



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102970989 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 13

(21) 申请号 201180031836. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 07. 11

A61K 31/195 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/185 (2006. 01)

61/363, 344 2010. 07. 12 US

A61K 31/135 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 35/00 (2006. 01)

2012. 12. 27

A61P 19/10 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/043528 2011. 07. 11

(87) PCT申请的公布数据

W02012/009262 EN 2012. 01. 19

(71) 申请人 永信药品工业股份有限公司

地址 中国台湾台中县大甲镇中山路 1 段  
1191 号

申请人 卡尔斯巴德技术公司

(72) 发明人 陈佳慧 黄毓梁 龚亮仁 颜铭钟

(74) 专利代理机构 北京商专永信知识产权代理  
事务所 (普通合伙) 11400

代理人 郭玥 葛强

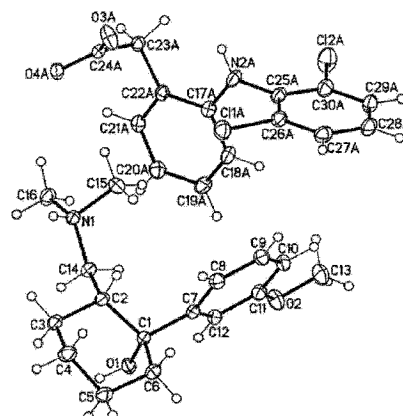
权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 3 页

### (54) 发明名称

曲马多的双氯芬酸盐

### (57) 摘要

本发明涉及具有 1 : 1 比例的双氯芬酸 - 曲马多盐的化合物及包括这种化合物的药物配方。本发明还涉及治疗具有中度至中重度疼痛的患者。所述方法包括 : 识别具有 5-9 的疼痛强度等级的中度至中重度疼痛的患者, 以有效量施用所述双氯芬酸 - 曲马多盐于所述患者。所述方法对治疗剖腹产后的手术后疼痛、非剖腹产手术后的手术后疼痛、癌症疼痛、骨关节炎疼痛或类风湿性关节炎疼痛尤其有效。



1. 一种具有 1 : 1 比例的双氯芬酸 - 曲马多盐化合物。
2. 权利要求 1 所述的化合物, 其为结晶形态。
3. 权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 其粉末 X 射线衍射图在约  $11.0^{\circ}$ 、 $19.0^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ}$  和  $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  的  $2\theta$  处具有峰值。
4. 一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法, 包括:  
将双氯芬酸游离酸溶解在第一溶剂中以形成第一溶液,  
将曲马多溶解于第二溶剂中以形成第二溶液,  
混合所述第一溶液和所述第二溶液以形成混合物, 和  
从所述混合物中去除所述第一溶剂和所述第二溶剂以形成该药物化合物。
5. 权利要求 4 所述的方法, 其中, 通过自然蒸发、真空浓缩或在氮气下干燥除去所述溶剂。
6. 权利要求 4 所述的方法, 其中, 所述第一溶剂和所述第二溶剂选自二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、甲苯、氯仿、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、二氯甲烷和乙腈组成的组中。
7. 一种制备权利要求 1 所述化合物的方法, 包括:  
将双氯芬酸游离酸和曲马多溶解于一种溶剂或溶剂混合物中, 和  
除去所述溶剂或所述溶剂混合物以形成所述化合物。
8. 权利要求 4 所述的方法, 其中, 通过自然蒸发、真空浓缩或在氮气下干燥除去所述溶剂或所述溶剂混合物。
9. 权利要求 7 所述的方法, 其中, 所述溶剂或所述溶剂混合物选自二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、甲苯、氯仿、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、二氯甲烷、乙腈和它们的组合组成的组中。
10. 一种药物配方, 所述药物配方包括权利要求 1 所述化合物和一种药学上可接受的载体。
11. 一种治疗具有中度至中重度疼痛的患者的方法, 所述方法包括:  
识别具有 5-9 的疼痛强度等级的中度至中重度疼痛的患者, 和  
以有效量施用权利要求 1 所述化合物于所述患者。
12. 权利要求 11 所述的方法, 其中, 所述疼痛为具有 8-9 的疼痛强度等级的中重度疼痛。
13. 权利要求 11 所述的方法, 其中, 所述疼痛为剖腹产后的手术后疼痛、非剖腹产手术后的手术后疼痛、癌症疼痛、骨关节炎疼痛或类风湿性关节炎疼痛。
14. 权利要求 13 所述的方法, 其中, 所述疼痛为剖腹产后或非剖腹产手术后的手术后疼痛, 且所述化合物通过肌肉内注射给药。
15. 根据权利要求 13 所述的方法, 其中, 所述疼痛为癌症疼痛, 且所述化合物通过口服给药。
16. 根据权利要求 13 所述的方法, 其中, 所述疼痛为骨关节炎疼痛或类风湿性关节炎疼痛, 且所述化合物通过口服给药或外用给药。

## 曲马多的双氯芬酸盐

### 技术领域

[0001] 本申请涉及具有 1 : 1 比例的双氯芬酸 - 曲马多盐的化合物。本发明还涉及所述化合物在治疗中度至中重度疼痛,例如手术后疼痛(例如,剖腹产或其它外科手术后)、癌症疼痛及与糜烂性骨关节炎和类风湿性关节炎相关的疼痛的应用。

### 背景技术

[0002] 根据其物理成因,疼痛可分成 3 类:伤害型、神经型和混合型。

[0003] 伤害型疼痛通常由伤害性刺激引起,例如直接导致对身体或组织损害或伤害的热和切割。根据疼痛的起始部位,伤害型疼痛可进一步分成两类:躯体疼痛和内脏疼痛。躯体疼痛起于直接与外部伤害性刺激接触的骨、关节、肌肉、皮肤或结缔组织。内脏疼痛起于内部器官的挤压、扩张和伤害。大部分人描述这些症状为疼痛的、尖锐的、刺痛的和跳动的。伤害性疼痛通常持续时间短,并于损伤恢复时结束。伤害性疼痛的实例包括手术后疼痛、扭伤、骨折、烧伤、肿块、瘀伤和炎性疼痛(关节炎引起的炎症除外)。

[0004] 神经性疼痛源自中枢或外周神经系统中的自发的异常神经元放电。由于潜在的病因通常不可逆,多数神经性疼痛为慢性疼痛。多数人描述神经性疼痛为发射性的、灼热的、麻刺的、撕裂性的、电击性质、麻痹和持久的异常性疼痛。神经性疼痛根据病因的初始神经系统的部位命名;例如,脑中风后中枢疼痛、糖尿病周围神经病变、疱疹后(或带状疱疹后)神经痛、晚期癌症疼痛、幻肢痛。

[0005] 混合型疼痛以伤害性疼痛和神经性疼痛的共存为特征。例如,肌肉疼触发中枢或外周神经元敏感导致的慢性腰疼、偏头痛和面肌疼。

[0006] 基于 0 至 10 的等级评定临床疼痛强度;0 为没有疼痛,1-3 为轻微疼痛,4-6 为中度疼痛,和 7-10 为严重疼痛。例如,指定 8-9 为中重度疼痛。

[0007] 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。

[0008] (a) 第一步骤轻微疼痛:醋氨酚、NSAID 或它们的组合。通常使用的 NSAID 包括阿司匹林、双氯芬酸、消炎痛、舒林酸、酮洛芬、依托度酸、酮咯酸。

[0009] (b) 第二个步骤中度疼痛:NSAID+ 阿片类药物,包括阿司匹林或醋氨酚与可待因、氧可酮、二氢可待因、氢可酮、曲马多。

[0010] (c) 第三个步骤严重疼痛:强阿片类药物,包括吗啡、氢吗啡、美沙多、利富吩、芬太尼、氧可酮。

[0011] 公认醋氨酚、NSAID 和阿片类药物全部具有它们固有的缺点。醋氨酚和 NSAID 经常显示出天花板效应(疼痛减轻的上限)。一旦达到上限,采用另外的药物不能提供进一步的疼痛减轻。此外,常规剂量的 NSAID 在心脏、肝、消化道和肾中具有终末器官毒性。阿片类药物通常引起无法忍受的副作用,例如便秘、呼吸抑制、躯体依赖和滥用问题。主要地,NSAID 提供外周抗伤害感受性,且阿片类药物提供中枢抗伤害感受性。

[0012] 双氯芬酸(分子量 296.15),2-(2,6-二氯-苯基)-苯基-乙酸,是一种具有退热

消炎镇痛活性的 NSAID。其退热消炎镇痛活性的主要作用机理为通过抑制 COX1 和 COX2 来抑制前列腺素的生物合成。双氯芬酸做为治疗类风湿性关节炎的抗风湿药尤其著名。由于其在水中的较低溶解度,很难获得双氯芬酸的水相注射溶液。

[0013] 曲马多(分子量 263.4), (1R,2R)-rel-2-[(二甲氨基)甲基]-1-(3-甲氧基苯基)环己醇为一类阿片激动剂。曲马多被分类为中枢神经系统药物,通常作为盐酸盐(盐酸曲马多)销售。盐酸曲马多为起中枢作用的阿片类镇痛药,用于治疗中度至重度疼痛。该药物具有广泛的应用,包括治疗下肢不宁综合征和纤维肌痛。

[0014] 酮咯酸氨丁三醇为强非甾类消炎药(NSAID),具有与阿片类药物相似的镇痛功效。施用该药物以治疗中度疼痛,或与减少的阿片类药物结合用于治疗严重疼痛。

## 发明内容

[0015] 本发明涉及具有 1 : 1 比例的双氯芬酸-曲马多盐化合物及包括这种化合物的药物配方。在一个实施方式中,所述化合物为结晶形态。

[0016] 可通过在溶剂或溶剂混合物中混合双氯芬酸和曲马多,然后除去所述溶剂或所述溶剂混合物,来制备双氯芬酸-曲马多盐(1 : 1)。

[0017] 本发明还涉及治疗具有中度至中重度疼痛的患者的方法。所述方法包括:识别具有 5-9 的疼痛强度等级的中度至中重度疼痛的患者,以有效量施用双氯芬酸-曲马多盐(1 : 1)于所述患者。所述方法对治疗剖腹产后的手术后疼痛、非剖腹产手术后的手术后疼痛、癌症疼痛、骨关节炎疼痛或类风湿性关节炎疼痛尤其有效。

## 附图说明

[0018] 图 1 示出了由实施例 1 获得的曲马多的双氯芬酸盐的差示扫描量热(DSC)谱的温谱图。

[0019] 图 2 示出了由实施例 1 获得的曲马多的双氯芬酸盐的热重量分析(TGA)谱中重量损失对温度的曲线图。

[0020] 图 3 示出了由实施例 1 获得的曲马多的双氯芬酸盐单晶的单晶 X 射线衍射数据分析。

## 具体实施方式

[0021] 双氯芬酸为非甾类消炎药(NSAID),并且在特定条件下用作镇痛药。它是弱酸。

[0022] 曲马多为一类称为阿片激动剂的镇痛药。它是弱碱。

[0023] 本发明提供了具有 1 : 1 比例的双氯芬酸-曲马多盐的新化合物,其显示出双氯芬酸和曲马多的组合治疗效果。双氯芬酸-曲马多盐和曲马多的双氯芬酸盐在本申请中可互换地使用。双氯芬酸-曲马多盐(分子量 559.55)为阿片类药物激动剂的 NSAID 盐,其特点在于其与众不同的物理和化学性质,如 DSC、TGA、HPLC 和 FTIR 分析所证明的,这些与众不同的物理和化学性质不同于单独的双氯芬酸或单独的曲马多。

[0024] 双氯芬酸-曲马多盐由两种类型的镇痛药,双氯芬酸和曲马多组成。产生的外周和中枢镇痛活性使曲马多的双氯芬酸盐成为一种“平衡的镇痛药”,其可用于更宽范围的疼痛处理中,具有大大减小的不期望的副作用。曲马多的双氯芬酸盐作用于外周以减小伤害

感受性的输入,并作用于中枢以增强自然的抗伤害感受性反应。

[0025] 双氯芬酸-曲马多盐提供了双氯芬酸和曲马多这两种单独的药的组合优点。双氯芬酸-曲马多盐的优点包括:(a) 提供更短的镇痛开始和延长的持续时间,(b) 通过作用的互补机制提供中枢和外周镇痛效果,(c) 减小每种药的剂量,因此使副作用最小化,(d) 与其母体药物相比改善水溶性。此外,由于因天花板效应,NSAID 只能处理轻微至中度的疼痛,因为曲马多的增加消除了双氯芬酸的天花板效应,所以曲马多的双氯芬酸盐优于单独的双氯芬酸。因此,曲马多的双氯芬酸盐可用于治疗中重度的疼痛。这些改善给患者提供了更多的治疗选择。

[0026] 双氯芬酸-曲马多盐(1:1 比例)可为无定形态或结晶形态。在一个实施方式中,双氯芬酸-曲马多盐的结晶形态通过粉末 X 射线衍射图表征,其具有在约  $11.0^\circ$ 、 $19.0^\circ$ 、 $20.5^\circ$  和  $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$  的  $2\theta$  处的 X 射线衍射峰。

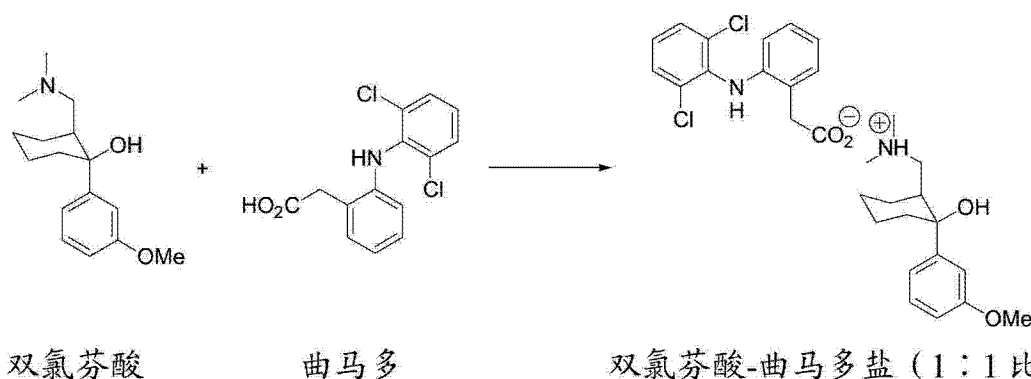
[0027] 曲马多为碱性化合物,并能够通过本领域已知的方法与强或中等强的无毒有机或无机酸形成药学上可接受的酸加成盐。酸加成盐的实例为马来酸盐、富马酸盐、乳酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐和硝酸盐。

[0028] 双氯芬酸是酸化合物,并能够通过常规的方法与有机碱和无机碱形成可接受的碱加成盐。无毒的碱金属和碱土金属的实例包括但不限于钙、钠、钾和氢氧化铵;和无毒有机碱包括但不限于三乙胺、丁胺、哌嗪和三(羟甲基)-甲胺。制备双氯芬酸-曲马多盐的方法

[0029] 可通过在溶剂或溶剂混合物中混合双氯芬酸和曲马多碱,然后去除溶剂或溶剂混合物制备双氯芬酸-曲马多盐(1:1)(参见下面的示意图 1)。优选地,混合约等摩尔的双氯芬酸和曲马多碱。

[0030] 示意图 1

[0031]



[0032] 在一个实施方式中,该方法包括:(a) 将双氯芬酸溶解于第一溶剂中以形成第一溶液,(b) 将曲马多溶解于第二溶剂中以形成第二溶液,(c) 混合第一溶液和第二溶液以形成混合物,和(d) 从该混合物中去除第一溶剂和第二溶剂以形成药物化合物。第一溶剂和第二溶剂选自由二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、甲苯、氯仿、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、二氯甲烷和乙腈组成的组中。优选地双氯芬酸溶解于二氯甲烷。优选地曲马多溶于乙酸乙酯。

[0033] 或者,双氯芬酸-曲马多盐(1:1)可通过包括:(a) 将双氯芬酸和曲马多溶解

于一种溶剂或溶剂混合物中,和 (b) 去除该溶剂或溶剂混合物以形成药物化合物的方法制备。该溶剂或溶剂混合物选自二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、甲苯、氯仿、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、二氯甲烷、乙腈和它们的组合组成的组中。

[0034] 可通过蒸发、真空浓缩或在氮气下干燥去除以上方法中的溶剂或溶剂混合物。

[0035] 可过滤和干燥曲马多的双氯芬酸盐,并且可选择地,可通过将该盐再溶解于一种合适的溶剂中然后干燥去除溶剂来再纯化。

[0036] 曲马多的双氯芬酸盐的表征

[0037] 可通过下面的分析表征曲马多的双氯芬酸盐 (1 : 1 比例)。结果在实施例 2 中说明。

[0038] 热分析 :可以使用两种热分析,热重量分析法 (TGA) 和差示扫描量热法 (DSC)。TGA 测量温度变化时样品质量的变化。总热重量损失对温度的曲线图提供了药物化合物的相和重量变化的可靠指示。

[0039] DSC 检验了药物化合物随温度或时间的物理性质的变化。在操作的过程中,DSC 加热检测的样品,测量所检测的样品和其周围环境之间的热流,并基于测量的热流记录所检测样品的检测温谱图。DSC 提供了关于药物化合物的起始温度、熔解的吸热最大值和焓的信息。

[0040] 高效液相色谱 (HPLC) :可通过 HPLC 方法确定双氯芬酸 - 曲马多盐的含量和 / 或纯度。

[0041] UV 光谱 :UV 光谱可用于进行双氯芬酸 - 曲马多盐的定性分析。

[0042] 红外线 (IR) 光谱包括傅立叶变换红外光谱 (FTIR) :基于它们各自的透光率可通过 IR 光谱确定双氯芬酸 - 曲马多盐的官能团。FTIR 显微镜提供了一个单晶或一组晶体的 IR 光谱的测量。

[0043] 液相色谱 - 质谱 (LC-MS) :用液相色谱 - 质谱 (LC-MS) 方法可确定双氯芬酸 - 曲马多盐的分子量和化学结构。

[0044] 药物配方

[0045] 本发明涉及包括双氯芬酸 - 曲马多盐 (1 : 1 比例) 和药学上可接受的载体的药物配方。药学上可接受的载体通常为药物配方领域的普通技术人员常用并通常认可的药学上可接受的载体。

[0046] 本发明的药物配方特别适合于注射、外用和口服给药。在注射溶液中,例如,曲马多的双氯芬酸盐在加水之前,首先溶解于苯甲醇,然后与对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯混合。

[0047] 适于外用的剂型包括适于通过皮肤渗透到需要治疗部位的液体或半液体制剂。液体制剂的实例包括但不限于外用溶液剂或滴剂。半液体制剂的实例包括但不限于擦剂、洗剂、乳膏、软膏、糊剂、凝胶、乳胶剂。本发明的外用溶液剂或滴剂可包括水或油溶液剂或悬浮液。它们可通过将双氯芬酸 - 曲马多盐溶解于杀菌剂和 / 或杀真菌剂的和 / 或其它任何合适的防腐剂的合适水溶液中,并可选择地包括表面活性剂而制备。

[0048] 适用于含在溶液中的杀菌剂和杀真菌剂的实例包括但不限于硝酸苯汞或乙酸苯汞 (0.002%)、氯化苄烷铵 (0.01%) 和醋酸氯己定 (0.01%)。用于制备油溶液剂的合适的溶剂包括甘油、稀释的醇和丙二醇。可选择地,可加入 L-薄荷醇至外用溶液剂。

[0049] 洗剂和擦剂包括适用于施用皮肤的洗剂和擦剂,其可包括无菌水溶液和可选择的杀菌剂。它们还可包括促进皮肤干燥和冷却的试剂,例如醇或丙酮,和 / 或保湿剂,例如甘油或油(例如蓖麻油或花生油)。

[0050] 乳膏、软膏或糊剂为半固体剂型。它们可通过在合适的机器的帮助下单独将磨碎的或粉末状的药物可接受盐与油脂性基质或非油脂性基质混合,或将其在溶液中、或在水或非水流体的悬浮液中混合制成。该基质可包括烃。烃的实例包括但不限于硬、软或液态石蜡,甘油、蜂蜡、金属皂、粘液、天然来源的油(例如杏仁油、玉米油、花生油、蓖麻油或橄榄油)、羊毛脂或其衍生物、和 / 或脂肪酸(例如硬脂酸或油酸)。该剂型还可包括表面活性剂,例如阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂或非离子表面活性剂。表面活性剂的实例包括但不限于山梨坦酯或其聚氧乙烯衍生物(例如聚氧乙烯脂肪酸酯),和其羧聚乙烯衍生物(例如聚羧乙烯)。还可包括悬浮剂,例如天然胶树胶、纤维素衍生物、无机材料例如硅质二氧化硅(siliceous silicas),及其它成分,例如羊毛脂。对于软膏,还可使用聚乙二醇 540、聚乙二醇 3350 和丙二醇与药物化合物混合。

[0051] 本发明的凝胶或乳胶剂剂型可包括在药物凝胶剂型中常用的任何凝胶形成剂。凝胶形成剂的实例为纤维素衍生物,例如甲基纤维素、羟乙基纤维素和羧甲基纤维素;乙烯基聚合物,例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮;和羧基聚-亚甲基衍生物,例如聚羧乙烯。此外,更多可用于本发明的凝胶剂为果胶、树胶(例如阿拉伯胶和黄蓍胶、藻酸盐、角叉酸酯、琼脂和明胶)。优选的凝胶剂为聚羧乙烯。此外,凝胶或乳胶剂剂型可包括助剂,例如防腐剂、抗氧化剂、稳定剂、着色剂和香料。

[0052] 双氯芬酸-曲马多盐的药物应用

[0053] 基于已知的镇痛药相关的作用机制和报道的临床潜力,本发明的曲马多的双氯芬酸盐在治疗中度至中重度疼痛(5-9 级),优选地在治疗中重度疼痛(8-9 级)中是有效的。曲马多的双氯芬酸盐在治疗手术后疼痛、癌症疼痛、糜烂性骨关节炎和类风湿性关节炎中尤其有效。

[0054] 本发明还涉及治疗具有中度至中重度疼痛的患者的方法。该方法包括:识别具有 5-9 的疼痛强度等级的中度至中重度疼痛的患者,以有效量施用双氯芬酸-曲马多盐于该患者。这里使用的“有效量”是指有效地减少或减轻患者疼痛的量。

[0055] 本方法在治疗具有疼痛强度 8-9 的中重度中尤其有效。本方法还在治疗剖腹产后的手术后疼痛、其它手术后的手术后疼痛、严重癌症疼痛、骨关节炎疼痛或类风湿性关节炎疼痛中尤其有效。在上述治疗中,双氯芬酸-曲马多盐的有效量通常为约 50-200mg/剂、或 65-175mg/剂,或 100-150mg/剂。优选的剂量为约 125-135mg/剂,例如约 131mg/剂(相当于 75mg 双氯芬酸钠和 70mg 盐酸曲马多)。这里使用的“约”是指引用数值的  $\pm 10\%$ 。

[0056] 手术后的疼痛

[0057] 手术后的疼痛产生于躯体疼痛和内脏疼痛。躯体的疼痛来自在伤口部位(切割)的直接有害的刺激。在损伤部位的传入纤维的敏感导致中枢敏感。内脏疼痛来自内部器官的挤压、扩张或炎症。曲马多的双氯芬酸盐为具有由炎症(COX1/COX2)和内脏疼痛引起的疼痛的患者提供帮助。还可通过调节  $\mu$  受体和血清素和去甲肾上腺素的水平而增强中枢的抗伤害感受性反应。

[0058] 由于以下原因,曲马多的双氯芬酸盐在剖腹产后的手术后疼痛的处理中尤其有

效：

[0059] (a) 由子宫收缩引起的内脏疼痛是剖腹产后疼痛的主要组成部分。双氯芬酸在减轻内脏疼痛中非常有效。

[0060] (b) 前列腺素参与组织损伤和子宫收缩。双氯芬酸对 PGE<sub>2</sub> 的抑制使其相对单独的醋氨酚提供更好的抗炎作用和镇痛效果。

[0061] (c) 双氯芬酸不引起子宫收缩乏力，子宫收缩乏力是产后出血的主要原因。因此双氯芬酸在控制剖腹产疼痛中比其它 NSAID 更安全。

[0062] (d) 曲马多的双氯芬酸盐对剖腹产疼痛减轻的作用机制包括对 COX1 和 COX2、钠电流、血清素和去甲肾上腺素的再吸收以及 g 受体激活的抑制。

[0063] 用目前可用的治疗，一半以上的手术后疼痛患者的疼痛还得不到充分的减轻。曲马多的双氯芬酸盐可用来控制在其它类型手术例如冠状动脉旁路移植 (CABG)、腰椎间盘突出术、矫形和扁桃体切除术后的疼痛。

[0064] 手术后的疼痛大部分为急性和严重的。手术后疼痛的处理通常在手术后一个小时开始并持续另外 48-72 个小时。由于多数患者在主要手术后住院，所以认为镇痛药的肠胃外给药是容易和方便的。对于曲马多的双氯芬酸盐，口服给药后通过在消化道和肝中显著的代谢受到首过效应，肠胃外给药在提高药物暴露和缩短起作用所需时间中提供了额外的效果。此外，手术后第一个 24 小时内的药物吸收可变。对手术后疼痛优选的给药途径为肌肉内 (IM) 注射。

#### [0065] 癌症疼痛

[0066] 癌症疼痛是由肿瘤，化疗、辐射或手术所导致的组织损伤引起的。癌症疼痛可出现在癌症的任何阶段。疼痛强度的范围为中度至严重疼痛。晚期阶段的癌症患者时常经受无法忍受的疼痛，通常使用非常有效的阿片类药物如吗啡。

[0067] 前列腺素类诱导的炎症和伤害感受器的敏化在癌症的过程和伤害感受的恶化中起不同程度的作用。根据癌症的阶段，癌症疼痛可为伤害性、神经性或兼有伤害性和神经性。曲马多的双氯芬酸盐为疼痛来源于严重的炎症（前列腺素）和钠通道异常兴奋的患者提供帮助。还可通过调节  $\mu$  受体以及血清素和去甲肾上腺素的水平而增强中枢的抗伤害感受性反应。

[0068] 由于以下原因，曲马多的双氯芬酸盐在癌症疼痛的处理中是有用的：

[0069] (a) 癌症疼痛主要为炎症性和神经性。曲马多的双氯芬酸盐同时提供抗炎作用和神经传导阻滞活性，在处理具有中重度强度的癌症疼痛中是有效的。

[0070] (b) 曲马多的双氯芬酸盐可用在晚期阶段的癌症患者中，用于减少疼痛减轻中吗啡的使用。

[0071] 具有严重疼痛的晚期阶段的癌症患者可具有中度至严重强度的急性或慢性的偶然的突破性疼痛。对于急性突破性疼痛的处理，IM 或 IV 的肠胃外给药提供迅速和有效的疼痛减轻。对于慢性疼痛的处理，优选曲马多的双氯芬酸盐的口服和外用。虽然一些癌症患者具有吞咽问题，舌下和口腔崩解药片 (ODT) 是口服给药的好选择。

#### [0072] 骨关节炎和类风湿性关节炎

[0073] 骨关节炎 (OA) 为软骨中蛋白聚糖的减少造成关节中弹性损失的退化性疾病。主要的骨关节炎具有两个子类型：骨关节炎 (nodal osteoarthritis) 由软骨中减少的蛋



白聚糖引起；和糜烂性骨关节炎，其除了软骨中减少了蛋白聚糖以外，还在周围的关节囊中有炎症。与骨关节炎相关的疼痛由炎症和当炎症导致外周神经的损伤或功能障碍时可能的外周神经病引起。

[0074] 类风湿性关节炎 (RA) 为慢性炎症疾病。在病变的组织中已发现了前列腺素的增加。自身免疫也在类风湿性关节炎的发展中起作用。与类风湿性关节炎相关的疼痛主要由严重的炎症引起。

[0075] 因为炎性疼痛更好地响应于抗炎性药物，所以曲马多的双氯芬酸盐在治疗类风湿性关节炎疼痛和骨关节炎疼痛、尤其是糜烂性骨关节炎疼痛中是有效的。

[0076] 与糜烂性骨关节炎和类风湿性关节炎相关的疼痛通常为慢性的中度到严重的强度。曲马多的双氯芬酸盐的口服（例如，控释药片）或外用（例如外用凝胶）给药是方便和有成本效益的治疗。

[0077] 通过下面的实施例进一步说明本发明，但不应理解为以下的实施例会将本发明的范围限制在这些实施例中所说明的具体步骤。

#### [0078] 实施例

[0079] 实施例 1. 获得曲马多 - 双氯芬酸 (1 : 1) 共结晶的方法

[0080] 将曲马多游离碱 (22g, 83.5mmol) 在 50mL 二氯甲烷中的溶液加入到搅动的双氯芬酸游离酸 (24.7g, 83.4mmol) 在 50mL 乙酸乙酯中的溶液中。加热混合物直至溶解，然后在真空下蒸发溶剂以生产白色无定形固体。将该无定形固体溶于 350mL 乙腈中，然后搅拌加热至 75°C 达 1 小时。将上清液冷却至室温以产生白色沉淀。滤出获得的沉淀，并通过烘箱干燥以提供具有 1 : 1 比例的曲马多的双氯芬酸盐的结晶白色固体 (43.6g, 产率 93.2%)。

[0081] 通过粉末 XRD 特性曲线表征该曲马多的双氯芬酸盐的结晶形态，其具有选自以下的 X 射线粉末衍射峰：在约 11.0°、19.0°、20.5° 和 20.8°  $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 。在这种曲马多的双氯芬酸盐和曲马多游离碱的 NMR 研究中，曲马多的叔胺的两个甲基的峰的大的位移（约 0.2ppm）证明曲马多的叔胺在曲马多的双氯芬酸盐中质子化了。

[0082] 实施例 2. 曲马多的双氯芬酸盐 (1 : 1) 的鉴定

[0083] 通过以下的分析鉴定实施例 1 的曲马多的双氯芬酸盐 (1 : 1 比例)。

[0084] NMR

[0085] 实施例 1 的样品的质子核磁共振 (NMR) 分析记录由 Bruker Avance II 400Ultrashield NMR 在氘化氯仿 ( $\text{CDCl}_3$ ) 中得到。

[0086] 曲马多的双氯芬酸盐： $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (br, 1H, 质子化叔胺的质子), 7.31 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (dd,  $J = 6.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (br, 1H), 7.03 (td,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.98 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (td,  $J = 7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (dd,  $J = 8.0, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.49 (dd,  $J = 7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H) 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.72 (dd,  $J = 13.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 2.29 (s, 6H), 2.25 (dd,  $J = 13.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 1.94-2.00 (m, 1H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.52-1.79 (m, 6H), 1.24-1.31 (m, 1H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.64, 159.63, 149.65, 142.88, 138.33, 130.70, 129.46, 129.31, 128.78, 126.77, 126.66, 123.31, 121.15, 117.22, 117.10, 111.61, 111.03, 75.64, 60.35, 55.19, 44.82, 42.75, 41.59, 41.04, 26.88, 25.50, 21.63。

[0087] 差示扫描量热 (DSC) 谱

[0088] 图 1 示出了由实施例 1 获得的曲马多的双氯芬酸盐的差示扫描量热 (DSC) 谱的温谱图。以  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  的加热速率进行 DSC。在谱中有两个吸热带。对于第一个带,其起始温度在  $152.46^{\circ}\text{C}$  且溶解的吸热最大值在  $154.75^{\circ}\text{C}$ 。对于第二个带,其起始温度在  $190.47^{\circ}\text{C}$  且溶解的吸热最大值在  $222.81^{\circ}\text{C}$ 。

[0089] 热重量分析 (TGA) 谱

[0090] 图 2 示出了由实施例 1 获得的曲马多的双氯芬酸盐的热重量分析 (TGA) 谱中重量损失对温度的曲线图。以  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  的加热速率进行 TGA。显示在曲线中的为在  $153.36^{\circ}\text{C}$ 、 $183.88^{\circ}\text{C}$ 、 $205.24^{\circ}\text{C}$ 、 $218.97^{\circ}\text{C}$ 、 $275.43^{\circ}\text{C}$  和  $359.35^{\circ}\text{C}$  时的该盐剩余的 % 重量。在  $275.43^{\circ}\text{C}$  剩余的 % 重量为 6.47%。

[0091] FTIR 光谱

[0092] 用 PerKin Elmer 光谱仪 100 记录实施例 1 的曲马多-双氯芬酸 (1 : 1) 共结晶的 FTIR 光谱 (ATR)。FTIR 光谱显示了在  $3346$ 、 $3078$ 、 $2945$ 、 $2845$ 、 $2362$ 、 $1604$ 、 $1587$ 、 $1500$ 、 $1373$ 、 $1177$ 、 $1152$ 、 $1101$ 、 $1046$ 、 $1011$ 、 $985$ 、 $960$ 、 $927$ 、 $891$ 、 $836$ 、 $775$ 、 $755$ 、 $717$ 、 $704$  和  $646\text{cm}^{-1}$  处的吸收带  $\nu_{\text{max}}$ 。这些峰示出了曲马多和双氯芬酸的具体的官能团。单晶 X 线衍射

[0093] 由单晶 X 线衍射数据 (SCXRD) 确定实施例 1 的曲马多-双氯芬酸 (1 : 1) 的晶体结构。用 Bruker-SMART APEX 衍射仪进行实施例 1 获得的样品的晶体结构的确认。图 3 示出了实施例 1 获得的曲马多的双氯芬酸盐单晶的单晶 X 线衍射数据分析。精修 (refined) 全部非氢原子,包括各向异性位移参数。表 1 提供了曲马多-双氯芬酸 (1 : 1) 共结晶的晶体数据和结构精修。

[0094] 表 1

| 晶体系统                 | 单斜晶          |
|----------------------|--------------|
| 空间群                  | P-1          |
| A(Å)                 | 7.7589(4)    |
| B(Å)                 | 10.3773(5)   |
| C(Å)                 | 17.5868(9)   |
| $\alpha$             | 100.9540(10) |
| $\beta$              | 93.1720(10)  |
| $\gamma$             | 93.8130(10)  |
| Z                    | 2            |
| 体积( $\text{\AA}^3$ ) | 1383.81(12)  |

[0095]

[0096] 粉末 X 线衍射分析

[0097] 用 SHIMADZU XRD-6000 衍射仪对实施例 1 获得的样品进行粉末 X 线衍射分析 (PXRD)。测量参数如下:扫描速率为每分钟  $2^{\circ}$  时,  $2\theta$  范围为  $10^{\circ}$  至  $40^{\circ}$ 。在表 2 中详细说明了在角度  $2\theta$  中表示的峰值和 d 值:

[0098] 表 2

[0099]

| 角度 $2\theta^{\circ}$ | d-值(Å) | 相对强度% | 角度 $2\theta^{\circ}$ | d-值(Å) | 相对强度% |
|----------------------|--------|-------|----------------------|--------|-------|
| 10.34                | 8.55   | 29    | 21.92                | 4.05   | 32    |
| 10.80                | 8.19   | 13    | 22.98                | 3.87   | 8     |
| 10.99                | 8.04   | 61    | 23.34                | 3.81   | 17    |
| 12.33                | 7.17   | 27    | 24.12                | 3.69   | 27    |
| 13.64                | 6.49   | 33    | 26.22                | 3.40   | 6     |
| 14.08                | 6.29   | 18    | 27.24                | 3.27   | 5     |
| 14.33                | 6.18   | 18    | 28.01                | 3.18   | 25    |
| 15.10                | 5.86   | 10    | 28.26                | 3.16   | 10    |
| 15.94                | 5.56   | 24    | 29.18                | 3.06   | 11    |
| 16.24                | 5.45   | 5     | 30.06                | 2.97   | 15    |
| 17.12                | 5.18   | 31    | 30.26                | 2.95   | 11    |
| 17.99                | 4.93   | 20    | 31.20                | 2.86   | 5     |
| 18.96                | 4.68   | 41    | 32.58                | 2.75   | 5     |
| 19.46                | 4.56   | 32    | 34.59                | 2.59   | 11    |
| 19.62                | 4.52   | 27    | 36.64                | 2.45   | 7     |

[0100]

|       |      |     |       |      |   |
|-------|------|-----|-------|------|---|
| 20.50 | 4.33 | 100 | 38.09 | 2.36 | 5 |
| 20.83 | 4.26 | 54  | 39.43 | 2.28 | 4 |

[0101] 主要的 X 射线粉末衍射峰在约  $11.0^{\circ}$ 、 $19.0^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ}$  和  $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  的  $2\theta$  处。HPLC 分析

[0102] 用包括乙腈、甲醇和乙酸的流动相,以具有 1ml/min 流速的一种梯度比,进行 HPLC 分析。在 280nm 的波长处检测到该化合物。

[0103] 曲马多游离碱 (26.34g) 和双氯芬酸游离酸 (29.615g) 在起始混合物中的重量百分比分别为 47% 和 53%。该曲马多的双氯芬酸盐的 HPLC 分析表明曲马多部分和双氯芬酸部分的摩尔比为 43.1 比 44.2,表明该曲马多的双氯芬酸盐具有 1 : 1 的曲马多和双氯芬酸的比例。

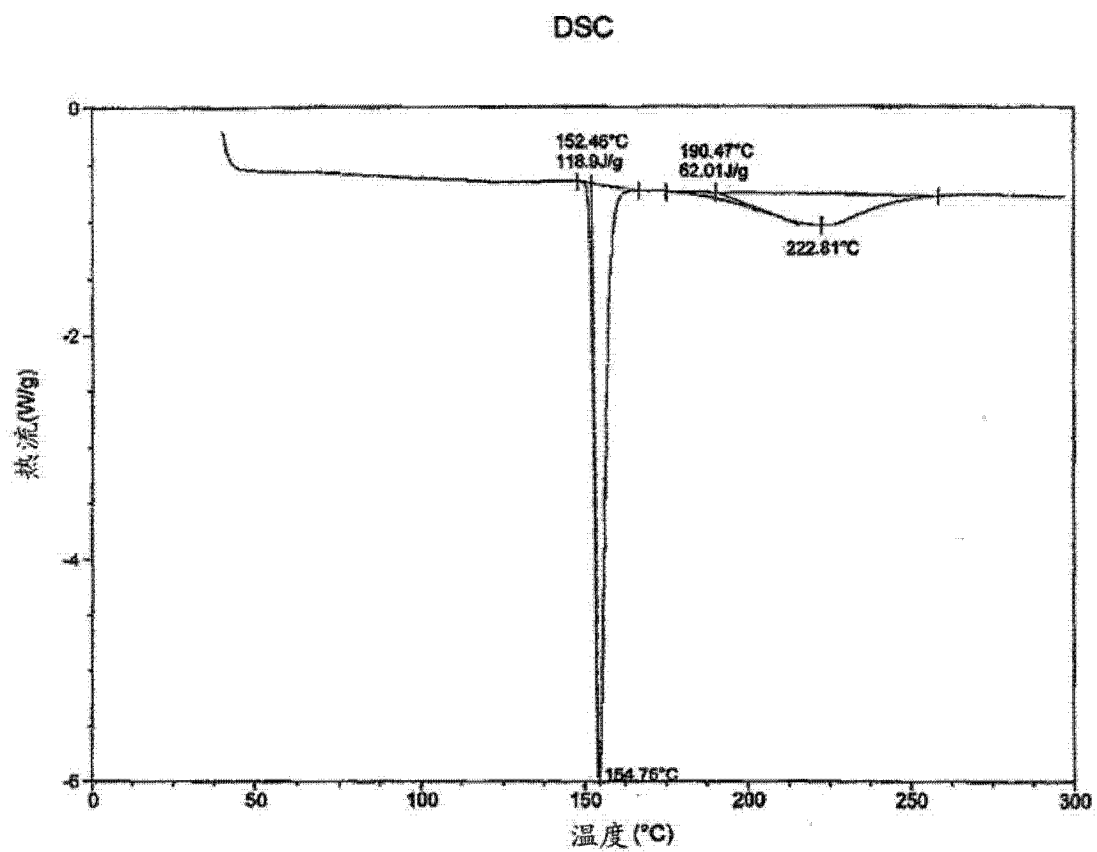


图 1

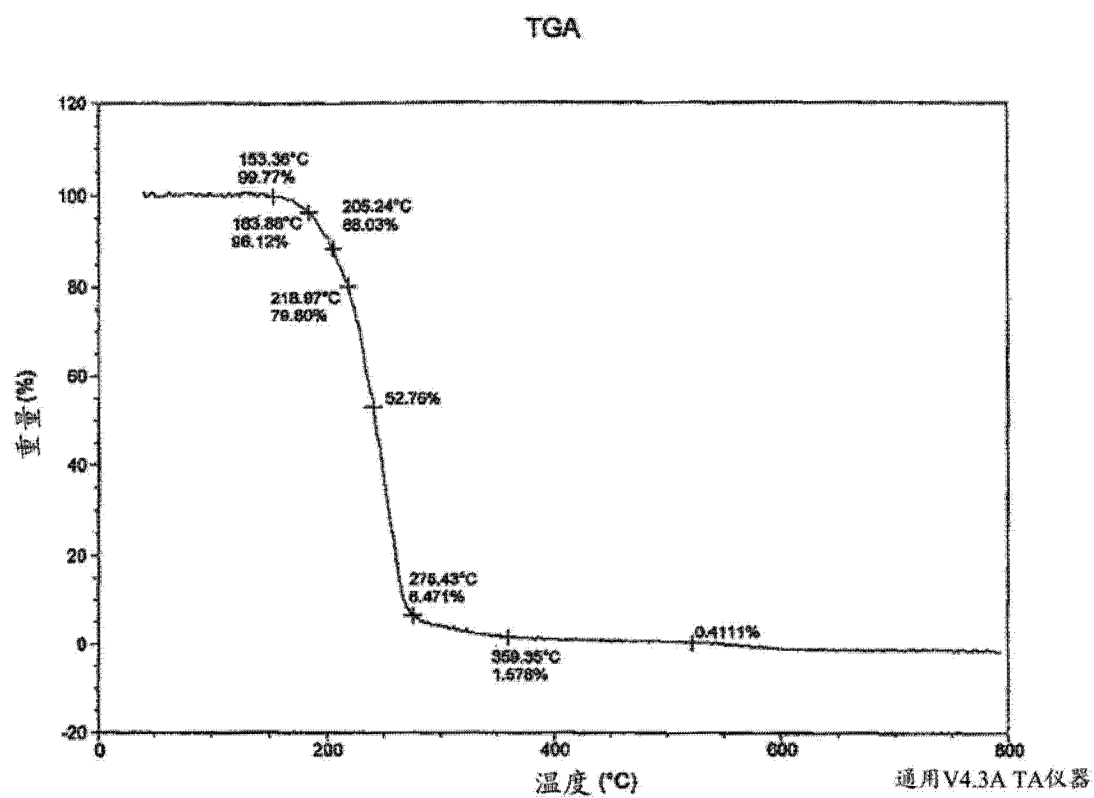


图 2

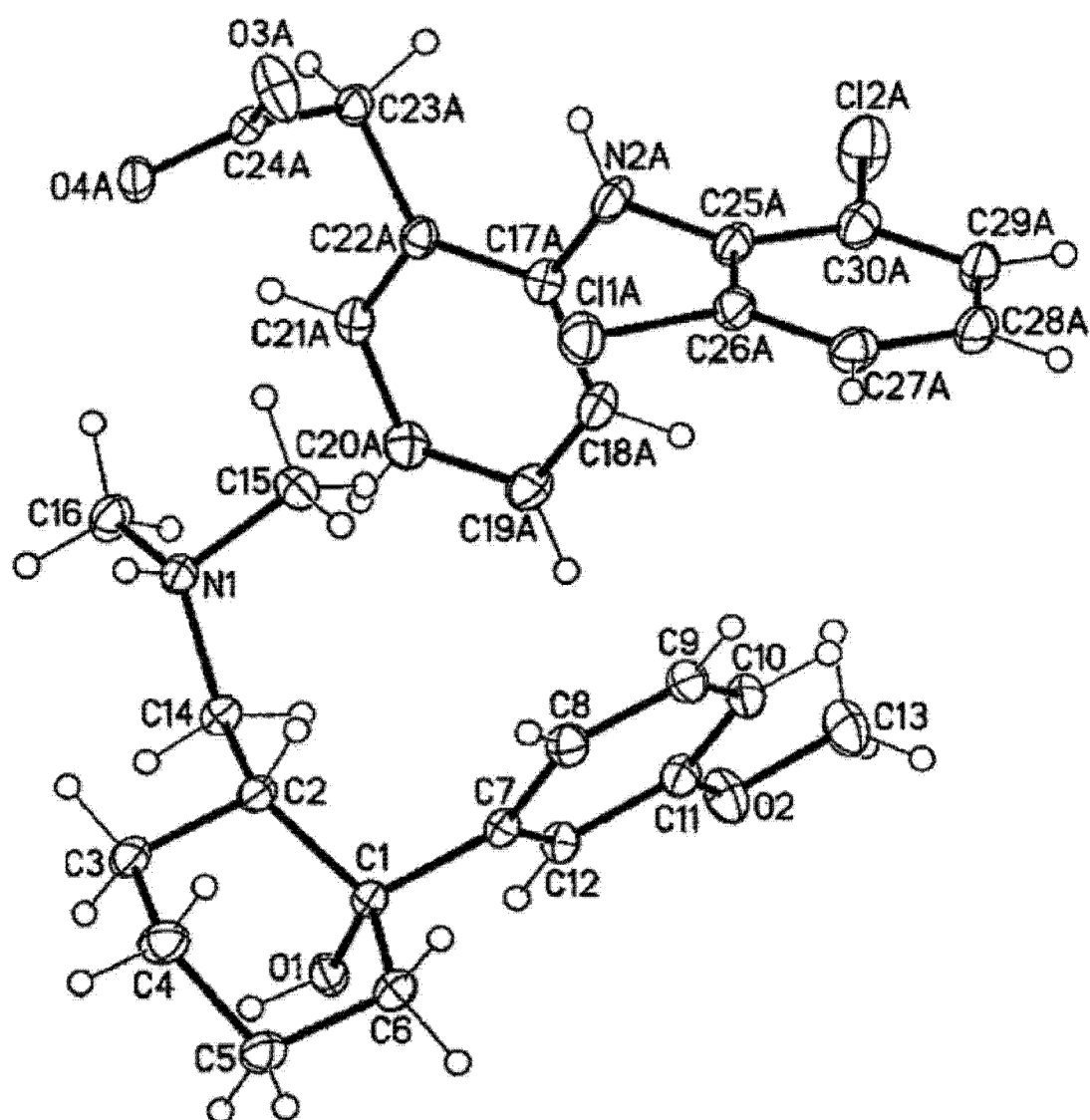


图 3