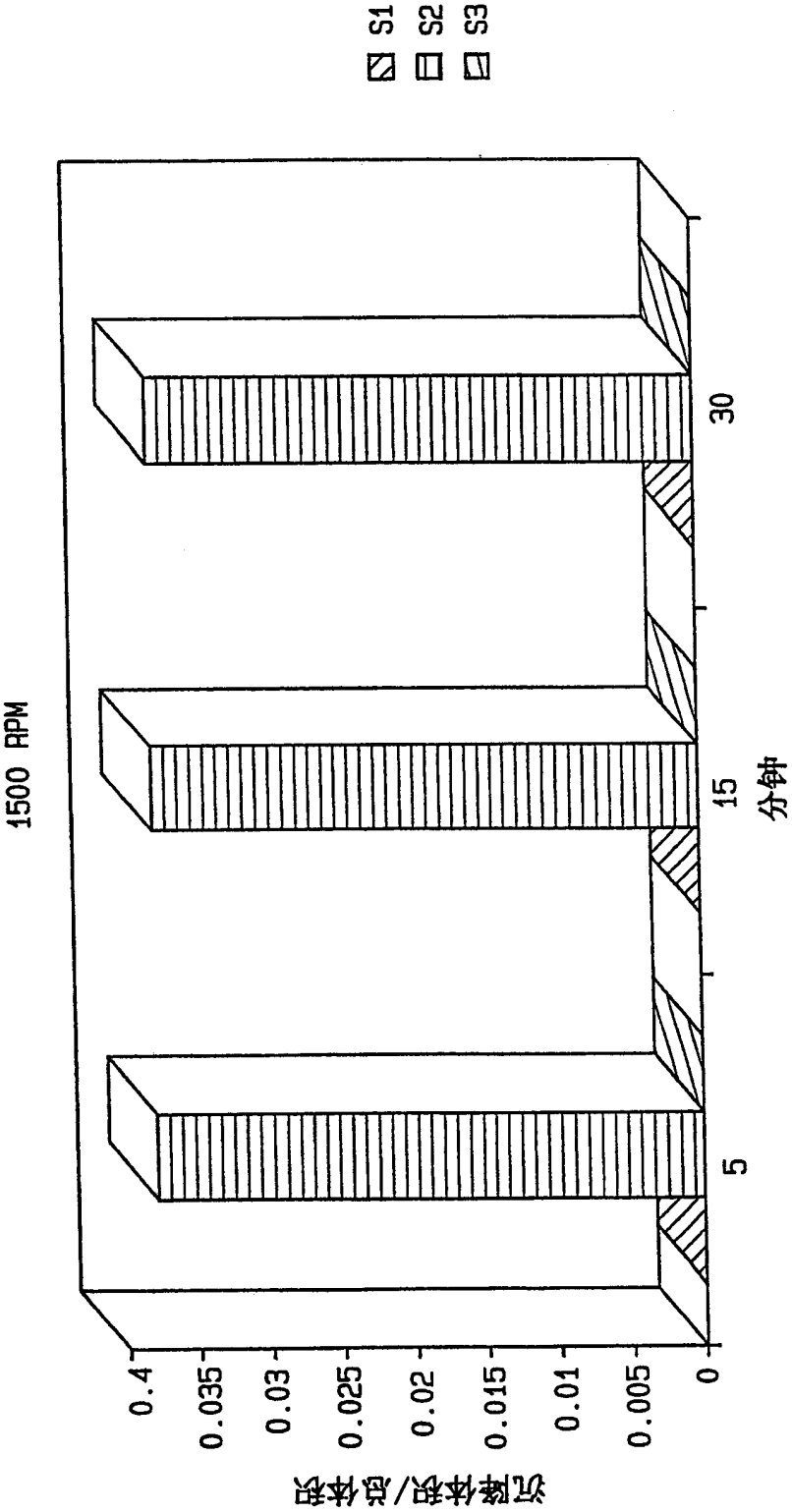


图1

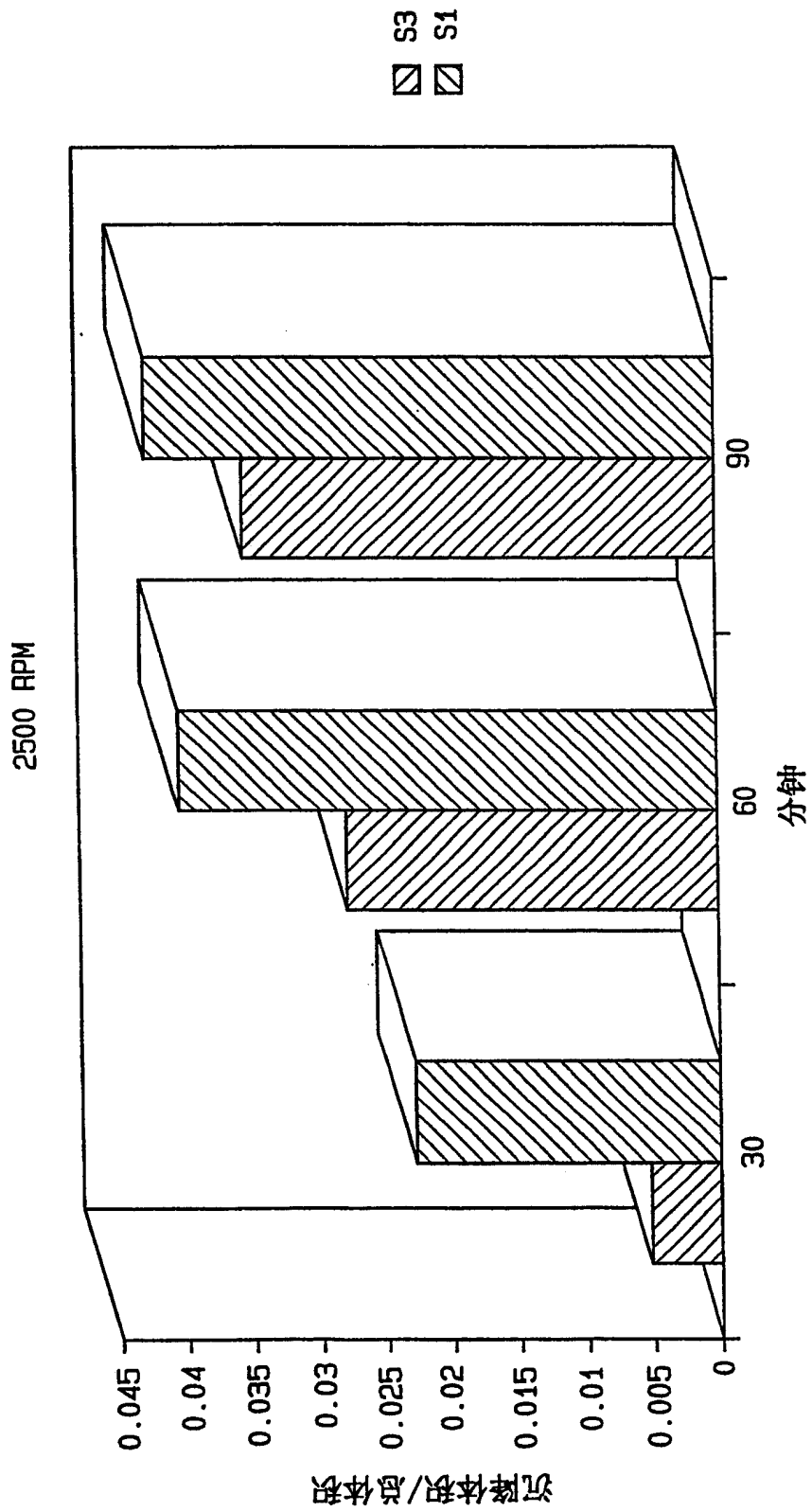


图2

