(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1376146 B
(45)授权公告日 2011.04.06

(21)申请号 00805635.8

(22)申请日 2000.12.06

(30)优先权数据
60/169856 1999.12.08 US
09/730663 2000.12.06 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2001.09.27

(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2000/032435 2000.12.06

(87)PCT申请的公布数据
WO01/42221 EN 2001.06.14

(73)专利权人 法马西亚公司
地址 美国伊利诺伊州

(72)发明人 M·J·哈格曼 X·何
T·T·卡拉利 L·A·麦金
P·J·米亚克 B·R·罗尔斯
K·J·斯特范斯基

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 刘元金 谭明胜

(51)Int.Cl.
*C07D 231/12*(2006.01)
*A61K 31/415*(2006.01)
*A61P 29/00*(2006.01)

(56)对比文件
WO 9515316 A1,1995.06.08, 全文, 特别是实施例 2、说明书第 175-182 页.

审查员 胡振

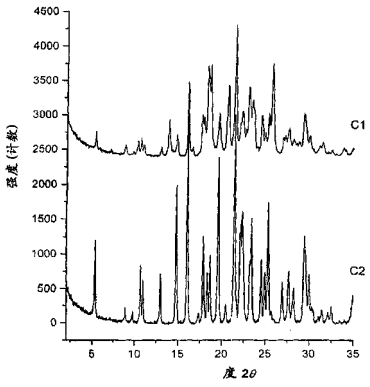
权利要求书 1 页 说明书 17 页 附图 5 页

(54)发明名称

# 提高了生物利用率的雪列柯西的固态形式

(57)摘要

以非晶态形式提供选择性环状加氧酶-2抑制药雪列柯西(celecoxib)。也提供一种雪列柯西医药物质，其中，该雪列柯西是作为非晶态雪列柯西以至少可检测量存在的。还提供一种雪列柯西结晶抑制剂复合物，其中包含与一种或多种结晶抑制剂例如聚合物紧密缔合的本发明非晶态雪列柯西或雪列柯西医药物质的微粒。也提供一种医药组合物，其中包含这样一种雪列柯西结晶抑制剂复合物和一种或多种赋形剂。还提供非晶态雪列柯西、本发明雪列柯西医药物质、本发明雪列柯西结晶抑制剂复合物、和本发明医药组合物的制备工艺。还提供受治疗者内科疾病或失调在指出用环状加氧酶-2抑制剂治疗的情况下的治疗方法，包含诸如经口给药治疗有效量的本发明组合物。




CN 1376146 B

1. 一种雪列柯西－结晶抑制剂复合物，它包含与能有效减少无定形雪列柯西向结晶性雪列柯西转化的数量的一种或多种结晶抑制剂密切缔合的、无定形雪列柯西或其中无定形雪列柯西是以该雪列柯西的 10％～ 100％重量的数量存在的雪列柯西药物物质或包含纯相的无定形雪列柯西的雪列柯西药物物质的微粒，其中该结晶抑制剂是一种聚合物，其中该聚合物选自聚乙烯基吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素，其中该结晶抑制剂是以该复合物的 10％～ 80％重量的总量存在的。

2. 权利要求 1 的复合物，其中，该聚合物是聚乙烯基吡咯烷酮。

3. 雪列柯西－结晶抑制剂复合物的制备工艺，该工艺包含

(a) 使雪列柯西和一种或多种结晶抑制剂溶解于一种溶剂液体中，形成一种溶液；

(b) 使该溶液干燥，形成一种雪列柯西－结晶抑制剂复合物，其中，该雪列柯西以至少可检测量呈无定形形式存在，其中雪列柯西的 10％～ 100％重量是无定形的；和任选地

(c) 将该雪列柯西药物物质进行研磨，以形成一种雪列柯西－结晶抑制剂复合物粉末。

4. 权利要求 3 的工艺，其中，干燥步骤 (b) 是通过喷雾干燥进行的。

5. 权利要求 3 或权利要求 4 的工艺，其中，该溶剂液体包含异丙醇。

6. 权利要求 1 或 2 的雪列柯西－结晶抑制剂复合物在制造用于在指出用环状加氧酶-2 抑制剂治疗的情况下治疗对象中医学病症或疾病的药物中的应用。

# 提高了生物利用率的雪列柯西的固态形式

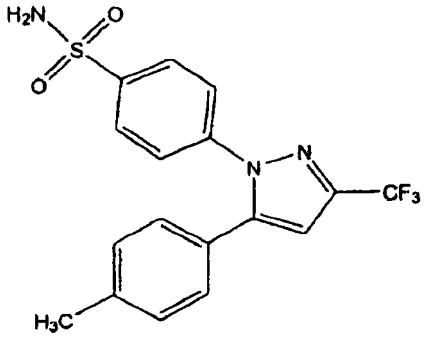
[0001] 发明领域

[0002] 本发明涉及选择性环状加氧酶 -2 抑制剂药物雪列柯西 (celecoxib)，具体说涉及该药物的固态形式、包含此类固态形式的医药组合物、及其制备工艺。本发明进一步涉及环状加氧酶 -2 介导的疾病的治疗方法，包含向受治疗者给药此类固态形式或其组合物，还涉及此类固态形式在医药制造中的用途。

[0003] 发明背景

[0004] 雪列柯西 (Celecoxib)，也称为 4- 〔5-(4- 甲基苯基 )-3-( 三氟甲基 )-1H- 吡唑 -1- 基〕苯磺酰胺 (I)，即 Pharmacia 公司投放市场的 Celebrex ®的有效成分，有治疗上和预防上有用的选择性环状加氧酶 -2 抑制效果，而且有特定的环状加氧酶 -2 介导疾病和一般意义上的此类疾病的治疗和预防上的效用。雪列柯西有如下结构 ：

[0005]




(I)

[0006] 在 Talley 等人的美国专利 No.5,466,823 以及 Zhi&Newaz 的美国专利 No.5,892,053 中，提到了雪列柯西的制备工艺，这两篇专利均列为本文参考文献。列为本文参考文献的共同指定国际专利公报 No.WO00/32189 公开了雪列柯西具有一种倾向于形成长而有粘性针状物的结晶形态。列为本文参考文献的共同指定国际专利公报 No.WO00/42021 公开了雪列柯西的一种溶剂化结晶形式和该结晶形式去溶剂化的一种方法。

[0007] 存在着对雪列柯西的新形式、尤其适合于快速起效组合物制备的形式的需要。快速起效药物输送系统可以提供比惯常剂型显著的效益。一般来说，快速起效制剂提供与惯常立即释放剂型或持久释放剂型相比还要短的治疗或预防反应期。例如，在急性疼痛治疗中，雪列柯西的快速起效剂型可用来提供迅速的疼痛缓解作用。

[0008] 然而，雪列柯西对作为快速起效剂型、尤其作为快速起效经口剂型的配方提出某些挑战。例如，雪列柯西在含水介质中溶解度非常低，因此，当诸如以片剂或胶囊剂形式经口给药时在胃肠道中不容易溶解和分散以迅速吸收。此外，雪列柯西有相对高的剂量需要，进一步增加了为迅速吸收提供充分治疗有效剂量的难度。

[0009] 作为独特物理化学特征例如静电和粘性性质、低堆积密度、低压缩性和不良流动性质的结果，雪列柯西结晶也提出了配方难度。至少部分地由于这些性质，雪列柯西结晶在混合期间倾向于分聚在一起，导致一种含有所不希望的大而不可溶的雪列柯西聚集体的不

均匀掺合组合物。因此，由于这些理由及其它理由，难以制备一种有所希望掺合均匀性的、含有雪列柯西的可经口输送快速起效组合物。

[0010] 经口给药药物以其进入全身性血液循环来量度的生物利用率取决于至少两个基本过程：药物在胃肠流体中的溶解（活体内药物释放）和该溶解药物的随后吸收。若干因素影响药物从其载体中溶出，包括该药物奉献给该溶解溶剂介质的表面积、该药物物质在特定溶剂介质中的溶解度、和溶解物质在该溶剂介质中的饱和浓度推动力、尽管有这些因素，人们已经在按照经口剂型标准试验程序测定的离体溶解时间与活体内药物释放速度之间建立了一种强相关。这种相关在技术上确立得如此牢固，以致溶解时间已经普遍成为特定单元剂量组合物中有效成分的药物释放潜力的叙词。

[0011] 当活体内药物释放过程比吸收过程慢时，就说吸收是受溶解速度限制的。由于在总过程中溶解先于吸收，因而，药物释放或溶解过程的任何变化随后都会影响药物吸收。请参阅，例如，Lieberman 等人 (1989)，Pharmaceutical Dosage Forms：Tablets，Vol.1，pp.34-36，Marcel Dekker，New York. 因此，显而易见的是，为一种组合物确定的溶解时间，是评估意在快速起效输送的组合物时、尤其在药物吸收是溶解速度限制的情况下要考虑的重要基本特征之一。

[0012] 结晶性固体，由于其高度有组织的晶格样结构，典型地需要显著数量的能源才能溶解。一个药物分子从一种晶体中逸出所需要的能量，例如，大于相同药物分子从一种非结晶性无定形形式中逸出所需要的能量。然而，重要的是，已被转变成无定形形式的结晶性药物形式倾向于随着时间推移而复原到一个低能量稳态，即结晶形式，因此，可能没有足够的贮存期限。迄今为止，技术上还不知道有雪列柯西的无定形形式。

[0013] 如同以下要指出的，在种类繁多的环状加氧酶 -2 介导的症状和疾病中都指出用雪列柯西的治疗。因此，如果能制备雪列柯西的一种无定形形式，尤其如果能开发出一种包含雪列柯西的这样一种无定形形式、显示出诸如通过该药物的快速溶解而提高了生物利用率的、贮存稳定的组合物，那么，在环状加氧酶 -2 介导的症状和疾病的治疗上，尤其在希望尽快摆脱疼痛或其它症状的急病的治疗上，就会实现显著进展。

[0014] 发明概要

[0015] 如果在一种包含雪列柯西的组合物经口给药时显示的药物动力学性质导致更大的最大血清浓度 ($C_{max}$) 和 / 或给药后达到该最大值的更短时间 ($T_{max}$)，则该雪列柯西就能提供疗效的更迅速启动。预料，当以非晶态形式而不是结晶形式提供时雪列柯西的更快溶解会导致更大的 $C_{max}$ 和 / 或更短的 $T_{max}$。

[0016] 因此，本发明提供非晶态的雪列柯西。也提供的是一种雪列柯西药物物质，其中，雪列柯西是以至少可检测量作为无定形雪列柯西存在的。本文中使用的“雪列柯西药物物质”这一术语系指使用该术语的上下文所描述的雪列柯西本身，而且可以指未配方的雪列柯西，或作为医药组合物的一种成分存在的雪列柯西。

[0017] 作为本发明的一个进一步实施方案，提供的是一种雪列柯西结晶抑制剂复合物，包含与一种或多种结晶抑制剂密切缔合的本发明无定形雪列柯西或雪列柯西药物物质的微粒。该结晶抑制剂是加以选择的，而且以足以实质上减少无定形雪列柯西向结晶性雪列柯西转化的量存在。较好的结晶抑制剂是能与该雪列柯西生成一种雪列柯西 - 聚合物复合物的聚合物。

[0018] 也提供的是一种组合物，包含这里所定义的一种雪列柯西结晶抑制剂复合物，例如一种雪列柯西－聚合物复合物。该组合物包含剂量单元，后者可以呈分立固体物品形式，例如片剂、caplets、丸剂、硬胶囊剂或软胶囊剂、锭剂、香囊剂或芳香熏剂；替而代之，该组合物也可以呈实质上均匀的可流动物质，例如小颗粒状或大颗粒状固体，或液态悬浮液，例如可吸胀分散液，从中可以可量度地移取单一剂量单元。

[0019] 也提供的是无定形雪列柯西的制备工艺、本发明雪列柯西药物物质的制备工艺、和本发明雪列柯西结晶抑制剂复合物例如雪列柯西－聚合物复合物的制备工艺。

[0020] 本发明的雪列柯西药物物质的一种较好制备工艺包含 (a) 使雪列柯西例如结晶性雪列柯西熔融的步骤；和 (b) 使所得到熔融的雪列柯西迅速冷却的步骤，以形成一种雪列柯西药物物质，其中，雪列柯西是以至少可检测量呈无定形形式存在的。任选地，这种工艺可以进一步包含 (c) 雪列柯西药物物质的研磨步骤，以形成一种雪列柯西粉末。

[0021] 本发明的雪列柯西结晶抑制剂复合物可以用一种工艺制备，其中包含 (a) 使雪列柯西和一种或多种结晶抑制剂在一种溶剂液体中溶解的步骤，以形成一种溶液；和 (b) 使该溶液干燥的步骤，以形成一种雪列柯西结晶抑制剂复合物，其中，雪列柯西和结晶抑制剂处于密切缔合之中，且其中，雪列柯西的实质性部分以无定形形式存在。任选地，这种工艺可以进一步包含 (c) 雪列柯西－结晶抑制剂复合物的研磨步骤，以提供一种雪列柯西－结晶抑制剂复合物粉末。

[0022] 按照这样的工艺制备的雪列柯西药物物质或其粉末，或者雪列柯西－结晶抑制剂复合物或其粉末，可以进一步配方以提供一种医药剂型。

[0023] 也提供的是患者中医学症状或疾病在指出用环状加氧酶 -2 抑制剂治疗的情况下的一种治疗方法，包含诸如经口给药治疗有效量的本发明组合物。在该医学症状或疾病伴随急性疼痛的情况下，这样的方法是特别适用的。

[0024] 本发明的其它特色将在下文中部分地显而易见和部分地予以指出。

[0025] 附图简要说明

[0026] 图 1 显示实施例 1 制备的雪列柯西药物物质 C1 与结晶性雪列柯西 C2 的粉末 X-射线衍射图比较。

[0027] 图 2 显示本发明的雪列柯西－聚合物复合物 C3 在刚制备后 (T1) 和在 40℃和 75％相对湿度贮存 2 周后 (T2) 的粉末 X- 射线衍射图。

[0028] 图 3 是本发明的雪列柯西－聚合物复合物 C4 在刚制备后 (T1) 和在 40℃和 75％相对湿度贮存 2 周后 (T2) 的粉末 X- 射线衍射图。

[0029] 图 4 是不包含聚合物的雪列柯西药物物质 C1 的差示扫描量热法 (DSC) 差示热分析图。

[0030] 图 5 是在该聚合物为羟丙基甲基纤维素的情况下本发明雪列柯西－聚合物复合物 C3 的 DSC 差示热分析图。

[0031] 图 6 是在该聚合物为聚乙烯基吡咯烷酮的情况下本发明雪列柯西－聚合物复合物 C4 的 DSC 差示热分析图。

[0032] 本发明详细说明

[0033] 无定形雪列柯西

[0034] 本发明提供雪列柯西的新型无定形形式。这里使用的“无定形”这一术语系指缺

乏有规则结晶性结构的固态微粒。不受理论约束，相信无定形雪列柯西微粒，与类似尺寸的结晶性雪列柯西微粒相比，需要较少的能量就能溶解，而且相信这种减少的溶解能量需要至少部分地有助于无定形雪列柯西及其组合物显示出的增大溶解速度和／或减少治疗起效时间。

[0035] 本发明的雪列柯西药物物质

[0036] 除无定形雪列柯西本身外，本发明还提供一种包含无定形雪列柯西的雪列柯西药物物质。至少有可检测量的无定形雪列柯西存在。较好的是，本发明的雪列柯西药物物质中雪列柯西的约 10％～约 100％、更好的是约 25％～约 100％、还更好的是约 60％～约 100％、甚至更好的是约 80％～约 100％是无定形的。在一种特定实施方案中，实质上雪列柯西全部是无定形的，即，雪列柯西药物物质实质上是纯相无定形雪列柯西。

[0037] 一种较好的雪列柯西药物物质是一种全固态物质，其中，雪列柯西的非无定形部分（如果有的话）是结晶性的。例如，本实施方案的微米级颗粒状或纳米级颗粒状雪列柯西药物物质，除无定形雪列柯西部分外，还包含微米级结晶性或纳米级结晶性雪列柯西的部分，尽管这个结晶性部分较好是小的，例如所存在的雪列柯西总量的约 50％（重量）以下、更好在约 25％（重量）以下、还要好在约 10％（重量）以下。

[0038] 在一种实施方案中，雪列柯西药物物质中无定形雪列柯西的数量，与其中雪列柯西的全部或实质性部分是结晶性的本来类似雪列柯西药物物质相比，足以提供用标准离体溶解试验测定时增大的溶解速度和／或用标准活体内药物动力学研究测定时改善的生物利用率（例如，在血浆中达到阈限治疗浓度的较短时间、更大 $C_{max}$ 和／或更短 $T_{max}$）。

[0039] 本发明的无定形雪列柯西或雪列柯西药物物质可以用不限于本文中所述工艺的任何适用工艺制备。

[0040] 一种说明性工艺包含 (a) 使固态雪列柯西例如结晶性雪列柯西熔融的步骤；和 (b) 使所得到熔融雪列柯西迅速冷却的步骤，以形成一种雪列柯西药物物质，其中该雪列柯西是以至少可检测量呈无定形形式存在的。这种工艺任选地进一步包含 (c) 使步骤 (b) 得到的雪列柯西药物物质研磨的步骤，以形成一种药物粉末。

[0041] 熔融步骤 (a) 可以用先有技术上已知的任何一种技术执行，例如，在一台烘箱中于约 150℃～约 180℃加热该雪列柯西。冷却步骤 (b) 可以用任何一种适用方法执行，例如，把一个盛放该熔融雪列柯西的容器漂浮在液氮中，任选的研磨步骤 (c) 可以用任何一种适用方法执行，例如，用研钵和研杵研磨，或者用一台磨机例如介质磨机研磨。

[0042] 按照以上工艺或任何其它工艺制备的雪列柯西药物物质或药物粉末，无需进一步配方或者只需悬浮于水或另一种医药上可接受液体中，就可经口、经直肠或非经肠给药。替而代之，雪列柯西药物物质或药物粉末也可以直接灌装到胶囊中供经口给药。然而，较好的是，雪列柯西药物物质或药物粉末要进行进一步加工，典型地是用一种或多种赋形剂加工，以像以下所述那样制备一种医药组合物，例如一种经口剂型。

[0043] 雪列柯西－结晶抑制剂复合物

[0044] 在本发明的一个当前较好实施方案中，提供的是一种雪列柯西结晶抑制剂复合物，包含与一种或多种结晶抑制剂密切缔合的无定形雪列柯西或有至少可检测量无定形雪列柯西的雪列柯西药物物质的微粒。在本文中，“密切缔合”包括诸如与结晶抑制剂混合的雪列柯西、包埋或掺入结晶抑制剂中的雪列柯西、在结晶抑制剂微粒上形成包衣或与此相

反的雪列柯西、和雪列柯西在整个结晶抑制剂中实质上均匀的分散液。本文中在提到包含多种成分的复合物或医药组合物时使用的“实质上均匀”这一术语，系指这些成分是如此充分混合的，以致各个成分不能以分立层存在而且在该组合物内部不能形成浓度梯度。

[0045] 本实施方案的一种雪列柯西结晶抑制剂复合物较好包含约 1％～约 95％、更好约 10％～约 90％、进一步更好约 25％～约 85％、还要更好约 30％～约 80％（重量）的雪列柯西。如以上所指出的，这样一种复合物中的雪列柯西至少以可检测量呈无定形形式存在。较好的是，该复合物中雪列柯西总量的约 10％～约 100％、更好的是约 50％～约 100％、还要好的是约 75％～约 100％（重量）是无定形雪列柯西。

[0046] 在本实施方案的复合物中，雪列柯西的一部分可以作为微米级结晶或纳米级结晶的雪列柯西存在，尽管这一部分较好是小的，例如占该复合物中雪列柯西总量的小于约 50％、更好小于约 25％、还要更好小于约 10％（重量）。

[0047] 结晶抑制剂包括能实质性减少无定形雪列柯西向结晶性雪列柯西的转化的任何材料，例如聚合物、碳水化合物、脂类等。与降低这样的转化率有关的“实质性”这一术语，包括完全抑制、防止、减慢、推迟、减少或限制雪列柯西的结晶达到可量度程度。要理解的是，本发明复合物中使用的结晶抑制剂的选择和结晶抑制剂的量都会影响其中无定形雪列柯西的稳定性。

[0048] 结晶抑制剂较好的是聚合物，更好的是水中低溶解度的聚合物。还更好的是，这样的聚合物实质上是非交联的。

[0049] 可以用来作为结晶性抑制剂的适用聚合物的非限制性实例包括要么单独要么组合的聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP 或聚烯吡酮 (povidone)，例如 BASF 公司的 Kollidon™ CLM)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC，例如 Methocel™ E5Premium)、邻苯二甲酸 HPMC 酯、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠 (carmellose sodium)、羧甲基纤维素钙、葡聚糖、金合欢胶、淀粉类例如甘醇酸淀粉酯钠 (SSG，例如 Mendell 公司的 Explotab™ R)、β－环糊精（例如 Roquette 公司的 Kleptose™4PC)、环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物（例如 Pluronic™F-68 和 F-108)、聚乙烯醇和聚乙二醇 (PEG)。聚烯吡酮和 HPMC 是作为结晶抑制剂用的较好聚合物，而且能生成本发明的雪列柯西－聚合物复合物。

[0050] HPMC 因其纤维素主链的链长而异，因此，也因其诸如以水中的 2％（重量）浓度测定时的粘度而异。本发明的雪列柯西－聚合物复合物中使用的 HPMC 在水中 2％（重量）浓度时的粘度应为约 100 ～约 100,000cP、较好为约 1000 ～约 15,000cP、例如约 4000cP。本发明的雪列柯西－聚合物复合物中使用的 HPMC 的分子量较好大于约 10,000 但较好不大于 1,500,000、更好的是不大于约 1,000,000、还更好的是不大于约 500,000、甚至更好的是不大于约 150,000。

[0051] HPMC 也因纤维素主链上可供利用羟基基团被甲氧基基团和羟丙氧基基团取代的相对程度而异。随着增加羟丙基取代，所得到 HPMC 变得更具亲水性。在本发明的雪列柯西 -HPMC 复合物中，较好的是使用甲氧基取代率为约 15％～约 35％、较好约 19％～约 32％、更好约 22％～约 30％且羟丙氧基取代率为约 3％～约 15％、较好约 4％～约 12％、更好约 7％～约 12％的 HPMC。

[0052] 本发明中可以使用的 HPMC，举例说明，可在道化学公司的 Methocel™ 和进悦化学公司的 Metolose™ 等商品牌号下购得。有中等粘度的特别适用 HPMC 的实例包括 Methocel™

E4M 和 Methocel™K4M，两者在水中 2％浓度的粘度均为约 4000cP。有较高粘度的 HPMC 的实例包括 Methocel™ E10M、Methocel™ K15M 和 Methocel™ K100M，这些在水中 2％浓度的粘度分别为 10,000cP、15,000cP 和 100,000cP。

[0053] 本发明的雪列柯西－聚合物复合物中使用的较好聚烯吡酮的分子量为约 2,500 ～约 3,000,000、较好约 8,000 ～约 1,000,000、更好约 10,000 ～约 400,000，例如约 50,000。雪列柯西－聚合物复合物中使用的聚烯吡酮在水中 10％浓度时于 20℃的动态粘度，较好的是约 1.3 ～约 700、更好的是约 1.5 ～约 300、还更好的是约 3.5 ～约 8.5mPas。

[0054] 在本发明的雪列柯西－结晶抑制剂复合物例如雪列柯西－聚合物复合物中，结晶抑制剂的数量较好是足够的，以致当在一个开放式碟中在常温下保持为期 7 天时无定形雪列柯西向结晶性雪列柯西的转化不大于该复合物中雪列柯西总量的约 50％、较好不大于约 25％、更好不大于约 10％（重量）。

[0055] 典型地说，因所使用的特定聚合物而异，一种或多种聚合物在一种预期雪列柯西－聚合物复合物中是以约 10％～约 80％、较好约 15％～约 75％、更好约 25％～约 65％（重量）的总量存在的。较好的是，雪列柯西与聚合物的重量比是约 1 ： 1000 ～约 10 ： 1、更好的是约 1 ： 10 ～约 5 ： 1、还更好的是约 1 ： 2 ～约 2.5 ： 1。

[0056] 本发明的雪列柯西－结晶抑制剂复合物可以用不限于本文中所述工艺的任何适用工艺制备。

[0057] 一种说明性工艺包含 (a) 使雪列柯西和一种或多种结晶抑制剂溶解于一种溶剂液体中的步骤，以形成一种溶液；和 (b) 使该溶液干燥的步骤，以形成一种雪列柯西－结晶抑制剂复合物，其中雪列柯西和结晶抑制剂处于密切缔合之中，且其中该雪列柯西的至少可检测部分呈无定形形式。任选地，此工艺可以进一步包含一个步骤 (c) 使雪列柯西－结晶抑制剂复合物研磨，以形成一种雪列柯西－结晶抑制剂复合物粉末。

[0058] 可以用来制备雪列柯西－结晶抑制剂复合物例如雪列柯西－聚合物复合物的适用溶剂液体，可以包含能使雪列柯西溶解于其中的任何一种医药上可接受溶剂。可以利用热量和搅拌，以便利该溶剂中的药物溶解。该溶剂液体也可以包含一个非溶剂部分，例如水。本发明溶剂液体中可以使用的适用溶剂的非限定性实例包括，例如，水－醇混合物、甲醇、乙醇、异丙醇、高级醇、丙二醇、辛酸乙酯、月桂酸丙二醇酯、PEG、二甘醇一乙醚 (DGME)、四甘醇二甲醚、三甘醇一乙醚、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯 -80（吐温 -80）等。乙醇和异丙醇是较好的溶剂。

[0059] 已经令人惊讶地发现，用异丙醇作为溶剂使得在要干燥的溶液中有相对高的雪列柯西和聚合物负荷；因此，异丙醇是目前一种特别好的溶剂。

[0060] 干燥步骤 (b) 可以用任何适用手段执行，例如，通过蒸发、冻干、惯常加热（例如在烘箱中）、喷雾干燥等。喷雾干燥是一种较好的干燥方法。先有技术上已知的任何适用喷雾干燥方法均可采用。一般来说，喷雾干燥是用一股暖空气流使包含溶解的药物和结晶抑制剂的溶液迅速喷雾而导致形成干燥粉末的一种工艺。

[0061] 任选的研磨步骤 (c) 可以用任何适用方法执行，例如用研钵和研杵研磨或用磨机例如介质磨机研磨。

[0062] 按照以上工艺或任何其它工艺制备的雪列柯西－结晶抑制剂复合物，例如雪列柯西－聚合物复合物或其粉末，无需进一步配方或只需悬浮于水或另一种医药上可接受液体

中，就可以经口、经直肠或非经肠给药。替而代之，该复合物或其粉末也可以直接灌装到胶囊中供经口给药用。然而，较好的是，该复合物或其粉末遭遇进一步加工，典型地用一种或多种附加赋形剂加工，像以下所述那样制备一种医药组合物，例如一种经口剂型。

[0063] 医药组合物

[0064] 这里所提供的无定形雪列柯西、雪列柯西药物物质或雪列柯西－结晶抑制剂复合物，可以与一种或多种医药上可接受赋形剂一起进一步配制，以生产一种医药组合物。“赋形剂”这一术语在此系指本身不是治疗剂、用来作为向患者输送治疗剂的固体载体或液体载体、或添加到医药组合物中以改善其操作或贮存性能或者使得能或便利该组合物的剂量单元成形为分立物品例如适合于经口给药的胶囊剂或片剂的任何一种物质。赋形剂包括（说明性和非限定性地）稀释剂、崩解剂、粘结剂、粘合剂、润湿剂、润滑剂、滑动剂(glidants)、结晶抑制剂、表面改性剂、为掩蔽或抵消令人不快的口味或气味而添加的物质、食用香料、染料、芳香剂、和为改善该组合物外观而添加的物质。

[0065] 本发明组合物中采用的赋形剂可以是固体或液体或两者兼而有之。含有赋形剂的本发明组合物可以用任何已知的药学技术制备，其中包含把赋形剂与药剂或治疗剂混合。本发明的组合物含有每剂量单元的预期量雪列柯西，而且如果意在供经口给药，则可以呈诸如片剂、caplet、丸剂、硬胶囊剂或软胶囊剂、锭剂、扁囊剂、可分装散剂、颗粒剂、悬浮液剂、酏剂、液剂的形式，或为此类给药而合理适配的任何其它形式。如果意在供非经肠给药，则它可以呈诸如悬浮液剂形式。如果意在供经直肠给药，则它可以呈诸如栓剂形式。目前较好的是那些各含预定量药剂的分立剂量单元例如片剂或胶囊剂的经口剂型。

[0066] 可以用来制备本发明医药组合物的赋形剂的非限制性实例如下。

[0067] 本发明组合物任选地包含一种或多种医药上可接受稀释剂作为赋形剂。适用的稀释剂说明性地包括（既可以单独地也可以组合地使用）乳糖，包括无水乳糖和乳糖一水合物；淀粉，包括可直接压缩淀粉和水解淀粉（例如Celutab™和Emdex™）；甘露糖醇；山梨糖醇；木糖醇；右旋糖（例如Cerelose™2000）和右旋糖一水合物；二碱式磷酸钙二水合物；蔗糖基稀释剂；糖膏剂糖；一碱式硫酸钙一水合物；硫酸钙二水合物；粒状乳酸钙三水合物；葡萄糖结合剂；肌醇；水解谷类固体；直链淀粉；纤维素，包括微晶纤维素、α－和无定形纤维素的食品级来源（例如Rexcel™）和粉末纤维素；碳酸钙；甘氨酸；膨润土；聚乙烯基吡咯烷酮；等等。这样的稀释剂若存在时合计占该组合物总重量的约5％～约99％、较好约10％～约85％、更好约20％～约80％。所选择的一种或多种稀释剂较好显示出适用流动性能，和在期待片剂的情况下适用可压缩性。

[0068] 乳糖和微晶纤维素，无论单独使用还是组合使用，都是较好的稀释剂。两种稀释剂都是化学上与雪列柯西可兼容的。超粒状微晶纤维素（即，干燥步骤后添加到一种湿造粒组合物中的微晶纤维素）的使用，可以用来改善（片剂的）硬度和／或崩解时间。乳糖，尤其乳糖一水合物，是特别好的。乳糖典型地以相对低稀释成本提供有适用的雪列柯西释放速度、稳定性、压缩前可流动性和／或干燥性能的组合物。它提供一种高密度基质，这有助于造粒（在采用湿造粒的情况下）期间的致密化从而改善掺合物流动性能。

[0069] 本发明组合物任选地包含一种或多种医药上可接受崩解剂作为赋形剂，对片剂配方来说尤其如此。适用的崩解剂包括（既可以单独也可以组合的）淀粉，包括甘醇酸淀粉酯钠（例如PenWest公司的Explotab™）和预凝胶化玉米淀粉（例如National™1551、

National™1550、和 Colocorn™1500)，粘土（例如 Veegum™ HV)、纤维素例如精制纤维素、微晶纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素和羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠（例如 FMC 公司的 Ac-Di-Sol™)，藻酸盐，交联聚乙烯基吡咯烷酮，和胶例如琼脂、瓜耳胶、角豆胶、刺梧桐树胶、果胶和西黄蓍胶。

[0070] 崩解剂可以在该组合物制备期间、尤其在造粒之前的任何适当步骤、或在压缩之前的润滑步骤期间添加。这样的崩解剂，若存在时，合计占该组合物总重量的约 0.2%～约 30%、较好约 0.2%～约 10%、更好约 0.2%～约 5%（重量）。

[0071] 交联羧甲基纤维素钠是片剂或胶囊剂崩解的一种较好崩解剂，而且如果存在的话较好占该组合物总重量的约 0.2%～约 10%、更好约 0.2%～约 7%、还更好约 0.2%～约 5%。交联羧甲基纤维素钠赋予本发明粒状组合物以优异的粒内崩解能力。

[0072] 本发明组合物任选地包含一种或多种医药上可接受粘结剂或粘合剂作为赋形剂，尤其用于片剂配方。这样的粘结剂和粘合剂较好赋予压片粉末以充分粘合力，从而能进行正常加工操作例如施胶、润滑、压缩和包装，但仍使该片剂能够崩解并使该组合物能在消化时被吸收。适用的粘结剂和粘合剂包括即可以单独也可以并用的金合欢胶、西黄蓍胶；蔗糖；明胶；葡萄糖；淀粉例如但不限于预凝胶化淀粉（例如 National™1511 和 National™1500)；纤维素例如但不限于甲基纤维素和羧甲基纤维素钠（例如 Tylose™)；藻酸和藻酸盐；铝硅酸镁；PEG；瓜耳胶；多糖酸；膨润土；聚乙烯基吡咯烷酮例如聚烯吡酮 K-15、K-30 和 K-29/32；聚甲基丙烯酸盐；HPMC；羟丙基纤维素（例如 Klucel™)；和乙基纤维素（例如 Ethocel™)。这样的粘结剂和/或粘合剂，如果存在，则其合计占该组合物总重量的约 0.5%～约 25%、较好约 0.75%～约 15%、更好约 1%～约 10%。

[0073] 本发明组合物任选地包含一种或多种医药上可接受润湿剂作为赋形剂。这样的润湿剂较好选择得能使雪列柯西保持与水的密切缔合，即据信能提高该组合物的生物利用率的一个条件。

[0074] 本发明组合物中可以用来作为润湿剂的表面活性剂的非限制性实例包括季铵化合物，例如氯化苄烷铵、氯化苯齐松和氯化鲸蜡基吡啶鎓，钠磺基琥珀酸二辛酯，聚氧乙烯烷基苯基醚例如 nonoxynol-9、nonoxynol-10 和 octoxynol-9，poloxamers（聚氧乙烯和聚氧丙烯嵌段共聚物)，聚氧乙烯脂肪酸甘油酯类和油类，例如聚氧乙烯 (8) 辛酸/癸酸甘油一酯和甘油二酯（例如 Gattefossé 公司的 Labrasol™)、聚氧乙烯 (35) 蓖麻油和聚氧乙烯 (40) 加氢蓖麻油；聚氧乙烯烷基醚，例如聚氧乙烯 (20) 十六烷基十八烷基混合醚；聚氧乙烯脂肪酸酯，例如聚氧乙烯 (40) 硬脂酸酯；聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯，例如吐温 -20 和吐温 -80（例如 ICI 公司的 Tween™80)；丙二醇脂肪酸酯，例如丙二醇月桂酸酯（例如，Gattefossé 公司的 Lauroglycol™)，硫酸月桂酯钠，脂肪酸及其盐，例如油酸、油酸钠和油酸三乙醇胺；甘油基脂肪酸酯，例如甘油基一硬脂酸酯；脱水山梨糖醇酯，例如脱水山梨糖醇一月桂酸酯、脱水山梨糖醇一油酸酯、脱水山梨糖醇一棕榈酸酯和脱水山梨糖醇一硬脂酸酯、四丁酚醛及其混合物。这样的润湿剂如果存在则合计占该组合物总重量的约 0.25%～约 15%、较好约 0.4%～约 10%、更好约 0.5%～约 5%。

[0075] 较好的润湿剂是阴离子型表面活性剂。硫酸月桂酯钠是特别好的润湿剂。硫酸月桂酯钠如果存在则占该组合物总重量的约 0.25%～约 7%、更好约 0.4%～约 4%、还更好约 0.5%～约 2%。

[0076] 本发明组合物任选包含一种或多种医药上可接受润滑剂（包括抗粘度和/或滑动剂）作为赋形剂。适用的润滑剂包括既可以单独也可以组合的甘油基behapate（例如Compritol™888），硬脂酸及其盐，包括硬脂酸镁、钙和钠；加氢植物油（例如Sterotex™）；胶体二氧化硅；滑石；蜡；硼酸；苯甲酸钠；乙酸钠；富马酸钠；氯化钠；DL-亮氨酸；PEG（例如Carbowax™4000和Carbowax™6000）；油酸钠；硫酸月桂酯钠；和硫酸月桂酯镁。这样的润滑剂，如果存在，则其总量占该组合物总重量的约0.1％～约10％、较好约0.2％～约8％、更好约0.25％～约5％（重量）。

[0077] 硬脂酸镁是用来诸如减少片剂配方压片期间设备与粒状混合物之间的摩擦力的一种较好润滑剂。

[0078] 适用的抗粘剂包括滑石、玉米淀粉、DL-亮氨酸、硫酸月桂酯钠和硬脂酸金属盐。滑石是用来诸如减少设备表面的配方沾粘量而且也减少该掺合物的静电量的一种较好抗粘剂或滑动剂。滑石，如果存在，则合计占该组合物总重量的约0.1％～约10％、更好约0.25％～约5％、还更好约0.5％～约2％（重量）。

[0079] 其它赋形剂例如着色剂、香味剂和增甜剂是先有医药技术上已知的，也可以用于本发明的组合物中。片剂可以用诸如肠溶包衣剂包衣，也可以不包衣。本发明组合物可以进一步包含诸如缓冲剂。

[0080] 任选地，一种或多种泡腾剂可以用来作为本发明组合物的崩解剂和/或加强风味性质。当在本发明组合物中为促进剂型崩解而存在时，一种或多种泡腾剂较好以占该组合物的约30％～约75％、更好约45％～约70％，例如约60％（重量）的总重量存在。

[0081] 按照本发明的一种特别好实施方案，一种在固体剂型中以不足以有效促进该剂型崩解的数量存在的泡腾剂，会提供该雪列柯西在水介质中的改善的分散。不受理论约束，相信该泡腾剂能有效地加速该剂型中的雪列柯西在胃肠道中的分散，从而进一步提高吸收和疗效的迅速启动。当在本发明医药组合物中为促进胃肠内分散而不是为加强崩解而存在时，一种或多种泡腾剂在该组合物中的存在量较好的是约2.5％～约15％、更好的是约5％～约10％（重量）。

[0082] 适用的泡腾剂包括诸如既可以单独也可以组合的碳酸氢钠、无水柠檬酸、酒石酸和磷酸二氢钠。碳酸氢钠和无水柠檬酸是较好的泡腾剂。

[0083] 本发明的固体剂型可以用不限于这里所述工艺的任何适用工艺制备。

[0084] 一种说明性工艺包含(a)本发明的无定形雪列柯西、雪列柯西药物物质、或雪列柯西-结晶抑制剂复合物与一种或多种赋形剂掺合以形成一种掺合物的步骤，和(b)该掺合物压片或灌装胶囊以分别形成片剂或胶囊剂的步骤。

[0085] 在一种较好工艺中，固体剂型是用一种工艺制备的，其中包含(a)本发明的无定形雪列柯西、雪列柯西药物物质、或雪列柯西-结晶抑制剂复合物与一种或多种赋形剂掺合以形成一种掺合物的步骤，(b)该掺合物造粒以形成一种颗粒的步骤，和(c)该掺合物压片或灌装胶囊以分别形成片剂或胶囊剂的步骤。步骤(b)可以用先有技术上已知的任何一种干的或湿的造粒技术进行，但较好是一个湿造粒步骤并在压片或灌装胶囊之前跟随一个使所得到颗粒干燥的步骤。一种或多种稀释剂、一种或多种崩解剂和一种或多种粘结剂较好是诸如在掺合步骤中添加，一种润湿剂可以任选地诸如在造粒步骤中添加，而一种或多种崩解剂较好在造粒之后但在压片或灌装胶囊之前添加。一种润滑剂较好在压片之前添

加。掺合和造粒可以独立地在低剪切力或高剪切力下进行。较好选择一种工艺，使得所形成的颗粒药物含量均匀、容易崩解、足够容易流动从而在胶囊灌装或压片期间能可靠地控制重量变异、而且在堆积上足够密实从而能在所选择的设备中加工一个批量并使各种剂量灌装到规定的胶囊或片模中。

[0086] 在一种替代实施方案中，固体剂型是用一种包括一个喷雾干燥步骤的工艺制备的，其中，无定形雪列柯西、雪列柯西药物物质或雪列柯西－结晶抑制剂复合物与一种或多种赋形剂一起悬浮于一种或多种可喷雾液体、较好一种非水可喷雾液体中，然后用一股暖空气流迅速喷雾干燥。这种医药组合物制备用喷雾干燥工艺可以在除以上所述的雪列柯西－结晶抑制剂复合物的制备中使用的任何喷雾干燥步骤之外执行，但雪列柯西－结晶抑制剂复合物的形成较好兼备一个医药组合物制备用喷雾干燥步骤。

[0087] 从以上任何一种说明性工艺得到的颗粒或喷雾干燥粉末可以压缩或模塑以制备片剂，或灌装胶囊以制备胶囊剂。可以采用先有技术上已知的惯常压片和胶囊灌装技术。在希望得到包衣片剂的情况下，惯常包衣技术是适用的。

[0088] 本发明片剂组合物用赋形剂较好选择得能在标准崩解试验中提供少于约 30 分钟、较好约 25 分钟或更短、更好约 20 分钟或更短、还更好约 15 分钟或更短的崩解时间。

[0089] 可以采用对操作、制造、贮存和消化方便的任何一种片剂硬度。例如，对于 100mg 雪列柯西片剂来说，硬度较好是至少约 4kP、更好是至少约 5kP、还更好是至少约 6kP。对于 200mg 雪列柯西片剂来说，硬度较好是至少约 7kP、更好是至少约 9kP、还更好是至少约 11kP。然而，要压片的材料不应当压缩到如此程度，以致随后当曝露于胃液中时难以达到水合作用。

[0090] 片剂易碎性较好的是在标准试验中低于约 1.0％、更好低于 0.8％、还更好低于约 0.5％。

[0091] 雪列柯西剂量

[0092] 本发明的雪列柯西剂型较好以约 10mg ～约 1000mg、更好约 25mg ～约 400mg、最好约 50mg ～约 200mg 的日剂量数量包含雪列柯西。

[0093] 本发明的组合物包含一个或多个可经口输送剂量单元。每个剂量单元以较好约 10mg ～约 1000mg 的治疗有效量包含雪列柯西。“剂量单元”这一术语在此系指一种医药组合物中一个含有适合于单一经口给药以提供某一治疗效果的某一治疗或预防剂－在本案例中为雪列柯西－数量的部分。典型地说，在一次单一给药中一个剂量单元或少数几个（可多达约 4 个）剂量单元所提供的剂量就包含该药剂足以导致所希望效果的数量。此类剂量的给药可以按要求重复，典型地以每日 1 ～约 4 次的剂量频率重复。

[0094] 要理解的是，雪列柯西对某一对象的治疗有效量，除其它方面外，还依赖于该对象的体重。可对其给药某一治疗剂或其组合物的“对象”在此包括任意性别和任何年龄的人类患者，而且也包括任何非人类动物、尤其温血动物、更尤其家养或陪伴动物，例如猫、狗或马。当该对象是一位儿童或一只小动物（例如一只狗）时，在约 10mg ～约 1000mg 这一较好范围内相对低的雪列柯西数量也许就能提供与治疗效果相一致的血清浓度。在该对象是一位成年人或一只大型动物（例如一匹马）的情况下，雪列柯西的此类血清浓度的达到可能需要含有相对更大量雪列柯西的剂量单元。

[0095] 本发明组合物的典型剂量单元含有约 10、20、25、37.5、50、75、100、125、150、175、

200、250、300、350 或 400mg 雪列柯西。对于一位成年人来说，本发明组合物中每剂量单元的雪列柯西的治疗有效量典型地是约 50mg ～约 400mg。每剂量单元的雪列柯西的特别好的数量是约 100mg ～ 200mg，例如约 100mg 或约 200mg。

[0096] 可以选择一种含有特定量雪列柯西的剂量单元，以容纳用来达到所希望日剂量的任何所希望给药频率。日剂量和给药频率，以及因而适当剂量单元的选择，取决于各种各样的因素，包括该对象的年龄、体重、性别和医情，以及症状或疾病的性质和严重性，因此可能差异很大。

[0097] 当对禁食成年人给药时，较好一个 100mg 剂量单元能显示出 $T_{max}$ 小于约 90 分钟、更好小于约 60 分钟、最好小于约 45 分钟，和 $C_{max}$ 为至少约 100ng/ml、较好至少约 200ng/ml。典型地说，本发明组合物在经口给药 30 分钟内提供至少约 50ng/ml 的雪列柯西的血清浓度；较好的组合物在短至 15 分钟就能达到这样的浓度。相信血清浓度的这种及早升高是与本发明组合物达到的疗效的迅速启动相联系的。

[0098] “经口给药”这一术语在此包括一种治疗剂或其组合物对某一对象的任何输送形式，其中，该药剂或组合物是置于该对象的口中，而无论该药剂或组合物是否立即被吞咽。因此，“经口给药”包括经颊的、经舌下的以及经食管的给药。该药剂的吸收可以在胃肠道的一个或多个部分发生，包括嘴、食管、胃、十二指肠、回肠和结肠。“可经口输送”这一术语在此系指适合于经口给药。

[0099] 本发明组合物的效用

[0100] 本发明组合物可用于治疗和预防由 COX-2 介导的范围非常广泛的疾病，包括但不限于以发炎、疼痛和 / 或发热为特征的疾病。这样的组合物尤其可作为抗炎症剂诸如用于关节炎治疗，其额外效益是有害副作用显著少于那些缺乏对 COX-2 优于对 COX-1 的选择性的惯常非甾族抗炎药 (NSAID) 的组合物。具体地说，本发明的组合物，与惯常 NSAID 的组合物相比，降低了胃肠毒性和胃肠刺激包括上部胃肠溃疡与出血的潜力，降低了肾副作用例如导致体液滞留与高血压恶化的肾功能降低的潜力，降低了包括血小板功能抑制在内的对出血次数的影响，可能还降低了阿司匹林敏感性哮喘病患者中诱导哮喘病发作的能力。因此，本发明组合物在禁忌惯常 NSAID 的情况下可用来作为这样的 NSAID 的替代物，例如在患有消化性溃疡、胃炎、区域性肠炎、溃疡性结肠炎、憩室炎或有胃肠损伤复发史、胃肠出血、血凝异常包括贫血例如低凝血酶原血、血友病或其它出血问题、肾病的患者中，或在外科手术前的患者或服用了抗凝剂的患者中。

[0101] 预期的组合物可用来治疗各种各样的关节炎性异常，包括但不限于类风湿性关节炎、脊椎性关节病、痛风性关节炎、骨关节炎、全身性红斑狼疮和青少年关节炎。

[0102] 这样的组合物可用于治疗哮喘病、支气管炎、月经痛性痉挛、临产前阵痛、腱炎、粘液囊炎、过敏性神经炎、巨细胞病毒传染性、细胞自然死亡包括 HIV- 诱发细胞自然死亡、腰痛、肝病包括肝炎、皮肤相关症状例如牛皮癣、湿疹、痤疮、烧伤、皮炎和紫外辐射损伤包括晒伤、和手术后炎症包括眼外科例如内障外科或折射性外科之后的炎症。

[0103] 此类组合物可用来治疗胃肠疾病，例如炎性肠道疾病、节段性回肠炎、胃炎、刺激性肠综合征和溃疡性结肠炎。

[0104] 这样的组合物可用于治疗如下疾病中的炎症：偏头痛、结节性动脉周炎、甲状腺炎、再生障碍性贫血、霍奇森病、硬皮病、风湿热、I 型糖尿病、神经肌肉接界病包括重症肌无

力、白质病包括多发性硬化、肉样瘤病、肾变病综合征、贝切特综合征、多肌炎、龈炎、肾炎、超敏反应、伤后发生的肿胀包括脑水肿、心肌局部缺血等。

[0105] 这样的组合物可用于治疗眼科疾病，例如视网膜炎、结膜炎、视网膜病、眼色素层炎、眼畏光、和对眼组织的急性伤。

[0106] 这样的组合物可用于治疗肺部炎症，例如与病毒感染和囊纤维变性有关的炎症，也可用于治疗骨吸收作用，例如与骨质疏松症有关的吸收作用。

[0107] 这样的组合物可用于治疗某些中枢神经系统障碍，例如皮质性痴呆包括阿尔茨海默病、神经变性、和中风、局部缺血和创伤造成的中枢神经系统损伤。本文中“治疗”(treatment) 这一术语包括部分或完全抑制痴呆，包括阿尔茨海默病、血管性痴呆、多梗塞性痴呆、早老性痴呆、酒精性痴呆和老年性痴呆。

[0108] 这样的组合物可用于治疗过敏性鼻炎、呼吸窘迫综合征、内毒素休克综合征和肝病。

[0109] 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、肌肉痛、和癌症引起的疼痛。例如，这样的组合物可用于缓解各种各样病症中的疼痛、发热和炎症，包括风湿热、流行性感冒及其它病毒性感染，包括普通着凉、后背下部和颈部疼痛、痛经、头痛、牙痛、扭伤和劳损、肌炎、神经痛、滑膜炎、关节炎，包括类风湿关节炎、变性关节疾病（骨关节炎）、痛风和关节强硬性脊椎炎、粘液囊炎、烧伤、和外科与牙科程序后的创伤。

[0110] 这样的组合物可用于治疗和预防炎症相关的心血管障碍，包括血管病、冠状动脉疾病、动脉瘤、血管排异、动脉硬化、动脉粥样硬化包括心脏移植动脉粥样硬化、心肌梗塞、栓塞、中风、血栓形成包括静脉血栓形成、心绞痛包括不稳定心绞痛、冠状斑块炎症、细菌诱发炎症包括衣原体属诱发炎症、病毒诱发炎症、和与外科程序有关的炎症，例如血管接枝包括冠状动脉旁通外科、血管再造程序包括血管成形术、斯坦特固定模放置、动脉内膜切除术、或涉及动脉、静脉和毛细血管的其它侵入性程序。

[0111] 这样的组合物可用于治疗患者中涉及血管生成的疾病，例如抑制肿瘤血管生成。这样的组合物可用于治疗瘤形成，包括瘤转移；眼科学病症例如角膜移植排异、眼新血管形成、视网膜新血管形成包括受伤或感染后的新血管形成、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、晶状体后纤维组织形成和新血管性青光眼；溃疡性疾病例如胃溃疡；病理学上但非恶性的病症例如血管瘤包括婴儿期血管瘤、鼻咽血管纤维瘤、和骨的无血管坏死；以及雌性生殖系统疾病例如子宫内膜异位。

[0112] 这样的组合物可用于预防和治疗良性与恶性肿瘤和瘤形成，包括癌症，例如结肠直肠癌、脑癌、骨癌，上皮细胞衍生的瘤形成（上皮癌）例如基细胞癌、腺癌、胃肠癌例如唇癌、嘴癌、食管癌、小肠癌、胃癌、结肠癌、肝癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌、乳腺癌、皮肤癌例如鳞状细胞癌和基底细胞癌、前列腺癌、肾细胞癌，及其它对全身上皮细胞有影响的已知癌症。预期本发明组合物对其特别有用的瘤形成是胃肠癌、Barrett 食管癌、肝癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、宫颈癌、肺癌、乳腺癌和皮肤癌。这样的组合物也可以用来治疗随放射治疗而发生的纤维变性。这样的组合物可以用于治疗那些有腺瘤息肉的患者，包括有家族性腺瘤息肉 (FAP) 的对象。此外，这样的组合物还可以用来预防有 FAP 风险的患者形成息肉。

[0113] 这样的组合物通过抑制收缩性类前列腺素的合成来抑制类前列腺素

(prostanoid) 诱发的平滑肌收缩，因此，可用于治疗痛经、早产、哮喘和嗜署红细胞相关疾病。它们也可以用于减少尤其绝经后妇女的骨损（即治疗骨质疏松症），而且可用于治疗青光眼。

[0114] 本发明组合物的较好用途是用于治疗类风湿性关节炎和骨关节炎，用于一般性疼痛管理（尤其口腔外科手术后疼痛、一般外科手术后疼痛、矫形外科手术后疼痛、和骨关节炎的急性突发），用于治疗阿尔茨海默病，和用于结肠癌化学预防。

[0115] 除用于人体治疗外，本发明组合物还可用于伴随动物、外来动物、场养动物等、尤其哺乳动物的兽医治疗。更具体地说，本发明组合物可用于治疗马、狗和猫中 COX-2 介导的疾病。

[0116] 治疗方法

[0117] 本发明进一步涉及在指出用 COX-2 抑制药治疗的情况下治疗一种症状或疾病的治疗方法，该方法包含对需要治疗的对象经口给药本发明的组合物。预防、缓解或改善该症状或疾病的剂量方案较好对应于一日一次或一日两次的治疗，但可以按照各种各样的因素加以改进。这些包括该对象的类型、年龄、体重、性别、食谱和医情，以及该疾病的性质和严重性。因此，实际采用的剂量方案会有很大差异，因而可能偏离以上提到的较好剂量方案。

[0118] 初次治疗可以始于如以上所指出的剂量方案。一般来说，必要时，治疗会持续为期若干周至若干个月或若干年，直至该症状或疾病得到控制或消除。遭遇用本发明组合物治疗的对象可以常规地用先有技术上众所周知的任何一种方法监测，以确定疗效。来自此类监测的数据的连续分析使得能改进治疗期间的治疗方案，从而能在任何一个时点给药最佳有效剂量，而且也能确定治疗期限。这样，在治疗进程中就能合理地改进治疗方案和剂量安排，从而给药该组合物能显示令人满意效果的最低数量，而且使该给药只持续能成功地治疗该症状或疾病所需要的时间长度。

[0119] 本发明组合物可以用于与类鸦片及其它止痛剂的组合治疗，其中包括麻醉性止痛剂、Mu 受体拮抗药、Kappa 受体拮抗药、非麻醉性（即非瘾）止痛剂、一胺摄取抑制剂、腺苷调节剂、类大麻衍生物、P 物质拮抗药、神经激肽 -1 受体拮抗药和钠通道阻滞剂，及其它药物。较好的组合治疗包含本发明化合物与选自下列的一种或多种化合物一起使用：醋氯芬酸、阿西美辛、e- 乙酰胺基己酸、扑热息痛、萨罗芬、乙酰苯胺（退热冰）、乙酰基水杨酸（阿司匹林）、S- 腺苷基蛋氨酸、烯氯苯乙酸（马耳芬）、阿芬太尼、烯丙罗定、阿明洛芬、阿洛普令、阿法罗定、二（乙酰基水杨酸）铝、氨芬酸、氨基氯西诺嗪、3- 氨基 -4- 羟基丁酸、2- 氨基 -4- 甲基吡啶、甲胺丙胺安替吡林 (aminopropylon)、氨基比林、阿米西群、水杨酸铵、它吡昔康、呱氨托美丁、阿尼利定、安替比林、水杨酸安替比林、安曲非宁、阿扎丙宗、苄达酸、贝诺酯、苯噁洛芬、苄哌立隆、苄达明、苄基吗啡、柏莫洛芬、贝齐米特、α - 红没药醇、溴芬酸、对溴乙酰苯、5- 溴水杨酸乙酸盐、溴水杨醇、布西丁、布氯酸、布可隆、丁苯羟酸、布马地宗、丁丙诺啡、布他西丁、布替巴芬 (butibufen)、丁啡喃、乙酰基水杨酸钙、氨甲酰苯草、卡比芬、卡洛芬、卡沙兰、氯丁醇、氯西诺嗪、水杨酸胆碱、辛可芬、桂美辛、西拉马朵、环氯茚酸、氯美辛、氯尼他秦、氯尼辛、氯吡酸、丁香、可待因、可待因甲基溴、磷酸可待因、硫酸可待因、克罗丙胺、克罗乙胺、地索吗啡、右奥沙屈、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、双氯芬酸钠、二苯米唑、联苯吡胺、二氟尼柳、二氢可待因、二氢可待因酮烯醇乙酸盐、二氢吗啡、乙酰基水杨酸二羟基铝、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、丁酸二氧杂苯酯、地匹哌酮、diprocetyl、

安乃近、地他唑、屈唑昔康、依莫法宗、苯乙氨茴酸 (enfenamic acid)、依匹唑、依他佐辛、依特柳酯、乙水杨胺、依索庚嗪、依托沙秦、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托度酸、依托芬那酯、依托尼秦、丁香酚、联苯乙酸、芬布芬、芬克洛酸、芬度柳、非诺洛芬、芬太尼、芬替酸、非普地醇、非普拉宗、夫洛非宁、氟芬那酸、氟诺洛芬、氟苯乙砜、氟吡丁、氟丙喹宗、氟比洛芬、磷柳酸、龙胆酸、格拉非宁、葡美辛、水杨酸乙二醇酯、愈创蓝油烃、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异丁芬酸、布洛芬、异丁普生、水杨酸咪唑、吲哚美辛、吲哚洛芬、三苯唑酸、isoladol、异美沙酮、异尼辛、伊索克酸、伊索昔康、凯托米酮、酮洛芬、酮咯酸、对乳酰 -N- 酰乙氧基苯胺、lefetamine、左啡诺、洛芬太尼、氯诺昔康、洛索洛芬、乙酰基水杨酸赖氨酸、乙酰基水杨酸镁、甲氯芬那酸、甲芬那酸、哌替啶、美普他酚、美沙拉明、美他佐辛、美沙酮盐酸盐、左美丙嗪、甲嗪酸、甲氧夫啉、美托酮、莫非布宗、莫苯唑酸、吗拉宗、吗啡、盐酸吗啡、硫酸吗啡、水杨酸吗啡、麦罗非、萘丁美酮、纳布啡、水杨酸 1- 萘酯、萘普生、那碎因、奈福泮、尼可吗啡、尼芬那宗、尼氟酸、尼美舒利、5′ - 硝基 -2′ - 丙氧基 -N- 乙酰苯胺、去甲左啡诺、去甲美沙酮、去甲吗啡、诺匹哌酮、奥沙拉秦、阿片、奥沙西罗、奥沙美辛、奥沙普秦、羟考酮、羟吗啡酮、羟布宗、阿片全碱、瑞尼托林、帕沙米特、喷他佐辛、哌立索唑、非那西丁、苯吗庚酮、非那佐辛、非那吡啶盐酸盐、非诺可、苯哌利定、非诺吡酮、乙酰基水杨酸苯酯、保泰松、水杨酸苯酯、非尼拉朵、吡酮洛芬、匹米诺定、哌布宗、哌立酮、piprofen、吡拉唑酸、哌腈米特、吡罗昔康、普拉洛芬、丙谷美辛、普罗庚嗪、二甲哌替啶 (promedol)、丙帕他莫、丙吡兰、右丙氧芬、异丙安替比林、普罗喹宗、丙替嗪酸、雷米那宗、瑞芬太尼、甲硫利马唑、醋水杨胺、水杨甙、水杨酰胺、水杨酰胺邻乙酸、水杨基硫酸、双水杨酯、沙维林、西美曲特、水杨酸钠、舒芬太尼、柳氮磺吡啶、舒林酸、过氧化物歧化酶、舒洛芬、琥布宗、他尼氟酯、替尼达普、替诺昔康、特罗芬那酯、粉防己碱、噻唑啉布达宗、噻洛芬酸、噻拉米特、替利定、替诺立定、托芬那酸、托美丁、曲马朵、tropesin、维米醇、联苯丁酸、希莫洛芬、扎托洛芬和佐美酸（参阅 The Merck Index，第 12 版，治疗类别和生物活性索引，S. Budavari 编 (1996 年)，pp. Ther-2 ～ Ther-3 和 Ther-12（止痛剂（牙科）、止痛剂（麻醉科）、止痛剂（非麻醉科）、抗炎剂（非甾族））。

[0120] 特别好的组合治疗包含本发明组合物与一种类阿片化合物一起使用，尤其更好的是该类阿片化合物是可待因、麦啶、吗啡或其衍生物。

[0121] 本发明的雪列柯西组合物也可以与第二种选择性 COX-2 抑制药例如 Valdecoxib、refecoxib 等组合给药。

[0122] 要与雪列柯西组合给药的化合物可以独立于雪列柯西单独配制，也可以与雪列柯西一起共同配制成本发明组合物。在雪列柯西与第二种药剂例如类阿片药剂一起配制的情况下，第二种药剂可以配制成立即释放形式、快速起效形式、持久释放形式或双释放形式。

[0123] 实施例

[0124] 以下实施例说明本发明的各个方面，但不要理解成限制。

[0125] 实施例 1

[0126] 用以下喷雾干燥工艺，制备一种雪列柯西药物物质 C1 和雪列柯西 - 聚合物复合物 C3 和 C4。把结晶形式的雪列柯西（一种先有技术雪列柯西药物物质 C2）添加到一种溶剂中，在 70 ～ 75℃的温度搅拌，制备有表 1 中所示组成的溶液 S1、S3 和 S4。溶液 S1 和 S4 是用 95％乙醇制备的，而溶液 S3 是用 70％异丙醇制备的

[0127] 表 1 溶液 S1、S3 和 S4 的组成 (mg/ml)

[0128]

| 成分 | S1 | S3 | S4 |
|---|---|---|---|
| Celecoxib | 30 | 100 | 30 |
| HPMC | - | 50 | - |
| 聚烯吡酮 | - | - | 15 |

[0129] 溶液 S1、S3 和 S4 每一种都用 Yamato GB-21 喷雾干燥机、在下列条件下、在室温单独喷雾干燥 :(a) 液体流量率为 10ml/ 分钟 ;(b) 入口空气温度为 115℃ ;(c) 出口空气温度为 75℃;和 (d) 干燥气流为 3.75TMF。粉末 C3 和 C4 是本发明的雪列柯西 - 聚合物复合物，每种都包含 67％雪列柯西和 33％聚合物。

[0130] 实施例 2

[0131] 通过以下熔融 / 骤冷冷却工艺，制备一种雪列柯西药物物质 C10。

[0132] 称取大约 5g 结晶雪列柯西 ( 先有技术雪列柯西药物物质 C2) 置于一个金属箔浅盘中，在 180℃的烘箱中放置 5 分钟，使雪列柯西熔融。然后，把盛放熔融雪列柯西的金属箔浅盘漂浮在液氮上使其骤冷，导致形成本发明的雪列柯西药物物质 C10。这种药物物质可以用研钵和研杵缓缓研磨，产生一种雪列柯西药物物质粉末。

[0133] 实施例 3

[0134] 用粉末 X- 射线衍射 (PXRD) 分析，通过与结晶性雪列柯西药物物质 C2 比较，确定实施例 1 中制备的雪列柯西药物物质 C1 和雪列柯西 - 聚合物复合物 C3 与 C4 的结晶性与无定形雪列柯西相对含量。利用在 Scintag DMS/NT 软件下运行的 Scintag 高级衍射系统采集数据。此系统采用一种珀尔帖冷却固态检测器和一个保持在 45kV 与 40mA 的铜 X- 射线源以提供 1.5406 Å的 CuK $\alpha_1$ 发射。射线束孔利用分别为 2 和 4mm 的管发散和抗散射狭缝来控制，同时把检测器抗散射和接收狭缝分别设定在 0.5 和 0.3mm。利用 0.03° / 点的扫描步和第二扫描步 / 点积分时间，采集 2° ～ 35° (2θ) 的数据。样品是用 Scintag 圆顶负荷不锈钢样品杯制备的，装配 12mm 直径铝插入物以容纳小样品体积。

[0135] PXRD 分析的结果以带形式显示在图 1 ～ 3 中。带上较大尖峰的出现指出结晶性，而压缩峰则是无定形材料的指示。

[0136] 图 1 显示从乙醇溶液单独 ( 无聚合物 ) 喷雾干燥的雪列柯西 (C1) 产生的强结晶信号类似于结晶性雪列柯西对照样 (C2) 的信号。如果雪列柯西药物物质 C1 中有无定形成分，则它是一个微不足道的成分。

[0137] 图 2 显示，当雪列柯西与 HPMC(2 ： 1 重量比 ) 一起喷雾干燥时，所得到雪列柯西 - 聚合物复合物 C3 最初 ( 在时间 T1) 是非结晶性的，即这种复合物中的雪列柯西实质上是纯相无定形雪列柯西。当对一种在 40℃和 75％相对湿度贮存 2 周 ( 在时间 T2) 的样品进行分析时，如同结晶峰的存在所指出的，有某种结晶作用发生。

[0138] 图 3 显示，当雪列柯西与聚乙烯基吡咯烷酮 (povidone)(2 ： 1 重量比 ) 一起喷雾干燥时，所得到的雪列柯西 - 聚合物复合物 C4 最初 ( 在时间 T1) 是非结晶的，本复合物中

雪列柯西实质上是纯相无定形雪列柯西。当对一个在 40℃和 75％相对湿度贮存 2 周（在时间 T2）的样品进行分析时，如同结晶峰不存在所指出的，基本上无结晶作用发生。

[0139] 实施例 4

[0140] 用差示扫描量热法 (DSC) 确定实施例 1 中制备的雪列柯西药物物质 C1 和雪列柯西－聚合物复合物 C3 和 C4 的结晶性与无定形雪列柯西相对含量。DSC 是用一台 TA Instruments DSC2920 差示扫描量热仪执行的，参数设定如下：(a) 温度范围为 50 ～ 200℃；(b) 加热速度为 2℃ / 分钟，调幅每 30 秒 ±0.5℃；(c) 样品量 3mg；(d) 气密性密封铝盘。

[0141] 图 4 ～ 6 显示实施例 1 的喷雾干燥粉末的 DSC 差示热分析图。

[0142] 图 4 显示雪列柯西药物产品 C 1 的差示热分析图，显示在 159.4℃（开始）、面积为 96.42J/g 的大熔融吸热。任何其它过渡都不明显。吸热的量级表明 C1 的实质性部分是结晶的。该样品中存在的任何无定形雪列柯西都不能用这种技术检出。

[0143] 图 5 显示雪列柯西－聚合物复合物 C3（雪列柯西： HPMC 比为 2 ： 1）的差示热分析图。此材料显示表观玻璃化在 122.9℃（开始），随后在 150.1℃有一个面积为 4.379J/g 的小熔融吸热。该吸热指出 C3 中的雪列柯西大多数是无定形的，但有少量结晶性雪列柯西存在。

[0144] 图 6 显示雪列柯西－聚合物复合物 C4（雪列柯西：聚乙烯基吡咯烷酮比为 2 ： 1）的差示热分析图。此材料显示表观玻璃化在 111.4℃（开始）。任何其它过渡都不明显，表明该材料实质上是纯相无定形雪列柯西。

[0145] 实施例 5

[0146] 也使用 DSC 来确定实施例 2 中制备的雪列柯西药物物质 C10 的结晶与无定形成分相对含量。DSC 是用 TA Instruments MDSC 差示扫描量热仪以 5℃ / 分钟的扫描速度执行的。

[0147] 在约 54℃观察到第一个显著热事件，代表无定形雪列柯西的玻璃化温度指示。在 100 ～ 105℃观察到的放热峰是与一个结晶事件一致的，代表无定形雪列柯西向结晶状态的转化。如同吸热峰的存在所示，所得到的结晶性雪列柯西在约 165℃熔融。

[0148] 实施例 6

[0149] 有表 2 中所示组成的片剂是从雪列柯西－聚合物复合物 C4 按以下程序制备的。复合物 C4、硫酸月桂酯钠和泡腾剂（柠檬酸和碳酸氢钠）在 McCrone 磨机中混合、研磨 10 分钟，形成一种粉末混合物。该粉末混合物与乳糖、微晶纤维素和淀粉甘醇酸钠一起用研钵与研杵研磨，形成一种研磨的粉末混合物。然后，该研磨的粉末混合物用一台 Carver 压机压缩形成形剂，这是本发明医药组合物的说明性实例。

[0150] 表 2 从雪列柯西－聚合物复合物 C4 制备的片剂组成

[0151]

| 成分 | 数量 / 片 (mg) |
|---|---|
| 复合物 C4 | 300 |
| 硫酸月桂酯钠 | 3 |

| | |
|---|---|
| 柠檬酸 | 15.9 |
| 碳酸氢钠 | 25.2 |
| 乳糖 | 50 |
| 微晶纤维素 | 57 |
| 淀粉甘醇酸钠 | 48 |
| 合计 | 499 |

[0152] 实施例 7

[0153] 如实施例 6 中所述那样制备的片剂与结晶性雪列柯西胶囊剂在狗的活体内生物利用率试验中的比较。在一种交换设计中，6 只比哥猎狗每只都得到 200mg 剂量呈实施例 6 片剂组合物形式的雪列柯西，然后在一个冲洗期之后，这些狗每只都得到 200mg 剂量呈市售 Celebrex® 200mg 胶囊剂形式的雪列柯西，该胶囊剂含有完全呈结晶形式的雪列柯西。在给药前和给药后 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、5、8 和 24 小时采集血浆。用液体色谱法 / 质谱法测定血浆中雪列柯西的浓度。按照技术上的标准程序，从这些数据计算 $C_{max}$、$T_{max}$ 和 AUC（曲线下面积，总生物利用率的一种量度）。表 3 中列出所有狗的平均结果。

[0154] 从无定形雪列柯西制备的实施例 6 片剂，与从结晶性雪列柯西配制的胶囊剂相比，显示出显著较大的 $C_{max}$（最大血浆浓度）、大致相同的 $T_{max}$，和显著较大的 AUC。作为相对起效时间的一种量度，本发明片剂达到与结晶性雪列柯西胶囊剂的 $C_{max}$ 相等的血浆浓度所需要的时间只是 0.5 小时，相比之下（结晶性雪列柯西胶囊剂的 $T_{max}$）为 1.2 小时。

[0155] 表 3 实施例 6 的无定形雪列柯西片剂与结晶性

[0156] 雪列柯西胶囊剂的生物利用率比较

[0157]

| | 无定形片剂 | 结晶性胶囊剂 |
|---|---|---|
| $T_{max}$(h) | 1.4 | 1.2 |
| $C_{max}$(ng/ml) | 2130 | 1011 |
| AUC(ng/ml*h) | 17900 | 8470 |
| 相对起效时间 (h) | 0.5 | - |

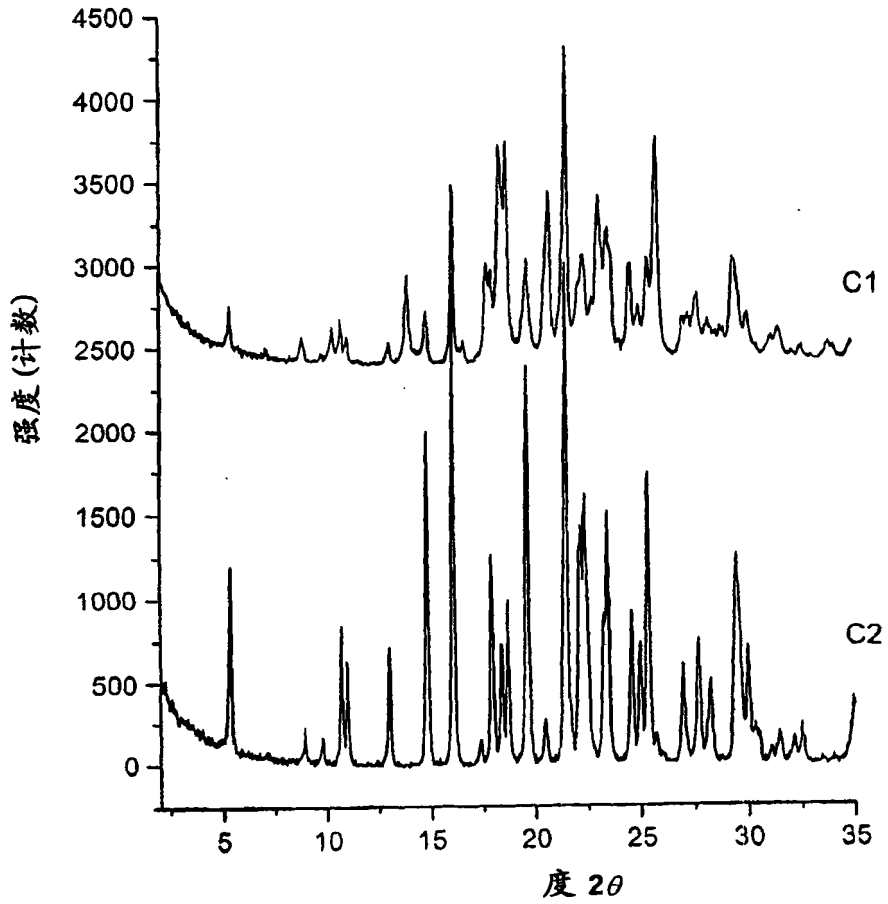

4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
强度(计数)
C1
C2
5
10
15
20
25
30
35
度 2θ

图 1

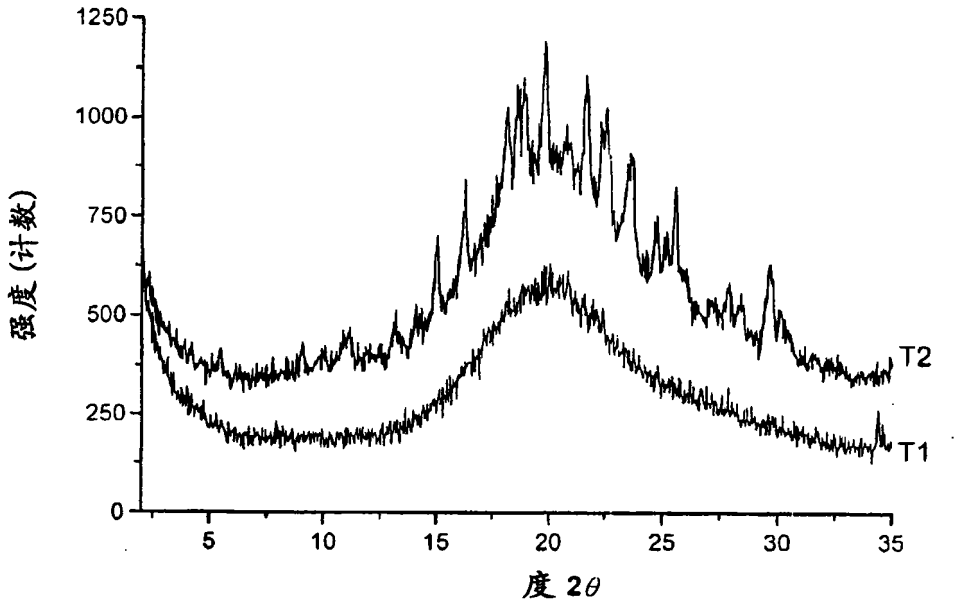

1250
1000
750
500
250
0
强度(计数)
5
10
15
20
25
30
35
度 2θ
T2
T1

图 2

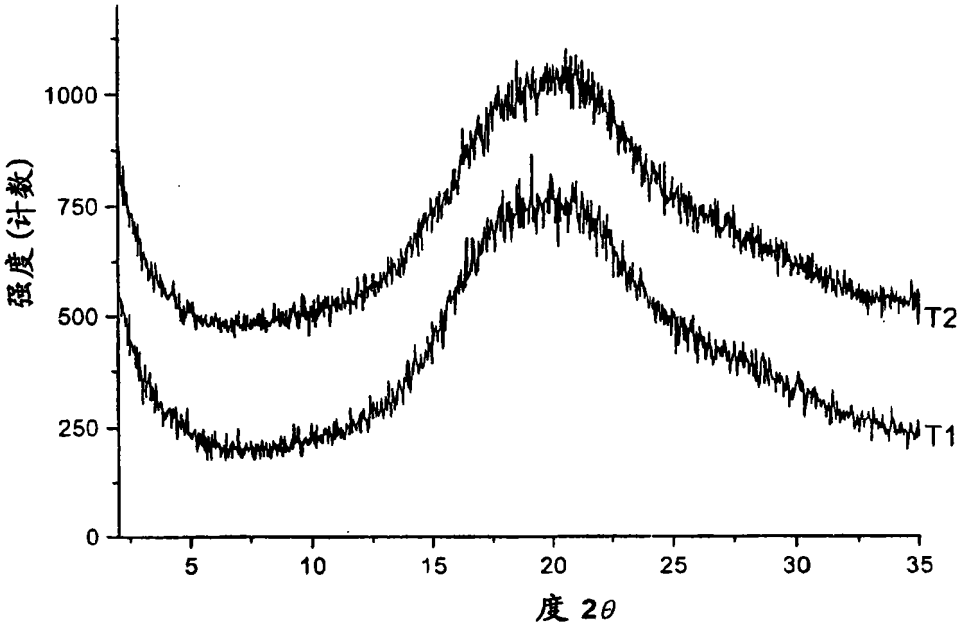

1000
750
500
250
0
强度(计数)
5
10
15
20
25
30
35
度 2θ
T2
T1

图 3

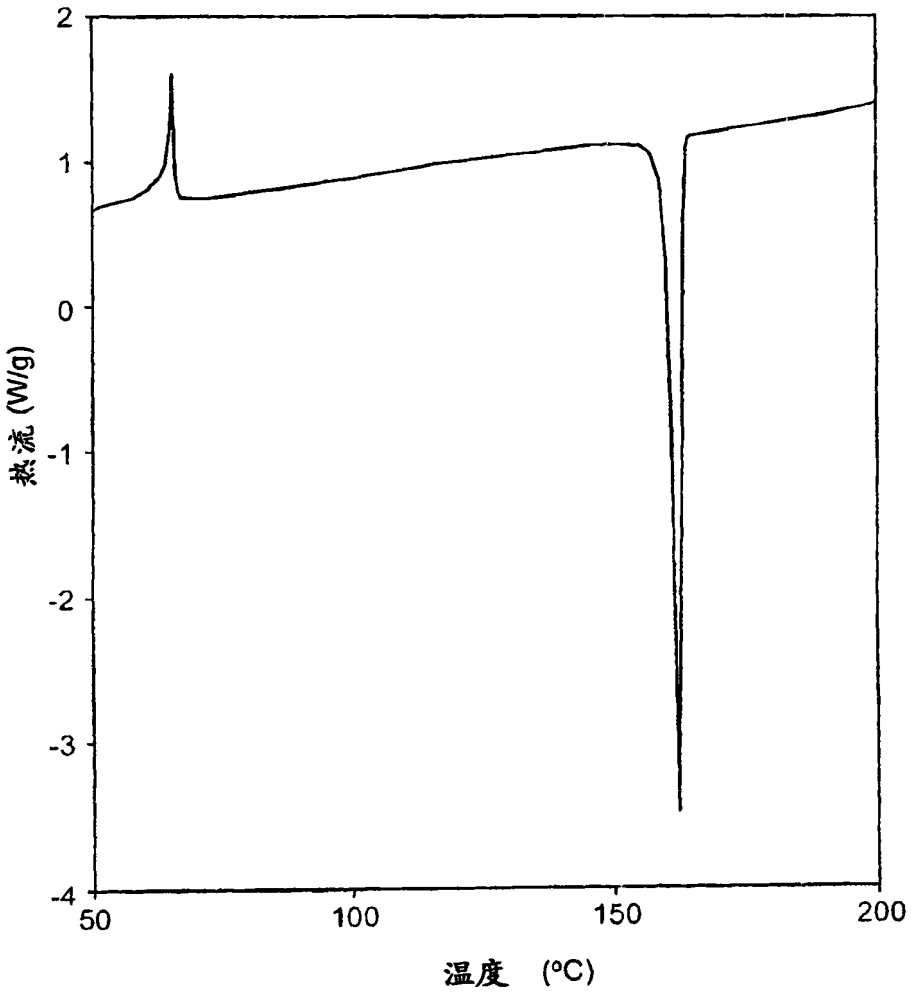



图 4

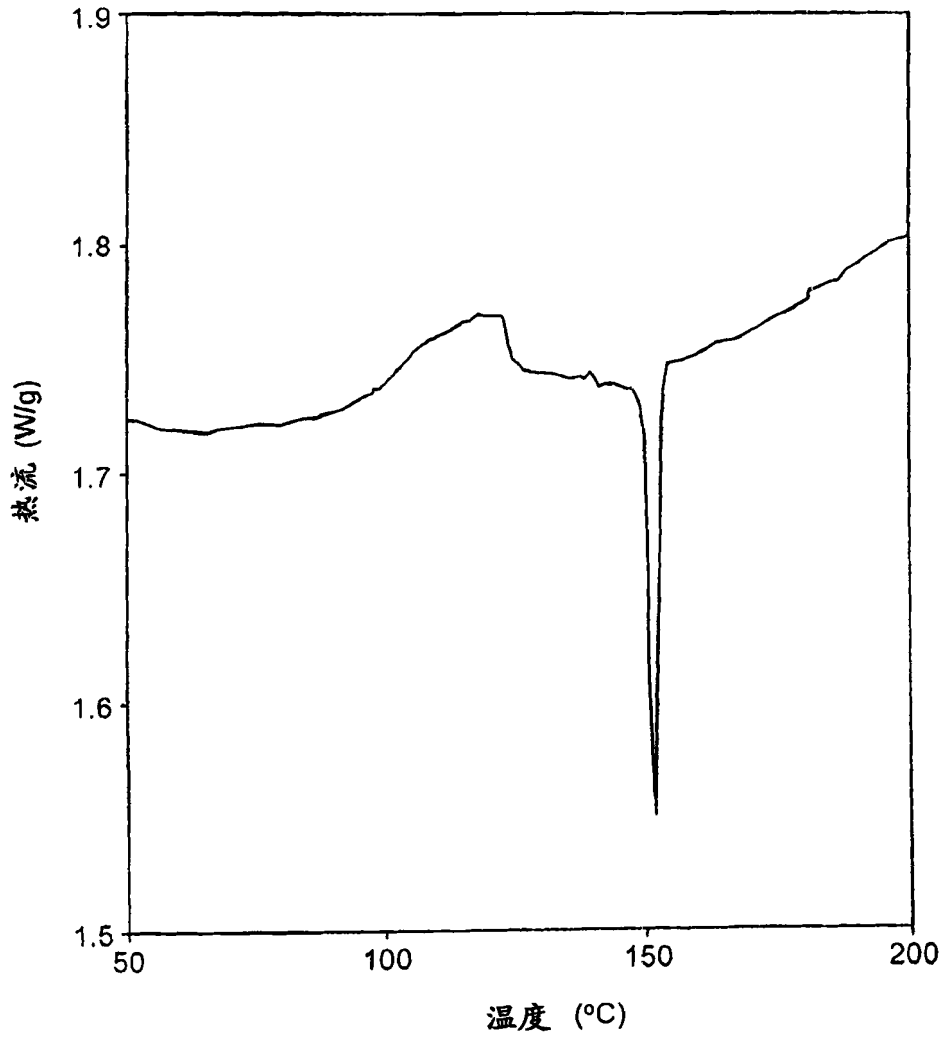



图 5

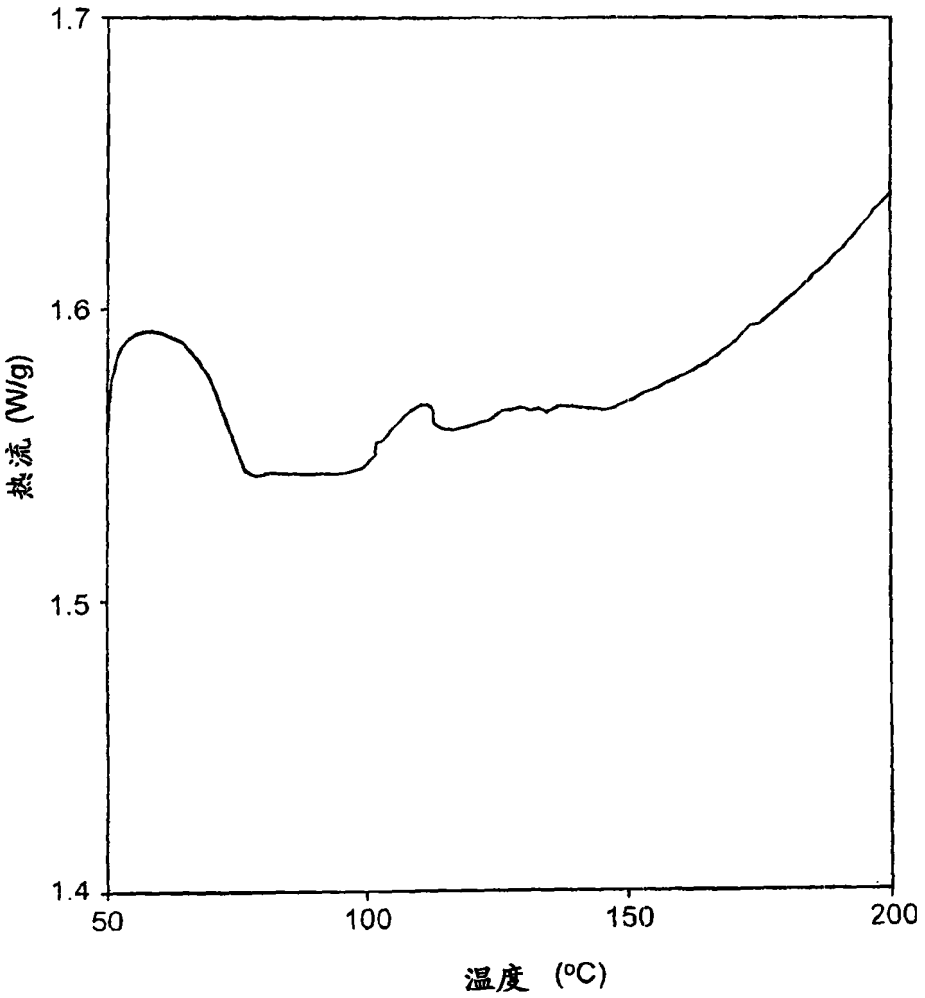



图 6