

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/42

A61K 9/20

A61K 31/415

A61K 9/50

A61P 29/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 00818847.5

[45] 授权公告日 2005 年 12 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1230167C

[22] 申请日 2000.12.20 [21] 申请号 00818847.5

[30] 优先权

[32] 1999.12.22 [33] US [31] 60/171,738

[32] 2000.2.10 [33] US [31] 60/181,604

[32] 2000.5.5 [33] US [31] 60/202,270

[86] 国际申请 PCT/US2000/034754 2000.12.20

[87] 国际公布 WO2001/045706 英 2001.6.28

[85] 进入国家阶段日期 2002.8.6

[71] 专利权人 法马西亚公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 S·德赛 S·纳德卡尼

R·J·瓦尔德

G·A·德布林卡特

审查员 李 钢

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

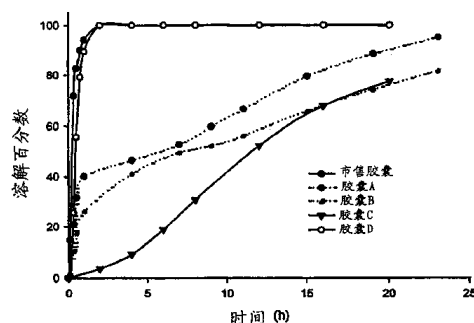
代理人 张元忠 杨九昌

权利要求书 3 页 说明书 48 页 附图 1 页

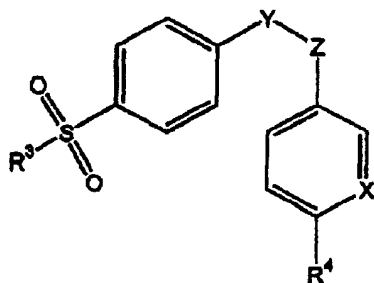
[54] 发明名称 环加氧酶-2 抑制剂的二元释放组合物

[57] 摘要

本发明提供含有一个或多个可口服给药剂量单元的药物组合物,其各自在瞬时释放部分和控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放部分中含有低水溶性的选择性环加氧酶-2 抑制药物,例如西利考昔。所述的组合物适用于环加氧酶-2 介导的病症和疾病的治疗或预防。



1. 一种药物组合物，含有一种或多种可口服给药的剂量单元，各自含有 10mg - 400mg 的低水溶性的选择性环加氧酶-2 抑制药物的第一部分，所述的第一部分是存在于药学可接受溶剂中的溶液和/或以 D_{50} 5 粒度小于 $5\mu\text{m}$ 的瞬时释放固体粒子存在；和 10mg - 400 mg 的该药物的第二部分，所述的第二部分是 D_{50} 粒度大于 $25\mu\text{m}$ 的固体粒子和/或以控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放粒子存在；其中药物的所述第一部分和所述第二部分是 10:1 - 1:10 的重量比存在，其中所述的溶剂含有聚乙二醇，和所述的选择性环加氧酶-2 抑制药物是下式的化合物



- 其中 R^3 是甲基或氨基， R^4 是氢或 C_{1-4} 烷基或烷氧基，X 是 N 或 CR^5 ，其中 R^5 是氢或卤素，并且 Y 和 Z 独立地是五-至六-员环的相邻原子限定的碳或氮原子，其未被取代或在一个或多个位置上被氧、卤素、甲基或卤代甲基取代。

2. 权利要求 1 的组合物，其中该五-至六-员环选自在不超过一个位置上取代的环戊烯酮、呋喃酮、甲基吡唑、异噁唑和吡啶环。

3. 权利要求 1 的组合物，其中所述的选择性环加氧酶-2 抑制药物选自西利考昔、德拉考昔、伐德考昔、罗非考昔、5-氯-3-(4-甲基磺酰基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶、2-(3,5-二氯苯基)-3-[4-(甲基磺酰基)苯基]-2-环戊烯-1-酮和 (S)-6,8-二氯-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-甲酸。

4. 权利要求 1 的组合物，其中所述的选择性环加氧酶 2 抑制药物是西利考昔。

5. 权利要求 1 的组合物，其中所述的药物的第一部分是存在于药

学可接受溶剂中的溶液。

6. 权利要求 5 的组合物, 其中含有所述药物的第二部分的粒子是在含有该药物的第一部分的基体溶液中的稳定混悬液中。

7. 权利要求 6 的组合物, 其是单位剂量的软胶囊的形式。

5 8. 权利要求 1 的组合物, 其中该药物的所述第一部分是以 D_{50} 粒度小于 $5\ \mu\text{m}$ 的瞬时释放固体粒子存在。

9. 权利要求 8 的组合物, 其是单位剂量硬胶囊的形式。

10. 权利要求 9 的组合物, 其中该药物的所述第一部分和所述的第二部分是以分开的颗粒或珠球存在于胶囊内。

10 11. 权利要求 10 的组合物, 其中药物的所述第二部分是以多种具有控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放性质的包衣珠球存在。

12. 权利要求 11 的组合物, 其中所述珠球各自具有含一种或多种药物可接受释放延长聚合物的缓释包衣。

15 13. 权利要求 12 的组合物, 其中药物的所述第一部分是以多种大小与含有药物的第二部分的珠球相似的珠球存在, 但没有包衣或具有不是控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放包衣的包衣。

20 14. 权利要求 12 的组合物, 其中所述的释放延长聚合物选自乙基纤维素以及丙烯酸、甲基丙烯酸及其酯的聚合物和共聚物。

15. 权利要求 9 的组合物, 其中药物的所述第一部分和所述第二部分一起存在于珠球内, 各个独立珠球具有二元释放特性。

16. 权利要求 15 的组合物, 其中各个珠球具有含药物的第二部分的缓释内层和含药物的所述第一部分的瞬时释放外层。

25 17. 权利要求 8 的组合物, 其是单位剂量片剂的形式。

18. 权利要求 17 的组合物, 其中药物的所述第一部分和所述第二部分是分开的层存在于片剂中。

30 19. 权利要求 18 的组合物, 其中药物的所述第二部分是以具有控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放特性的粒子存在。

20. 权利要求 19 的组合物, 其中药物的所述第二部分分布在含羟丙基甲基纤维素的缓释骨架中, 所述羟丙基甲基纤维素当以 2% 存在于

水中时粘度为 100 - 8000 cP。

21. 一种含有一个或多个可口服给药剂量单元的药物组合物，各自含有瞬时释放形式的含量为 10mg - 400mg 的西利考昔的第一部分，
5 和控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放形式的含量为 10mg - 400mg 的西利考昔的第二部分，其中所述第一部分和所述第二部分的重量比为 10:1 至 1:10，和所述组合物在一次给对象口服施用 1 - 4 个剂量单元后，产生 (a) C_{max} 大于 100 ng/ml，(b) 给药后 30 分钟内血清浓度至少 50ng/ml，和 (c) $T_{1/2}$ 超过 9 小时。

22. 权利要求 1 的组合物在制备用于治疗选择性环加氧酶-2 介导的疾病的药物中的用途。
10

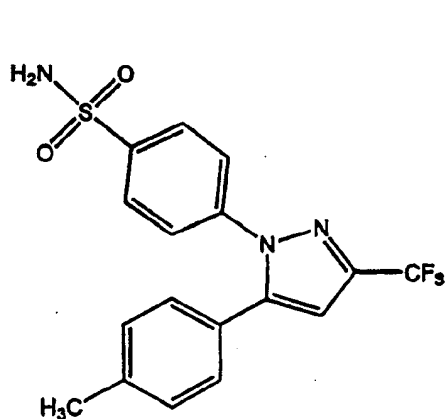
环加氧酶-2 抑制剂的二元释放组合物

发明领域

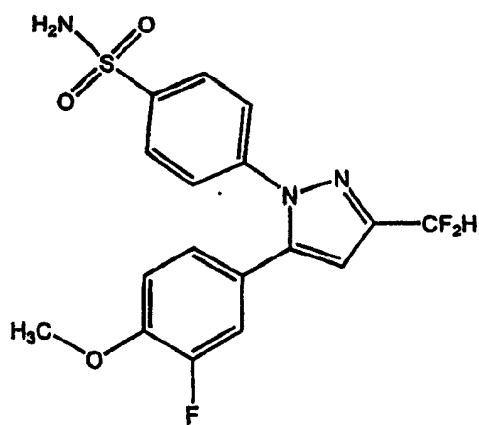
- 5 本发明涉及含有选择性环加氧酶-2 (COX-2) 抑制药物作为活性成分的可口服给药的药物组合物, 这些组合物的制备方法, 包括经口服给对象施用所述组合物的 COX-2 介导性疾病的治疗方法, 和所述组合物在药物制备中的应用。

发明背景

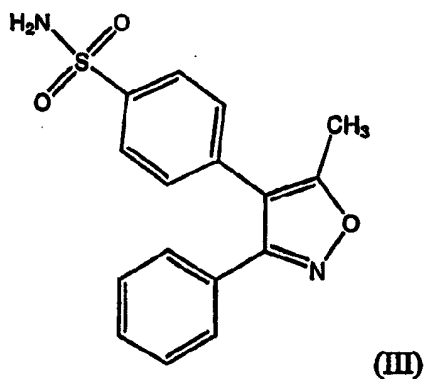
- 10 迄今已经报导了许多化合物具有治疗和/或预防上有效的选择性 COX-2 抑制作用, 并且在特定的 COX-2 介导性疾病或此类一般性疾病中的预防中具有实用性。在这些化合物中 Talley 等在美国专利 5,760,068 中报导了大量的被取代吡唑基苯磺酰胺类化合物, 包括例如化合物 4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺, 在此称作西利考昔(celecoxib) (I), 和化合物 4-[5-(3-氟-4-甲
- 15 氧基苯基)-3-二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺, 在此称作德拉考昔(deracoxib) (II)。



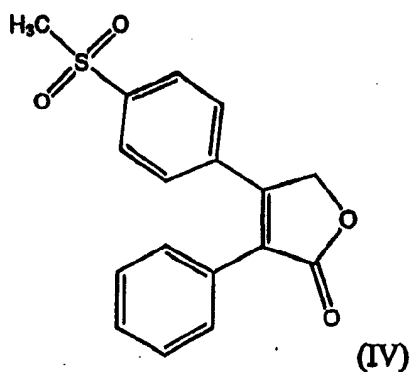
(I)



Talley 等在美国专利 5,633,272 中报导的具有治疗和/或预防上有效的选择性 COX-2 抑制作用的其他化合物是被取代的异噁唑基苯磺酰胺类化合物, 包括化合物 4-[5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰胺, 在此也称作伐德考昔(valdecoxib) (III)。

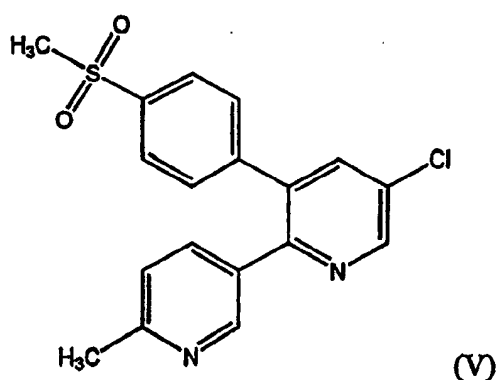


Ducharme 等在美国专利 5,474,995 中报导的另外的具有在治疗和/或预防上有效的选择性 COX-2 抑制作用的化合物是被取代的(甲基磺酰基)苯基咪唑酮类化合物, 包括化合物 3-苯基-4-[4-(甲基磺酰基)苯基]-5H-咪唑-2-酮, 在此称作罗非考昔(rofecoxib) (IV).



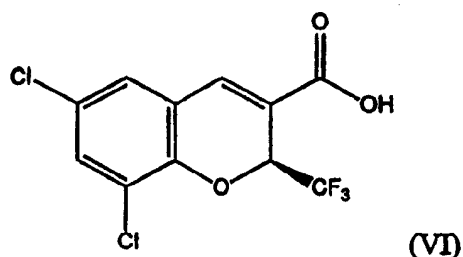
Belley 等在美国专利号 5,981,576 中公开的另一系列的(甲基磺酰基)苯基咪唑酮类化合物据称用作选择性 COX-2 抑制药物, 包括 3-(1-环丙基甲氧基)-5,5-二甲基-4-[4-(甲基磺酰基)苯基]-5H-咪唑-2-酮和 3-(1-环丙基乙氧基)-5,5-二甲基-4-[4-(甲基磺酰基)苯基]-5H-咪唑-2-酮.

Dube 等在美国专利号 5,861,419 中公开的被取代的吡啶类化合物据称可以用作选择性 COX-2 抑制药物, 包括例如化合物 5-氯-3-(4-甲基磺酰基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶(V).



欧洲专利申请号 0 863 134 公开化合物 2-(3,5-二氯苯基)-3-[4-(甲基磺酰基)苯基]-2-环戊烯-1-酮据称用作选择性 COX-2 抑制药物。

美国专利号 6,034,256 公开的一组苯并吡喃类化合物据称用作选择性 COX-2 抑制药物,包括化合物(S)-6,8-二氯-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-甲酸(VI)。



许多选择性 COX-2 抑制药物,包括西利考昔、德拉考昔、伐德考昔和罗非考昔在内,是疏水性的并且在水中具有低溶解度。在配制此类用于口服给药的药物中这成为实际困难。特别是当希望或需要治疗作用的早期启动时。

举例说,用于给对象有效口服给药的西利考昔的制剂由于西利考昔的独特物理和化学性质而复杂化,特别是其低溶解度和与其结晶结构有关的因素,包括粘结性、低堆密度和低压缩性。

西利考昔在含水介质中非常不溶。当口服给药时,例如以胶囊形式口服给药时,未配制的西利考昔不易溶解和分散以便胃肠道中快速吸收。此外,未配制的西利考昔,其具有易于形成粘性长针型的结晶

形态，通常在制片冲模中在压缩时熔融为整体物质。当与其他物质混合时，西利考昔结晶趋于与其他物质分开且在组合物的混合过程中附聚在一起得到不均匀的混合组合物，其中含有不希望的西利考昔的大聚集体。所以，难以制备具有理想混合均匀性的含西利考昔的药物组合物。此外，在西利考昔组合物的制备过程中会遇到由于例如西利考昔的低堆密度所产生的操作问题。所以，需要解决许多与制备含西利考昔的组合物和剂型，特别是口服给药剂量单元有关的问题。

通常，存在对低水溶性的选择性 COX-2 抑制药物的口服给药制剂的需求，所述的制剂相对于未配制药物或该药物的其他组合物来说具有一个或多个下列特征：

- (1) 提高溶解性；
- (2) 缩短崩解时间；
- (3) 较短的溶解时间；
- (4) 降低片剂易碎性；
- (5) 增高片剂硬度；
- (6) 提高可湿性；
- (7) 改进压缩性；
- (8) 提高液体和颗粒固体组合物的流动性质；
- (9) 改进最终组合物的物理稳定性；
- (10) 减小片剂或胶囊大小；
- (11) 提高混合均匀性；
- (12) 提高剂量均匀性；
- (13) 加强对包封和/或制片过程中重量变化的控制；
- (14) 提高湿法制粒的组合物颗粒密度；
- (15) 降低湿法制粒的需水量；
- (16) 减少湿法制粒时间；和
- (17) 减少湿法制粒混合物的干燥时间。

更加具体地，特别需要低水溶性的选择性 COX-2 抑制药物如西利考昔的经口服给药制剂，此类制剂与未配制药物或该药物的已知制剂相比同时提供治疗作用的快速起效和较长的治疗作用持续时间。由于治疗作用的快速起效与药代动力学参数如药物的最大血清浓度 (C_{max}) 和口服给药后达到该最大血清浓度的短时间 (T_{max}) 有关，尤其需要提供

比未配制药剂或该药物的已知制剂更高的 C_{max} 和/或更早的 T_{max} 的该药物的可口服给药制剂。同时，由于治疗作用的长持续时间与药代动力学参数，如药物在达到 C_{max} 后的血清浓度的长半寿期，也称作终半寿期 ($T_{1/2}$) 有关，尤其需要提供比未配制药剂或该药物的已知制剂更长 $T_{1/2}$ 的该药物的可口服给药制剂。满足对较高 C_{max} 和/或较早 T_{max} 两者要求和较高 $T_{1/2}$ 的要求的单一组合物可以大大提高选择性 COX-2 抑制药物在多种情况中的治疗利用性。

如下所述，用选择性 COX-2 抑制药物的治疗是指或潜在地指非常广泛的 COX-2 介导的病症和疾病。这有益于提供具有与治疗作用的快速起效和长持续时间相一致的药代动力学的制剂，尤其是对希望疼痛或其他症状尽快减轻和希望或适宜每天给药 1 次的疾病的治疗。

选择性 COX-2 抑制药物包括在水中溶解度低的西利考昔，其一般被配制成固体颗粒形式。该药物的单一或初级粒子可以分散在液体介质中，成为混悬剂；或者可以聚集形成二级粒子或颗粒，其可以包封得到胶囊剂型；或压缩或模制得到片剂剂型。

许多方法业已公知且在所属领域中用来制备药物制剂，这种制剂具有介于预定范围内的初级粒子大小，或具有所需平均粒度；或具有特征在于参数如 D_{90} 的粒度分布， D_{90} 在此定义为直径的线性量度，其值是使制剂中 90% (体积) 粒子的粒子最长尺寸小于该直径。出于实践的目的，一般适宜 D_{90} 基于 90% 重量而不是体积。

为了与现有出版物一致，本文的术语“微粒”和“毫微颗粒”是如 Courteille 等在美国专利号 5,384,124 中的定义，是指分别具有 $1\mu\text{m}$ - $2000\mu\text{m}$ 的直径，和小于 $1\mu\text{m}$ (1000 nm) 的直径的粒子。微粒和毫微颗粒的制备，按照美国专利号 5,384,124 所述，“主要用来延迟活性成分的溶解作用”。然而，Liversidge 等在美国专利号 5,145,684 中公开称毫微颗粒组合物提供药物的“意想不到的高生物利用度”，特别是在液体介质如水中具有低溶解度的药物。国际专利公开号 WO 93/25190 提供了大鼠研究中的药代动力学，表明毫微颗粒 (平均粒度 $240\text{--}300\text{nm}$) 的口服给药比萘普生分散体微粒 (平均粒度 $20\text{--}30\mu\text{m}$) 的口服给药具有更加高的表观吸收率。

迄今考虑用来将难溶于水的药物制备为毫微颗粒的方法公开在下面的专利和出版物中，其各自分别在此引入作为参考。

- Violanto & Fischer 的美国专利号 4,826,689 .
上面引用的美国专利号 5,145,684.
Na & Rajagopalan 的美国专利号 5,298,262.
Liversidge 等的美国专利号 5,302,401
5 Na & Rajagopalan 的美国专利号 5,336,507
Illig & Sarpotdar 的美国专利号 5,340,564
Na & Rajagopalan 的美国专利号 5,346,702
Hollister 等的美国专利号 5,352,459
Lovrecich 的美国专利号 5,354,560
10 上面引用的美国专利号 5,384,124
June 的美国专利号 5,429,824
Ruddy 等的美国专利号 5,503,723
Bosch 等的美国专利号 5,510,118
Bruno 等的美国专利号 5,518,187
15 Eickhoff 等的美国专利号 5,518,738
De Castro 的美国专利号 5,534,270
Canal 等的美国专利号 5,536,508
Liversidge 等的美国专利号 5,552,160
Eickhoff 等的美国专利号 5,560,931
20 Bagchi 等的美国专利号 5,560,932
Wong 等的美国专利号 5,565,188
Wong 等的美国专利号 5,569,448
Eickhoff 等的美国专利号 5,571,536
Desieno & Stetsko 的美国专利号 5,573,783
25 Ruddy 等的美国专利号 5,580,579
Ruddy 等的美国专利号 5,585,108
Wong 的美国专利号 5,587,143
Franson 等的美国专利号 5,591,456
Wong 的美国专利号 5,622,938
30 Bagchi 等的美国专利号 5,662,883
Bagchi 等的美国专利号 5,665,331
Ruddy 等的美国专利号 5,718,919

Wiedmann 等的美国专利号 5,747,001

上面引用的国际专利公开号 WO 93/25190

国际专利公开号 WO 96/24336

国际专利公开号 WO 97/14407

5 国际专利公开号 WO 98/35666

国际专利公开号 WO 99/65469

国际专利公开号 WO 00/18374

国际专利公开号 WO 00/27369

国际专利公开号 WO 00/30615

10 另外，低水溶性的药物有时被配制在药学可接受溶剂如聚乙二醇中成为溶液。

溶液制剂通常允许被溶解药物迅速吸收，在某些情况中治疗作用甚至比可能的毫微颗粒制剂起效更快。

15 毫微颗粒和/或微粒的溶液和混悬液可以配制为液体剂型，在给药时例如使用杯子来测量所需剂量。另外，溶液和混悬液可以配制为可流动液体或配制为单位剂量成品的凝胶，例如小药囊或软胶囊。打开小药囊并且只将内含物经口服给予对象；软胶囊是一种更加常规的剂型，作为整个胶囊经口服给药。通常软胶囊壁主要由明胶组成，并且术语"软凝胶"和"凝胶帽"有时用来描述这些制剂。

20 抗炎、解热和镇痛药物，例如非甾类抗炎药物(NSAIDs)和阿片类物质常常无法配制成口服给药的速释溶液、凝胶或软胶囊。然而，制备此类制剂的方法示例公开于下面的专利和出版物中，其各自分别在此引入作为参考。

Platt 的美国专利号 5,859,060

25 欧洲专利申请号. 0 945 131.

日本待决专利公开号 03/106815

30 通过所属领域已知的不同的控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放技术来延长口服给药药物的半寿期。通常这些技术包括将药物配制在聚合物骨架中，药物从其中逐渐释放，或利用屏障层的方式保护药物不会瞬时释放，该屏障层在胃肠道中随时间降解。屏障层的实例包括脂质体、毫微胶囊、微胶囊并在颗粒、珠或片剂上包衣。剂型可以是液体(例如，混悬液)或单位剂量物品(例如，

片剂、胶囊、软胶囊)。

迄今考虑用来制备阿片类物质、NSAIDs 和其他镇痛、解热和抗炎药物的控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放制剂的方法示例公开在下面的专利和出版物中，其各自分别在此引

5 入作为参考。

Jeffries 的美国专利号 3,362,880

Dunn & Lampard 的美国专利号 4,308,251

Alam & Eichel 的美国专利号 4,316,884

Hsias & Kent 的美国专利号 4,571,333

10 Hanna & Vadino 美国专利号 4,601,894

Popescu 等的美国专利号 4,708,861

Rotman 的美国专利号 4,749,575

Wong 等的美国专利号 4,765,989

Kashdan 的美国专利号 4,795,641

15 Hsias & Kent 的美国专利号 4,803,079

Ayer & Wong 的美国专利号 4,847,093

Heafield 等的美国专利号 4,867,985

Theeuwes 等的美国专利号 4,892,778

Sparks & Geoghegan 的美国专利号 4,940,588

20 Stead & Nabahi 的美国专利号 4,975,284

Chavkin & Mackles 的美国专利号 4,980,175

Barry 等美国专利号 5,055,306

Wong 等的美国专利号 5,082,668

Mazer 等的美国专利号 5,160,742

25 Jao 等的美国专利号 5,160,744

Jao 等的美国专利号 5,190,765

Oshlack 等的美国专利号 5,273,760

Chang 的美国专利号 5,275,820

Valentine & Valentine 的美国专利号 5,292,534

30 Santus & Golzi 的美国专利号 5,296,236

Pankhania 等的美国专利号 5,415,871

Valentine & Valentine 的美国专利号 5,427,799

- Rencheretal 的美国专利号 5,451,409
Baichwal 的美国专利号 5,455,046
Roche 的美国专利号 5,460,825
Baichwal 的美国专利号 5,472,711
5 Oshlack 等的美国专利号 5,472,712
Mendell 的美国专利号 5,478,574
Fuisz 的美国专利号 5,518,730
Modi 的美国专利号 5,523,095
Santus 等的美国专利号 5,527,545
10 Wilson 等的美国专利号 5,536,505
Santus 等的美国专利号 5,571,533
Santus 等的美国专利号 5,674,533
Baichwal 的美国专利号 5,773,025
Muller & Cremer 的美国专利号 5,858,344
15 Baichwal 的美国专利号 6,093,420
国际专利公开号 WO 87/00044
国际专利公开号 WO 89/08119
国际专利公开号 WO 91/16920
国际专利公开号 WO 92/13547
20 国际专利公开号 WO 93/10760
国际专利公开号 WO 93/10769
国际专利公开号 WO 93/12765
国际专利公开号 WO 93/17673
国际专利公开号 WO 95/14460
25 国际专利公开号 WO 96/16638
国际专利公开号 WO 98/01117
国际专利公开号 WO 99/12524
国际专利公开号 WO 99/51209
国际专利公开号 WO 99/61005
30 比利时专利申请号 900 824
欧洲专利申请号 0 147 780
欧洲专利申请号 0 438 249

欧洲专利申请号 0 516 141

欧洲专利申请号 0 875 245

欧洲专利申请号 0 945 137

法国专利申请号 2 584 604

5 日本待决专利公开号 56/030402

日本待决专利公开号 60/072813

日本待决专利公开号 63/174925

日本待决专利公开号 10/298064

10 迄今已经尝试将某些 NSAIDs、阿片类物质或其他镇痛、解热或抗炎药物配制为二元释放组合物，所述组合物同时具有药物的瞬时释放部分和药物的控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放部分。此类组合物已公开，例如对于一般性 NSAIDs 来说在下面的专利和出版物中已公开，其各自分别在此引入作为参考。

Schneider 等的美国专利号 4,980,170

15 国际专利公开号 W0 99/12524

对于布洛芬来说，所述的二元释放组合物已在下面的专利和出版物中举例说明，其各自分别在此引入作为参考。

Conte 等的美国专利号 5,681,583

国际专利公开号 W0 96/41617

20 对于萘普生来说，所述的二元释放组合物已在下面的专利中公开，其各自分别在此引入作为参考。

Rotini & Marchi 的美国专利号 4,888,178

Desai 的美国专利号 5,609,884

25 多种因素影响着重药物在溶剂介质中从其载体中溶解的作用，包括药物呈献给溶剂介质的表面积、药物在溶剂介质中的溶解度，和被溶解物质在溶剂介质中的饱和浓度的驱动力。尽管存在这些因素，但由剂型测定的体外溶解时间和体内药物释放速率之间存在密切关系。这种关系在所属领域十分确定，溶解时间一般已成为具体单位剂量组合物的活性成分潜在的释药释放的说明。鉴于这种关系，显然由组合物测定出的溶解时间是评估二元释放组合物时要考虑的一种重要基本特征。

30

选择性 COX-2 抑制药物先前没有被配制为二元释放剂型。此类的

某些药物具有足够长的半寿期，甚至但常规上配制为口服给药时，也适合每天给药1次。譬如，加拿大专利申请号2,254,061公开称罗非考昔具有的半寿期足以在24小时内产生治疗效益。

5

发明概述

按照本发明，低水溶性的选择性COX-2抑制药物配制为具有二元释放性质的可口服给药的剂型，与该药物的已知制剂相比，可以使治疗作用的起效更加迅速，同时治疗作用的持续时间更长。

可以认为，一旦将含有药物的组合物口服给药，此类药物如西利考昔提供更加快速的治疗作用起效，药物表现出药代动力学特性能够产生更高的最大血清浓度(C_{max})和/或在给药后达到最大(T_{max})或达到治疗作用的阈浓度的时间更短。

在西利考昔的情况中，与治疗效果一致的阈血清浓度取决于对象个体、被治疗疾病的本质和其它因素，但出于此目的约为50ng/ml。对于选择性COX-2抑制药物，一般阈浓度是产生与血清浓度约50ng/ml的西利考昔等效治疗作用时的浓度。

本发明的一个实施方式是含有低水溶解度的选择性COX-2抑制药物（优选西利考昔）的组合物，其在口服给予对象时，显示出药代动力学特性产生比现有组合物(a)更高的最大血清西利考昔浓度(C_{max})和/或在给药后达到治疗效应的阈浓度的时间更短，和(b)血清药物浓度的末期半衰期($T_{1/2}$)更长。

人们考虑到，较高的 C_{max} 和/或达到阈浓度的较短时间（即瞬时释放特性）是由于提供组合物中药物的第一部分(i)以 D_{50} 粒度小于约5 μm 的固体粒子的形式，或(ii)以存在于药学可接受溶剂中的溶液来获得。优选该组合物比现有组合物具有更短的 T_{max} 。

还考虑到，较长的 $T_{1/2}$ 是由于提供组合物中药物的第二部分(i)以 D_{90} 粒度大于约25 μm 的固体粒子的形式，或(ii)以任何提供西利考昔的控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放的常规 D_{90} 粒度的粒子形式来获得。优选由此获得的 $T_{1/2}$ 在口服给药后至少约24小时内保持药物的治疗有效血清浓度。

所以，本发明提供一种含有一种或多种可口服给药剂量单元的药物组合物，各自含有约10mg-约400mg的低水溶性的选择性COX-2抑

制药物的第一部分，例如西利考昔，这种第一部分是存在于药学可接受溶剂中的溶液中和/或以瞬时释放固体粒子存在，所述的固体粒子具有的 D_{50} 粒度小于约 $5\mu\text{m}$ 并优选 D_{50} 粒度小于约 $5\mu\text{m}$ ；和含量约 10mg - 约 400mg 的第二部分，例如西利考昔，这种第二部分是

5 大于约 $25\mu\text{m}$ 的固体粒子和/或以控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放的粒子存在；其中所述的药物的第一部分和第二部分是以约 $10:1$ - 约 $1:10$ 的重量比例存在。当药物不是西利考昔时，药物在第一和第二部分中的含量是治疗上等效于约 10mg - 约 400mg 的西利考昔时的含量。

- 10 本发明还提供一种含有一个或多个可口服给药剂量单元的药物组合物，各自含有瞬时释放形式的含量为约 10mg - 约 400mg 的西利考昔的第一部分，和控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放形式的含量为约 10mg - 约 400mg 的西利考昔的第二部分，所述组合物在一次给对象口服施用 1 - 约 4 个剂量单元后，产生 (a) C_{max}
- 15 大于约 100 ng/ml ，(b) 给药后约 30 分钟内血清浓度至少 50ng/ml ，和 (c) $T_{1/2}$ 超过约 9 小时。

在一个实施方式中，瞬时释放粒子具有小于约 $1\mu\text{m}$ 的 D_{50} 粒度。在另一实施方式中，瞬时释放粒子具有约 0.45 - 约 $5\mu\text{m}$ 的 D_{50} 粒度。

- 含组合物的剂量单元可以是离散的固体成品的形式，例如片剂、
- 20 丸剂、硬或软胶囊、糖锭剂、小药囊或软锭剂；或者，该组合物可以是基本上均匀的可流动物的形式，例如微粒或颗粒固体或液体混悬液，因此，剂量单元是可适度移动的。

- 在一个特别优选的实施方式中所述剂量单元是片剂，各自含有低水溶性的选择性 COX-2 抑制药物的第一部分，例如含量约 10mg - 约
- 25 400mg 的西利考昔，这种第一部分是具有小于约 $5\mu\text{m}$ 的 D_{50} 粒度的瞬时释放固体粒子存在；和该药物的第二部分，例如含量约 10mg - 约 400mg 的西利考昔，这种第二部分分布在缓释骨架中，该骨架含有以 2% 水溶液时粘度为约 100 - 约 8000cP 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC)；其中所述的第一部分和第二部分是以约 $10:1$ - 约 $1:10$ 的重量比存在。
- 30 该药物的两个部分可以或多或少地均匀分布在各个片剂中，但优选两个部分独自被含在各片剂的离散层或带区中，而且，当所述药物不是西利考昔时，该药物在第一和第二部分中的含量分别是治疗上等效于

约 10mg - 约 400mg 的西利考昔的量。

- 在另一特别优选的实施方式中，剂量单元是片剂，或者更优选是胶囊，各自含有低水溶性的选择性 COX-2 抑制药物的第一部分，例如含量约 10mg - 约 400mg 的西利考昔，这种第一部分是以 D_{50} 粒度小于 5 μm 的瞬时释放固体粒子存在；和该药物的第二部分，例如约 10mg - 约 400mg 的含量，这种第二部分是以多种固体珠球存在，各珠球具有缓释包衣，其含有一种或多种药学可接受的可溶胀或可侵蚀聚合物；

其中所述的第一部分和第二部分以约 10:1 - 约 1:10 的重量比存在。可溶胀聚合物是一种当置于含水介质中时吸收水并膨胀的聚合物。可侵蚀聚合物在此被定义为一种当置于含水介质中时在介质中逐渐从片剂或珠球的外层向其中心溶解或分散的聚合物。

- 5 在有关的实施方式中，聚合物既不非常溶胀也不如上所述可侵蚀，但当作为包衣存在于含有药物的片剂或珠球上时，具有释放延长特性。此类聚合物优选与水溶性聚合物合用，从而在将包衣片剂或珠球置于含水介质中时，包衣变得多孔并允许药物慢释。

- 10 优选的聚合物是乙基纤维素和丙烯酸、甲基丙烯酸及其酯的聚合物和共聚物。优选该药物的第一部分存在于多种固体珠球中，该珠球具有与含第二部分的珠球类似的大小但没有包衣或者具有非缓释涂层的包衣。而且，当所述的药物不是西利考昔时，该药物在第一和第二部分中的含量分别是治疗上等效于约 10mg - 约 400mg 西利考昔时的量。

- 15 还提供一种在对象中治疗医学疾病或病症的方法，其中使用 COX-2 抑制剂的治疗是指，包括经口服每天施用 1 次所述组合物的一个或多个剂量单元，一般为 1 - 约 4 个剂量单元的组合物。

- 20 另外提供一种本发明的组合物在制备用于治疗 and/或预防 COX-2 介导性病症或疾病的药物中的应用，特别是希望或需要将治疗作用的快速起效和长持续时间联合的病症或疾病。

本发明的另一特征部分是显而易见的和部分在下文中指出。

附图简述

- 25 图 1 显示四种西利考昔胶囊剂 A-D 与市售西利考昔胶囊比较的体外溶解性能。

发明详述

- 30 术语“口服给药”在此包括治疗剂或其组合物对于对象的任何给药形式，其中该治疗剂或组合物置于该对象的口腔中，不管治疗剂或组合物是否吞咽。因此“口服给药”包括经颊和舌下以及食管给药。治疗剂的吸收作用可以发生在胃肠道的任意一个或多个部分中，包括口腔、食管、胃、十二指肠、回肠和结肠。

术语“经口腔给药”在此是指适合口服给药。

治疗剂或其组合物可施用的“对象”在此包括任意性别和任何年龄的人类患者，并且还包括非人类动物，特别是驯养或宠物，例如猫、狗或马。

- 5 术语“剂量单元”在此是指药物组合物的一个部分，其含有一定量的治疗剂，在本发明情况中是选择性 COX-2 抑制药物，其适合单独口服给药产生治疗效果。通常一个剂量对于，或少量(至多约 4)的剂量对于，可以提供足够量的治疗剂来获得预期效果。

- 10 在此用于药物的术语“以固体粒子存在”包括其中所述的固体粒子基本上由药物组成的组合物；和其中该固体粒子将药物与一种或多种其它组分含在致密混合物中的组合物。这些其它组分包括一种或多种除该药物之外的治疗剂和/或一种或多种药学可接受赋形剂。

- 15 与粒子或制剂有关的术语“控释”、“慢释”、“编程释放”、“定时释放”、“脉冲释放”、“缓释”和“延长释放”在此具有如上面引用的参考文献的含义。适合制备所述适合本发明的组合物的“控释”、“慢释”、“编程释放”、“定时释放”、“脉冲释放”、“缓释”和“延长释放”的含西利考昔的粒子的方法包括上面引用的参考文献中对其它药物的制备方法。

- 20 术语“赋形剂”在此是指任何本身不是治疗剂的物质，其用作载体或溶媒来把治疗剂施用给对象或加入到药物组合物来改进其操作、储藏、崩解、分散、溶解、是否或特殊感觉特性或者允许或便于组合物的剂量单元形成离散物品，如适合口服的胶囊或片剂。赋形剂可以包括，举例但不限于，稀释剂、崩解剂、粘合剂、湿润剂、聚合物类、润滑剂、助流剂、加入以遮盖或抵消不快味道或气味的物质、矫味剂、染料、香料和加入来改善组合物外观的物质。

- 25 术语“基本上均匀”鉴于含有若干成分的药物组合物来说是指成分充分混合使各成分在组合物内不会成为离散层并且不会形成浓度梯度。

- 30 本发明的新的药物组合物含有一种或多种可口服给药剂量单元。各剂量单元含有低水溶性的选择性 COX-2 抑制药物，例如西利考昔为约 20mg - 约 800mg 的治疗有效总量的西利考昔，在两个部分之间分配，各部分含有如本文所述的约 10mg - 约 400mg。当所述药物不是西利考昔时，该药物在第一和第二部分中的含量分别是治疗上等效于约

10mg - 约 400mg 西利考昔的量。

本发明的组合物含有一个或多个可口服给药剂量单元。各个剂量单元含有治疗有效量的药物，所述治疗有效量优选是约 5mg - 约 1000 mg，更优选约 10mg - 约 1000mg。

- 5 应理解给对象的选择性 COX-2 抑制药物的治疗有效量具体取决于该对象的体重。当该药物是西利考昔时并且该对象为儿童或小动物(例如狗)时，譬如，相对低于优选范围约 10mg - 约 1000mg 的西利考昔的用量似乎提供与治疗功效吻合的血清浓度。当该对象是成年人或大型动物(例如马)时，获得西利考昔的这种血清浓度可能就需要含有相对
- 10 更高量的西利考昔的剂量单元。对于成年人来说，在本发明的组合物中每个剂量单元的西利考昔的治疗有效量一般是约 50mg - 约 400mg。尤其优选的每个剂量单元中的西利考昔的含量是约 100mg - 约 200mg，例如约 100mg 或约 200 mg。

- 对于其它选择性 COX-2 抑制药物，每个剂量单元中药物的含量可以在该药物治疗上有效的已知范围内。更加可取地，每剂量单元的含量是在提供治疗上等效于上述剂量范围内的西利考昔的范围内。
- 15 在一种实施方式中，本发明的组合物中药物的第一部分是产生瞬时释放的部分，是 D_{50} 粒度小于约 $5\mu\text{m}$ 的粒子的形式，并且优选 D_{50} 粒度小于约 $5\mu\text{m}$ 。

- 20 在另一实施方式中，瞬时释放粒子具有小于约 $1\mu\text{m}$ 的 D_{50} 粒度。通常在这种实施方式中基本上所有粒子是毫微颗粒，即，固体粒子的直径沿粒子的最长方向上小于约 $1\mu\text{m}$ 。在此类粒子中，药物可以单独存在或者于一种或多种赋形剂一起成为致密混合物。

- 从微粒级(直径大于 $1\mu\text{m}$)到毫微颗粒级的粒度降低对药代动力学性质的影响对于任何具体药物或一类的药物一般来说都是不可预知的。按照本发明，低水溶性的选择性 COX-2 抑制药物如西利考昔，在毫微颗粒形式时表现出比同一药物以 D_{50} 粒度大于约 $5\mu\text{m}$ 的微粒形式时更高的 C_{max} ，更短的 T_{max} 和/或更短的达到阈浓度的时间。
- 25

- 鉴于本发明的这个实施方式中的组合物仅考虑毫微颗粒组分，平均粒度优选约 100nm - 约 900nm，例如约 200nm - 约 400 nm，或约 500nm - 约 900nm。毫微颗粒的药物可以是结晶或无定形形式。包括研磨或研磨的制备毫微颗粒的方法一般得到结晶形式的药物，而包括从溶液中
- 30

沉淀步骤的方法一般得到无定形形式的药物。

在一种实施方式中，药物的毫微颗粒具有吸附在其表面上的表面活性剂。在另一实施方式中，药物的毫微颗粒被含在由聚合物形成的骨架中。存在优选的赋形剂并且更优选包括水溶性稀释剂或湿润剂。

- 5 当摄入组合物时，所述的水溶性稀释剂或湿润剂有助于药物的分散和溶解。优选水溶性稀释剂和湿润剂同时存在。

- 含有或基本上由低水溶性的选择性 COX-2 抑制药物组成的毫微颗粒可以按照任何现有用于制备其他难溶于水的毫微颗粒形式的药物的方法来制备。适用的方法，不限于，例如公开在上面引用的参考文献
10 中有其他药物的内容中。

- 在另一实施方式，本发明的组合物中选择性 COX-2 抑制药物的第一部分是提供瞬时释放的部分，是存在于药学可接受溶剂中的溶液。发现聚乙二醇，例如具有约 400 平均分子量的聚乙二醇 (PEG-400) 是适宜的溶剂，其或者单用或者与水成为混合物。例如，2 份 PEG-400 与 1
15 份水的混合物对于可口服给药的西利考昔溶液来说是有效的溶剂基质。根据本发明，溶解形式的经口服给药的 selective COX-2 抑制药物比同一药物以迄今已评估过的其他口服给药形式具有更高的 C_{max} 、更短的 T_{max} 和/或更短的达到阈浓度的时间。

- 尽管选择性 COX-2 抑制药物溶液可以以大体积液体形式给予对象，但另外可以是预测定的单位剂量形式，例如作为软胶囊。任选地
20 可以把药学可接受胶凝剂加入到溶液中形成凝胶。软凝胶或凝胶帽是含有凝胶的软胶囊，是适合本发明组合物的剂型。

- 当经口服施用给禁食成年人时，100mg 剂量单元的本发明组合物优选地表现出 T_{max} 小于约 1.5 小时，更优选小于约 1 小时并且首选小于约
25 0.75 小时，和 C_{max} 为至少约 100 ng/ml，更优选至少约 200ng/ml。通常，本发明的西利考昔组合物在口服给药 30 分钟内产生至少约 50 ng/ml 的西利考昔的血清浓度；优选的组合物在 15 分钟内就获得这样的浓度。血清浓度的这种早期升高被确信与由本发明的组合物获得的治疗作用的快速起效有关联。

- 30 除了选择性 COX-2 抑制药物的第一部分以外，其被解释为瞬时释放部分，本发明的组合物还含有该药物的第二部分，其是控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放部分。在一个实施

方式中，该部分含有 D_{50} 粒度大于约 $25\mu\text{m}$ 的选择性 COX-2 抑制药物微粒。优选这部分的 D_{50} 粒度是约 $25\mu\text{m}$ - 约 $200\mu\text{m}$ ，更优选约 $25\mu\text{m}$ - 约 $100\mu\text{m}$ ，例如约 $40\mu\text{m}$ - 约 $75\mu\text{m}$ 。

- 初级粒子例如通过碾磨和研磨得到，或者通过从溶解沉淀得到，
5 该初级粒子可以附聚形成二级聚集粒子。

术语“粒度”在此用来描述初级粒子在最长方向上的大小，成分文中另外要求。

优选的赋形剂与初级微粒有关或存在于初级微粒中，并且这些赋形剂更优选包括水溶性稀释剂或湿润剂或两者。

- 10 在另一实施方式，选择性 COX-2 抑制药物的第二部分是任何常规大小的粒子形式，其是通过上述参考文献所公开的药物制备方法制备的控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放粒子，所述的方法按具体药物的特有性质需要相适应。

- 含有选择性 COX-2 抑制药物的第二部分的粒子可以任选地在液体
15 稀释剂中以混悬剂分散。在本发明的一个实施方式中，含有第二部分的粒子是含药物的第一部分的基质溶液中的稳定混悬剂。这种混悬剂可以是大量液体，或者可以是预定的剂型，例如软胶囊，任选地是上述的软凝胶或凝胶帽。

- 当经口服施用给禁食成年人时， 100mg 剂量单元的本发明组合物优
20 选具有 $T_{1/2}$ 至少约 9 小时，更优选至少约 12 小时并且首选至少约 15 小时。 $T_{1/2}$ 优选在给药后约 18 小时，更优选在约 24 小时内使选择性 COX-2 抑制药物的血清浓度保持在上述治疗作用的阈值，例如当药物是西利考昔时， $T_{1/2}$ 优选在给药后约 18 小时，更优选在约 24 小时内使血清浓度维持在至少约 50ng/ml ，更优选至少约 100ng/ml 。血清浓度的
25 维持相信与通过口服施用一个剂量的本发明组合物所获得的长时间的治疗作用有关。特别是，可以相信血清浓度的维持能够确保本发明优选组合物每天给药 1 次的方案。

- 本发明的一个实施方式是含有一个或多个可口服给药剂量单元的药物组合物，各自含有选择性 COX-2 抑制药物（优选西利考昔）的第一
30 部分，以瞬时释放形式含量为约 10mg - 约 400mg ，和该药物的第二部分，以控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放形式含量为约 10mg - 约 400mg ，这种组合物，在一次给予对象 1

- 约 4 个剂量单元时, 产生 (a) C_{max} 大于约 100ng/ml, (b) 达到治疗作用的阈浓度所需的时间不超过约 30 分钟, 和 (c) $T_{1/2}$ 不超过约 9 小时。

一种优选的西利考昔组合物, 在一次给予对象 1 - 约 4 个剂量单元时, 在给药后约 15 分钟内产生 (a) C_{max} 大于约 200 ng/ml, (b) T_{max} 小于约 90 分钟, 优选小于约 60 分钟, (c) 血清浓度至少 50 ng/ml, 优选至少 100ng/ml, 和 (d) $T_{1/2}$, 使血清浓度在给药后至少 18 小时, 优选约 24 小时内保持在约 50ng/ml 以上, 优选大于约 100ng/ml。优选血清浓度应该在给药大致或少于 24 小时内降低到低水平, 也就是说, 该组合物提供的药物廓清时间与每天给药 1 次一致。

10 在将其口服施用给患有 COX-2 介导疾病的对象后, 优选的组合物具有在约 1 小时内足以提供治疗作用快速起效的药代动力学特性, 和约 24 小时的治疗作用的持续时间。

特别优选的组合物具有该药物的瞬时释放形式的第一部分和该药物脉冲释放形式的第二部分, 该第二部分在给药后约 8 小时 - 约 12 小时释放脉冲形式的药物。该组合物尤其适用于病症如骨关节炎的治疗。譬如, 此类组合物在就寝时间时给药提供了快速起效的疼痛缓解作用并且确保了无痛睡眠, 而且脉冲释放特性定时减轻清晨强直。

在本发明的组合物中该药物的第一与第二部分的重量比例是约 1:10 - 约 10:1, 优选约 1:5 - 约 5:1, 例如约 1:1 或约 1:2。

20 与毫微颗粒药物组合物有关的专利和其他文献教导说, 通常, 药物粒度越小, 在口服给药后得到的治疗作用或其他药效益处的起效速度越大。例如, 至少下列专利建议粒度可减小到约 400nm 或更小。

上面引用的美国专利号 5,145,684。

上面引用的美国专利号 5,298,262。

25 上面引用的美国专利号 5,302,401。

上面引用的美国专利号 5,336,507。

上面引用的美国专利号 5,340,564。

上面引用的美国专利号 5,346,702。

上面引用的美国专利号 5,352,459。

30 上面引用的美国专利号 5,429,824。

上面引用的美国专利号 5,503,723。

上面引用的美国专利号 5,510,118。

上面引用的美国专利号 5,534,270.

上面引用的美国专利号 5,552,160.

上面引用的美国专利号 5,573,783.

上面引用的美国专利号 5,585,108.

5 上面引用的美国专利号 5,591,456.

上面引用的美国专利号 5,662,883.

上面引用的美国专利号 5,665,331.

然而,通常药物粒度越小,制备该粒子所需要的研磨或碾磨时间、能量和劳动就越多,所以,成本更高且加工效率越低.因此,较小的
10 毫微大小的药物粒子一般明显更加昂贵,并且比制备一定量的较大毫微大小的药物粒子付出的劳动更多.

令人惊奇地,我们发现重均粒度约 $0.45\mu\text{m}$ - 约 $5\mu\text{m}$ 的选择性 COX-2 抑制药物组合物(在此是指"近微(perimicron)"制剂和粒度)在体外和体内测量中,显示出的起效时间和生物利用度基本上等于重
15 均粒度约 $0.2\mu\text{m}$ - 约 $0.4\mu\text{m}$ 的参比组合物.近微制剂需要比含有较小毫微颗粒的制剂更少的碾磨时间和能量,所述的较小毫微颗粒具有 0.2 - $0.4\mu\text{m}$ 的重均粒度.

进一步考虑到除了降低成本以外近微粒子获得了较小粒度所不具备的某些优越性.譬如,在超细粒子趋于附聚和无法分散在胃肠液内
20 的情况中,略大的近微粒子却可以是高分散体.

所以,本发明的特别优选的实施方式中,选择性 COX-2 抑制药物的瞬时释放部分是以 D_{50} 粒度介于约 $0.45\mu\text{m}$ - $5\mu\text{m}$ 内的固体粒子存在;在与具有瞬时释放部分且 D_{50} 粒度小于 $0.4\mu\text{m}$ 的其他相似组合物对比时,所述的瞬时释放部分提供至少基本上相似的 C_{max} 和/或至少基本上
25 类似的 T_{max} ;和/或在具有瞬时释放部分且 D_{50} 粒度大于 $1.0\mu\text{m}$ 的其他相似组合物对比时,产生基本上更高的 C_{max} 和/或基本上更短的 T_{max} .

在这个实施方式的一方面,瞬时释放部分具有约 $0.45\mu\text{m}$ - 约 $1\mu\text{m}$ 的 D_{25} 粒度,优选约 $0.45\mu\text{m}$ - 约 $1\mu\text{m}$ 的 D_{50} 粒度,例如约 $0.5\mu\text{m}$ - 约 $0.9\mu\text{m}$.

30 本发明的组合物可以是基本上均匀的可流动物质,例如微粒和颗粒固体和液体,或者可以是疏散的成品形式,如胶囊或片剂,其各自含有一个剂量单元.

在基本上是均匀的可流动物质的组合物中，可以用适当的容量计量装置如匙和杯来计量的取出一个剂量单元。适宜的可流动物质包括，但不限于，粉剂和颗粒剂。另外，可流动物质可以是上述流体混悬液。在制备这种混悬剂中，湿润剂如聚山梨酸酯 80 的使用似乎有益。

- 5 通过将毫微颗粒和/或微粒形式的药物分散在液相中可以制备混悬剂；或者可以从溶剂如醇（优选乙醇）的溶液中沉淀出微粒药物。液相优选含有可口的溶媒，如水、糖浆和果汁，如苹果汁。

- 10 选择性 COX-2 抑制药物可以是任何该领域中已知的药物，包括但不限于下列专利和出版物中公开的化合物，其各自分别在此引入作为参考。

Reitz & Li 的美国专利号 5,344,991

Norman 等的美国专利号 5,380,738

Reitz 等的美国专利号 5,393,790

Lee 的美国专利号 5,401,765

- 15 Huang & Reitz 的美国专利号 5,418,254

Koszyk & Weier 的美国专利号 5,420,343

Talley & Rogier 的美国专利号 5,434,178

Black 等的美国专利号 5,436,265

上面引用的美国专利号 5,466,823

- 20 Ducharme 等的美国专利号 5,474,995

Lee & Bertenshaw 的美国专利号 5,475,018

Lee 等的美国专利号 5,486,534

Lau 等的美国专利号 5,510,368

Prasit 等的美国专利号 5,521,213

- 25 Ducharme 等的美国专利号 5,536,752

Cromlish 等的美国专利号 5,543,297

Talley 等的美国专利号 5,547,975

Ducharme 等的美国专利号 5,550,142

Gauthier 等的美国专利号 5,552,422

- 30 Desmond 等的美国专利号 5,585,504

Adams 等的美国专利号 5,593,992

Lee 的美国专利号 5,596,008

- Lau 等的美国专利号 5,604,253
Guay & Li 的美国专利号 5,604,260
Lipsky 等的美国专利号 5,616,458
Khanna 等的美国专利号 5,616,601
5 Weier 等的美国专利号 5,620,999
上面引用的美国专利号 5,633,272
Lau 等的美国专利号 5,639,780
Talley 等的美国专利号 5,643,933
Adams 等的美国专利号 5,658,903
10 Talley 等的美国专利号 5,668,161
Huang & Reitz 的美国专利号 5,670,510
Lau 的美国专利号 5,677,318
Dellaria & Gane 的美国专利号 5,681,842
Nicolai 等的美国专利号 5,686,460
15 Weier 等的美国专利号 5,686,470
Talley 等的美国专利号 5,696,143
Ducharme 等的美国专利号 5,710,140
Adams 等的美国专利号 5,716,955
Giingor & Teulon 的美国专利号 5,723,485
20 Reitz 等的美国专利号 5,739,166
Lazer 等的美国专利号 5,741,798
Adams 等的美国专利号 5,756,499
Isakson & Talley 的美国专利号 5,756,529
Kreft 等的美国专利号 5,776,967
25 Beers & Wachter 的美国专利号 5,783,597
Black 等的美国专利号 5,789,413
Nicolai & Teulon 的美国专利号 5,807,873
Dube 等的美国专利号 5,817,700
Failli 等的美国专利号 5,830,911
30 Atkinson & Wang 的美国专利号 5,849,943
Sartori 等的美国专利号 5,859,036
Dube 等的美国专利号 5,861,419

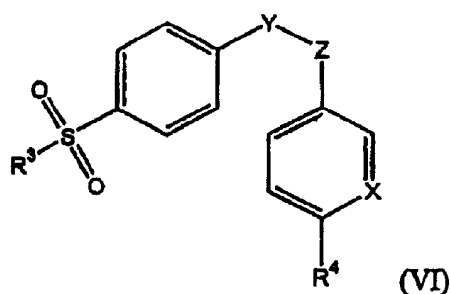
- Sartori & Teulon 的美国专利号 5,866,596
Failli 的美国专利号 5,869,524
Adams 等的美国专利号 5,869,660
Rossen 等的美国专利号 5,883,267
5 Zhi 等的美国专利号 5,892,053
Black 等的美国专利号 5,922,742
Adams & Garigipati 的美国专利号 5,929,076
Talley 等的美国专利号 5,932,598
Khanna 等的美国专利号 5,935,990
10 Haruta 等的美国专利号 5,945,539
Yamazaki 等的美国专利号 5,958,978
Guay 等的美国专利号 5,968,958
Nicolai & Teulon 的美国专利号 5,972,950
Marnett & Kalgutkar 的美国专利号 5,973,191
15 Belley 等的美国专利号 5,981,576
Haruta 等的美国专利号 5,994,381
Haruta 等的美国专利号 6,002,014
Li 等的美国专利号 6,004,960
Hopper 等的美国专利号 6,005,000
20 Belley 等的美国专利号 6,020,343
DeLaszlo & Hagmann 的美国专利号 6,020,347
Carter 等的美国专利号 6,034,256
Corley 等的美国专利号 6,040,319
Davies 等的美国专利号 6,040,450
25 Adams 等的美国专利号 6,046,208
Friesen 等的美国专利号 6,046,217
Black 等的美国专利号 6,057,319
De Nanteuil 等的美国专利号 6,063,804
Chabrier de Lassauniere & Broquet 的美国专利号 6,063,807
30 LeBlanc 等的美国专利号 6,071,954
Cook 等的美国专利号 6,077,868
Sui & Wachter 的美国专利号 6,077,869

- Ferro 等的美国专利号 6, 083, 969
Spohr 等的美国专利号 6, 096, 753
Wang 等的美国专利号 6, 133, 292
国际专利公开号 WO 94/15932
5 国际专利公开号 WO 96/19469
国际专利公开号 WO 96/26921
国际专利公开号 WO 96/31509
国际专利公开号 WO 96/36623
国际专利公开号 WO 96/38418
10 国际专利公开号 WO 97/03953
国际专利公开号 WO 97/10840
国际专利公开号 WO 97/13755
国际专利公开号 WO 97/13767
国际专利公开号 WO 97/25048
15 国际专利公开号 WO 97/30030
国际专利公开号 WO 97/34882
国际专利公开号 WO 97/46524
国际专利公开号 WO 98/04527
国际专利公开号 WO 98/06708
20 国际专利公开号 WO 98/07425
国际专利公开号 WO 98/17292
国际专利公开号 WO 98/21195
国际专利公开号 WO 98/22457
国际专利公开号 WO 98/32732
25 国际专利公开号 WO 98/41516
国际专利公开号 WO 98/43966
国际专利公开号 WO 98/45294
国际专利公开号 WO 98/47871
国际专利公开号 WO 99/01130
30 国际专利公开号 WO 99/01131
国际专利公开号 WO 99/01452
国际专利公开号 WO 99/01455

- 国际专利公开号 WO 99/10331
国际专利公开号 WO 99/10332
国际专利公开号 WO 99/11605
国际专利公开号 WO 99/12930
5 国际专利公开号 WO 99/14195
国际专利公开号 WO 99/14205
国际专利公开号 WO 99/15505
国际专利公开号 WO 99/23087
国际专利公开号 WO 99/24404
10 国际专利公开号 WO 99/25695
国际专利公开号 WO 99/35130
国际专利公开号 WO 99/61016
国际专利公开号 WO 99/61436
国际专利公开号 WO 99/62884
15 国际专利公开号 WO 99/64415
国际专利公开号 WO 00/01380
国际专利公开号 WO 00/08024
国际专利公开号 WO 00/10993
国际专利公开号 WO 00/13684
20 国际专利公开号 WO 00/18741
国际专利公开号 WO 00/18753
国际专利公开号 WO 00/23426
国际专利公开号 WO 00/24719
国际专利公开号 WO 00/26216
25 国际专利公开号 WO 00/31072
国际专利公开号 WO 00/40087
国际专利公开号 WO 00/56348
欧洲专利申请号 0 799 823
欧洲专利申请号 0 846 689
30 欧洲专利申请号 0 863 134
欧洲专利申请号 0 985 666

本发明的组合物中所述的选择性环加氧酶-2 抑制药物尤其适于式

(VI) 的化合物:



其中 R^3 是甲基或氨基, R^4 是氢或 C_{1-4} 烷基或烷氧基, X 是 N 或 CR^5 , 其中 R^5 是氢或卤素, 并且 Y 和 Z 独立地是五-至六-员环的相邻原子限定的碳或氮原子, 其未被取代或在一个或多个位置上被氧、卤素、甲基或卤代甲基取代。优选五-或六-员环是在不超过 1 个位置上被取代的环戊烯酮、呋喃酮、甲基吡唑、异噁唑和吡啶环。

另外, 本发明的组合物适合于西利考昔、德拉考昔、伐德考昔、罗非考昔、5-氟-3-(4-甲基磺酰基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶、2-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺酰基)苯基]-2-环戊烯-1-酮和 (S)-6,8-二氟-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-甲酸, 更加特别是西利考昔和伐德考昔, 并且最特别是西利考昔。

本发明在此用具体参考文献举例说明西利考昔, 并且应该理解任何在水中低溶解度的其他选择性 COX-2 抑制化合物, 如果必要, 可以全部或部分代替本发明组合物的西利考昔。

本发明的组合物中, 所述药物的第一部分是存在于药学可接受溶剂中的溶液, 所述的溶剂含有聚乙二醇, 所述药物的第二部分的粒子是在含有该药物的第一部分的基体溶液中的稳定混悬液中, 其是单位剂量的软胶囊的形式, 该药物的第一部分是以 D_{50} 粒度小于约 $5\ \mu m$ 的瞬时释放固体粒子存在, 其是单位剂量硬胶囊的形式, 该药物的所述第一部分和所述的第二部分是以分开的颗粒或珠球存在于胶囊内, 所述第二部分是以多种具有控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放性质的包衣珠球存在, 所述珠球各自具有含一种或多种药物可接受释放延长聚合物的缓释包衣, 所述第一部分是多种大小与含有药物的第二部分的珠球相似的珠球存在, 但没有包衣或

具有不是控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放包衣的包衣，所述的释放延长聚合物选自乙基纤维素以及丙烯酸、甲基丙烯酸及其酯的聚合物和共聚物，所述第一部分和所述第二部分一起存在于珠球内，各个独立珠球具有二元释放特性，各个珠球具有含药物的第二部分的缓释内层和含药物的第一部分的瞬时释放外层，其是单位剂量片剂的形式，所述第一部分和所述第二部分是分开的层存在于片剂中，所述第二部分是以具有控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放特性的粒子存在，所述第二部分分布在含羟丙基甲基纤维素的缓释骨架中，所述羟丙基甲基纤维素当以 2% 存在于水中时粘度为约 100 - 约 8000 cP。

本发明的组合物适用于宽范围由 COX-2 介导的疾病的治疗和预防，包括但不限于特征在于炎性、疼痛和/或发热的疾病。此类组合物尤其适于用作抗炎剂，例如在关节炎的治疗中，同时另外的优越性在于比常规非甾类抗炎药物 (NSAIDs) 具有明显低的副作用，常规非甾类抗炎药物与 COX-1 相比缺乏对 COX-2 的选择性。特别是，与常规 NSAIDs 的组合物相比，本发明的组合物具有低胃肠道毒性和胃肠道刺激性，包括上胃肠道溃疡和出血；降低对肾的副作用，例如减弱肾功能导致液体潴留和加剧高血压；降低对出血时间的影响，包括血小板功能的抑制；并且可以在阿斯匹林敏感性哮喘对象中减弱引起哮喘发作的能力。所以，本发明的组合物特别适合作为常规 NSAIDs 的替代品，其中所述的 NSAIDs 在例如患有下列疾病的患者中是禁忌的：消化性溃疡、

胃炎、局部肠炎、溃疡性结肠炎、憩室炎或具有胃肠道损伤的复发病史；胃肠道出血；凝血性障碍，包括贫血，如血凝血酶原过少、血友病或其他出血问题；肾脏疾病；或手术前患者或使用抗凝剂的患者。

- 5 所述的组合物可以有效治疗多种关节炎疾病，包括但不限于类风湿性关节炎、脊椎关节炎、痛风关节炎、骨关节炎、系统性红斑狼疮和青年关节炎。

10 此类组合物适用于下列疾病的治疗中：哮喘，支气管炎，经期痛性痉挛， preterm labor，腱炎，粘液囊炎，变应性神经炎，巨细胞病毒感染；细胞凋亡，包括 HIV 引起的细胞凋亡；腰痛；肝病，包括肝炎；皮肤相关性病症，例如牛皮癣、湿疹、痤疮、烧伤、皮炎，和紫外辐射性损伤，包括晒伤；和术后炎症(包括下列眼科手术，例如白内障手术或屈光手术。

所述的组合物适于治疗胃肠道病症，例如炎症性肠病、克罗恩氏病、胃炎、应激性肠道综合征和溃疡性结肠炎。

- 15 所述的组合物适于治疗下面疾病中的炎症，例如偏头痛、结节性动脉外膜炎、甲状腺炎、再生障碍性贫血、何杰金氏病、硬皮病(scleroderma)、风湿热、I型糖尿病、神经肌肉接点疾病(包括重症肌无力)、白质疾病(包括多发性硬化)、肉样瘤病、肾病综合征、贝切特氏病、多肌炎、齿龈炎、肾炎、过敏症、损伤后出现的肿胀(包括脑水肿)、心肌局部缺血等。

所述的组合物适于治疗眼科疾病，例如视网膜炎、结膜炎、视网膜病、眼色素层炎、眼畏光，和眼组织的急性损伤。

所述的组合物适于治疗肺炎，例如与病毒感染有关的肺炎和囊性纤维变性；并且适于治疗骨吸收，例如与骨关节炎有关的。

- 25 所述的组合物适于某些中枢神经系统疾病的治疗，例如皮层痴呆，包括阿耳茨海默氏病、神经变性，以及中风、局部缺血和创伤造成的中枢神经系统损伤。术语"治疗"在本文中包括对痴呆的部分或全部抑制，包括阿耳茨海默氏病、血管性痴呆、多梗塞性痴呆、老年前期痴呆、酒精性痴呆和老年性痴呆。

- 30 所述的组合物适于治疗变应性鼻炎、呼吸窘迫综合征、内毒素休克综合征和肝脏疾病。

所述的组合物适于治疗疼痛，包括但不限于术后疼痛、牙痛、肌

肉痛和癌症引起的疼痛。例如，所述的组合物适于减轻许多病症中的疼痛、发热和炎症，所述的病症包括风湿热、流行性感和其它病毒性感染，其包括感冒、低背和颈部疼痛、头痛、牙痛、扭伤和劳损、肌炎、神经痛、滑膜炎；关节炎，包括类风湿性关节炎；变性性关节病(骨关节炎)、痛风和关节强直性脊椎炎、烧伤，以及手术和牙科处理后创伤。

所述的组合物适于治疗和预防炎性有关的心血管疾病，包括血管性疾病、冠状动脉疾病、动脉瘤、血管排斥(rejection)、动脉硬化；动脉粥样硬化，包括心脏移植性动脉粥样硬化、心肌梗塞、栓塞、中风；血栓形成，包括静脉血栓形成；绞痛，包括不稳定心绞痛；冠状斑炎症；细菌引起的炎症，包括衣原体引起的炎症、病毒引起的炎症，和与手术有关的炎症，例如血管移植，包括冠状动脉搭桥术；血管再造术，包括血管成形术、斯藤特氏移植、动脉内膜切除术，或其它包括动脉、静脉和毛细管在内的介入性手术。

所述的组合物适于治疗对象中血管生成相关性疾病，例如抑制肿瘤血管生成。所述的组合物适于治疗瘤形成，包括转移；眼科病症，例如角膜移植排异，眼新血管形成，包括损伤或感染后新血管形成，糖尿病型视网膜病，黄斑变性、晶状体后纤维组织形成和新血管青光眼；溃疡性疾病，如胃溃疡；病理性但非恶性的病症，例如血管瘤、鼻咽的血管纤维瘤和骨的无血管坏死；和雌性生殖系统的障碍症，例如子宫内膜异位。

所述的组合物适于预防和治疗良性和恶性肿瘤和瘤形成，包括癌症，例如结肠直肠癌，骨癌，上皮细胞源瘤形成(上皮癌)如基底细胞癌，腺癌；胃肠道癌，如唇癌、口腔癌、食管癌、小肠癌、胃癌、卵巢癌、子宫颈癌、肺癌、乳腺癌；皮肤癌，例如鳞状细胞和基底细胞癌；前列腺癌，肾细胞癌，和其它已知的影响机体各处的上皮细胞的癌。认为利用本发明的组合物特别有效的瘤小肠是胃肠道癌、Barrett氏食管癌、肝癌、膀胱癌、肺癌、乳腺癌和皮肤癌。所述的组合物也可以用量治疗放射治疗中出现的纤维变性。所述的组合物可以用于治疗患有腺瘤性息肉的对象，包括那些家族性腺瘤性息肉(FAP)。此外，所述的组合物可以用在具有FAP危险的患者中预防形成息肉。

所述的组合物抑制前列腺素类物质引起的胃肌收缩，其通过抑制

收缩性前列腺素类物质的合成, 并且由此可以应用于痛经、早产、哮喘和嗜曙红细胞相关性疾病的治疗中。它们也可以用于减少骨损失, 特别是绝经后妇女(即骨关节炎的治疗), 并且用于青光眼的治疗。

对于本发明的组合物优选的用途是类风湿性关节炎和骨关节炎的治疗, 一般性疼痛的控制(特别是口腔手术后疼痛、全身手术后疼痛、矫形外科术后疼痛, 和骨关节炎的急性突发), 用于阿耳茨海默氏病的治疗, 并且用于结肠癌化学预防中。

对于类风湿性关节炎或骨关节炎, 本发明的组合物可以用来提供西利考昔的日剂量是约 50mg - 约 1000 mg, 优选约 100mg - 约 600mg, 更优选约 150 mg - 约 500mg, 甚至更优选约 175mg - 约 400mg, 例如约 200 mg。当施用本发明的组合物时, 一般适合采用的西利考昔的日剂量是约 0.7 - 约 13 mg/kg 体重, 优选约 1.3 - 约 8mg/kg 体重, 更优选约 2 - 约 6.7mg/kg 体重, 并且甚至更优选约 2.3 - 约 5.3mg/kg 体制, 例如约 2.7mg/kg 体重。上述日剂量可以每天给予 1 - 约 4 个剂量, 优选每天给予 1 或 2 个剂量。

对于阿尔茨海默氏病或癌症的治疗, 本发明的组合物可以用来提供的西利考昔的日剂量是约 50mg - 约 1000mg, 优选约 100 mg - 约 800mg, 更优选约 150mg - 约 600mg, 并且甚至更优选约 175mg - 约 400 mg, 例如约 400mg。当给予本发明的组合物时, 约 0.7 - 约 13 mg/kg 体重, 优选约 1.3 - 约 10.7mg/kg 体重, 更优选约 2 - 约 8mg/kg 体重, 并且甚至更优选约 2.3 - 约 5.3mg/kg 体重, 例如约 5.3mg/kg 体重的日剂量一般是适合的。上述日剂量可以每天给予 1 - 约 4 个剂量, 优选每天给予 1 或 2 个剂量。

对于疼痛控制, 本发明的组合物可以用来提供西利考昔的日剂量是约 50mg - 约 1000mg, 优选约 100mg - 约 600mg, 更优选约 150mg - 约 500mg, 和甚至更优选约 175mg - 约 400mg, 例如约 200mg。当给予本发明的组合物时, 一般适合采用的西利考昔的日剂量是约 0.7 - 约 13mg/kg 体重, 优选约 1.3 - 约 8mg/kg 体重, 更优选约 2 - 约 6.7 mg/kg 体重, 并且甚至更优选约 2.3 - 约 5.3mg/kg 体重, 例如约 2.7 mg/kg 体重。上述日剂量可以每天施用 1 - 约 4 个剂量。优选以每天一个 50 mg 剂量单元共 4 次, 每天一个 100 mg 剂量单元或两个 50 mg 剂量单元二次, 或者每天一个 200 mg 剂量单元, 两个 100 mg 剂量单元或四个 50

mg 剂量单元的比率给药。

对于西利考昔以外的选择性 COX-2 抑制药物，通过参考上面引入的专利文献可以选择适合的剂量。

除了对人体治疗有效以外，本发明的组合物适用于宠物、外来动物、农畜等，特别是哺乳动物的兽医学治疗。更加具体地，本发明的组合物适用于治疗马、狗和猫中 COX-2 介导的疾病的治疗中。

本发明进一步涉及指定采用 COX-2 抑制药物治疗病症和疾病的治疗方法，该方法包括给需要的对象口服施用本发明的组合物。为了预防、减轻或缓解病症或疾病的给药方案优选相当于每天 1 次或每天 2 次的治疗，但可以根据多种因素进行改进。这些因素包括对象的种族、年龄、体重、性别、饮食和医学状况以及疾病的性质和严重性。所以，实际采用的给药方案可以在宽范围内变化，并且因此可以脱离上述优选的给药方案。

初始治疗可以从上述剂量方案开始。治疗一般根据需要在若干周至若干月或若干年内持续进行直至该病症或疾病得到控制或被消除为止。接受本发明的组合物治疗的对象可以通过所属领域公知的方法进行常规监测以测定治疗的有效性。由监测获得的数据的连续分析允许在治疗过程中对治疗方案进行改进，从而可以在任意的时间点施用最佳有效剂量，并且可以测定治疗的持续时间。以这种途径，治疗方案和给药程序表可以在治疗的过程中合理调整，从而施用最低量的但具有满意疗效的所述组合物，并且使给药持续进行，只要是成功治疗病症或疾病需要。

由于本发明组合物所表现出的治疗作用的快速起效，这些组合物特别优越于用于治疗急性 COX-2 介导性疾病的现有西利考昔制剂。同时，由于本发明的组合物所表现出的治疗作用的长时间持续，这些组合物特别优越于用于治疗慢性 COX-2 介导性疾病的现有西利考昔制剂，其中尤其希望每天 1 次的治疗。本发明的组合物具有独特优越性，其中希望治疗作用的快速起效和长持续时间的联合。

本发明的组合物可以与阿片类物质和其它镇痛剂联合治疗，包括麻醉镇痛剂、Mu 受体拮抗剂、Kappa 受体拮抗剂、非麻醉（即不成瘾）镇痛剂、单胺摄取抑制剂、腺苷调节剂、大麻脂类衍生物、物质 P 拮抗剂、神经激肽-1 受体拮抗剂和钠通道阻断剂。优选的联合疗法包括

使用本发明的组合物与一种或多种选自下面的化合物：醋氯芬酸、阿西美辛、*e*-乙酰氨基己酸、对乙酰氨基酚、醋氯沙洛、乙酰苯胺、乙酰水杨酸(阿斯匹林)、*S*-腺苷甲硫氨酸、阿氯芬酸、阿芬他尼、烯丙罗定、阿明洛芬、阿洛普令、阿法罗定、双(乙酰基水杨酸)铝、氯芬酸、氯氯苯草秦、3-氨基-4-羟基丁酸、2-氨基-4-甲基吡啶、氯丙吡酮、氨基比林、阿米西群、水杨酸铵、呱氯托美丁、阿尼利定、安替比林、水杨酸安替比林、安曲非宁、阿扎丙宗、苧达酸、贝诺酯、苯草洛芬、苧哌立隆、苧达明、苧基吗啉、柏莫洛芬、苯腈米特、 α -没药醇、溴芬酸、对溴乙酰苯胺、5-溴水杨酸乙酸盐、溴水杨醇、布西汀、布氯酸、布可隆、丁苯羧酸、布马地宗、丁丙诺啡、布他西丁、布替巴芬、布托啡诺、乙酰水杨酸钙、卡马西平、卡比芬、卡洛芬、卡沙兰、三氯叔丁醇、氯西诺酮、水杨酸胆碱、辛可芬、桂美辛、西拉马朵、环氯茛酸、氯美辛、氯尼他秦、氯尼辛、氯吡酸、丁香、可待因、溴甲可待因、磷酸可待因、硫酸可待因、克罗丙胺、克罗乙胺、地索吗啡、右苯吗啉、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、双氯芬酸钠、二苯米唑、联苯吡胺、二氯尼柳、双氢可待因、醋氢可待酮、二氢吗啡、乙酰水杨酸二羟基铝、地美沙朵、美沙醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、地匹乙酯、安乃近、地他唑、屈哌昔康、依莫法宗、苯乙氯茴酸、依匹唑、依他佐辛、依特柳酯、乙水杨胺、依索庚秦、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、丁子香酸、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、氟苯乙砒、氟吡氯酯、氟丙嗪宗、氟比洛芬、磷柳酸、龙胆酸、格拉非宁、葡美辛、水杨酸羧乙酯、愈创蓝油烃、氢可酮、氢吗啡酮、羧哌替啶、异丁芬酸、布洛芬、异丁普生、水杨酸咪唑、消炎痛、吲哚洛芬、三苯唑酸、异拉朵(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、对乙酰乙氯苯胺、来非他胺(lefetamine)、左吗啡、洛芬太尼、氯那唑酸、芬诺昔康、氯索洛芬、乙酰水杨酸赖氨酸、乙酰水杨酸镁、甲氯芬那酸、甲芬那酸、哌替啶、美普他芬、美沙拉胺(mesalamine)、美他佐辛、盐酸美沙酮、左美丙嗪、甲嗪酸、甲氧夫林、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、麦罗啡、萘丁美酮、纳布啡、1-萘基水杨酸

酯、萘普生、那赛因(narceine)、奈福泮、尼可吗啡、尼芬那宗、尼
氟灭酸、尼美舒利、5'-硝基-2'-丙氧基乙酰苯胺、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、哌丙嗪、氧可酮、氧吗啡酮、羟布宗、阿片全碱、瑞尼托林、帕沙
5 米特、喷他佐辛、哌立索唑、非那西汀、苯吗庚酮、非那佐辛、盐酸
非那吡啶、非诺可、苯哌利定、非诺吡酮、苯基乙酰水杨酸酯、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、
哌普芬(piprofen)、吡拉唑酸、哌肟米特、吡罗昔康、普拉洛芬、丙
谷美辛、普罗庚嗪、二甲哌替啶、丙帕他莫、丙吡胺、丙氧芬、异丙
10 安替比林、普罗喹宗、吩噻嗪丙酸、雷米那酮、瑞芬太尼、甲硫利马
唑、醋水杨胺、水杨苷、水杨酰胺、柳胺乙酸、水杨酸硫酸酯、双水
杨酯、沙维林、西美曲特、水杨酸钠、舒芬太尼、柳氮磺胺吡啶、舒
林酸、超氧化物歧化酶、舒洛芬、琥布宗、他尼氟酯、替尼达帕、替
诺昔康、特罗芬那酯、汉防己碱、噻唑丁炎酮、噻洛芬酸、噻拉米特、
15 替利定、替诺立定、托芬那酸、托美丁、曲马朵、托普辛(tropesin)、
维米醇、联苯丁酸、希莫洛芬、扎托洛芬和佐美酸(参见默克索引, 12
版(1996), Therapeutic Category和Biological Activity Index,
在此列出标题"镇痛"、"抗炎"和"解热")。

特别优选的联合疗法包括本发明组合物与阿片样化合物一起使
20 用, 更具体地其中所述的阿片类化合物是可待因、哌替啶、吗啡或其
衍生物。

与选择性 COX-2 抑制药物联合给药的化合物可以与该药物分开配
制, 或者与本发明组合物中的药物一起配制。当选择性 COX-2 抑制药
物与第二药物如阿片样药物一起配制时, 该第二药物可以配制为瞬时
25 释放、快速起效、缓释或二元释放的形式。

可以对含特定量的选择性 COX-2 抑制药物, 优选西利考昔的剂量
单元, 进行选择以适应预期的给药频率以便获得所需的日剂量。日剂
量和给药频率, 和由此对适当剂量单元的选择, 取决于多种因素, 包
括对象的年龄、体重、性别和医学病症, 以及病症和疾病的性质和严
30 重性, 并且可以广泛变化。

组合物优选含有约 1%-约 95%, 优选约 10%-约 90%, 更优选约
25%-约 85%, 和甚至更优选约 30%-约 80%, 以所述选择性 COX-2 抑

制药物的重量计。

- 5 本发明的组合物优选制成离散剂量单元的形式，其分别含有预定量的所述选择性 COX-2 抑制药物，例如片剂、丸剂、硬或软胶囊、糖锭剂、囊形片、可分散散剂、颗粒剂、混悬剂、酏剂，或任何其他适合口服给药的形式。片剂、丸剂等还可以可有可无的用包衣制备。

本发明的组合物适合经颊或舌下给药，包括，例如在矫味基质中含有选择性 COX-2 抑制药物的糖锭剂，所述基质例如是蔗糖，和阿拉伯胶或黄芪胶；和在惰性基质中含有西利考昔的软锭剂，例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶。

- 10 用于口服给药的液体剂型包括药学可接受混悬剂、糖浆剂和含有该领域常用惰性稀释剂(如水)的酏剂。此类组合物还可以含有，例如湿润剂、乳化剂和助悬剂，和甜味剂、矫味剂和香料。

- 15 本发明的组合物中所用的赋形剂可以是液体、半固体、固体和其联合形式。含赋形剂的本发明组合物可以通过任何适当的药学方法来制备，其包括将一种或多种赋形剂与所述的选择性 COX-2 抑制药物相结合的步骤，采用溶解、悬浮、毫微颗粒、微粒的联合或其控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放的形式。通常，此类组合物是通过均匀地且紧密地将所述药物与液体或细分稀释剂或者两者混合来制成，并且随后，如果必要和希望，包封和成形为产品。
- 20 例如，可以通过压缩和模制选择性 COX-2 抑制药物的微粒或颗粒和一种或多种赋形剂制成片剂。通过在适当机器中压缩自由流动的组合物，如粉末和颗粒，可以制备压缩片剂，其含有任选与一种或多种粘合剂、润滑剂、湿润剂和/或分散剂混合的药物。模制片剂可以通过在中等机器中模制用惰性液体稀释剂湿润的药物来制成。

- 25 本发明的组合物一般含有所需量的与一种或多种选自下面的赋形剂混合的选择性 COX-2 抑制药物：药学可接受稀释剂、崩解剂、粘合剂、胶粘剂、湿润剂、润滑剂和抗粘着剂。此外，药物的毫微颗粒、微粒和/或控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放粒子，如果存在的话，可以任选地含有一种或多种骨架聚合物和/
- 30 或表面改性剂。药物粒子可以附聚成珠球，其包封在包衣中给此类珠球中的药物带来控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放特性。

通过赋形剂的选择和联合，所述的组合物在其他性质中可以提供有关效价、生物利用度、廓清时间、稳定性、药物和赋形剂的相容性、安全性、溶解性能、崩解性能和/或其他药代动力学、化学和/或物理性质方面的改进性能。其中所述的组合物配制为片剂，选用的赋形剂的联合形式得到片剂，该片剂可以在其它特性中具有改进的溶解性能、硬度、破碎强度和/或脆性。

本发明的组合物任选地含有一种或多种药学可接受稀释剂作为赋形剂。适用的稀释剂实例包括，单用和合用的：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；葡萄糖（例如，Cerelease™ 2000）和葡萄糖一水合物；二碱价磷酸钙二水合物；含蔗糖稀释剂；糖果店的糖；一碱价硫酸钙一水合物；硫酸钙二水合物；粒状乳酸钙三水合物；右旋糖酐（dextrans）；肌醇；水解谷类固体；直链淀粉；纤维素，包括微晶纤维素，食品级来源的 α -和无定形纤维素（例如，Recel™）和粉状纤维素；碳酸钙；甘氨酸；膨润土；聚乙烯吡咯烷酮；等等。如果存在，所述的稀释剂总共占在组合物总重量的约5% - 约99%，优选约10% - 约85%，并且更优选约20% - 约80%。选择的一种或多种稀释剂适宜具有适当的流动性，并且当希望是片剂时，适宜具有可压缩性。

单用或合用的乳糖和微晶纤维素是优选的稀释剂。两种稀释剂在化学上与西利考昔相容。超粒状（extragranular）微晶纤维素（也就是将微晶纤维素在干燥步骤后加入到湿法制粒得到组合物）可以用来提高硬度（对于片剂来说）和/或崩解时间。乳糖，尤其是乳糖一水合物，特别优选。乳糖通常在较低的稀释剂成本下提供具有适当西利考昔释放速率、稳定性、预压缩流动性和/或干燥特性的组合物。它得到有助于在制粒过程中致密化的高密度物质（当采用湿法制粒时），并且由此改善混合流动性。

本发明的组合物任选地含有一种或多种药学可接受崩解剂作为赋形剂，特别是片剂制剂。适用的崩解剂包括单用或合用的，淀粉，包括淀粉羟乙酸钠（例如，PenWest的Explotab™）和预胶凝化玉米淀粉（例如，National™ 1551，National™ 1550，和 Colorcon™ 1500），粘土（例如，Veegum™ HV），纤维素类如纯化纤维素、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 的 Ac-Di-Sol™), 藻酸盐, 聚乙烯吡咯烷酮, 和树胶, 例如琼脂、瓜尔胶、槐树豆胶、刺梧桐胶、果胶和黄芪胶。

可以在组合物制备过程中的任何适当步骤中加入崩解剂, 特别是在制粒之前或在压缩之前的润滑步骤中。如果存在, 所述的崩解剂总共占该组合物总重量的约 0.2% - 约 30%, 优选约 0.2% - 约 10%, 并且更优选约 0.2% - 约 5%。

交联羧甲基纤维素钠对于片剂或胶囊崩解来说是一种优选的崩解剂, 并且如果存在, 优选占该组合物总重量的约 0.2% - 约 10%, 更优选约 0.2% - 约 7%, 并且甚至更优选约 0.2% - 约 5%。交联羧甲基纤维素钠赋予本发明的粒状组合物以优异的颗粒内崩解性能。

本发明的组合物任选地含有一种或多种药学可接受粘合剂或胶粘剂作为赋形剂, 特别是对于片剂制剂来说。所述的粘合剂和胶粘剂优选给被制片粉末带来足够的内聚性以允许正常的加工处理, 例如定型、润滑、压缩和包装, 但仍然允许片剂崩解并使组合物在摄入后被吸收。适用的粘合剂和胶粘剂包括单用或合用的: 阿拉伯胶; 黄芪胶; 蔗糖; 明胶; 葡萄糖; 淀粉, 例如但不限于预胶凝淀粉(例如, National™ 1511 和 National™ 1500); 纤维素类, 例如但不限于, 甲基纤维素和羧甲基纤维素钠(例如, Tylose™); 藻酸和藻酸的盐; 硅酸镁铝; PEG; 瓜尔胶; 多糖酸; 膨润土; 聚乙烯吡咯烷酮, 例如聚乙烯吡咯烷酮 K-15、K-30 和 K-29/32; 聚甲基丙烯酸酯; HPMC; 羟丙基纤维素(例如, Klucel™); 和乙基纤维素(例如, Ethocel™)。所述的粘合剂和/或胶粘剂, 如果存在的话, 总共占该组合物总重量的约 0.5% - 约 25%, 优选约 0.75% - 约 15%, 和更优选约 1% - 约 10%。

本发明的组合物任选地含有一种或多种药学可接受湿润剂作为赋形剂。所述的湿润剂优选维持选择性 COX-2 抑制药物与水密切相关, 这被确信是一种提高组合物生物利用度的条件。

可以在本发明的组合物中用作湿润剂的表面活性剂的实例包括: 季铵化合物, 例如苯扎氯铵、氯化苄乙氧铵和氯化十六烷基吡啶, 二辛基磺基琥珀酸钠; 聚氧化乙烯烷基苯基醚, 例如壬苯聚醇 9、壬苯聚醇 10 和辛苯聚醇 9; 聚羟体(聚氧化乙烯和聚氧化丙稀嵌段共聚物)、聚氧化乙烯脂肪酸甘油酯和油, 例如具有氧化乙烯(8)辛酸/癸酸单-和

二甘油酯(例如, Gattefosse 的 Labrasol™)、聚氧化乙烯(35)蓖麻油和聚氧化乙烯(40)氢化蓖麻油; 聚氧化乙烯烷基醚, 例如聚氧化乙烯(20)鲸蜡硬脂基醚; 聚氧化乙烯脂肪酸酯, 例如聚氧化乙烯(40)硬脂酸酯; 聚氧化乙烯脱水山梨糖醇酯, 例如聚山梨酸酯 20 和聚山梨酸酯 80(例如, ICI 的吐温 80); 丙二醇脂肪酸酯, 例如丙二醇月桂酸酯(例如, Gattefosse 的 Lauroglycol™); 十二烷基硫酸钠, 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, 例如甘油基单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇酯, 例如脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯和脱水山梨糖醇单硬脂酸酯, tyloxapol, 和它们的混合物。如果存在, 此类湿润剂总共占该组合物总重量的约 0.25% - 约 15%, 优选约 0.4% - 约 10%, 和更优选约 0.5% - 约 5%。

优选湿润剂是阴离子表面活性剂。十二烷基硫酸钠是特别优选的湿润剂。如果存在的话, 十二烷基硫酸钠占该组合物总重量的约 0.25% - 约 7%, 更优选约 0.4% - 约 4%, 和甚至更优选约 0.5% - 约 2%。

本发明的组合物任选地含有一种或多种药学可接受润滑剂(包括抗粘剂和/或助流剂)作为赋形剂。适用的润滑剂包括, 单用和合用的, 甘油基 behapate(例如, Compritol™ 888); 硬脂酸及其盐, 包括硬脂酸镁、钙和钠盐; 氢化植物油(例如, Sterotex™); 胶体二氧化硅; 滑石粉; 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; 十二烷基硫酸钠; 和十二烷基硫酸镁。如果存在的话, 这些润滑剂总共占该组合物总重量的约 0.1% - 约 10%, 优选约 0.2% - 约 8%, 和更优选约 0.25% - 约 5%。

硬脂酸镁是优选使用的润滑剂, 例如为了在片剂压缩过程中减少设备和制粒混合物的摩擦。

适用的抗粘剂包括滑石粉、玉米淀粉、DL-亮氨酸、十二烷基硫酸钠和硬脂酸金属盐。滑石粉是优选的抗粘剂或助流剂, 例如, 用来减少制剂粘着在设备表面并且还减小混合物中的静电。如果存在的话, 滑石粉占该组合物总重量的约 0.1% - 约 10%, 更优选约 0.25% - 约 5%, 和甚至更优选约 0.5% - 约 2%。

其他赋形剂例如着色剂、矫味剂和甜味剂是药学领域中已知的并

可以在本发明的组合物中使用。片剂可以被包衣，例如用肠溶包衣，或者没有包衣。本发明的组合物可以进一步含有例如缓冲剂。

- 任选地，一种或多种泡腾剂可以用作崩解剂和/或来改善本发明组合物的感觉特性。当在本发明的组合物中存在以促进剂型崩解时，一种或多种泡腾剂的总量适宜占该组合物重量的约 30% - 约 75%，和优选约 45% - 约 70%，例如约 60%。

- 虽然本发明的单位剂量硬胶囊和片剂组合物可以通过例如制剂包封或制剂压制来制备，但它们适宜在包封和压缩之前制粒。在其他作用中，湿法制粒使碾磨的组合物密度增加，从而得到提高的流动性、改进的压缩特性并更加易于组合物在包封和制片时计量和称重分配。由制粒得到的二级粒度(即，颗粒大小)没有严格要求，重要的是平均粒度有利于常规操作和加工，并且对于片剂来说，允许直接压缩混合物配制形成药学可接受片剂。

颗粒的预期堆密度一般是约 0.3g/ml - 约 1.0 g/ml。

- 对于片剂制剂，足够制备一个均匀批次片剂的全部混合物是在常规生产规模制片机中在压制压力(例如，在典型制片冲模中使用约 1 kN - 约 50 kN 的外力)下制片。可以采用任何与操作、制造、储藏和摄取相适应的片剂硬度。对于 100 mg 的片剂，硬度优选至少 4 kP，更优选至少约 5 kP，和甚至更优选至少约 6 kP。对于 200mg 片剂，硬度优选至少 7 kP，更优选至少约 9 kP，和甚至更优选至少约 11 kP。然而，所述的混合物不能被压缩到使随后在与胃液接触时难以获得水合作用的程度。

对于片剂制剂，片剂脆性在标准试验中优选小于约 1.0%，更优选小于 0.8%，和甚至更优选小于约 0.5%。

- 选择性 COX-2 抑制药物的第一和第二部分可以紧密地一起配制在例如各个颗粒中，其随后被包封和压缩为片剂。或者，在本发明的组合物中，第一和第二部分可以在空间上分开。譬如，在一个硬胶囊中，其可以是分开的颗粒或珠球，例如包衣珠球，含有瞬时释放形式或者控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放形式的药物。在一个单位剂量的片剂中可以是分开的层，层中含有瞬时释放形式或者控释、慢释、编程释放、定时释放、脉冲释放、缓释或延长释放形式的药物。例如，可以制得一个双层选择性 COX-2 抑制药物

片剂，类似于上面引用的美国专利号 5,609,884 所述的萘普生。

在特别优选的本发明的实施方式，选择性 COX-2 抑制药物的第二部分分配在缓释骨架中，该缓释骨架含有 HPMC，该 HPMC 的 2% 水溶液的粘度为约 100 - 约 8000 cP。本发明的这种实施方式的组合物为了方便在此称作“二元释放骨架组合物”。当配制为片剂时，其对于该实施方式来说是一种优选的剂型，所述的组合物在此被称作“二元释放骨架片”。

本发明的骨架组合物含有 HPMC，其含量足以延长选择性 COX-2 抑制药物的释放性能。通常，该含量是该组合物重量的约 0.1% - 约 40% (重量)，优选约 5% - 约 30% (重量)，例如约 10% (重量)。优选的 HPMC 与选择性 COX-2 抑制药物的第二部分的重量比是约 1:1 - 约 1:12，更优选约 1:1 - 约 1:6。

HPMCs 在其纤维主链的链长度上有所变化。这直接影响 HPMC 的含水分散体的粘度。粘度一般在水中含有 2% (重量) 的 HPMC 浓度下测量。当在水中为 2% 时粘度小于约 100 cP 的 HPMC 可以被采用，例如作为粘合剂，但对于药剂来说没有有效的释放延长性质。所述的 HPMC 据称具有良好的粘合性质和较差的预期延效特性。术语“粘合特性”在此是指在通过湿法制粒的片剂生产中作为粘合剂的适合性，其中，例如将 HPMC 溶解在水中，喷雾在干燥的准备制粒的干粉上。术语“延效特性”在此是指作为缓释骨架的适合性。具有好的延效特性的 HPMC 通常在湿法制粒技术中作为粘合剂使用时过粘。根据本发明，用来形成二元释放西利考昔组合物的释放延长骨架的 HPMC (一种或多种) 在 2% 水中粘度应该具有约 100 - 约 8000 cP，优选约 1000 - 约 8000 cP 的粘度，例如约 4000 cP。

HPMCs 在纤维主链上羟基被甲氧基和羟丙氧基取代的程度也有所变化。随着羟丙氧基取代的增加，所得的 HPMC 在性质上变得更加亲水。本发明的二元释放骨架组合物优选使用具有约 15% - 约 35%，更优选约 19% - 约 30%，和首选约 19% - 约 24% 的甲氧基取代以及和具有约 3% - 约 15%，更优选约 4% - 约 12%，和首选约 7% - 约 12% 羟丙氧基取代的 HPMC。

在性质上相对亲水并且可用于本发明组合物中的 HPMC 例如是在下列商标名称下出售的产品：Dow Chemical Co. 的 Methocel™ 和

Shin-Etsu Chemical Co. 的 Metolose™。低粘度级的 HPMCs 的实例，除了作为粘合剂之外，一般不适合本发明的组合物包括 Methocel™ E5、Methocel™ E15 LV、Methocel™ E50 LV、Methocel™ K100 LV 和 Methocel™ F50 LV，它们的 2%(重量)的水溶液分别具有 5cP、15cP、50cP、100cP 和 50cP。具有中等粘度的 HPMCs 的实例包括 Methocel™ E4M 和 Methocel™ K4M，其各自的 2%(重量)水溶液具有 4000cP 的粘度。具有高粘度的 HPMCs 的实例包括 Methocel™ E10M、Memocel™ K15M 和 Methocel™ K100M，它们的 2%(重量)水溶液分别具有 10,000cP、15,000cP 和 100,000cP 的粘度。许多 HPMC 产品公开在 Anon. (1997) Formulating for Controlled Release with Methocel Premium Cellulose Ethers, Dow Chemical Co. 所选择 HPMC 产品的甲氧基和羟丙氧基取代类型和含量如下表 1 所述。

表 1. 选择的 HPMC 产品的性质

Methocel™ E4MP (USP 2910)	标称粘度, 2%水中	4,000cP
	甲氧基, %	28-30
	羟丙氧基, %	7-12
Methocel™ K4MP (USP 2208)	标称粘度, 2%水中	4,000cP
	甲氧基, %	19-24
	羟丙氧基, %	7-12
Methocel™ EX10MP (USP 2910)	标称粘度, 2%水中	10,000cP
	甲氧基, %	28-30
	羟丙氧基, %	7-12
Methocel™ K15MP (USP 2208)	标称粘度, 2%水中	15,000cP
	甲氧基, %	19-24
	羟丙氧基, %	7-12

15

一种具有延效性质的示例优选 HPMC 是具有取代型 2208 的 HPMC，表示约 19% - 约 24% 甲氧基取代和约 7% - 约 12% 羟丙氧基取代，和在 2% 水中时标称粘度为约 4000cP。尤其优选“控释”级，具有的粒度使至少 90% 通过 100 目筛。符合这些规格的市售 HPMC 的实例是 Dow

Chemical Co.的Methocel™ K4M.

关于本发明的 HPMC 骨架如何提供优异缓释特性，不受任何具体假说的约束，可以确信在口服摄取并与胃肠液接触时，HPMC 在片剂表面上或接近于片剂表面处发生部分水合，并且由此溶胀形成具有活性成分的凝胶层，例如西利考昔分配在其中的三维骨架内。还可以确信三维外凝胶骨架层减慢片剂的溶解作用。随着外凝胶层缓慢溶解、分散或侵蚀，西利考昔从该层释放到胃肠液内，在其中被吸收利用。同时，HPMC 骨架的水合作用逐渐向片剂的中心推进，通过上面所述的相同假设使西利考昔随时间进一步释放。由于活性成分在整个 HPMC 骨架中以均匀程度不同的浓度分配于片剂，按照本发明的非限定理论，体内通过溶解、分散或侵蚀片剂的外部可以在每单位时间内释放相当恒定量的活性成分。

总的释放率和药物的生物利用度取决于药物通过外凝胶层的扩散速率和片剂的该层的侵蚀速率。优选体内 T-90% (使 90% 药物释放的时间) 小于 24 小时，这样，廓清时间适合片剂每天给药 1 次。

本发明的二元释放骨架片剂可以例如通过共压缩含选择性 COX-2 抑制药物的毫微颗粒形式的第一粒状混合物与在 HPMC 骨架内含有选择性 COX-2 抑制药物的第二粒状混合物来制备。第一制粒的混合物可以按照上面所提供的信息来制备。第二粒状混合物可以按照下面举例说明来制备。

混合器 (例如，60L 的 Baker Perkins 搅拌机) 中加入乳糖、微粉化选择性 COX-2 抑制药物、微晶纤维素 (例如，Avicel 产品)、HPMC (例如，Methocel™ K4M) 和粘合剂 (例如，Pharmacoat™ 603)，优选以这种顺序。混合这些物质，例如用慢速主叶片装置和缓慢切碎叶片装置混合 3 分钟，形成干粉混合物。

将干燥粉末混合物湿法制粒，一般是在同一搅拌机中用主叶片和切碎叶片在快速装置上进行。水以一定量并在适合干粉混合物的量的速率下加入，例如约 1-1.5kg/分钟约 3 分钟。所得的湿法制粒混合物继续混合一定时间以确保水在制粒中的均匀分配。湿法制粒混合物含有约 30% (重量) 的水。

将湿法制粒的混合物干燥，例如在空气动力学 (Aeromatic) 流化床干燥器中，其具有约 60℃ 的内部气温设定，使含水量降低至约 1% - 约

3%(重量).颗粒的含水量可以受到监测,例如利用 Computrac Moisture Analyzer.

5 碾磨和筛分所得的干燥颗粒,例如令其通过带有 20 目筛、刀向 (knives towards) 和中速设备 (1500-2500 rpm) 的 Fitzpatrick 磨 (D6A).

将所得的过筛颗粒置于混合器中,例如 Paterson-Kelley 2 立方英尺 V-搅拌机。向颗粒加入滑石粉并将颗粒搅拌约 5 分钟。随后将硬脂酸镁加入到颗粒中且将颗粒混合约 3 分钟。所得的润滑颗粒准备与第一粒状混合物一起压缩形成二元释放骨架片。

10 在另一特别优选的本发明实施方式中,选择性 COX-2 抑制药物的第二部分是多种固体珠球、丸剂或颗粒存在,各自具有含聚合物的包衣,优选释放延长聚合物。所述的珠球、丸剂或颗粒在此被称作"珠球"和"包衣珠球"并且一般致密、硬、基本上为球形而且脆性低。本发明的这种实施方式的组合物在此一般称作"二元释放包衣珠球组合物"
15 "。当配制为胶囊时,其是这种实施方式的优选剂型,所述的组合物在此称作"二元释放包衣珠球胶囊"。在这种二元释放包衣珠球胶囊中,可以是分开的缓释和瞬时释放珠球,或各个珠球可以含有瞬时释放和缓释两个部分并且由此具有二元释放特性。所述的二元释放珠球如下文详述。

20 在本发明的二元释放包衣珠球组合物中,无论包封或制片,选择性 COX-2 抑制药物的第一部分可以以任何适当的瞬时释放形式存在,但优选是毫微颗粒形式且优选配制为与包衣珠球大小类似的珠球,其含有西利考昔的第二缓释部分。含有第一瞬时释放部分的珠球或者未包衣或用不会减慢或延长西利考昔的释放的物质包衣。令人惊奇地
25 是,通过二元释放包衣珠球制剂可以很好地符合二元释放选择性 COX-2 抑制药物组合物的要求,其中含选择性 COX-2 抑制药物的缓释部分的珠球用含有至少一种释放延长聚合物的屏障层包衣。所述的珠球任选地含有药学可接受赋形剂,例如乳糖和微晶纤维素,并且直径优选是约 0.1mm - 约 1.0mm,更优选约 0.15 mm - 约 0.5mm。譬如,该珠球的大小可以在使其通过 0.425mm 筛但保留在 0.18mm 筛的范围内。通过将
30 选择性 COX-2 抑制药物与一种或多种赋形剂混合和制粒可以制备所述的珠球,随后通过挤出、球化、干燥和筛分粒子达到所需大小的范围

内，此后将聚合物，优选释放延长聚合物包衣涂覆在珠球上，该珠球含有选择性 COX-2 抑制药物的部分，其表现出缓释。

在另一实施方式中，珠球具有一个含药可接受赋形剂如淀粉或蔗糖的核芯，其被一个或多个外壳包围，所述的外壳包括一个含药物
5 内层和一个聚合物屏障外层。按照这个实施方式，该珠球的直径优选约 0.5mm - 约 2mm，更优选约 0.5mm - 约 1mm。

在本发明优选的缓释包衣中，含有选择性 COX-2 抑制药物的第二部分以及一种或多种赋形剂的珠球用一种或多种选自下列的聚合物包衣：HPMC、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素、甲基
10 纤维素、乙基纤维素（例如，Colorcon 的 Surelease™）、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钠、聚合物以及丙烯酸和甲基丙烯酸和其酯的共聚物（例如，Eudragit™ RL, Eudragit™ RS, Eudragit™ L100, Eudragit™ S100, Eudragit™ NE）、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇。聚合物可以与水溶性物质如糖、乳糖和盐混合形成包衣，提供非 pH 依赖性
15 性或 pH 依赖性的释放率。

Rohm Pharma 的 Eudragit™ 是一类产品的商品名，其适合于缓释粒子的薄膜包衣。这些产品在胃肠液中的溶解度有所不同。Eudragit™ RL 和 Eudragit™ RS 是由具有低含量的季铵基团的丙烯酸和甲基丙烯酸酯合成的共聚物。Eudragit™ RL 和 Eudragit™ RS 在铵基与保持
20 中性的（甲基）丙烯酸酯的摩尔比上存在不同（分别为 1:20 和 1:40）。Eudragit™ NE 是基于丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的中性共聚物的含水分散体。Eudragit™ 聚合物的特征公开在 Eudragit : Sustained-release Formulations for Oral Dosage Forms. Rohm Basic Info 2 中。

乙基纤维素是另一种适用的物质，可以得到其含水分散体，例如商品名 Surelease™，其以不同的级别和特定的品质市售，用来制备屏障包衣。按照本发明，优选乙基纤维素具有约 5cP - 约 15cP 的粘度，但可以使用其他种类的纤维素基聚合物。尤其优选使用与 HPMC 联合的乙基纤维素。

包衣方法可以通过常规装置进行，例如喷雾设备、流化床和干燥和大小分级的设备。包衣方法中使用的液体含有一种或多种屏障层形成成分和一种或多种溶剂，例如乙醇、丙酮、甲基异丁基酮（MIBK）、

水和其他在该技术领域熟知的溶剂。包衣液体可以是溶液、分散体、乳液和熔融物的形式，这取决于包衣成分的特有性质。

增塑剂和颜料可以任选地用来改进包衣的技术特性和改变渗透性。所述的包衣优选在 1.0 - 7.0 的 pH 范围内具有非 pH 依赖性渗透性。可以观察到当 pH 越高时，某些药物如西利考昔的释放速率会有所降低，但这不是由聚合物层的性质造成的，这是因为在高 pH 值下药物溶解度有所降低。

按照本发明举例的适合包衣的组合物含有乙基纤维素和 HPMC 以及增塑剂如柠檬酸三乙酯或椰油。这种含有 90% 聚合物的包衣组合物的具体实例由乙基纤维素和 HPMC 以 55:35 - 80:10 的重量比以及 10% 柠檬酸三乙酯组成。

每个含有选择性 COX-2 抑制药物的包衣珠球代表一个独立控释单元以预定速率释放药物，优选与其在胃肠道内的位置无关。总的溶解性能和药物有效性取决于药物穿过缓释包衣的扩散速率和/或取决于包衣在胃肠道内的侵蚀速率。

在制备包衣珠球组合物的方法中，将选择性 COX-2 抑制药物和稀释剂，优选乳糖和/或微晶纤维素，通过下列方法混合并制粒。将药物加入到总量为 1000-4000g 的乳糖和微晶纤维素(例如, Avicel™ PH-101, Avicel™ RC-581, Avicel™ RC-591 或其混合物)的混合物中并在高剪切混合器中(例如, Niro-Fielder 混合器)以高混合速率干混 2-5 分钟。加入水(300-700g)并将所得的物块在高速下制粒 2-5 分钟。

所得的物质的挤出可以在例如 NICA E-140 挤出机(Lejus Medical AB, Sweden)中通过钻口直径为 0.25-1.0mm 的多孔筛。搅拌器和进料器的速率优选设定在最低值。

所得挤出物的球化可以在例如 NICA 球形造粒机(Ferro Mecano AB, Sweden)中进行。球形造粒机平板的速度调至 500-10,000rpm。每次对平板上的约 1000g 湿挤出物连续球化 2-10 分钟。

所得的球形珠粒的干燥可以在流化床干燥器中在 50-90℃ 的内温下进行(例如, Aeromatic AG, West Germany)。将网装置安放在流化床的顶部以避免珠粒损失于除尘机出口。该批次适宜再分为 200-800g 的分批次。各个分批次在 100-400 m³/小时的风量下干燥 10-60 分钟，从而得到不会附聚的独立珠球。如果必要的话，分批次随后被混合且

整个批次在 40-60℃下干燥 5-30 分钟得到终产物。可以预期产量为 1600-2000g 的干燥珠球。

利用分析筛可以将所得干燥珠球的大小分级。两个筛选自一组筛子尺寸，例如 850 μm、600μm、425μm、300μm、250μm 和 180μm。

- 5 由上制备的选择性 COX-2 抑制药物珠球可以用聚合物包衣，优选释放延长聚合物来制备缓释包衣珠球。瞬时释放珠球并不如此包衣。两种缓释和瞬时释放珠球存在本发明的二元释放组合物。例如，利用喷雾包衣设备(例如，Wurster)可以涂覆作为 10-20%(重量)固体分散体的 Release™或 Eudragit™ RS。喷雾枪安装在距床底部 0.25cm -
- 10 5cm 的高度处。由上制备的珠球优选被预热。利用下列典型加工参数涂覆包衣：雾化压力 1.0-3.0 巴，气温 50-80℃，空气速率 100-400 m³/小时和溶液流速 10-80 ml/分钟。

通过常规包封方法将上面制备的包衣珠球与瞬时释放珠球一起包封。

- 15 在制备本发明的具有二元释放珠球的组合物的示例方法中，药物的第一部分分散在液体介质中，在其中药物基本上不溶，优选含水介质，形成第一药物混悬液，随后湿法碾磨。所属领域技术人员可以很容易最佳化碾磨条件，得到具有所需粒度范围的药物粒子。湿法碾磨药物混悬液随后喷雾包衣在糖球上。随后，制成一种含有一种或多种
- 20 释放延长聚合物和水的液体聚合物包衣。此后用适当喷雾装置将聚合物包衣喷雾到药物包衣的糖珠球的上部形成缓释珠球。

- 此后，按照与第一药物混悬液相似的方式制备含有药物的第二部分的第二药物混悬液。此外，制备崩解混悬液，例如含有崩解剂(例如，交联羧甲基纤维素钠)和水，并且湿法碾磨。此后将第二药物混悬液和
- 25 碾磨的崩解剂混悬液混合在一起形成药物/崩解剂混悬液。随后利用适当的喷雾包衣设备将药物/崩解剂混悬液喷雾在如上制备的缓释珠球的顶部。所属领域技术人员很容易使所用喷雾包衣条件最佳化以提供所需的包衣率和包衣厚度。

通过常规包含方法将如上制备的二元释放珠粒包封。

30

实施例

实施例 1: 瞬时释放西利考昔喷雾干粉的制备

1. 制备一种含有 13.8%西利考昔、2.8%聚乙烯吡咯烷酮 K30、0.1%十二烷基硫酸钠和 83.3%去离子水的含水药物混悬液。

2. 用 Wily A Bachofen DynoMill model KDL 湿磨在下列条件下研磨该药物混悬液：(a) 研磨室：0.15 升，批量法；(b) 研磨介质：0.7-1.0mm 无铅玻璃珠；(c) 研磨介质体积：125 ml (总体积)；(d) 搅拌速率：3000 rpm；(e) 持续时间：60 分钟。被研磨混悬液的中位体积 (median volume) 粒度通过光衍射测定为 0.8 μ m。

3. 无水乳糖 (11%重量) 溶于研磨药物混悬液。

4. 随后在 Yamato GB-21 喷雾干燥器中在下列条件下使被研磨混悬液喷雾干燥：(a) 粉末的收集：除尘器；(b) 入口温度：110-130 $^{\circ}$ C；(c) 出口温度：60-70 $^{\circ}$ C；(d) 喷雾速率：3-5 ml/分钟；(e) 气流：30-50% 满载；(f) 喷雾压力：1 巴。

喷雾干燥粉末的最终理论组合物 (总量的%) 如下：48.3%西利考昔、41.5%乳糖、9.7%聚乙烯吡咯烷酮和 0.5%十二烷基硫酸钠。

15

实施例 2：缓释西利考昔薄膜包衣珠球的制备

1. 制备一种含水药物混悬液，含有 30%西利考昔、1.1%聚乙烯吡咯烷酮 K30 和 68.9%去离子水。

2. 用 Wily A Bachofen DynoMill model KDL 湿磨在下列条件下研磨该药物混悬液：(a) 研磨室：0.3 升，批量法；(b) 研磨介质：0.7-1.0mm 无铅玻璃珠；(c) 研磨介质体积：240 ml (总体积)；(d) 搅拌速率：3000 rpm；(e) 流量：40ml/分钟。

3. 制备一种含水分散体，含有 ReleaseTM E-7-19010 Clear (Colorcon) (41.2%)、HPMC 2910 USP (4.5%) 和去离子水 (53.5%)。

4. 用常规构造的、切向喷雾 3.5 英寸旋转制作机在下列条件下将该药物混悬液喷雾在糖球上 (25g 的 20-25 目糖球 NF)：(a) 喷嘴：Paasche VLS, 5 号喷嘴口；(b) 喷雾压力：17 psi；(c) 转速：300 rpm；(d) 干燥空气体积：3 cfm；(e) 干燥空气温度：70 $^{\circ}$ C；(f) 喷射速率：0.2-0.4 g/分钟。

5. 随后用相同的流化床包衣机将聚合物包衣涂覆在药物混悬液包衣的顶部，构造和加工条件如步骤 4 所述。采用 6%的理论包衣水平 (基于最终包衣珠球重量计)。基于 95%的包衣效率，薄膜包衣珠球的最终

组成如下所述(总量的%): 52.5%糖球; 40.0%西利考昔; 1.5%聚乙烯吡咯烷酮; 4.0% Release™固体; 1.5% HPMC.

实施例 3: 西利考昔二元释放珠球的制备

5 1. 制备一种含水崩解剂混悬液, 含有 5.0%交联羧甲基纤维素钠 NF 和 95%去离子水。

2. 该崩解剂混悬液在 McCrone 微粒化磨(Model 232)中在下列条件下湿法碾磨: (a) 研磨室: 聚乙烯, McCrone model 232J 带有 232P 帽盖; (b) 研磨介质: 48 玛瑙圆筒, 232A 型; (c) 碾磨量: 3g 交联羧甲基纤维素钠, 20ml 水; (d) 漂洗的水量: 57 ml (与碾磨混悬液混合); (e) 10 研磨时间: 10 分钟。

3. 制备一种含水药物混悬液, 含有 30%西利考昔、1.1%聚乙烯吡咯烷酮 K30 和 68.9%去离子水并且按照与实施例 2 相同的方式碾磨。

4. 步骤 2 中制备的崩解剂混悬液与步骤 3 中制备的药物混悬液混 15 合形成药物/崩解剂, 以重量计组成如下: 22.6%西利考昔, 0.9%聚乙烯吡咯烷酮, 1.3%交联羧甲基纤维素钠和 75.2%去离子水。

5. 利用常规构造的、切向喷雾 3.5 英寸旋转制作机在下列条件下将所述的药物/崩解剂混悬液喷雾在薄膜包衣珠球(实施例 2 中制备的)上: (a) 喷嘴: Paasche VLS, 5 号喷嘴口, (b) 喷雾压力: 17 psi; (c) 20 转速: 300 rpm; (d) 干燥空气体积: 3 cfm ; (e) 干燥空气的温度: 70 °C; (f) 喷雾速率: 0.2-0.4 g/分钟。

假设包衣效率为 90%-95%, 二元释放珠球的最终组合物如下所述(总量的%): 40.8%糖球; 31.3%西利考昔(缓释层); 1.1%聚乙烯吡咯烷酮; 3.1% Surelease™固体; 1.3% HPMC; 20.5%西利考昔(瞬时释放层); 0.8%聚乙烯吡咯烷酮(瞬时释放层); 1.1%交联羧甲基纤维素钠 25 (瞬时释放层)。

实施例 4

30 制备四种不同原型的硬明胶胶囊制剂(二元释放胶囊 A 和 B, 缓释胶囊 C 和瞬时释放胶囊 D) 含有上述实施例 1-3 的珠球和/或粉末。所有胶囊是利用不透明白色 0 号胶囊 ConiSnap™硬明胶胶囊制成。

制剂设计如下表 2 所述。胶囊 A 和 B 分别同时含有瞬时释放组分

和缓释组分。胶囊 C 只含有缓释组分，而胶囊 D 只含有瞬时释放组分。

表 2. 胶囊 A-D 的制剂设计

胶囊	瞬时释放组分	缓释组分	二元释放组分
A	喷干粉末 (160mg)	薄膜包衣珠球 (300mg)	-
B	-	-	二元释放珠球 (400mg)
C	-	薄膜包衣珠球 (500mg)	-
D	喷干粉末 (400mg)	-	-

- 5 如表 2 所示，胶囊 A 含有 160mg 按照实施例 1 制备的瞬时释放喷干粉末(含有约 80mg 西利考昔)和实施例 2 制备的 300mg 的缓释薄膜包衣珠球(含有约 120 mg 西利考昔)。胶囊 B 含有实施例 3 制备的 400mg 的二元释放珠球。胶囊 C 含有 500mg 的实施例 2 制备的薄膜包衣珠球。胶囊 D 含有 400mg 的如实施例 1 制备的喷干粉末。四种胶囊制剂各自的总西利考昔含量约为 200mg。
- 10

实施例 5

- 利用 Hanson model SIP 自动取样器在下列条件下在标准 USP 溶解试验中对胶囊 A-D 和市售西利考昔 200mg(瞬时释放)胶囊进行测试: (a) 溶解介质是 1L 的 0.05M 磷酸钠，含有 1%十二烷基硫酸钠; (b) 桨叶以 50rpm 旋转; (c) 每个烧瓶中用铜线胶囊锤(3-4 股)负载 1 个胶囊; (d) 在 0-1 小时内采用 45 μ m 手动过滤并且在 2-24 小时内采用 Hanson 自动取样; 和 (e) 使用带有 UV 检测的 HPLC 分析滤液。
- 15

- 溶解试验的结果如图 1 所示，其证实含有喷干粉末和薄膜包衣珠球的胶囊 A 以及含有二元释放珠球的胶囊 B 均获得了西利考昔的二元释放。应该注意选择在 30 分钟内达到溶解作用的溶解介质，未必反应在体内的溶解作用。
- 20

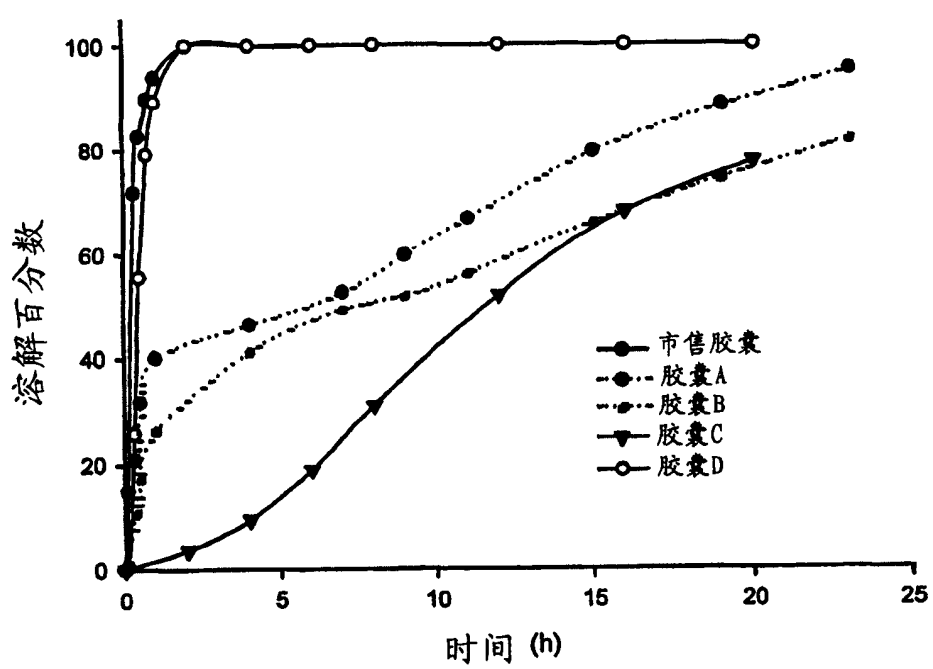


图 1