(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2021 年 11 月 4 日 (04.11.2021)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2021/218930 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 231/12 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
C07C 229/08 (2006.01) *A61P 25/06* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61K 31/635* (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01) *A61K 31/197* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/090017

(22) 国际申请日: 2021 年 4 月 26 日 (26.04.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010365541.X 2020年4月30日 (30.04.2020) CN

(71) 申请人: 江苏恩华药业股份有限公司 (NHWA PHARMA. CORPORATION) [CN/CN]; 中国江苏省徐州市经济开发区杨山路18号, Jiangsu 221000 (CN)。 苏州恩华生物医药科技有限公司 (SUZHOU NHWA PHARMACEUTICAL RESEARCH CO., LTD) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物医药产业园一期项目A4楼303B单元, Jiangsu 215000 (CN)。

(72) 发明人: 罗欢 (LUO, Huan); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物医药产业园一期项目A4楼303B单元, Jiangsu 215000 (CN)。 路苹 (LU, Ping); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物医药产业园一期项目A4楼303B单元, Jiangsu 215000 (CN)。 陈叶明 (CHEN, YeMing); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物医药产业园一期项目A4楼303B单元, Jiangsu 215000 (CN)。 蒋钰 (JIANG, Yu); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物医药产业园一期项目A4楼303B单元, Jiangsu 215000 (CN)。

(74) 代理人: 北京知元同创知识产权代理事务所 (普通合伙) (BEIJING ORIGINTELLIGENCE IP LAW FIRM); 中国北京市海淀区上地三街9号嘉华大厦E座1004室焦健, Beijing 100085 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

(54) **Title:** CO-AMORPHOUS SUBSTANCE OF CELECOXIB AND PREGABALIN AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) **发明名称:** 塞来昔布与普瑞巴林共无定型物及其制备方法

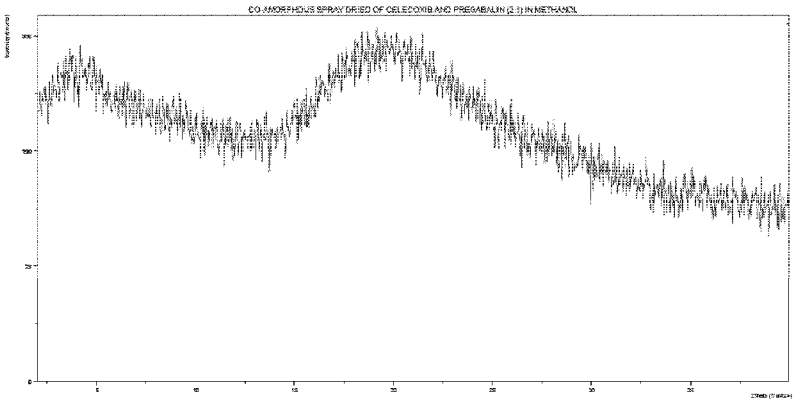


图 4

(57) **Abstract:** Provided are a co-amorphous substance of celecoxib and pregabalin and a preparation method therefor. The co-amorphous substance, especially the co-amorphous substance, of which the molar ratio of celecoxib to pregabalin is 2:1, is stable in structure, thereby improving the water solubility of celecoxib and providing a convenient physical form for combined administration of celecoxib and pregabalin.

(57) **摘要:** 提供塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物及其制备方法。所述共无定形物，尤其是塞来昔布与普瑞巴林摩尔比为2:1的共无定形物结构稳定，改善了塞来昔布的水溶性，为两者联合给药提供了方便的物理形态。

[见续页]

WO 2021/218930 A1

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) **指定国**(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护)：ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

塞来昔布与普瑞巴林共无定型物及其制备方法

相关专利申请的交叉引用

本专利申请要求2020年4月30日向中国国家知识产权局提交的申请号为202010365541.X，发明名称为“塞来昔布与普瑞巴林共无定型物及其制备方法”的在先发明专利申请的优先权。该在先申请的全文通过引用方式纳入本申请中。

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及塞来昔布与普瑞巴林按摩尔比2:1结合形成的塞来昔布普瑞巴林共无定形物（通常也称为“无定型物”）及其制备方法。

背景技术

根据物理成因，疼痛可分为三类：伤害型、神经病理型与混合型。

伤害型疼痛通常是由伤害性刺激引起，例如身体/内脏的炎症或机械性引起的疼痛。因此可进一步分为躯体性疼痛和内脏性疼痛。伤害型疼痛通常持续时间短，伴随损伤的恢复而消失。伤害性疼痛包括术后痛、炎症痛、出血痛、癌症痛等。

神经病理性疼痛源自中枢或外周神经系统中自发的异常神经元放电。由于潜在的病因不可逆，多数神经性疼痛为慢性疼痛。神经病理性疼痛根据病因部位通常分为外周神经病理性疼痛和中枢神经病理性疼痛。外周神经病理性疼痛包括后背神经痛、糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛等。中枢神经病理性疼痛包括中风后中枢神经痛、脊髓损伤、多发性硬化、神经功能障碍性疼痛、纤维肌痛综合征等。

混合型疼痛的特征为伤害性疼痛与神经病理性疼痛共存。例如，有神经损伤的后背痛、偏头痛等。

存在许多已知的适用于治疗或控制各类疼痛的药物。非甾体消炎镇痛药(NSAID)通过抑制环氧酶(cyclooxygenase, COX)从而抑制前列腺素生物合成达到消炎镇痛的效果。阿片类镇痛药，通过激动或阻滞阿片受体达到镇痛效果，包括弱阿片类镇痛药和强阿片类镇痛药。

临床上通常使用多模式镇痛(multimodal analgesics)，推荐联合使用不同镇痛机理的镇痛药

物达到镇痛目的。

WHO“3-步骤”准则提供了处理疼痛的指导原则。“3-步骤”是通过疼痛强度和药物的镇痛活性确定的，包括轻度、中度、重度。

塞来昔布(Celecoxib)，化学名称是4-[5-(4-苯甲基)-3-(三氟甲基)-1氢-1-吡唑-1-基]苯磺酰胺，属于非甾体类抗炎药(NSAIDs)，其作用机理是通过选择性抑制环氧化酶2(COX-2)抑制前列腺素的生物合成，从而达到消炎镇痛的效果。通常用于关节炎、类风湿性关节炎以及各种类型的痛觉缓解。因其对COX-2的高度选择性，使其常见的胃肠不良药物反应(例如胃溃疡)最少。塞来昔布呈长针状晶体，导致其堆密度低、可压性较差等，使其很难制备成理想固体剂型。而且塞来昔布属于BCS II的弱酸性药物，pKa为11.1，在水中几乎不溶，口服后生物利用度较低，可通过改善其溶解性改善其吸收。

普瑞巴林(Pregabalin)，化学名称是(S)-3-氨甲基-5-甲基己酸，为γ-氨基丁酸(GABA)类似物，结构和作用与加巴喷丁相似，其作用机制主要是通过电压依赖性钙通道的I型α2-δ亚基相结合，减少钙离子内流，从而减少兴奋性神经递质的释放，进而有效控制神经性疼痛。主要用于治疗带状疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、纤维肌痛综合征等。

发明内容

本发明的第一个目的是提供一种塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物。

本发明的另一目的是提供一种塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物，其用于治疗或缓解中度或中重度疼痛患者的疼痛。

根据本发明，所述塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物中，塞来昔布与普瑞巴林的摩尔比为1:2~2:1，优选为2:1。

根据本发明，所述塞来昔布与普瑞巴林共无定形物的玻璃化转变温度为47.17℃~59.50℃。

根据本发明，在一个具体实施方式中，所述塞来昔布与普瑞巴林共无定形物的玻璃化转变温度为56.50±3℃。

根据本发明，在一个具体实施方式中，所述塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物具有基本如图8所示的DSC谱图。更优选，所述塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物具有如图8所示的DSC谱图。

根据本发明，在一个具体实施方式中，所述塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物具有基本如图4所示的XRPD谱图。更优选，所述塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物具有如图4所示的

XRPD谱图。

根据本发明，在一个具体实施方式中，所述塞来昔布与普瑞巴林共无定形物的红外光谱在以下位置(cm^{-1}±2cm^{-1}) 691.11，742.67，759.74，805.40，841.89，976.27，1094.90，1129.82，1159.91，1234.90，1271.44，1332.31，1373.10，1406.24，1471.27，1500.39，1550.61，2867.73，2954.34具有吸收峰。优选，所述塞来昔布与普瑞巴林共无定形物的红外光谱吸收峰(cm^{-1}±2cm^{-1})为：691.11，717.03，722.02，742.67，759.74，805.40，825.72，841.89，912.21，970.59，976.27，1017.51，1039.60，1094.90，1129.82，1159.91，1201.15，1234.90，1271.44，1292.93，1306.50，1332.31，1373.10，1406.24，1448.04，1471.27，1500.39，1550.61，1598.22，2867.73，2898.66，2927.26，2954.34。

在一个实施方案中，TGA分析显示，所述塞来昔布与普瑞巴林共无定形物在约30～150℃的失重比例为约1.23 ± 0.5%。

根据本发明，在一个具体实施方式中，所述塞来昔布与普瑞巴林共无定形物的拉曼光谱在以下位置(cm^{-1}±2cm^{-1}) 206.95、242.05、296.65、353.87、378.44、409.52、563.55、628.57、642.70、718.78、743.25、798.41、974.42、1063.36、1098.29、1159.66、1187.85、1202.32、1238.17、1312.99、1375.07、1449.92、1473.17、1520.65、1557.10、1599.00、1617.66具有散射峰。优选，所述塞来昔布与普瑞巴林共无定形物的拉曼光谱的散射峰(cm^{-1}±2cm^{-1})为206.95、242.05、269.83、296.65、353.87、378.44、409.52、440.73、462.86、482.30、500.07、513.33、544.08、563.55、628.57、642.70、689.05、718.78、743.25、760.39、798.41、842.27、974.42、1021.20、1063.36、1098.29、1159.66、1187.85、1202.32、1238.17、1280.26、1293.46、1312.99、1375.07、1411.10、1449.92、1473.17、1499.88、1520.65、1557.10、1599.00、1617.66。

在本发明优选的具体实施方案中，所述塞来昔布与普瑞巴林共无定形物具有如下一个或多个特征：

Ⅰ. 基本上符合图4的X-射线粉末衍射图谱或者符合图4的X-射线粉末衍射图谱；

Ⅱ. 基本上符合图12的FT-IR光谱或者符合图12的FT-IR光谱图；

Ⅲ. 基本上符合图8的DSC谱图或者符合图8的DSC谱图；

Ⅳ. 基本上符合图17的TGA谱图或者符合图17的TGA谱图；

Ⅴ. 基本上符合图16的拉曼光谱图或者符合图16的拉曼光谱图。

本发明的另一目的是提供制备所述塞来昔布与普瑞巴林共无定形物的方法。

一种所述塞来昔布与普瑞巴林共无定形物的制备方法，将塞来昔布和普瑞巴林溶解于有

机溶剂中，得到澄清液体，采用喷雾干燥制得终产品。

根据本发明，将塞来昔布和普瑞巴林溶解于有机溶剂后，任选还包括过滤所得溶液的步骤。

本发明另外一个具体的实施例方案中，将塞来昔布和普瑞巴林溶解于有机溶剂的过程中还包括搅拌步骤。

本发明优选的具体实施的方案中，所述有机溶剂选自C1-5的醇类、酮类以及砜类，所述C1-5的醇类优选甲醇、乙醇的一种或两种，优选甲醇；所述酮类选自丙酮、丁酮或甲基异丁基酮中的一种或多种，优选丙酮；所述砜类选自二甲基亚砜。

本发明优选的具体实施方案中，塞来昔布和普瑞巴林的投料摩尔比选自1:2~2:1，优选2:1。

本发明优选的具体实施方案中，塞来昔布和普瑞巴林的投料总质量与有机溶剂的体积比为2-20mg/ml，优选4-15mg/ml，例如为5-6mg/ml ，10-12mg/ml ，12-14 mg/ml 。

本发明优选的具体实施例方案中，搅拌步骤的持续时间选自0~1h，优选1~30min，更优选15~30min。

在本发明优选的实施方式中，喷雾干燥的条件为：进口温度选自50~65℃，优选60℃；抽气机70-100%，泵5%~20%，冷却温度选自-7℃~-20℃。

在本发明的具体实施方式中，所采用的喷雾干燥仪器是步琦小型喷雾干燥仪B-290，配惰性气体循环装置B-295。

本发明中公开的塞来昔布与普瑞巴林共无定形物与已有专利报道的塞来昔布晶体和普瑞巴林晶体的粉末X射线衍射图谱、DSC图谱、红外光谱均不同，因此所述固体形态是一种完全不同于现有技术的塞来昔布和普瑞巴林的形态。

本发明的再一个目的是提供一种药物组合物，其含有本发明所述的塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物。

根据本发明，所述药物组合物进一步含有药学可接受的辅料。

根据本发明，所述药物组合物中所述的塞来昔布普瑞巴林共无定形物的含量为100-400mg，优选为150-300mg。

根据本发明，所述药物组合物中所述的塞来昔布普瑞巴林共无定形物占所述药物组合物的质量百分比为20-85%，优选为30-80%，更优选为40-60%。

根据本发明，所述药学可接受的辅料在固体剂型的情况下，包括但不限于：稀释剂，例如淀粉、预胶化淀粉、乳糖、粉状纤维素、微晶纤维素、磷酸氢钙、磷酸三钙、甘露醇、山

梨醇、糖等；粘合剂，例如阿拉伯胶、瓜尔胶、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇等；崩解剂，例如淀粉、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、胶体二氧化硅等；润滑剂，例如硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸锌、苯甲酸钠、乙酸钠等；助流剂，例如胶体二氧化硅等；复合物形成剂，例如各种级别的环糊精和树脂；释放速度控制剂，例如羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、甲基丙烯酸甲酯、蜡等。可用的其他药学上可接受的辅料包括但不限于成膜剂、增塑剂、着色剂、调味剂、粘度调节剂、防腐剂、抗氧化剂等。任选地，对固体剂型中的片剂可以涂覆包衣层，例如提供虫胶隔离包衣、糖衣或聚合物包衣，包衣层中的聚合物例如羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、乙基纤维素、甲基丙烯酸类聚合物、羟丙基纤维素或淀粉，还可以包括抗粘着剂如二氧化硅、滑石粉，乳浊剂如二氧化钛，着色剂如氧化铁类着色剂。在液体剂型的情况下，合适的辅料包括水、油类、醇类、二醇类、调味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂、增溶剂、抗氧化剂等；水或非水的无菌混悬剂可含有悬浮剂和增稠剂；适用于水性混悬剂的辅料包括合成胶或天然胶例如阿拉伯树胶、苍耳树胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。在胃肠外给药剂型的情况下，水或非水的无菌注射溶液的辅料通常为无菌水、生理盐水或葡萄糖水溶液，可以含有缓冲剂、抗氧化剂、抑菌剂和能够使该药物组合物与血液等渗的溶质。每一种辅料必须是可接受的，能与配方中的其他成分兼容并且对于患者无害。

根据本发明，所述药物组合物可制成一定的剂型，通过适合的途径给药。例如口服、肠胃外(包括皮下、肌肉、静脉或皮内)、直肠、透皮、经鼻、阴道等途径。适合口服给药的剂型包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、丸剂、粉剂、锭剂、溶液、糖浆剂或混悬剂，根据需要，可适于药物活性成分的快速释放、延迟释放或调节释放；适合肠胃外给药的剂型包括水性或非水性的无菌注射溶液、乳液或混悬液；适合直肠给药的剂型包括栓剂或灌肠剂；适合透皮给药的剂型包括软膏、霜剂、贴剂；适合经鼻给药的剂型包括气雾剂、喷剂、滴鼻剂；适合阴道给药的剂型包括栓剂、塞剂、凝胶、糊剂或喷剂。

所述药物组合物可以使用本领域公知的方法来制备。在本发明的一个实施方式中，所述药物组合物是混悬剂，通过将所述共无定形物分散于药学上可接受的辅料中制备获得。

本发明的再一个目的是提供所述的塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物在制备治疗或缓解中度或中重度疼痛患者疼痛的药物中的用途。

本发明还涉及治疗或缓解中度或中重度疼痛患者疼痛的方法。

根据本发明，所述方法包括给予有需要的患者，治疗有效量的本发明所述的塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物，或者含有本发明所述的塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物的药物组合物。

根据本发明，所述治疗有效量、给药频次以及给药方式根据患者的身体状态、年龄和疼痛程度可由医生进行合理调整，通常而言，治疗有效量为每人每天100-400mg，优选为每人每天150-300mg；给药频次为每日一次或每日两次；给药方式优选为口服。

根据本发明，所述中度或中重度疼痛是伤害性疼痛、神经病理性疼痛或混合型疼痛。

根据本发明，所述中度或中重度疼痛包括但不限于：术后痛、炎症痛、出血痛、癌症痛、外周神经病理性疼痛(包括但不限于：后背神经痛、糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛等)、中枢神经病理性疼痛(包括但不限于：中风后中枢神经痛、脊髓损伤、多发性硬化、神经功能障碍性疼痛、纤维肌痛综合征等)、有神经损伤的后背痛、偏头痛等。

根据本发明，优选所述中度或中重度疼痛是混合型疼痛。

根据本发明，优选所述中度或中重度疼痛是手术后痛、后背痛、癌症痛等。

本发明的共无定形物含有塞来昔布和普瑞巴林，两者镇痛机制不同，联合使用能够缓解中度或中重度疼痛，尤其是对伤害性疼痛和神经病理性疼痛的混合型疼痛起到治疗或缓解的作用；并且两者的联合使用具有明显的协同效果，可以显著降低每种活性物质的剂量，而达到相同的药效，使副作用最小化。

而塞来昔布普瑞巴林共无定形物又进一步提供了两种单独药物联合使用所不具有的优点，包括：(1)减少每种活性药物的剂量达到相同药效，使副作用最小化；(2)与母体药物相比改善水溶性，提高生物利用度。

附图说明

图1是塞来昔布晶体I的粉末X射线衍射图。

图2是普瑞巴林晶体I的粉末X射线衍射图。

图3是塞来昔布晶体I和普瑞巴林晶体I物理混合物的粉末X射线衍射图。

图4是塞来昔布普瑞巴林共无定形物(摩尔比2:1)的粉末X射线衍射图。

图5是塞来昔布晶体I的DSC图。

图6是普瑞巴林晶体I的DSC图。

图7是塞来昔布晶体I和普瑞巴林晶体I物理混合物的DSC图。

图8是塞来昔布普瑞巴林共无定形物(摩尔比2:1)的DSC图。

图9是塞来昔布无定形物的红外光谱图。

图10是普瑞巴林喷雾干燥样品的红外光谱图。

图11是喷雾干燥后的塞来昔布和喷雾干燥后的普瑞巴林的摩尔比2:1物理混合物的红外光谱图。

图12是塞来昔布普瑞巴林共无定形物(摩尔比2:1)的红外光谱图。

图13是塞来昔布无定形物的拉曼光谱图。

图14是普瑞巴林喷雾干燥样品的拉曼光谱图。

图15是喷雾干燥后的塞来昔布和喷雾干燥后的普瑞巴林的摩尔比2:1物理混合物的拉曼光谱图。

图16是塞来昔布普瑞巴林共无定形物(摩尔比2:1)的拉曼光谱图。

图17是塞来昔布普瑞巴林共无定形物(摩尔比2:1)的TGA图。

图18是喷雾干燥塞来昔布晶型I后的稳定性图。

图19是喷雾干燥和研磨普瑞巴林晶型I后的稳定性图。

图20是喷雾干燥制得的塞来昔布/普瑞巴林(1:2)无定形物的晶型稳定性图。

图21是喷雾干燥制得的塞来昔布/普瑞巴林(1:1)无定形物的晶型稳定性图。

图22是塞来昔布普瑞巴林(2:1)共无定形物的晶型稳定性图。

具体实施方式

以下结合实施例对本发明做进一步描述。需要说明的是，实施例不能作为对本发明保护范围的限制，本领域的技术人员理解，任何在本发明基础上所作的改进和变化都在本发明的保护范围之内。

以下实施例所用到的常规化学试剂均可商购获得。

下述实施例中，所述的试验方法按照常规条件或制造厂商建议的条件实施。

本发明中所用到的缩写的解释如下：

XRPD：X射线粉末衍射分析

TGA：热重分析

DSC：差示扫描量热分析

FT-IR：傅里叶变换红外分析

HPLC：高效液相色谱

以下实施例的X射线粉末衍射图在帕纳科X'Pert锐影X射线粉末衍射仪 (PW3040/60)上采集，测试温度为常规温度，例如25℃。所述的X射线粉末衍射的方法参数如下：

X射线反射参数：Cu，Kα

波长：1.542 Å

管压：45KV

管流：40mA

步长：0.01313°

扫描速度：0.0416°/s

扫描范围：自2.0至40.0度

以下实施例的热重分析(TGA)图在TA Q500上采集。所述的热重分析(TGA)的方法参数如下：

扫描速率：10℃/min

保护气体：氮气

以下实施例的差示扫描量热分析(DSC)图在TA Q2000上采集。所述的差示扫描量热分析(DSC)的方法参数如下：

模式：调制模式

升温速率：3℃/min，每40s调制±0.5℃

保护气体：氮气

以下实施例的傅里叶变换红外光谱(FTIR)图在FTIR-650上采集。所述的傅里叶变换红外的方法参数如下：

分辨率：1 cm^{-1}

扫描次数：32

以下实施例的喷雾干燥仪是步琦小型喷雾干燥仪B-290，配惰性气体循环装置B-295。设定条件为：进口温度50℃-60℃，抽气机70%-100%，泵5%/10%/20%，冷却温度-7℃、-15 ℃或-20 ℃。

以下实施例的拉曼(Raman)图在雷尼绍inVia拉曼显微光谱仪(配置近红外二极管激光源和Rencam电荷耦合器件(CCD)硅检测器)上采集。所述拉曼的方法参数如下：

检测波长：785 nm

检测范围：200 cm^{-1}-1800 cm^{-1}

刺激强度：100%

曝光时间：1 s

数据分析：wire4.3

实施例1：塞来昔布普瑞巴林共无定形物(摩尔比2:1)的制备

制备塞来昔布晶体和普瑞巴林晶体的摩尔比1:1的物理混合物：

将原料塞来昔布晶体I型和普瑞巴林晶体I型按摩尔比1:1加入研钵中，充分研磨混合后进行固态表征。将物理混合物的XRPD(图3)与塞来昔布、普瑞巴林起始原料对比 (图1-2)，可以看出制备的物理混合物中两种成分的信号良好，可作为参比用于后续实验结果的比对。

1)称取120.16 mg塞来昔布晶型I(购于苏州天马精细化学品股份有限公司，3A251807031)和25.04 mg普瑞巴林晶型I(来源于江苏恩华，E05-20180501)，加入25 mL甲醇，搅拌溶解；

2)应用步琦小型喷雾干燥仪B-290，配惰性气体循环装置B-295。按设定条件对步骤1)获得的溶液进行喷雾干燥，得到样品。设定条件如下：进口温度60 ℃，抽气机100 %，泵为10%，冷却温度为-15℃。

所述样品的XRPD结果如图4，DSC结果如图8，FTIR结果如图12，Raman结果如图16，TGA结果如图17。

由结果可知：塞来昔布普瑞巴林共无定形物的XRPD谱图没有尖锐的衍射峰，30 ℃至150 ℃失重为1.23%，玻璃化转变温度为56.50℃。

红外光谱吸收峰 (cm^{-1})为691.11，717.03，722.02，742.67，759.74，805.40，825.72，841.89，912.21，970.59，976.274，1017.51，1039.60，1094.89，1129.82，1159.91，1201.15，1234.90，1271.44，1292.93，1306.50，1332.31，1373.10，1406.24，1448.04，1471.27，1500.39，1550.61，1598.22，2867.73，2898.66，2927.26，2954.34。

Raman光谱的散射峰(cm^{-1})为206.95、242.05、269.83、296.65、353.87、378.44、409.52、440.73、462.86、482.30、500.07、513.33、544.08、563.55、628.57、642.70、689.05、718.78、743.25、760.39、798.41、842.27、974.42、1021.20、1063.36、1098.29、1159.66、1187.85、1202.32、1238.17、1280.26、1293.46、1312.99、1375.07、1411.10、1449.92、1473.17、1499.88、1520.65、1557.10、1599.00、1617.66。

制备塞来昔布无定形物与喷雾干燥后的普瑞巴林摩尔比2:1的物理混合物：

采用喷雾干燥方法(条件同上)制备塞来昔布无定形物、喷雾干燥后的普瑞巴林，并将两者以摩尔比2:1比例充分混合后得到物理混合物，分别进行固态表征，IR(图9-11)与Raman(图13-15)。与以上制备的共无定形样品的IR(图12)与Raman(图16)进行比对。

IR结果显示，与塞来昔布和普瑞巴林相比，喷雾干燥的塞来昔布与喷雾干燥的普瑞巴林的物理混合物仅是两化合物的信号的叠加，未检测到两化合物的分子间作用力；共无定形物与物理混合物相比明显不同，具体表现为普瑞巴林-OH、-NH在2600 cm^{-1}、2690 cm^{-1}、2765 cm^{-1}、2845 cm^{-1}处的吸收峰变得不明显，在2898 cm^{-1}、2923 cm^{-1}处的峰变宽，可能是普瑞巴林的氢键供体-OH、-NH与塞来昔布的氢键受体基团-S=O产生了分子间氢键，普瑞巴林-C=O在1643 cm^{-1}处的伸缩吸收谱带消失，可能是普瑞巴林的氢键受体-C=O与氢键供体-NH产生了分子内氢键，使峰变宽，且与塞来昔布的-NH产生了分子间氢键，进一步使峰变宽，最终表现为共无定形物在1643 cm^{-1}处的基线向上漂移而没有吸收峰；塞来昔布氢键受体-S=O的对称、不对称伸缩振动产生的吸收峰由1337 cm^{-1}和1159 cm^{-1}降为1333 cm^{-1}和1157 cm^{-1}，氢键供体-NH在3000-3400 cm^{-1}处有两个吸收峰和肩峰，但共无定形物在此区域的肩峰不明显。说明两化合物间存在作用力，而且是氢键，导致以上氢键受体、供体基团的吸收峰发生改变。

Raman结果显示以摩尔比2:1混合的物理混合物除主要含喷雾干燥的塞来昔布，还可见喷雾干燥的普瑞巴林的信号，共无定形物与喷雾干燥的塞来昔布与喷雾干燥的普瑞巴林的物理混合物相比不同。综上，实施例1制得的样品为共无定形物。

实施例2：塞来昔布普瑞巴林共无定形物(摩尔比2:1)的制备

1)称取5.3774g塞来昔布和1.1243g普瑞巴林，加入500 mL甲醇，搅拌溶解；

2)应用步琦小型喷雾干燥仪B-290，配惰性气体循环装置B-295。按设定条件对步骤1)获得的溶液进行喷雾干燥，得到样品。设定条件如下：进口温度60℃，抽气机100%，泵为10%，冷却温度为-15℃。塞来昔布普瑞巴林共无定形物的XRPD谱图没有尖锐的衍射峰。

实施例3：塞来昔布普瑞巴林共无定形物(摩尔比2:1)的制备

1)称取5.8736 g塞来昔布和1.2483 g普瑞巴林，加入600 mL甲醇，搅拌溶解；

2)应用步琦小型喷雾干燥仪B-290，配惰性气体循环装置B-295。按设定条件对步骤1)获得的溶液进行喷雾干燥，得到样品。设定条件如下：进口温度50℃，抽气机70 %，泵为20%，

冷却温度为-7℃。塞来昔布普瑞巴林共无定形物的XRPD谱图没有尖锐的衍射峰。

实施例4：塞来昔布普瑞巴林共无定形物稳定性研究

单一塞来昔布晶型I在相同喷雾干燥制备条件下可得到无定形物，将该无定形物在室温干燥器中放置17小时，经测试，该无定形物转变为起始塞来昔布样品的晶型I，如图18。图18中XRPD图从上至下依次为：塞来昔布喷雾干燥获得的无定形物，无定形物放置17小时后，塞来昔布晶型I。无定形物放置17小时后的物质的XRPD中出现了衍射峰，所述衍射峰与塞来昔布晶型I的衍射峰位置相同。

单一普瑞巴林晶型I在相同喷雾干燥制备条件下仍有很大程度保持晶型I的晶型，采用干法球磨，对普瑞巴林晶型I球磨3小时，仍观察到普瑞巴林晶型I的衍射峰，如图19。图19中XRPD图从上至下依次为：普瑞巴林喷雾干燥并球磨3小时后，普瑞巴林晶型I。

按照实施例1中共无定形物的制备方法，改变塞来昔布晶型I和普瑞巴林晶型I的摩尔比例至1:2投料，在相同喷雾干燥制备条件下可得到无定形物，玻璃化转变温度为50.17℃，在室温干燥器中放置22小时后测试转为晶型，如图20。图20中XRPD图从上至下依次为：喷雾干燥获得无定形物，无定形物放置22小时后。

按照实施例1中共无定形物的制备方法，改变塞来昔布晶型I和普瑞巴林晶型I的摩尔比例至1:1投料，在相同喷雾干燥制备条件下可得到无定形物，玻璃化转变温度为53.15℃，在室温干燥器中放置30小时后测试转为晶型，如图21。图21中XRPD图从上至下依次为：喷雾干燥获得无定形物，无定形物放置30小时后。

将实施例1中喷雾干燥制得的塞来昔布/普瑞巴林(2:1)共无定形物在室温干燥器中放置25天后测试仍为无定形；转至实验室环境下(20-25℃，45-50% RH)放置17小时后测试仍为无定形，如图22。图22中XRPD图从上至下依次为：喷雾干燥后获得的无定形物，无定形物在室温干燥器中放置25天后，转至实验室环境下放置17小时后。

实施例5：塞来昔布普瑞巴林共无定形物溶解度检测

溶解度检测方法：

取塞来昔布普瑞巴林共无定形物(摩尔比2:1)约1.5 g，塞来昔布晶型I与普瑞巴林晶型I的混合物(按摩尔比2:1混合)约1.5g分别置于pH1.2盐酸溶液、pH4.0醋酸盐缓冲液、pH7.4磷酸盐缓冲液4 ml中，搅拌，于1h、24 h取样，离心，取上清液过0.45μm滤膜，取样稀释后测定含量，

结果如下：

条件		塞来昔布溶解度(mg/ml)			普瑞巴林溶解度(mg/ml)		
		A;共无定形	B:混合物	A/B	A:共无定形	B:混合物	A/B
pH1.2	1h	0.00344	0.00068	5.03	6.42434	7.10360	0.90
	24h	0.00156	0.00096	1.63	6.13066	6.71569	0.91
pH4.0	1h	0.00145	0.00071	2.05	6.08742	6.50944	0.94
	24h	0.00148	0.00165	0.90	5.91110	6.24656	0.95
pH7.4	1h	0.00130	0.00090	1.45	8.66597	8.81606	0.98
	24h	0.00101	0.00123	0.82	6.12587	6.13469	1.00

实施例6：塞来昔布和普瑞巴林联合用药，以及两者共无定形物的药效实验

将塞来昔布晶型I、普瑞巴林晶型I、塞来昔布晶型I和普瑞巴林晶型I物理混合物（摩尔比2:1）、塞来昔布普瑞巴林共无定形物(摩尔比2:1)按照设计好的给药剂量分别混悬于注射级别的大豆油中。

均采用灌胃给药。

术后痛

实验步骤

大鼠初筛，测试基础值(至少测两次，如果两次结果差异太大，测试第三次，取平均值)，剔除敏感型动物；7%水合氯醛作为麻醉剂，腹腔注射体积1ml/250g，碘伏对大鼠脚底手术部位进行表面消毒，从足跟部边缘0.5 cm处向前作一1 cm纵向切口，包括皮肤、筋膜及跖肌，缝合皮肤两针，按压止血及清洁伤口。术后第一天再次测试基础值，平均分组，每组8只动物，使得每组基础值尽可能保持一致；造模后第二天，给药，120 min后检测大鼠机械触痛缩足阈值(MWT)。

结果计算

痛阈值提高率(%)=(给药组痛阈值-溶媒组痛阈值)*100%/溶媒组痛阈值

实验结果

受试物与剂量（mg/kg）	痛阈值提高率(%)
芬太尼组 0.04	103.16
塞来昔布 24	6.43

塞来昔布 48	11.52
塞来昔布 96	34.45***
普瑞巴林 10	0.48
普瑞巴林 20	20.05**
普瑞巴林 40	35.67***
物理混合物 14.5	-4.57
物理混合物 29	16.28*
物理混合物 58	38.29***
共无定形物 14.5	23.42**/#
共无定形物 29	21.11*
共无定形物58	35.64***

与溶媒组机械触痛缩足阈值比，*：p≤0.05；**： p≤0.01；***：p≤0.001；具有统计学意义；

与相同剂量的物理混合组机械触痛缩足阈值比，#：p≤0.05，具有统计学意义。

结论：在术后痛模型中，塞来昔布普瑞巴林的物理混合物以及塞来昔布普瑞巴林共无定形物的各剂量组提高率高于普瑞巴林与塞来昔布相应剂量单药，通过减低两组分的给药量，能够达到相似或更优药效，因此临床上可能通过减少药物使用量，不改变药效的同时减少药物副作用。在该模型中，共无定形物的低剂量组与相同剂量的物理混合物组相比，共无定形组仍有显著药效，说明共无定形物的药效在该模型中相对物理混合物的药效较优。

大鼠药代动力学

制备塞来昔布晶型I、普瑞巴林晶型I、塞来昔布晶型I和普瑞巴林晶型I物理混合物（摩尔比2:1）、塞来昔布普瑞巴林共无定形物(摩尔比2:1)混悬液

分别将塞来昔布晶型I、普瑞巴林晶型I、塞来昔布晶型I和普瑞巴林晶型I物理混合物、塞来昔布普瑞巴林共无定形物混悬于大豆油(注射级)中，制得供试品。

此研究采用LC-MS方法，考察塞来昔布普瑞巴林共无定形物在大鼠体内的药代动力学特征。

实验设计：

动物给药

四组（每组4只动物）SD大鼠于实验前禁食12 h，自由饮水，按照设定剂量(塞来昔布24 mg/kg，普瑞巴林5 mg/kg，物理混合物29 mg/kg，共无定形物29 mg/kg)灌胃给予药液，分别于给药后5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h眼眶采血0.3 ml，置离心管中，离心分离血浆，冷冻保存在-20℃冰箱中待测。

结果

在此研究中，塞来昔布普瑞巴林共无定形物/塞来昔布晶型I普瑞巴林晶型I物理混合物/塞来昔布/普瑞巴林在大鼠体内的药代动力学参数如表所示。

表：各组大鼠药代动力学参数

参数	普瑞巴林 5 mg/kg			塞来昔布 24 mg/kg		
	共无定形物	物理混合	单独给药	共无定形物	物理混合	单独给药
AUC（ug/L*h）	36231.34 ±10972.05	25003.89 ±10127.12	26199.03 ±9290.49	71460.29 ±11366.11	48977.53* ±3315.01	85499.97 ±19670.55
t1/2（h）	10.53 ±2.45	7.29 ±2.75	6.03 ±1.65	10.75 ±4.88	22.05 ±18.96	13.38 ±7.10
Tmax（h）	7.50 ±3.42	8.00 ±2.83	5.75 ±5.19	9.00 ±2.00	10.00 ±2.31	8.00 ±2.83
Cmax（ug/L）	2223.38 ±795.52	1771.17 ±841.44	1900.37 ±557.33	4795.97 ±972.65	2927.77* ±358.26	5176.75 ±926.42

与共无定形组比，*：$p \leq 0.05$；

结论

对于塞来昔布：共无定形物暴露量略低于单独给药，但无明显差异；共无定形暴露量高于物理混合物，且有显著性差异。对于普瑞巴林：共无定形物暴露量高于单独给药和物理混合物，但均无明显差异。

上述实施例只为说明本发明的技术构思及特点，其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施，并不能一次限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神是指所做的等效变化或修饰，都应涵盖在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求

1、一种塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物，优选，其中塞来昔布与普瑞巴林的摩尔比为1:2~2:1，更优选为2:1。

2、如权利要求1所述的塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物，其特征在于，所述共无定形物的玻璃化转变温度为47.17℃~59.50℃，优选为56.50±3℃。

3、如权利要求1或2所述的塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物，其特征在于，所述共无定形物的拉曼光谱在以下位置(cm^{-1}±2cm^{-1}) 206.95、242.05、296.65、353.87、378.44、409.52、563.55、628.57、642.70、718.78、743.25、798.41、974.42、1063.36、1098.29、1159.66、1187.85、1202.32、1238.17、1312.99、1375.07、1449.92、1473.17、1520.65、1557.10、1599.00、1617.66具有散射峰；

优选，所述共无定形物的拉曼光谱的散射峰(cm^{-1}±2cm^{-1})为206.95、242.05、269.83、296.65、353.87、378.44、409.52、440.73、462.86、482.30、500.07、513.33、544.08、563.55、628.57、642.70、689.05、718.78、743.25、760.39、798.41、842.27、974.42、1021.20、1063.36、1098.29、1159.66、1187.85、1202.32、1238.17、1280.26、1293.46、1312.99、1375.07、1411.10、1449.92、1473.17、1499.88、1520.65、1557.10、1599.00、1617.66。

4、如权利要求1-3任一项所述的塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物，其特征在于，所述共无定形物具有基本如图8所示的DSC谱图。

5、如权利要求1-4任一项所述的塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物，其特征在于，所述共无定形物具有基本如图4所示的XRPD谱图。

6、如权利要求1-5任一项所述的塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物，其特征在于，所述共无定形物的红外光谱在以下位置(cm^{-1}±2cm^{-1}) 691.11，742.67，759.74，805.40，841.89，976.27，1094.90，1129.82，1159.91，1234.90，1271.44，1332.31，1373.10，1406.24，1471.27，1500.39，1550.61，2867.73， 2954.34具有吸收峰；

优选，所述共无定形物的红外光谱吸收峰(cm^{-1}±2cm^{-1})为：691.11，717.03，722.02，742.67，759.74，805.40，825.72，841.89，912.21，970.59，976.27，1017.51，1039.60，1094.90，1129.82，1159.91，1201.15，1234.90，1271.44，1292.93，1306.50，1332.31，1373.10，1406.24，1448.04，1471.27，1500.39，1550.61，1598.22，2867.73，2898.66，2927.26，2954.34。

7、如权利要求1-6任一项所述的塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物，其特征在于，所述

共无定形物具有如下一个或多个特征：

Ⅰ. 基本上符合图4的X-射线粉末衍射图谱或者符合图4的X-射线粉末衍射图谱；

Ⅱ. 基本上符合图12的FT-IR光谱或者符合图12的FT-IR光谱图；

Ⅲ. 基本上符合图8的DSC谱图或者符合图8的DSC谱图；

Ⅳ. 基本上符合图17的TGA谱图或者符合图17的TGA谱图；

Ⅴ. 基本上符合图16的拉曼光谱图或者符合图16的拉曼光谱图。

8、权利要求1-7任一项所述的塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物的制备方法，其特征在于，将塞来昔布和普瑞巴林溶解于有机溶剂中，得到澄清液体，采用喷雾干燥制备；

优选，将塞来昔布和普瑞巴林溶解于有机溶剂后，任选还包括过滤所得溶液的步骤；

优选，所述有机溶剂选自C1-5的醇类、酮类以及砜类；所述C1-5的醇类优选甲醇、乙醇的一种或两种，优选甲醇；所述酮类选自丙酮、丁酮或甲基异丁基酮中的一种或多种，优选丙酮；所述砜类选自二甲基亚砜；

优选，塞来昔布和普瑞巴林的投料摩尔比为1:2~2:1，优选为2:1；

优选，塞来昔布和普瑞巴林的投料总质量与有机溶剂的体积比为2-20 mg/ml，优选4-15 mg/ml；

优选，喷雾干燥的条件为：进口温度为50~65℃；抽气机70-100%，泵 5%~20%，冷却温度为-7℃~-20℃。

9、权利要求1-7任一项所述的塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物在制备治疗或缓解中度或中重度疼痛患者疼痛的药物中的用途；

优选，所述中度或中重度疼痛是伤害性疼痛、神经病理性疼痛或混合型疼痛；

优选，所述中度或中重度疼痛选自术后痛、炎症痛、出血痛、癌症痛、、后背神经痛、糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、中风后中枢神经痛、脊髓损伤、多发性硬化、神经功能障碍性疼痛、纤维肌痛综合征、有神经损伤的后背痛、偏头痛；

优选，所述中度或中重度疼痛是混合型疼痛；

优选，所述中度或中重度疼痛是手术后痛、后背痛、癌症痛。

10、一种药物组合物，其特征在于含有权利要求1-7任一项所述的塞来昔布与普瑞巴林的共无定形物。

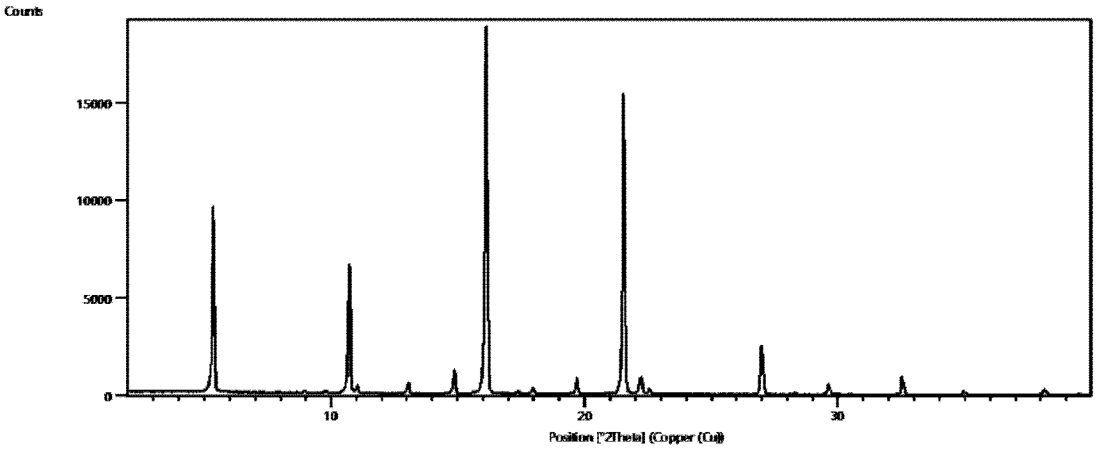

Counts
15000
10000
5000
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

图 1

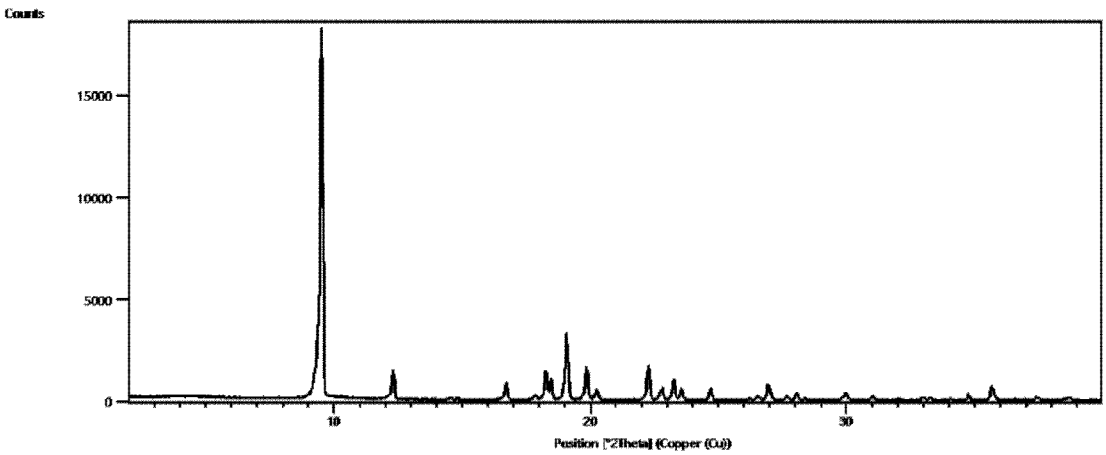

Counts
15000
10000
5000
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

图 2

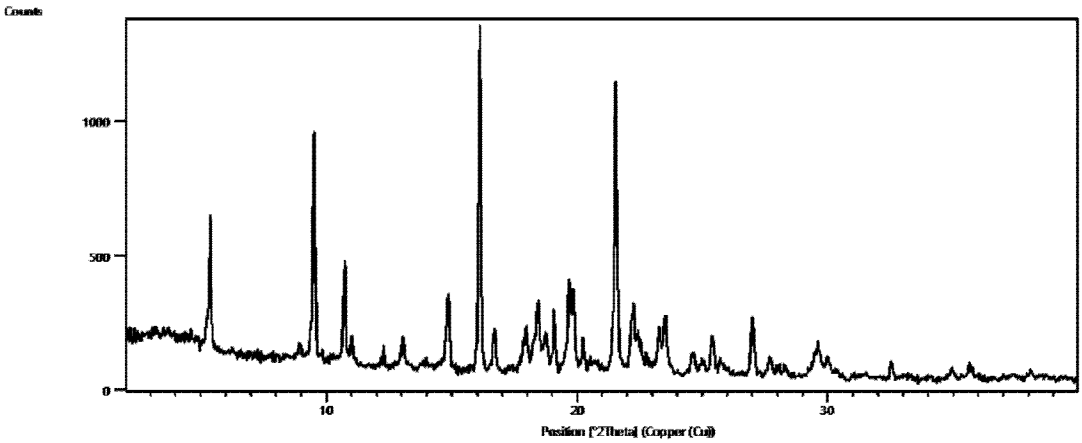

Counts
1000
500
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

图 3

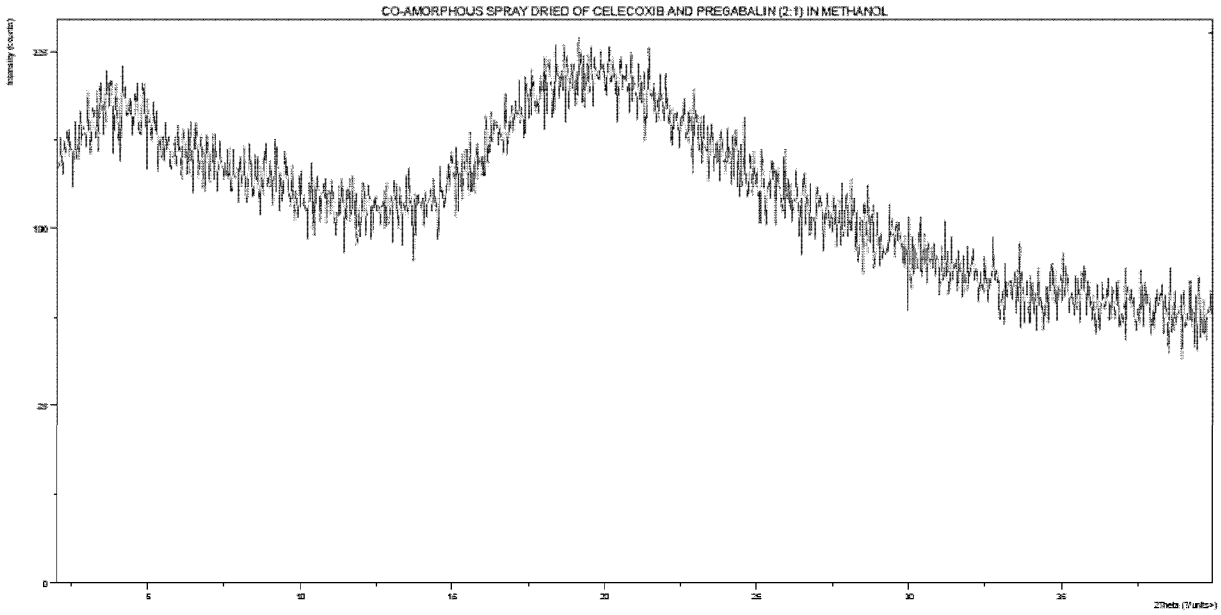

CO-AMORPHOUS SPRAY DRIED OF CELECOXIB AND PREGABALIN (2:1) IN METHANOL

图 4

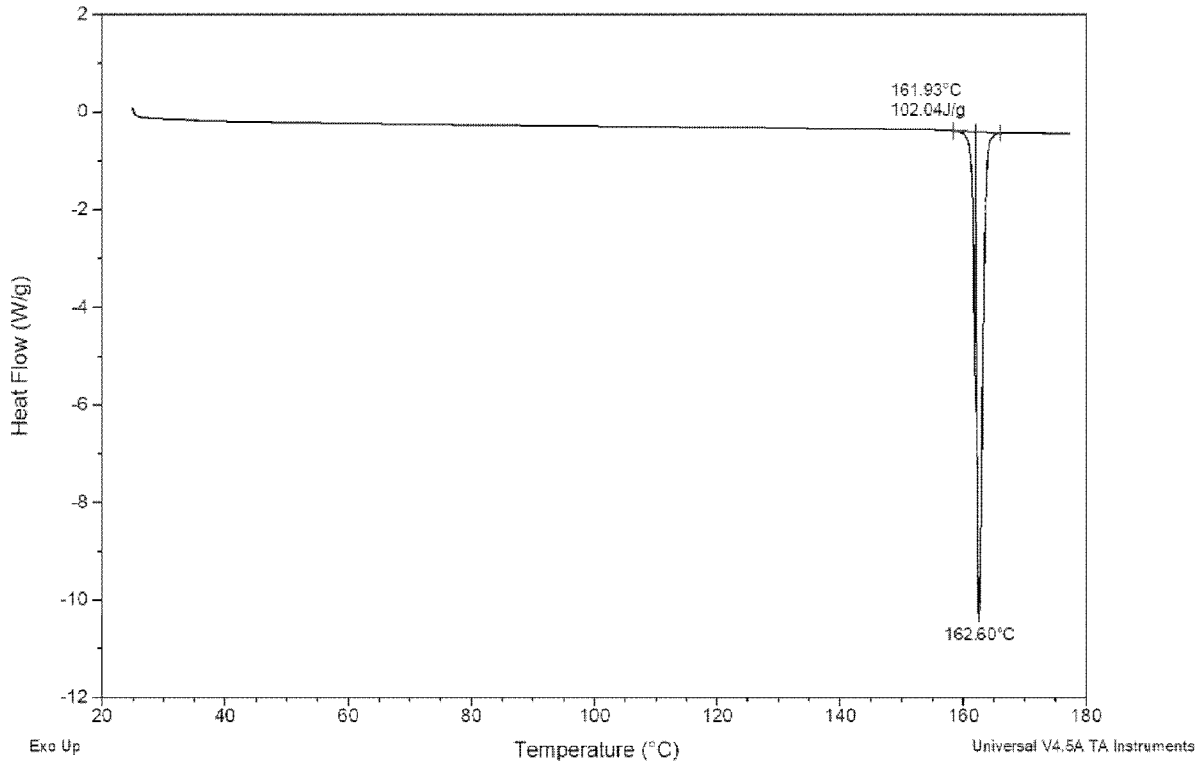

161.93°C
102.04J/g
162.60°C
Heat Flow (W/g)
Temperature (°C)
Exo Up
Universal V4.5A TA Instruments

图 5

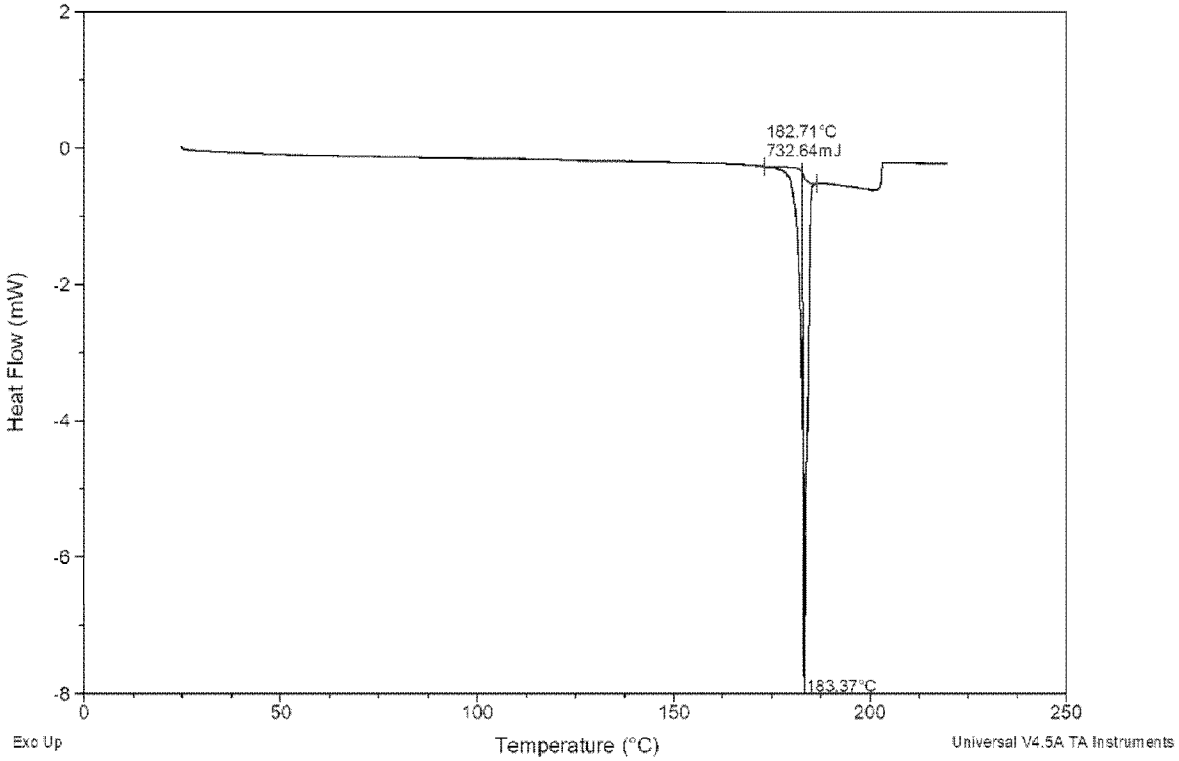

182.71°C
732.64mJ
183.37°C
Heat Flow (mW)
Temperature (°C)
Exo Up
Universal V4.5A TA Instruments

图 6

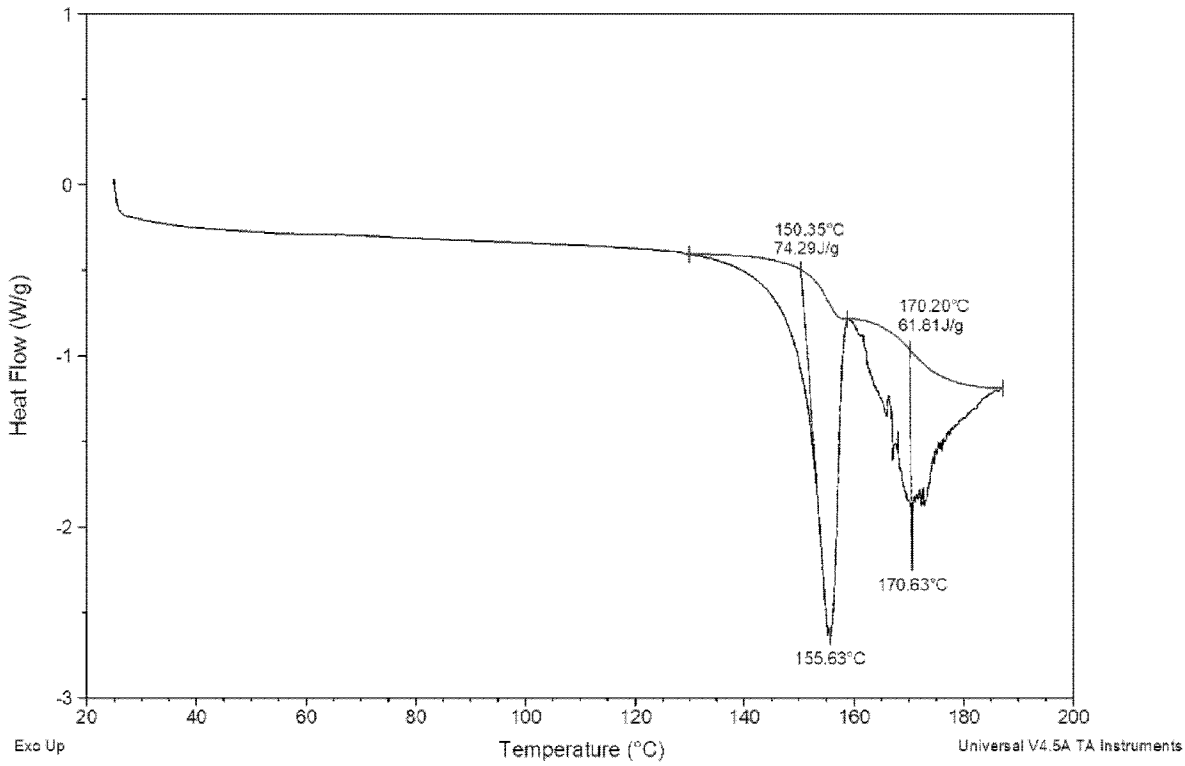

150.35°C
74.29J/g
170.20°C
61.81J/g
170.63°C
155.63°C
Heat Flow (W/g)
Temperature (°C)
Exo Up
Universal V4.5A TA Instruments

图 7

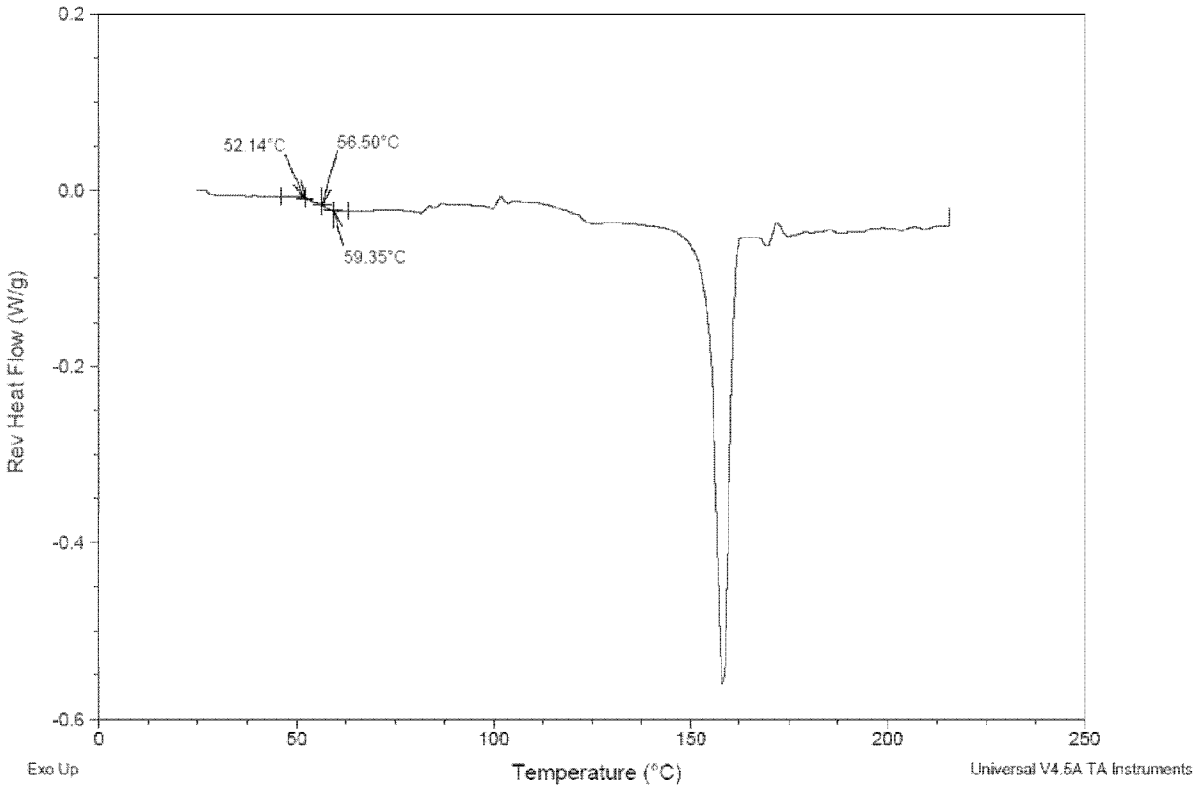

0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
Rev Heat Flow (W/g)
52.14°C
56.50°C
59.35°C
0
50
100
150
200
250
Exo Up
Temperature (°C)
Universal V4.5A TA Instruments

图 8

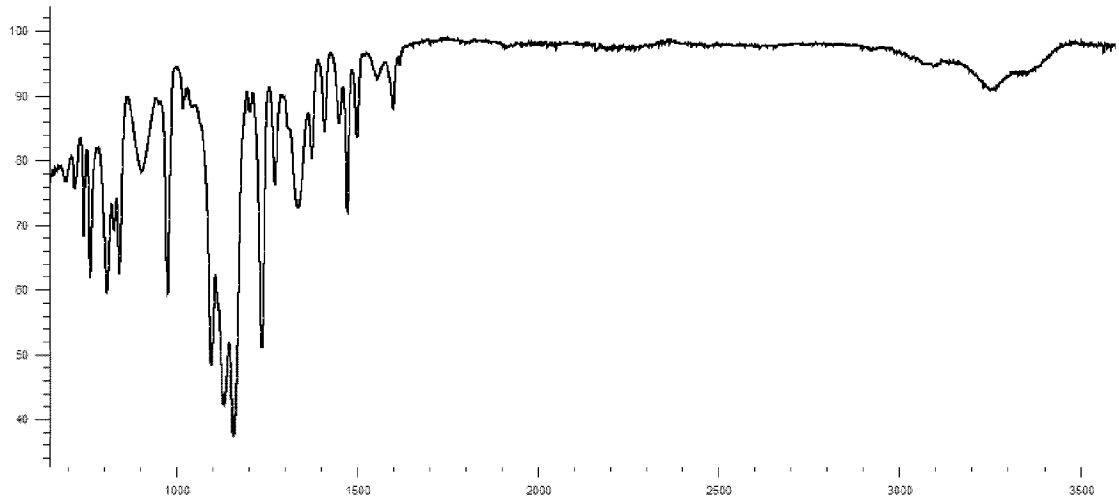

100
90
80
70
60
50
40
1000
1500
2000
2500
3000
3500

图 9

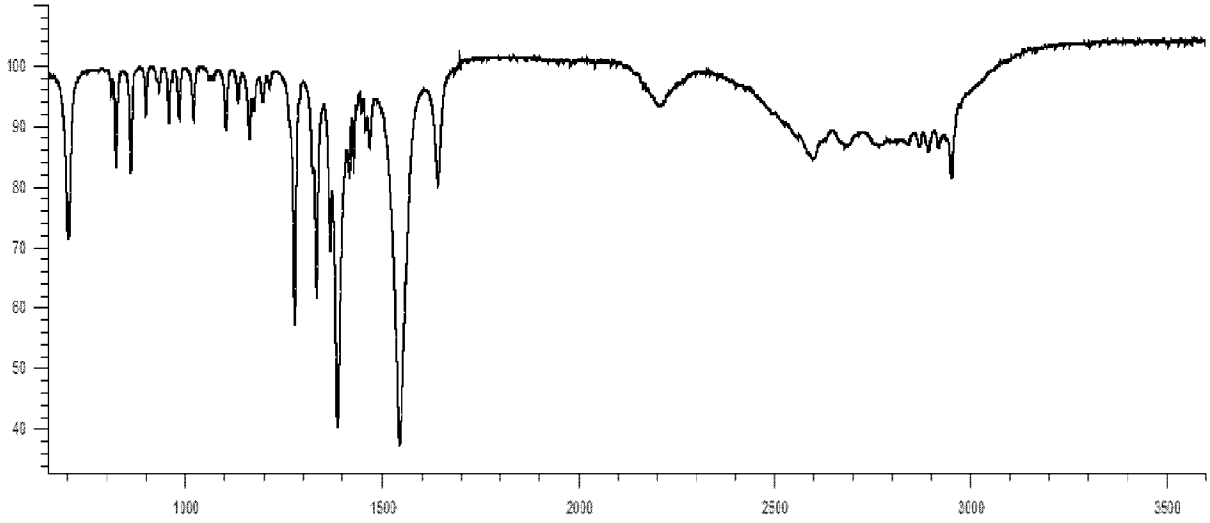

100
90
80
70
60
50
40
1000
1500
2000
2500
3000
3500

图 10

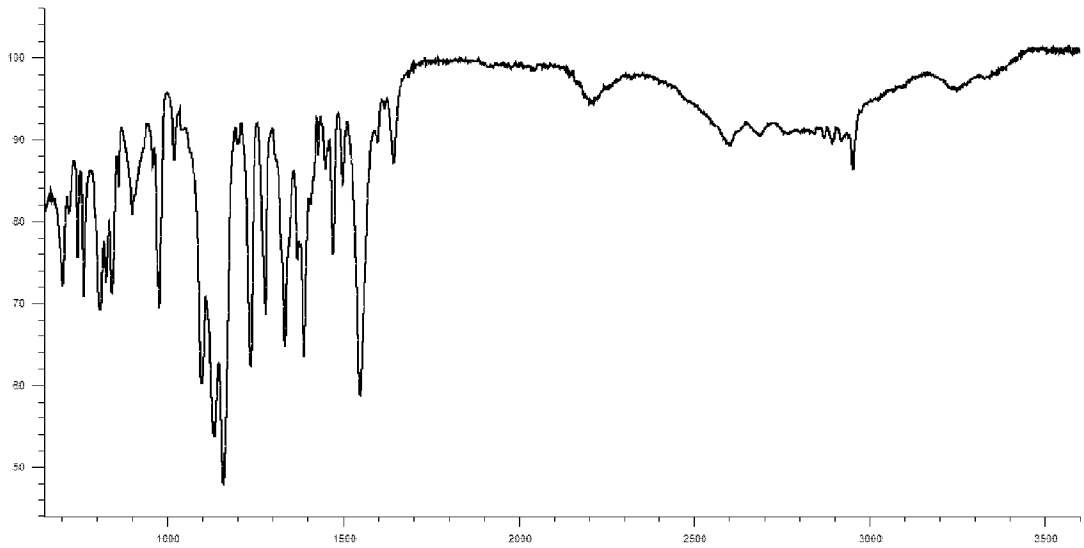

100
90
80
70
60
50
1000
1500
2000
2500
3000
3500

图 11

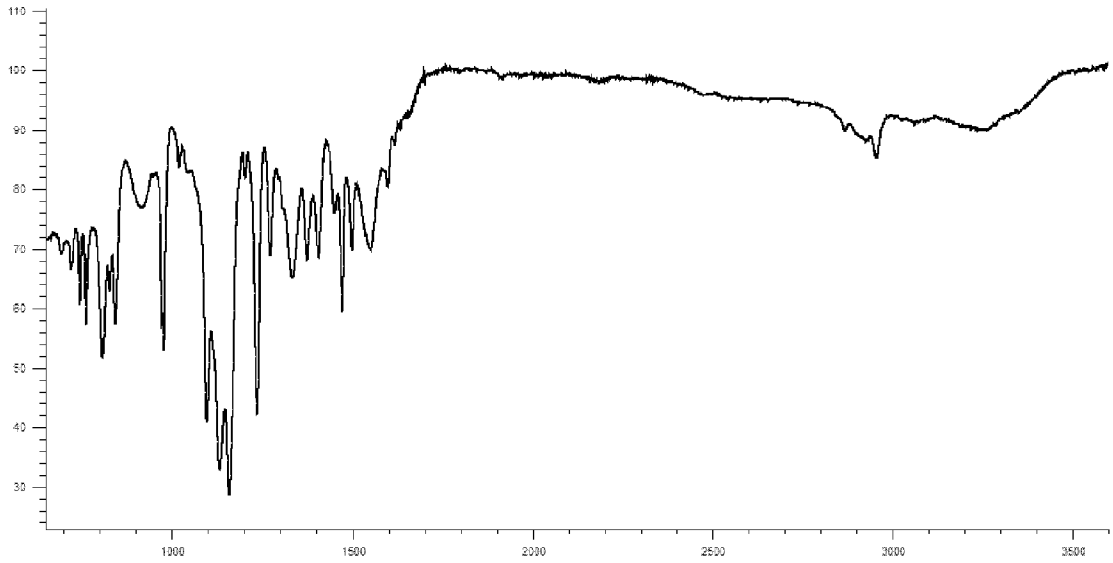

110
100
90
80
70
60
50
40
30
1000
1500
2000
2500
3000
3500

图 12

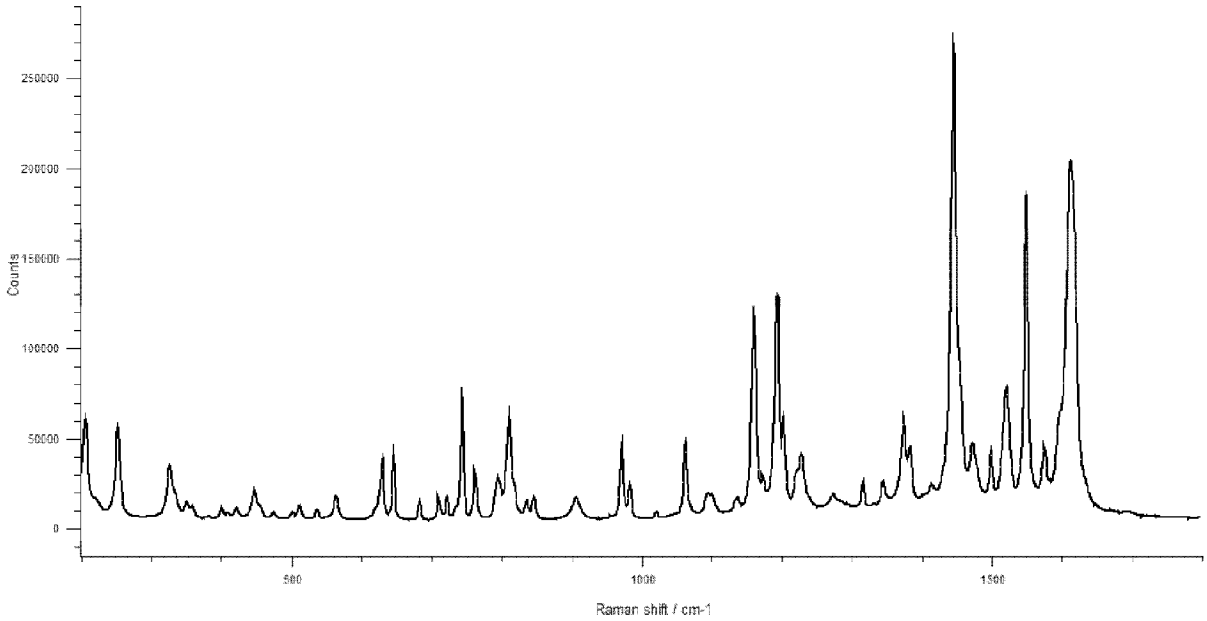

250000
200000
150000
100000
50000
0
Counts
500
1000
1500
Raman shift / cm-1

图 13

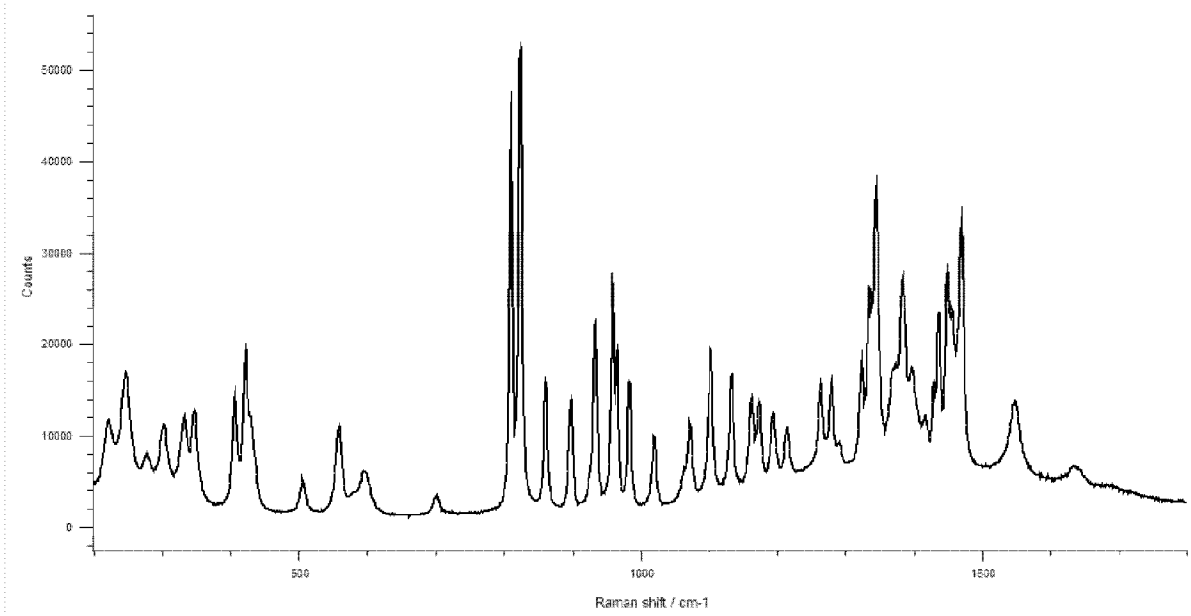

50000
40000
30000
20000
10000
0
Counts
500
1000
1500
Raman shift / cm-1

图 14

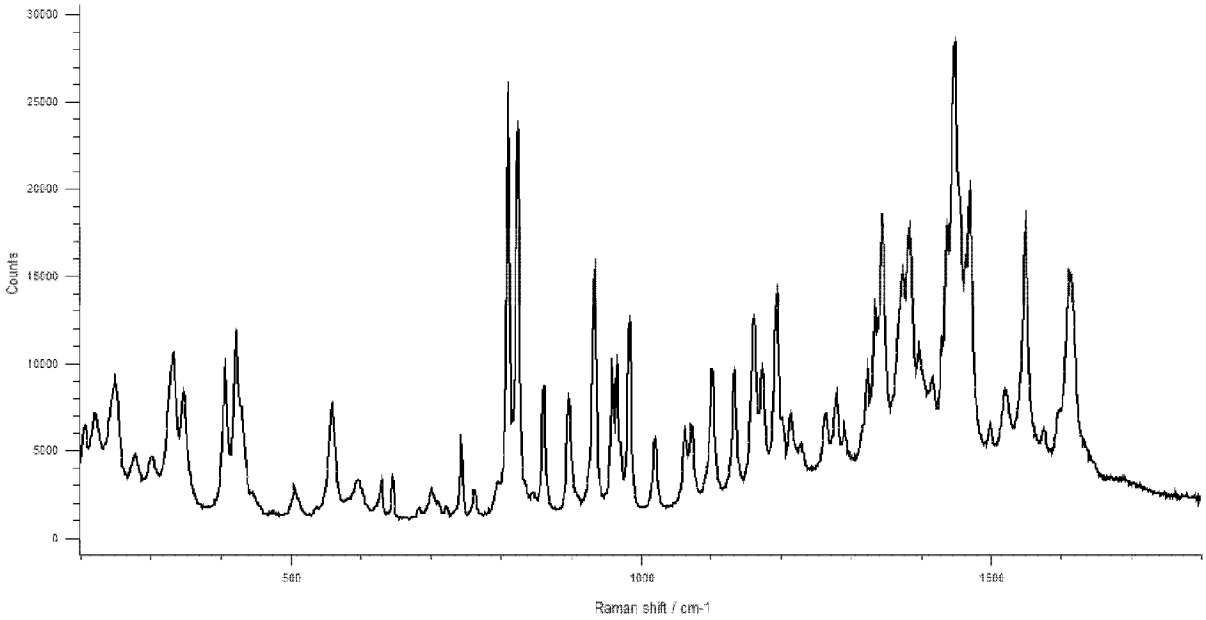

30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
Counts
500
1000
1500
Raman shift / cm-1

图 15

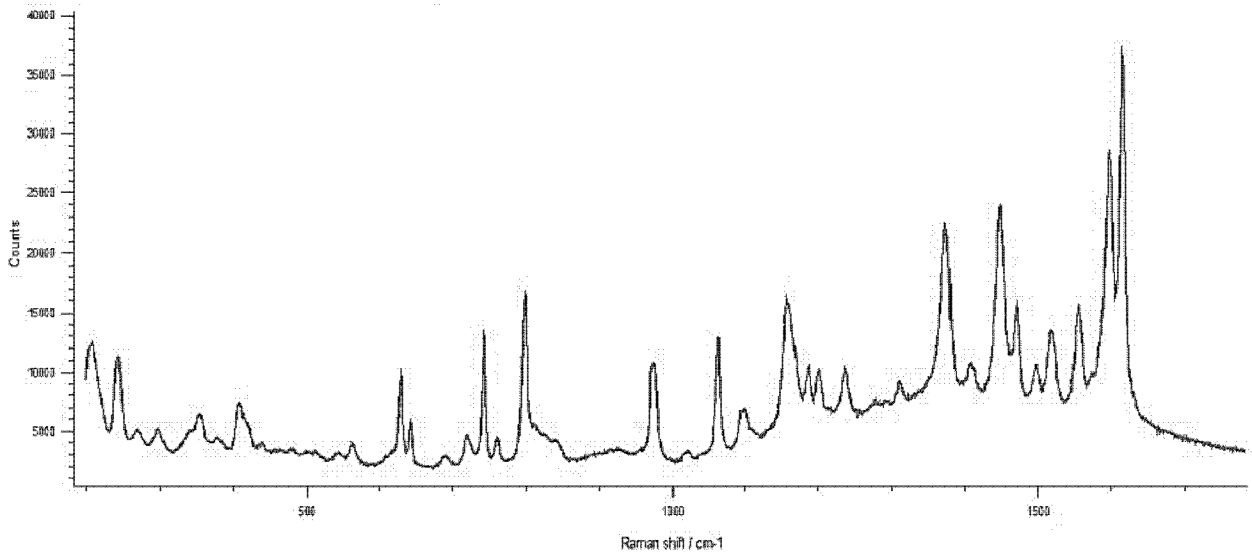

Counts
Raman shift / cm-1

图 16

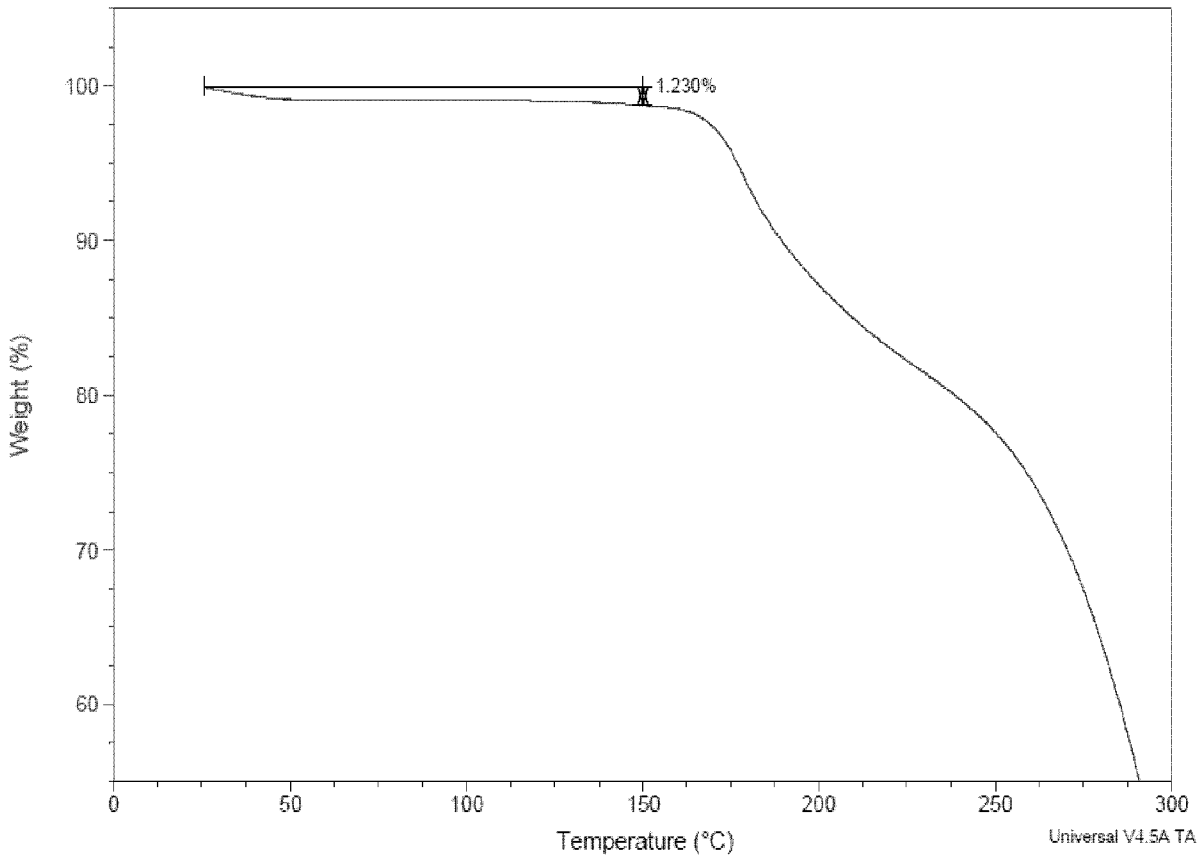

1.230%
Weight (%)
Temperature (°C)
Universal V4.5A TA

图 17

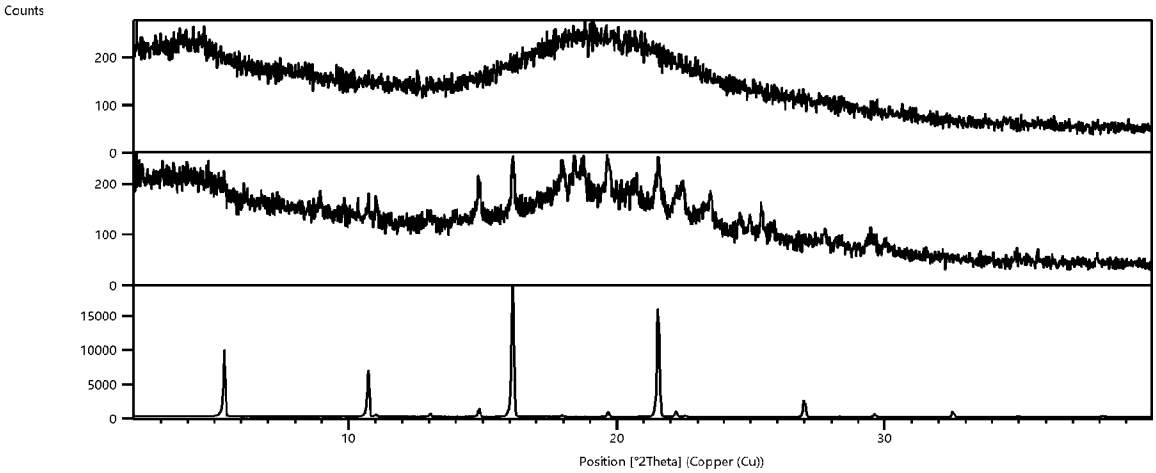

Counts
200
100
0
200
100
0
15000
10000
5000
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

图 18

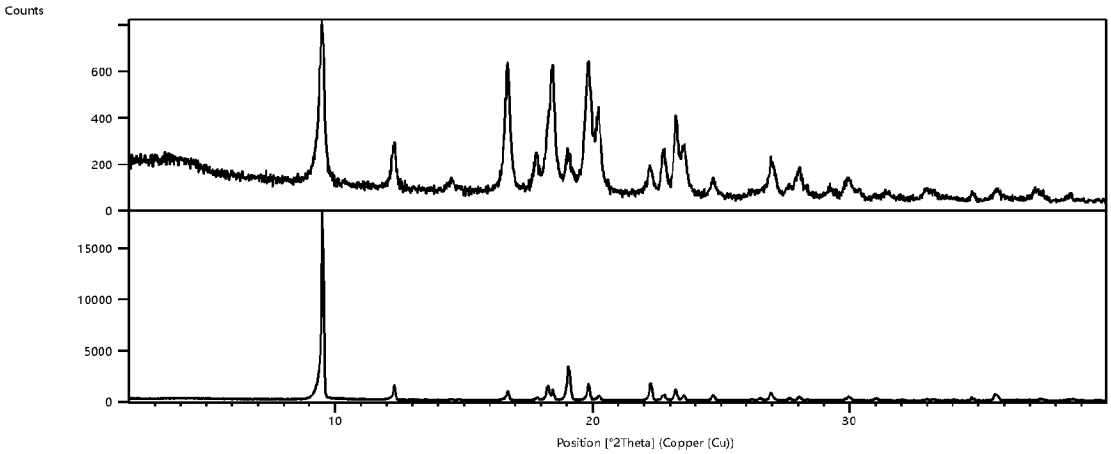

Counts
600
400
200
0
15000
10000
5000
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

图 19

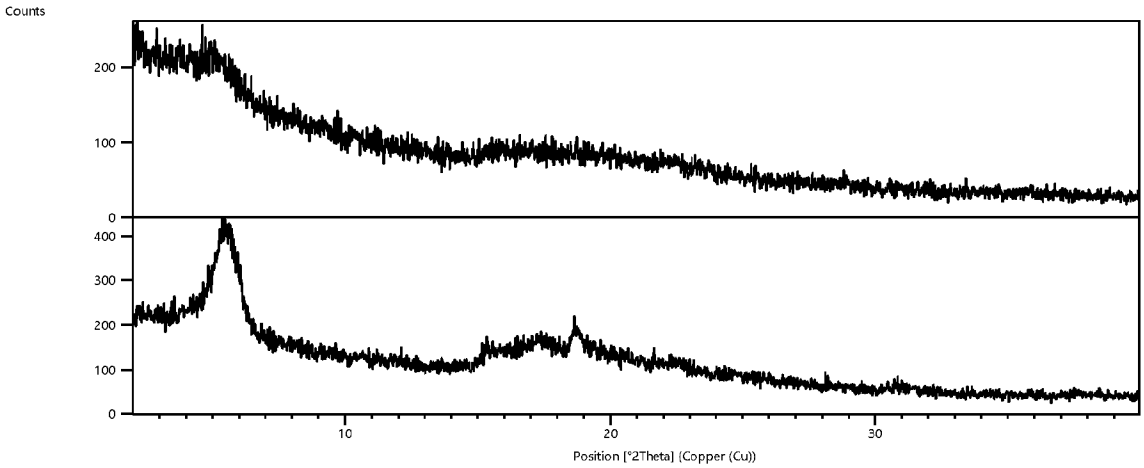

Counts
200
100
0
400
300
200
100
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

图 20

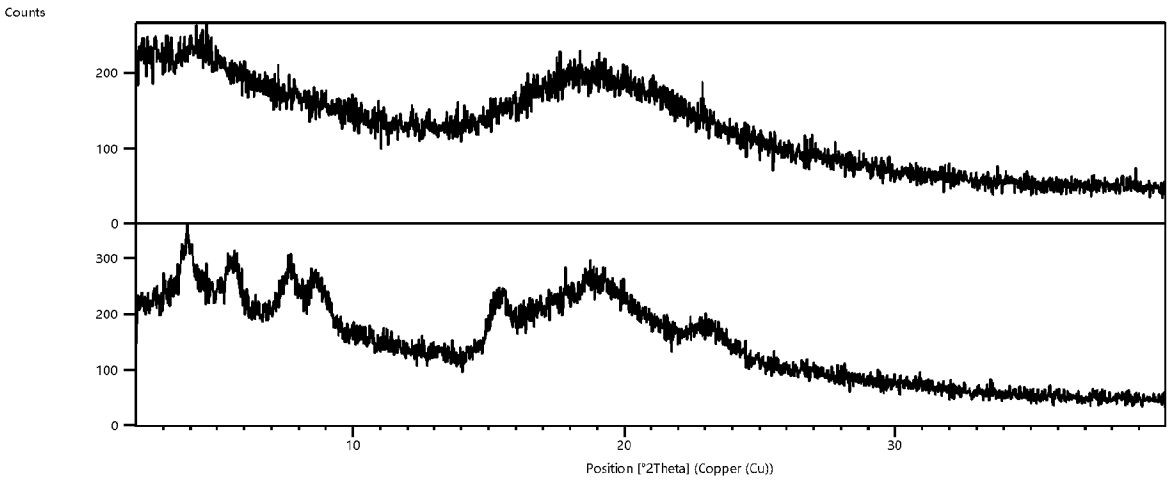

Counts
200
100
0
300
200
100
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

图 21

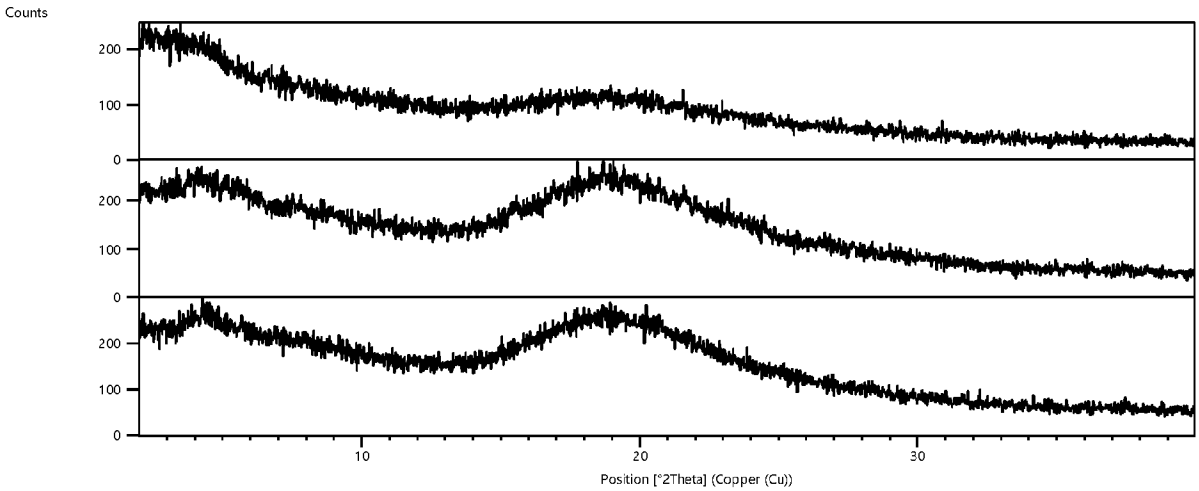

Counts
200
100
0
200
100
0
200
100
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

图 22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/090017

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 231/12(2006.01)i; C07C 229/08(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 25/02(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i; A61P 25/06(2006.01)i; A61K 31/635(2006.01)i; A61K 31/197(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61P; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, EPODOC, WPI, CNKI, Caplus(STN), Registry(STN), 塞来昔布, 普瑞巴林, 吡唑, 苯磺酰胺, 甲基己酸, 无定形, 无定型, 共晶, 环氧化酶, celecoxib, pregabalin, pregablin, lyrica, pyrazole, benzene sulfonamide, methylhexanoic, eutectic crystal, co-crystals , co-amorphous substance, single dose, COX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	柯雪茹 等 (KE, Xueru et al.). "普瑞巴林、塞来昔布以及两者联合治疗纤维肌痛综合征的临床研究 (The Clinical Study of Fibromyalgia Treated with Pregabalin , Celecoxib and Their Comination)" *中国疼痛医学杂志 (Chinese Journal of Pain Medicine),* Vol. 19, No. 4, 31 December 2013 (2013-12-31), pp. 212-215	1-10
Y	EP 2325172 A1 (ESTEVE LABOR DR) 25 May 2011 (2011-05-25) description paragraphs 16-18, 27, 69-71	1-10
Y	LI Duanxiu et al. "Amine-carboxylate supramolecular synthon in pharmaceutical cocrystals" *CRYSTENGCOMN,* Vol. 20, No. 35, 21 September 2018 (2018-09-21), pp. 5112-5118	1-10
Y	ROMANO, Carlo Luca et al. "Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain" *J Orthopaed Traumatol,* Vol. 10, No. 4, 18 November 2009 (2009-11-18), pp. 185-191	1-10

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 June 2021	**26 July 2021**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004078163 A2 (TRANSFORM PHARMACEUTICALS INC. et al.) 16 September 2004 (2004-09-16) embodiment 33, claims 1-85	1-10
A	CN 109336816 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 15 February 2019 (2019-02-15) abstract, and claims 1-2	1-10
A	CN 1673212 A (POISON MEDICINE INSTITUTE OF PLA MILITARY MEDICALACADEMY OF SCIENCES) 28 September 2005 (2005-09-28) abstract, and claims 1-4	1-10
A	CN 105646353 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 08 June 2016 (2016-06-08) abstract, claims 1-3	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/090017

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
EP	2325172	A1	25 May 2011	ES	2371903	A1	11 January 2012
				ES	2371903	B1	13 September 2012
WO	2004078163	A2	16 September 2004	CA	2514733	A1	16 September 2004
				EP	1631260	A2	08 March 2006
				WO	2004078163	A3	20 January 2005
				JP	2007524596	A	30 August 2007
CN	109336816	A	15 February 2019		None		
CN	1673212	A	28 September 2005	CN	100500644	C	17 June 2009
CN	105646353	A	08 June 2016	CN	105646353	B	17 August 2018

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/090017

A. 主题的分类

C07D 231/12(2006.01)i; C07C 229/08(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 25/02(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i; A61P 25/06(2006.01)i; A61K 31/635(2006.01)i; A61K 31/197(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61P; A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNPAT,EPODOC,WPI, CNKI,Caplus(STN),Registry(STN), 塞来昔布,普瑞巴林,吡唑，苯磺酰胺，甲基己酸，无定形，无定型，共晶，环氧化酶， celecoxib, pregabalin, pregablin, lyrica, pyrazole, benzene sulfonamide, methylhexanoic, eutectic crystal, co-crystals , co-amorphous substance, single dose, COX

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	柯雪茹等. "普瑞巴林、塞来昔布以及两者联合治疗纤维肌痛综合征的临床研究" 中国疼痛医学杂志, 第19卷，第4期，2013年 12月 31日 (2013-12-31)， 第212-215页	1-10
Y	EP 2325172 A1 (ESTEVE LABOR DR) 2011年 5月 25日 (2011-05-25) 说明书第16-18、27、69-71段	1-10
Y	LI Duanxiu等. "Amine-carboxylate supramolecular synthon in pharmaceutical cocrystals" CRYSTENGCOMN, 第20卷，第35期，2018年 9月 21日 (2018-09-21)， 第5112-5118页	1-10
Y	ROMANO, Carlo Luca等. "Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain" J Orthopaed Traumatol, 第10卷，第4期，2009年 11月 18日 (2009-11-18)， 第185-191页	1-10
Y	WO 2004078163 A2 (TRANSFORM PHARMACEUTICALS INC.等) 2004年 9月 16日 (2004-09-16) 实施例33，权利要求1-85	1-10

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2021年 6月 25日	2021年 7月 26日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 崔艳 电话号码 86-(10)-53962310

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/090017

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 109336816 A (中国药科大学) 2019年 2月 15日 (2019 - 02 - 15) 摘要，权利要求1-2	1-10
A	CN 1673212 A (中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所) 2005年 9月 28日 (2005 - 09 - 28) 摘要，权利要求1-4	1-10
A	CN 105646353 A (中国药科大学) 2016年 6月 8日 (2016 - 06 - 08) 摘要，权利要求1-3	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/090017

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
EP	2325172	A1	2011年 5月 25日	ES	2371903	A1	2012年 1月 11日
				ES	2371903	B1	2012年 9月 13日
WO	2004078163	A2	2004年 9月 16日	CA	2514733	A1	2004年 9月 16日
				EP	1631260	A2	2006年 3月 8日
				WO	2004078163	A3	2005年 1月 20日
				JP	2007524596	A	2007年 8月 30日
CN	109336816	A	2019年 2月 15日		无		
CN	1673212	A	2005年 9月 28日	CN	100500644	C	2009年 6月 17日
CN	105646353	A	2016年 6月 8日	CN	105646353	B	2018年 8月 17日