



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107847437 B

(45) 授权公告日 2024. 03. 26

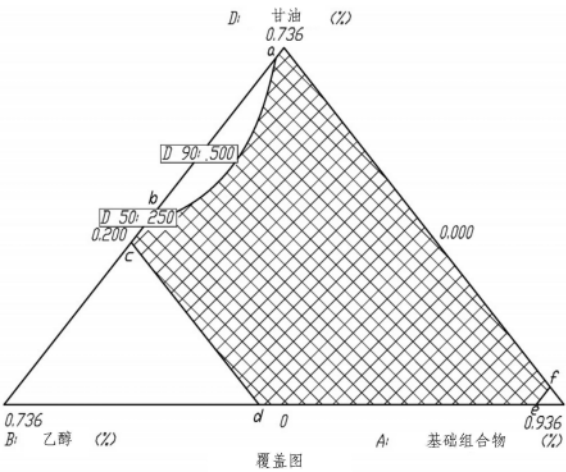
(21) 申请号 201680031177.5  
(22) 申请日 2016.05.27  
(65) 同一申请的已公布的文献号  
    申请公布号 CN 107847437 A  
(43) 申请公布日 2018.03.27  
(30) 优先权数据  
    2682/CHE/2015 2015.05.28 IN  
    6614/CHE/2015 2015.12.10 IN  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
    2017.11.28  
(86) PCT国际申请的申请数据  
    PCT/US2016/034844 2016.05.27  
(87) PCT国际申请的公布数据  
    W02016/191744 EN 2016.12.01  
(73) 专利权人 瑞迪博士实验室有限公司  
    地址 印度海得拉巴  
(72) 发明人 安基特·巴赫提  
    毕扬·库马尔·帕蒂赫  
    萨普瑞缇哈·瓦卡达  
    拉杰夫·辛格·拉古凡什  
(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002  
    专利代理师 王朋飞 张晶

(51) Int.Cl.  
    A61K 9/08 (2006.01)  
    A61K 9/10 (2006.01)  
    A61K 47/10 (2006.01)  
    A61K 47/14 (2006.01)  
    A61K 47/44 (2017.01)  
    A61K 31/415 (2006.01)  
(56) 对比文件  
    WO 01/78724 A1, 2001.10.25  
    WO 2010/150144 A2, 2010.12.29  
    WO 2004/047752 A2, 2004.06.10  
    Natesan SUBRAMANIAN et al..  
    “Formulation Design of Self-  
Microemulsifying Drug Delivery Systems  
for Improved Oral Bioavailability of  
Celecoxib”.《Biol. Pharm. Bull.》.2004,第27  
卷(第12期),  
    Claire E. O’Hanlon et al.. “NIR-  
labeled perfluoropolyether nanoemulsions  
for drug delivery and imaging”.《Journal  
of Fluorine Chemistry》.2012,第137卷 (续)  
    审查员 康旭亮

权利要求书2页 说明书37页 附图4页

(54) 发明名称  
    用于治疗疼痛的塞来昔布口服组合物  
(57) 摘要

    本发明涉及塞来昔布或其药学上可接受的盐的稳定的口服液体药物组合物。当在pH 2.0的禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在37℃±0.5℃的温度下以50rpm的速度搅拌至少60分钟时,存在于如本文所述的组合物中的塞来昔布不显示任何沉淀。本发明还涉及所述塞来昔布的组合物  
的制备方法和使用方法。



[接上页]

**(56) 对比文件**

NATESAN SUBRAMANIAN et al..“Topical delivery of celecoxib using microemulsion”.《ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA-DRUG RESEARCH》.2004,第61卷(第5期),

Zvonar et al..“The Influence of Microstructure on Celecoxib Release from a Pharmaceutically Applicable System: Mygliol 812®/Labrasol®/Plurol Oleique®/Water Mixtures”.《Acta Chim. Slov.》.2009,第56卷

1. 稳定的口服液体药物组合物,其包含,基于所述组合物的总重量,5.00重量%的塞来昔布,4.17重量%的月桂酸聚乙二醇甘油酯,5.00重量%的单辛酸甘油酯,12.50重量%的辛酸/癸酸甘油三酯,25.00重量%的聚氧乙烯35蓖麻油,10.33重量%的PEG-40氢化蓖麻油,8.65重量%的甜味剂,0.02重量%的没食子酸丙酯,0.31重量%的薄荷醇,1.46重量%的香料,20.00重量%的乙醇,5.21重量%的甘油,余量的纯化水。

2. 稳定的口服液体药物组合物,其包含,基于所述组合物的总重量,5.00重量%的塞来昔布,10.00重量%的月桂酸聚乙二醇甘油酯,5.00重量%的单辛酸甘油酯,12.50重量%的辛酸/癸酸甘油三酯,29.50重量%的聚氧乙烯35蓖麻油,8.65重量%的甜味剂,0.02重量%的没食子酸丙酯,0.31重量%的薄荷醇,1.46重量%的香料,20.00重量%的乙醇,5.21重量%的甘油,余量的纯化水。

3. 稳定的口服液体药物组合物,其包含,基于所述组合物的总重量,4.76重量%的塞来昔布,9.52重量%的月桂酸聚乙二醇甘油酯,4.76重量%的单辛酸甘油酯,11.90重量%的辛酸/癸酸甘油三酯,28.09重量%的聚氧乙烯35蓖麻油,1.47重量%的甜味剂,0.18重量%的薄荷醇,0.32重量%的香料,33.87重量%的丙二醇,余量的纯化水。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物,其中所述塞来昔布比400mg口服胶囊中的常规剂量的塞来昔布少至少40%。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物,其中所述塞来昔布比400mg口服胶囊中的常规剂量的塞来昔布少至少55%。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物,其中所述塞来昔布比400mg口服胶囊中的常规剂量的塞来昔布少至少70%。

7. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物,其中所述组合物为溶液、悬浮液、乳液或液体混合物的形式。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的稳定的口服液体药物组合物在制备用于治疗人类个体疼痛的药物中的用途。

9. 根据权利要求8所述的用途,其中所述组合物在禁食条件下向人类个体口服给药时,提供以下药代动力学参数中的至少一种:

- a.  $10\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 至 $80\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 的 $\text{AUC}_{(0-15\text{分钟})}$ ;
- b.  $80\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 至 $400\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 的 $\text{AUC}_{(0-30\text{分钟})}$ ;
- c.  $400\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 至 $1500\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 的 $\text{AUC}_{(0-1\text{小时})}$ ;
- d.  $1000\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 至 $4000\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 的 $\text{AUC}_{(0-2\text{小时})}$ ;
- e. 至少 $2000\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 的 $\text{AUC}_{(0-t)}$ ;
- f. 至少 $2000\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 的 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ ;和
- g. 不大于8分钟的 $T_{\text{延迟}}$ 。

10. 根据权利要求8所述的用途,其中所述疼痛为急性疼痛、偏头痛、丛集性头痛、神经性疼痛、手术后疼痛、慢性腰背痛、疱疹性神经痛、幻肢痛、中枢性疼痛、牙痛、阿片样物质抗性疼痛、内脏痛、外科疼痛、骨损伤疼痛、分娩疼痛、烧伤引起的疼痛、晒伤疼痛、产后疼痛、心绞痛、泌尿生殖道有关的疼痛、膀胱炎疼痛、关节炎疼痛、炎症疼痛、骨关节炎疼痛、青少年类风湿性关节炎疼痛、强直性脊柱炎疼痛或原发性痛经疼痛。

11. 根据权利要求8所述的用途,其中所述组合物使所述个体在施用所述组合物后的2

小时内疼痛消失。

12. 根据权利要求8所述的用途,其中所述组合物的pH为3至7。

## 用于治疗疼痛的塞来昔布口服组合物

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求2015年5月28日提交的第2682/CHE/2015号印度专利和2015年12月10日提交的第6614/CHE/2015号印度专利申请的优先权,其全部公开内容通过引用整体并入本文。

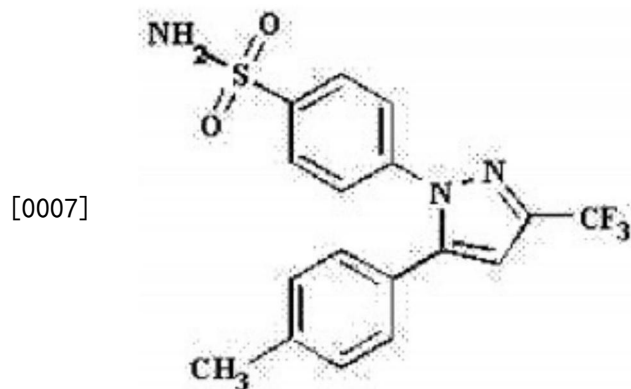
### 背景技术

[0003] 非甾体抗炎药(NSAID)通常用于治疗急性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、突破性疼痛、伤害性疼痛、神经性疼痛、痛经、手术后疼痛、急性产后疼痛、术后疼痛管理、骨关节炎慢性疼痛、类风湿关节炎和其他疾病和原因导致的疼痛。

[0004] 塞来昔布在美国以商标名**CELEBREX®**被批准为口服胶囊,并用于治疗骨关节炎、类风湿性关节炎、幼年类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、急性疼痛、慢性疼痛、原发性痛经和家族性腺瘤性息肉病。可购得的**CELEBREX®**的标示剂量为50mg、100mg、200mg和400mg。

[0005] 在授权给Searle的第5,466,823号美国专利中描述了塞来昔布(一类1,5-二芳基吡唑及其盐)以及用于制备此类化合物的方法。

[0006] 塞来昔布的化学命名为4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺,为二芳基取代的吡唑。化学式(empirical formula)为 $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ ,分子量为381.38;化学结构如下:



[0008] 第5,466,823号美国专利一般涉及用于1,5-二芳基吡唑给药的制剂(包括可口服递送的剂型如片剂和胶囊剂)。

[0009] 第5,760,068号美国专利描述了包括塞来昔布在内的一类1,5-二芳基吡唑化合物,其为环氧合酶-2的选择性抑制剂,并且除其他病症和障碍外,可以用于治疗与类风湿性关节炎和骨关节炎相关的病理病症。

[0010] 塞来昔布是属于生物药理学分类系统II类的疏水性和高渗透性药物。塞来昔布是一种基本上不溶于水的中性分子,这导致吸收的高度差异,因此在口服给药后具有有限的生物利用度。塞来昔布也具有体循环前代谢。

[0011] 塞来昔布在5℃-40℃之间具有约5μg/ml的水溶解度,其水溶解度在pH<9时与pH

无关。当口服施用,例如以胶囊形式施用,塞来昔布不容易溶解和分散以便在胃肠道中快速吸收。口服给药与所需药理作用的延迟启动有关。已知在口服给药时,塞来昔布需要约3.0小时才能达到血药峰浓度,因此给药后作用延迟启动。此外,食物的摄入量也会影响药物的吸收。然而,急性疼痛,如在偏头痛、外科疼痛、创伤、肾结石引起的疼痛和关节炎的情况下,需要立即/更快的疼痛缓解。

[0012] 因此,长期以来需要开发塞来昔布或其药物盐的组合物,其可以容易地溶解/分散以便在胃肠道中快速吸收,从而更快地缓解疼痛。

## 发明内容

[0013] 本文公开的一些实施方案提供稳定的口服液体药物组合物,其包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中当在pH 2.0的禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度下以50rpm的速度搅拌,并在第60分钟测量时,所述组合物不显示任何沉淀。在一些实施方案中,组合物基本上不含选自以下的沉淀抑制剂:聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(SOLUPLUS®)、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克(pluronic)、聚乙烯吡咯烷酮和包括羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素在内的纤维素聚合物。在一些实施方案中,至少一种增溶剂为聚氧乙烯蓖麻油(可商购,KOLLIPHOR EL®)、月桂酸聚乙二醇甘油酯(可商购,GELUCIRE® 44/14)或其组合。在一些实施方案中,至少一种中链甘油酯为辛酸/癸酸甘油三酯(可商购,CAPTEX® 300)、单辛酸甘油酯(可商购,CAPMUL® MCM C8)或其组合。在一些实施方案中,至少一种极性溶剂选自丙二醇、分子量为400-1000的聚乙二醇、甘油、C2-C8一元醇和多元醇(例如乙醇)、直链或支链构型的C7-C18醇、水及其混合物。在一些实施方案中,基于组合物的总重量,塞来昔布的治疗有效量包括约1重量%至约80重量%的塞来昔布。在一些实施方案中,基于组合物的总重量,至少一种增溶剂以约10重量%至约70重量%的量存在。在一些实施方案中,至少一种增溶剂与塞来昔布的重量比在约4.0:1.0至约20:1.0之间变化。在一些实施方案中,基于组合物的总重量,至少一种极性溶剂以约20重量%至约80重量%的量存在。在一些实施方案中,至少一种增溶剂与至少一种极性溶剂的重量比在约0.60:1.00至约1.8:1.00之间变化。在一些实施方案中,基于组合物的总重量,至少一种中链甘油酯以约5重量%至约75重量%的量存在。在一些实施方案中,当在pH 2.0的250ml禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度下和以50rpm的速度搅拌下进行测试时,组合物的平均油滴尺寸不大于500nm。在一些实施方案中,组合物的粘度为约20cps至约1000cps。在一些实施方案中,组合物的密度为约0.8g/cm<sup>3</sup>至约2g/cm<sup>3</sup>。在一些实施例中,组合物的透射率为至少40%。在一些实施方案中,组合物的pH为约3至约7。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量比常规塞来昔布组合物如CELEBREX® 400mg口服胶囊少至少约40%。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量为约240mg。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量比常规塞来昔布组合物如CELEBREX® 400mg口服胶囊少至少约55%。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量为约180mg。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量比常规塞来昔布组合物如CELEBREX® 400mg口服胶囊少至少约70%。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量

为约120mg。在一些实施方案中,稳定的口服液体药物组合物在禁食条件下向人类个体口服给药时,提供以下药代动力学参数中的至少一种:

[0014] 约10ng.h/mL至约80ng.h/mL的 $AUC_{(0-15\text{分钟})}$ ;

[0015] 约80ng.h/mL至约400ng.h/mL的 $AUC_{(0-30\text{分钟})}$ ;

[0016] 约400ng.h/mL至约1500ng.h/mL的 $AUC_{(0-1\text{小时})}$ ;

[0017] 约1000ng.h/mL至约4000ng.h/mL的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ ;

[0018] 至少约2000ng.h/mL的 $AUC_{(0-t)}$ ;

[0019] 至少约2000ng.h/mL的 $AUC_{(0-\infty)}$ ;和

[0020] 不大于8分钟的 $T_{\text{延迟}}$ 。

[0021] 在一些实施方案中,稳定的口服液体药物组合物包括:a) 治疗有效量的塞来昔布;b) 至少一种药学上可接受的赋形剂;c) 约35%w/w至约45%w/w的至少一种增溶剂;和d) 约25%w/w至约42%w/w的至少一种极性溶剂,其中增溶剂和极性溶剂以约0.60:1至约1.8:1的比例存在;并且其中稳定的口服液体药物组合物具有约20cps至约1000cps的粘度和约0.8g/cm<sup>3</sup>至约2g/cm<sup>3</sup>的密度。

[0022] 本文公开的一些实施方案提供稳定的口服液体药物组合物,其包括约100mg至250mg塞来昔布、至少一种药学上可接受的赋形剂、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯和至少一种极性溶剂,其中当在具有沉降器的USP 2型仪器中在50rpm和37°C的条件下测试时,在900ml的包含0.5%十二烷基硫酸钠的0.01N HCl中,组合物:a) 在10分钟的时间内释放不少于约70%的塞来昔布;或b) 在15分钟的时间内释放不少于约80%的塞来昔布。在一些实施方案中,组合物基本上不含选自以下的沉淀抑制剂:聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(SOLUPLUS®)、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮和包括羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素在内的纤维素聚合物。在一些实施方案中,至少一种增溶剂为聚氧乙烯蓖麻油(可商购,KOLLIPHOR EL®)、月桂酸聚乙二醇甘油酯(可商购,GELUCIRE® 44/14)或其组合。在一些实施方案中,至少一种中链甘油酯为辛酸/癸酸甘油三酯(可商购,CAPTEX® 300)、单辛酸甘油酯(可商购,CAPMUL® MCM C8)或其组合。在一些实施方案中,至少一种极性溶剂选自丙二醇、分子量为400-1000的聚乙二醇、甘油、C2-C8一元醇和多元醇(例如乙醇)、直链或支链构型的C7-C18醇、水及其混合物。在一些实施方案中,基于组合物的总重量,塞来昔布的治疗有效量包括约1重量%至约80重量%的塞来昔布。在一些实施方案中,基于组合物的总重量,至少一种增溶剂以约10重量%至约70重量%的量存在。在一些实施方案中,至少一种增溶剂与塞来昔布的重量比在约4.0:1.0至约20:1.0之间变化。在一些实施方案中,基于组合物的总重量,至少一种极性溶剂以约20重量%至约80重量%的量存在。在一些实施方案中,至少一种增溶剂与至少一种极性溶剂的重量比在约0.60:1.00至约1.8:1.00之间变化。在一些实施方案中,基于组合物的总重量,至少一种中链甘油酯以约5重量%至约75重量%的量存在。在一些实施方案中,当在pH 2.0的250ml禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在37°C±0.5°C的温度下和以50rpm的速度搅拌下进行测试时,组合物的平均油滴尺寸不大于500nm。在一些实施方案中,组合物的粘度为约20cps至约1000cps。在一些实施方案中,组合物的密度为约0.8g/cm<sup>3</sup>至约2g/cm<sup>3</sup>。在一些实施例中,组合物的透射率为至少40%。在一些实施方案中,组合物的pH

为约3至约7。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量比常规塞来昔布组合物如CELEBREX® 400mg口服胶囊少至少约40%。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量为约240mg。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量比常规塞来昔布组合物如CELEBREX® 400mg口服胶囊少至少约55%。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量为约180mg。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量比常规塞来昔布组合物如CELEBREX® 400mg口服胶囊少至少约70%。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量为约120mg。在一些实施方案中,稳定的口服液体药物组合物在禁食条件下向人类个体口服给药时,提供以下药代动力学参数中的至少一种:

[0023] 约10ng.h/mL至约80ng.h/mL的AUC<sub>(0-15分钟)</sub>;

[0024] 约80ng.h/mL至约400ng.h/mL的AUC<sub>(0-30分钟)</sub>;

[0025] 约400ng.h/mL至约1500ng.h/mL的AUC<sub>(0-1小时)</sub>;

[0026] 约1000ng.h/mL至约4000ng.h/mL的AUC<sub>(0-2小时)</sub>;

[0027] 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-t)</sub>;

[0028] 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-∞)</sub>;和

[0029] 不大于8分钟的T<sub>延迟</sub>。

[0030] 在一些实施方案中,稳定的口服液体药物组合物包含:a) 治疗有效量的塞来昔布;b) 至少一种药学上可接受的赋形剂;c) 约35%w/w至约45%w/w的至少一种增溶剂;和d) 约25%w/w至约42%w/w的至少一种极性溶剂,其中增溶剂和极性溶剂以约0.60:1至约1.8:1的比例存在;并且其中稳定的口服液体药物组合物具有约20cps至约1000cps的粘度和约0.8g/cm<sup>3</sup>至约2g/cm<sup>3</sup>的密度。

[0031] 本文公开的一些实施方案提供了治疗人类个体疼痛的方法,该方法包括向个体施用稳定的口服液体药物组合物,该药物组合物包括治疗有效量的塞来昔布、约35%w/w至约45%w/w的至少一种增溶剂、约25%w/w至约42%w/w的至少一种极性溶剂、至少一种中链甘油酯和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中稳定剂口服液体药物组合物基本上不含沉淀抑制剂。在一些实施方案中,疼痛与偏头痛相关。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量足以使个体在施用所述稳定的口服液体药物组合物的2小时内疼痛消失。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量足以使个体在施用所述稳定的口服液体药物组合物的2小时内疼痛得到部分缓解。在一些实施方案中,施用所述稳定的口服液体药物组合物使至少25%的接受治疗的人类个体在2小时内疼痛消失。在一些实施方案中,施用稳定的口服液体药物组合物使至少45%的接受治疗的人类个体在2小时内疼痛得到部分缓解。在一些实施方案中,与用安慰剂治疗的人类个体中疼痛消失的百分比相比,施用所述稳定的口服液体药物组合物使得接受治疗的人类个体在2小时内疼痛消失的百分比增加至少40%。在一些实施方案中,与用安慰剂治疗的人类个体中疼痛得到部分缓解的百分比相比,施用所述稳定的口服液体药物组合物使得接受治疗的人类个体在2小时内疼痛得到部分缓解的百分比增加至少10%。在一些实施方案中,与用市售偏头痛治疗药如VIOXX 25(25mg)、VIOXX 50(50mg)和CAMBIA 50(50mg)治疗的人类个体中疼痛消失的百分比相比,施用所述稳定的口服液体药物组合物使得接受治疗的人类个体在2小时内疼痛消失的百分比增加至少10%。在一些实施方案中,与用市售偏头痛治疗药如VIOXX 25(25mg)、VIOXX 50(50mg)和CAMBIA 50(50mg)治疗的人类个体中疼痛得到部分缓解的百分比相比,施用所述稳定的口服液体药



物组合物使得接受治疗的人类个体在2小时内疼痛得到部分缓解的百分比增加至少10%。

[0032] 本文公开的一些实施方案提供了贯穿本申请的任何实施方案中公开的稳定的口服液体药物组合物用于治疗个体的疼痛的用途。在一些实施方案中,稳定的口服液体药物组合物包括治疗有效量的塞来昔布、约35%w/w至约45%w/w的至少一种增溶剂、约25%w/w至约42%w/w的至少一种极性溶剂、至少一种中链甘油酯和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中稳定的口服液体药物组合物基本上不含沉淀抑制剂。在一些实施方案中,疼痛与偏头痛相关。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量足以使个体在施用所述稳定的口服液体药物组合物的2小时内疼痛消失。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量足以使个体在施用所述稳定的口服液体药物组合物的2小时内疼痛得到部分缓解。在一些实施方案中,施用稳定的口服液体药物组合物使至少25%的接受治疗的人类个体在2小时内疼痛消失。在一些实施方案中,施用稳定的口服液体药物组合物使至少45%的接受治疗的人类个体在2小时内疼痛得到部分缓解。在一些实施方案中,与用安慰剂治疗的人类个体中疼痛消失的百分比相比,施用所述稳定的口服液体药物组合物使得接受治疗的人类个体在2小时内疼痛消失的百分比增加至少40%。在一些实施方案中,与用安慰剂治疗的人类个体中疼痛得到部分缓解的百分比相比,施用所述稳定的口服液体药物组合物使得接受治疗的人类个体在2小时内疼痛得到部分缓解的百分比增加至少10%。在一些实施方案中,与用市售偏头痛治疗药如VIOXX 25 (25mg)、VIOXX 50 (50mg) 和CAMBIA 50 (50mg) 治疗的人类个体中疼痛消失的百分比相比,施用所述稳定的口服液体药物组合物使得接受治疗的人类个体在2小时内疼痛消失的百分比增加至少10%。在一些实施方案中,与用市售偏头痛治疗药如VIOXX 25 (25mg)、VIOXX 50 (50mg) 和CAMBIA 50 (50mg) 治疗的人类个体中疼痛得到部分缓解的百分比相比,施用稳定的口服液体药物组合物使得接受治疗的人类个体在2小时内疼痛得到部分缓解的百分比增加至少10%。

[0033] 本文公开的一些实施方案提供了塞来昔布的稳定的口服液体药物组合物,其包括:i. 治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯;和ii. 包含乙醇和甘油的混合物的极性溶剂;其中如图1所示,组合物落入相图的阴影区域内,其中稳定的组合物的边界由阴影区域限定或由六个点(a、b、c、d、e和f)之间的连接线之间的区域限定,其中组合物对应的基础组合物:乙醇:甘油的重量%比例在a处为0.200:0.024:0.712、在b处为0.200:0.376:0.360、在c处为0.200:0.400:0.336、在d为0.536:0.400:0.000、在e处为0.900:0.036:0.00、在f处为0.900:0.00:0.036。在一些实施方案中,当在pH 2.0的禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在37°C±0.5°C的温度下以50rpm的速度搅拌,并在第60分钟测量时,组合物不显示任何沉淀。在一些实施方案中,组合物基本上不含选自以下的沉淀抑制剂:聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(SOLUPLUS®)、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮和包括羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素在内的纤维素聚合物。在一些实施方案中,至少一种增溶剂为聚氧乙烯蓖麻油(可商购, KOLLIPHOR EL®)、月桂酸聚乙二醇甘油酯(可商购, GELUCIRE® 44/14)或其组合。在一些实施方案中,至少一种中链甘油酯为辛酸/癸酸甘油三酯(可商购, CAPTEX® 300)、单辛酸甘油酯(可商购, CAPMUL® MCM C8)或其组合。在一些实施方案中,至少一种极性溶剂选自丙二醇、分子量为400-1000的聚乙二醇、甘油、C2-C8一元醇和多元醇(例如乙醇)、直

链或支链构型的C7-C18醇、水及其混合物。在一些实施方案中,基于组合物的总重量,塞来昔布的治疗有效量包括约1重量%至约80重量%的塞来昔布。在一些实施方案中,基于组合物的总重量,至少一种增溶剂以约10重量%至约70重量%的量存在。在一些实施方案中,至少一种增溶剂与塞来昔布的重量比在约4.0:1.0至约20:1.0之间变化。在一些实施方案中,基于组合物的总重量,至少一种极性溶剂以约20重量%至约80重量%的量存在。在一些实施方案中,至少一种增溶剂与至少一种极性溶剂的重量比在约0.60:1.00至约1.8:1.00之间变化。在一些实施方案中,基于组合物的总重量,至少一种中链甘油酯以约5重量%至约75重量%的量存在。在一些实施方案中,当在pH 2.0的250ml禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在37°C±0.5°C的温度下和以50rpm的速度搅拌下进行测试时,组合物的平均油滴尺寸不大于500nm。在一些实施方案中,组合物的粘度为约20cps至约1000cps。在一些实施例,组合物的密度为约0.8g/cm<sup>3</sup>至约2g/cm<sup>3</sup>。在一些实施例,组合物的透射率为至少40%。在一些实施方案中,组合物的pH为约3至约7。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量比常规塞来昔布组合物如**CELEBREX®** 400mg口服胶囊少至少约40%。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量为约240mg。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量比常规塞来昔布组合物如**CELEBREX®** 400mg口服胶囊少至少约55%。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量为约180mg。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量比常规塞来昔布组合物如**CELEBREX®** 400mg口服胶囊少至少约70%。在一些实施方案中,塞来昔布的治疗有效量为约120mg。在一些实施方案中,稳定的口服液体药物组合物在禁食条件下向人类个体口服给药时,提供以下药代动力学参数中的至少一种:

[0034] 约10ng.h/mL至约80ng.h/mL的AUC<sub>(0-15分钟)</sub>;

[0035] 约80ng.h/mL至约400ng.h/mL的AUC<sub>(0-30分钟)</sub>;

[0036] 约400ng.h/mL至约1500ng.h/mL的AUC<sub>(0-1小时)</sub>;

[0037] 约1000ng.h/mL至约4000ng.h/mL的AUC<sub>(0-2小时)</sub>;

[0038] 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-t)</sub>;

[0039] 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-∞)</sub>;和

[0040] 不大于8分钟的T<sub>延迟</sub>。

[0041] 在一些实施方案中,稳定的口服液体药物组合物包括:a)治疗有效量的塞来昔布;b)至少一种药学上可接受的赋形剂;c)约35%w/w至约45%w/w的至少一种增溶剂;和d)约25%w/w至约42%w/w的至少一种极性溶剂,其中增溶剂和极性溶剂以约0.60:1至约1.8:1的比例存在;并且其中稳定的口服液体药物组合物具有约20cps至约1000cps的粘度和约0.8g/cm<sup>3</sup>至约2g/cm<sup>3</sup>的密度。

## 附图说明

[0042] 图1显示了三元相图。阴影区域为“稳定的组合物区域A”,并通过点(a、b、c、d、e和f)之间的连线形成。

[0043] 图2显示了三元相图。阴影区域是“稳定的组合物区域B”,并通过点(a、b、c、d、e和f)之间的连线形成。

[0044] 图3显示了三元相图。阴影区域是“稳定的组合物区域C”,并通过点(a、b、c、d、e、f、g和h)之间的连线形成。

[0045] 图4显示与VIOXX 25、VIOXX 50和CAMBIA 50相比,具有120mg塞来昔布的实施例3(治疗-1)在2小时内使人类个体疼痛消失的百分比结果。

[0046] 图5显示与VIOXX 25、VIOXX 50和CAMBIA 50相比,具有120mg塞来昔布的实施例3(治疗-1)在2小时内使人类个体疼痛缓解的百分比结果。

[0047] 发明详述

[0048] 定义

[0049] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语与本领域普通技术人员通常理解的含义相同。

[0050] 如本文所用,“包括”是“开放式”并且意指所记载的要素或其在结构或功能方面的等效物加上未记载的任何其他一个或多个要素。除非上下文另有说明,术语“具有”和“包含”也被解释为开放式的。本文记载的所有范围包括端点,包括描述两个值“之间”的范围的那些端点。

[0051] 如本文使用的术语“一个/一种”和“该/所述”被理解为包括复数以及单数或任何需要的其他清楚提及的形式。例如,提及的“赋形剂”是指一种或多种这样的赋形剂,提及的“载体”是指一种或多种此类载体。

[0052] 诸如“约”、“高达”、“大致”、“基本上”等的术语应被解释为修饰术语或数值以使得其不是绝对的。当所属领域的技术人员对这些术语进行理解时,这些术语由其所修饰的情况和术语限定。这至少包括对给定的实验、技术或用于测量值的仪器的预期实验误差、技术误差和仪器误差的程度。术语“约”用于通过规定给定值可能比端点“稍高”或“稍低”来为数值范围端点提供灵活性。如本文所使用的,术语“约”是指所规定值的微小变化,该变化优选在规定的值的10%以内。尽管如此,术语“约”也可以指对变化更高的容限,这取决于例如使用的实验技术。规定值的所述变化是本领域技术人员可以理解的,并且在本发明的范围内。作为说明,“约1至约5”的数值范围应该被解释为不仅包括明确记载的约1至约5的值,还包括所示范围内的单个值和子范围。因此,包括在这个数值范围内的是诸如2、3和4等的单个值,以及诸如1-3、2-4和3-5等的子范围以及1、2、3、4、5或6。同样的原则适用于仅记载了一个数值作为最小值或最大值的范围。

[0053] 如本文所用,“不含”或“基本上不含”特定化合物或组合物或赋形剂是指不存在任何单独添加的部分的所提及的化合物或组合物或赋形剂。术语“不含”或“基本上不含”是指存在少于1%w/w的特定化合物或组合物或赋形剂,其中存在的量不赋予组合物任何功能价值。

[0054] 本文使用的“塞来昔布”包括基本形式及其药学上可接受的盐、络合物、多晶型物、水合物、溶剂合物、对映异构体或外消旋体。用于本申请组合物中的塞来昔布的固态形式并不重要。例如,塞来昔布可以是无定形的或结晶的。

[0055] 本文使用的术语“药学上可接受的盐”包括那些在合理的医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织接触而没有不当毒性、刺激性、过敏反应等的、在本领域众所周知的那些盐。所述盐可以在本发明化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或者通过使具有游离碱功能的药物活性物质与合适的有机酸或无机酸反应而单独制备。

[0056] 如本文所使用的,“有效量”或“治疗有效量”的药物是指在对已知该药物可有效治疗的病症进行治疗时不产生毒性但足以实现治疗结果的量的药物。在这种情况下,有效量

指塞来昔布的量足以治疗有需要的患者的疼痛,也就是说提供一些镇痛措施以至少减少患者对疼痛的感知。术语“液体组合物”是指在口服给药之前需要或不需要与水性介质或合适的介质进一步混合而摄入的液体组合物。

[0057] 本文使用的术语“稳定的组合物”是指在pH 2.0的禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度下以50rpm的速度搅拌至少60分钟不显示任何沉淀的组合物。此外,术语“稳定的组合物”是指在 $40^{\circ}\text{C}$ 和75%RH(相对湿度)或 $25^{\circ}\text{C}$ 和60%RH(相对湿度)下进行稳定性评估时基本上不含杂质或包含不大于5%的杂质,或包含的杂质含量是诸如美国FDA等管理机构可接受的。

[0058] 如本文所用,术语“沉淀抑制剂”是指当向人类个体口服给药时,或当在模拟胃液(例如pH 2.0的禁食状态模拟胃液(FaSSGF))中在 $37^{\circ}\text{C}$ 和搅拌条件下进行测试时,防止塞来昔布沉淀的药理学上可接受的赋形剂。沉淀抑制剂的实例包括:聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(SOLUPLUS®)、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮和包括羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素在内的纤维素聚合物。抑制沉淀的非纤维素聚合物也可以包括在可能的沉淀抑制剂中。

[0059] 本文使用的术语“禁食状态模拟胃液(FaSSGF)”是指用于模拟禁食状态胃液的环境以评估口服递送的药物制剂的稳定性(或溶解度或适用性)的标准体外测定法。FaSSGF的组成为含有0.05% SLS的0.1N HCl,其pH用NaOH/HCl调节。

[0060] 如本文所用,术语“常规塞来昔布口服组合物”或“常规组合物”是指由美国的GD Searle LLC公司以商标名CELEBREX®销售的口服塞来昔布胶囊或其制药等同物或其治疗等同物,或由美国FDA按照《经过治疗等效性评价批准的药品》(第34版)(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations(34th edition))评定为AB类的随后被批准的药品,或通过建立与这种产品的生物等效性并递交简略新药申请(Abbreviated New Drug Application)(ANDA)而获得美国FDA的上市许可的药品”。在一些实施方案中,CELEBREX®包括美国FDA批准的治疗等同物或制药等同物。CELEBREX®是由G.D.Searle LLC(纽约Pfizer Inc.的部门,纽约10017,美国)注册并拥有的商标。在一些其他实施方案中,“常规塞来昔布口服组合物”或“常规组合物”还包括由Zydus Cadila公司(Zydus Tower,艾哈迈达巴德,印度)以商标名ZYCEL®销售的口服塞来昔布胶囊。可购得的CELEBREX®为包含50mg、100mg、200mg和400mg标示剂量的塞来昔布的口服胶囊。ZYCEL®为包含100mg和200mg标示剂量的塞来昔布的口服胶囊。

[0061] 如本文所用,术语“疼痛”是指如本文所述的疼痛,急性疼痛、偏头痛、丛集性头痛、神经性疼痛、手术后疼痛、慢性腰背痛、疱疹神经痛、幻肢痛、中枢性疼痛、牙痛、神经性疼痛、阿片样物质抗性疼痛、内脏痛、外科疼痛、骨损伤疼痛、待产和分娩时的疼痛、由于烧伤(包括晒伤)导致的疼痛、产后疼痛、心绞痛和泌尿生殖道相关疼痛、关节炎疼痛、炎症、骨关节炎、青少年类风湿关节炎、强直性脊柱炎和原发性痛经。

[0062] 如本文所用,术语“治疗”包括治疗和/或预防身体和/或精神病症或改善或消除之前已患有病症或缓解这种病症的特征症状。

[0063] 如本文所用,术语“哺乳动物”应指哺乳动物类的高等脊椎动物。术语“哺乳动物”包括但不限于人类。

[0064] 稳定的口服液体药物组合物

[0065] 在一些实施方案中,本申请提供了包含治疗有效量的塞来昔布的稳定的口服液体药物组合物。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物包括至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和/或至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0066] 不受特定理论的束缚,预期本文公开的稳定的口服液体药物组合物例如当向人类个体口服给药时显示出改善的溶解特征。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在模拟胃液 (GSF) 中在延长的时间内不显示任何沉淀。例如,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在模拟胃液 (GSF) 中在至少10分钟、至少20分钟、至少30分钟、至少40分钟、至少50分钟、至少60分钟、至少90分钟、至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少12小时、至少24小时或更长时间内不显示任何沉淀。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中长时间不显示任何沉淀。例如,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在至少10分钟、至少20分钟、至少30分钟、至少40分钟、至少50分钟、至少60分钟、至少90分钟、至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少12小时、至少24小时或更长时间内不显示任何沉淀。

[0067] 在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在低pH环境下不显示任何沉淀。例如,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在pH 1.0-6.0的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在至少10分钟、至少20分钟、至少30分钟、至少40分钟、至少50分钟、至少60分钟、至少90分钟、至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少12小时、至少24小时或更长时间内不显示任何沉淀。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在pH 1.0-5.0的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在至少10分钟、至少20分钟、至少30分钟、至少40分钟、至少50分钟、至少60分钟、至少90分钟、至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少12小时、至少24小时或更长时间内不显示任何沉淀。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在pH 1.0-4.0的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在至少10分钟、至少20分钟、至少30分钟、至少40分钟、至少50分钟、至少60分钟、至少90分钟、至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少12小时、至少24小时或更长时间内不显示任何沉淀。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在pH 1.0-3.0的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在至少10分钟、至少20分钟、至少30分钟、至少40分钟、至少50分钟、至少60分钟、至少90分钟、至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少12小时、至少24小时或更长时间内不显示任何沉淀。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在pH 2.0-3.0的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在至少10分钟、至少20分钟、至少30分钟、至少40分钟、至少50分钟、至少60分钟、至少90分钟、至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少12小时、至少24小时或更长时间内不显示任何沉淀。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在pH 2.0下在禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在至少10分钟、至少20分钟、至少30分钟、至少40分钟、至少50分钟、至少60分钟、至少90分钟、至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少12小时、至少24小时或更长时间内不显示任何沉淀。

[0068] 不受任何具体理论的束缚,本文公开的稳定的口服液体药物组合物基本上不含任

何沉淀抑制剂。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物完全不含任何沉淀抑制剂。在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物基本上不含沉淀抑制剂,例如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物基本上不含沉淀抑制剂,沉淀抑制剂包括:聚乙氧基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(SOLUPLUS®)、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、包括羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素在内的纤维素聚合物,以及非纤维素聚合物。

[0069] 在一些实施方案中,本申请提供了一种稳定的口服药物组合物,其包括治疗有效量的塞来昔布,其中当在pH 2.0的250ml禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度下和以50rpm的速度搅拌下进行测试时,所述组合物提供不大于500nm的平均油滴尺寸。

[0070] 在一些实施方案中,本申请提供了包含治疗有效量的塞来昔布的稳定的口服药物组合物,其中在pH 2.0的溶解介质或禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度和以50rpm的速度搅拌下,当在30分钟或60分钟或90分钟或120分钟或180分钟或240分钟的时间点测量时,所述组合物不显示任何沉淀;并且所述组合物基本上不含沉淀抑制剂,例如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0071] 在一些实施方案中,本申请提供了包含治疗有效量的塞来昔布的稳定的口服液体药物组合物,其中在pH 2.0的禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度和以50rpm的速度搅拌下,当在30分钟或60分钟或90分钟或120分钟或180分钟或240分钟的时间点测量时,所述组合物不显示任何沉淀;并且所述组合物基本上不含沉淀抑制剂,例如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0072] 在一些实施方案中,本申请提供稳定的口服药物组合物,其包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在pH 2.0的禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度和以50rpm的速度搅拌下,当在30分钟或60分钟或90分钟或120分钟或180分钟或240分钟的时间点测量时,所述组合物不显示任何沉淀;并且所述组合物基本上不含沉淀抑制剂,例如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0073] 在一些实施方案中,本申请提供稳定的口服药物组合物,其包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在pH 2.0的禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度和以50rpm的速度搅拌下,当在30分钟或60分钟或90分钟或120分钟或180分钟或240分钟的时间点测量时,所述组合物不显示任何沉淀;并且所述组合物基本上不含沉淀抑制剂,例如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0074] 本申请的口服药物塞来昔布组合物可以以溶液、悬浮液、乳液或液体混合物的形式配制。

[0075] 中链甘油酯

[0076] 在一些实施方案中,本申请的稳定的口服液体药物组合物还包含至少一种中链甘油酯。如本文所用,中链甘油酯可以指中链甘油一酯、中链甘油二酯和/或中链甘油三酯(MCT)。MCT为甘油三酯,其脂肪酸具有6-12个碳原子的脂肪族尾部。MCT由甘油主链和三个脂肪酸组成。在MCT的情况下,与甘油连接的2个或3个脂肪酸链是中链长度。示例性的中链脂肪酸包括己酸、辛酸、癸酸、月桂酸等。可以理解的是,中链甘油酯例如MCT可以改善本文公开的稳定的口服液体药物组合物在向人类个体口服给药时或在模拟胃液(例如禁食状态模拟胃液(FaSSGF))中的溶解度。

[0077] 中链甘油酯可以以各种浓度存在于本文公开的稳定的口服液体药物组合物中。例如,基于组合物的总重量,本文公开的稳定的口服液体药物组合物可以包括至少10重量%、至少20重量%、至少30重量%、至少40重量%、至少50重量%、至少60重量%、至少70重量%、至少80重量%、至少90重量%或上述任何两个值之间的百分数的中链甘油酯。

[0078] 在一些实施方案中,基于组合物的总重量,本申请的塞来昔布组合物包括约5重量%至约75重量%、或约5重量%至约65重量%、或约5重量%至约55重量%、或约5重量%至约45重量%、或约5重量%至约35重量%的至少一种中链甘油酯。

[0079] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物还包含具有至少一个中链甘油一酯或中链甘油二酯或中链甘油三酯或其混合物的中链。

[0080] 本申请组合物中使用的中链甘油一酯或中链甘油二酯或中链甘油三酯(MCT)的合适实例在本领域中是公知的。中链甘油一酯或中链甘油二酯或中链甘油三酯(MCT)的非限制性实例包括但不限于:偶数和奇数脂肪酸,如含有C4(丁酸、酪酸)、C5(戊酸)、C6(羊油酸、己酸)、C7(庚酸)、C8(亚羊脂酸、辛酸)、C9(壬酸)、C10(羊脂酸、癸酸)、C11(十一酸)或C12(月桂酸、十二烷酸)的脂肪酸,以及与甘油形成的偶数和奇数脂肪酸(含有二至十二个碳原子)酯,例如单辛酸甘油酯、二辛酸甘油酯、庚酸丙二醇酯、单癸酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油酯、以Capmul **MCM**®商品名购得的中链甘油一酯和甘油二酯、单辛酸丙二醇酯和二辛酸丙二醇酯、三辛酸甘油酯、三辛酸/癸酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油三酯(glyceryl tricaprlylate/tricaprate)、辛酸/癸酸甘油三酯(glyceryl tricaprlylate/tricaprate)、PEG-8辛酸/癸酸甘油酯。此外,中链甘油酯成分可以为包含天然存在的甘油一酯或甘油二酯或甘油三酯的组合物,例如从乳脂、大豆油、椰子油等中获得。

[0081] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括至少一种选自以下的中链甘油酯:月桂酸聚乙二醇甘油酯(Lauroyl macrogolglyceride)、单辛酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油三酯或其混合物。

[0082] 或者,所述甘油酯组分可包含至少一种工业制备的甘油酯或天然存在的和工业制备的甘油酯的混合物。所述甘油酯可以通过诸如辛酸己酸聚乙二醇-8甘油酯(caprylocaproyl macrogol-8 glyceride)的C4-C12链脂肪酸的酯交换来制得。

#### [0083] 极性溶剂

[0084] 在一些实施方案中,本申请的稳定的口服液体药物组合物还包含至少一种极性溶剂。不受任何特定理论的束缚,在本申请的塞来昔布组合物中加入极性溶剂还有助于延迟开始沉淀的时间。在一些实施方案中,与基本上不含极性溶剂的塞来昔布的组合物相比,沉淀的开始延迟至少约1-10小时。在一些实施方案中,极性溶剂可以将开始沉淀的时间延迟至少约1小时、至少约2小时、至少约3小时、至少约4小时、至少约5小时、至少约6小时或者更

多。

[0085] 可用于本申请的极性溶剂的合适实例选自丙二醇, 分子量为400-1000的聚乙二醇、甘油、诸如乙醇等的 $C_2$ - $C_8$ 一元醇和多元醇、直链或支链构型的 $C_1$ - $C_{18}$ 醇、水及其任何组合。

[0086] 极性溶剂可以以各种浓度存在于本文公开的稳定的口服液体药物组合物中。例如, 基于组合物的总重量, 本文公开的稳定的口服液体药物组合物可以包括至少10重量%、至少20重量%、至少30重量%、至少40重量%、至少50重量%、至少60重量%、至少70重量%、至少80重量%、至少90重量%或上述任何两个值之间的百分数的极性溶剂。

[0087] 在一些实施方案中, 基于组合物的总重量, 本申请的塞来昔布组合物包括约20重量%至约80重量%、或约20重量%至约70重量%、或约20重量%至约60重量%、或约20重量%至约50重量%、或约20重量%至约40重量%的极性溶剂。

#### [0088] 增溶剂

[0089] 在一些实施方案中, 本申请的稳定的口服液体药物组合物包括至少一种选自以下的增溶剂: 非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂和两性离子表面活性剂或其混合物。

[0090] 用于本申请组合物中的增溶剂的合适的非限制性实例包括但不限于: 聚乙氧基化脂肪酸(如月桂酸、油酸和硬脂酸的酯)、PEG-脂肪酸二酯(如PEG-20二月桂酸酯)、PEG-脂肪酸单酯和PEG-脂肪酸二酯的混合物、醇-油酯交换产物(如PEG-35蓖麻油、聚氧乙烯35蓖麻油(Polyoxy 35 castor oil)、聚氧乙烯40氢化蓖麻油等)、聚甘油脂肪酸酯(如聚甘油油酸酯等)、丙二醇脂肪酸酯(如丙二醇单月桂酸酯等)、丙二醇酯-甘油酯的混合物(如丙二醇和甘油的油酸酯等)、甾醇和甾醇衍生物(如PEG-24胆固醇醚等)、聚乙二醇山梨糖醇酐脂肪酸酯(如PEG-20山梨糖醇酐单月桂酸酯等)、聚乙二醇烷基醚(如PEG-3油烯基醚等)、糖酯(如蔗糖-棕榈酸酯等)、聚乙二醇烷基酚(如辛苯聚醇-1 (Octoxynol-1) 等)、山梨糖醇酐脂肪酸酯(如山梨糖醇酐单月桂酸酯)、低级醇脂肪酸酯(如油酸乙酯等), 阴离子表面活性剂包括脂肪酸盐和胆汁盐。其他示例性增溶剂包括但不限于: 聚氧乙烯烷基醚; 聚乙二醇脂肪酸酯; 聚乙二醇甘油脂肪酸酯; 聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯; 聚甘油脂肪酸酯; 聚氧乙烯甘油酯; 聚氧乙烯植物油; 聚氧乙烯氢化植物油、烷基葡萄糖苷; 烷基麦芽糖苷; 烷基硫代葡萄糖苷(alkylthioglucoside); 月桂酸聚乙二醇甘油酯。离子表面活性剂包括油酸钠、十二烷基硫酸钠、十二烷基肌氨酸钠、二辛基磺基琥珀酸钠、胆酸钠和牛磺胆酸钠; **Gelucire®44/14**等

[0091] 在一些实施方案中, 本申请的塞来昔布组合物包括至少一种选自以下的增溶剂: 甘油聚乙二醇蓖麻油酸酯、聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯(欧洲药典)、聚氧乙烯35蓖麻油、月桂酰聚氧乙烯-32甘油酯、月桂酸聚乙二醇-32甘油酯、聚氧乙烯40氢化蓖麻油、聚氧乙烯35蓖麻油、PEG-40氢化蓖麻油或其混合物。

[0092] 至少一种增溶剂可以以各种浓度存在于本文公开的稳定的口服液体药物组合物中。例如, 基于组合物的总重量, 本文公开的稳定的口服液体药物组合物可以包括至少10重量%、至少20重量%、至少30重量%、至少40重量%、至少50重量%、至少60重量%、至少70重量%、至少80重量%、至少90重量%或上述任何两个值之间的百分比的至少一种增溶剂。在一些实施方案中, 基于组合物的总重量, 本申请的塞来昔布组合物包括约10重量%至约



70重量%、或约20重量%至约60重量%、或约20重量%至约50重量%、或约30重量%至约40重量%的至少一种增溶剂。

[0093] 在上述实施方案的某些方面,本申请的塞来昔布组合物包括重量比为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂。

[0094] 在上述实施方案的另一方面,本申请提供了塞来昔布的稳定的液体口服药物组合物,其包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂和至少一种极性溶剂,其中所述组合物包括重量比为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂。

[0095] 在上述实施方案的某些方面,本申请提供了塞来昔布的稳定的口服液体药物组合物,其包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括重量比为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂。

[0096] 在上述实施方案的一个方面中,基于组合物的总重量,本申请的组合物包括约1重量%至约80重量%、或约2重量%至约70重量%、或约2重量%至约50重量%、或约20重量%至约40重量%、或约2重量%至约8重量%的塞来昔布。

[0097] 在一些实施方案中,本申请提供塞来昔布的稳定口服液体口服药物组合物,其包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括重量比为约4.0:1.0至约20:1.0的增溶剂和塞来昔布。

[0098] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括重量比为约2.0:1.0至约20:1.0的至少一种中链甘油酯和塞来昔布。在一些实施方案中,本申请的组合物包括重量比为约2.0:1.0至约10.0:1.0的至少一种中链甘油酯和塞来昔布。

[0099] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括重量比为约0.05:1.0至约20:1.0的至少一种增溶剂和至少一种中链甘油酯。在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括重量比为约0.05:1.0至约10.0:1.0的至少一种增溶剂和至少一种中链甘油酯。

[0100] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括重量比为约4.0:1.0至约20:1.0的至少一种增溶剂和塞来昔布。

[0101] 在一些实施方案中,本申请提供塞来昔布的药物组合物,其包括:

[0102] a. 治疗有效量的塞来昔布;

[0103] b. 约35%w/w至约45%w/w的至少一种增溶剂;

[0104] c. 约25%w/w至约42%w/w的至少一种极性溶剂;和

[0105] d. 至少一种药学上可接受的赋形剂,

[0106] 其中所述增溶剂与极性溶剂以约0.60:1.00至约1.8:1.00的比例存在,并且在pH 2.0的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度下以50rpm的速度搅拌至少60分钟不显示任何沉淀。

[0107] 改进的药代动力学参数

[0108] 本文公开的稳定的口服液体药物组合物可以具有多种药代动力学参数。在一些实施方案中,与常规塞来昔布口服组合物相比,本文公开的稳定的口服液体药物组合物可以具有改善的药代动力学参数,例如 $\text{AUC}_{(0-15\text{分钟})}$ 、 $\text{AUC}_{(0-30\text{分钟})}$ 、 $\text{AUC}_{(0-1\text{小时})}$ 、 $\text{AUC}_{(0-2\text{小时})}$ 、 $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 、 $T_{\text{延迟}}$ 、 $T_{\text{最大}}$ 等

[0109] 在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在禁食条件下向人类

个体口服给药时提供不大于60分钟、不大于30分钟、不大于20分钟、不大于10分钟、不大于8分钟、不大于6分钟、不大于5分钟、不大于4分钟、不大于3分钟、不大于2分钟、不大于1分钟或更小的 $T_{\text{延迟}}$ 。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在禁食条件下向人类个体口服给药时提供小于约120分钟,小于约90分钟,小于约80分钟,小于约70分钟,小于约60分钟,小于约50分钟,小于约40分钟,小于约30分钟,小于约20分钟或更小的 $T_{\text{最大}}$ 。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在禁食条件下向人类个体口服给药时,提供至少约1ng.h/mL、至少约2ng.h/mL、至少约5ng.h/mL、至少约10ng.h/mL、至少约20ng.h/mL、至少约30ng.h/mL、至少约40ng.h/mL、至少约50ng.h/mL、至少约100ng.h/mL、至少约200ng.h/mL、或更大、或上述任何两个值之间的范围的 $AUC_{(0-15\text{分钟})}$ 。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在禁食条件下向人类个体口服给药时,提供至少约10ng.h/mL、至少约20ng.h/mL、至少约30ng.h/mL、至少约40ng.h/mL、至少约50ng.h/mL、至少约60ng.h/mL、至少约70ng.h/mL、至少约80ng.h/mL、至少约90ng.h/mL、至少约100ng.h/mL、至少约200ng.h/mL、至少约500ng.h/mL、或更大、或者上述任何两个值之间的范围的 $AUC_{(0-30\text{分钟})}$ 。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在禁食条件下向人类个体口服给药时,提供至少约100ng.h/mL、至少约200ng.h/mL、至少约300ng.h/mL、至少约400ng.h/mL、至少约500ng.h/mL、至少约600ng.h/mL、至少约700ng.h/mL、至少约800ng.h/mL、至少约900ng.h/mL、至少约1000ng.h/mL、至少约1500ng.h/mL、至少约2000ng.h/mL、至少约3000ng.h/mL、至少约4000ng.h/mL、或更多、或上述任何两个值之间的范围的 $AUC_{(0-1\text{小时})}$ 。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在禁食条件下向人类个体口服给药时,提供至少约500ng.h/mL、至少约600ng.h/mL、至少约700ng.h/mL、至少约800ng.h/mL、至少约900ng.h/mL、至少约1000ng.h/mL、至少约1500ng.h/mL、至少约2000ng.h/mL、至少约3000ng.h/mL、至少约4000ng.h/mL、至少约5000ng.h/mL、至少约6000ng.h/mL、至少约7000ng.h/mL、至少约8000ng.h/mL、或更大、或上述任何两个值之间的范围的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在禁食条件下向人类个体口服给药时提供至少约500ng.h/mL、至少约600ng.h/mL、至少约700ng.h/mL、至少约800ng.h/mL、至少约900ng.h/mL、至少约1000ng.h/mL、至少约1500ng.h/mL、至少约2000ng.h/mL、至少约3000ng.h/mL、至少约4000ng.h/mL、至少约5000ng.h/mL、至少约6000ng.h/mL、至少约7000ng.h/mL、至少约8000ng.h/mL、或更多、或上述任何两个值之间的范围的 $AUC_{(0-t)}$ 。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在禁食条件下向人类个体口服给药时提供至少约500ng.h/mL、至少约600ng.h/mL、至少约700ng.h/mL、至少约800ng.h/mL、至少约900ng.h/mL、至少约1000ng.h/mL、至少约1500ng.h/mL、至少约2000ng.h/mL、至少约3000ng.h/mL、至少约4000ng.h/mL、至少约5000ng.h/mL、至少约6000ng.h/mL、至少约7000ng.h/mL、至少约8000ng.h/mL、或更多、或上述任何两个值之间的范围的 $AUC_{(0-\infty)}$ 。

[0110] 在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在禁食条件下向人类个体口服给药时,在10分钟的时间内具有不小于50%、不小于60%、不小于70%、不小于80%、不小于90%的释放速率。在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在禁食条件下向人类个体口服给药时,在15分钟的时间内具有不小于50%、不小于60%、不小于70%、不小于80%、不小于90%的释放速率。在一些实施方案中,当在具有沉降器的USP

2型仪器中在50rpm和37℃的条件下测试时,在900ml的包含0.5%十二烷基硫酸钠的0.01N HCl中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在10分钟内具有不小于50%、不小于60%、不小于70%、不小于80%、不小于90%的释放速率。在一些实施方案中,当在具有沉降器的USP 2型仪器中在50rpm和37℃的条件下测试时,在900ml的包含0.5%十二烷基硫酸钠的0.01N HCl中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物在15分钟内具有不小于50%、不小于60%、不小于70%、不小于80%、不小于90%的释放速率。

[0111] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与常规塞来昔布组合物例如**CELEBREX®**口服胶囊相比,所述组合物提供相似或更高的 $AUC_{0-1.5\text{分钟}}$ 、 $AUC_{0-30\text{分钟}}$ 、 $AUC_{0-1\text{小时}}$ 和 $AUC_{0-2\text{小时}}$ 。

[0112] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中所述组合物提供比常规塞来昔布组合物例如**CELEBREX®**口服胶囊高至少50倍的 $AUC_{0-15\text{分钟}}$ 。

[0113] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中所述组合物提供比常规塞来昔布组合物例如**CELEBREX®**口服胶囊高至少12倍的 $AUC_{0-30\text{分钟}}$ 。

[0114] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中所述组合物提供比常规塞来昔布组合物例如**CELEBREX®**口服胶囊高至少5倍的 $AUC_{0-1\text{小时}}$ 。

[0115] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中所述组合物提供比常规塞来昔布组合物例如**CELEBREX®**口服胶囊高至少1.5倍的 $AUC_{0-2\text{小时}}$ 。

[0116] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与常规400mg塞来昔布的塞来昔布组合物例如**CELEBREX®** 400mg口服胶囊相比,所述组合物提供相似或更高的 $AUC_{0-15\text{分钟}}$ 、 $AUC_{0-30\text{分钟}}$ 、 $AUC_{0-1\text{小时}}$ 和 $AUC_{0-2\text{小时}}$ 。

[0117] 在一些实施方案中,本申请提供口服液体药物组合物,其包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供以下药代动力学参数中的至少一种:

[0118] a) 约10ng.h/mL至约80ng.h/mL的 $AUC_{(0-15\text{分钟})}$ ;

[0119] b) 约80ng.h/mL至约400ng.h/mL的 $AUC_{(0-30\text{分钟})}$ ;

[0120] c) 约400ng.h/mL至约1500ng.h/mL的 $AUC_{(0-1\text{小时})}$ ;

[0121] d) 约1000ng.h/mL至约4000ng.h/mL的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ ;

[0122] e) 至少约2000ng.h/mL的 $AUC_{(0-t)}$ ;

[0123] f) 至少约2000ng.h/mL的 $AUC_{(0-\infty)}$ ;和

[0124] g) 不大于8分钟的 $T_{\text{延迟}}$ 。

[0125] 在一些实施方案中,本申请提供口服液体药物组合物,其包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂,并

且在禁食条件下向人类个体口服给药时提供以下药代动力学参数中的至少一种：

- [0126] a) 约10ng.h/mL至约80ng.h/mL的 $AUC_{(0-15\text{分钟})}$ ；
- [0127] b) 约80ng.h/mL至约400ng.h/mL的 $AUC_{(0-30\text{分钟})}$ ；
- [0128] c) 约400ng.h/mL至约1500ng.h/mL的 $AUC_{(0-1\text{小时})}$ ；
- [0129] d) 约1000ng.h/mL至约4000ng.h/mL的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ ；
- [0130] e) 至少约2000ng.h/mL的 $AUC_{(0-t)}$ ；
- [0131] f) 至少约2000ng.h/mL的 $AUC_{(0-\infty)}$ ；和
- [0132] g) 不大于8分钟的 $T_{\text{延迟}}$ 。

[0133] 在一些实施方案中，本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯和至少一种药学上可接受的赋形剂；其中当在具有沉降器的USP 2型仪器中在50rpm和37℃的条件下测试时，在900ml的包含0.5%十二烷基硫酸钠的0.01N HCl中，所述组合物

- [0134] a) 在10分钟的时间内释放不少于70%；或
- [0135] b) 在15分钟的时间内释放不少于80%。

[0136] 在一些实施方案中，本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂；其中当在具有沉降器的USP 2型仪器中在50rpm和37℃的条件下测试时，在900ml的包含0.5%十二烷基硫酸钠的0.01N HCl中，所述组合物

- [0137] a) 在10分钟的时间内释放不少于70%；或
- [0138] b) 在15分钟的时间内释放不少于80%。

[0139] 在一些实施方案中，本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂，其中在禁食条件下向人类个体口服给药时，所述组合物提供至少约10ng.h/mL的 $AUC_{(0-15\text{分钟})}$ 。

[0140] 在一些实施方案中，本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂，其中在禁食条件下向人类个体口服给药时，所述组合物提供约10ng.h/mL至约80ng.h/mL的 $AUC_{(0-15\text{分钟})}$ 。

[0141] 在一些实施方案中，本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂，其中在禁食条件下向人类个体口服给药时，所述组合物提供至少约80ng.h/mL的 $AUC_{(0-30\text{分钟})}$ 。

[0142] 在一些实施方案中，本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂，其中在禁食条件下向人类个体口服给药时，所述组合物提供约80ng.h/mL至约400ng.h/mL的 $AUC_{(0-30\text{分钟})}$ 。

[0143] 在一些实施方案中，本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂，其中在禁食条件下向人类个体口服给药时，所述组合物提供至少约400ng.h/mL的

$AUC_{(0-1\text{小时})}$ 。

[0144] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供约400ng.h/mL至约1500ng.h/mL的 $AUC_{(0-1\text{小时})}$ 。

[0145] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供至少约1000ng.h/mL的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 。

[0146] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供约1000ng.h/mL至约4000ng.h/mL的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 。

[0147] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供至少约2000ng.h/mL的 $AUC_{(0-t)}$ 。

[0148] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供至少约2000ng.h/mL的 $AUC_{(0-\infty)}$ 。

[0149] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供不大于10分钟的 $T_{\text{延迟}}$ 。

[0150] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供不大于8分钟的 $T_{\text{延迟}}$ 。

[0151] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供不大于5分钟的 $T_{\text{延迟}}$ 。

[0152] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供小于约90分钟的 $T_{\text{最大}}$ 。

[0153] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供小于约60分钟的 $T_{\text{最大}}$ 。

[0154] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂;并且在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供至少约10ng.h/mL的 $AUC_{(0-15\text{分钟})}$ 。

[0155] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂;并且在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供约10ng.h/mL至约80ng.h/mL的AUC<sub>(0-15分钟)</sub>。

[0156] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂;并且在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供至少约80ng.h/mL的AUC<sub>(0-30分钟)</sub>。

[0157] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂;并且在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供约80ng.h/mL至约400ng.h/mL的AUC<sub>(0-30分钟)</sub>。

[0158] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂;并且在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供至少约400ng.h/mL的AUC<sub>(0-1小时)</sub>。

[0159] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂;并且在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供约400ng.h/mL至约1500ng.h/mL的AUC<sub>(0-1小时)</sub>。

[0160] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂;并且在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供至少约1000ng.h/mL的AUC<sub>(0-2小时)</sub>。

[0161] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂;并且在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供约1000ng.h/mL至约4000ng.h/mL的AUC<sub>(0-2小时)</sub>。

[0162] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂,并且在禁食条件下向人类个体口服给药时提供至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-t)</sub>。

[0163] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂;并且在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-∞)</sub>。

[0164] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂;并且在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供不大于10分钟的 $T_{\text{延迟}}$ 。

[0165] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂;并且在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供不大于8分钟的 $T_{\text{延迟}}$ 。

[0166] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂;并且在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供不大于5分钟的 $T_{\text{延迟}}$ 。

[0167] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂;并且在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供小于约90分钟的 $T_{\text{最大}}$ 。

#### [0168] 改进的物理性质

[0169] 在一些实施方案中,本文公开的稳定的口服液体药物组合物具有改进的物理性质,例如液滴尺寸、粘度等。D50和D90分别代表按体积测量的中值或第50百分位和第90百分位的油滴尺寸分布。这意味着,术语“D50”定义为以nm(纳米)为单位的尺寸,50% (以体积为基准)的油滴的尺寸都低于该尺寸,类似地,术语“D90”定义为:以nm(纳米)为单位的尺寸,90% (以体积为基准)的油滴的尺寸都低于该尺寸。油滴大小可以通过例如使用粒度分析仪(例如从Malvern Instruments Ltd.购得的Zetasizer™设备)的激光散射来测得。

[0170] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在pH 2.0的禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度下以50rpm的速度搅拌至少60分钟,所述组合物不显示任何沉淀,并且所述组合物的平均油滴尺寸不大于500nm。

[0171] 绘制了描述“稳定的组成区域A”的三元相图(图1)。“稳定的组合物区域A”由阴影区域或六个点(a、b、c、d、e和f)之间的连接线之间的区域限定。在该区域之外的任何组合物都不会形成可接受的组合物,因为或者开始沉淀的时间小于60分钟,或者D50油滴尺寸大于约250nm或D90油滴尺寸大于约500nm。

[0172] 在一个实施方案中,本申请的塞来昔布的稳定的组合物包括:

[0173] a) 治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯;和

[0174] b) 包含乙醇和甘油的混合物的极性溶剂;

[0175] 其中如图1所示,组合物落入相图的阴影区域内,其中稳定的组合物的边界由阴影区域或六个点(a、b、c、d、e和f)之间的连接线之间的区域限定,其中组合物对应的基础组合物:乙醇:甘油的重量%比例在a处为0.200:0.024:0.712、在b处为0.200:0.376:0.360、在c处为0.200:0.400:0.336、在d为0.536:0.400:0.000、在e处为0.900:0.036:0.00、在f处为0.900:0.00:0.036。

[0176] 描绘“稳定的组合物区域B”的三元相图如图2所示。“稳定的组合物区域B”由阴影区域或六个点(a、b、c、d、e和f)之间的连接线之间的区域限定。在该区域之外的任何组合物都不会形成可接受的组合物,因为或者开始沉淀的时间小于60分钟,或者D50油滴尺寸大于约125nm或者D90油滴尺寸大于约250nm。

[0177] 在一个实施方案中,本申请的塞来昔布的稳定的组合物包括:

[0178] a) 治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯;和

[0179] b) 包含乙醇和甘油的混合物的极性溶剂;

[0180] 其中如图2所示,组合物落入相图的阴影区域内,其中稳定的组合物的边界由阴影区域或六个点(a、b、c、d、e和f)之间的连接线之间的区域限定和f)的组合物,其中所述组合物包括约1%至约80%w/w的塞来昔布,并且组合物对应的基础组合物:乙醇:甘油的重量%比例在a处为0.226:0.000:0.710,在b处为0.235:0.371:0.330,在c处为0.236:0.400:0.300,在d处为0.536:0.400:0.00,在e处为0.865:0.071:0.000,在f处为0.836:0.000:0.100。

[0181] 绘制了描述“稳定的组成区域C”的三元相图(图3)。“稳定的组合物区域C”由阴影区域或八个点(a、b、c、d、e、f、g和h)之间的连接线之间的区域限定。在该阴影区域外的任何组合物都不会形成可接受的组合物,因为或者开始沉淀的时间小于60分钟,或者D50油滴尺寸大于约50nm,或者D90油滴尺寸大于约100nm。

[0182] 在一个实施方案中,本申请的塞来昔布的稳定的组合物包括:

[0183] c) 治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯;和

[0184] d) 包含乙醇和甘油的混合物的极性溶剂;

[0185] 其中如图3所示,组合物落入相图的阴影区域内,其中稳定的组合物的边界由阴影区域或八个点(a、b、c、d、e、f、g和h)之间的连接线之间的区域限定,其中所述组合物包括约1%至约80%w/w的塞来昔布,并且组合物对应的基础组合物:乙醇:甘油的重量%比例在a处为0.300:0.000:0.636,在b处为0.385:0.206:0.345,在c处为0.283:0.399:0.254,在d处为0.536:0.400:0.000,在e处为0.745:0.191:0.000,在f处为0.778:0.144:0.014,在g处为0.817:0.056:0.063,在h处为0.636:0.000:0.300。

[0186] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物在相图的区域内,其中组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与常规塞来昔布组合物例如**CELEBREX®**口服胶囊相比,减少的剂量的塞来昔布提供相似或更高的 $AUC_{0-1.5\text{分钟}}$ 、 $AUC_{0-30\text{分钟}}$ 、 $AUC_{0-1\text{小时}}$ 和 $AUC_{0-2\text{小时}}$ 。

[0187] 在上述实施方案的另一个方面,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域中,其中组合物基本上不含沉淀抑制剂,例如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0188] 在上述实施方案的另一个方面,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中当在具有沉降器的USP 2型仪器中在50rpm和37°C的条件下测试时,在900ml的包含0.5%十二烷基硫酸钠的0.01N HCl中,组合物

[0189] a) 在10分钟的时间内释放不少于70%;或



[0190] b) 在15分钟的时间内释放不少于80%。

[0191] 在上述实施方案的另一方面,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中所述组合物为溶液、悬浮液、乳液或液体混合物的形式。

[0192] 在上述实施方案的另一个方面,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中所述组合物具有约20cps至约1000cps的粘度和约0.8g/cm<sup>3</sup>至约2g/cm<sup>3</sup>的密度。

[0193] 在上述实施方案的另一个方面中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中所述组合物的透射率为至少40%。

[0194] 在上述实施方案的另一方面,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中所述组合物的pH为约3至约7。

[0195] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中当在具有沉降器的USP 2型仪器中在50rpm和37℃的条件下测试时,在900ml的包含0.5%十二烷基硫酸钠的0.01N HCl中,所述组合物

[0196] c) 在10分钟的时间内释放不少于70%;或

[0197] a) 在15分钟的时间内释放不少于80%。

[0198] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,组合物提供至少约10ng.h/mL的AUC<sub>(0-15分钟)</sub>。

[0199] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,组合物提供约10ng.h/mL至约80ng.h/mL的AUC<sub>(0-15分钟)</sub>。

[0200] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供至少约80ng.h/mL的AUC<sub>(0-30分钟)</sub>。

[0201] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供约80ng.h/mL至约400ng.h/mL的AUC<sub>(0-30分钟)</sub>。

[0202] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供至少约400ng.h/mL的AUC<sub>(0-1小时)</sub>。

[0203] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供约400ng.h/mL至约1500ng.h/mL的AUC<sub>(0-1小时)</sub>。

[0204] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中在禁食条件下向人类个体口服

服给药时,所述组合物提供至少约1000ng.h/mL的AUC<sub>(0-2小时)</sub>。

[0205] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供约1000ng.h/mL至约4000ng.h/mL的AUC<sub>(0-2小时)</sub>。

[0206] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-t)</sub>。

[0207] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-∞)</sub>。

[0208] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供不大于8分钟的T<sub>延迟</sub>。

[0209] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供小于约90分钟的T<sub>最大</sub>。

[0210] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供以下药代动力学参数中的至少一种:

[0211] a) 约10ng.h/mL至约80ng.h/mL的AUC<sub>(0-15分钟)</sub>;

[0212] b) 约80ng.h/mL至约400ng.h/mL的AUC<sub>(0-30分钟)</sub>;

[0213] c) 约400ng.h/mL至约1500ng.h/mL的AUC<sub>(0-1小时)</sub>;

[0214] d) 约1000ng.h/mL至约4000ng.h/mL的AUC<sub>(0-2小时)</sub>;

[0215] e) 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-t)</sub>;

[0216] f) 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-∞)</sub>;和

[0217] g) 不大于8分钟的T<sub>延迟</sub>。

[0218] 在一些实施方案中,由“稳定的组合物区域A”、“稳定的组合物区域B”和“稳定的组合物区域C”描绘的稳定的组合物显示在相图的阴影区域,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述包含减少的剂量的塞来昔布的组合物提供以下药代动力学参数中的至少一种:

[0219] a) 约10ng.h/mL至约80ng.h/mL的AUC<sub>(0-15分钟)</sub>;

[0220] b) 约80ng.h/mL至约400ng.h/mL的AUC<sub>(0-30分钟)</sub>;

[0221] c) 约400ng.h/mL至约1500ng.h/mL的AUC<sub>(0-1小时)</sub>;

[0222] d) 约1000ng.h/mL至约4000ng.h/mL的AUC<sub>(0-2小时)</sub>;

[0223] e) 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-t)</sub>;

[0224] f) 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-∞)</sub>;和

[0225] g) 不大于8分钟的T<sub>延迟</sub>。

[0226] 本文公开的稳定的口服液体药物组合物可以包含多种平均油滴尺寸。在一些实施方案中,组合物提供不大于500nm、不大于250nm、不大于100nm、不大于50nm的平均油滴尺

寸。

[0227] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物是稳定的,并且在pH2.0的禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度下以50rpm的速度搅拌至少60分钟不显示任何沉淀,并且所述组合物的平均油滴尺寸不大于500nm。

[0228] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物是稳定的,并且在pH2.0的禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度下以50rpm的速度搅拌至少60分钟不显示任何沉淀,并且所述组合物的平均油滴尺寸不大于250nm。

[0229] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物是稳定的,并且在pH2.0的禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度下以50rpm的速度搅拌至少60分钟不显示任何沉淀,并且所述组合物的平均油滴尺寸不大于100nm。

[0230] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物是稳定的,并且在pH2.0的禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度下以50rpm的速度搅拌至少60分钟不显示任何沉淀,并且所述组合物的平均油滴尺寸组成不大于50nm。

[0231] 本文公开的稳定的口服液体药物组合物可以包括多种粘度。在一些实施方案中,本申请的塞来昔布的稳定的口服液体组合物具有约20cps、约40cps、约60cps、约80cps、约100cps、约200cps、约500cps、约1000cps或上述任何两个值之间的范围的粘度。

[0232] 本文公开的稳定的口服液体药物组合物可以包括多种密度。在一些实施方案中,本申请的塞来昔布的稳定的口服液体组合物的密度为约 $0.8\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $2\text{g}/\text{cm}^3$ 。

[0233] 在一些实施方案中,组合物提供不大于500nm或不大于250nm或不大于100nm或不大于50nm的平均油滴尺寸。

[0234] 在一些实施方案中,本申请的稳定的口服液体组合物的粘度为约20cps至约1000cps。

[0235] 在一些实施方案中,本申请的稳定的口服液体组合物的密度为约 $0.8\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $2\text{g}/\text{cm}^3$ 。

[0236] 在一些实施方案中,本申请的稳定的口服液体组合物的透射率为至少40%。

[0237] 在一些实施方案中,本申请的稳定的口服液体组合物的pH为约3至约7。

[0238] 在一些实施方案中,基于组合物的总重量,本申请的塞来昔布组合物还包括少于约10%的水。

[0239] 本文公开的稳定的口服液体药物组合物可以包括多种透射率。在一些实施方案中,本申请的塞来昔布的稳定的口服液体组合物的透射率为至少40%。在一些实施方案中,本申请的塞来昔布的稳定的口服液体组合物具有超过40%的透射率。

[0240] 本文公开的稳定的口服液体药物组合物可以包括多种pH值。在一些实施方案中,本申请的塞来昔布的稳定的口服液体组合物的pH为约3至约7。

[0241] 在一些实施方案中,本申请提供塞来昔布的稳定的口服液体药物组合物,其包括:

[0242] a. 治疗有效量的塞来昔布;

[0243] b. 约35%w/w至约45%w/w的至少一种增溶剂;

[0244] c. 约25%w/w至约42%w/w的至少一种极性溶剂;和

[0245] d. 至少一种药学上可接受的赋形剂,

[0246] 其中所述增溶剂和极性溶剂以约0.60:1.00至约1.8:1.00的比例存在,并且其中

所述组合物具有约20cps至约1000cps的粘度和约0.8g/cm<sup>3</sup>至约2g/cm<sup>3</sup>的密度。

[0247] 改进的稳定性

[0248] 在一些实施方案中,本申请涉及包含治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物,其中在pH 2.0的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在37℃±0.5℃的温度下以50rpm的速度搅拌至少60分钟,所述组合物不显示任何沉淀。

[0249] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布的稳定的口服液体组合物基本上不含沉淀抑制剂,例如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0250] 在一些实施方案中,本申请提供了稳定的口服药物组合物,其包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在pH 2.0的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在37℃±0.5℃的温度和以50rpm的速度搅拌下,当在30分钟或60分钟或90分钟或120分钟或180分钟或240分钟的时间点测量时,所述组合物不显示任何沉淀;并且所述组合物基本上不含沉淀抑制剂,例如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0251] 在一些实施方案中,本申请提供稳定的口服液体药物组合物,其包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在pH 2.0的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在37℃±0.5℃的温度和以50rpm的速度搅拌下,当在30分钟或60分钟或90分钟或120分钟或180分钟或240分钟的时间点测量时,所述组合物不显示任何沉淀;并且所述组合物基本上不含沉淀抑制剂,例如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0252] 在一些实施方案中,组合物提供不大于500nm或不大于250nm或不大于100nm或不大于50nm的平均油滴尺寸。

[0253] 在一些实施方案中,本申请的稳定的口服液体组合物的粘度为约20cps至约1000cps。

[0254] 在一些实施方案中,本申请的稳定的口服液体组合物的密度为约0.8g/cm<sup>3</sup>至约2g/cm<sup>3</sup>。

[0255] 在一些实施方案中,本申请的稳定的口服液体组合物的透射率为至少40%。

[0256] 在一些实施方案中,本申请的稳定的口服液体组合物的pH为约3至约7。

[0257] 在一些实施方案中,本申请提供塞来昔布的稳定的口服液体药物组合物,其包括:

[0258] a. 治疗有效量的塞来昔布;

[0259] b. 约35%w/w至约45%w/w的至少一种增溶剂;

[0260] c. 约25%w/w至约42%w/w的至少一种极性溶剂;和

[0261] d. 至少一种药学上可接受的赋形剂,

[0262] 其中所述增溶剂和极性溶剂以约0.60:1.00至约1.8:1.00的比例存在,并且在pH 2.0的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在37℃±0.5℃的温度下以50rpm的速度搅拌至少60分钟不显示任何沉淀。

[0263] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂和至少一种中链甘油酯,其中所述组合物在pH2.0的禁食状态模拟胃液

(FaSSGF) 中在  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  的温度下以 50rpm 的速度搅拌至少 60 分钟不显示任何沉淀。

[0264] 在一些实施方案中, 本申请涉及包含治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物, 其中所述组合物在 pH 2.0 的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  的温度下以 50rpm 的速度搅拌至少 60 分钟不显示任何沉淀。

[0265] 在一些实施方案中, 本申请提供了稳定的口服药物组合物, 其包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂, 其中在 pH 2.0 的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  的温度和以 50rpm 的速度搅拌下, 当在 30 分钟或 60 分钟或 90 分钟或 120 分钟或 180 分钟或 240 分钟的时间点测量时, 所述组合物不显示任何沉淀; 并且所述组合物基本上不含沉淀抑制剂, 例如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0266] 在一些实施方案中, 本申请提供稳定的口服液体药物组合物, 其包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂, 其中在 pH 2.0 的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  的温度和以 50rpm 的速度搅拌下, 当在 30 分钟或 60 分钟或 90 分钟或 120 分钟或 180 分钟或 240 分钟的时间点测量时, 所述组合物不显示任何沉淀; 并且所述组合物基本上不含沉淀抑制剂, 例如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0267] 在一些实施方案中, 本申请提供了包含治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物, 其中在 pH 2.0 的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  的温度和以 50rpm 的速度搅拌下, 所述组合物不显示任何沉淀。

[0268] 在一些实施方案中, 本申请提供了稳定的口服药物组合物, 其包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂, 其中在 pH 2.0 的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  的温度和以 50rpm 的速度搅拌下, 当在 30 分钟或 60 分钟或 90 分钟或 120 分钟或 180 分钟或 240 分钟的时间点测量时, 所述组合物不显示任何沉淀; 并且所述组合物基本上不含沉淀抑制剂, 例如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0269] 在一些实施方案中, 本申请提供稳定的口服液体药物组合物, 其包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂, 其中在 pH 2.0 的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  的温度和以 50rpm 的速度搅拌下, 当在 30 分钟或 60 分钟或 90 分钟或 120 分钟或 180 分钟或 240 分钟的时间点测量时, 所述组合物不显示任何沉淀; 并且所述组合物基本上不含沉淀抑制剂, 例如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0270] 在一些实施方案中, 本申请的口服液体组合物的粘度为约 20cps 至约 1000cps。

[0271] 在一些实施方案中, 本申请的口服液体组合物的密度为约  $0.8\text{g}/\text{cm}^3$  至约  $2\text{g}/\text{cm}^3$ 。

[0272] 在一些实施方案中, 在 pH 2.0 的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  的温度下以 50rpm 的速度搅拌至少 240 分钟, 本申请的塞来昔布组合物不显示任何沉淀。

[0273] 在一些实施方案中, 本申请的塞来昔布组合物基本上不含沉淀抑制剂, 例如聚氧

乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0274] 在一些实施方案中,本申请提供了包含治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物;其中当在pH 2.0的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度和以50rpm的速度搅拌下,当在30分钟或60分钟或90分钟或120分钟或180分钟或240分钟的时间点测量时,所述组合物提供不大于500nm的平均油滴尺寸。

[0275] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,并且其中在pH 2.0的禁食状态模拟胃液 (FaSSGF) 中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度下以50rpm的速度搅拌至少240分钟,所述组合物不显示任何沉淀。

#### [0276] 减少的剂量

[0277] 与常规的塞来昔布组合物例如CELEBREX®口服胶囊相比,观察到本申请的口服液体塞来昔布组合物显示出增加的生物利用度( $\text{AUC}_{0-15\text{分钟}}$ 、 $\text{AUC}_{0-30\text{分钟}}$ 、 $\text{AUC}_{0-1\text{小时}}$ 和 $\text{AUC}_{0-2\text{小时}}$ )并且需要较小的剂量。因此,期望塞来昔布具有较低剂量或减少的剂量的口服组合物,其可以达到与用较大剂量的常规塞来昔布组合物观察到的相同或更好的治疗效果,从而使塞来昔布的副作用最小化。

[0278] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与常规塞来昔布的组合物例如CELEBREX®口服胶囊相比,塞来昔布的减少的剂量提供相同或更好的治疗效果。

[0279] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与常规塞来昔布的组合物例如CELEBREX®口服相比,塞来昔布的减少的剂量提供相似或更高的 $\text{AUC}_{0-15\text{分钟}}$ 、 $\text{AUC}_{0-30\text{分钟}}$ 、 $\text{AUC}_{0-1\text{小时}}$ 和 $\text{AUC}_{0-2\text{小时}}$ 。

[0280] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与常规塞来昔布组合物例如CELEBREX®口服胶囊相比,塞来昔布的剂量减少至少20%。

[0281] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与常规塞来昔布组合物例如CELEBREX®口服胶囊相比,塞来昔布的剂量减少至少30%。

[0282] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与常规塞来昔布组合物例如CELEBREX®口服胶囊相比,塞来昔布的剂量减少至少40%。

[0283] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与常规塞来昔布组合物例如CELEBREX®口服胶囊相比,塞来昔布的剂量减少至少50%。

[0284] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与常规塞来昔布组合物例如CELEBREX®口服胶囊相比,塞来昔布的剂量减少至少60%。

[0285] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与常规塞来昔布组合物例如**CELEBREX®**口服胶囊相比,塞来昔布的剂量减少至少70%。

[0286] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与常规塞来昔布组合物例如**CELEBREX®**口服胶囊相比,塞来昔布的剂量减少至少80%。

[0287] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与包含400mg塞来昔布的常规塞来昔布组合物例如**CELEBREX®** 400mg口服胶囊相比,塞来昔布的剂量减少至少40%。

[0288] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与包含400mg塞来昔布的常规塞来昔布组合物例如**CELEBREX®** 400mg口服胶囊相比,塞来昔布的剂量减少为至少55%。

[0289] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与包含400mg塞来昔布的常规塞来昔布组合物例如**CELEBREX®** 400mg口服胶囊相比,塞来昔布的剂量减少为至少70%。

[0290] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中所述减少的剂量为约100mg至250mg塞来昔布。

[0291] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中所述减少的剂量为约240mg。

[0292] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中所述减少的剂量为约180mg。

[0293] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中所述减少的剂量为约120mg。

[0294] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中与包含400mg塞来昔布的常规塞来昔布组合物例如**CELEBREX®** 400mg口服胶囊相比,塞来昔布的剂量减少至少70%。

[0295] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物包括减少的剂量的塞来昔布,其中所述减少的剂量为约100mg至250mg塞来昔布。

[0296] 在一些实施方案中,本申请的稳定的口服液体塞来昔布组合物基本上不含沉淀抑制剂,例如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0297] 在一些实施方案中,本申请提供了包括减少的剂量的塞来昔布的口服液体药物组合物,其中所述减少的剂量包含约100mg至250mg塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供以下药代动力学参数中的至少一种:

[0298] a) 约10ng.h/mL至约80ng.h/mL的AUC<sub>(0-15分钟)</sub>;

[0299] b) 约80ng.h/mL至约400ng.h/mL的AUC<sub>(0-30分钟)</sub>;

[0300] c) 约400ng.h/mL至约1500ng.h/mL的AUC<sub>(0-1小时)</sub>;

[0301] d) 约1000ng.h/mL至约4000ng.h/mL的AUC<sub>(0-2小时)</sub>;

[0302] e) 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-t)</sub>;

[0303] f) 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-∞)</sub>;和

[0304] g) 不大于8分钟的T<sub>延迟</sub>。

[0305] 在一些实施方案中,本申请提供了包括减少的剂量的塞来昔布的口服液体药物组合物,其中所述低剂量包括约100mg至250mg塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂,并且在禁食条件下向人类个体口服给药时,提供以下药代动力学参数中的至少一个:

[0306] a) 约10ng.h/mL至约80ng.h/mL的AUC<sub>(0-15分钟)</sub>;

[0307] b) 约80ng.h/mL至约400ng.h/mL的AUC<sub>(0-30分钟)</sub>;

[0308] c) 约400ng.h/mL至约1500ng.h/mL的AUC<sub>(0-1小时)</sub>;

[0309] d) 约1000ng.h/mL至约4000ng.h/mL的AUC<sub>(0-2小时)</sub>;

[0310] e) 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-t)</sub>;

[0311] f) 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-∞)</sub>;和

[0312] g) 不大于8分钟的T<sub>延迟</sub>。

[0313] 在一些实施方案中,本申请提供塞来昔布的口服液体药物组合物,其中所述组合物包括约100mg至250mg塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的增溶剂和极性溶剂,并且在禁食条件下向人类个体口服给药时,提供以下至少一种药代动力学参数:

[0314] a) 约10ng.h/mL至约80ng.h/mL的AUC<sub>(0-15分钟)</sub>;

[0315] b) 约80ng.h/mL至约400ng.h/mL的AUC<sub>(0-30分钟)</sub>;

[0316] c) 约400ng.h/mL至约1500ng.h/mL的AUC<sub>(0-1小时)</sub>;

[0317] d) 约1000ng.h/mL至约4000ng.h/mL的AUC<sub>(0-2小时)</sub>;

[0318] e) 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-t)</sub>;

[0319] f) 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-∞)</sub>;和

[0320] g) 不大于8分钟的T<sub>延迟</sub>。

[0321] 药学上可接受的赋形剂,调味剂和甜味剂

[0322] 在一些实施方案中,本申请的塞来昔布组合物可以进一步含有至少一种调味剂或掩味剂。这些调味剂或掩味剂在本领域是公知的或由美国FDA批准。

[0323] 调味剂/掩味剂的非限制性示例性清单:天然和合成的调味液体,例如挥发油、合成的调味油、调味香料和油、液体、油性树脂或源自植物、叶、花、果实、茎的提取物和其组合。挥发油的非限制性代表性实例包括留兰香油、桂皮油(cinnamon oil)、冬青油(水杨酸甲酯)、薄荷油、薄荷醇、丁香油、月桂油、茴香油、桉树油、百里香油、雪松叶油、肉豆蔻油、五香粉油、鼠尾草油、肉豆蔻提取物(mace extract)、苦杏仁油和肉桂油(cassia oil)。人造的、天然的或合成的香料,包括水果香料如香草和柑橘油(包括柠檬、橙、葡萄、酸橙和葡萄柚)和水果香精(包括苹果、梨、桃、葡萄、草莓、覆盆子、樱桃、李子、菠萝、杏、香蕉)和其他有用的调味剂包括醛和酯如苯甲醛(樱桃、杏仁)、柠檬醛即α柠檬醛(alphocitral)(柠檬、酸



橙)、橙花醛即 $\beta$ -柠檬醛(柠檬、酸橙)、癸醛(橙、柠檬)、醛C-8(柑橘类水果)、醛C-9(柑橘类水果)、醛C-12(柑橘类水果)、甲苯醛(樱桃、杏仁)、2,6-二甲基辛醛(绿色水果)和2-十二烯醛(柑橘(citrus)、橘子(mandarin))、泡泡糖香料、其混合物等。

[0324] 甜味剂的非限制性示例性清单:糖类,如蔗糖、葡萄糖(玉米糖浆)、右旋糖、转化糖、果糖及其混合物、糖精及其各种盐如钠盐或钙盐;环拉酸及其各种盐如钠盐;二肽甜味剂如阿斯巴甜、安赛蜜K(acesulfame K)、以及其他甜味剂如麦角糖、三氯蔗糖、其混合物等。

#### [0325] 治疗疼痛的方法

[0326] 在一些实施方案中,本申请涉及通过口服施用本文公开的稳定的口服液体药物组合物来治疗人类个体中的疼痛的方法。在一些实施方案中,组合物包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中在pH 2.0的禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度下以50rpm的速度搅拌至少60分钟,所述组合物不显示沉淀。

[0327] 在一些实施方案中,本申请涉及通过口服施用包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种极性溶剂,至少一种中链甘油酯和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物来治疗人类个体的疼痛的方法,其中在pH 2.0的禁食状态模拟胃液(FaSSGF)中在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度下以50rpm的速度搅拌至少60分钟,所述组合物不显示沉淀。

[0328] 在一些实施方案中,组合物提供不大于1000nm或不大于500nm或不大于250nm或不大于100nm或不大于50nm的平均油滴尺寸。

[0329] 在一些实施方案中,本申请涉及通过口服施用包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物来治疗人类个体的疼痛的方法,其中所述组合物包括比例为约0.60:1.00至约1.8:1.00的所述增溶剂和极性溶剂。

[0330] 在一些实施方案中,本申请涉及通过口服施用包括治疗有效量的塞来昔布、至少一种增溶剂、至少一种中链甘油酯、至少一种极性溶剂和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物来治疗人类个体的疼痛的方法,其中所述组合物基本上不含沉淀抑制剂,例如聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、普朗尼克、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0331] 在一些实施方案中,本申请涉及通过口服施用包括治疗有效量的塞来昔布的组合物来治疗人类个体的疼痛的方法,其中所述组合物的透射率为至少40%。

[0332] 在一些实施方案中,本申请涉及通过口服施用包括治疗有效量的塞来昔布的组合物来治疗人类个体的疼痛的方法,其中所述组合物的pH为约3至约7。

[0333] 在一些实施方案中,本申请涉及通过施用塞来昔布的口服液体药物组合物来治疗人类个体的疼痛的方法,该组合物包括:

[0334] a) 治疗有效量的塞来昔布;

[0335] b) 约35%w/w至约45%w/w的至少一种增溶剂;和

[0336] c) 约25%w/w至约42%w/w的至少一种极性溶剂;

[0337] d) 至少一种药学上可接受的赋形剂;

[0338] 其中所述增溶剂与极性溶剂以约0.60:1.00至约1.8:1.00的比例存在,并且其中

所述组合物具有约20cps至约1000cps的粘度和约0.8g/cm<sup>3</sup>至约2g/cm<sup>3</sup>的密度。

[0339] 在一些实施方案中,本申请涉及通过施用塞来昔布的口服液体药物组合物来治疗人类个体的疼痛的方法,该组合物包括:

[0340] a) 减少的剂量的塞来昔布,其中与常规塞来昔布组合物相比,塞来昔布的剂量减少至少20%;

[0341] b) 约35%w/w至约45%w/w的至少一种增溶剂;和

[0342] c) 约25%w/w至约42%w/w的至少一种极性溶剂;

[0343] d) 至少一种药学上可接受的赋形剂;

[0344] 其中所述增溶剂和极性溶剂以约0.60:1.00至约1.8:1.00的比例存在,并且其中所述组合物具有约20cps至约1000cps的粘度和约0.8g/cm<sup>3</sup>至约2g/cm<sup>3</sup>的密度。

[0345] 在一些实施方案中,本申请涉及通过施用塞来昔布的口服液体药物组合物来治疗人类个体的疼痛的方法,其中在禁食条件下向人类个体口服给药时,所述组合物提供以下药代动力学参数中的至少一种:

[0346] a) 约10ng.h/mL至约80ng.h/mL的AUC<sub>(0-15分钟)</sub>;

[0347] b) 约80ng.h/mL至约400ng.h/mL的AUC<sub>(0-30分钟)</sub>;

[0348] c) 约400ng.h/mL至约1500ng.h/mL的AUC<sub>(0-1小时)</sub>;

[0349] d) 约1000ng.h/mL至约4000ng.h/mL的AUC<sub>(0-2小时)</sub>;

[0350] e) 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-t)</sub>;

[0351] f) 至少约2000ng.h/mL的AUC<sub>(0-∞)</sub>;和

[0352] g) 不大于8分钟的T<sub>延迟</sub>。

[0353] 在一些实施方案中,本申请涉及通过口服施用包含治疗有效量的塞来昔布的组合物来治疗人类个体的疼痛的方法,其中所述组合物的透射率为至少40%。

[0354] 在一些实施方案中,本申请涉及通过口服施用包含治疗有效量的塞来昔布的组合物来治疗人类个体的疼痛的方法,其中所述组合物的pH为约3至约7。

[0355] 在一些实施方案中,本申请的组合物用于治疗或改善疼痛,包括但不限于:急性疼痛、偏头痛、丛集性头痛、神经性疼痛、手术后疼痛、慢性腰背痛、疱疹性神经痛、幻肢痛、中枢性疼痛、牙痛、神经性疼痛、阿片样物质抗性疼痛、内脏痛、外科疼痛、骨损伤疼痛、关节炎疼痛、炎症、骨关节炎、青少年类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、原发性痛经、分娩疼痛、烧伤(包括晒伤)引起的疼痛、产后疼痛、心绞痛和包括膀胱炎在内的泌尿生殖道有关的疼痛,该术语还应指在需要其的患者中的伤害性疼痛或伤害感受。

[0356] 治疗偏头痛的方法

[0357] 在一些实施方案中,本申请涉及通过口服施用如本文所公开的稳定的口服液体药物组合物来治疗人类个体偏头痛的方法。在一些实施方案中,该方法在2小时内在至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%或更多的接受治疗的人类个体中使疼痛消失。在一些实施方案中,与用安慰剂治疗的人类个体中疼痛消失的百分比相比,该方法在2小时内使接受治疗的人类个体疼痛消失的百分比增加至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或更多。在一些实施方案中,该方法在2小时内在至少45%、至少50%、至少60%、至少65%、至少66%、至少67%、至少

68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%或更多的所治疗人类个体中导致部分缓解疼痛。在一些实施方案中,与用安慰剂治疗的人类个体中疼痛得到部分缓解的百分比相比,该方法在2小时内使接受治疗的人类个体疼痛得到部分缓解的百分比增加至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或更多。

[0358] 在一些实施方案中,本申请涉及通过口服施用具有120mg塞来昔布(治疗-1)的实施例3的组合物来治疗人类个体的偏头痛的方法。在一些实施方案中,该方法在2小时内至少在25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%或更多的接受治疗的人类个体中使疼痛消失。在一些实施方案中,与用安慰剂治疗的人类个体中疼痛消失的百分比相比,该方法在2小时使接受治疗的人类个体疼痛消失的百分比增加至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或更多。在一些实施方案中,该方法在2小时内至少在45%、至少50%、至少60%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%或更多的所治疗人类个体中使疼痛得到部分缓解。在一些实施方案中,与用安慰剂治疗的人类个体中疼痛得到部分缓解的百分比相比,该方法在2小时内使接受治疗的人类个体疼痛得到部分缓解的百分比增加至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或更多。

[0359] 在一些实施方案中,本申请涉及包括施用具有120mg塞来昔布的实施例3的组合物(治疗-1),该方法在2小时内至少在26%、至少27%、至少28%或至少29%或至少30%的接受治疗的人类个体中使疼痛消失。

[0360] 在一些实施方案中,本申请涉及包括施用具有120mg塞来昔布的实施例3的组合物(治疗-1),该方法在2小时内至少在63%的接受治疗的人类个体中使疼痛得到部分缓解。

[0361] 在一些实施方案中,与用市售偏头痛治疗药如VIOXX 25 (25mg)、VIOXX 50 (50mg)和CAMBIA 50 (50mg)来治疗的人类个体中疼痛消失的百分比相比,使用如本文所公开的稳定的口服液体药物组合物的方法在2小时内使接受治疗的人类个体疼痛消失的百分比增加至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或更多。在一些实施方案中,与用市售偏头痛治疗药如VIOXX 25 (25mg)、VIOXX 50 (50mg)和CAMBIA 50 (50mg)来治疗的人类个体中疼痛得到部分缓解的百分比相比,该方法在2小时内使接受治疗的人类个体疼痛得到部分缓解的百分比增加至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或更多。在一些实施方案中,与用市售偏头痛治疗药如VIOXX 25 (25mg)、VIOXX 50 (50mg)和CAMBIA 50 (50mg)来治疗的人类个体中疼痛消失的百分比相比,该方法在2小时内使接受治疗的人类个体疼痛消失的百分比增加至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或更多。

[0362] 在一些实施方案中,与用市售偏头痛治疗药如VIOXX 25 (25mg)、VIOXX 50 (50mg)和CAMBIA 50 (50mg)来治疗的人类个体中疼痛消失的百分比相比,包括施用具有120mg塞来

昔布的实施例3的组合物(治疗-1)在2小时内使接受治疗的人类个体疼痛消失的百分比增加至少10%、至少15%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或更多。

[0363] 在一些实施方案中,本申请的口服液体组合物可以以液体形式分配并包装在瓶子或任何其他合适的容器中用于口服给药。在口服给药之前,液体组合物可以与或者不与水性或合适的介质进一步混合而被摄取。

[0364] 在一些实施方案中,本申请的口服液体组合物可以分配在诸如小袋、安瓿、注射器或滴管装置或管或瓶的容器中(例如,可被挤压以递送其内容物的管或瓶),任选地依照固定剂量,其内容物可以直接口服摄取或混合或分散在食物或液体中。

[0365] 在一些实施方案中,本申请的组合物可以配制成适于口服给药的胶囊。组合物可以填充在硬或软明胶胶囊或HPMC胶囊或由任何其它药学上可接受的材料构成的胶囊中。

[0366] 在一些实施方案中,可以将本申请的组合物喷雾在惰性基质上,所述惰性基质可以为粉末或多颗粒、例如颗粒、丸粒、小珠、小球、微囊(beadlet)、微胶囊、毫米球(millisphere)、纳米胶囊、纳米球或微球。

[0367] 基质构成惰性添加剂分子聚集体或多种组分的复合聚集体或添加剂聚集体的物理混合物的细分(研磨、微粉化、纳米尺寸、沉淀)形式。这种基质可以由本领域已知的各种物质形成,例如:糖,如乳糖、蔗糖或右旋糖;多糖,如麦芽糖糊精或葡萄糖结合剂;淀粉;纤维素,如微晶纤维素或微晶纤维素/羧甲基纤维素钠;无机物,如磷酸二钙、羟磷灰石(hydroxyapatite)、磷酸三钙、滑石或二氧化钛;和多元醇,如甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇或环糊精。

## 具体实施方式

[0368] 提供以下实施例来说明而不是限制本发明。尽管通过以下实施例已经说明了本发明,但是不应该将其解释为仅限于此;而是,本发明包括如上所述的一般区域。在不脱离其精神和范围内可以做出各种修改和实施方案。

[0369] 实施例1-3:在研究中使用的塞来昔布的稳定口服组合物

[0370] 包含塞来昔布的组合物按照表1中所示制得。

[0371] 表1:在研究中使用的稳定的口服液体药物组合物。

| [0372] | 成分         | 实施例1 (% w/w) | 实施例2 (% w/w) | 实施例3 (% w/w) |
|--------|------------|--------------|--------------|--------------|
|        | 塞来昔布       | 5.00         | 5.00         | 4.76         |
|        | 月桂酸聚乙二醇甘油酯 | 4.17         | 10.00        | 9.52         |
|        | 单辛酸甘油酯     | 5.00         | 5.00         | 4.76         |

|        |             |        |        |        |
|--------|-------------|--------|--------|--------|
| [0373] | 辛酸/癸酸甘油三酯   | 12.50  | 12.50  | 11.90  |
|        | 聚氧乙烯35蓖麻油   | 25.00  | 29.50  | 28.09  |
|        | PEG-40氢化蓖麻油 | 10.33  | 0.00   | 0.00   |
|        | 甜味剂         | 8.65   | 8.65   | 1.47   |
|        | 没食子酸丙酯      | 0.02   | 0.02   | 0.00   |
|        | 薄荷醇         | 0.31   | 0.31   | 0.18   |
|        | 香料          | 1.46   | 1.46   | 0.32   |
|        | 乙醇          | 20.00  | 20.00  | 0.00   |
|        | 甘油          | 5.21   | 5.21   | 0.00   |
|        | 丙二醇         | 0.00   | 0.00   | 33.87  |
|        | 纯化水         | 适量至100 | 适量至100 | 适量至100 |

[0374] 制备步骤:

[0375] 将塞来昔布加入到增溶剂(月桂酸聚乙二醇甘油酯、聚氧乙烯35蓖麻油和PEG-40氢化蓖麻油)中并且适当混合以获得均匀的混合物。

[0376] 除了步骤1的混合物之外,加入中链甘油酯(辛酸/癸酸甘油三酯和甘油辛酸酯)。

[0377] 向步骤2的混合物中加入其他成分如香料和甜味剂并充分混合。

[0378] 向步骤3的组合物中加入丙二醇并在30℃±5℃轻微加热下充分混合,直到获得均匀分散体,并在搅拌下将溶液冷却至25-30℃。

[0379] 向步骤4的组合物中加入纯化水并充分混合直至获得澄清的溶液。

[0380] 将步骤5的组合物填充在具有18mm的防儿童-防篡改盖的琥珀色玻璃瓶中。

[0381] 实施例4:稳定的口服组合物的沉淀开始的评价

[0382] 评估实施例1、2和3的组合物开始沉淀的时间。

[0383] 在37℃和搅拌下,将2ml包含100mg塞来昔布的组合物滴加到250mL pH 2.0的FaSSGF中,并记录沉淀的开始。

[0384] 表2:沉淀开始的时间。

|        |      |             |        |        |        |        |
|--------|------|-------------|--------|--------|--------|--------|
| [0385] | 组合物  | 沉淀开始的时间(分钟) |        |        |        |        |
|        |      | 30          | 60     | 120    | 180    | 240    |
| [0386] | 实施例1 | 未观察到沉淀      | 未观察到沉淀 | 未观察到沉淀 | 未观察到沉淀 | 未观察到沉淀 |
|        | 实施例2 | 未观察到沉淀      | 未观察到沉淀 | 未观察到沉淀 | 未观察到沉淀 | 未观察到沉淀 |
|        | 实施例3 | 未观察到沉淀      | 未观察到沉淀 | 未观察到沉淀 | 未观察到沉淀 | 未观察到沉淀 |

[0387] 实施例5:稳定的口服组合物的溶出释放曲线的评价

[0388] 在标准USP溶解介质中,在以下条件下对2ml包含100mg塞来昔布的实施例1、2和3的组合物进行塞来昔布溶出研究:USP装置II桨;溶解介质(900ml包含0.5%十二烷基硫酸钠的0.01N HCl),50rpm的转速和37℃的温度。

[0389] 表3:在标准USP溶解介质中的稳定的口服组合物的溶出

| [0390] | 编号 | 时间(分钟) | 实施例1 | 实施例2 | 实施例3 |
|--------|----|--------|------|------|------|
|        |    |        | 释放%  |      |      |
|        | 1  | 10     | >70  | >70  | >70  |
|        | 2  | 15     | >80  | >80  | >80  |

[0391] 实施例6:稳定的口服组合物的物理性质的评价

[0392] 发现实施例3的组合物在经受25°C/60%RH和40°C/75%RH的稳定性评价条件后是稳定的。还评估了组合物的粘度、密度、pH、油滴尺寸。

[0393] 表4:稳定的口服组合物的物理评价。

|        |                            |           |            |       |       |            |
|--------|----------------------------|-----------|------------|-------|-------|------------|
| [0394] | 存储容器                       | 带盖的琥珀色玻璃瓶 |            |       |       |            |
|        | 参数                         | 初始        | 40°C/75%RH |       |       | 25°C/60%RH |
|        |                            |           | 1个月        | 2个月   | 3个月   | 3个月        |
|        | 分析                         | 101.2     | 99.4       | 100   | 102.6 | 103.3      |
|        | pH                         | 5.93      | 5.92       | 5.85  | 5.58  | 5.77       |
|        | 未知的高信号 (Sing high unknown) | 0.03      | 0.02       | 0.02  | 0.01  | 0.02       |
|        | 总杂质                        | 0.05      | 0.02       | 0.02  | 0.01  | 0.02       |
|        | 密度(g/ml)                   | 1.01      | 1.01       | 1.01  | 1.011 | 1.017      |
|        | 粘度(cps)                    | 129       | 108.9      | 104.6 | 101.6 | 127.7      |
|        | D50                        | 18.4      | 18.1       | 18.7  | 18.4  | 18.1       |
| [0395] | 油滴尺寸                       |           |            |       |       |            |
|        | D90<br>油滴尺寸                | 27.5      | 26.6       | 27.6  | 27.6  | 26.7       |

[0396] 实施例7:稳定的口服组合物的生物利用度

[0397] 进行四向随机交叉研究以比较120mg、180mg和240mg剂量的实施例3(塞来昔布口服溶液)与CELEBREX®(塞来昔布)400mg胶囊剂相比的生物利用度,并确定在禁食条件下的健康志愿者中的实施例3制剂的比例化剂量反应关系(dose-proportionality)。

[0398] 在每个研究期间,在10小时过夜禁食之后,在早晨口服单剂量的塞来昔布组合物。如下进行给药:

[0399] 治疗-1:将含有120mg塞来昔布的实施例3的组合物向志愿者口服施用,随后给予约240ml水。

[0400] 治疗-2:将含有180mg塞来昔布的实施例3的组合物向志愿者口服施用,随后给予

约240ml水。

[0401] 治疗-3:将含有240mg塞来昔布的实施例3的组合物向志愿者口服施用,然后给予约240ml水。

[0402] 治疗-4:口服400mg剂量(1×400mg)的CELEBREX®胶囊与约240mL水一起施用。

[0403] 结果:

[0404] 测定塞来昔布血浆浓度和其他药代动力学参数。观察到的药代动力学参数。

[0405] 表5:稳定的口服组合物的给药后的药代动力学参数。

| 参数                                 | 治疗-1<br>(试验120 mg)    | 治疗-2<br>(试验120 mg)    | 治疗-3<br>(试验120 mg)    | 治疗-4<br>(试验120 mg)    |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                    | 平均值±SD                | 平均值±SD                | 平均值±SD                | 平均值±SD                |
| $T_{\text{延迟}}^a$                  | 4.8分钟<br>(0.0-7.2)    | 4.8分钟<br>(0.0-7.2)    | 3.0分钟<br>(0.0-7.2)    | 10.2分钟<br>(4.8-19.8)  |
| $T_{\text{最大}}^a$ (小时)             | 0.67 (0.50-1.67)      | 0.67 (0.50-1.03)      | 0.95 (0.50-2.00)      | 2.50 (1.67-5.00)      |
| $C_{\text{最大}}(\text{ng/mL})$      | 1061.909<br>±237.632  | 1544.886<br>±289.851  | 1932.543<br>±305.703  | 611.382<br>±222.223   |
| $AUC_{0-15\text{分钟}}$<br>(ng.h/mL) | 19.171<br>±10.697     | 26.616<br>±11.819     | 35.155<br>±17.795     | 0.300<br>±0.274       |
| $AUC_{0-30\text{分钟}}$<br>(ng.h/mL) | 149.120<br>±50.983    | 227.989<br>±68.623    | 283.211<br>±80.932    | 9.491<br>±5.773       |
| $AUC_{0-1\text{小时}}$<br>(ng.h/mL)  | 604.826<br>±165.795   | 929.510<br>±193.524   | 1151.831<br>±214.121  | 103.166<br>±61.783    |
| $AUC_{0-2\text{小时}}$<br>(ng.h/mL)  | 1322.703<br>±248.613  | 1976.926<br>±382.453  | 2621.176<br>±378.846  | 512.474<br>±292.137   |
| $AUC_{0-t}$<br>(ng.h/mL)           | 3059.684<br>±985.206  | 4633.125<br>±1478.184 | 6621.564<br>±1840.041 | 7288.003<br>±2505.792 |
| $AUC_{0-\infty}$<br>(ng.h/mL)      | 3476.866<br>±1176.823 | 5234.806<br>±1423.726 | 6826.990<br>±1857.487 | 8074.908<br>±2159.266 |

[0408] <sup>a</sup>中位数 (范围)

[0409] 实施例8:使用稳定的口服组合物治疗偏头痛的研究

[0410] 设计三向双盲随机交叉研究以比较120mg、180mg和240mg剂量的

[0411] 实施例3(塞来昔布口服溶液)与安慰剂相比的生物利用度,并确定实施例3中的稳定口服组合物治疗偏头痛的功效。在6个地点招募了60名具有2-6次发作性偏头痛(episodic migraine)病史的个体加入研究中。

[0412] 在每个研究期间,在10小时过夜禁食之后,在早晨口服单剂量的稳定口服组合物。

如下进行给药：

[0413] 治疗-1：将含有120mg塞来昔布的实施例3的组合物向志愿者口服施用，随后给予约240ml水。

[0414] 治疗-2：将含有240mg塞来昔布的实施例3的组合物向志愿者口服施用，随后给予约240ml水。

[0415] 治疗-3：向个体口服施用安慰剂，随后给予约240ml的水。

[0416] 在实际的偏头痛发作期间，在给药后0.5小时和2小时在家中（如果对于同意的个体可行的话）收集PK样品。

[0417] 结果：

[0418] 图4显示与Vioxx（伟克适）（25mg，50mg）和Cambia（双氯芬酸钾）（50mg）相比，具有120mg塞来昔布的实施例3（治疗-1）在2小时内使人类个体疼痛消失的百分比结果。图5示出了与VIOXX 25（25mg）、VIOXX 50（50mg）和CAMBIA 50（50mg）相比，具有120mg塞来昔布的实施例3（治疗-1）在2小时内使人类个体疼痛缓解的百分比结果。

[0419] 在至少一些前述实施方案中，在一个实施方案中使用的一个或多个要素可以互换地用在另一个实施方案中，除非这样的替换在技术上是不可行的。本领域技术人员将会理解，在不脱离所要求保护的的主题的范围的情况下，可以对上述方法和结构进行各种其他的省略、添加和修改。所有这样的修改和改变旨在落入由所附权利要求限定的主题的范围内。

[0420] 关于本文中基本上任何复数和/或单数术语的使用，本领域技术人员可以根据上下文和/或应用适当地将复数转换为单数和/或将单数转换为复数。为了清楚起见，这里可以明确地阐述各种单数/复数置换。

[0421] 本领域技术人员将理解，一般而言，本文所使用的术语，特别是所附权利要求书（例如所附权利要求的主体）中的术语通常意图为“开放”术语（例如，术语“包括”应理解为“包括但不限于”，术语“具有”应解释为“至少具有”，术语“包含”应解释为“包含但不限于”等）。本领域技术人员将会进一步理解，如果意图提出具体数量的要求陈述，则这样的意图将在权利要求中明确地记载，在没有这样的记载的情况下，则不存在这样的意图。例如，作为对理解的帮助，以下所附权利要求可能使用介绍性短语“至少一种”和“一种或多种”以引入要求陈述。然而，这种短语的使用不应该被解释为暗示由不定冠词“一个”或“一种”引入的要求陈述将包含这样引入的要求陈述限于的任何特定权利要求限制为仅包含一个这样的陈述的实施方案，甚至当相同的权利要求包括介绍性短语“一种或多种”或“至少一种”以及诸如“一个”或“一种”的不定冠词（例如，“一种”和/或“一个”应解释为意指“至少一种”或“一种或多种”）；对于使用用于引入要求陈述的定冠词也是如此。另外，即使明确记载了引入的要求陈述的具体数目，本领域技术人员将认识到，这样的列举应该被解释为意指至少所列举的数目（例如，没有其他修饰语的“两种陈述”，意指至少两种叙述，或两种或多种陈述）。此外，在使用类似于“A、B和C等中的至少一个”的惯例的那些情况下，一般而言，这样的造句意指本领域技术人员对该惯例的理解（例如，“具有A、B和C中的至少一种的系统”将包括但不限于具有单独A、单独B、单独C、A和B一起、A和C一起、B和C一起、和/或A、B和C一起等的系统）。在使用类似于“A、B和C等中的至少一个”的惯例的那些情况下，一般而言，这样的造句意指本领域技术人员对该惯例的理解（例如，“具有A、B和C中的至少一种的系统”将包括但不限于具有单独A、单独B、单独C、A和B一起、A和C一起、B和C一起、和/或A、B和C一起等



的系统)。本领域技术人员将会进一步理解,无论在说明书、权利要求书还是附图中实际上任何提出两个或更多个供选择的术语的反义连接词语和/或短语都应被理解为预期包括一个术语、术语中的任何一个、或两个术语都包括的可能性。例如,短语“A或B”将被理解为包括“A”或“B”或“A和B”的可能性。

[0422] 另外,在用马库什组描述本发明的特征或方面的情况下,本领域技术人员将认识到,本发明还因此由马库什组的任何单个成员或成员亚组进行描述。

[0423] 如本领域技术人员将理解的,为了任何目的和所有目的,例如在提供书面描述方面,本文公开的所有范围还包括任何以及所有可能的子范围以及其子范围的组合。任何列出的范围都可以被无疑地看作充分描述并使相同的范围被分解成至少相等的二分之一、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等等。作为非限制性示例,本文讨论的每个范围可以容易地被分解为下三分之一、中三分之一和上三分之一等。如本领域技术人员也将理解的,诸如“至多”、“至少”、“大于”、“小于”等的语言包括所记载的数字,是指可以随后被分解成如上所述的子范围的范围。最后,如本领域技术人员将理解的,范围包括每个单独的成员。因此,例如,具有1-3个物品的组是指具有1个、2个或3个物品的组。类似地,具有1-5个物品的组是指具有1、2、3、4或5个物品的组等。

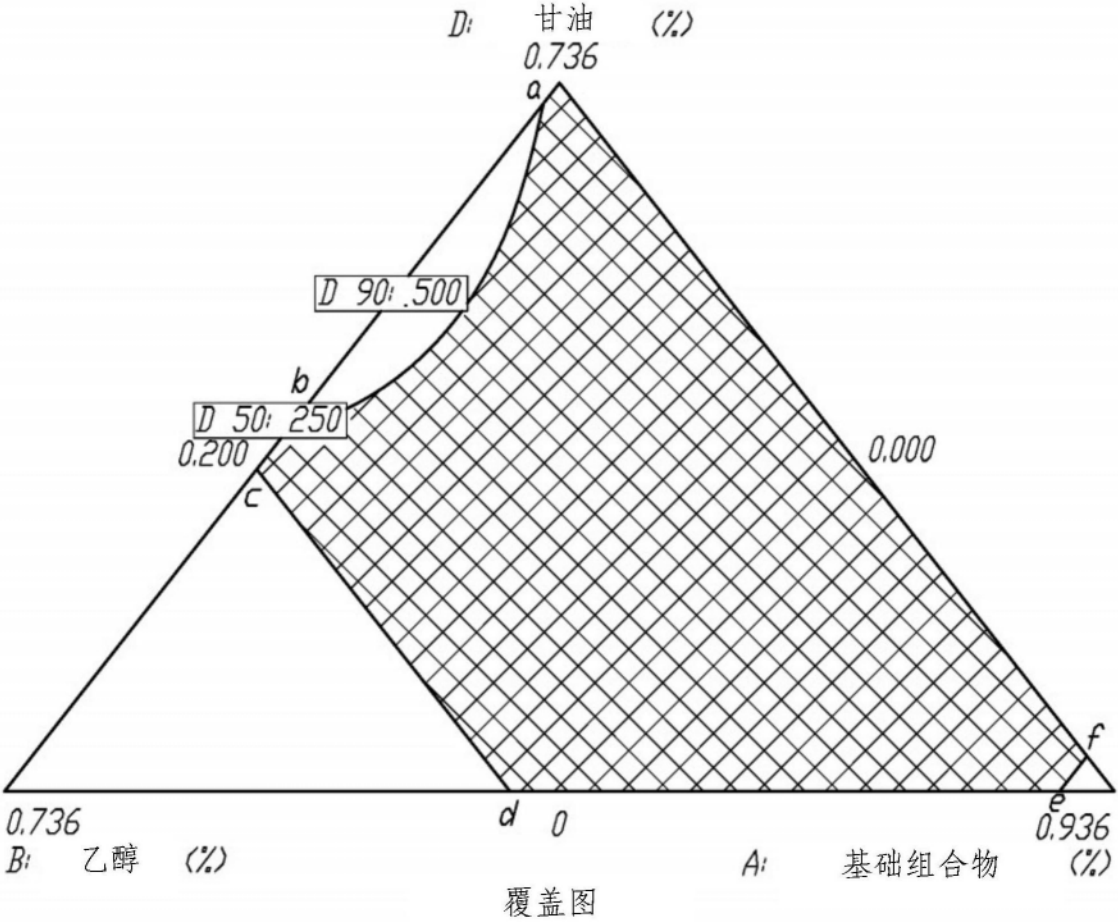


图1

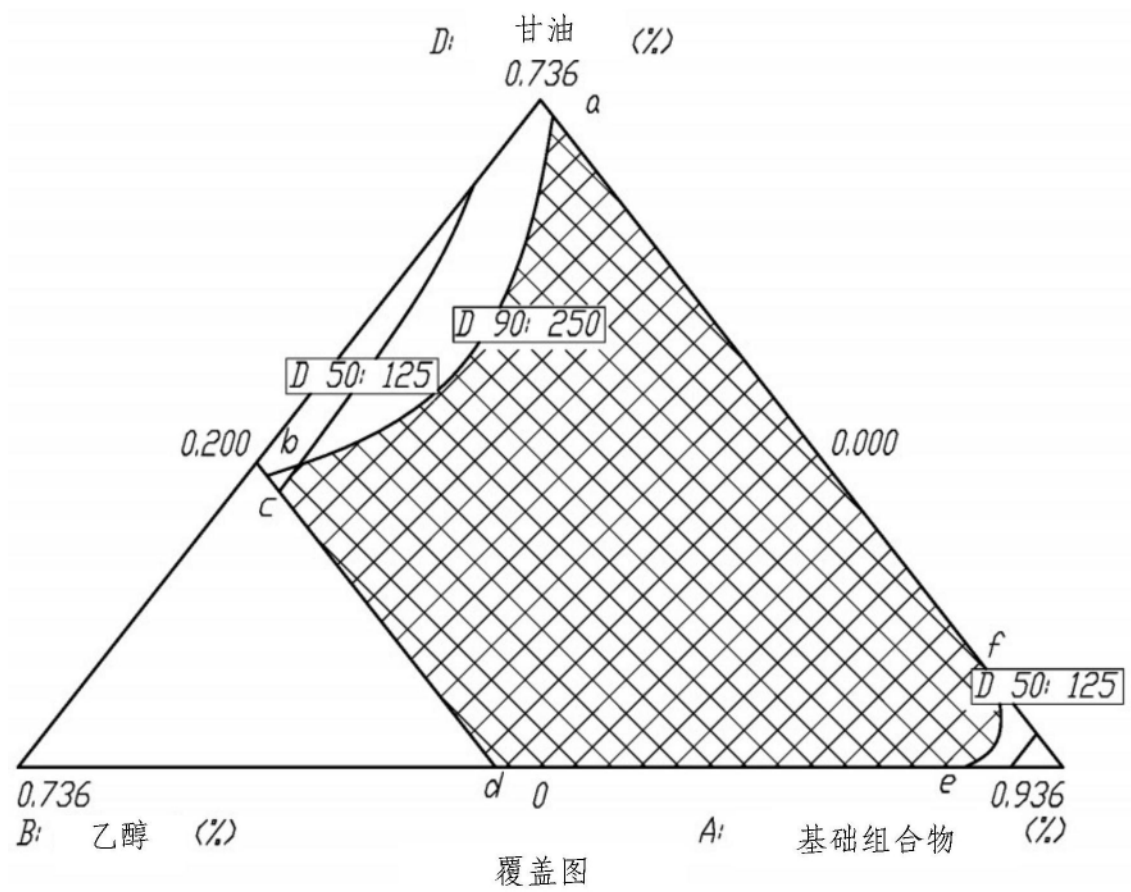


图2

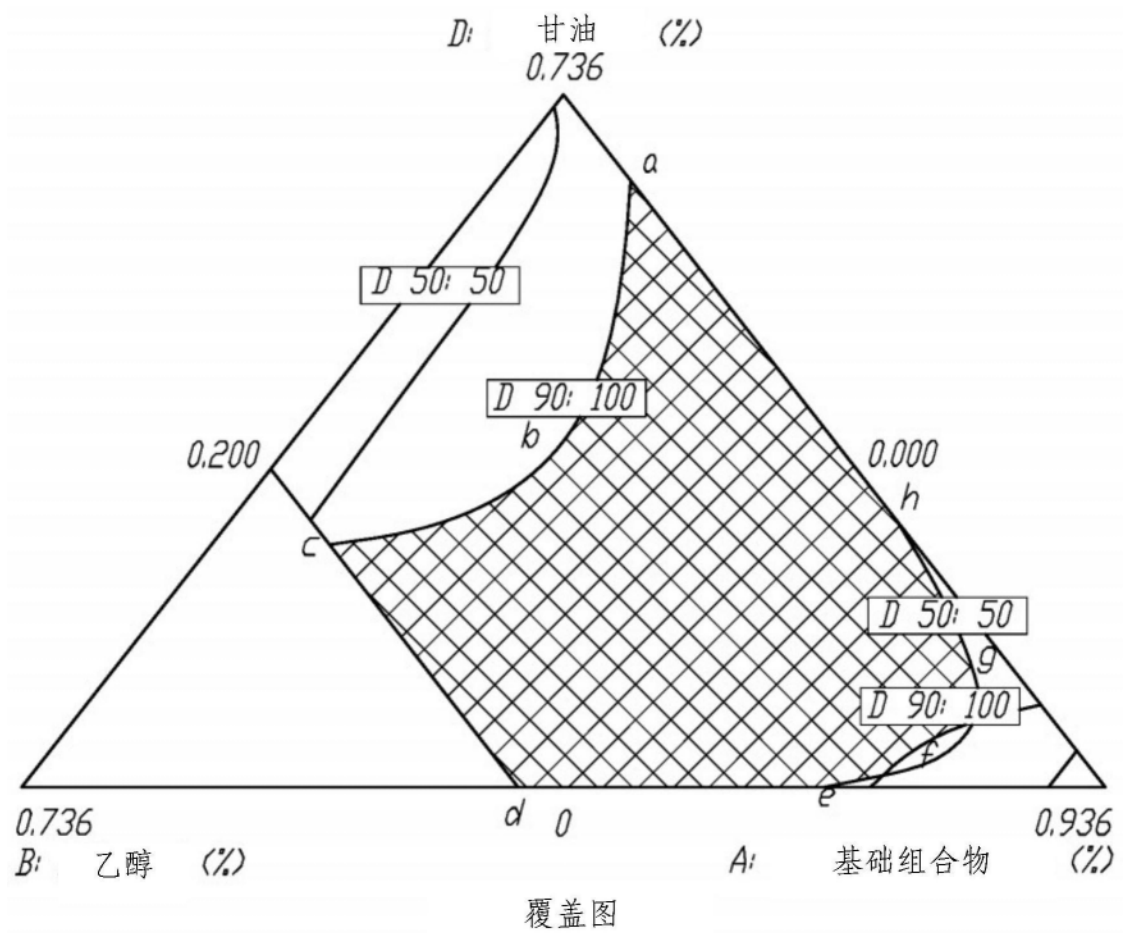


图3

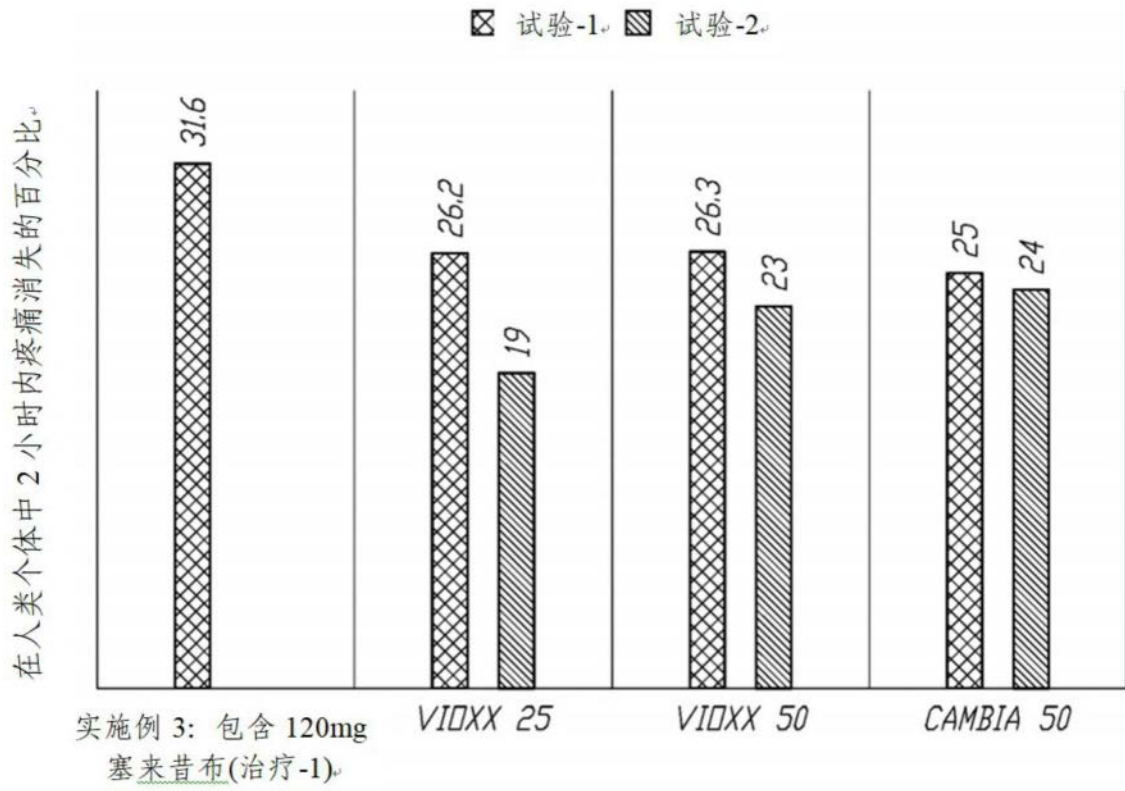


图4

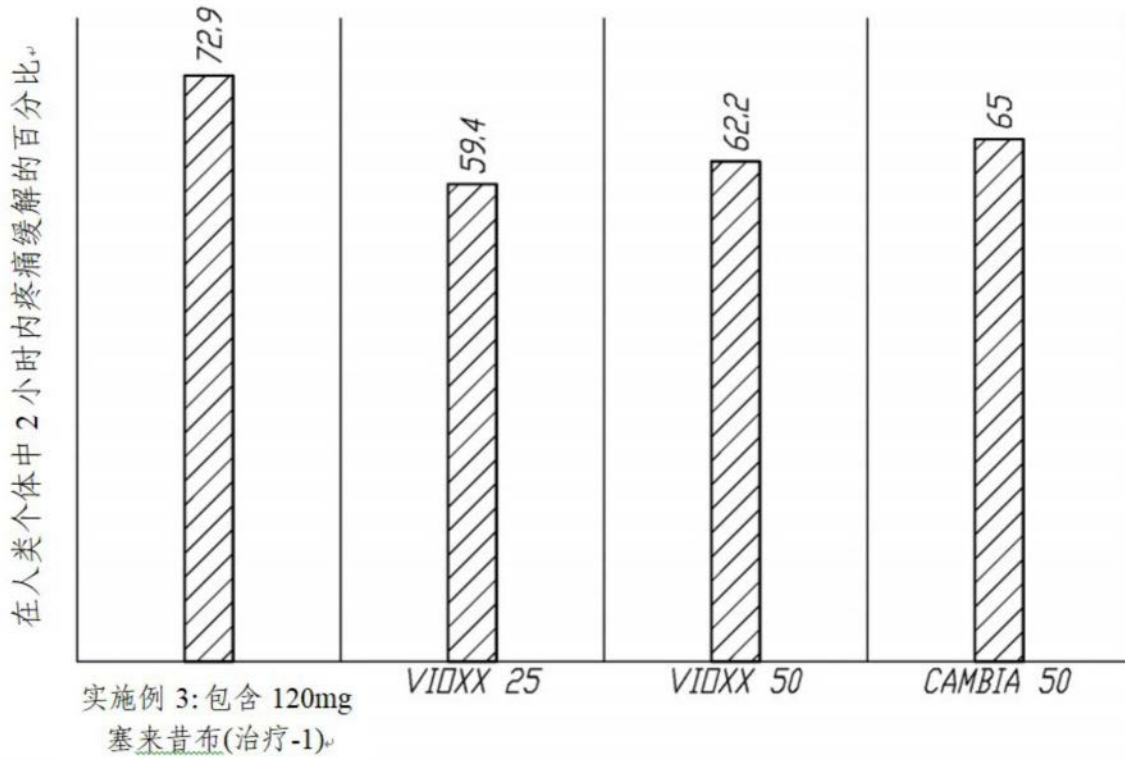


图5