

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5399564号  
(P5399564)

(45) 発行日 平成26年1月29日(2014.1.29)

(24) 登録日 平成25年11月1日(2013.11.1)

(51) Int. Cl.		F I
<b>C07C 217/74</b>	<b>(2006.01)</b>	C07C 217/74
<b>A61K 31/444</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/444
<b>A61K 31/415</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/415
<b>A61K 31/421</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/421
<b>A61K 31/365</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/365

請求項の数 15 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-533490 (P2012-533490)  
 (86) (22) 出願日 平成22年4月19日 (2010.4.19)  
 (65) 公表番号 特表2013-507402 (P2013-507402A)  
 (43) 公表日 平成25年3月4日 (2013.3.4)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/002385  
 (87) 国際公開番号 W02011/044962  
 (87) 国際公開日 平成23年4月21日 (2011.4.21)  
 審査請求日 平成24年11月21日 (2012.11.21)  
 (31) 優先権主張番号 PCT/EP2009/007451  
 (32) 優先日 平成21年10月16日 (2009.10.16)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 504379198  
 ラボラトリオス・デル・デエレ・エステベ  
 ・エセ・ア  
 スペイン国, バルセロナ エ-0804  
 1・221, アヴェニューダ・マレ・デ・  
 デウ・デ・モントセラト  
 (74) 復代理人 100080089  
 弁理士 牛木 護  
 (72) 発明者 プラタ・サラマン, カルロス, ラモン  
 スペイン国, (バルセロナ) エ-0895  
 0・エスプラグ・デ・ロブレガット, 10  
 , ア-11, ロンダ・デル・カニゴ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ترامドールとコキシブとの共結晶

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

遊離塩基としての又は生理学的許容塩としての ترامドールと、少なくとも1種の COX-2 阻害剤とを含む共結晶であって、前記 COX-2 阻害剤が

- セレコキシブ,
- エトリコキシブ,
- ルミラコキシブ,
- パレコキシブ,
- ロフェコキシブ,
- バルデコキシブ, 又は
- シミコキシブ

から選択される共結晶。

【請求項2】

前記 ترامドールが (-)- ترامドール、(+)- ترامドール、(rac)- ترامドール、又はそれらの塩である請求項1に記載の共結晶。

【請求項3】

前記 COX-2 阻害剤がセレコキシブ又はその塩である請求項1又は2のいずれか1項に記載の共結晶。

【請求項4】

- ・遊離塩基としての又は生理学的許容塩としての (rac)- ترامドールと、セレコキシブ

とを含む共結晶；

・遊離塩基としての又は生理学的許容塩としての(+)-トラマドールと、セレコキシブとを含む共結晶；

・遊離塩基としての又は生理学的許容塩としての(-)-トラマドールと、セレコキシブとを含む共結晶；

から選択される、請求項3に記載の共結晶。

【請求項5】

(rac)-トラマドール・HClとセレコキシブとを含む共結晶である、請求項4に記載の共結晶。

【請求項6】

(rac)-トラマドール・HClとセレコキシブとを含む請求項1～5いずれか1項に記載の共結晶。

【請求項7】

(rac)-トラマドール・HClとセレコキシブとの分子比が1:1である請求項6に記載の共結晶。

【請求項8】

分子比が1:1の(rac)-トラマドール・HClとセレコキシブを含む請求項7に記載の共結晶であって、ピーク[2]を7.1, 9.3, 10.2, 10.7, 13.6, 13.9, 14.1, 15.5, 16.1, 16.2, 16.8, 17.5, 18.0, 19.0, 19.5, 19.9, 20.5, 21.2, 21.3, 21.4, 21.8, 22.1, 22.6, 22.7, 23.6, 24.1, 24.4, 25.2, 26.1, 26.6, 26.8, 27.4, 27.9, 28.1, 29.1, 29.9, 30.1, 31.1, 31.3, 31.7, 32.5, 32.8, 34.4, 35.0, 35.8, 36.2 及び 37.2 [°]に有する粉末X線回折パターンを示す、但し、該2値は銅放射線(Cu<sub>Kα1</sub> 1.54060)を用いて得られるものである、ことを特徴とする上記共結晶。

【請求項9】

分子比が1:1の(rac)-トラマドール・HClとセレコキシブを含む請求項7に記載の共結晶であって、3481.6 (m), 3133.5 (m), 2923.0 (m), 2667.7 (m), 1596.0 (m), 1472.4 (m), 1458.0 (m), 1335.1 (m), 1288.7 (m), 1271.8 (m), 1168.7 (s), 1237.3 (m), 1168.7 (s), 1122.6 (s), 1100.9 (m), 1042.2 (m), 976.8 (m), 844.6 (m), 820.1 (m), 786.5 (m) 625.9 (m) cm<sup>-1</sup>に吸収バンドを有するフーリエ変換赤外パターンを示すことを特徴とする上記共結晶。

【請求項10】

分子比が1:1の(rac)-トラマドール・HClとセレコキシブを含む請求項7に記載の共結晶であって、下記の寸法の斜方晶系単位格子、

$$a = 11.0323(7)$$

$$b = 18.1095(12)$$

$$c = 17.3206(12)$$

を有することを特徴とする上記共結晶。

【請求項11】

分子比が1:1の(rac)-トラマドール・HClとセレコキシブを含む請求項7に記載の共結晶であって、融点に対応するシャープな吸熱ピークは164 に立ち上がりを有することを特徴とする上記共結晶。

【請求項12】

(a) COX-2阻害剤を溶媒中に溶解又は懸濁させる工程であって；場合により該溶液又は分散液を周囲温度よりも高く、かつ、該溶液又は分散液の沸点よりも低い温度まで加熱する工程；

(b) 工程(a)と同時に、又は工程(a)の後に、又は工程(a)の前に、遊離塩基としての又は塩としてのトラマドールを溶媒中に溶解させる工程であって、場合により工程(a)と合体させて、工程(a)において既に前記COX-2阻害剤と共にトラマドールを溶解させる工程；

(c) 場合により(b)の溶液を(a)の溶液に添加しそれらを混合する工程；

10

20

30

40

50

- (d) 場合により溶媒を(a), (b) 又は (c)の溶液に添加しそれらを混合する工程;  
 (e) 工程(a), (b), (c) 又は (d)の混合溶液 / 分散液を周囲温度以下に冷却する工程;  
 (f) 場合により前記溶媒の一部又は全部を蒸発させる工程; 及び  
 (g) 生じた共結晶を濾取する工程  
 を含み、前記COX - 2阻害剤が、

- セレコキシブ,
- エトリコキシブ,
- ルミラコキシブ,
- パレコキシブ,
- ロフェコキシブ,
- バルデコキシブ, 又は
- シミコキシブ

10

から選択される請求項1に記載の共結晶を製造する方法。

【請求項13】

治療有効量の請求項1 ~ 11のいずれか1項に記載の共結晶を生理学的に許容される媒体中に含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項14】

請求項1 ~ 11のいずれか1項に記載の共結晶であって、疼痛を治療するための上記共結晶。

【請求項15】

請求項1 ~ 11のいずれか1項に記載の共結晶であって、糖尿病性神経障害又は糖尿病性末梢神経障害及び変形性関節症、線維筋痛症;リウマチ様関節炎、強直性脊椎炎、凍結肩又は坐骨神経痛を含む、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、軽度及び重度から中程度の疼痛、痛覚過敏、中枢性感作に関する疼痛、異痛又は癌性疼痛を治療するための上記共結晶。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、トラマドールとNSAID 様コキシブ との共結晶 (co-crystal)、その調製方法、及びそれらの、薬剤としての又は医薬処方物における使用、より詳しくは疼痛を治療するための使用に関する。

30

【背景技術】

【0002】

疼痛は、感覚的要素、自律神経系要素、運動要素、及び感情的要素に機能的に分類される複合反応である。感覚的側面は、刺激位置及び強度に関する情報を含み、一方、適応要素は内因性疼痛の調節の活性化及び逃避反応のための運動計画の活性化であると考えられる。感情的要素は、疼痛の不快感と刺激の脅威とに関する評価並びに疼痛刺激の記憶及び状況により引き起こされる負の感情を含むものと思われる。

【0003】

一般に、疼痛症状は慢性と急性に分類できる。慢性疼痛は、神経障害性疼痛と慢性炎症性疼痛、例えば関節炎又は原因未知の疼痛 (例えば線維筋痛症 (fibromyalgia)) とを含む。急性疼痛は通常、非神経組織の損傷、例えば外科手術による組織損傷又は炎症、あるいは偏頭痛に続いて起こる。

40

【0004】

疼痛の治療又は管理に有用であることが分かっている多くの薬物がある。オピオイドは頻繁に疼痛の鎮痛薬として用いられる。モルヒネの誘導体は、ヒトの中程度ないし重度の疼痛の治療のために用いられるとされている。その鎮痛効果は、モルヒネの受容体、好ましくは $\mu$ -受容体に対する作用を通じて得られる。モルヒネのこれらの誘導体の中でも、モルヒネ、コデイン、ペチジン、デキストロプロボキシフェンメタドン (dextropropoxyphenemethadone)、レネフォパン (lenefopan) 及びその他の名を挙げるができる。

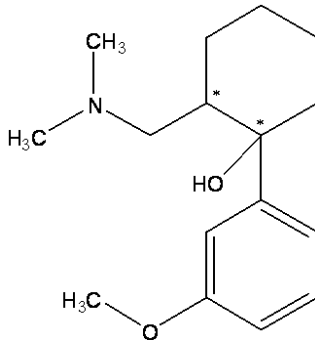
50

## 【 0 0 0 5 】

モルヒネの誘導体の一つで、経口投与時に極めて良好な結果を示し、広く取引されているものはトラマドールであり、生理学的許容塩、特に塩化水和物 (chlorohydrate) として入手することもできる。トラマドールは、化学名が2 - (ジメチルアミノメチル) - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールであり、下記式を有する。

## 【 0 0 0 6 】

## 【化1】



トラマドール

## 【 0 0 0 7 】

この構造は2個の異なるキラル中心を示し、よって異なるジアステレオ異性体として存在し得る。それらのうち、前記トラマドールはcis - ジアステレオ異性体(1R, 2R)又は(1S, 2S)である。両者は(+)-トラマドール及び(-)-トラマドールとしても知られ、そのいずれもが異なる仕方で活性に寄与する。

## 【 0 0 0 8 】

当該技術からは、この化合物は完全なオピオイド様でも非オピオイド様でもないと思われる。トラマドールがオピオイドアゴニストであることを実証した研究がいくつかあるのに対し、臨床的な経験からは、トラマドールが呼吸抑制、便秘症又は耐性等のオピオイドアゴニストの典型的な副作用の多くを欠くことが示されている。

## 【 0 0 0 9 】

オピオイドは、その欠点のせいで、繰り返して又はより高い用量で疼痛治療の鎮痛薬として投与することが常にできるわけではない。オピオイドの副作用は、例えば、「Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics」, 第8版; Gilman et al.; Pergamon Press, New York, 1990, Chapter 22, pages 522 - 573のJ. Jaffeを含む当該技術において知られている。

## 【 0 0 1 0 】

したがって、同程度の無痛を生じさせるのに必要なオピオイドの量を減らすため、オピオイドをオピオイド鎮痛薬剤ではない他の薬物と組み合わせることが提案されている。これらの組み合わせの中でも、トラマドールを非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) と会合させることが特に興味深いと報告されている (EP - 0 546 676)。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【 0 0 1 1 】

よって、トラマドールの新しい薬物になり得る形態(drugable forms)を提供することにより、トラマドールの性質、特に疼痛の治療に関する性質を改良する新しい手段を提供することが本発明の目的であった。

## 【 0 0 1 2 】

新しい薬物になり得る形態の特に望ましい改良点/利点を挙げると以下のとおりになる

:

- ・ 調合、製造を容易にするために、又は吸収及び/又は生物学的利用能を向上させるために、物理化学的性質を改良すること:

例えば、

10

20

30

40

50

- ・トラマドールの塩基又は塩酸塩と比べて活性が高いこと、又は
- ・トラマドールと、それ自体に有益な薬理学的効果を有する別の活性剤との形態を提供し、最終活性成分について極めて効率的な投与量/体重の関係を可能にすること、又は
- ・トラマドール及び別の活性剤であるNSAID コキシブ のいずれか又は両方を、より低い治療投与量で使用できること；

- ・トラマドールと別の活性剤であるNSAID コキシブ との組み合わせにより、同一の新しい薬物になり得る形態中で相乗効果を有すること；又は

更に

- ・トラマドールの苦味を除去又は改善すること、
- ・容易に取得できること、製造が容易であること、又は
- ・調合における一層の融通性を可能にすること、又はその調合を容易にすること、
- ・極めて可溶性であり、よって、より良好な溶解速度、特に水性の生理学的環境中に溶解させる場合に、より良好な溶解速度を可能にすること、又は
- ・同一の比率で、トラマドール/活性剤 (NSAID コキシブ ) の物理的混合物と比較して、共結晶の安定性を向上させること；
- ・新しい投与経路を可能にすること；

そしてまた、

- ・トラマドールを通常は化学的に適合性のない活性剤と、トラマドールを精製することなく、同じ調合物中で又は直接接触させてでも組み合わせることを 必要ならば 可能にすること；

又は最後に

- ・トラマドールによる副作用、特に重度の副作用、を最少化/低減すること。

#### 【 0 0 1 3 】

他の新しい薬物になり得る形態の望ましい改良点/利点には、疼痛及びその亜型 (subtypes) を伴う疾病又は症状において活性を有し、特に坐骨神経痛、凍結肩や中枢性感作 (中枢性疼痛症候群) に伴う疼痛等の、現在の治療では不十分な疾病又は症状において活性を有することが含まれる。

#### 【 0 0 1 4 】

最も望ましくは、新しい薬物になり得る形態は、1つを超えるこれらの利点、又はこれらの利点のほとんどを兼備するのがよい。

#### 【 課題を解決するための手段 】

#### 【 0 0 1 5 】

この目的は、トラマドールの新しい共結晶を提供することにより達成された。トラマドールは、NSAID 様コキシブ、特にセレコキシブと共結晶を形成できることが見出された。これらの共結晶は、トラマドール単独と比べて改良された性質を示し、そしてまた良好な鎮痛活性を示す。このようにして得られた共結晶は、特定の化学量論比を有する。適正な状況下では、これは、これらの新しい固体薬物になり得る形態の別の利点でもあり、薬理学的効果の調節を達成する可能性がある。API (活性医薬成分) 様トラマドールは、一般に結晶質多形体、溶媒和物、水和物及び無定形体を形成すると長い年月認識されていたが、どのAPIが共結晶を形成するかについて、ほとんど知られていない。共結晶は、APIの形態を調節するための、よってAPIの性質を調節するための新しい手段を提供する特定タイプの結晶形である。共結晶はAPI及び共に結晶する少なくとも1種の他の成分を含む。該他の成分の選択は、共結晶が形成するか否か、そして該共結晶はどのような性質を有するかを決定するのに役立つ。APIの多形体、溶媒和物、水和物又は無定形が安定性、溶解性及び吸湿性を調節することができるのと正に同じように、共結晶はこれらの同じ性質を調節することができる。

#### 【 0 0 1 6 】

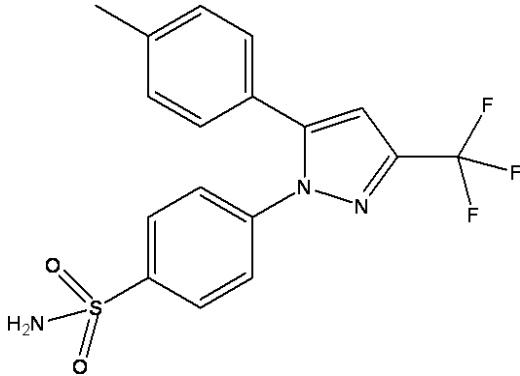
よって、本発明の主目的は、遊離塩基としての又は生理学的許容塩としてのトラマドールと、少なくとも1種のNSAID/コキシブとを含む共結晶である。

#### 【 0 0 1 7 】

コキシブは、トラマドールと共に共結晶を形成する点で、とても興味深いNSAIDである。コキシブは、COX-2選択的阻害剤である。これらの中で最も重要なのは、市販の薬物であるセレコキシブである。その化学名は4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドである。その実験式は $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ である。

【0018】

【化2】



セレコキシブ

【0019】

NSAID様コキシブは、多くの疼痛症状に鎮痛活性を持っている。それらの活性は、プロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ (PGHS) の2種類の活性のうちの1つであるシクロオキシゲナーゼ (COX) の阻害に基づいている。これは、プロスタグランジン経路の鍵酵素である。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】(rac)-トラマドール・HCl-セレコキシブ(1:1)共結晶の粉末X線回折パターン。

【図2】(rac)-トラマドール・HCl-セレコキシブ(1:1)共結晶のDSC分析。

【図3】(rac)-トラマドール・HCl-セレコキシブ(1:1)共結晶のTG分析。

【図4】SCXRD分析によって得られ、2分子のセレコキシブと2分子のトラマドールを示す、(rac)-トラマドール・HCl-セレコキシブ(1:1)共結晶の単位格子の構造。

【図5】犬におけるセレコキシブ単独及び両APIの組み合わせ(トラマドールとセレコキシブの混合物)と、(rac)-トラマドール・HCl-セレコキシブ(1:1)共結晶の生物学的利用能の比較を示す。

【図6】後ろ足を切開した後の1回投与(一群につき8-10)したラットにおける、切開により誘発した機械的異痛の反転についての(rac)-トラマドール・HCl-セレコキシブ(1:1)共結晶の効果、トラマドールの効果、及びセレコキシブの効果の比較。全てのデータは平均±標準誤差(SEM)として表示される。

【図7】ラットの足切開術後疼痛モデルにおける機械的異痛の、セレコキシブ( $ED_{50} = 3.01 \text{ mg/kg}$ )及びトラマドール( $ED_{50} = 5.28 \text{ mg/kg}$ )の抗異痛相互作用を示すアイソボログラム。x軸とy軸の間の斜線は、理論的な加成性の線である。この線の中央にある点は、個別の(separate)  $ED_{50}$ から計算した加成性の理論値の点である。赤:実験の点((rac)-トラマドール・HCl-セレコキシブ(1:1)共結晶 $ED_{50}$ 、分子量比1:1.27)は、理論的な $ED_{50}$ (青)のはるか下に位置し、著しい相乗相互作用( $P < 0.05$ )を示している。

【図8】後ろ足を切開した後の1回投与(一群につき8-10)したラットにおける、切開により誘発した熱痛覚過敏の反転についての(rac)-トラマドール・HCl-セレコキシブ(1:1)共結晶の効果、トラマドールの効果、及びセレコキシブの効果との比較。全てのデータは平均±標準誤差(SEM)として表示される。

【図9】カラゲニン(用量群につき $n = 8-10$ )による誘発4.5時間経過後に、腹腔内に与えた(rac)-トラマドール・HCl-セレコキシブ(1:1)共結晶の効果[各3本のうち右棒]

10

20

30

40

50

、トラマドールの効果[各3本のうち中心/中央棒]及びセレコキシブの効果[各3本のうち左棒]であって単関節炎ラットの運動行動に及ぼす効果。運動行動は薬物投与30分後にC BMS内のラットの歩行により測定。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本明細書で使用する「(トラマドールの)薬物になり得る形態」は、トラマドールが取り得るあらゆる形態(塩、無定形結晶、溶液、分散液、混合物等)であって、依然として調合することができ、疾病又は症状、特に疼痛、を治療するための薬剤として使用可能な医薬処方物とすることができる形態と定義される。

【0022】

本明細書で使用する「共結晶」は、周囲温度(20~25、好ましくは20)で2種以上の化合物を含む結晶質材料であって、該化合物の少なくとも2種は弱い相互作用で結合し、該化合物の少なくとも1種は共結晶形成剤である結晶質材料と定義される。弱い相互作用は、イオン性でも共有性でもない相互作用と定義され、例えば：水素結合、ファンデルワールス力、及び $\pi$ - $\pi$ 相互作用を含む。共結晶形成剤を更に含まないトラマドール溶媒和物は、本発明によると共結晶ではない。しかしながら、前記共結晶は、結晶格子内に1つ以上の溶媒和物分子を含んでもよい。明瞭にするために、結晶質塩と共結晶との区別をここで強調しなければならない。別の化合物に結合してイオン性相互作用により塩を形成するAPIは、本発明によると1種の「化合物」と考えることができるが、それ自体、2種の化合物と考えることはできない。

【0023】

科学文献では、共結晶の用語の適正な使用について現在いくつかの議論が有る(例えば、Desiraju, Cryst. Eng. Comm., 2003, 5(82), 466-467及びDunitz, Cryst. Eng. Comm., 2003, 5(91), 506を参照)。Zwarotkoによる最近の論文(Zwarotko, Crystal Growth & Design, Vol. 7, No. 1, 2007, 4-9)は共結晶の定義を与え、それは上記の定義に沿っており、よって、本発明による「共結晶」の定義でもある。この論文によると、「共結晶は多成分結晶であって、ここで全ての成分は、純粋な形態では周囲条件下で固体である。これらの成分は対象となる分子又はイオンと分子状共結晶形成剤とから成る；共結晶において、それらは分子レベルでは単結晶内で共存している。」

【0024】

本明細書で使用する「共結晶形成剤」は、NSAID/コキシブから選択される活性剤である分子であって、それと共にトラマドールが共結晶を形成することができる分子と定義される。

【0025】

「活性剤」は、医薬効果を示し、よって医薬的に活性であると確認できるAPIである。より狭い意味において、この定義は、市販されている、又は疾患治療のための臨床試験にあるあらゆるAPIを包含している。「鎮痛活性を有する活性剤」は、疼痛に関する周知の動物モデルにおいて効能を示し、よって鎮痛薬であると確認できるAPI(活性医薬成分)である。より狭い意味において、この定義は、市販されている、又は偏頭痛をも含む疼痛の定義に入る適応症を含めてラベリング(labelling)のための臨床試験中にあるあらゆるAPIを包含している。これらの適応症は、糖尿病性神経障害又は糖尿病性末梢神経障害、変形性関節症又は線維筋痛症及びそれらの全ての派生形態(subforms)を含む、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、痛覚過敏、異痛又は癌性疼痛を含み得る。「鎮痛活性を有する活性剤」としては、例えば、NSAID様セレコキシブ又はトラマドール及びそのN-デスマチル(N-desmethyl)代謝物が挙げられる。

【0026】

「疼痛」とは、国際疼痛研究協会(IASP)により、「不快な感覚的かつ感情的経験であって、実際のもしくは潜在的な組織損傷に関連した又はかかる損傷に関して記述された経験(IASP、慢性疼痛の分類、第2版、IASPプレス(2002)、210)と定義される。疼痛は常に主観的であるが、その原因又は症候群は分類できる。疼痛の亜型を命名する1つの分類は

10

20

30

40

50

、一般的疼痛症候群を急性及び慢性疼痛の亜型、又は疼痛強度により軽度、中程度及び重度の疼痛に分け得る。他の定義において、一般的疼痛症候群はまた、（侵害受容器の活性化によって引き起こされる）「侵害受容性」、（神経系の損傷又は機能不全によって引き起こされる）「神経障害性」及び中枢性感作に関する疼痛（中枢性疼痛症候群）に分けられる。

【0027】

IASPによると、「異痛」は「通常は疼痛を引き起こさない刺激による疼痛」（IASP、慢性疼痛の分類、第2版、IASPプレス(2002)、210）と定義される。異痛の症状は最も確からしくは神経障害性疼痛の症状と結び付けられるが、常にそうであるわけではなく、よって、神経障害性疼痛に結び付かない異痛の症状があり、いくつかの領域では異痛は神経障害性疼痛よりも広がっている。

10

【0028】

IASPは更に、「異痛」、「痛覚過敏」及び「痛感過敏」の間の下記の相違を明確とする（IASP、慢性疼痛の分類、第2版、IASPプレス（2002）、212）：

【0029】

異痛	低下した閾値	刺激と反応様式が異なる
痛覚過敏	増大した反応	刺激と反応速度が同一
痛感過敏	上昇した閾値 増大した反応	刺激と反応速度が同一又は異なり得る

20

【0030】

IASPによると、「神経障害」は、「神経系における一次的損傷又は機能障害」と定義される（IASP、慢性疼痛の分類、第2版、IASPプレス（2002）、211）。神経障害性疼痛は中枢に原因があっても末梢に原因があってもよい。

【0031】

「坐骨神経痛」即ち「坐骨神経炎は、本明細書において、坐骨神経又はその根の過敏に由来する疼痛を含む一群の症状と定義される。

30

【0032】

「凍結肩」即ち「癒着性関節包炎」は、本明細書において、肩関節を取り囲む結合組織又は肩関節包（shoulder capsule）そのものが慢性疼痛の原因となり、炎症を起こし硬くなる症状と定義される。

【0033】

「強直性脊椎炎」又は「ベヒテレフ病（Morbus Bechterew）」は、慢性的な炎症性の関節炎であり、自己免疫疾患であり、主に脊椎の関節及び骨盤の仙腸関節（sacroiliac）に悪影響を及ぼし、最終的には脊椎の癒着を引き起こす。

【0034】

「中枢性感作に関する疼痛」/「中枢性疼痛症候群」は、本願において、脳、脳幹及び脊髄を含む中枢神経系（CNS）の損傷又は機能障害によって引き起こされる神経学的疾患と定義される。この症候群は、とりわけ、脳卒中、多発性硬化症、腫瘍、てんかん、脳若しくは脊髄の外傷、又はパーキンソン病によって引き起こされることがある。

40

【0035】

「侵害受容性疼痛」は、侵害受容器の活性化によって引き起こされる疼痛のタイプと定義される。それは、身体及び内臓疼痛に分けられる。「内臓疼痛」は、一般的に器官から生じる疼痛であるのに対し、「（激しい）身体疼痛」は、靭帯、腱、骨、血管、筋膜及び筋肉から生じる。

【0036】

本発明による共結晶の一実施形態において、NSAID/コキシブは、トラマドール単独又

50

はトラマドールと対応する活性剤 / コキシブとの混合物のいずれかと比べた場合に、

- ・ 該共結晶の溶解度が増加し、及び / 又は
- ・ 該共結晶の用量応答が増加し、及び / 又は
- ・ 該共結晶の効能が増加し、及び / 又は
- ・ 該共結晶の溶解性(dissolution)が増加し、及び / 又は
- ・ 該共結晶の生物学的利用能が増加し、及び / 又は
- ・ 該共結晶の安定性が増加し、及び / 又は
- ・ 該共結晶の吸湿性が減少し、及び / 又は
- ・ 該共結晶の形態多様性が減少し、及び / 又は
- ・ 該共結晶のモルホロジー (morphology) が調節される

10

ように選ばれる。

【 0 0 3 7 】

「トラマドールと対応する活性剤との混合物」とは、問題とする活性剤（前記NSAID / コキシブ）とトラマドールとの混合物であり、該混合物は化合物間に結合力（coupling forces）がない単なる物理的混合物であって、よって塩も別の共結晶も含まないものと定義される。

【 0 0 3 8 】

別の実施形態において、コキシブであるNSAIDは、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、及びシミコキシブから

20

【 0 0 3 9 】

本発明による共結晶の別の実施形態において、前記コキシブであるNSAIDは、

- セレコキシブ、
- エトリコキシブ、
- ルミラコキシブ、
- パレコキシブ、
- ロフェコキシブ、
- バルデコキシブ、又は
- シミコキシブ

から選択される。

30

【 0 0 4 0 】

本発明の別の極めて好ましい態様は、前記コキシブであるNSAIDがセレコキシブ又はその塩である本発明による共結晶に関する。

【 0 0 4 1 】

本発明の別の実施形態は、前記トラマドールが(-) - トラマドール又は(+) - トラマドール又はその塩である本発明による共結晶に関する。

【 0 0 4 2 】

本発明の別の実施形態は、前記トラマドールが(rac) - トラマドール又はその塩である本発明による共結晶に関する。

【 0 0 4 3 】

特に好ましいのは、トラマドールとセレコキシブとを含む医薬化合物、好ましくは(rac) - トラマドール・HClとセレコキシブとを含む医薬化合物である。

40

【 0 0 4 4 】

より詳しく以下で例示するとおり、トラマドール 特にラセミ体 はセレコキシブとの共結晶を形成する。通例、得られる共結晶は、共結晶を形成する各NSAIDの構造に依存する特定の化学量論比を有する。(rac) - トラマドールと共結晶形成剤であるセレコキシブとの共結晶というこの特定の場において、トラマドールとセレコキシブとの間の分子比は1:1である。

【 0 0 4 5 】

用語「塩」とは、トラマドール又は本発明による前記NSAID / コキシブの形態であって

50

、イオン形をとる、即ち、荷電しており、かつ、対イオン（カチオンもしくはアニオン）と結合しているか又は溶解しているいかなる形態をも意味すると解釈すべきものである。これはまた、トラマドール又は前記NSAID/コキシブと他の分子及びイオンとの複合体、特にイオン性相互作用によって複合した複合体と解釈すべきものでもある。これは生理学的許容塩も含む。

【 0 0 4 6 】

本発明による用語「溶媒和物」とは、前記のトラマドール又はNSAID/コキシブの形態であって、該化合物が非共有結合を介して別の分子（最も確からしくは極性溶媒）に結合し、特に水和物及びアルコール溶媒和物、例えばメタノール溶媒和物を含むいかなる形態をも意味すると解釈すべきものである。

10

【 0 0 4 7 】

本発明の別の好ましい実施形態において、本発明による共結晶は

・遊離塩基としての又は生理学的許容塩としての(rac) - トラマドールと、セレコキシブとを含む共結晶；

・遊離塩基としての又は生理学的許容塩としての(+)-トラマドールと、セレコキシブとを含む共結晶；

・遊離塩基としての又は生理学的許容塩としての(-)-トラマドールと、セレコキシブとを含む共結晶；

から選択される、あるいは好ましくは

・(rac) - トラマドール・HCl（トラマドールの塩酸塩）とセレコキシブとを含む共結晶を含む、ものである。

20

【 0 0 4 8 】

本発明による共結晶の極めて好ましい実施形態において、該共結晶は、遊離塩基としての又は生理学的許容塩としての(rac) - トラマドール及びセレコキシブ及びセレコキシブから形成され、好ましくは、(rac) - トラマドール・HClとセレコキシブから形成される。

【 0 0 4 9 】

選択されるこれらの共結晶の極めて好ましい実施形態において、(rac) - トラマドール・HClとセレコキシブとの間の分子比は1：1である。

【 0 0 5 0 】

(rac) - トラマドール・HClとセレコキシブとの間の分子比が1：1である本発明による共結晶の好ましい実施形態において、該共結晶は、ピーク[2]を7.1, 9.3, 10.2, 10.7, 13.6, 13.9, 14.1, 15.5, 16.1, 16.2, 16.8, 17.5, 18.0, 19.0, 19.5, 19.9, 20.5, 21.2, 21.3, 21.4, 21.8, 22.1, 22.6, 22.7, 23.6, 24.1, 24.4, 25.2, 26.1, 26.6, 26.8, 27.4, 27.9, 28.1, 29.1, 29.9, 30.1, 31.1, 31.3, 31.7, 32.5, 32.8, 34.4, 35.0, 35.8, 36.2 及び 37.2 [°]に有する粉末X線回折パターンを示す。

30

該2 値は銅放射線 ( $\text{Cu}_K \alpha_1$  1.54060 )を用いて得た。

【 0 0 5 1 】

(rac) - トラマドール・HClとセレコキシブとの間の分子比が1：1である本発明による共結晶の好ましい実施形態において、該共結晶は、3481.6 (m), 3133.5 (m), 2923.0 (m), 2667.7 (m), 1596.0 (m), 1472.4 (m), 1458.0 (m), 1335.1 (m), 1288.7 (m), 1271.8 (m), 1168.7 (s), 1237.3 (m), 1168.7 (s), 1122.6 (s), 1100.9 (m), 1042.2 (m), 976.8 (m), 844.6 (m), 820.1 (m), 786.5 (m) 625.9 (m)  $\text{cm}^{-1}$ に吸収バンドを有するフーリエ変換赤外パターンを示す。

40

【 0 0 5 2 】

(rac) - トラマドール・HClとセレコキシブとの間の分子比が1：1である本発明による共結晶の好ましい実施形態において、該共結晶は下記の寸法を有する斜方晶系単位格子を有する。

$$a = 11.0323(7)$$

$$b = 18.1095(12)$$

$$c = 17.3206(12)$$

50

## 【 0 0 5 3 】

(rac) - トラマドール・HClとセレコキシブとの間の分子比が1：1である本発明による共結晶の好ましい実施形態において、融点に対応する共結晶のシャープな吸熱ピークは164に立ち上がり有する。

## 【 0 0 5 4 】

本発明の別の実施形態は、

(a) NSAID 様コキシブ を溶媒中に溶解又は懸濁させる工程；場合により該溶液又は分散液を周囲温度よりも高く、かつ、該溶液又は分散液の沸点よりも低い温度に加熱する工程；

(b) 工程(a)と同時に、又は工程(a)の後に、又は工程(a)の前に、遊離塩基としての又は塩としてのトラマドールを溶媒中に溶解させる工程、

(c) (b)の溶液を(a)の溶液に添加しそれらを混合する工程；

(d) 工程(c)の混合溶液 / 分散液を周囲温度に冷却する工程；

(e) 場合により前記溶媒の一部又は全部を蒸発させる工程； 及び

(f) 生じた共結晶を濾取する ( filtering - off ) 工程

を含む本発明による上記共結晶を製造する方法に関する。

10

## 【 0 0 5 5 】

本発明の別の実施形態は、

(a) NSAID 様コキシブ を溶媒中に溶解又は懸濁させる工程；場合により該溶液又は分散液を周囲温度よりも高く、かつ、該溶液又は分散液の沸点よりも低い温度に加熱する工程；

(b) 工程(a)と同時に、又は工程(a)の後に、又は工程(a)の前に、遊離塩基としての又は塩としてのトラマドールを溶媒中に溶解させる工程であって、場合により工程(a)と合体されて、工程(a)において既に前記NSAID 様コキシブ と共にトラマドールを溶解させる工程

(c) 場合により(b)の溶液を(a)の溶液に添加しそれらを混合する工程；

(d) 場合により溶媒を(a), (b) 又は (c)の溶液に添加しそれらを混合する工程；

(e) 工程(a), (b), (c) 又は (d)の混合溶液 / 分散液を周囲温度以下に冷却する工程；

(f) 場合により前記溶媒の一部又は全部を蒸発させる工程； 及び

(g) 生じた共結晶を濾取する工程

を含む本発明による上記共結晶を製造する方法に関する。

30

## 【 0 0 5 6 】

「周囲温度」とは本明細書では20～25の温度、好ましくは20と定義される。

## 【 0 0 5 7 】

これらの方法で使用可能な溶媒には、水又は有機溶媒、好ましくはアセトン、酢酸イソブチル、アセトニトリル、酢酸エチル、2 - ブタノール、ジメチルカーボネート、クロロベンゼン、ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメチルホルムアミド、エタノール、水、ヘキサン（更にシクロヘキサン）、イソプロパノール、メチルエチルケトン（更にメチルイソブチルケトン）、メタノール、メチル t - ブチルエーテル、3 - ペンタノン、トルエン及び1, 1, 1 - トリクロロエタンから選ばれる溶媒が含まれ、最も好ましくはエタノールのようなアルコールが含まれる。ステップ ( a ) 及び ( c ) の溶媒が同じであることが好ましいが、必須ではない。

40

## 【 0 0 5 8 】

トラマドールと前記NSAID 様コキシブ との間の分子比は4：1～1：4、好ましくは3：1～1：3、より好ましくは1：1～1：2の間である。

## 【 0 0 5 9 】

工程 ( b ) におけるトラマドール溶液は3 Mと0 . 0 1 Mとの間の濃度を有するのが好ましい。

## 【 0 0 6 0 】

50

本発明による共結晶の構成要素は、長い間世界中で使用されたことのある、鎮痛特性を有する周知の薬物である。このため、本発明の別の目的は、本発明による共結晶を含む薬剤である。

【0061】

よって、本発明はまた、上記のとおりの本発明による共結晶の少なくとも1種、及び場合により1種以上の医薬的に許容される賦形剤を含む薬剤に関する。

【0062】

本発明は、治療有効量の本発明による共結晶を、生理学的に許容される媒体中に含む医薬組成物にも関する。

【0063】

同じ結晶中で2種の活性成分を会合させることは幾つかの利点を奏する。それらは結合しているので、多くの場合、単一の化学的実体として挙動し、よって、治療、調合、投与等を容易にする。これに加えて、トラマドールと前記NSAID様コキシブが両方とも活性鎮痛薬であると、これらの共結晶は、疼痛の治療に極めて有用であり、特に、APIを含まない塩におけるように薬理的に無用な対イオンの添加によって活性/重量を失うこともない。更に、上記2種の活性成分は、特に疼痛の治療においてだけでなく、あるいは種々の疾病又は症状の治療においても、互いに補足し合う。よって、本発明による共結晶は、当該技術状態を超えて極めて多くの利点を兼備しているのである。

【0064】

別の利点は、2種の活性成分を会合させて1つのユニークな化学種とすることにより、血液脳関門へのより良い浸透をも含めて、より良い薬物動態/薬力学(PKPD)が可能となり、これが疼痛の治療において役立つと考えられることである。

【0065】

一般に、トラマドールの共結晶が(例えば、疼痛等の治療のために)使用されるほとんどの実施形態において、これらの共結晶は調合されて、扱いやすい医薬処方物又は薬剤とされるであろう。従って、トラマドールの共結晶の望ましい利点は、特に遊離塩基又はトラマドール塩酸塩と比べた場合に、改良された医薬的性質及び特徴を示すであろう。このように、本発明によるトラマドールの共結晶は、望ましくは下記の特徴の少なくとも1つ、好ましくはそれ以上を示すのがよい：

- ・極めて小さい粒子サイズ、例えば300 μm又はそれ以下、を有すること；又は
- ・凝集体が本質的にないこと及び/又はない状態であり続けること；又は
- ・吸湿性が低い又は非常に高くはないこと；又は
- ・制御放出性又は即時放出性調合物を調合するのに役立つこと；又は
- ・高い化学的安定性を有すること；又は

患者に与えた場合、

- ・血液レベルで被検者間及び被検者内のばらつきを減少させること；又は
- ・良好な吸収速度(例えば、血漿レベル又はAUCにおける増加)を示すこと；又は
- ・高い最高血漿濃度(例えば $C_{max}$ )を示すこと；又は
- ・血漿中のピーク薬物濃度までの時間( $t_{max}$ )が減少していることを示すこと；又は
- ・化合物の半減期( $t_{1/2}$ )の変化を示し、いかなる方向にでも、この変化が好ましく

向くこと。

【0066】

本発明による薬剤又は医薬組成物は、ヒト及び/又は動物、好ましくは乳児、小児及び成人を含むヒト、への適用に適したいかなる形態であってもよく、そして当業者に公知の標準的手順により製造できる。本発明の薬剤は、例えば、筋肉内、腹腔内又は静脈内注射、経粘膜又は舌下適用を含め、非経口的に投与しても、あるいは錠剤、ペレット剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤、水性もしくは油状の液剤、懸濁液、乳濁液、スプレー剤としての投与、又は液状媒体を用いて再構成される乾燥粉末化形態としての投与を含め、経口的に投与してもよい。

【0067】

10

20

30

40

50

典型的には、本発明による薬剤は、本明細書で定義した共結晶の1種以上を1～60重量%、及び1種以上の補助物質（添加剤/賦形剤）を40～99重量%含む得る。

【0068】

本発明の組成物はまた、局所的に又は坐薬により投与してもよい。

【0069】

ヒト及び動物に対する毎日の用量は、それぞれの種においてそれらが基礎とする要因、例えば年齢、性、体重又は病気の程度、等により変化し得る。ヒトについての毎日の用量は、好ましくは、1日当たり1回又は数回の摂取で投与されるトラマドールが5～500ミリグラムの範囲である。

【0070】

本発明の別の態様は、本発明による上記共結晶の、糖尿病性神経障害又は変形性関節症又は線維筋痛症を含む、疼痛、好ましくは急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、痛覚過敏、異痛又は癌性疼痛を治療するための使用に関する。本発明は従って、糖尿病性神経障害又は変形性関節症又は線維筋痛症を含む、疼痛、好ましくは急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、痛覚過敏、異痛又は癌性疼痛を治療するための薬剤の製造において、本発明による上記共結晶の使用にも関する。本発明の別の態様は、本発明による上記共結晶の、糖尿病性神経障害、変形性関節症、線維筋痛症；リウマチ様関節炎、強直性脊椎炎、凍結肩又は坐骨神経痛を含む、疼痛、好ましくは急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、重度から中程度の疼痛(severe to moderate pain)、痛覚過敏、異痛又は癌性疼痛を治療するための使用に関する。本発明は従って、糖尿病性神経障害、変形性関節症、線維筋痛症；リウマチ様関節炎、強直性脊椎炎、凍結肩又は坐骨神経痛を含む、疼痛、好ましくは急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、重度から中程度の疼痛、痛覚過敏、異痛又は癌性疼痛を治療するための薬剤の製造において、本発明による上記共結晶の使用にも関する。本発明の別の態様は、糖尿病性神経障害又は変形性関節症又は線維筋痛症を含む、疼痛、好ましくは急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、痛覚過敏、異痛又は癌性疼痛の治療（で使用する）ための、本発明による上記共結晶に関する。本発明の別の態様は、糖尿病性神経障害、変形性関節症、線維筋痛症；リウマチ様関節炎、強直性脊椎炎、凍結肩又は坐骨神経痛を含む、疼痛、好ましくは急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、重度から中程度の疼痛、痛覚過敏、異痛又は癌性疼痛の治療（で使用する）ための、本発明による上記共結晶に関する。好ましくは、これらの使用は、本発明による上記の薬剤又は医薬組成物の形態で提供される。

【0071】

本発明の別の態様は、糖尿病性神経障害又は糖尿病性末梢神経障害及び変形性関節症、線維筋痛症；リウマチ様関節炎、強直性脊椎炎、凍結肩又は坐骨神経痛を含む、疼痛、すなわち好ましくは急性疼痛、慢性疼痛（急性及び慢性の疼痛）、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛（内臓及び/又は身体疼痛）、軽度及び重度から中程度の疼痛、痛覚過敏、中枢性感作に関する疼痛、異痛又は癌性疼痛の治療（で使用する）ための、本発明による上記共結晶に関する。本発明の別の態様は、本発明による上記共結晶の、糖尿病性神経障害又は糖尿病性末梢神経障害及び変形性関節症、線維筋痛症；リウマチ様関節炎、強直性脊椎炎、凍結肩又は坐骨神経痛を含む、疼痛、好ましくは急性疼痛、すなわち好ましくは急性疼痛、慢性疼痛（急性及び慢性の疼痛）、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛（内臓及び/又は身体疼痛）、軽度及び重度から中程度の疼痛、痛覚過敏、中枢性感作に関する疼痛、異痛又は癌性疼痛を治療するための使用に関する。本発明は従って、糖尿病性神経障害又は糖尿病性末梢神経障害及び変形性関節症、線維筋痛症；リウマチ様関節炎、強直性脊椎炎、凍結肩又は坐骨神経痛を含む、疼痛、すなわち好ましくは急性疼痛、慢性疼痛（急性及び慢性の疼痛）、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛（内臓及び/又は身体疼痛）、軽度及び重度から中程度の疼痛、痛覚過敏、中枢性感作に関する疼痛、異痛又は癌性疼痛を治療するための薬剤の製造において、本発明による上記共結晶の使用にも関する。好ましくは、これらの使用は、本発明による上記の薬剤又は医薬組成物の形態で提供される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 2 】

本発明による（上述の）共結晶又は（後述の）それぞれの治療方法の使用は、好ましくは、侵害受容性疼痛（身体及び内臓疼痛を含む）を含む疼痛に関する。本発明のこれらの好ましい実施形態は、また、神経障害性疼痛及び／又は中枢性感作に関する疼痛（いわゆる「中枢性疼痛症候群」）に関してもよい。

## 【 0 0 7 3 】

本発明による（上述の）共結晶又は（後述の）それぞれの治療方法の使用は、また、好ましくは急性及び慢性疼痛に関してもよい。

## 【 0 0 7 4 】

本発明による（上述の）共結晶又は（後述の）それぞれの治療方法の使用は、また、好ましくは軽度、中程度及び重度の疼痛に関してもよい。

10

## 【 0 0 7 5 】

本発明の別の目的は、治療を必要とする患者に、本発明による上記の共結晶を十分な量で与えることにより、糖尿病性神経障害又は変形性関節症又は線維筋痛症を含む、疼痛、好ましくは急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、痛覚過敏、異痛又は癌性疼痛を治療する方法である。本発明の別の目的は、必要な患者に、本発明による上記の共結晶を十分な量で与えることにより、糖尿病性神経障害又は糖尿病性末梢神経障害及び変形性関節症、線維筋痛症；リウマチ様関節炎、強直性脊椎炎、凍結肩又は坐骨神経痛を含む、疼痛、好ましくは急性疼痛、慢性疼痛（急性及び慢性の疼痛）、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛（内臓及び／又は身体疼痛）、軽度及び重度から中程度の疼痛、痛覚過敏、中枢性感作に関する疼痛、異痛又は癌性疼痛を治療する方法である。好ましくは、本発明による共結晶は、生理学的に適切な形態、例えば、上述した本発明による薬剤又は医薬組成物の形態で提供される。

20

## 【 0 0 7 6 】

本発明を、下記の図及び実施例の助けを借りて以下に例示する。これらの例示は単に例であり、本発明を限定するものではない。

## 【 0 0 7 7 】

図の簡単な説明：

## 図 1：

(rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶の粉末X線回折パターン。

30

## 図 2：

(rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶のDSC分析。

## 図 3：

(rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶のTG分析。

## 図 4：

SCXRD分析によって得られ、2分子のセレコキシブと2分子の ترامドールを示す、(rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶の単位格子の構造。

## 図 5：

犬におけるセレコキシブ単独及び両APIの組み合わせ（ ترامドールとセレコキシブの混合物）と、(rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶の生物学的利用能の比較を示す。

40

## 図 6：

後ろ足を切開した後の1回投与（一群につき8 - 10）したラットにおける、切開により誘発した機械的異痛の反転についての(rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶の効果、 ترامドールの効果、及びセレコキシブの効果の比較。全てのデータは平均 ± 標準誤差 (SEM) として表示される。

## 図 7：

ラットの足切開術後疼痛モデルにおける機械的異痛の、セレコキシブ (ED<sub>50</sub> = 3.01 mg / kg) 及び ترامドール (ED<sub>50</sub> = 5.28 mg / kg) の抗異痛相互作用を示すアイソボグラム。x軸とy軸の間の斜線は、理論的な加成性の線である。この線の中央にある点は、個

50

別の (separate)  $ED_{50}$  から計算した加成性の理論値の点である。赤：実験の点 ((rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶  $ED_{50}$ 、分子量比 1:1.27) は、理論的な  $ED_{50}$  (青) のはるか下に位置し、著しい相乗相互作用 ( $P < 0.05$ ) を示している。

図 8 :

後ろ足を切開した後の 1 回投与 (一群につき 8 - 10) したラットにおける、切開により誘発した熱痛覚過敏の反転についての (rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶の効果、 ترامドールの効果、及びセレコキシブの効果との比較。全てのデータは平均 ± 標準誤差 (SEM) として表示される。

図 9 :

カラゲニン (用量群につき  $n = 8 - 10$ ) による誘発 4.5 時間経過後に、腹腔内に与えた (rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶の効果 [各 3 本のうち右棒]、 ترامドールの効果 [各 3 本のうち中心 / 中央棒] 及びセレコキシブの効果 [各 3 本のうち左棒] であって単関節炎ラットの運動行動に及ぼす効果。運動行動は薬物投与 30 分後に CBMS 内のラットの歩行により測定。

【実施例】

【0078】

例

例 1 : (rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶

(rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶を得るための方法 :

例 1 a : (溶媒支援摩砕 (solvent - assisted grinding) による調製)

5mL のステンレス鋼ボールミル反応器に 7mm の鋼球 2 個、 (rac) - ترامドール塩酸塩 (48 mg, 0.16mmol), セレコキシブ (61mg, 0.16mmol, 1 当量) 及びメチルイソブチルケトン 1 滴を仕込んだ。該反応器を 30Hz で 45 分間揺り動かした。溶媒の痕跡を真空中で除去し、 (rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶を白色固体として得た (109 mg, 定量的収量 (quantitative yield))。

【0079】

例 1 b : (結晶化による大規模化 (large scale via crystallization))

機械的スターラー、添加漏斗 (addition funnel) 及び冷却器を備え、 ترامドール・HCl (26.54 g, 88.5 mmol) 及びセレコキシブ (33.74 g, 88.5 mmol, 1 当量) が入った 1 L の三口フラスコに 122 mL のエタノールを添加した。得られた懸濁液を加熱して還流させた (完全な溶解)。還流を続行しながらシクロヘキサン (203 mL) を徐々に該溶液に添加し (添加時間 20 分)、その後、該溶液を攪拌しながら室温まで徐々に冷却した。55 において該溶液に例 1 a で得たもの (form) を接種し、結晶化を始めた。該混合物を 0 で 2 時間冷却した。

白色固体を焼結漏斗 (sintered funnel)  $n^{\circ}$  3 で濾過し、 0 - 5 で溶媒混合物により洗った (1 体積, 60 mL, (0.6 : 1) EtOH / シクロヘキサン)。真空下、室温にて 2 日乾燥させた後、 (rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶を白色固体として得た (54.6 g, 91 % の収量)。

【0080】

共結晶の特性決定 :

例 1 に従って得た (rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶について、 $^1\text{H}$ -NMR, FTIR, 粉末 X 線回折, DSC 及び TG によって十分に特性決定を行った (図 1 ~ 3 参照)。

【0081】

(rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶の粉末 X 線回折 (PXRD) パターン : (図 1 参照) :

PXRD 分析は、Cu K 放射線をブラッグ - ブレンターノジオメトリー (Bragg - Brentano geometry) で使用するフィリップス X'Pert 回折計で行った。該系は、単次元リアルタイム複数ストリップ検出器 (monodimensional, real time multiple strip detector) を備える。測定パラメータは以下のとおりである : 2 の範囲は毎分  $8.8^{\circ}$  のスキャン速度

10

20

30

40

50

にて $3^{\circ} \sim 40^{\circ}$ であった (図1参照)。角度 $2\theta$  及び $d$ -値で表されるピークを表1に詳しく示す。

【0082】

表1：(rac)-トラマドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶の粉末X線回折によって得られ、選択されたピークの一覧表。

【0083】

【表1】

角度 $2\theta^{\circ}$	$d$ -値 (Å)	相対強度 %	角度 $2\theta^{\circ}$	$d$ -値 (Å)	相対強度 %
7.06	12.52	29	23.57	3.78	15
9.32	9.49	1	24.11	3.69	13
10.21	8.67	5	24.36	3.65	10
10.69	8.27	2	25.20	3.53	6
13.64	6.49	10	26.12	3.41	11
13.86	6.39	14	26.58	3.35	2
14.13	6.27	100	26.77	3.33	2
15.53	5.71	3	27.45	3.25	5
16.10	5.51	6	27.94	3.19	4
16.25	5.45	5	28.13	3.17	3
16.85	5.26	44	29.07	3.07	9
17.50	5.07	12	29.91	2.99	3
18.00	4.93	11	30.15	2.96	3
19.05	4.66	38	31.11	2.88	3
19.48	4.56	11	31.34	2.85	5
19.91	4.46	25	31.74	2.82	1
20.48	4.34	25	32.49	2.76	3
21.18	4.19	11	32.83	2.73	2
21.27	4.18	11	34.42	2.61	1
21.44	4.14	8	35.04	2.56	2
21.80	4.08	18	35.76	2.51	1
22.14	4.02	3	36.24	2.48	2
22.56	3.94	14	37.19	2.42	1
22.73	3.91	32			

<sup>1</sup> $2\theta$  値は銅放射線 ( $\text{Cu}_{K\alpha}$  1.54060 Å) を用いて得た。

【0084】

(rac)-トラマドール・HCl とセレコキシブとの共結晶(1:1)の<sup>1</sup>H-NMR スペクトル：

プロトン核磁気共鳴分析を、5 mmのブロードバンドプローブ (broadband probe) ATB 1H/19F/Xを備えたVarian Mercury 400 分光計にてメタノール- $d_4$  中で記録した。スペクトルは、サンプル5~10mgを重水素化溶媒0.6 mLに溶かして得た。

【0085】

<sup>1</sup>H NMR スペクトル ( $d_4$ -メタノール中、400 MHzにて) は、7.97 - 7.90 (m, 2H) ; 7.53 - 7.46 (m, 2H) ; 7.30 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H) ; 7.22 - 7.14 (m, 4H) ; 7.12 - 7.09 (m, 1H) ; 7.07 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H) ; 6.90 (s, 1H) ; 6.83 (dd,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 8.2$  Hz, 1H) ; 3.80 (s, 3H) ; 2.98 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 13.3$  Hz, 1H) ; 2.75 -

10

20

30

40

50

2.60 (m, 8H) ; 2.35 (s, 3H) ; 2.28 - 2.18 (m, 1H) ; 2.00 - 1.46 (m, 8H) ppmにピークを示す。

【 0 0 8 6 】

(rac) - トラマドール・HCl とセレコキシブとの共結晶(1 : 1)のFT - IR スペクトル :

FTIR スペクトルは、ビームスプリッター KBr 系、励起源としての 35 mW He - Ne レーザー及び DTGS KBr 検出器を備えたThermo Nicolet Nexus 870 FT - IRを用いて記録した。スペクトルは  $4 \text{ cm}^{-1}$  の解像度にて32回のスキャンで得た。

【 0 0 8 7 】

該サンプル (KBr ペレット) は、3481.6 (m), 3133.5 (m), 2923.0 (m), 2667.7 (m), 1596.0 (m), 1472.4 (m), 1458.0 (m), 1335.1 (m), 1288.7 (m), 1271.8 (m), 1168.7 (s), 1237.3 (m), 1168.7 (s), 1122.6 (s), 1100.9 (m), 1042.2 (m), 976.8 (m), 844.6 (m), 820.1 (m), 786.5 (m)  $625.9 \text{ (m) cm}^{-1}$  に吸収バンドを有するフーリエ変換赤外スペクトルを示す。

10

【 0 0 8 8 】

(rac) - トラマドール・HCl とセレコキシブとの共結晶(1 : 1)のDSC分析 (図 2 参照) :

DSC 分析は、Mettler DSC822<sup>o</sup>で記録した。1.6230 mg のサンプルを、ピンホール蓋を有する  $40 \mu\text{L}$  アルミニウムるつぼ中に秤量し、窒素下 ( $50 \text{ mL} / \text{分}$ )、 $10 \text{ } / \text{分}$  で  $30$  から  $200$  まで加熱した。

【 0 0 8 9 】

本発明の新しいタイプの結晶は、融点に対応するシャープな吸熱ピークが、DSC分析 ( $10 \text{ } / \text{分}$ ) により測定して、 $164.44$  (融解エンタルピー (fusion enthalpy) -  $93.56 \text{ J} / \text{g}$ ) に立ち上がり有することを特徴とする(図9参照)。

20

【 0 0 9 0 】

(rac) - トラマドール・HCl とセレコキシブとの共結晶(1 : 1)のTG分析 (図 3 参照) :

熱重量分析を熱重量分析器 (thermogravimetric analyzer) Mettler TGA / SDTA851<sup>o</sup>にて記録した。 $3.0560 \text{ mg}$  のサンプルをピンホール蓋を有する  $70 \mu\text{L}$  アルミナるつぼ中に秤量し、窒素下 ( $50 \text{ mL} / \text{分}$ )、 $10 \text{ } / \text{分}$  で  $30$  から  $200$  まで加熱した。

【 0 0 9 1 】

本発明による該結晶形のTG分析は、 $30$  から  $200$  の間で非有意の重量損失を示す。

【 0 0 9 2 】

(rac) - トラマドール・HCl とセレコキシブとの共結晶(1 : 1)の単結晶の単結晶XRD分析 (図 4 参照) :

結晶構造を単結晶X線回折データから決定した。用いた無色の結晶 (prism) ( $0.33 \times 0.16 \times 0.11 \text{ mm}$ ) は、等モル量の (rac) - トラマドール塩酸塩及びセレコキシブをヘプタン及びIPAに溶解させ、種結晶を入れた (seeded) 溶液の結晶化から得た。

【 0 0 9 3 】

分析は、室温にて、グラファイトで単色化された (graphite monochromated) Mo K 放射線を用いCCD 検出器を備えたBruker Smart Apex 回折計で行った。及び スキャンを用いてデータを収集した (使用したプログラム : SMART 5.6)。標準強度 (standard intensities) の有意な遅れ (decay) は観察されなかった。データ整理・低減 (ローレンツ及び分極補正 (Lorentz and polarization corrections)) 及び吸収補正 (absorption correction) を適用した (使用したプログラム : SAINT 5.0)。

40

【 0 0 9 4 】

構造は直接法で解明し、測定した全ての強度に対して  $F_o^2$  の最小二乗精密化を行った (使用したプログラム : SHELXTL - NT 6.1)。全ての非水素原子は異方性変位パラメータで精密化した。(rac) - トラマドール - セレコキシブ (1 : 1) 共結晶の結晶データ及び構造精密化を下記の表 2 に示す。

【 0 0 9 5 】

表 2 : (rac) - トラマドール・HCl - セレコキシブ (1 : 1) の共結晶のSCXRD分析の最も適切な構造データ。

50

## 【 0 0 9 6 】

## 【 表 2 】

結晶系	斜方晶系
空間群	Pna2 <sub>1</sub>
a (Å)	11.0323(7)
b (Å)	18.1095(12)
c (Å)	17.3206(12)
体積 (Å <sup>3</sup> )	3460.5(4)
Z	4
D 計算 (D calc.) (Mg/m <sup>3</sup> )	1.308
反射の数 (N. of refl.)	8336
I > 2σ (I)である反射 (Refl. with I > 2σ (I))	5240
R (I > 2σ (I))	0.0584

10

## 【 0 0 9 7 】

該結晶構造を図4に描いた(単位格子の内容の半分のみを示し、分かりやすくするため水素原子は省略した; 使用したプログラム: Mercury 2.2, C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek and P.A. Wood, J. Appl. Cryst., 41, 2008, 466-470)。

20

## 【 0 0 9 8 】

単結晶データからXRPD回折図(diffractogram)をシミュレートすると、実験によって得られ上記で示したものとほぼ同一の図が得られる。

## 【 0 0 9 9 】

例1c: (rac)-トラマドール・HCl - セレコキシブ(1:1)共結晶の生物学的利用能の決定(犬)

目的は、本発明の(rac)-トラマドール・HCl - セレコキシブ(1:1)の共結晶のAUCを決定し、該共結晶の各活性成分及び該2種の活性成分の一定の組み合わせと比較することにより、(rac)-トラマドール・HCl及びセレコキシブの犬における血漿暴露(plasma exposure)を測定することである。

30

## 【 0 1 0 0 】

(rac)-トラマドール・HCl - セレコキシブ共結晶の生物学的利用能を、(rac)-トラマドール・HClとセレコキシブとを組み合わせ及び別々に、ビーグル犬(オス3匹とメス3匹)に経口で(by oral route)投与した後に得られたものと比較した。同じ粒子サイズを有する製造物(Products)を、共結晶(主薬として)については10mg/kgの用量レベルで、比較物(comparators)については同じ用量レベルで(4.1mgトラマドール/kg, 5.9mgセレコキシブ/kg)、カプセルを用いて経口投与した。血液を犬から下記の時点で抜き取った: 投与前(predose), 15及び30分; 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8及び24時間。血漿を遠心分離で単離し、SPEにより精製し、血漿レベルをLC-MS-MSで決定した。薬物動態学的パラメータを非区画薬物動態学的分析(non-compartmental pharmacokinetic analysis)によって計算した。

40

## 【 0 1 0 1 】

その結果から、該共結晶(rac)-トラマドール・HCl - セレコキシブが投与されたときには、セレコキシブ単独及び両APIの組み合わせ(トラマドールとセレコキシブの混合物)と比較して、セレコキシブの暴露が増加することが示された(図5参照)。

## 【 0 1 0 2 】

例1d: ラットの術後疼痛モデルにおける機械的異痛及び熱痛覚過敏の効果

本研究の目的は、足切開後の術後疼痛のラットモデルにおける(rac)-トラマドール・HCl - セレコキシブ(1:1)共結晶、トラマドール及びセレコキシブの鎮痛効果と効能を評価することであった。足底切開の後、ラットは、温度(熱過敏)及び段階的なフォンフラ

50

イ (von Frey) 式フィラメント (機械的過敏) への反応閾値の減少を示す (Brennan et al., Pain 1996, 64, 493)。

【0103】

テスト化合物の効果と効能の信頼性を評価するため、2種の異なる行動試験を使用した：フォンフライ式フィラメントによる上下パラダイム (up and down paradigm) を使用する接触性異痛、及び足底テスト試験を使用する熱痛覚過敏 (Hargreaves et al., Pain 1988, 32, 77)。

【0104】

実験デザイン：

動物

オスのウィスターラット (120~160 g、ハーラン、イタリア) を、テスト前に少なくとも5日間、室温調節された部屋に収容した。食糧と水をテスト時間まで適宜与えた。

【0105】

動物投与

全てのラットに、(rac) - トラマドール・HCl セレコキシブ (1:1) の共結晶又は各薬剤を別々に、蒸留水中0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース懸濁液へ溶解させて、腹腔内に投与した。投与量は10ml/kgであった。次に、動物の抗痛覚過敏 (antihyperalgesic) 又は抗異痛 (antiallodynic) 反応を薬物投与から60分後に評価した。

【0106】

手術

オメガ化器 (Ohmeda vaporizer) 及び麻酔容器 (anaesthesia chamber) を用いて、ラットを獣医用3%イソフルランで麻酔した。外科手術の間、イソフルラン蒸気を動物の鼻に送る管で麻酔を維持した。麻酔後、ラットをうつ向けに寝かせ、右後足をアルコールで清浄した。その後、かかとの端から0.5cmの付近からつま先にかけて、足底面の皮膚を貫き筋膜に至る長さ1cmの切開を23番外科用メスで施した。従って、表面組織 (皮膚) 及び深部組織 (筋肉) の両方と神経を負傷させた。最後に、絹燃の縫合糸 (3.0) で足の皮膚を縫い合わせ、傷をポビドンで清浄した。

【0107】

ラットにおける術後疼痛の鎮痛作用評価

外科手術 (足底切開) の4時間後に薬物をテストした；製造物の投与60分後、2つの行動エンドポイント (behavioural endpoint) を診断した：熱過敏又は痛覚過敏及び機械的過敏又は異痛。

【0108】

ラットにおける術後疼痛の熱過敏 (痛覚過敏) 評価

過敏又は痛覚過敏は、個々の足の温度を選択的に上昇させるハーグリーブス (Hargreaves) 装置 (Ugo Basile plantar test) を用いて熱刺激に対する反応測定により評価した (Dirig, et al., J Neurosci Methods, 1997, 76, 183)。動物を、クリスタル製の床を備えた該装置のメタクリル樹脂製ケージ内に入れた。ケージ内の順応期間はおよそ10分であった。熱刺激は、クリスタル製の床の下を移動するランプから生じ、両足に加えられ、学習行動を避けるために2つの刺激の間に最小限1分の間隔をもたせた。ラットは、ランプからくる熱により生じる不快 (疼痛) を感じると、自由に足を引き込むことができる；次に、ランプのスイッチを切り、引き込み反応の潜伏時間を秒単位で記録する。動物の足を痛めつけるのを避けるため、ランプのスイッチを32秒後に自動的に切った。痛覚過敏は、賦形剤による対照実験動物の潜伏時間と比較して、反応に対して減少した潜伏時間と定義され、テスト化合物の鎮痛効果は、正常値に向かう潜伏時間の (部分的) 回復として観察される (Dirig, et al., J. Pharmacol Expt Therap. 1998, 285, 1031)。

【0109】

ラットにおける術後疼痛の機械的過敏 (異痛) 評価

フォンフライ式フィラメントを使用して、機械的異痛をテストした。動物を、メタクリル樹脂シリンダー内の、フィラメントを利用するための穴が開けられた金網を有する台の

10

20

30

40

50

上に置いた。シリンダー内において、30分の順応期間の後、両方の後ろ足を刺激した（負傷及び非負傷の足、コントロールとして後者を提供）、最も力の弱いフィラメント(0.4 g)から始め15 g フィラメントへ達した。疼痛に対する動物の反応は、フィラメントによって引き起こされる疼痛を伴う刺激の結果として足の引き込みにより明白に示された。足の引き込みを誘発する圧力（グラムあたりの力）の閾値を記録した。テスト化合物の鎮痛効果は、正常値に向かう閾値の（部分的な）回復として観察される。

【 0 1 1 0 】

相乗効果の分析

トラマドールとセレコキシブの相乗相互作用は、R. J. Tallarida, et al., Life Sci., 1989, 45, 947により開示されたイソボログラム分析 (isobologram analysis) によって決定した。この方法には、50%用量レベルにおいて所定の相乗的な抗痛覚過敏効果を生じさせるために必要とされる混合物の総量（すなわち、ED<sub>50</sub> またはZmix）の決定と、これに対応する単純な加成性により予想される総量(ED<sub>50</sub> add または Zadd)の決定とが含まれる。特定の固定比率においてZmix < Zaddが成立する場合、その組成物は相乗的な抗痛覚過敏効果を有する。ED<sub>50</sub>mixとED<sub>50</sub>addの値は両方とも任意変数である。ED<sub>50</sub>mixは、各化合物の特定の固定比率の用量 反応曲線から決定する；ED<sub>50</sub>addは、個々の薬剤のED<sub>50</sub>の値から算出する。そして、スチューデントの t 検定によりZmixをZaddと比較する。

10

【 0 1 1 1 】

結果：

この研究で、(rac) - トラマドール・HCl - セレコキシブ（1：1）共結晶、トラマドール及びセレコキシブの用量反応（腹腔内経路）を得た。機械的異痛及び熱過敏を行動エンドポイントとして使用した。機械的異痛を評価したとき、全ての薬物は完全な効果を誘発した。

20

【 0 1 1 2 】

(rac) - トラマドール・HCl - セレコキシブ（1：1）共結晶、トラマドール及びセレコキシブの機械的異痛効果について得られた結果をED<sub>50</sub>で表わして、表3と図6に示す。一方、セレコキシブ（ED<sub>50</sub> = 3.01 mg/kg）及びトラマドール（ED<sub>50</sub> = 5.28 mg/kg）における手術後の疼痛モデルの機械的異痛による抗異痛相互作用のアイソボログラム (isobologram) を図7に示す。図8は、ラット後ろ足切開での熱痛覚過敏誘発において(rac) - トラマドール・HCl - セレコキシブ（1：1）共結晶、トラマドール及びセレコキシブについて得られた効果の結果をED<sub>50</sub>で表す。(rac) - トラマドール・HCl - セレコキシブ（1：1）共結晶は、トラマドール及びセレコキシブよりも効き目があった。

30

【 0 1 1 3 】

表3. ラット足切開後の術後疼痛モデルにおける機械的異痛及び熱痛覚過敏についてシグモイド調整 (sigmoidal adjustment) をした後に得られた、テストした各薬物のED50 (mg/kg)。

【 0 1 1 4 】

【表3】

		ED-50		
		セレコキシブ	トラマドール	共結晶
行動エンドポイント	機械的異痛	3.03	5.41	2.04
	熱痛覚過敏	2.35*	8.3	2.26

40

\* Emax = 47.53%

【 0 1 1 5 】

図7のアイソボログラムは、ラットの足切開術後疼痛モデルにおける機械的異痛の、セレコキシブ(ED<sub>50</sub> = 3.01 mg/kg) 及びトラマドール (ED<sub>50</sub> = 5.28 mg/kg)の抗異痛相互作用を示している。x軸とy軸の間の斜線は、理論的な加成性の線である。この線の中央にある点は、個別の (separate) ED<sub>50</sub> から計算した加成性の理論値の点である。灰色

50

: 実験の点 (rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶ED<sub>50</sub>、分子量比1:1.27) は、理論的なED<sub>50</sub> (黒)のはるか下に位置し、著しい相乗相互作用 (P < 0.05) を示している。

#### 【0116】

図8に示すように、 ترامドール及び (rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶は、熱痛覚過敏に使用されたとき、似たような完全な効果を示したが、セレコキシブは、単に部分的な反応を誘発したにすぎなかった (Emax: 45%)。明らかに、(rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶は、 ترامドールより効き目があり (ED<sub>50</sub> ترامドール: 8.3 mg/kg に対して ED<sub>50</sub> (rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶: 2.26 mg/kg)、このパラメーターは明らかな相乗効果を示唆している。

10

#### 【0117】

##### 結論

腹腔内に投与された (rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶は、相乗的に作用して、足切開術後疼痛モデルにおける機械的異痛及び熱痛覚過敏の両方を抑制した。

#### 【0118】

例1e: ラットの急性単関節炎モデルにおける機械的異痛及び運動により引き起こされた疼痛への効果

20

本研究では、ラットの急性単関節炎における機械的異痛及び運動により引き起こされた疼痛への (rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶、 ترامドール及びセレコキシブの効果を評価した。コンピューターを備えた行動モニタリングシステム (CBMS) により、運動により引き起こされた疼痛を評価した。この疼痛誘発歩行適応を評価する方法を、誘発された疼痛を評価するフォンフライ (von Frey) 法と共に用いることにより、動物が感じる痛みのより良くまたより信頼性の高い全体像が得られた。

ラットのカラゲニンモデル (the rat carrageenan model) は、膝関節の注射に続いて起こる炎症に伴う疼痛を利用する (単関節炎モデル)。本研究の目的は、右膝関節にカラゲニン300 µgを注射して誘発した単関節炎ラットの疼痛緩和と挙動において、 ترامドール、セレコキシブ及び (rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶の鎮痛効果と効能を評価することであった。カラゲニン注射5時間後及び薬剤投与30分後の歩行に関する変化を評価するためにCBMSを使用した。歩行障害は、静的 (跡面積、跡長さ、跡幅)、動的 (停止、弾み)、及び協調運動 (位相分散) に分類された異なるCBMSパラメーターで観察した。CBMS歩行分析の15分後にフォンフライ式フィラメントで機械的異痛を測定した。本研究では、診療での負傷又は炎症に関連する中程度から重度の疼痛による共通の処方に起因して、(rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) 共結晶、 ترامドール及びセレコキシブの効果を評価した。

30

#### 【0119】

##### 実験デザイン

##### 動物

40

オスのウィスターラット (225 - 250 g, Charles River Laboratories) を、室温調節された部屋に収容した。食糧と水をテスト時間まで適宜与えた。

#### 【0120】

##### 動物投与

全てのラットに、(rac) - ترامドール・HCl - セレコキシブ (1:1) の共結晶又は ترامドール塩酸塩及びセレコキシブ各薬剤を別々に、蒸留水中0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース懸濁液へ溶解させて、腹腔内に投与した。投与量は2 ml/kgであった。次に、動物の薬剤反応を薬物投与から30分及び45分後に評価した (CBMS及びフォンフライそれぞれ)。

#### 【0121】

50

カラゲニン関節内注射により誘発した膝関節の単関節炎

動物を短時間のイソフルラン (IsoFlo(登録商標), Abbott - Esteve, バルセロナ, スペイン) 麻酔 (3%) において、膝蓋下靭帯を通して右膝関節腔に、カラゲニン (Sigma Chemical, St. Louis, MO) を 30 - ゲージ針を用いて経皮的に注射し (300  $\mu$ g, 40  $\mu$ l)、関節炎症を誘発した。

#### 【0122】

CBMS手段による、誘発疼痛の歩行適応評価

CBMS手段を使用して、歩くラットについて詳しい歩行分析を行った。簡潔にいうと、蛍光灯の光をガラス板に透過させた。光線は、内部で完全に反射される。何かが、例えばラットの足が、ガラス面に接するとすぐに、光は下に反射する。これにより、明るい足跡の鮮明な画像が生じる。全動作 (run) を、ガラス板の下に置かれたカメラを介して記録した。

本研究において、各足単独に関するパラメーターを分析した：

- ・ 跡面積 ( $\text{mm}^2$ で示す) : このパラメーターは、立脚期において足が接触した床の総面積を表す。
- ・ 最大接触面積 ( $\text{mm}^2$ で示す) : 最大接触面積は、立脚時、足が最も大きく床に接触した瞬間の足面積を表す。
- ・ 跡幅 (mmで示す) : これは、跡面積の幅の指標である。
- ・ 跡長さ (mmで示す) : これは、跡面積の長さの指標である。
- ・ 停止 (sで示す) : これは、ガラス板に足が接触している秒単位の期間である。
- ・ 弾み (sで示す) : これは、ガラス板に足が接触していない秒単位の期間である。
- ・ 弾み速度 (m/sで示す) : これは、足が弾む時の速度 (距離単位 / 秒) である。このパラメーターは、歩長と弾み期間から計算される。
- ・ 使用率 (%) : これは、停止を歩調周期の百分率として示す。
- ・ 停止指数 : 足がガラス板との接触を失うときの速度の指標である。
- ・ 最大接触 (秒数で示す) : 動作を開始してから、足がガラス板に最も大きな面積で接触するまでの秒数である。これは、停止中に制動フェーズから駆動フェーズに変わる時点とみなすことができる。

#### 【0123】

ラットにおける術後疼痛の機械的過敏 (異痛) 評価

フォンフライ式フィラメントを使用して、機械的異痛をテストした：動物を、メタクリル樹脂シリンダー内の、フィラメントを利用するための穴が開けられた金網を有する台の上に置いた。シリンダー内において、15分の順応期間の後、両方の後ろ足を刺激した (負傷及び非負傷の足、コントロールとして後者を提供)、最も力の弱いフィラメント (0.4 g) から始め15 gフィラメントへ達した。疼痛に対する動物の反応は、フィラメントによって引き起こされる疼痛を伴う刺激の結果として足の引き込みにより明白に示された。足の引き込みを誘発する圧力 (グラムあたりの力) の閾値を記録した。テスト化合物の鎮痛効果は、正常値に向かう閾値の (部分的な) 回復として観察される。

#### 【0124】

結果：

足関節へのカラゲニン (CAR) 注射によって引き起こされた関節炎は、ラットの歩き方を描写するためのパラメーターのいくつかに変化を生じさせ、注射された足を使いたがらなかった。CARが誘発する歩行変化は、セレコキシブ、トラマドール及び (rac) - トラマドール・HCl セレコキシブ (1:1) 共結晶により抑制された (図9)。(rac) - トラマドール・HCl セレコキシブ (1:1) 共結晶の投与は、跡面積、跡長さ、最大接触面積、停止指数及び位相分散を含む多様なCBMS関連パラメーターについて大きな有益な効果 (トラマドール及びセレコキシブの個々の投与と比較して) を生じる結果を示した。

#### 【0125】

図9は、カラゲニン (用量群につき  $n = 8 - 10$ ) による誘発4.5時間経過後に、腹腔内に与えた (rac) - トラマドール・HCl セレコキシブ (1:1) 共結晶の効果 [各3本のうち右

10

20

30

40

50

棒]、トラマドールの効果[各3本のうち中心/中央棒]、及びセレコキシブの効果[各3本のうち左棒]であって単関節炎ラットの運動行動に及ぼす効果を示す。運動行動は薬物投与30分後にCBMS内のラットの歩行により測定した。上記で説明したように、20 mg/kgの用量で該共結晶を与え、該共結晶に存在する量に相当する用量で(rac) - トラマドール・HCl又はセレコキシブを単独で与えた。

跡面積 (mm<sup>2</sup>で示す) は、立脚期において足が接触した床の総面積を表す。最大接触面積は、立脚時、足が最も大きく床に接触した瞬間の足面積を表す。跡長さは、跡面積の長さの指標である。停止は、ガラス板に足が接触している秒単位の期間である。停止指数は、足がガラス板との接触を失うときの速度の指標である。弾み速度は、足が弾む時の速度(距離単位/秒)である。このパラメーターは、歩長と弾み期間から計算される。最大接触は、動作を開始してから、足がガラス板に最も大きな面積で接触するまでの秒数である。これは、停止中に制動フェーズから駆動フェーズに変わる時点とみなすことができる。位相分散帯は、2本の異なった足の足取りのタイミング関係を用いた肢間協調運動についてのパラメーターである。全てのデータは平均±標準誤差として表示される。\* p<0.05(rac) - トラマドール・HCl セレコキシブ(1:1)共結晶、対、トラマドール; # p<0.05(rac) - トラマドール・HCl セレコキシブ(1:1)共結晶、対、セレコキシブ。

10

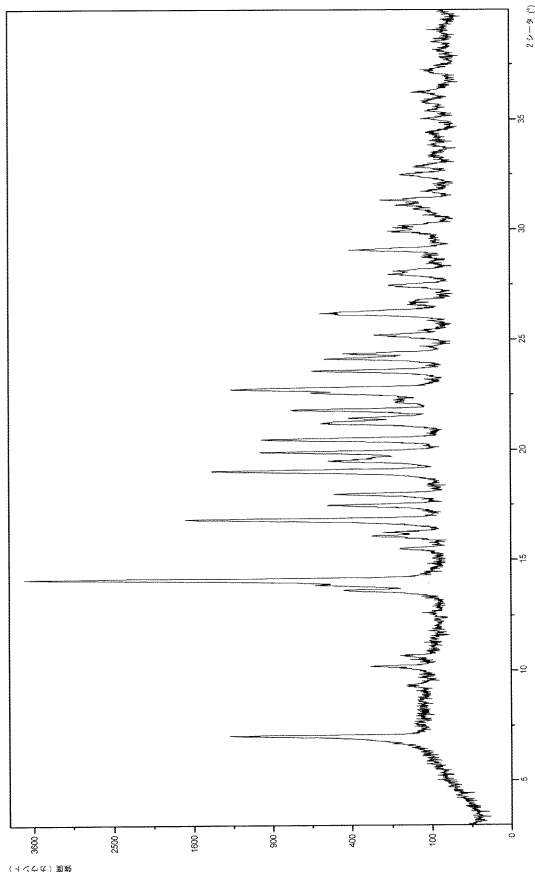
【0126】

結論

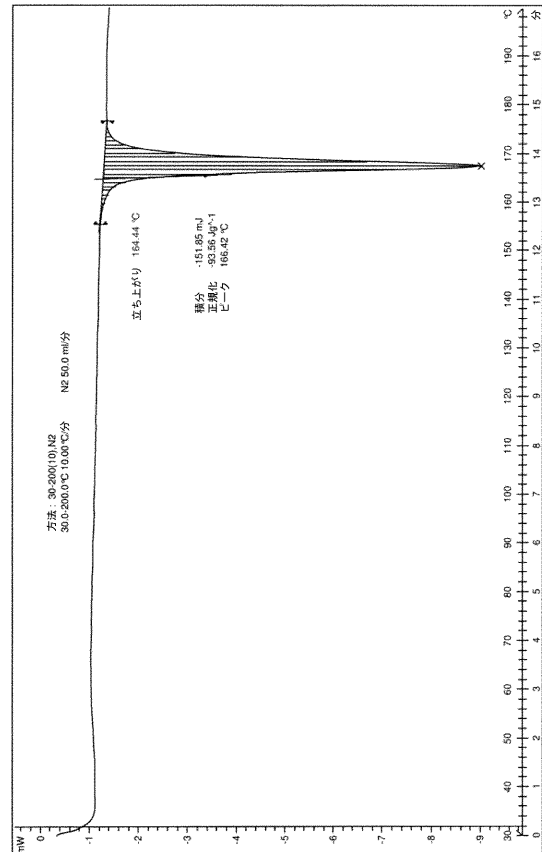
(rac) - トラマドール・HCl セレコキシブ(1:1)共結晶は、急性単関節炎疼痛のラットモデルのさまざまな誘発疼痛の歩行変化のテストにおいて、単独薬物に対し優れた利益を生じた。

20

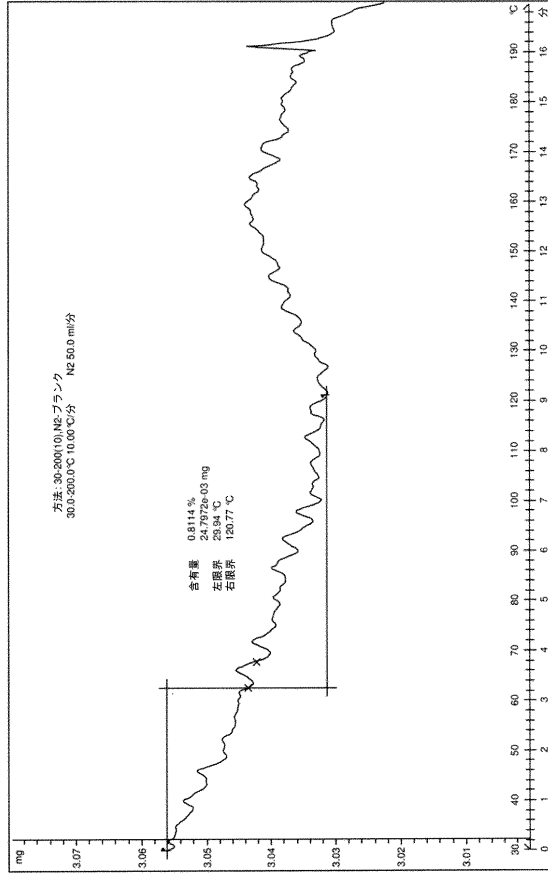
【図1】



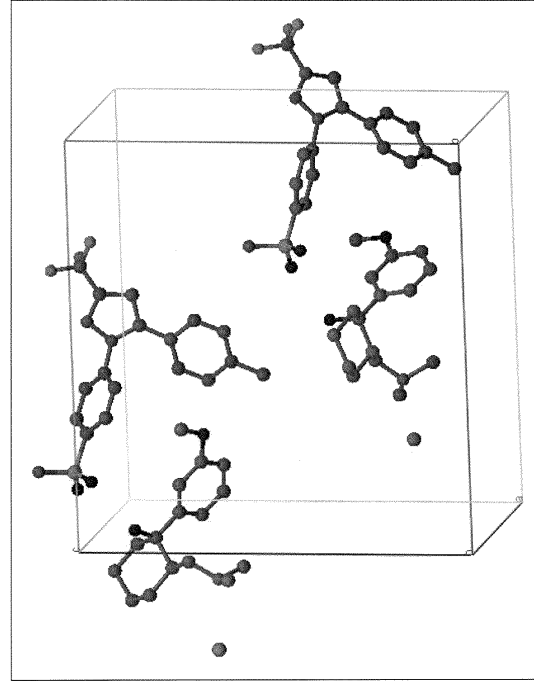
【図2】



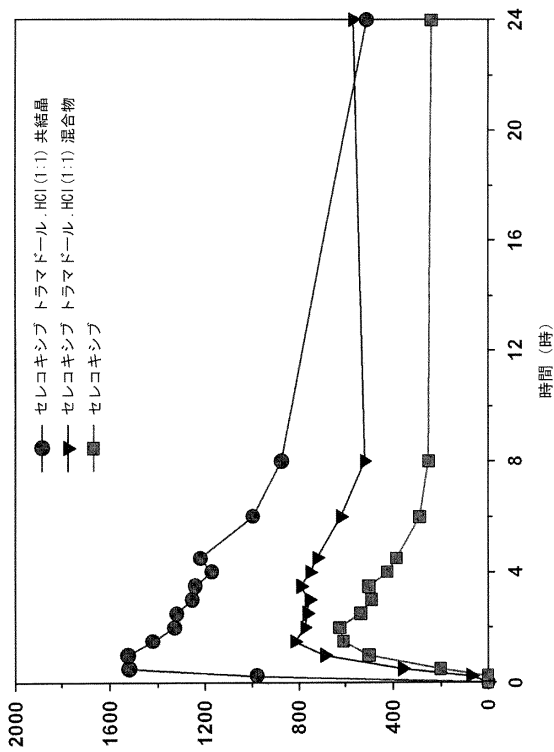
【 図 3 】



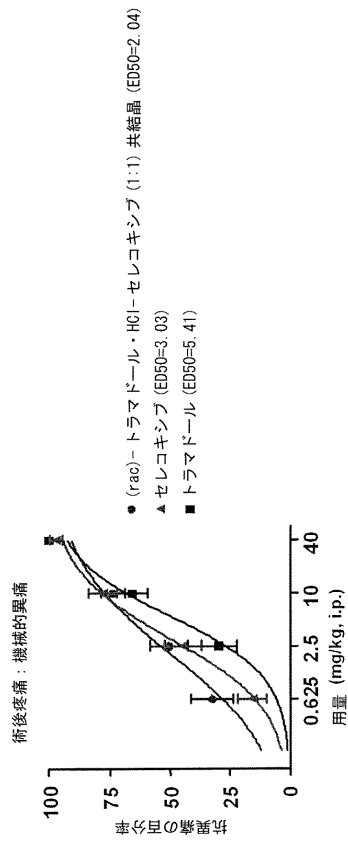
【 図 4 】



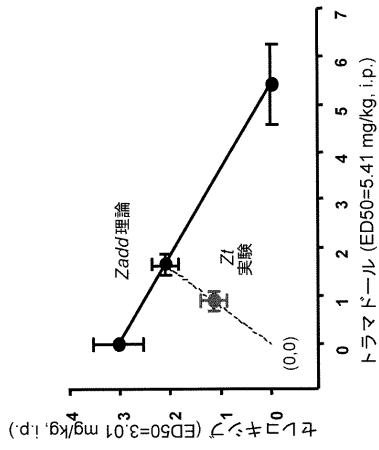
【 図 5 】



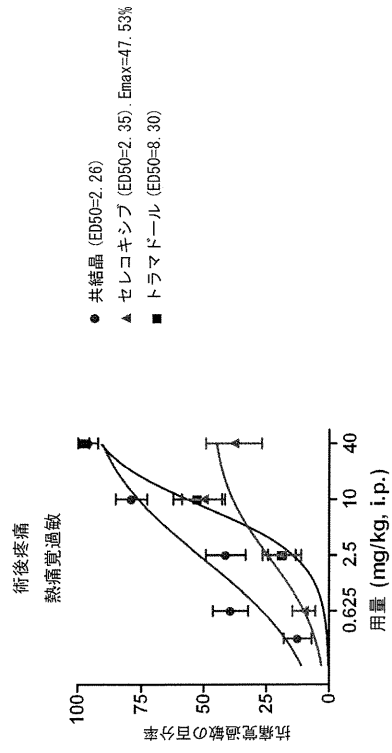
【 図 6 】



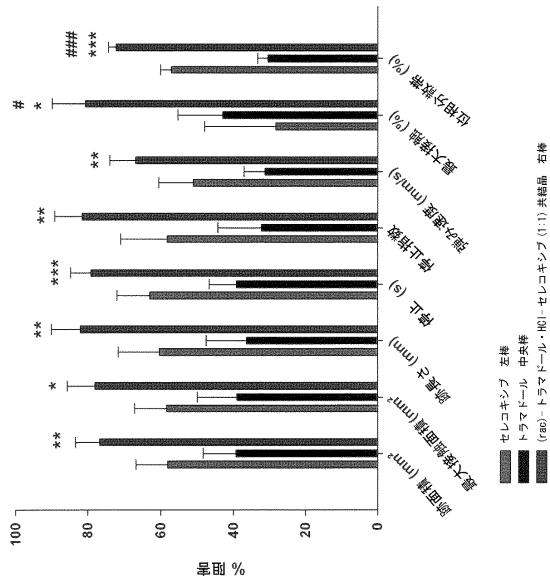
【 図 7 】



【 図 8 】



【 図 9 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/135	(2006.01)	A 6 1 K 31/135	
A 6 1 K 31/195	(2006.01)	A 6 1 K 31/195	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
C 0 7 C 213/08	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 C 213/10	(2006.01)	C 0 7 C 213/08	
C 0 7 D 401/02	(2006.01)	C 0 7 C 213/10	
C 0 7 C 229/58	(2006.01)	C 0 7 D 401/02	
C 0 7 D 261/08	(2006.01)	C 0 7 C 229/58	
C 0 7 D 307/33	(2006.01)	C 0 7 D 261/08	
C 0 7 D 233/60	(2006.01)	C 0 7 D 307/32	E
		C 0 7 D 233/60	1 0 1

(72)発明者 テソン, ニコラス

スペイン国, エ - 0 8 9 0 2 ・ ロスピタレート ・ デ ・ ロブレガット, テルセロ ・ セグンダ, オチヨ  
, セ / . ・ フスタ ・ ゴイコエチエア

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 特開平06 - 157301 (JP, A)

国際公開第2008 / 085674 (WO, A1)

Drug Discovery Today, 2008年, Vol.13, No. 9/10, 440 - 446

MOLECULAR PHARMACEUTICS, 2007年, vol.4, No.3, 386 - 400

MOLECULAR PHARMACEUTICS, 2007年, Vol.4, No.3, 301 - 309

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 2 1 7 / 7 4  
A 6 1 K 3 1 / 1 3 5  
A 6 1 K 3 1 / 1 9 5  
A 6 1 K 3 1 / 3 6 5  
A 6 1 K 3 1 / 4 1 5  
A 6 1 K 3 1 / 4 2 1  
A 6 1 K 3 1 / 4 4 4  
A 6 1 P 1 9 / 0 2  
A 6 1 P 2 1 / 0 0  
A 6 1 P 2 5 / 0 0  
A 6 1 P 2 5 / 0 2  
A 6 1 P 2 5 / 0 4  
A 6 1 P 2 9 / 0 0  
A 6 1 P 4 3 / 0 0  
C 0 7 C 2 1 3 / 0 8  
C 0 7 C 2 1 3 / 1 0

C07C 229/58

C07D 233/60

C07D 261/08

C07D 307/33

C07D 401/02

CAplus/REGISTRY(STN)