



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201206421 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100124569

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 12 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/192 (2006.01)*

A61K31/133 (2006.01)

A61K31/135 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/12 美國

61/363,344

(71)申請人：永信藥品工業股份有限公司 (中華民國) YUNG SHIN PHARM. IND. CO., LTD.
(TW)

臺中市大甲區中山路 1 段 1191 號

(72)發明人：陳佳慧 CHEN, CHIA HUI (TW)；黃毓樑 HUANG, YU LIANG (TW)；龔亮仁
KUNG, LIANG RERN (TW)；顏銘鐘 YAN, MING CHUNG (TW)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

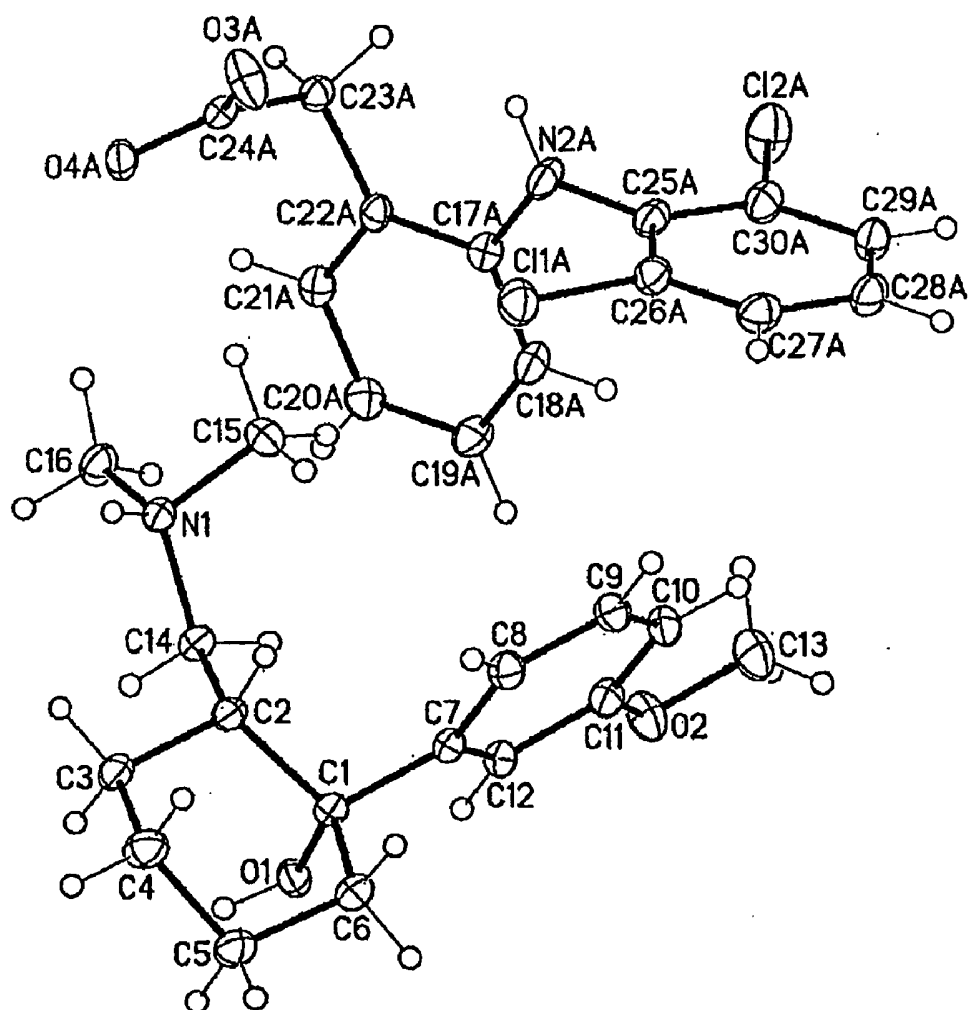
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：3 共 31 頁

(54)名稱

特馬朵 (TRAMADOL) 之二克洛芬 (DICLOFENAC) 鹽
DICLOFENAC SALT OF TRAMADOL

(57)摘要

本發明係關於比率為 1:1 之二克洛芬(diclofenac)-特馬朵(tramadol)鹽之化合物及包含該化合物之醫藥調配物。本發明亦係關於治療具有中度至中等重度疼痛之患者的方法。該方法包含：用疼痛強度量值 5-9 鑑別罹患中度至中等重度疼痛之患者，及向該患者投予有效量之二克洛芬-特馬朵鹽。該方法尤其適用於治療剖腹產後之手術後疼痛、非剖腹產手術後之手術後疼痛、癌症痛、骨關節炎痛或類風濕性關節炎痛。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201206421 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100124569

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 12 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/192 (2006.01)*

A61K31/133 (2006.01)

A61K31/135 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/12 美國

61/363,344

(71)申請人：永信藥品工業股份有限公司 (中華民國) YUNG SHIN PHARM. IND. CO., LTD.
(TW)

臺中市大甲區中山路 1 段 1191 號

(72)發明人：陳佳慧 CHEN, CHIA HUI (TW)；黃毓樑 HUANG, YU LIANG (TW)；龔亮仁
KUNG, LIANG RERN (TW)；顏銘鐘 YAN, MING CHUNG (TW)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：3 共 31 頁

(54)名稱

特馬朵 (TRAMADOL) 之二克洛芬 (DICLOFENAC) 鹽
DICLOFENAC SALT OF TRAMADOL

(57)摘要

本發明係關於比率為 1:1 之二克洛芬(diclofenac)-特馬朵(tramadol)鹽之化合物及包含該化合物之醫藥調配物。本發明亦係關於治療具有中度至中等重度疼痛之患者的方法。該方法包含：用疼痛強度量值 5-9 鑑別罹患中度至中等重度疼痛之患者，及向該患者投予有效量之二克洛芬-特馬朵鹽。該方法尤其適用於治療剖腹產後之手術後疼痛、非剖腹產手術後之手術後疼痛、癌症痛、骨關節炎痛或類風濕性關節炎痛。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本申請案係關於比率為 1:1 之二克洛芬-特馬朵鹽之化合物。本申請案亦係關於該化合物用於治療諸如手術後疼痛（例如剖腹生產術或其他手術之後）、癌症痛以及與侵蝕性骨關節炎及類風濕性關節炎相關之疼痛之中度至中等重度疼痛的用途。

【先前技術】

疼痛可基於物理病因分為三種類型：傷害感受型、神經病型及混合型。

傷害感受性疼痛通常由直接導致身體或組織損害或損傷之諸如熱及切割之有害刺激引起。基於疼痛之起始部位，傷害感受性疼痛可進一步分為兩種類型：軀體及內臟疼痛。軀體疼痛由直接與外部有害刺激接觸之骨、關節、肌肉、皮膚或結締組織產生。內臟疼痛由內部器官受壓、伸展及損傷產生。大多數人將症狀描述為鈍痛、銳痛、刺痛及悸痛。傷害感受性疼痛通常持續時間短且在損害恢復時終止。傷害感受性疼痛之實例包括手術後疼痛、扭傷、骨折、灼傷、碰傷、挫傷及發炎性疼痛（除由關節炎引起之發炎以外）。

神經病性疼痛起源於中樞或周邊神經系統中之自發性異位神經元放電。由於內在病因通常為不可逆的，因此大部分神經病性疼痛為慢性疼痛。大多數人將神經病性疼痛

描述為抽痛、灼痛、刺痛、撕裂痛、電擊感、麻木及持續性異常疼痛。神經病性疼痛之命名係基於具有病因之起始神經系統之部位，例如中樞中風後疼痛、糖尿病周邊神經病變、疱疹後（或帶狀疱疹後）神經痛、末期癌症痛、幻肢痛。

混合型疼痛之特徵為傷害感受性及神經病性疼痛共存。舉例而言，肌肉疼痛觸發中樞或周邊神經元敏化，從而導致慢性下背痛、偏頭痛及肌筋膜疼痛。

臨床疼痛強度按 0 至 10 之量值評級，其中 0 為無疼痛，1-3 為輕度疼痛，4-6 為中度疼痛，而 7-10 為重度疼痛。舉例而言，8-9 指定為中等重度疼痛。

WHO「三階段」準則（WHO「3-STEP」Guideline）提供管理疼痛之準則。「三階段」由疼痛強度及藥物之止痛活性決定。

（a）第一階段輕度疼痛：乙醯胺苯酚（Acetaminophen）、NSAID 或兩者之組合。常用 NSAID 包括阿司匹靈（aspirin）、二克洛芬、吲哚美辛（indomethacin）、舒林酸（sulindac）、酮洛芬（ketoprofen）、依託度酸（etodolac）、酮洛酸（ketorolac）。

（b）第二階段中度疼痛：NSAID+鴉片劑（opiate），包括阿司匹靈或乙醯胺苯酚與可待因（codein）、氧可酮（oxycodon）、二氫可待因（dihydrocodein）、氫可酮（hydrocodon）、特馬朵。

（c）第三階段重度疼痛：強效鴉片劑，包括嗎啡

(morphine) 、 氫化嗎啡 (hydromorphone) 、 美沙多 (methadol) 、 左啡諾 (levorphanol) 、 酚太尼 (fentanyl) 、 氧可酮。

已充分認識到乙醯胺苯酚、NSAID 及類鴉片均有其固有缺點。乙醯胺苯酚及 NSAID 常顯示上限效應 (ceiling effect) (疼痛緩解之上限) 。一旦達到該上限，則服用額外藥物亦無法使疼痛進一步緩解。另外，常規劑量之 NSAID 對心臟、肝臟、胃腸道及腎臟具有終端器官毒性。類鴉片通常引起不可耐受的不良反應，諸如便秘、呼吸抑制、身體依賴性及濫用問題。NSAID 主要提供周邊抗傷痛刺激作用而類鴉片主要提供中樞抗傷痛刺激作用。

二克洛芬 (分子量 296.15) (2-(2,6-二氯-苯胺基)-苯基-乙酸) 為具有退熱、消炎及止痛活性之 NSAID。負責其退熱、消炎及止痛活性之主要作用機制為藉由抑制 COX1 及 COX2 來抑制前列腺素 (prostaglandin) 生物合成。二克洛芬尤其因其作為抗風濕劑用於治療類風濕性關節炎而著稱。由於其在水中之溶解度相對較低，因此難以獲得二克洛芬之注射水溶液。

特馬朵 (分子量 263.4) ((1R,2R)-rel-2-[(二甲胺基)甲基]-1-(3-甲氧基苯基)環己醇) 為一類鴉片劑促效劑。特馬朵歸類為中樞神經系統藥物，通常以鹽酸鹽形式銷售 (特馬朵鹽酸鹽) 。特馬朵鹽酸鹽為中樞作用類鴉片止痛劑，用於治療中度至重度疼痛。該藥物具有廣泛應用範圍，包括治療腿不寧症候群及肌肉纖維疼痛。

【發明內容】

本發明係關於比率為 1:1 之二克洛芬-特馬朵鹽之化合物及包含該化合物之醫藥調配物。在一具體實例中，化合物呈結晶形式。

二克洛芬-特馬朵鹽 (1:1) 可藉由將二克洛芬及特馬朵在溶劑或溶劑混合物中混合、隨後移除溶劑或溶劑混合物來製備。

本發明亦係關於治療具有中度至中等重度疼痛之患者的方法。該方法包含：用疼痛強度量值 5-9 鑑別罹患中度至中等重度疼痛之患者，及向該患者投予有效量之二克洛芬-特馬朵鹽 (1:1)。該方法尤其適用於治療剖腹產後之手術後疼痛、非剖腹產手術後之手術後疼痛、癌症痛、骨關節炎痛或類風濕性關節炎痛。

【實施方式】

二克洛芬為非類固醇消炎藥 (NSAID) 並且在某些條件下充當止痛劑。其為弱酸。

特馬朵為一類稱為鴉片劑促效劑之止痛劑。其為弱鹼。

本發明提供比率為 1:1 之二克洛芬-特馬朵鹽之新穎化合物，其顯示二克洛芬酸及特馬朵之組合治療效果。二克洛芬-特馬朵鹽及特馬朵之二克洛芬鹽在本申請案中可互換使用。二克洛芬-特馬朵鹽 (分子量 559.55) 為鴉片劑促效劑之 NSAID 鹽，其特性在於其與單獨二克洛芬或單獨特馬

朵不同的獨特物理及化學性質，如藉由 DSC、TGA、HPLC 及 FTIR 分析所證明。

二克洛芬-特馬朵鹽由兩種類型之止痛劑二克洛芬及特馬朵構成。所得周邊及中樞止痛活性使特馬朵之二克洛芬鹽成為「平衡止痛劑」，其可用於更廣泛範圍之疼痛管理而使不當副作用大為減少。特馬朵之二克洛芬鹽自周邊起作用以減少傷害感受性輸入且自中樞起作用以增強天然抗傷害感受性反應。

二克洛芬-特馬朵鹽提供兩種個別藥物二克洛芬及特馬朵之組合益處。二克洛芬-特馬朵鹽之優點包括：(a) 提供較短止痛起效時間及延長之持續時間，(b) 藉由互補的作用機制提供中樞及周邊止痛作用，(c) 減少各藥物之劑量並因此使副作用降至最低，(d) 與其母藥比較改良水溶性。另外，因為 NSAID 由於上限效應僅可管理輕度至中度疼痛，所以特馬朵之二克洛芬鹽優於單獨二克洛芬，此係因為特馬朵之添加消除二克洛芬之上限效應。因此，特馬朵之二克洛芬鹽可用於治療中等重度強度之疼痛。此等改良為患者提供更多治療選擇。

二克洛芬-特馬朵鹽（比率 1:1）可為非晶形式或結晶形式。在一具體實例中，二克洛芬-特馬朵鹽之結晶形式之特性在於粉末 X 射線繞射圖在約 11.0° 、 19.0° 、 20.5° 及 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ 2\theta$ 具有 X 射線繞射峰。

特馬朵為鹼性化合物，且其能夠與強或中強、無毒有機或無機酸藉由此項技術中已知之方法形成醫藥學上可接

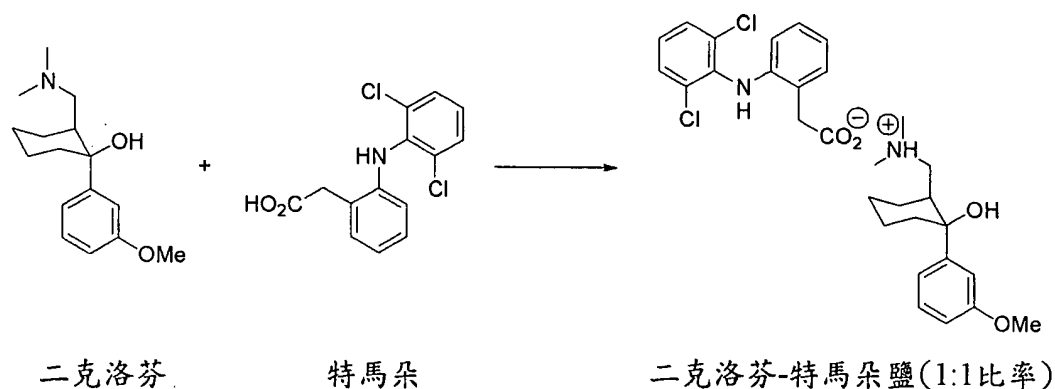
受之酸加成鹽。酸加成鹽之實例為順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、乳酸鹽、草酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽及硝酸鹽。

二克洛芬為酸性化合物，且其能夠與有機及無機鹼藉由習知方法形成可接受之鹼加成鹽。無毒鹼金屬及鹼土鹼之實例包括（但不限於）氫氧化鈣、氫氧化鈉、氫氧化鉀及氫氧化銨；且無毒有機鹼之實例包括（但不限於）三乙胺、丁胺、哌啶及三(羥甲基)-甲胺。

製備二克洛芬-特馬朵鹽之方法

二克洛芬-特馬朵鹽（1:1）可藉由將二克洛芬及特馬朵鹼在溶劑或溶劑混合物中混合、隨後移除溶劑或溶劑混合物來製備（參見下文流程 1）。較佳將約等莫耳濃度之二克洛芬酸及特馬朵鹼混合。

流程 1



在一具體實例中，方法包含：（a）將二克洛芬溶解於第一溶劑中以形成第一溶液，（b）將特馬朵溶解於第二溶劑中以形成第二溶液，（c）混合第一溶液與第二溶液以形

成混合物，及（d）自混合物中移除第一溶劑及第二溶劑以形成醫藥化合物。第一溶劑及第二溶劑選自由以下組成之群：二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮、甲苯、三氯甲烷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、二甲亞砷、氯化甲烷及乙腈。二克洛芬較佳溶解於二氯甲烷中。特馬朵較佳溶解於乙酸乙酯中。

或者，二克洛芬-特馬朵鹽（1:1）可由包含以下步驟之方法製備：（a）將二克洛芬及特馬朵溶解於溶劑或溶劑混合物中，及（b）移除溶劑或溶劑混合物以形成醫藥化合物。溶劑及溶劑混合物選自由以下組成之群：二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮、甲苯、三氯甲烷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、二甲亞砷、氯化甲烷、乙腈及其組合。

以上方法之溶劑或溶劑混合物可藉由蒸發、真空濃縮或在氮氣下乾燥來移除。

特馬朵之二克洛芬鹽可進行過濾及乾燥，且視情況可藉由將鹽再溶解於合適溶劑中隨後藉由乾燥以移除溶劑而再純化。

特馬朵之二克洛芬鹽之特性化

特馬朵之二克洛芬鹽（1:1 比率）可藉由以下分析進行特性化。結果描述於實施例 2 中。

熱分析：可使用兩種熱分析，熱解重量分析（TGA）及示差掃描熱析法（DSC）。TGA 量測溫度變化時樣品質量之變化。總熱解重量損失-溫度曲線之特徵提供醫藥化合物

之相變與重量變化的可靠指示。

DSC 檢驗醫藥化合物之物理性質隨溫度或時間之變化。在操作期間，DSC 加熱測試樣品，量測測試樣品與其周圍環境之間的熱流，並基於所量測之熱流記錄測試樣品的測試熱分析圖。DSC 提供關於醫藥化合物之起始溫度、熔融吸熱最大值及焓之資訊。

高效液相層析法（HPLC）：二克洛芬-特馬朵鹽之含量及/或純度可藉由 HPLC 方法測定。

UV 光譜法：UV 光譜法可用於進行二克洛芬-特馬朵鹽之定性分析。

紅外（IR）光譜法包括傅立葉轉換紅外光譜法（Fourier-Transformed Infrared Spectroscopy，FTIR）：二克洛芬-特馬朵鹽之官能基可藉由 IR 光譜基於其各別光透射測定。FTIR 顯微鏡允許量測單晶或晶體群的 IR 光譜。

液相層析-質譜（LC-MS）：二克洛芬-特馬朵鹽之分子量及化學結構可使用液相層析-質譜（LC-MS）方法測定。

醫藥調配物

本發明係關於包含二克洛芬-特馬朵鹽（1:1 比率）及醫藥學上可接受之載劑之醫藥調配物。醫藥學上可接受之載劑一般為常用且熟習醫藥調配技術者通常公認之載劑。

本發明之醫藥調配物尤其適於注射、局部施用及經口投予。在注射溶液中，特馬朵之二克洛芬鹽例如首先溶解於苺醇中，接著與對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯混合，隨後添加水。

適於局部投予之調配物包括適於經由皮膚穿透至需要進行治療之部位的液體或半液體製劑。液體製劑之實例包括（但不限於）局部溶液或滴劑。半液體製劑之實例包括（但不限於）擦劑、洗劑、乳膏劑、軟膏劑、糊劑、凝膠劑、乳膠劑。本發明之局部溶液或滴劑可含有水性或油性溶液或懸浮液。其可藉由將二克洛芬-特馬朵鹽溶解於殺細菌劑及/或殺真菌劑及/或任何其他適合防腐劑且視情況包括表面活性劑之適合水溶液中來製備。

適合納入溶液中之殺細菌劑及殺真菌劑之實例包括（但不限於）硝酸苯汞或乙酸苯汞（0.002%）、氯化苯甲煙銨（benzalkonium chloride）（0.01%）及乙酸氯己啶（chlorhexidine acetate）（0.01%）。適於製備油性溶液之溶劑包括甘油、稀酒精及丙二醇。可視情況添加 L-薄荷腦至局部溶液中。

洗劑及擦劑包括適合施用於皮膚者，其可含有無菌水溶液及視情況選用之殺細菌劑。其亦可包括促進皮膚之乾燥及散熱的藥劑（諸如酒精或丙酮）及/或保濕劑（諸如甘油）或油（諸如蓖麻油或花生油）。

乳膏劑、軟膏劑或糊劑為半固體調配物。其可藉由藉助於適合機構將單獨呈細粉或粉末形式或呈水性或非水性流體中之溶液或懸浮液形式的醫藥學上可接受之鹽與油脂或非油脂基質混合來製備。基質可含有烴。烴之實例包括（但不限於）硬石蠟、軟石蠟或液體石蠟、甘油、蜂蠟、金屬皂、黏膠、天然來源之油（諸如杏仁油、玉米油、花

生油、蓖麻油或橄欖油)、羊毛脂或其衍生物及/或脂肪酸(諸如硬脂酸或油酸)。調配物亦可含有表面活性劑,諸如陰離子性、陽離子性或非離子性界面活性劑。界面活性劑之實例包括(但不限於)脫水山梨糖醇酯或其聚氧乙烯衍生物(諸如聚氧乙烯脂肪酸酯)及其羧基聚亞甲基衍生物(諸如卡波莫(carbopol))。亦可包括懸浮劑,諸如天然膠;纖維素衍生物無機材料,諸如矽酸鹽型矽石;及其他成分,諸如羊毛脂。對於軟膏劑,亦可使用聚乙二醇 540、聚乙二醇 3350 及丙二醇與醫藥化合物混合。

本發明之凝膠劑或乳膠劑調配物包括任何常用於醫藥凝膠劑調配物中之成凝膠劑。成凝膠劑之實例為纖維素衍生物,諸如甲基纖維素、羥乙基纖維素及羧甲基纖維素;乙烯聚合物,諸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮;及羧基聚亞甲基衍生物,諸如卡波莫。可用於本發明之其他膠凝劑為果膠、樹膠(諸如阿拉伯膠及黃蓍膠、海藻酸鹽、角叉菜膠、瓊脂及明膠)。較佳膠凝劑為卡波莫。此外,凝膠劑或乳膠劑調配物可含有助劑,諸如防腐劑、抗氧化劑、穩定劑、著色劑及香料。

二克洛芬-特馬朵鹽之醫藥用途

基於已知止痛相關作用機制及已報導之臨床應用前景,本發明之特馬朵之二克洛芬鹽適用於管理中度至中等重度強度之疼痛(量值 5-9),較佳用於管理中度重度強度之疼痛(量值 8-9)。特馬朵之二克洛芬鹽尤其適用於管理手術後疼痛、癌症痛、侵蝕性骨關節炎及類風濕性關節炎。

本發明亦關於治療具有中度至中等重度疼痛之患者的方法。方法包含：用疼痛強度量值 5-9 鑑別罹患中度至中等重度疼痛之患者，及向該患者投予有效量之二克洛芬-特馬朵鹽。如本文中所用之「有效量」係指有效降低或緩解患者之疼痛之量。

本發明之方法尤其適用於治療疼痛強度為 8-9 之中等重度疼痛。該方法亦尤其適用於治療剖腹產後之手術後疼痛、其他手術後之手術後疼痛、重度癌症痛、骨關節炎痛或類風濕性關節炎痛。在以上治療中，二克洛芬-特馬朵鹽之有效量一般為約 50 毫克/劑-200 毫克/劑，或 65 毫克/劑-175 毫克/劑，或 100 毫克/劑-150 毫克/劑。較佳劑量為約 125 毫克/劑-135 毫克/劑，例如約 131 毫克/劑(相當於 75 mg 二克洛芬鈉及 70 mg 特馬朵鹽酸鹽)。如本文中所用之「約」係指所引述值之 $\pm 10\%$ 。

手術後疼痛

手術後疼痛由軀體疼痛及內臟疼痛引起。軀體疼痛由損傷部位（切割）之直接有害衝擊產生。損傷部位之傳入纖維的敏化驅動中樞敏化。內臟疼痛由內部器官受壓、伸展或發炎產生。特馬朵之二克洛芬鹽有益於疼痛由發炎（COX1/COX2）及內臟疼痛引起之患者。其亦藉由調節 μ 受體以及血清素及去甲腎上腺素之含量來增強來自中樞之抗傷害感受性反應。

出於以下原因，特馬朵之二克洛芬鹽在管理剖腹產後之手術後疼痛方面尤其有效：

(a) 由子宮收縮引起之內臟疼痛為剖腹生產術後之疼痛的主要組分。二克洛芬在緩解內臟疼痛方面高度有效。

(b) 組織損傷及子宮收縮中均涉及前列腺素。利用二克洛芬抑制 PGE₂ 提供優於單獨乙醯胺苯酚的消炎及止痛作用。

(c) 二克洛芬不誘發宮縮無力 (uterine atony)，宮縮無力為產後出血之主要原因。因此二克洛芬在控制剖腹產疼痛方面比其他 NSAID 安全。

(d) 特馬朵之二克洛芬鹽引起剖腹產疼痛緩解之作用機制包括抑制 COX1 及 COX2、鈉電流、血清素及去甲腎上腺素再吸收以及活化 g 受體。

超過一半的手術後疼痛患者在現有治療下仍經受不充分的疼痛緩解。特馬朵之二克洛芬鹽適用於其他類型手術之後的疼痛控制，諸如冠狀動脈繞道移植 (CABG)、腰椎間盤手術、整形外科手術及扁桃腺切除術。

手術後疼痛主要為急性及重度疼痛。手術後疼痛之管理通常開始於手術後 1 小時並且再持續 48 至 72 小時。因為大多數患者在重大手術後住院治療，所以認為非經腸投予止痛劑容易且便利。對於在經口投藥後因在胃腸道及肝臟中顯著代謝而經受首次通過效應之特馬朵之二克洛芬鹽而言，非經腸投藥可在增加藥物暴露時間及縮短起效時間方面提供額外益處。另外，藥物吸收在手術後之前 24 小時內可能易變。手術後疼痛之較佳投藥途徑為肌肉內 (IM) 注射。

癌症痛

癌症痛為由腫瘤、化學療法、放射療法或手術之作用引起之組織損傷的結果。癌症痛可發生於癌症的任何階段。疼痛強度範圍為中度至重度疼痛。末期癌症患者通常經歷不可耐受的重度疼痛，其中通常使用強效類鴉片，如嗎啡。

前列腺素誘發之發炎及疼痛感受器敏化促成癌症過程中之程度變化及傷痛刺激加重。癌症痛視癌症過程可為傷害感受性、神經病性或兩者。特馬朵之二克洛芬鹽有益於疼痛係由重度發炎（前列腺素）及鈉通道異常興奮引起之癌症患者。其亦藉由調節 μ 受體以及血清素及去甲腎上腺素之含量增強來自中樞之抗傷害感受性反應。

出於以下原因，特馬朵之二克洛芬鹽適用於管理癌症痛：

（a）癌症疼痛主要兼具發炎性及神經病性。同時提供消炎及神經阻斷活性之特馬朵之二克洛芬鹽在管理中等重度強度癌症痛方面有效。

（b）特馬朵之二克洛芬鹽可用於末期癌症患者以減少疼痛緩解中嗎啡的使用。

具有重度疼痛之末期癌症患者可為伴有偶發的中度至重度強度突發性疼痛之急性及慢性患者。為管理急性及突發性疼痛，藉由 IM 或 IV 進行非經腸投藥提供快速且有效的疼痛緩解。為管理慢性疼痛，經口或局部投予特馬朵之二克洛芬鹽較佳。當一些癌症患者遭受吞咽問題時，舌下

錠劑或經口崩解錠劑（ODT）為經口投藥的良好選擇。

骨關節炎及類風濕性關節炎

骨關節炎（OA）為由於軟骨中蛋白多醣減少導致關節彈性降低造成的退化性病變。原發性骨關節炎具有兩種亞型；由軟骨中之蛋白多醣減少引起之結節性骨關節炎；以及除軟骨中蛋白多醣減少外，周圍關節囊中亦存在發炎之侵蝕性骨關節炎。與骨關節炎相關之疼痛由發炎以及當發炎導致周邊神經損傷或功能障礙時可能引發的周邊神經病變引起。

類風濕性關節炎（RA）為慢性發炎性病變。在受影響之組織中已發現前列腺素增加。自體免疫亦在類風濕性關節炎之進程中起作用。與類風濕性關節炎相關之疼痛主要由重度發炎引起。

特馬朵之二克洛芬鹽適用於治療類風濕性關節炎痛及骨關節炎痛，尤其侵蝕性骨關節炎痛，因為由發炎引起之疼痛對消炎藥具有較佳反應。

與侵蝕性骨關節炎及類風濕性關節炎相關之疼痛通常為具有中度至重度強度之慢性疼痛。經口（例如控制釋放錠劑）或局部（例如局部凝膠劑）投予特馬朵之二克洛芬鹽為便利且成本有效的治療。

本發明藉由以下實施例進一步說明，該等實施例不應理解為將本發明之範疇限於其中描述之特定程序。

實施例

實施例 1. 獲得特馬朵-二克洛芬（1:1）共晶體之方法

將特馬朵自由鹼 (22 g, 83.5 mmol) 於 50 mL 二氯甲烷中之溶液添加至經攪拌之二克洛芬自由酸 (24.7 g, 83.4 mmol) 於 50 mL 乙酸乙酯中之溶液中。加熱混合物直至溶解並在真空下蒸發溶劑，產生白色非晶形固體。將非晶形固體溶解於 350 mL 乙腈中，並在攪拌下加熱至 75°C 維持 1 小時。澄清溶液冷卻至室溫，產生白色沈澱。濾出所獲得之沈澱且利用烘箱乾燥，得到呈結晶白色固體狀之比率為 1:1 的特馬朵之二克洛芬鹽 (43.6 g, 93.2% 產率)。

特馬朵之二克洛芬鹽之此結晶形式的特性在於粉末 XRD 圖具有選自以下之 X 射線粉末繞射峰：約 11.0°、19.0°、20.5° 及 $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 。在此特馬朵之二克洛芬鹽及特馬朵自由鹼之 NMR 研究中，特馬朵之三級胺之兩個甲基之峰的較大位移 (約 0.2 ppm) 證明特馬朵之三級胺在特馬朵之二克洛芬鹽中經質子化。

實施例 2. 鑑別特馬朵之二克洛芬鹽 (1:1)

實施例 1 之特馬朵之二克洛芬鹽 (1:1 比率) 藉由以下分析進行鑑別。

NMR

實施例 1 之樣品的質子核磁共振 (NMR) 分析在 Bruker Avance II 400 超屏蔽 NMR 光譜儀中在氘化三氯甲烷 (CDCl_3) 中記錄。

特馬朵之二克洛芬鹽： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (br, 1H, 經質子化三級胺之質子), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 6.0, 1.6$ Hz, 1H),

7.09 (br, 1H), 7.03 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H) 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.72 (dd, $J = 13.2, 8.0$ Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.25 (dd, $J = 13.2, 2.0$ 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}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 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。

示差掃描熱析法 (DSC) 譜

圖 1 顯示由實施例 1 獲得之特馬朵之二克洛芬鹽之示差掃描熱析法 (DSC) 譜的熱分析圖。DSC 以 $10^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ 之加熱速率操作。在譜圖中存在兩個吸熱帶。第一吸熱帶之起始溫度為 152.46°C 且熔融吸熱最大值位於 154.75°C 。第二吸熱帶之起始溫度為 190.47°C 且熔融吸熱最大值位於 222.81°C 。

熱解重量分析 (TGA) 譜

圖 2 顯示在由實施例 1 獲得之特馬朵之二克洛芬鹽之熱解重量分析 (TGA) 譜中重量損失-溫度曲線的特徵。TGA 以 $10^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ 之加熱速率操作。曲線中顯示在 153.36°C 、 183.88°C 、 205.24°C 、 218.97°C 、 275.43°C 及 359.35°C 下鹽之殘留重量%。在 275.43°C 下，殘留重量%為 6.47%。

FTIR 譜

實施例 1 之特馬朵-二克洛芬 (1:1) 之共晶體的 FTIR 譜 (ATR) 使用 PerKin Elmer Spectrum 100 記錄。FTIR 譜顯示在 3346、3078、2945、2845、2362、1604、1587、1500、1373、1177、1152、1101、1046、1011、985、960、927、891、836、775、755、717、704 及 646 cm^{-1} 處具有吸收帶 ν_{max} 。峰顯示特馬朵及二克洛芬之特殊官能基。

單晶 X 射線繞射

實施例 1 之特馬朵-二克洛芬 (1:1) 之晶體結構根據單晶 X 射線繞射資料 (SCXRD) 確定。由實施例 1 獲得之樣品的晶體結構測定使用 Bruker-SMART APEX 繞射儀進行。圖 3 顯示由實施例 1 獲得之特馬朵之二克洛芬鹽之單晶的單晶 X 射線繞射資料分析。所有非氫原子均經修正，包括各向異性位移參數。特馬朵-二克洛芬 (1:1) 之共晶體的晶體資料及結構修正提供於表 1 中。

表 1

晶系	單斜
空間群	P-1
A (Å)	7.7589(4)
B (Å)	10.3773(5)
C (Å)	17.5868(9)
α	100.9540(10)
β	93.1720(10)
γ	93.8130(10)
Z	2
體積 (Å ³)	1383.81(12)

粉末 X 射線繞射分析

由實施例 1 獲得之樣品之粉末 X 射線繞射 (PXRD) 分析使用 SHIMADZU XRD-6000 繞射儀進行。量測參數如下：
 2θ 之範圍為每分鐘 2° 之掃描速率下自 10° 至 40° 。峰值 (表示為角 2θ) 及 d 值詳述於表 2 中：

表 2.

角 $2\theta^1$	d 值 (Å)	相對強度%	角 $2\theta^1$	d 值 (Å)	相對強度%
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
20.50	4.33	100	38.09	2.36	5
20.83	4.26	54	39.43	2.28	4

主要 X 射線粉末繞射峰位於約 11.0° 、 19.0° 、 20.5° 及 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處。

HPLC 分析

HPLC 分析使用含有乙腈、甲醇及乙酸之移動相利用梯度比率物質以 1 毫升/分鐘之流速進行。在 280 nm 之波長下偵測化合物。

在起始混合物中特馬朵自由鹼 (26.34 g) 及二克洛芬自由酸 (29.615 g) 之重量百分比分別為 47% 及 53%。特馬朵之二克洛芬鹽之 HPLC 分析顯示特馬朵部分與二克洛芬部分之莫耳比為 43.1 比 44.2，表明特馬朵之二克洛芬鹽具有 1:1 之特馬朵與二克洛芬比率。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示由實施例 1 獲得之特馬朵之二克洛芬鹽之示差掃描熱析法 (DSC) 譜的熱分析圖。

圖 2 顯示由實施例 1 獲得之特馬朵之二克洛芬鹽之熱解重量分析 (TGA) 譜中重量損失-溫度曲線的特徵。

圖 3 顯示由實施例 1 獲得之特馬朵之二克洛芬鹽之單晶的單晶 X 射線繞射資料分析。

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100124569

※申請日：100.7.12

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

特馬朵 (TRAMADOL) 之二克洛芬 (DICLOFENAC) 鹽

DICLOFENAC SALT OF TRAMADOL

A61k 31/192 (2006.01)
A61k 31/133 (2006.01)
A61k 31/135 (2006.01)

A61p 29/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於比率為 1:1 之二克洛芬 (diclofenac) - 特馬朵 (tramadol) 鹽之化合物及包含該化合物之醫藥調配物。本發明亦係關於治療具有中度至中等重度疼痛之患者的方法。該方法包含：用疼痛強度量值 5-9 鑑別罹患中度至中等重度疼痛之患者，及向該患者投予有效量之二克洛芬-特馬朵鹽。該方法尤其適用於治療剖腹產後之手術後疼痛、非剖腹產手術後之手術後疼痛、癌症痛、骨關節炎痛或類風濕性關節炎痛。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a compound of diclofenac-tramadol salt in 1:1 ratio and a pharmaceutical formulation comprising such compound. The present invention also relates to a method for treating a patient with moderate to moderately severe pain. The method comprises: identifying a patient suffering from moderate to moderately severe pain with pain intensity scale of 5-9, and administering to said patient the diclofenac-tramadol salt, in an effective amount. The method is particularly useful in treating postoperative pain after Cesarean, postoperative pain after non-Cesarean surgeries, cancer pain, osteoarthritis pain, or rheumatoid arthritis pain.

七、申請專利範圍：

1.一種化合物，其為比率為 1:1 之二克洛芬(diclofenac)-特馬朵(tramadol)鹽。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其呈結晶形式。

3.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其特徵在於粉末 X 射線繞射圖在約 11.0° 、 19.0° 、 20.5° 及 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ 2\theta$ 具有 X 射線繞射峰。

4.一種製備如申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，其包含：

將二克洛芬自由酸溶解於第一溶劑中以形成第一溶液，

將特馬朵溶解於第二溶劑中以形成第二溶液，

混合該第一溶液與該第二溶液以形成混合物，及

自該混合物中移除該第一溶劑及該第二溶劑以形成該醫藥化合物。

5.如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該等溶劑藉由自然蒸發、真空濃縮或在氮氣下乾燥來移除。

6.如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該第一溶劑及該第二溶劑係選自由以下組成之群：二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮、甲苯、三氯甲烷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、二甲亞碸、氯化甲烷及乙腈。

7.一種製備如申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，其包含：

將二克洛芬自由酸及特馬朵溶解於溶劑或溶劑混合物

中，及

移除該溶劑或該溶劑混合物以形成該化合物。

8.如申請專利範圍第4項之方法，其中該溶劑或該溶劑混合物藉由自然蒸發、真空濃縮或在氮氣下乾燥來移除。

9.如申請專利範圍第7項之方法，其中該溶劑或該溶劑混合物係選自由以下組成之群：二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮、甲苯、三氯甲烷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、二甲亞砷、氯化甲烷、乙腈及其組合。

10.一種醫藥調配物，其包含如申請專利範圍第1項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

11.如申請專利範圍第10項之醫藥調配物，其用於治療具有中度至中等重度疼痛之疼痛強度量值5-9之患者。

12.如申請專利範圍第11項之醫藥調配物，其中該疼痛為疼痛強度量值為8-9的中等重度疼痛。

13.如申請專利範圍第11項之醫藥調配物，其中該疼痛為剖腹產後之手術後疼痛、非剖腹產手術後之手術後疼痛、癌症痛、骨關節炎痛或類風濕性關節炎痛。

14.如申請專利範圍第13項之醫藥調配物，其中該疼痛為剖腹產後或非剖腹產手術後之手術後疼痛，且該醫藥調配物藉由肌肉內注射進行投予。

15.如申請專利範圍第13項之醫藥調配物，其中該疼痛為癌症痛，且該醫藥調配物藉由經口投藥進行投予。

16.如申請專利範圍第13項之醫藥調配物，其中該疼痛為骨關節炎痛或類風濕性關節炎痛，且該醫藥調配物藉由

經口投藥或局部投藥進行投予。

17.一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製備治療具有中度至中等重度疼痛之疼痛強度量值 5-9 之患者之藥劑。

18.如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該疼痛為疼痛強度量值為 8-9 的中等重度疼痛。

19.如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該疼痛為剖腹產後之手術後疼痛、非剖腹產手術後之手術後疼痛、癌症痛、骨關節炎痛或類風濕性關節炎痛。

20.如申請專利範圍第 19 項之用途，其中該疼痛為剖腹產後或非剖腹產手術後之手術後疼痛，且該藥劑藉由肌肉內注射進行投予。

21.如申請專利範圍第 19 項之用途，其中該疼痛為癌症痛，且該藥劑藉由經口投藥進行投予。

22.如申請專利範圍第 19 項之用途，其中該疼痛為骨關節炎痛或類風濕性關節炎痛，且該藥劑藉由經口投藥或局部投藥進行投予。

八、圖式：

(如次頁)

經口投藥或局部投藥進行投予。

17.一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製備治療具有中度至中等重度疼痛之疼痛強度量值 5-9 之患者之藥劑。

18.如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該疼痛為疼痛強度量值為 8-9 的中等重度疼痛。

19.如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該疼痛為剖腹產後之手術後疼痛、非剖腹產手術後之手術後疼痛、癌症痛、骨關節炎痛或類風濕性關節炎痛。

20.如申請專利範圍第 19 項之用途，其中該疼痛為剖腹產後或非剖腹產手術後之手術後疼痛，且該藥劑藉由肌肉內注射進行投予。

21.如申請專利範圍第 19 項之用途，其中該疼痛為癌症痛，且該藥劑藉由經口投藥進行投予。

22.如申請專利範圍第 19 項之用途，其中該疼痛為骨關節炎痛或類風濕性關節炎痛，且該藥劑藉由經口投藥或局部投藥進行投予。

八、圖式：

(如次頁)

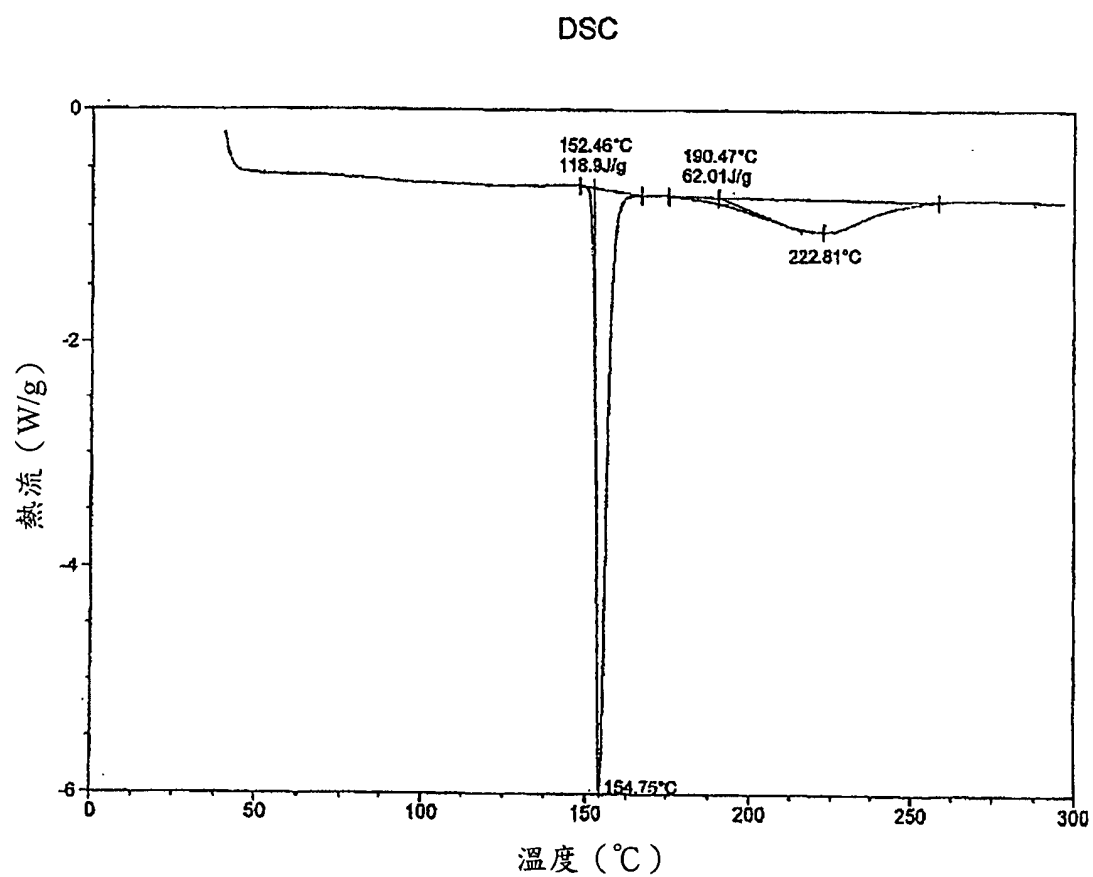


圖1

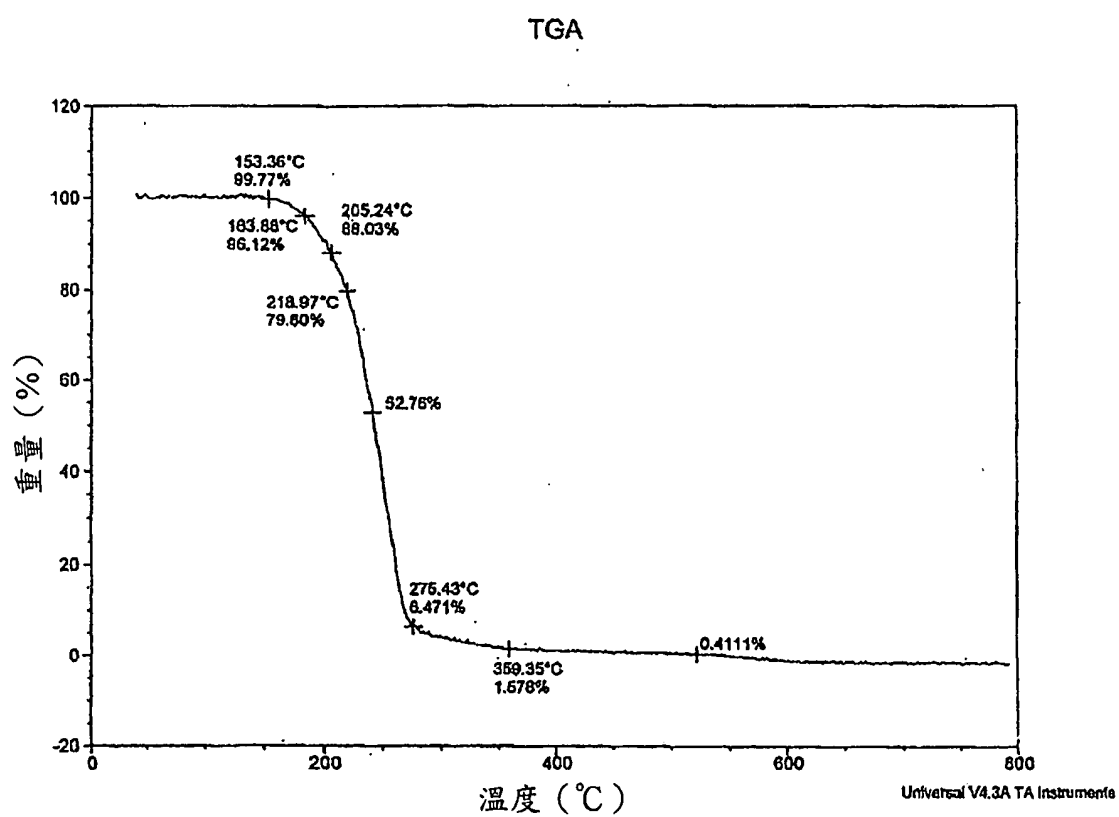


圖2

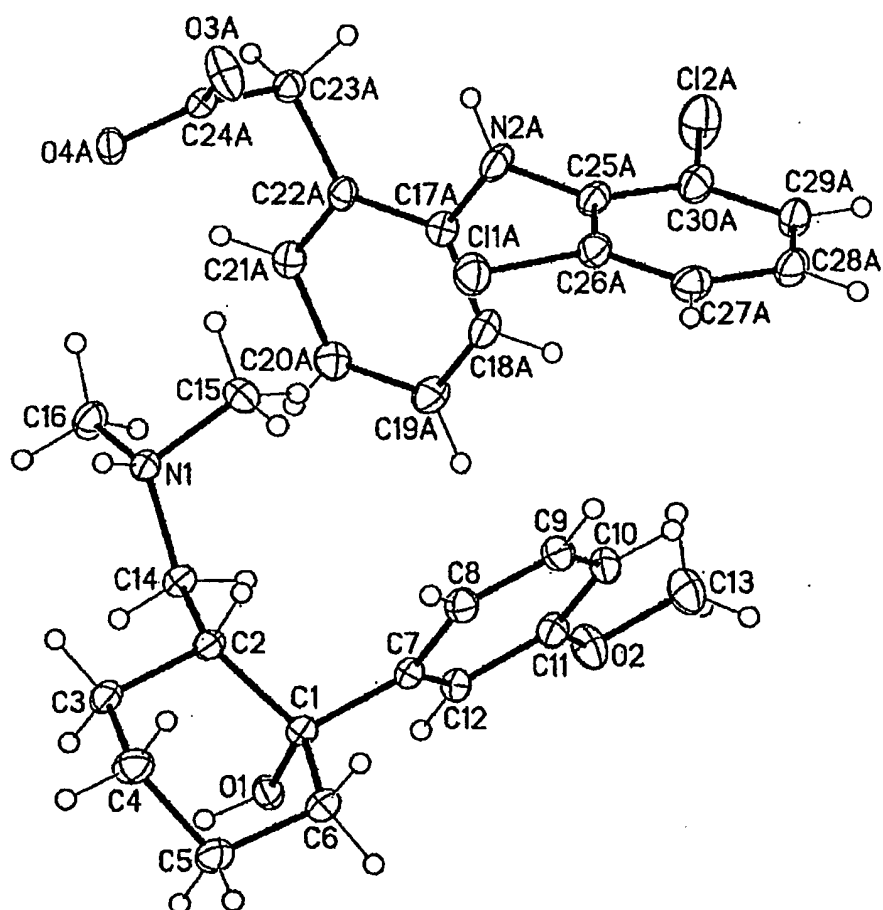


圖 3

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖 3。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無