

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92105693

※申請日期：92.7.14

※IPC 分類：C07D 261/08

A61K 31/425

A61P 29/00

壹、發明名稱：(中文/英文)

結晶性帕瑞考昔(PARECOXIB)鈉鹽

CRYSTALLINE PARECOXIB SODIUM

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商法瑪西亞公司

PHARMACIA CORPORATION

代表人：(中文/英文)

J. 提摩西 基尼

J. TIMOTHY KEANE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國密蘇里州聖路易斯市瑪麗維爾中心大道 575 號

575 MARYVILLE CENTRE DRIVE, ST. LOUIS, MO 63167, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 雅梅德 Y. 席克  
AHMAD Y. SHEIKH
2. 湯瑪斯 B. 伯察特  
THOMAS B. BORCHARDT
3. 李諾德 J. 菲洛  
LEONARD J. FERRO
4. 傑拉德 D. 丹勒  
GERALD D. DANZER

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國伊利諾州迪斯平原市西教堂街 9039 號 1-H 室  
9039 W. CHURCH ST., 1-H, DES PLAINES, ILLINOIS 60016,  
U.S.A.
2. 美國威斯康辛州肯諾夏市第 55 大道 2433 號  
2433 55TH AVENUE, KENOSHA, WISCONSIN 53144, U.S.A.
3. 美國伊利諾州高地公園市普麗希亞大道 3055 號  
3055 PRISCILLA AVENUE, HIGHLAND PARK, ILLINOIS  
60035, U.S.A.
4. 美國威斯康辛州瑞辛尼市盧瑟洛普大道 1021 號  
1021 LATHROP AVENUE, RACINE, WISCONSIN 53405,  
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 巴基斯坦 PAKISTAN
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.

**肆、聲明事項：**

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002 年 03 月 15 日；60/364,567
2. 美國；2002 年 10 月 11 日；60/417,987
- 3.
- 4.
- 5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002 年 03 月 15 日；60/364,567
2. 美國；2002 年 10 月 11 日；60/417,987
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關結晶型帕瑞考昔(PARECOXIB)鈉鹽、含此等結晶型之醫藥組合物及使用此等組合物治療環氧酶-2(COX-2)所媒介病變之方法。

### 【先前技術】

非類固醇消炎藥(NSAIDs)已廣泛用於治療發炎及疼痛，例如：關節炎與頭痛。此等藥物有效，但其長期用法卻受到胃腸副作用之限制，包括：消化不良與腹部疼痛，嚴重者為胃或十二指腸穿孔與/或出血。組合傳統NSAIDs之醫療有效性與大幅改善胃腸安全性圖形所發展之選擇性COX-2抑制性藥物已成為發炎與疼痛之改革性治療法。

咸了解，抑制環氧酶(COX)酵素之作用至少為非類固醇消炎藥(NSAIDs)透過其抑制前列腺素合成之過程而具有消炎、解熱及止痛效用特性之主要機轉。傳統之NSAIDs如：酮基拉克(ketorolac)、雙氯滅痛(diclofenac)、萘普散(naproxen)與其鹽可在醫療劑量下，同時抑制環氧酶之構成性表現之COX-1及與環氧酶與發炎有關或可誘發之COX-2同型。會產生正常細胞功能所必要之前列腺素之COX-1受到抑制時，似乎會造成某些副作用，而此等副作用即與使用傳統之NSAIDs有關。反之，選擇性抑制COX-2，但實質上不抑制COX-1之結果會產生消炎、解熱、止痛效用，同時使此等不良副作用降至最低或消除。因此選擇性COX-2抑制性藥物即代表相關技藝上之主要進展。此等藥物可調

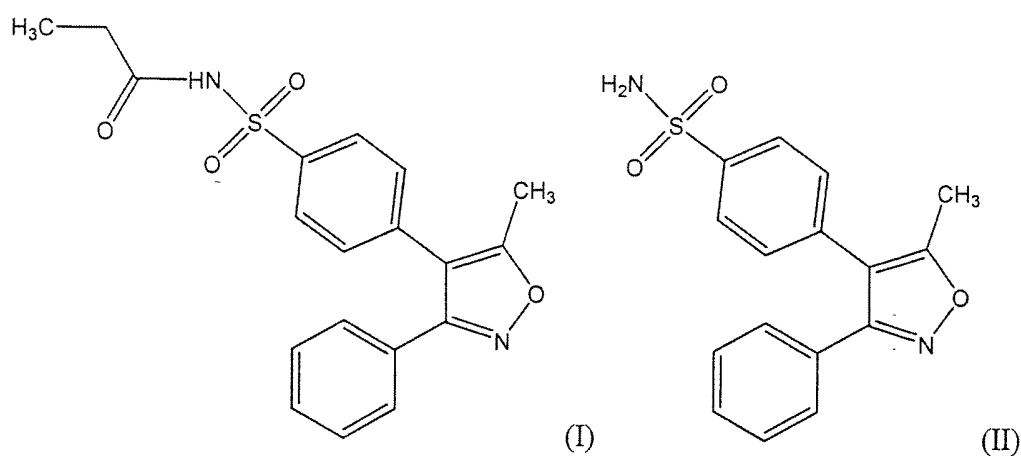
配成多種可經口傳送之劑型。

非經腸式投藥途徑包括經皮下、肌內、及靜脈內注射，使許多種藥物在特別情況下在可比經口投藥時更有利。例如：非經腸式投與之藥物到達藥物之醫療有效血清濃度時所需時間比經口投藥時短。經靜脈內投藥時，此點更明確，因為藥物係直接進入血流中。非經腸式投藥亦比較能預估藥物之血清濃度，因為藥物會隨在腸胃中代謝、與食物結合及其他因素等而流失。基於同樣理由，非經腸式投藥經常可以降低劑量。非經腸式投藥法通常為緊急情況下之較佳藥物傳送法，而且亦適用於治療不合作、無意識或無能力或無意願接受口服藥物之患者。

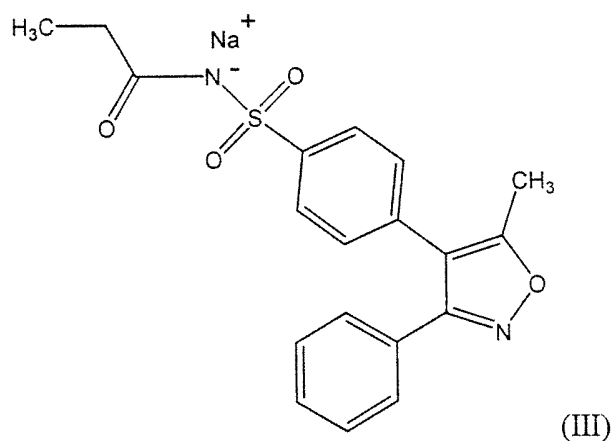
市面上很少有注射型NSAIDs。非選擇性NSAIDs (如：酮基拉克(ketorolac)三甲醇胺基甲烷鹽)可用為非經腸式投藥用之有效止痛劑，但與此等非選擇性NSAIDs之典型副作用有關。此等副作用包括上腸胃道潰瘍及出血，特別發生在老年人；降低腎功能，可能造成液體滯留及高血壓惡化；及抑制血小板功能，可能提高患者出血之可能性，例如：手術時。此等副作用嚴重限制非選擇性NSAIDs之非經腸式調配物之應用。

帕瑞考昔已揭示於Talley等人之美國專利案No. 5,932,598，係一種選擇性COX-2 抑制性藥物之水溶性前藥。帕瑞考昔在投藥給個體後，會迅速轉化成實質上不溶於水之選擇性COX-2抑制性藥物瓦得考昔(valdecoxib)。當帕瑞考昔曝露到水時，例如：溶於水中時，亦會轉化成瓦得考昔。由

於帕瑞考昔相較於大多數選擇性COX-2抑制性藥物如：西利考昔(celecoxib)與瓦得考昔，具有較高水溶性，特別是帕瑞考昔之鹽類，如：鈉鹽，因此已有人發展帕瑞考昔用於非經腸式投藥。帕瑞考昔之結構式如下式(I)，其本身於活體外對COX-1及COX-2之抑制活性微弱，而瓦得考昔(II)則對COX-2具有強烈抑制活性，但卻為COX-1之微弱抑制劑。



帕瑞考昔鈉鹽如下結構式(III)。



上述美國專利案No. 5,932,598之實例18中揭示帕瑞考昔鈉鹽。帕瑞考昔可依其中實例13與14說明之製法，但改用適當磺醯胺與酸酐合成。

因此需要一種安定之帕瑞考昔結晶型作為醫藥活性成分(API)，下文中稱為"藥物"，其可再加工製成醫療用之醫藥組合物。

上述美國專利案No.5,932,598中，除了揭示帕瑞考昔鈉鹽之熔點為271.5-272.7℃以外，並未說明其結晶結構特性。然而，其中所說明之製法涉及自乙醇中結晶之步驟，該步驟說明於下文中，可產生乙醇溶合物。熔點並非該固態型式之指標，因為目前所判別之所有晶體均具有類似熔點，有時候會發生移相反應。

為了提供藥物商品，基於多項理由，通常以無水之非溶合結晶型優於溶合物及水合物，此等理由包括此等無水之非溶合型比較傾向加強物理安定性。因此，相關技藝上特別需要一種無水之非溶合型帕瑞考昔鈉鹽結晶型，尤其指低吸濕性之此等結晶型。

#### 【發明內容】

現在提供一種實質上無水且實質上非溶合之結晶型帕瑞考昔鈉鹽。現已判別出多種不同此等無水之非溶合結晶型。

第一項具體實施例中提供A型。此結晶型帕瑞考昔鈉鹽為無水且非溶合，其特徵至少為在粉末x-射線繞射(PXRD)圖形中具有至少兩個選自由5.6、9.6、11.0與14.5度組成之群中之 $2\theta$ 值。

本文中所提及之所有 $2\theta$ 值咸了解均係約略值，且依據所使用之設備與設定值而定，會有正常測定誤差，例如：誤差為 $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ 。

第二項具體實施例中，提供B型。此結晶型帕瑞考昔鈉鹽為無水且非溶合，其特徵至少為在PXRD圖形中具有至少兩個選自由4.2、8.3、12.4、16.7、17.5、20.8與24.7度組成之群中之 $2\theta$ 值。

第三項具體實施例中，提供E型。此結晶型帕瑞考昔鈉鹽為無水且非溶合，其特徵至少為在PXRD圖形中具有至少兩個選自由8.8、11.3、15.6、22.4、23.5與26.4度組成之群中之 $2\theta$ 值。

亦提供一種帕瑞考昔鈉鹽藥物，其中至少約90%帕瑞考昔鈉鹽為一種或多種如上述之無水之非溶合結晶型，以至少約95%較佳，實質上以100%更佳。此等藥物為一種可供進一步加工之可安定儲存之中間物，例如：於水性介質中與一種或多種非經腸式可接受之賦形劑共同溶解或形成漿物，然後使所形成之溶液或漿物冷凍乾燥形成適合醫療用之可再組成之注射用組合物。

進一步提供一種治療個體中COX-2所媒介病變之方法，該方法包括對該個體投與醫療有效量之包含此等帕瑞考昔鈉鹽藥物與至少一種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

亦提供一種使用此等帕瑞考昔鈉鹽藥物於製造醫藥，供治療個體中COX-2所媒介病變之方法。

#### 【實施方式】

已發現帕瑞考昔鈉鹽呈現令人意外之多種無水非溶合結晶型。此等結晶型之發現與特徵分別有利於製造、純化、



儲存與調配帕瑞考昔鈉鹽，藉由加強此重要新醫療劑之商品彈性，而在此相關技藝中構成重要進展。

現已發現多種水合物與溶合物。此等物質不安定，會逐漸釋出水或溶劑，並轉化成其他固態型式。本文中所示A、B或E型之PXRD圖形特徵之某些 $2\theta$ 值亦可能出現在水合物或溶合物中。然而，本發明之新穎無水非溶合結晶型很容易藉由其PXRD圖形之安定性與此等水合物或溶合物區分，因為後者會自晶格中釋出水或溶劑而不安定。

#### A型

第一種新穎之無水非溶合結晶型之PXRD圖形具有至少兩個選自由5.6、9.6、11.0與14.5度組成之群中之 $2\theta$ 值，本文中稱為A型。或者或此外，A型之特徵在於PXRD圖形具有實質上依據實例5中表1之 $2\theta$ 值。或者或此外，A型之特徵在於實質上依據圖1所示之PXRD圖形。

或者或此外，A型之特徵在於實質上依據圖2所示之FTIR光譜。

或者或此外，A型之特徵在於實質上依據圖3所示之DSC熱量圖。

本發明一項較佳具體實施例中，所提供之帕瑞考昔鈉鹽藥物中至少約90%帕瑞考昔鈉鹽呈A型，以至少約95%更佳，實質上以100%又更佳。此等藥物以至少約1克之用量，較佳為至少約10克，更佳為至少約100克，最佳為至少約1公斤，適用於商品級保存之帕瑞考昔鈉鹽，及供進一步加工製造適合投藥用之帕瑞考昔鈉鹽調配藥物產品。

### B型

第二種新穎之無水非溶合結晶型之PXRD圖形具有至少兩個選自由4.2、8.3、12.4、16.7、17.5、20.8與24.7度組成之群中之 $2\theta$ 值，本文中稱為B型。或者或此外，B型之特徵在於PXRD圖形具有實質上依據實例5中表2之 $2\theta$ 值。或者或此外，B型之特徵在於實質上依據圖5所示之PXRD圖形。

或者或此外，B型之特徵在於實質上依據圖6所示之FTIR光譜。

或者或此外，B型之特徵在於實質上依據圖7所示之DSC熱量圖。

本發明另一項較佳具體實施例中，所提供之帕瑞考昔鈉鹽藥物中至少約90%帕瑞考昔鈉鹽呈B型，以至少約95%更佳，實質上以100%又更佳。

### E型

第三種新穎之無水非溶合結晶型之PXRD圖形具有至少兩個選自由8.8、11.3、15.6、22.4、23.5與26.4度組成之群中之 $2\theta$ 值，本文中稱為E型。或者或此外，E型之特徵在於PXRD圖形具有實質上依據實例5中表3之 $2\theta$ 值。或者或此外，E型之特徵在於實質上依據圖9所示之PXRD圖形。

或者或此外，E型之特徵在於實質上依據圖10所示之FTIR光譜。

或者或此外，E型之特徵在於實質上依據圖11所示之DSC熱量圖。

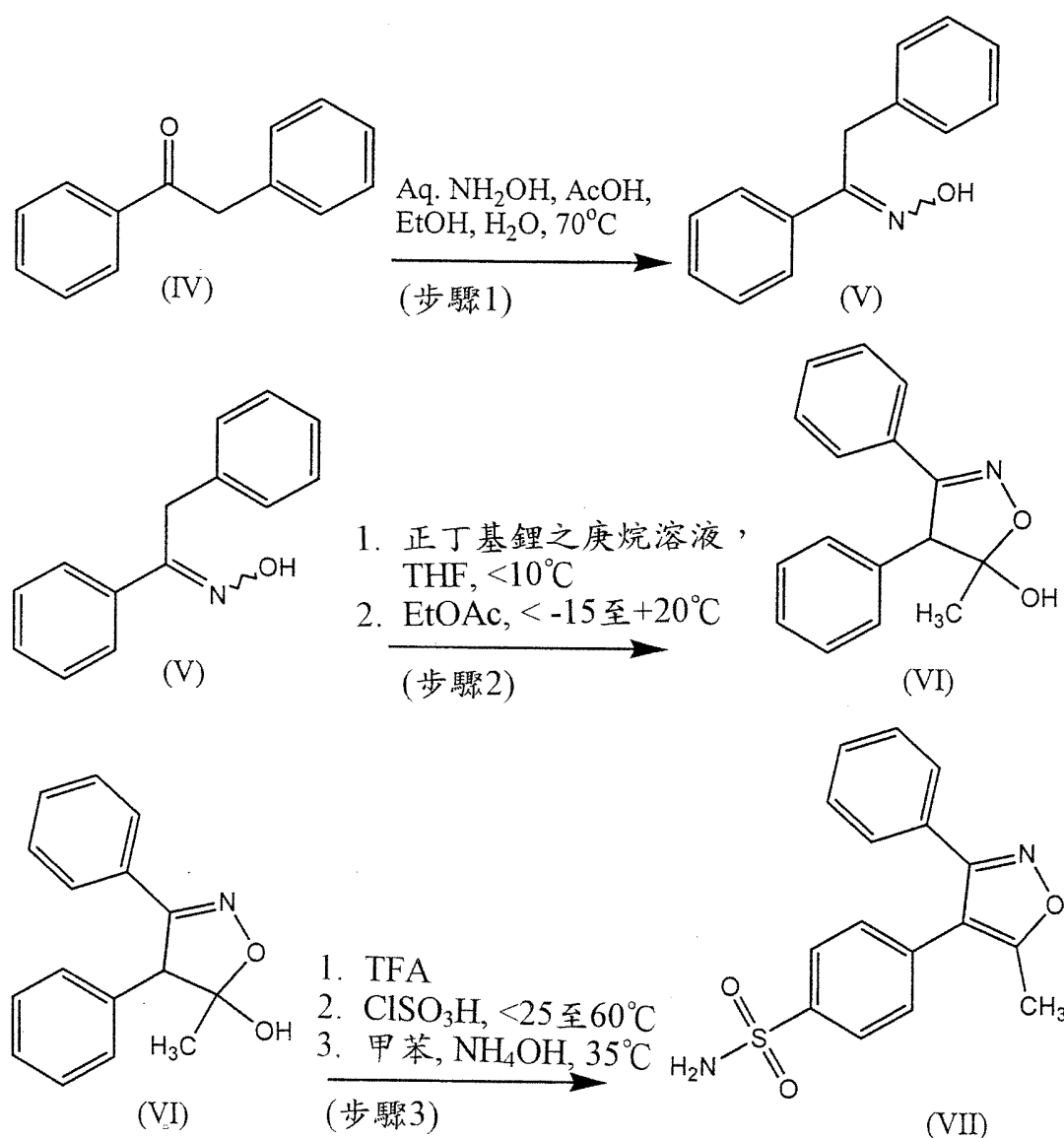
本發明另一項較佳具體實施例中，所提供之帕瑞考昔鈉

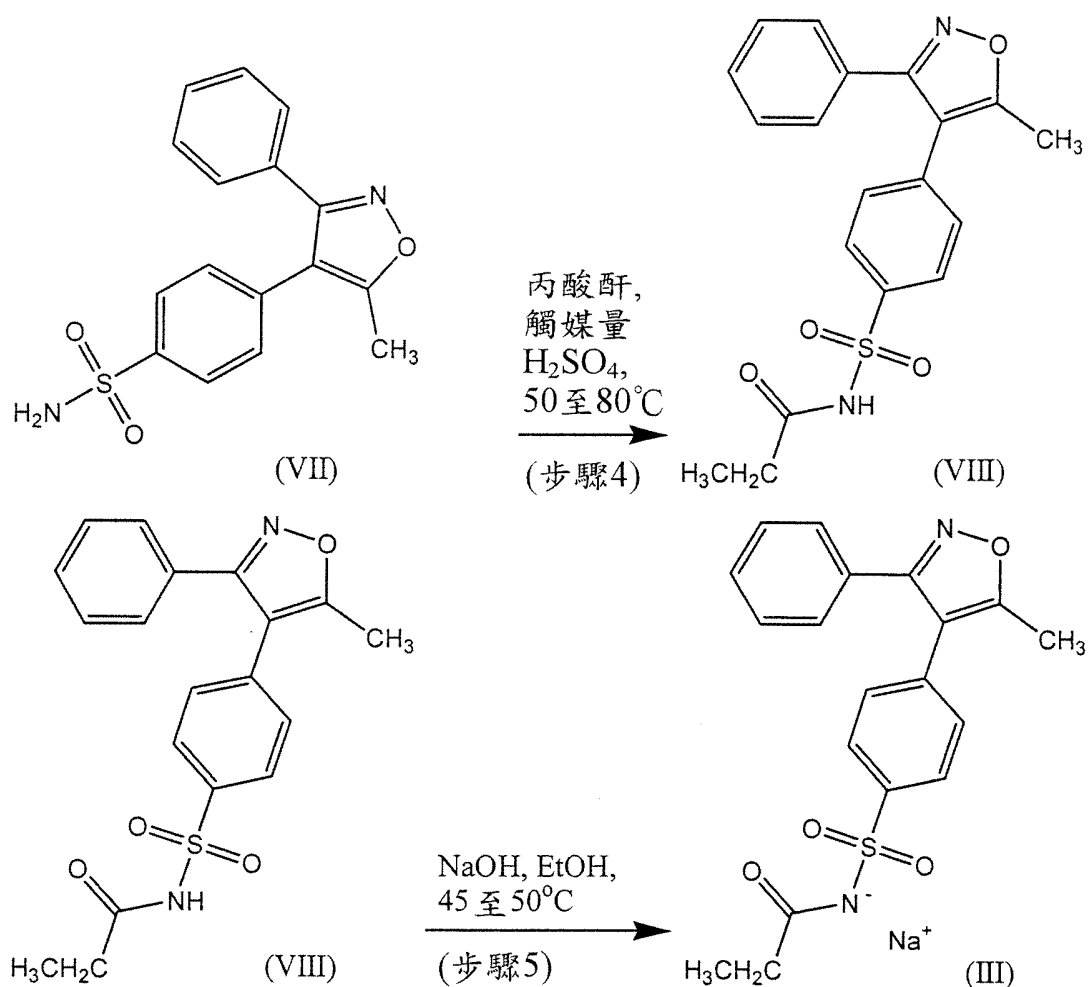
鹽藥物中至少約90%帕瑞考昔鈉鹽呈E型，以至少約95%更佳，實質上以100%又更佳。

### 帕瑞考昔鈉鹽之製法

適用於製備上述任一種無水非溶合結晶型或任一種帕瑞考昔鈉鹽藥物之帕瑞考昔鈉鹽可依任何合適製法製備，包括本身已知之方法。其中一種製法為合成帕瑞考昔鈉鹽(III)，其涉及5個化學步驟，以自商品取得之原料為起始物進行，如下反應圖1所示。

反應圖1





第一個步驟中，在反應容器中添加210 kg去氧二苯乙醇酮 (IV)、711升乙醇與77升80%乙酸水溶液。或者，可使用冰醋酸(63升)與水(16.5升)。此混合物加熱至70°C，添加71升50%脛胺水溶液及55升水。混合物保持在70°C下至少1小時。在製程中檢查未反應之去氧二苯乙醇酮(IV)含量不可超過0.5%。

此混合物冷卻，保持在45°C下，同時加水(266升)，使產物結晶。若無法開始結晶時，則在混合物中接晶種。混合物之溫度保持在45°C下至少1小時後，慢慢添加水(816升)，使產物完全沉澱。混合物冷卻至20°C，保持在20°C下至少1

小時。

單離產物，依序以乙醇與水之混合物(至少420升，乙醇與水之比例為1:2)及水(至少168升)洗滌。產物於至高55°C下真空乾燥，直到殘留之水量不超過0.5%為止，產生1,2-二苯基乙酮肟(V)，典型收量為223 kg (106重量%)。

第二個步驟中，在反應容器中添加1,2-二苯基乙酮肟(V)(93 kg)及四氫呋喃(THF, 620升)。溶液冷卻，添加正己基鋰(248 kg)，同時保持溫度在10°C或以下。使用最少量之庚烷潤洗轉移之管線，並將潤洗液加至反應混合物中。

正己基鋰添加完畢後，反應混合物冷卻至-15°C或以下，添加乙酸乙酯(237升)。添加反應混合物至氯化鈉(41kg)之水(474升)溶液中，中止反應，同時保持溫度在15°C或以下。以乙酸乙酯(118升)潤洗反應容器及轉移管線。

分層，有機相以碳酸氫鈉(28.4 kg)之水(474升)溶液洗滌。有機相經甲苯(355 升)稀釋，混合物於常壓下蒸餾，直到排除約三分之二物質為止。此熱溶液經庚烷(1,300升)稀釋，冷卻至5°C，保持在5°C下至少1小時。單離沉澱產物，以庚烷與甲苯之混合物(至少110升，庚烷與甲苯之比例為1:1)洗滌。

產物於至高50°C下真空乾燥，直到乾燥時流失量(LOD)不超過0.5%為止，產生4,5-二氫-5-甲基-3,4-二苯基-5-異噁唑醇(VI)，典型收量為72 kg (77重量%)。

第三個步驟中，在反應容器中添加4,5-二氫-5-甲基-3,4-二苯基-5-異噁唑醇(VI)(152 kg)與三氟乙酸(TFA, 116升)。

混合物冷卻，添加氯磺酸(705 kg)，同時保持反應混合物之溫度在25°C以下。

添加完畢後，混合物慢慢加熱至60°C，保持60°C下至少1小時。反應混合物冷卻，加至水(456升)與甲苯(570升)之混合物中，中止反應，該添加期間均保持在25°C以下。以水(152升)與甲苯(61升)混合物潤洗反應容器及轉移管線。分層，有機相以水(220升)洗滌。

有機相經氫氧化銨水溶液(190升)處理，混合物加熱至35°C，保持在35°C下至少30分鐘。在製程中檢查，確定水相之pH不低於9。

添加異丙醇(729升)，混合物保持在35°C下至少1小時。混合物冷卻至20°C，保持在20°C下至少1小時。單離沉澱產物，以異丙醇(304升)及水(至少101升)依序洗滌。

粗產物溶於熱甲醇(709升)中。溶液過濾排除顆粒，再以甲醇(355升)與水(274升)稀釋。混合物加熱至70°C，使固體溶解後，緩緩冷卻，使產物開始結晶。若達45°C至時仍無法結晶，則在混合物中接晶種。一旦開始結晶後，混合物即於50°C下攪拌至少1小時，然後慢慢冷卻至5-10°C，保持此溫度至少1小時。單離產物，以甲醇與水之混合物(至少95升，甲醇與水之比例為3:1)洗滌。或者，產物可自乙醇(1,300升)與水(68升)之混合物中，採用上述相同製程進行再結晶純化。

產物於至高100°C下真空乾燥，直到以LOD或氣相層析法測得溶劑殘留量不超過0.5%為止，產生4-(5-甲基-3-苯基-4-

異呋唑基)苯磺醯胺(VII)，典型收量為103 kg (62重量%)。

第四個步驟中，在反應容器中添加4-(5-甲基-3-苯基-4-異呋唑基)苯磺醯胺(VII)(21 kg)與丙酸酐(86 kg)。所得懸浮液升溫至50°C，添加硫酸(21 ml)。反應混合物升溫至80°C，保持至少30分鐘。

使混合物慢慢冷卻至50°C，使產物開始結晶。開始結晶後，混合物保持50°C下至少30分鐘。若在50°C下無法開始結晶時，則在混合物中接晶種。混合物慢慢冷卻至0°C，保持0°C至少1小時，使完全結晶。

單離產物，以甲基第三丁基醚(80升)洗滌，於濾器上部份乾燥，直到於製程中檢查LOD不超過5%為止，產生N-[[4-(5-甲基-3-苯基-4-異呋唑基)苯基]磺醯基]丙醯胺(VIII)之濕塊物質，未再純化或乾燥後即進行第五步驟。

第五步驟中，取第四步驟所得濕塊物質於45°C下，溶於無水乙醇中(12.6 kg/kg (VIII)乾物重)，混合物過濾排除顆粒。

於另一個反應容器中製備氫氧化鈉(約5重量%)之無水乙醇溶液，滴定測定溶液之莫耳濃度。經由連線上之過濾器添加計算量之氫氧化鈉溶液至含(VIII)之乙醇溶液中，混合物保持45°C下，接晶種使之開始結晶。

接晶種後，混合物升溫至50°C，保持至少30分鐘，然後冷卻至0°C，使之完全結晶。混合物於0°C下攪拌至少30分鐘，單離產物，以冷無水乙醇洗滌(至少88 kg)洗滌。

最後，產物於至高135°C下真空乾燥，產生帕瑞考昔鈉鹽

(III)，典型收量為17.2 kg (82重量%)。

咸了解，上述方法係供說明用。習此技藝之相關人士可在不偏離本發明之範圍下，修改上述製程，包括製程條件及規模。

#### 帕瑞考昔鈉鹽A、B與E型之製法

現已驚人地發現，上述製法之第五步驟期間，稍改變乾燥條件即可產生多種不同無水溶合物及水合物結晶型。典型地，至少所產生之一部份帕瑞考昔鈉鹽為乙醇溶合型。乙醇溶合型帕瑞考昔鈉鹽可具有不同化學計量，亦即較高或較低乙醇溶合物，此點與乾燥效率有直接相關性。

然而儘管第五步驟中得到結晶型帕瑞考昔鈉鹽，但若乾燥期間或乾燥後，溫度上升至約210°C時，帕瑞考昔鈉鹽即轉化成A型。冷卻時，帕瑞考昔鈉鹽仍持A型。

因此，提供製備A型帕瑞考昔鈉鹽之第一種製法，其包括之步驟為使不呈A型之其他結晶型帕瑞考昔鈉鹽由約210°C加熱至帕瑞考昔鈉鹽之熔點，加熱時間長至足以使帕瑞考昔鈉鹽轉化成A型，使所得A型帕瑞考昔鈉鹽冷卻至周溫。

亦發現，帕瑞考昔鈉鹽之A型與乙醇溶合物之混合物可經由混合物於常壓與約150°C下加熱約3小時而轉化成實質上純之A型。

因此，提供製備A型帕瑞考昔鈉鹽之第二種製法，其包括之步驟為使帕瑞考昔鈉鹽之乙醇溶合物於A型帕瑞考昔鈉鹽之存在下，由約150°C加熱至帕瑞考昔鈉鹽之熔點，加熱時間長至足以使乙醇溶合物轉化成A型，使所得A型帕瑞考



昔鈉鹽冷卻至周溫。

亦發現，帕瑞考昔鈉鹽之非晶型可由帕瑞考昔鈉鹽之任何固態型式溶於水中後冷凍乾燥製成，當沒有水份之存在下，由約125°C加熱至約130°C時，即可轉化成A型。

因此，提供製備A型帕瑞考昔鈉鹽之第三種製法，其包括之步驟為使非晶型或冷凍乾燥之帕瑞考昔鈉鹽於實質上沒有水份之存在下，由約125°C加熱至帕瑞考昔鈉鹽之熔點，加熱時間長至足以使無水或冷凍乾燥之帕瑞考昔鈉鹽轉化成A型，使所得A型帕瑞考昔鈉鹽冷卻至周溫。

製備含有至少約90% A型之帕瑞考昔鈉鹽藥物之方法包括下列步驟：(a)使帕瑞考昔鈉鹽自結晶溶劑(例如：乙醇)中結晶產生結晶型帕瑞考昔鈉鹽，及(b)使所得之結晶型帕瑞考昔鈉鹽於約110°C至約230°C之溫度下加熱，產生所需之帕瑞考昔鈉鹽藥物。

在相對濕度(RH)高於約60% RH時，A型會隨時間轉化成水合之結晶型。當A型曝露到約75% RH下約3至約7天時，會完全轉化成水合物。已發現，當此等水合物於周溫下乾燥，例如：經有效率之乾燥劑(如： $P_2O_5$ )乾燥時，固態型不會轉化成A型，反而轉化成B型。

因此，提供製備B型帕瑞考昔鈉鹽之製法，其包括之步驟為使水合結晶型帕瑞考昔鈉鹽經乾燥劑，於低於產生A型之溫度下乾燥，產生B型帕瑞考昔鈉鹽。

E型帕瑞考昔鈉鹽之製法為使帕瑞考昔鈉鹽之乙醇溶合物自庚烷中再結晶形成E型結晶。

### 帕瑞考昔鈉鹽 A、B 與 E 型之性質

A、B 與 E 型於周溫下之水份吸收等溫線分別示於第 4、8 與 12 圖中。A 型在約 60% RH 下之吸水量低於 1%，但在約 60% RH 以上之吸水量較高，甚至潮解。B 與 E 型之吸濕性低於 A 型，表示即使在高達約 80% RH 下，亦很少吸收水份。

相較於 A 型具較低吸濕性之 B 與 E 型可藉由此等固態型式之相對熱動力學安定性加以協調。如圖 17 之能量/溫度圖所示，A 型之能量高於 B 與 E 型，後兩者之能量則相似。咸信，在不受理論限制下，由於 B 與 E 型之能量較低，亦即呈較安定之熱動力狀態，因此吸濕性低於 A 型。

採用例如：加熱及冷卻方法，自其他固態型式之帕瑞考昔鈉鹽中，以商業級規模製備 A 型之過程令人意外地相當容易。而且使 A 型具有相當大商業優點。一旦製成 A 型後，即具有高度安定性，因此優於水合物與溶合物，例如：咸信可由上述美國專利案 No. 5,932,598 所建議之方法製成之乙醇溶合物。呈不同化學計量出現之多種不同水合物與溶合物所造成之產品差異將可由本發明克服。若需要較低吸濕性時，B 與 E 型在此方面即優於 A 型。

### 帕瑞考昔鈉鹽 A、B 與 E 型之用途

如上述，本發明所提供之新結晶型帕瑞考昔鈉鹽特別適用為可安定儲存至下游加工製備醫藥組合物時之藥物或 API。此等型式若需要時，可呈其本身添加或與一種或多種醫藥上可接受之賦形劑添加至固態調配物中，如：口服用錠劑或膠囊或局部投藥用凝膠或貼布。若需要時，此等結

晶型之粒子大小可先經由碾磨法或研磨法或其他物理方法縮減大小或提高均勻性，然後再調配成製劑。

或者，製備醫藥組合物時，新結晶型可轉化成非結晶型，例如：溶液或非晶型。例如：新結晶型可視為安定之加工用中間物。

本發明一項具體實施例提供一種製備適用於治療COX-2所媒介病變之醫藥組合物之方法，該方法包括之步驟為於水性介質中溶解帕瑞考昔鈉鹽藥物(其中至少約90%帕瑞考昔鈉鹽為A、B與E型中之一種或多種)，與至少一種醫藥上可接受之賦形劑，形成溶液。

此等溶液可為現成可用之注射用組合物。或者，此等溶液可進一步冷凍乾燥，形成包含非晶型帕瑞考昔鈉鹽之固體粒狀醫藥組合物。此等組合物中可添加非經腸式可接受之水性稀釋劑重新組成，形成帕瑞考昔鈉鹽之注射液。用於冷凍乾燥物質之"溶液"一詞咸了解包括漿物及真溶液。

根據本發明具體實施例，在形成醫藥組合物之前先溶於水性介質中之藥物中，較佳為至少約90%，更佳為至少約95%為A型或B型或E型。最佳者，此等藥物實質上為純A型、B型或E型。

#### 醫療用法

本發明藥物當轉化成上述醫藥組合物或加至上述醫藥組合物中時，適用於治療及預防極多種由COX-2所媒介之病變，包括(但不限於)出現發炎、疼痛與/或發燒特徵之病變。此等組合物特別適用為消炎劑，如：治療關節炎，並比傳

統之NSAIDs(其缺乏在COX-1與-2中優先選擇COX-2之特性)之組合物具有顯著較低有害副作用之外加優點。因此，本發明組合物特別適用於替代傳統上嚴禁用於下列患者之NSAIDs，例如：胃潰瘍、胃炎、局部性腸炎、潰瘍性結腸炎、憩室炎或有胃腸損傷復發病史者；胃腸出血、凝血病變，包括貧血如：血內凝血酶原過低症、血友病、或其他出血問題；腎臟病；或手術前之患者或需要抗凝血劑之患者。

本發明組合物適用於治療多種關節病變，包括(但不限於)類風濕關節炎、椎關節病變、痛風關節炎、骨關節炎、全身紅斑性狼瘡與幼年型關節炎。

此等組合物適用於治療氣喘、枝氣管炎、經痙攣、早產、肌腱炎、滑囊炎、過敏性神經炎、細胞巨病毒感染的細胞凋亡，包括HIV-誘發之細胞凋亡，腰痛、肝病，包括肝炎，與皮膚有關之病症如：乾癬、濕疹、痤瘡、燒燙傷、皮膚炎、及紫外線照射傷害，包括曬傷，及手術後發炎，包括眼部手術後發炎。

此等組合物適用於治療胃腸病症，如：發炎性腸部疾病、克隆氏症(Crohn's disease)、胃炎、刺激性腸部症候群、及潰瘍性結腸炎。

此等組合物適用於治療下列疾病之發炎，如：偏頭痛、結節性動脈外層炎、甲狀腺炎、成形不全性貧血、霍金氏症(Hodgkin's disease)、硬皮病、風濕熱、I型糖尿病、神經肌肉接合疾病包括：重症肌無力、白質疾病包括多發性硬

化、結節病、腎病症候群、貝希特氏症候群(Behcet's syndrome)、多肌炎、齒齦炎、腎炎、過度敏感、受傷後發生之腫脹包括腦水腫、心肌絕血，等等。

此等組合物適用於治療眼部病變，如：視網膜炎、結膜炎、視網膜病變、葡萄膜炎、眼睛畏光及眼睛組織之急性創傷。

此等組合物適用於治療肺部發炎，如：與病毒感染及囊纖維變性有關者，及骨再吸收如：與骨質疏鬆症有關者。

此等組合物適用於治療某些中樞神經系統病變，如：皮質性癡呆，包括阿茲海默氏症、神經變性，及因中風、絕血與創傷引起之中樞神經系統損害。本文中"治療"一詞包括部份或完全抑制癡呆症，包括阿茲海默氏症、血管性癡呆症、多重梗塞性癡呆症、早老性癡呆症、酒精性癡呆症、與老年癡呆症。

此等組合物適用於治療過敏性鼻炎、呼吸窘迫症候群、內毒素休克症候群與肝病。

此等組合物適用於治療疼痛，包括(但不限於)手術後疼痛、牙痛、肌肉痛、及因癌症引起之疼痛。例如：此等組合物適用於減輕多種病症之疼痛、發燒與發炎，包括風濕熱、流感與其他病毒感染，包括普通著涼、下背部與頸部疼痛、痛經、頭痛、牙痛、扭傷與過勞、肌痛、神經痛、滑膜炎、關節炎，包括類風濕關節炎、退化性關節炎(骨關節炎)、痛風與關節黏連性脊椎炎，滑囊炎、燒燙傷、與手術後及牙齒治療後之創傷。

此等組合物適用於治療及預防與發炎有關之心血管病變，包括血管疾病、冠狀動脈疾病、動脈瘤、血管性排斥、動脈硬化、動脈粥瘤硬化包括心臟移植動脈粥瘤硬化，心肌梗塞、栓塞、中風、血栓塞包括靜脈血栓，心絞痛包括不規則性心絞痛，冠狀動脈斑發炎、細菌誘發之發炎包括衣原體(*Chlamydia*)誘發之發炎，病毒誘發之發炎、及與手術過程有關之發炎如：血管移植，包括冠狀動脈繞道手術、血管再造手術，包括血管造形術、支架置換、動脈內膜切除術、或其他涉及動脈、靜脈與微血管之侵入性手術。

此等組合物適用於治療個體與血管新生有關之病變，例如：抑制腫瘤血管新生。此等組合物適用於治療細胞增生，包括轉移；眼疾，如：角膜移植排斥、眼睛新血管形成、視網膜新血管形成，包括受傷或感染後之新血管形成，糖尿病性腎病變、斑退化、晶狀體後纖維組織形成與新血管性青光眼；潰瘍性疾病如：胃潰瘍；病變性，但非惡性病變，如：血管瘤，包括幼年型血管瘤、鼻咽之血管纖維瘤與骨之無血管性壞死；及女性生殖系統病變如：子宮內膜炎。

此等組合物適用治療癌前期疾病，如：光化性角化病。

此等組合物適用於預防、治療及抑制良性與惡性腫瘤及細胞增生包括轉移之細胞增生，例如：結腸直腸癌、腦癌、骨癌、表皮細胞衍生之細胞增生(表皮細胞癌瘤)，如：基底細胞癌瘤、腺細胞癌瘤、胃腸癌如：唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、肝癌、膀胱癌、胰癌、卵巢

癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、皮膚癌如：鱗狀細胞癌與基底細胞癌、前列腺癌、腎細胞癌瘤、及其他影響全身表皮細胞之已知癌症。本發明組合物特別適用之細胞增生為胃腸癌、巴瑞特氏食道(Barrett's esophagus)、肝癌、膀胱癌、胰癌、卵巢癌、前列腺癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌與皮膚癌。此等組合物亦可用於治療因放射療法引起之纖維變性。此等組合物可用於治療出現腺瘤性息肉之個體，包括彼等出現家族性腺瘤性息肉(FAP)者。此外，此等組合物可用於預防有出現FAP危險之患者形成息肉。

更特定言之，該組合物可用於治療、預防及抑制肢端著色斑黑色素瘤、光化性角化病、腺癌瘤、腺樣胞囊癌瘤、腺瘤、腺肉瘤、腺鱗狀癌瘤、星細胞腫瘤、巴托林腺癌瘤、基底細胞癌瘤、乳癌、支氣管腺癌瘤、毛細血管瘤、類癌、癌肉瘤、空洞血管瘤、膽管癌瘤、軟骨肉瘤、脈絡叢乳頭狀瘤或癌瘤、透明細胞癌瘤、皮膚T-細胞淋巴瘤(蕁樣肉芽腫)、胞囊腺瘤、痣發育不良性、內胚層竇腫瘤、子宮內膜增生、子宮內膜基質肉瘤、子宮內膜腺癌瘤、室管膜瘤、類上皮血管瘤病、歐文氏(Ewing's)肉瘤、纖維層肉瘤、局灶性結節增生、胃泌素瘤、胚細胞腫瘤、惡性膠質瘤、胰升糖素瘤、血管母細胞瘤、血管內皮瘤、血管瘤、肝腺瘤、肝腺瘤病、肝細胞癌瘤、胰島素瘤、上皮內增生、上皮內鱗狀細胞增生、侵入性鱗狀細胞癌瘤、卡波西氏(Kaposi's)肉瘤、大細胞癌瘤、平滑肌肉瘤、惡性雀斑樣痣黑色素瘤、惡性黑色素瘤、惡性間皮腫瘤、成神經管細胞瘤、髓上皮

瘤、黑色素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、黏液上皮樣癌瘤、神經母細胞瘤、神經上皮腺癌瘤、結節性黑色素瘤、燕麥細胞癌瘤、少突神經膠質細胞瘤、骨肉瘤、乳突狀漿液腺癌瘤、松果體腫瘤、腦垂體腫瘤、漿細胞瘤、假肉瘤、肺部胚細胞瘤、腎細胞癌瘤、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、漿液癌瘤、小細胞癌瘤、軟組織癌瘤、生長激素釋放抑制因子分泌性腫瘤、鱗狀癌瘤、鱗狀細胞癌瘤、間皮下癌瘤、淺表面散佈性黑色素瘤、未分化性癌瘤、葡萄膜黑色素瘤、疣狀癌瘤、血管活性腸多肽瘤、完全分化性癌瘤、及威姆氏(Wilm's)腫瘤。

此等組合物可經由抑制收縮性類前列腺素合成，而抑制類前列腺素誘發之平滑肌收縮，因此可用於治療痛經、早產、氣喘及與嗜伊紅白血球相關之病變。其亦可用於降低特別出現在停經後婦女之骨質流失(亦即治療骨質疏鬆症)，及治療青光眼。

本發明組合物較適用於治療類風濕關節炎與骨關節炎，處理一般疼痛(特定言之，口腔手術後疼痛、全身手術後疼痛、整形外科手術後疼痛、及骨關節炎之急性突發)，預防及治療頭痛與偏頭痛，治療阿茲海默氏症，及化學性預防結腸癌。

投藥法可經由任何途徑，包括非經腸式、經口、經直腸、肺部、鼻、耳及局部投藥。由A、B與E型中一種或多種製備之局部投藥用帕瑞考昔鈉鹽組合物特別適用於治療任一種出現發炎成份之皮膚病變，不論惡性、非惡性或惡性前



期，包括疤痕形成及角化，亦包括燒燙傷與陽光傷害，例如：曬傷、皺紋，等等。此等組合物可用於治療因多種皮膚傷害所引起之發炎，包括(但不限於)彼等由病毒疾病引起者，包括疱疹感染(例如：冷疱疹、生殖器疱疹)、帶狀疱疹、與水痘。其他可使用此等組合物治療之皮膚損傷或傷害包括褥瘡、上皮增生活性過高、癬子、乾癬、濕疹、痤瘡、皮膚炎、發癢、疣及玫瑰痤瘡。此等組合物亦可促進手術後之痊癒，包括美容過程如：化學換膚、雷射處理、皮膚磨平術、拉皮、眼臉手術，等等。

除了適用於治療人類外，本發明組合物亦可用於獸醫學，治療寵物、外來動物、農場動物，等等，特定言之哺乳類動物，包括嚙齒類。更特定言之，本發明組合物適用於獸醫學上，治療馬、狗與貓之COX-2所媒介病變。

本發明組合物可用於組合療法中，併用類鴉片劑與其他止痛劑，包括麻醉性止痛劑、 $\mu$ -受體拮抗劑、 $\kappa$ -受體拮抗劑、非麻醉性(亦即非成癮性)止痛劑、一元胺吸收抑制劑、腺苷調節劑、類大麻酚衍生物、P物質拮抗劑、神經激動素-1受體拮抗劑與鈉通道阻斷劑，等等。較佳組合療法包括使用本發明組合物與一種或多種化合物之組合，該化合物係選自：艾克芬(aceclofenac)、艾美塔辛(acemetacin)、 $\epsilon$ -乙醯胺基己酸、乙醯胺吩(acetaminophen)、乙醯基水楊酸(acetaminosalol)、乙醯基替苯胺、乙醯基水楊醯基水楊酸、S-腺苷基甲硫胺酸、亞芬納(alclofenac)、亞芬坦(alfentanil)、烯丙基普洛定(allylprodine)、艾普芬

(alminoprofen)、氧化鋁縮阿斯匹靈(aloxiprin)、安那度(alphaprodine)、雙(乙醯基水楊酸)鋁、安芬克(amfenac)、胺基氯噻吡(aminochlorthenoxazin)、3-胺基-4-羥基丁酸、2-胺基-4-皮考啉、胺基普隆(aminopropylon)、胺基比林(aminopyrine)、安奇林(amixetrine)、水楊酸銨、安比西肯(ampiroxicam)、安特定(amtolmetin guacil)、胺苳派替啉(anileridine)、安替比林(antipyrine)、安替比林水楊酸鹽(antipyrine salicylate)、安芬寧(antrafenine)、炎爽痛(apazone)、阿斯匹靈(aspirin)、巴賽德(balsalazide)、本達克(bendazac)、本尼烈(benorylate)、本索普芬(benoxaprofen)、本普隆(benzpiperylon)、炎痛靜(benzydamine)、苯甲基嗎啡、黃蓮素(berberine)、柏嗎吩(bermoprofen)、苯賽醯胺(bezitramide)、 $\alpha$ -沒藥醇(bisabolol)、溴芬克(bromfenac)、對溴乙醯替苯胺、5-溴水楊酸乙酸鹽、溴水楊醇(bromosaligenin)、布西定(bucetin)、布克酸(bucloxic acid)、布可龍(bucolome)、布塞麻(bufexamac)、丁丙二苯吡(bumadizon)、布諾芬(buprenorphine)、丁醋苯胺(butacetin)、丁布芬(butibufen)、環丁甲二羥嗎喃(butorphanol)、乙醯基水楊酸鈣、醯胺咪吡(carbamazepine)、卡必芬(carbiphen)、卡普芬(carprofen)、苯喹吡二酮(carsalam)、氯丁醇、氯乙苯喹吡酮(chlorthenoxazin)、水楊酸氯、辛克芬(cinchophen)、辛塔辛(cinmetacin)、西麻妥(ciramadol)、克達納(clidanac)、克塔辛(clometacin)、克塔吡(clonitazene)、氯胺菸酸(clonixin)、克普拉克(clopirac)、克弗(clove)、可待因

(codeine)、可待因甲基溴、可待因磷酸鹽、可待因硫酸鹽、克普醯胺(cropropamide)、克塔醯胺(crotethamide)、去氧嗎啡(desomorphine)、迪賽卓(dexoxadrol)、右旋嗎醯胺(dextromoramide)、狄索辛(dezocine)、狄普邁(diampromide)、雙氯滅痛(diclofenac)、狄芬索(difenamizole)、狄芬普醯胺(difenpiramide)、二氟苯水楊酸(diflunisal)、二氫可待因、二氫可待因酮烯醇乙酸鹽、二氫嗎啡、二羥基鋁乙醯基水楊酸鹽、大明諾醇(dimenoxadol)、大弗塔醇(dimepheptanol)、二甲基噻蔥丁烯(dimethylthiambutene)、二氧苯乙基(dioxaphetyl)丁酸鹽、大匹儂(dipipanone)、得必西(dipyracetyl)、迪普隆(dipyrone)、雙苯唑醇(ditazol)、卓西肯(droxicam)、安弗松(emorfazone)、安芬酸(enfenamic acid)、甲噻啉唑(epirizole)、伊塔唑辛(eptazocine)、伊坦普(etanercept)、伊特烈(etersalate)、乙柳醯胺(ethenzamide)、乙庚吡(ethoheptazine)、乙氧吡(ethoxazene)、乙基甲基噻蔥丁烯(ethylmethylthiambutene)、乙基嗎啡(ethylmorphine)、依妥拉克(etodolac)、伊妥芬(etofenamate)、伊妥吡(etonitazene)、丁香油酚(eugenol)、菲必芬(felbinac)、聯苯丁酮酸(fenbufen)、氟苯噻唑乙酸(fenclozic acid)、芬妥散(fendosal)、芬普芬(fenoprofen)、芬太尼(fentanyl)、芬迪克(fentiazac)、菲迪諾(fepradinol)、戊烯保泰松(feprazone)、弗塔芬寧(floctafenine)、氟滅酸(flufenamic acid)、弗喏普芬(flunoxaprofen)、氟瑞松(fluoresone)、氟比定(flupirtine)、氟昆松(fluproquazone)、氟普芬(flurbiprofen)、氟弗賽

(fosfosal)、龍膽酸(gentisic acid)、加芬寧(glafenine)、葛美塔辛(glucametacin)、二醇水楊酸鹽、癒創木奧(guaiazulene)、氫可待因酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、羥基培定(hydroxypethidine)、異丁基苯乙酸(ibufenac)、異丁苯丙酸(ibuprofen)、抑普散(ibuproxam)、咪唑水楊酸鹽、消炎痛(indomethacin)、吲哚普芬(indoprofen)、吲菲美(infliximab)、間白素-10(interleukin-10)、抑弗克(isofezolac)、異拉妥(isoladol)、異甲噻酮(isomethadone)、抑尼心(isonixin)、抑賽普(isoxepac)、抑西肯(isoxicam)、酮基苯米酮(ketobemidone)、酮基普芬(ketoprofen)、酮基拉克(ketorolac)、對乳醯酚酞(p-lactophenetide)、力弗塔明(lefetamine)、羥甲左嗎喃(levorphanol)、力帕芬(lexipafant)、洛芬酞(lofentanil)、洛拿索拉克(lonazolac)、洛西肯(lornoxicam)、洛索普芬(loxoprofen)、離胺酸乙醯基水楊酸鹽、乙醯基水楊酸鎂、氯甲滅酸(meclofenamic acid)、甲滅酸(mefenamic acid)、滅西克(meloxicam)、滅普定(meperidine)、滅塔辛諾(meptazinol)、米賽胺(mesalamine)、米塔索辛(metazocine)、美沙酮(methadone)、甲氧三普吡(methotrimeprazine)、美迪辛酸(metiazinic acid)、美特伏靈(metofoline)、5-甲基二氫嗎啡酮(metopon)、美菲布松(mofebutazone)、美菲索拉克(mofezolac)、嗎拉松(morazone)、嗎啡(morphine)、嗎啡鹽酸鹽、嗎啡硫酸鹽、嗎啡水楊酸鹽、邁啡(myrophine)、納布酮(nabumetone)、納布芬(nalbuphine)、1-萘基水楊酸鹽、萘普森(naproxen)、那

碎因(narceine)、尼弗本(nefopam)、菸基嗎啡(nicomorphine)、  
 尼芬納松(nifenazone)、尼弗酸(niflumic acid)、尼滅速德  
 (nimesulide)、5'-硝基-2'-丙氧乙醯替苯胺、去甲基羥甲左嗎  
 喃(norlevorphanol)、去甲基美沙酮(normethadone)、去甲基  
 嗎啡(normorphine)、去甲基吡喃(norpipanone)、歐拉吡  
 (olsalazine)、鴉片(opium)、罌西普(oxaceprol)、罌美塔辛  
 (oxametacine)、罌普辛(oxaprozin)、4-羥基二氫待因酮  
 (oxycodone)、氧嗎啡酮(oxymorphone)、羥基氧酚保泰松  
 (oxyphenbutazone)、帕弗頓(papaveretum)、帕阮靈(paranyline)  
 、帕賽醯胺(parsalmide)、鎮痛新(pentazocine)、普力索  
 (perisoxal)、啡那西汀(phenacetin)、芬得松(phenadoxone)、  
 那爾芬(phenazocine)、酚唑吡啶鹽酸鹽(phenazopyridine  
 hydrochloride)、酚克(phenocoll)、苯阿柏泥丁(phenoperidine)  
 、酚吡松(phenopyrazone)、苯基乙醯基水楊酸鹽、苯基保泰  
 松(phenylbutazone)、苯基水楊酸鹽、苯美妥(phenylamidol)、  
 比特芬(piketoprofen)、比諾定(piminodine)、派布松  
 (pipebuzone)、派普隆(piperylone)、派索拉克(pirazolac)、比  
 塔醯胺(piritramide)、吡咯西肯(piroxicam)、吡內吩(pirprofen)  
 、普喃普吩(pranoprofen)、浦葛塔辛(proglumetacin)、普庚  
 吡(proheptazine)、二甲派替啶(promedol)、丙乙醯酚  
 (propacetamol)、丙吡胺(propiram)、丙氧酚(propoxyphene)、  
 丙酚松(propyphenazone)、丙桂酮(proquazone)、丙替酸  
 (protizinic acid)、拉芬松(ramifenazone)、力芬塔尼  
 (remifentanil)、力馬靈(rimazolium metilsulfate)、乙醯水楊

醯胺(salacetamide)、水楊苷(salicin)、水楊醯胺(salicylamide)、水楊醯胺鄰乙酸(salicylamide oacetic acid)、水楊醯基硫酸(salicylsulfuric acid)、賽烈(salsalate)、賽伏靈(salverine)、西美酖(simetride)、水楊酸鈉、舒芬坦尼(sufentanil)、舒法吡(sulfasalazine)、速達克(sulindac)、歧化酶超氧化物(superoxide dismutase)、速普芬(suprofen)、速布松(suxibuzone)、塔弗滅(talniflumate)、丹尼塔普(tenidap)、丹尼西肯(tenoxicam)、特芬滅(terofenamate)、漢防己鹼(tetrandrine)、噻唑啉保泰松(thiazolinobutazone)、噻普芬酸(tiaprofenic acid)、狄拉醯胺(tiaramide)、痛力定(tilidine)、迪諾定(tinoridine)、妥芬酸(tolfenamic acid)、甲苯醯吡酸(tolmetin)、賽麻妥(tramadol)、卓普辛(tropesin)、芬米諾(viminol)、森布辛(xenbucin)、辛普芬(ximoprofen)、賽特芬(zaltoprofen)、奇諾酖(ziconotide)與索吡拉克(zomepirac)(參見 The Merck Index，第13版(2001)，Therapeutic Category and Biological Activity Index，其中標題為"止痛"，"消炎"與"解熱"之列表)。

特別佳之組合療法包括使用本發明組合物與類鴉片化合物組合，更特定言之，其中類鴉片化合物為可待因、派替啶(meperidine)、嗎啡或其衍生物。

與本發明組合物組合投與之化合物可分開調配，依任何合適途徑投藥，包括經口、經直腸、非經腸式或局部投與皮膚，等等。或者與本發明組合物組合投與之化合物可共同調配成包衣薄片組合物。

本發明一項具體實施例中，特定言之當COX-2所媒介病症為頭痛或偏頭痛時，本發明組合物係於組合療法中與血管調節劑組合投藥，以具有調節血管作用之黃嘌呤素衍生物較佳，以烷基黃嘌呤素化合物更佳。

本發明具體實施例中包括以烷基黃嘌呤素化合物與本發明所提供之組合物共同投藥之組合療法，不論該烷基黃嘌呤素是否為血管調節劑及該組合之醫療效力是否具有任何程度之調節血管效應均可。本文中，"烷基黃嘌呤素"一詞包括具有一個或多個C<sub>1-4</sub>烷基取代基(以甲基較佳)之黃嘌呤素衍生物，及此等黃嘌呤素衍生物之醫藥上可接受之鹽類。特別佳為二甲基黃嘌呤素與三甲基黃嘌呤素，包括咖啡因、可可鹼及茶鹼。烷基黃嘌呤素化合物為咖啡因最佳。

組合療法之血管調節劑或烷基黃嘌呤素成分可呈任何合適劑型，依任何合適途徑投藥，包括經口、經直腸、非經腸式或局部投與皮膚等等。血管調節劑或烷基黃嘌呤素可視需要與本組合物共同調配成單一穿皮式劑型。因此，本發明穿皮式組合物可視需要包含瓦得考昔或其前藥或其鹽與血管調節劑或烷基黃嘌呤素如：咖啡因，其總劑量與相對劑量為醫療有效量。

### 實例

下列實例詳細說明本發明，但未限制其範圍。所有百分比均以重量計，除非另有說明。下列各實例中所使用之帕瑞考昔鈉鹽起始物係依據上述反應圖1所示製備。

#### 實例 1:A型之製法

帕瑞考昔鈉鹽A型係依下列一種方法製備：

1. 取帕瑞考昔鈉鹽之水溶液冷凍乾燥。所得非晶型帕瑞考昔鈉鹽置於沒有濕氣之DSC盤中，以每分鐘10℃之速度提高溫度。帕瑞考昔鈉鹽於約125-130℃下放熱而結晶。以如下文說明之一種或多種PXRD、FTIR、DSC及水份吸收測定法確定該結晶為A型。
2. 取含帕瑞考昔鈉鹽之A型與乙醇溶合物之混合物(總量10 g)置入常壓之150℃烘箱中3小時。所得固體於含Drierite乾燥劑之乾燥瓶中冷卻，以如下文說明之一種或多種PXRD、FTIR、DSC及水份吸收測定法確定該結晶為A型。
3. 由DSC於約210℃出現之寬帶吸熱圖形發現E型帕瑞考昔鈉鹽呈固態轉移成A型。以如下文說明之一種或多種PXRD、FTIR、DSC及水份吸收測定法確定為A型。

以PXRD、FTIR、DSC及水份吸收數據得到之A型特性分別示於圖1-4。

#### 實例2：B型之製法

B型帕瑞考昔鈉鹽可依下列一種方法製備。

1. 取A型帕瑞考昔鈉鹽曝露在約75% RH下數天，產生水合結晶型。此水合物經乾燥劑乾燥。所得固體以如下文說明之一種或多種PXRD、FTIR、DSC及水份吸收測定法確定為B型。
2. 帕瑞考昔鈉鹽之乙醇溶合物製法為由11.5g帕瑞考昔鈉鹽於100 ml乙醇中於加熱板上，在磁鐵攪拌下加熱



至沸騰後，於室內冷卻至室溫，進行再結晶。另外，取約1g B型晶種加至450 ml庚烷中。經真空過濾收集新鮮製備之乙醇溶合物，立即移至含B型晶種之庚烷懸浮液中。所得懸浮液在磁鐵激烈攪拌下加熱至回流4小時。經真空過濾收集晶體，於40℃與家庭用真空下乾燥一夜，以如下文說明之一種或多種PXRD、FTIR、DSC及水份吸收測定法確定為B型。

以PXRD、FTIR、DSC及水份吸收數據得到之B型特性分別示於圖5-8。

#### 實例3：E型之製法

E型帕瑞考昔鈉鹽可依下列方法製備。取依實例2方法2所製備之帕瑞考昔鈉鹽之乙醇溶合物結晶型移至450 ml無晶種之庚烷中。所得懸浮液於磁鐵激烈攪拌下加熱至回流4小時。經真空過濾收集晶體，於40℃與家庭用真空下乾燥一夜，以如下文說明之一種或多種PXRD、FTIR、DSC及水份吸收測定法確定為E型。

以PXRD、FTIR、DSC及水份吸收數據得到之E型特性分別示於圖9-12。

#### 實例4：PXRD

採用西門子(Siemens) D5000或Inel多用途繞射儀，使用Cu-K $\alpha$ 射線，於30 kV與30mA電流下收集粉末x-射線繞射(PXRD)數據。該Inel繞射儀上加裝位置感應性檢測器，可同時取得所有繞射數據。繞射儀採用矽與雲母參考標準物隨著直接射線進行校正。毛細管測定法係於架在毛細管爐

架中之測角計頂端上之1 mm密封玻璃毛細管中進行。毛細管測定法之繞射儀採用矽與雲母隨著直接射線進行校正。

帕瑞考昔鈉鹽A、B與E型之繞射圖形分別示於圖1、5與9中，各型之繞射波峰分別示於表1、2與3。

表1： A型之PXRD波峰

| d-間隔(Å) | 角度 $2\theta$ ( $\pm 0.2$ ) | 強度(%) |
|---------|----------------------------|-------|
| 15.7    | 5.6                        | 100.0 |
| 9.3     | 9.6                        | 10.3  |
| 8.0     | 11.0                       | 12.7  |
| 6.1     | 14.5                       | 6.0   |
| 5.4     | 16.5                       | 6.5   |
| 4.0     | 22.0                       | 1.3   |
| 3.7     | 24.0                       | 3.7   |
| 3.5     | 25.3                       | 2.5   |

表2： B型之PXRD波峰

| d-間隔(Å) | 角度 $2\theta$ ( $\pm 0.2$ ) | 強度(%) |
|---------|----------------------------|-------|
| 20.9    | 4.2                        | 74.3  |
| 10.6    | 8.3                        | 81.1  |
| 7.2     | 12.3                       | 39.3  |
| 7.2     | 12.4                       | 22.7  |
| 6.9     | 12.8                       | 100.0 |
| 6.8     | 13.0                       | 8.0   |
| 6.0     | 14.8                       | 1.0   |
| 5.4     | 16.4                       | 22.0  |
| 5.3     | 16.7                       | 14.6  |
| 5.2     | 16.1                       | 9.7   |
| 5.1     | 17.5                       | 32.4  |
| 4.7     | 18.7                       | 0.9   |
| 4.4     | 20.1                       | 8.6   |
| 4.3     | 20.6                       | 3.0   |

| d-間隔 (Å) | 角度 $2\theta$ ( $\pm 0.2$ ) | 強度 (%) |
|----------|----------------------------|--------|
| 4.3      | 20.8                       | 8.1    |
| 3.9      | 22.7                       | 4.0    |
| 3.9      | 22.9                       | 2.6    |
| 3.7      | 23.8                       | 21.4   |
| 3.7      | 24.2                       | 23.4   |
| 3.6      | 24.7                       | 74.9   |

表 3： E型之PXRD波峰

| d-間隔 (Å) | 角度 $2\theta$ ( $\pm 0.2$ ) | 強度 (%) |
|----------|----------------------------|--------|
| 10.0     | 8.8                        | 26.2   |
| 7.9      | 11.3                       | 12.7   |
| 6.9      | 12.8                       | 100.0  |
| 5.8      | 15.3                       | 5.4    |
| 5.7      | 15.6                       | 22.4   |
| 5.1      | 17.4                       | 45.0   |
| 4.7      | 18.7                       | 25.7   |
| 4.5      | 19.9                       | 4.1    |
| 4.2      | 21.1                       | 3.8    |
| 4.1      | 21.5                       | 3.2    |
| 4.0      | 22.4                       | 40.8   |
| 3.9      | 22.7                       | 25.5   |
| 3.8      | 23.5                       | 11.5   |
| 3.7      | 24.2                       | 0.9    |
| 3.6      | 25.0                       | 5.8    |
| 3.5      | 25.7                       | 9.6    |
| 3.4      | 25.9                       | 3.9    |
| 3.4      | 26.4                       | 35.2   |
| 3.3      | 26.8                       | 7.4    |
| 3.2      | 27.8                       | 2.6    |

實例 5：FTIR 光譜學

弗里葉 (Fourier)-轉形紅外光 (FTIR) 光譜係採用 Nicolet Nexus 670 FT-IR 分光光度計測定。樣本使用 Nicolet SMART

DuraSamplIR減弱總反射(ATR)輔助器掃描。由4000至400  $\text{cm}^{-1}$ ，以平均解析度4  $\text{cm}^{-1}$ 共掃描樣本64次。

帕瑞考昔鈉鹽A、B與E型之4000至500  $\text{cm}^{-1}$  FTIR光譜分別示於圖2、6與10中。

#### 實例6：DSC

差示掃描熱量計(DSC)數據係採用Mettler-Toledo DSC 821收集。溫度與熱函採用鈹與鋅參考標準物校正。樣本於密封或有針刺孔之40 ul鋁盤中，自25°C至300°C下分析。加熱速度為10°C/分鐘，氮氣沖刷速度為50 ml/分鐘。

帕瑞考昔鈉鹽A、B與E型之DSC熱量圖分別示於圖3、7與11中。

A型在約273.1°C開始出現單一熔化吸熱波峰( $\Delta H_t = 23.8$  kJ/莫耳)。B型在約195.9°C開始出現吸熱波峰( $\Delta H_t = 20.71$  kJ/莫耳)，表示轉化成A型，隨後為A型在273.7°C之陡峭熔化吸熱波峰。E型在約206.6°C開始出現吸熱寬波峰( $\Delta H_t = 18.35$  kJ/莫耳)，表示轉化成A型，隨後為A型在273.7°C之陡峭熔化吸熱波峰。採用加熱台顯微鏡證實B與E型在熔化前即轉化成A型，為一種固態-固態移相作用。

依據轉化熱定律，咸信B與E型均與A型有對映異構性關係，表示在轉化溫度 $T_t$ 附近溫度下，兩型之間安定性關係出現變化。B與E型相對於A型之 $T_t$ 測定法係採用低共熔數據進行。

由參考化合物(RC)分別與帕瑞考昔鈉鹽A、B與E型形成低共熔混合物。隨後採用融合熱數據推算在低共熔溫度

下，結晶型之間之自由能之差異(公式1)：

$$x_{ej}(G_j - G_i)_{T_{ei}} = \Delta H_{mej}(T_{ei} - T_{ej})/T_{ej} - \Delta C_{pij}[T_{ei} - T_{ej} - T_{ei} \ln(T_{ei}/T_{ej})] \\ + T_{ei}\{X_{ej} \ln(X_{ej}/X_{ei}) + (1 - X_{ej}) \ln[(1 - X_{ej})/(1 - X_{ei})]\} \quad (\text{公式 1})$$

其中  $x_{ei}$  與  $x_{ej}$  分別為低共熔混合物中結晶型  $j$  與  $i$  之莫耳分數； $(G_j - G_i)$  為結晶形  $i$  與  $j$  之間，於  $T_{ei}$  下之自由能差異； $\Delta H_{mej}$  與  $\Delta H_{mei}$  分別為結晶型  $j$  與  $i$  之低共熔熱函； $T_{ei}$  與  $T_{ej}$  分別為結晶型  $j$  與  $i$  之低共熔溫度； $\Delta C_{pij}$  為通過低共熔點之熱容量變化；且  $R$  為理想氣體常數。

A、B 與 E 型與選定幾種參考化合物之低共熔數據示於表 4。

表 4：A、B 與 E 型之低共熔數據

|                         | A 型     | B 型   | E 型   |
|-------------------------|---------|-------|-------|
| 熔點, °C                  | 274-276 | 相轉化   | 相轉化   |
| RC 為非那西汀(phenacetin)    |         |       |       |
| $x_e$                   | 0.25    | 0.25  | 0.25  |
| $T_e$ , °C (平均值)        | 118.2   | 124.7 | 124.7 |
| $\Delta H_{me}$ , kJ/莫耳 | 24.64   | 25.99 | 27.08 |
| RC 為苯鹽替苯胺               |         |       |       |
| $x_e$                   | 0.17    | 0.18  | 0.18  |
| $T_e$ , °C (平均值)        | 155.6   | 156.6 | 156.2 |
| $\Delta H_{me}$ , kJ/莫耳 | 28.32   | 31.95 | 31.42 |
| RC 為賽洛芬(salophen)       |         |       |       |
| $x_e$                   | 0.42    | 0.42  | 0.42  |
| $T_e$ , °C (平均值)        | 171.7   | 170.1 | 170.1 |
| $\Delta H_{me}$ , kJ/莫耳 | 25.82   | 36.83 | 34.62 |

低共熔數據證實 A 與 B 或 E 型之間有對映異構性關係。其他由  $\Delta G - T(\Delta S)$  與  $\Delta G/T - 1/T(\Delta H)$  作圖所推算之熱動力學參

數示於表5中。由溶解熱量計測定成對之E型/A型與B型/A型之 $\Delta H$ 亦示於表5中，以供比較。

表5：熱動力學參數

| 型/轉化        | $\Delta H$ (kJ/莫耳) | $\Delta S$ (J/莫耳/K) | $T_t$ (°C) |
|-------------|--------------------|---------------------|------------|
| LT=B型，HT=A型 | 16.63 [15.34*]     | 38.1                | 163.3      |
| LT=B型，HT=A型 | 17.15 [17.94*]     | 39.2                | 163.9      |

LT = 低溫型

HT = 高溫型

\*  $\Delta H$ 來自溶解熱數據。

已發現B與E型之能量相當接近，而A型之能量則比B及E型二者高。由氬氣比重測定法測得其安定性高低等級與結晶型之真密度數據呈相關性(B型， $1.46 \pm 0.01 \text{ g/cm}^3$ ；E型， $1.42 \pm 0.01 \text{ g/cm}^3$ ；A型， $1.34 \pm 0.01 \text{ g/cm}^3$ )。

按照定義，結晶型之間在轉化溫度之自由能差異為0。上表5所示之轉化溫度係依據公式II計算：

$$T_t = \Delta H / \Delta S \quad (\text{公式II})$$

成對之E型/A型與B型/A型之相似轉化溫度係與E與B型之間能量差異不大有關。E與B型之相似自由能使之很難確認何種型式在周溫下較具熱動力學安定性。例如：溶解熱與低共熔數據顯示，E型較安定，而DSC數據則顯示，依據轉化能，B型為較安定之型式。

#### 實例7：水份吸收性

水份吸收性數據係於25°C下，由0%至80% RH下，使用表面測定系統動力蒸氣水吸收性分析儀(Surface Measurement

Systems Dynamic Vapor Water Sorption analyzer)收集。平衡窗為 $dm/dT$  0.0003或最長時間120 分鐘。

帕瑞考昔鈉鹽A型於25°C下之水份吸收圖形示於第4圖中。A型在0-60% RH下吸收之水份低於1%，但在60% RH以上則潮解。

帕瑞考昔鈉鹽B與E型之水份吸收圖形分別示於第8與12圖中。已發現B與E型二者之吸濕性均低於A型，在0-80% RH試驗範圍下吸收之水份低於1%。

### 【圖式簡單說明】

圖1表示根據實例4之帕瑞考昔鈉鹽A型之PXRD圖形。

圖2表示根據實例5之帕瑞考昔鈉鹽A型之弗里葉(Fourier)轉形紅外光(FTIR)光譜。

圖3表示根據實例6之帕瑞考昔鈉鹽A型之差示掃描式熱量計(DSC)熱量圖。

圖4表示根據實例7之A型於25°C下之水份吸收圖形。

圖5表示根據實例4之帕瑞考昔鈉鹽B型之PXRD圖形。

圖6表示根據實例5之帕瑞考昔鈉鹽B型之FTIR光譜。

圖7表示根據實例6之帕瑞考昔鈉鹽B型之DSC熱量圖。

圖8表示根據實例7之B型於25°C下之水份吸收圖形。

圖9表示根據實例4之帕瑞考昔鈉鹽E型之PXRD圖形。

圖10表示根據實例5之帕瑞考昔鈉鹽E型之FTIR光譜。

圖11表示根據實例6之帕瑞考昔鈉鹽E型之DSC熱量圖。

圖12表示根據實例7之E型於25°C下之水份吸收圖形。

## 伍、中文發明摘要：

本發明提供呈實質上無水且實質上非溶合之結晶型帕瑞考昔(PARECOXIB)鈉鹽。已確定多種不同此等無水之非溶合結晶型，包含本文中說明之A、B與E型。亦提供帕瑞考昔鈉鹽藥物，其中至少約90%帕瑞考昔鈉鹽為一或多種無水之非溶合結晶型。此等藥物為可供進一步加工之可安定儲存之中間物，例如：於水性介質中與一或多種非經腸式可接受之賦形劑共同溶解或形成漿物，然後使所形成之溶液或漿物冷凍乾燥形成適合醫療用之可再組成之注射用組合物。

## 陸、英文發明摘要：

Parecoxib sodium is provided in a crystalline form that is substantially anhydrous and substantially nonsolvated. Various such anhydrous, nonsolvated crystal forms have been identified, including Forms A, B and E as described herein. Also provided is a parecoxib sodium drug substance wherein at least about 90% of the parecoxib sodium is in one or more anhydrous, nonsolvated crystal forms. Such a drug substance is a storage-stable intermediate that can be further processed, for example by dissolution or slurring in an aqueous medium together with one or more parenterally acceptable excipients, followed by lyophilization of the resulting solution or slurry to provide a reconstitutable injectable composition suitable for therapeutic use.



### 拾、申請專利範圍：

1. 一種結晶型帕瑞考昔(parecoxib)鈉鹽，其係實質上無水且實質上非溶合性。
2. 根據申請專利範圍第1項之帕瑞考昔鈉鹽，其係呈A型，其特徵至少為在粉末x-射線繞射圖形中具有至少兩個選自由5.6、9.6、11.0與 $14.5 \pm 0.2$ 度組成之群中之 $2\theta$ 值。
3. 根據申請專利範圍第1項之帕瑞考昔鈉鹽，其係呈A型，其特徵至少為實質上依據第1圖之粉末x-射線繞射圖形。
4. 根據申請專利範圍第1項之帕瑞考昔鈉鹽，其係呈A型，其特徵至少為實質上依據第2圖之弗里葉(Fourier)轉形紅外光光譜。
5. 根據申請專利範圍第1項之帕瑞考昔鈉鹽，其係呈A型，其特徵至少為實質上依據第3圖之差示掃描式熱量計熱量圖。
6. 根據申請專利範圍第1項之帕瑞考昔鈉鹽，其係呈B型，其特徵至少為在粉末x-射線繞射圖形中具有至少兩個選自由4.2、8.3、12.4、16.7、17.5、20.8與 $24.7 \pm 0.2$ 度組成之群中之 $2\theta$ 值。
7. 根據申請專利範圍第1項之帕瑞考昔鈉鹽，其係呈B型，其特徵至少為實質上依據第5圖之粉末x-射線繞射圖形。
8. 根據申請專利範圍第1項之帕瑞考昔鈉鹽，其係呈B型，其特徵至少為實質上依據第6圖之弗里葉轉形紅外光光譜。
9. 根據申請專利範圍第1項之帕瑞考昔鈉鹽，其係呈B型，

其特徵至少為實質上依據第7圖之差示掃描式熱量計熱量圖。

10. 根據申請專利範圍第1項之帕瑞考昔鈉鹽，其係呈E型，其特徵至少為在粉末x-射線繞射圖形中具有至少兩個選自由8.8、11.3、15.6、22.4、23.5與 $26.4 \pm 0.2$ 度組成之群中之 $2\theta$ 值。
11. 根據申請專利範圍第1項之帕瑞考昔鈉鹽，其係呈E型，其特徵至少為實質上依據第9圖之粉末x-射線繞射圖形。
12. 根據申請專利範圍第1項之帕瑞考昔鈉鹽，其係呈E型，其特徵至少為實質上依據第10圖之弗里葉轉形紅外光光譜。
13. 根據申請專利範圍第1項之帕瑞考昔鈉鹽，其係呈E型，其特徵至少為實質上依據第11圖之差示掃描式熱量計熱量圖。
14. 一種帕瑞考昔鈉鹽藥物，其包含至少約90%該帕瑞考昔鈉鹽，其係呈一或多種無水之非溶合結晶型。
15. 根據申請專利範圍第14項之藥物，其中至少約95%帕瑞考昔鈉鹽呈一或多種無水之非溶合結晶型。
16. 根據申請專利範圍第14項之藥物，其中實質上所有帕瑞考昔鈉鹽呈一或多種無水之非溶合結晶型。
17. 根據申請專利範圍第14項之藥物，其中該一或多種無水之非溶合結晶型包括A型。
18. 根據申請專利範圍第14項之藥物，其中該一或多種無水之非溶合結晶型包括B型。

19. 根據申請專利範圍第14項之藥物，其中該一或多種無水之非溶合結晶型包括E型。
20. 一種製備含有至少約90% A型之帕瑞考昔鈉鹽藥物之方法，該方法包括(a)使帕瑞考昔鈉鹽自結晶溶劑中結晶以產生結晶型帕瑞考昔鈉鹽，及(b)使所得之結晶型帕瑞考昔鈉鹽於約110°C加熱至約230°C以產生該藥物之步驟。
21. 一種製備用於治療COX-2所媒介病變之醫藥組合物之方法，該方法包括使根據申請專利範圍第14項之帕瑞考昔鈉鹽藥物，與至少一種醫藥上可接受之賦形劑共同溶於水性介質中，以形成溶液之步驟。
22. 根據申請專利範圍第21項之方法，其進一步包括使該溶液冷凍乾燥之步驟，以提供包含非晶型帕瑞考昔鈉鹽之固態粒狀組合物。
23. 一種醫藥組合物，其包含醫療有效量之根據申請專利範圍第14項之帕瑞考昔鈉鹽藥物與至少一種醫藥上可接受之賦形劑。
24. 一種治療個體中COX-2所媒介病變之方法，該方法包括對該個體投予醫療有效量之根據申請專利範圍第23項之組合物。
25. 一種根據申請專利範圍第14項之帕瑞考昔鈉鹽藥物供製造可治療個體中COX-2所媒介病變之藥劑之用途。

9-105693

拾壹、圖式：

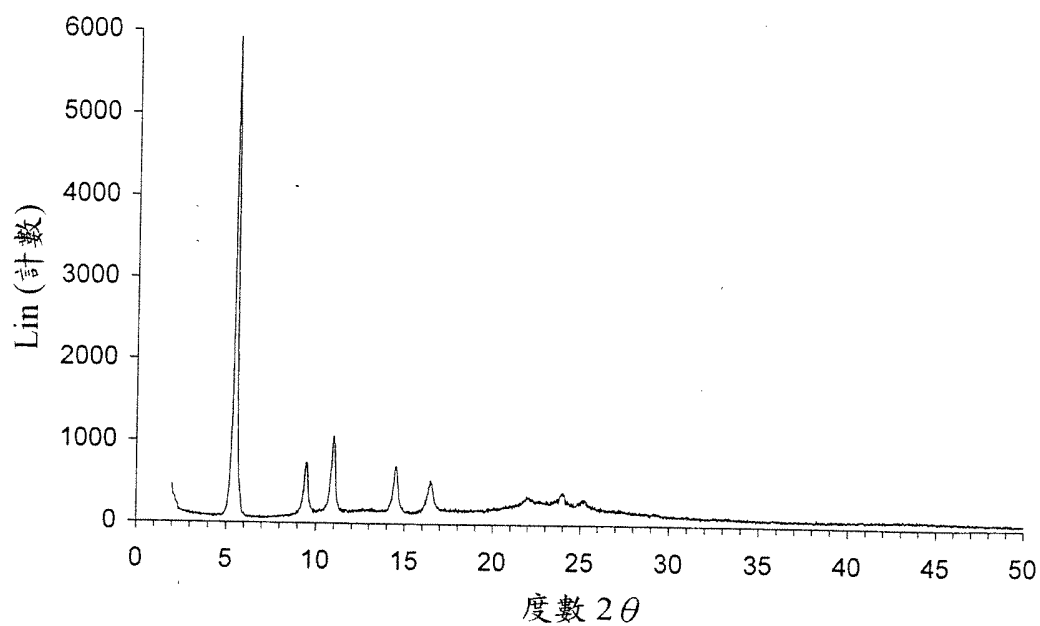


圖 1

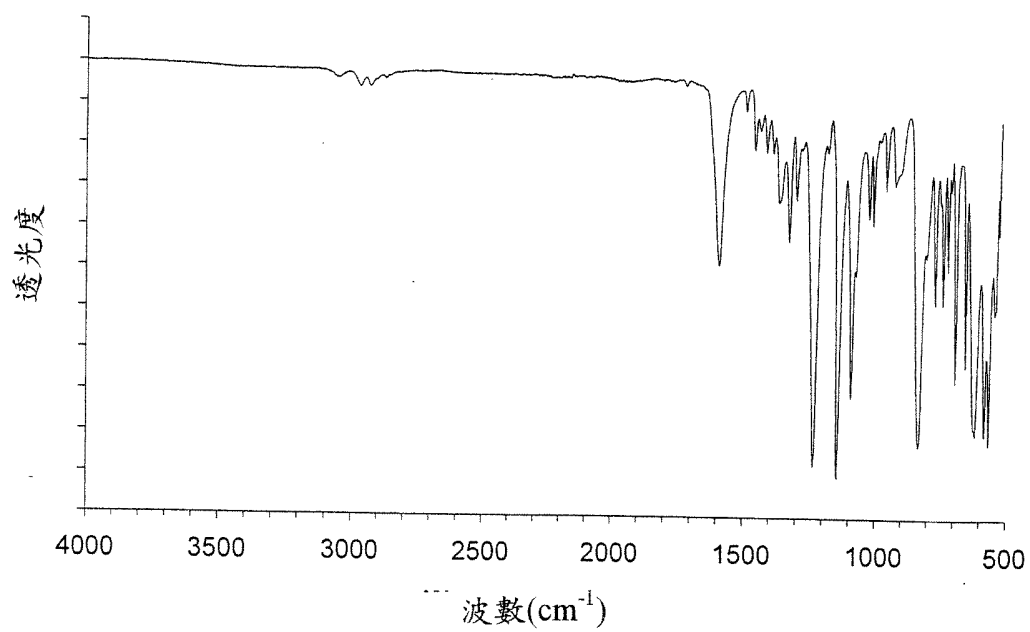


圖 2

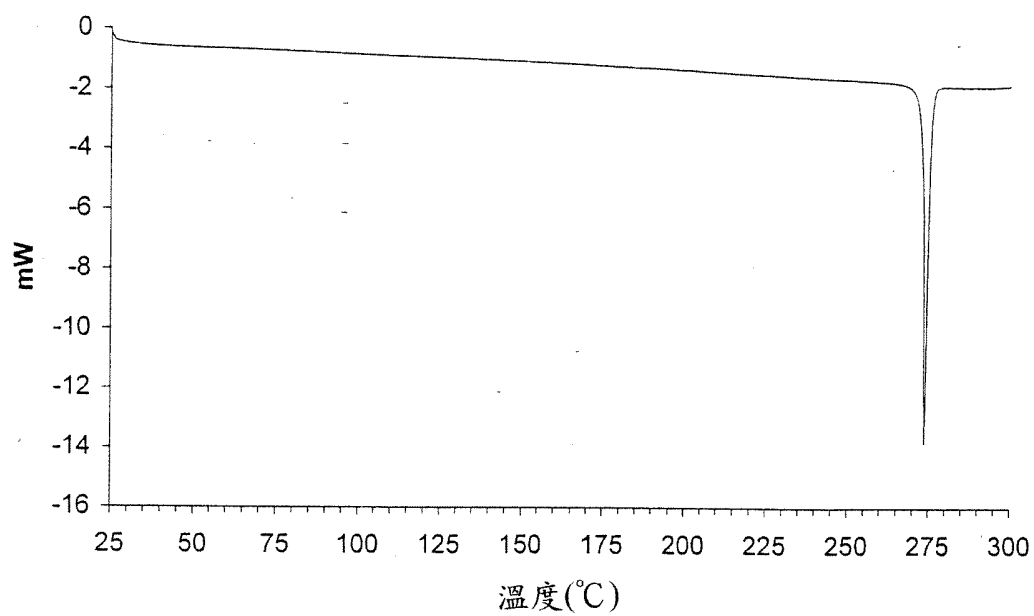


圖 3

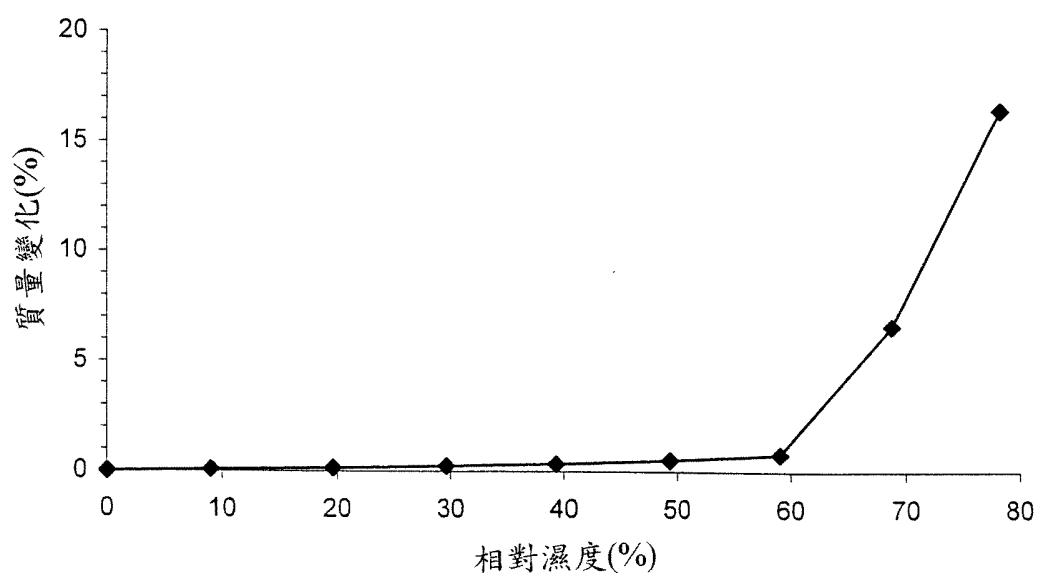


圖 4

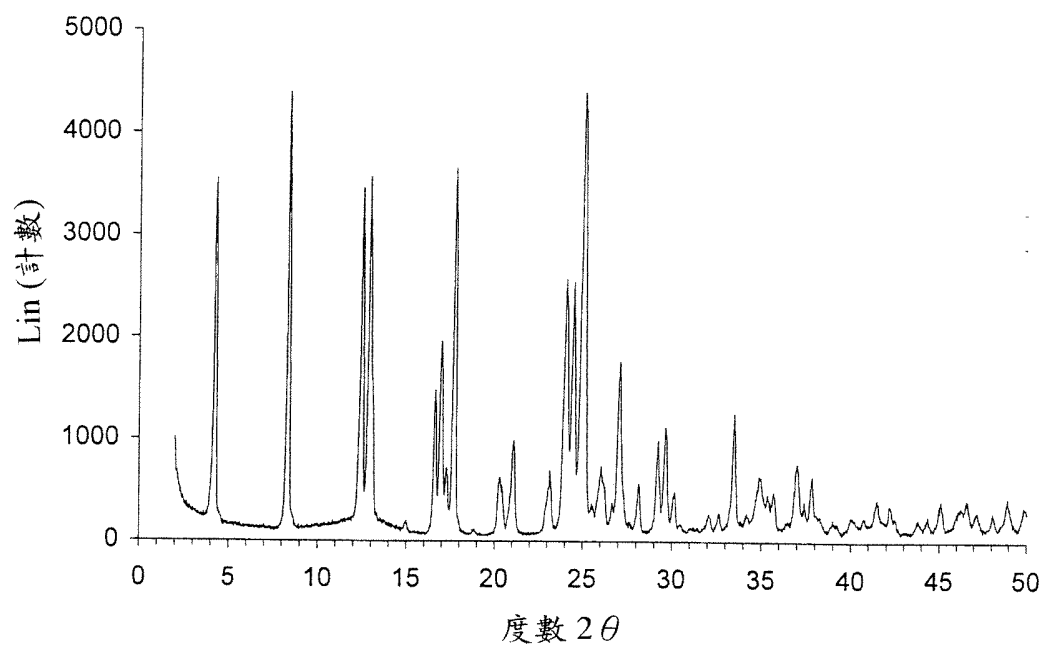


圖 5

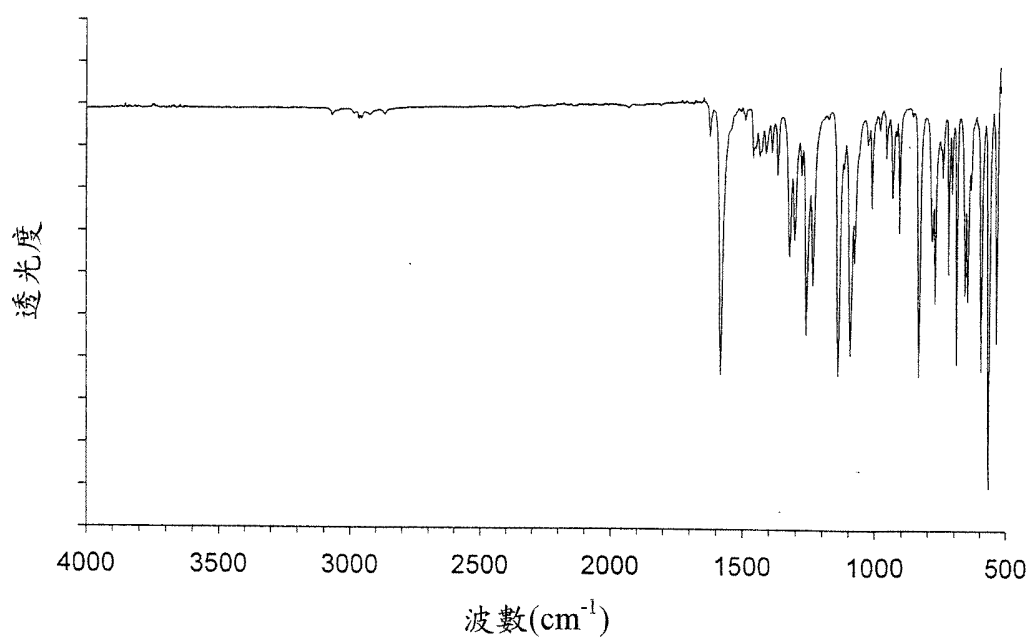


圖 6

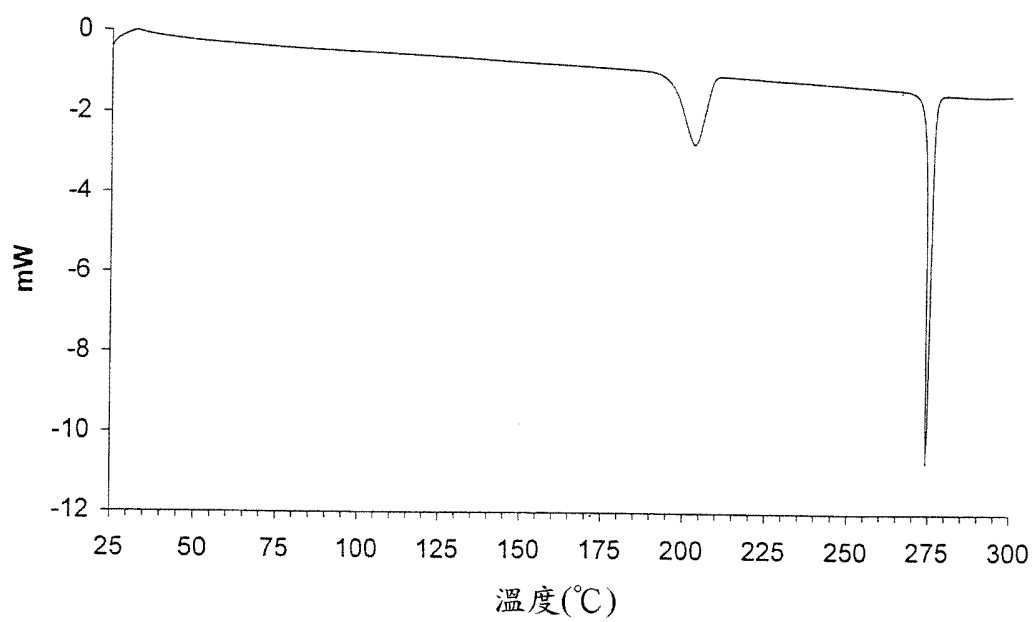


圖 7

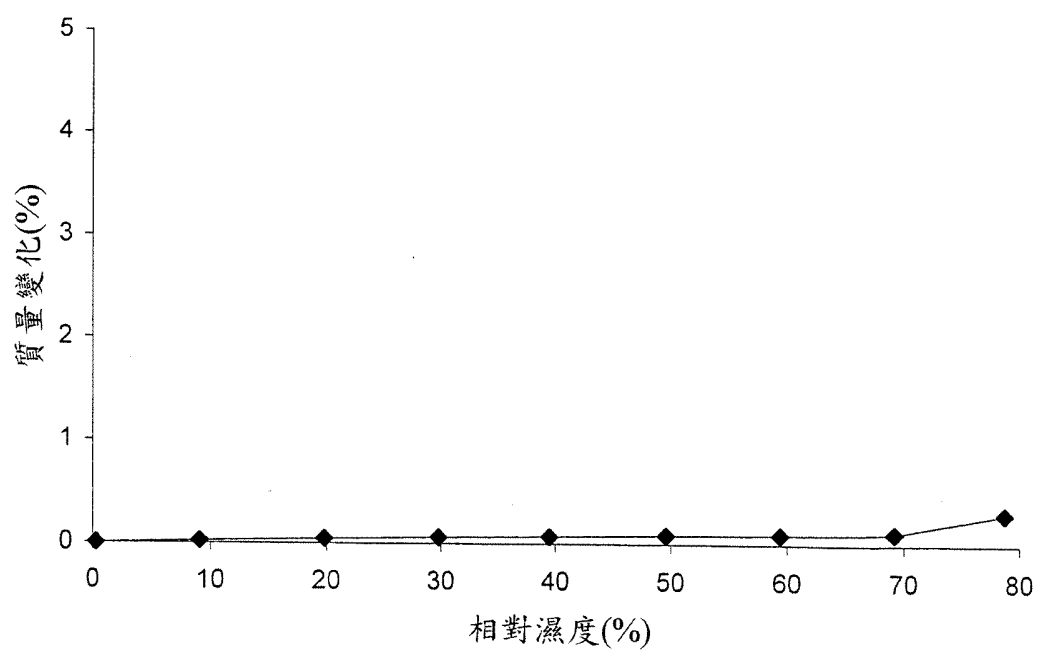


圖 8

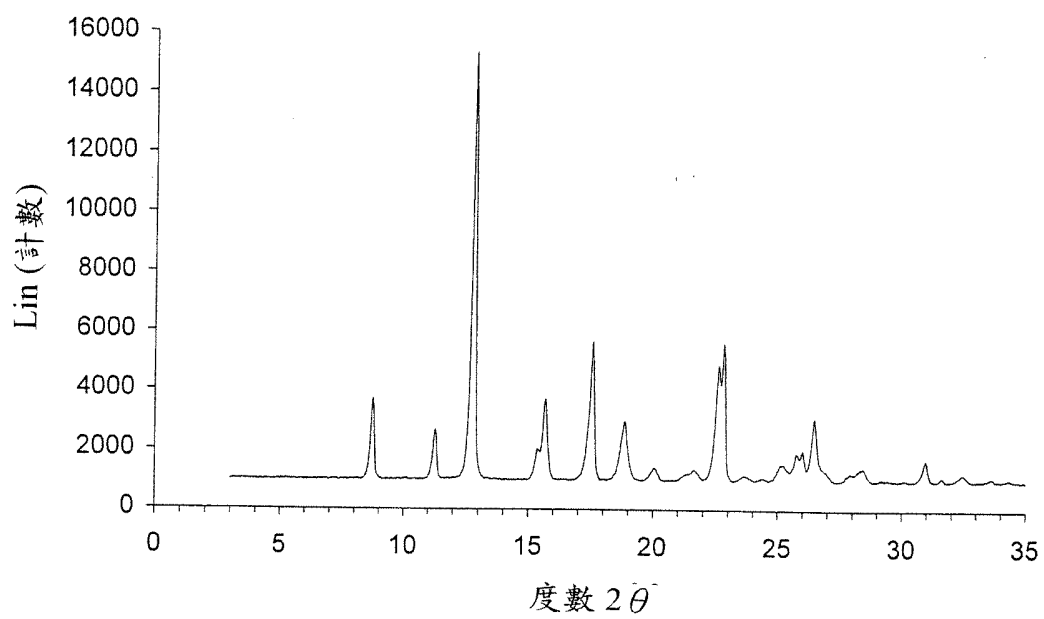


圖 9

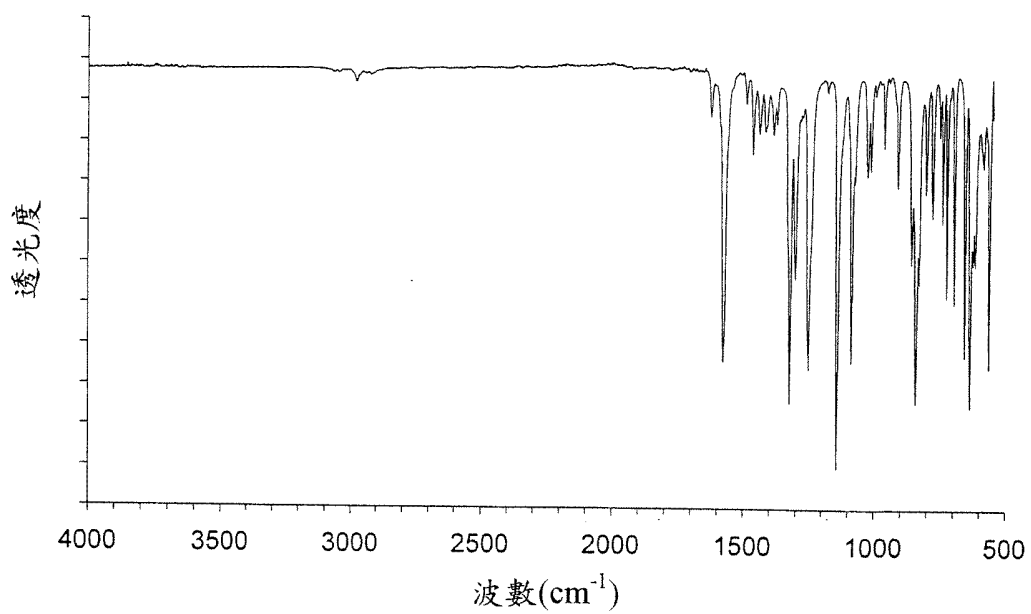


圖 10



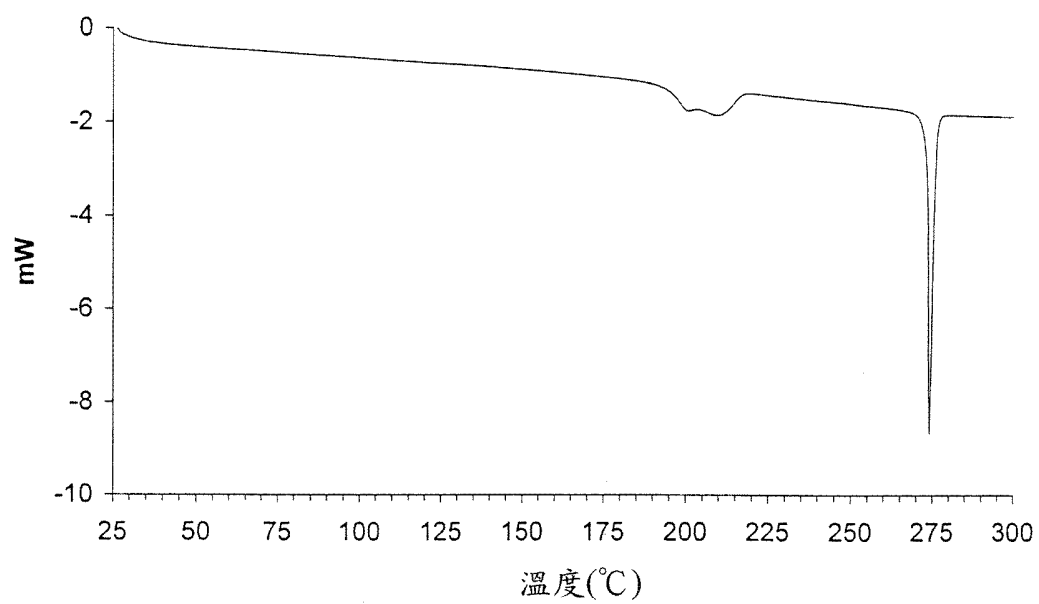


圖 11

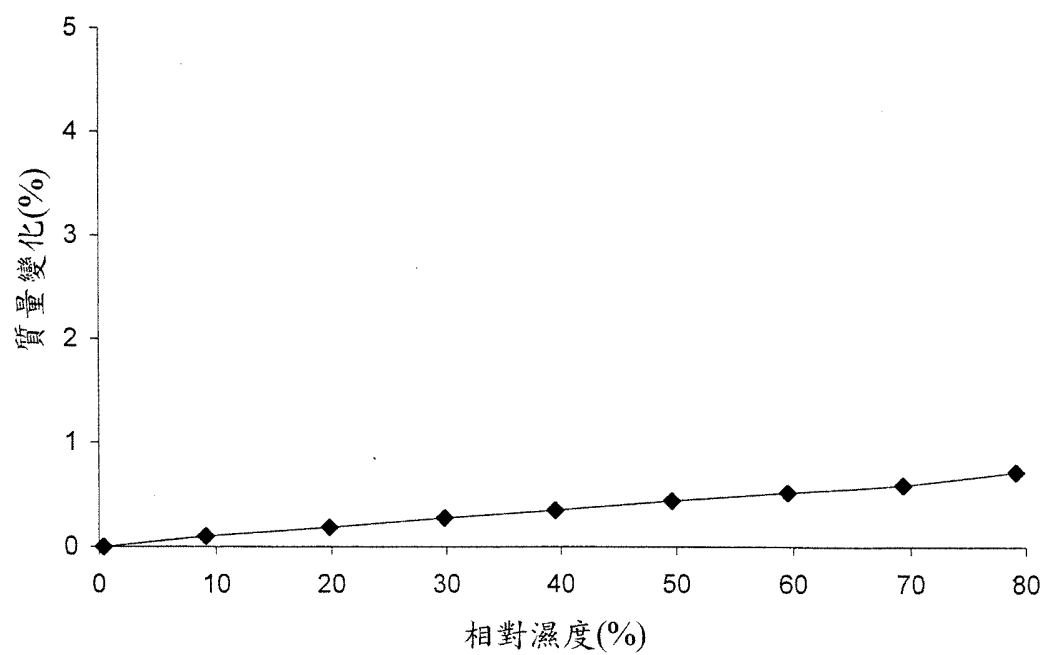


圖 12

**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( 1 ) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

