



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I424850 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：098117879

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl. : A61K31/704 (2006.01)

A61K31/192 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/01/22 世界智慧財產權組織 PCT/IN2009/000071

(71)申請人：賽諾菲公司(法國) SANOFI (FR)

法國

(72)發明人：阿 桑希哈納斯 A, SUSEENDHARNATH (IN)；庫拉 普拉溫 KHULLAR, PRAVEEN (IN)；派特爾 斯雷區海 PATEL, SHIRISHBHAI (IN)；雷佐 克里斯納 RAJU, KRISHNA (IN)；雷迪 溫卡 REDDY, VANGA (IN)；斯特 曼辛 SHINGTE, MANSING (IN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 1992333A1

ANACARDIO ROBERTO ET AL. Physicochemical compatibility between thiocolchicoside injections (Miotens(R)) and pharmaceutical products frequently used for combined therapy. FARMACO , November 2002, vol. 57, no. 11, pages 925-930

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

包含非類固醇類抗發炎藥物及秋水仙鹼貳(C O L C H I C O S I D E) 衍生物之活性成分之新組合

NEW COMBINATION OF ACTIVE INGREDIENTS CONTAINING A NON STEROIDAL ANTI INFLAMMATORY DRUG AND A COLCHICOSIDE DERIVATIVE

(57)摘要

一種包含非類固醇類抗發炎藥物及秋水仙鹼貳衍生物之組合之醫藥組合物，該等活性成分係以游離態或以鹽形式存在。

Pharmaceutical composition containing a combination of a non steroidal anti inflammatory drug and a colchicoside derivative, the active ingredients being present in the free state or in the form of a salt.

公 告 本**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：98117879

※申請日：98.5.27

※IPC 分類：A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

包含非類固醇類抗發炎藥物及秋水仙鹼甙(COLCHICOSIDE)衍生物之
活性成分之新組合

NEW COMBINATION OF ACTIVE INGREDIENTS CONTAINING A
NON STEROIDAL ANTI INFLAMMATORY DRUG AND A
COLCHICOSIDE DERIVATIVE

二、中文發明摘要：

一種包含非類固醇類抗發炎藥物及秋水仙鹼甙衍生物之
組合之醫藥組合物，該等活性成分係以游離態或以鹽形式
存在。

三、英文發明摘要：

Pharmaceutical composition containing a combination of a non steroidal
anti inflammatory drug and a colchicoside derivative, the active ingredients
being present in the free state or in the form of a salt.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

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)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明之主題係一種非類固醇類抗發炎藥物及秋水仙鹼甙衍生物之新組合；包含其之醫藥組合物，用於改善及/或治療肌肉骨骼及關節疾病，例如僵直性脊椎炎、下背痛、骨關節炎、與風濕性關節炎、及關節周圍疾病(例如黏液囊炎與腱炎)、及疼痛性肌肉痙攣；及其製造方法。

【先前技術】

在此等疾病中，下背痛(LBP)為非常常見的疼痛性肌肉骨骼疾病，其幾乎在人一生的某些時間影響每個人，且終生患病率為58%至84%。下腰問題在就診原因中位列較高，且就醫學治療、生產率損失、及非貨幣損耗(例如進行或享受日常活動的能力降低)而言係昂貴。實際上，小於45歲者，下腰問題為失能的最常見原因。

在先前技術中已知且可用於本發明的非類固醇類抗發炎藥物中，存在酮洛芬(ketoprofen)。酮洛芬或(RS)-2-(3-苯甲醯基苯基)丙酸為一種非類固醇類抗發炎藥物。酮洛芬的抗發炎、止痛與退熱性已在典型動物與活體外試驗體系中證實。在抗發炎模式中，酮洛芬已顯示對前列腺素與白三烯合成具有抑制性影響、具有抗緩激肽活性、及具有安定溶酶體膜作用。可由技術中已知的方法合成酮洛芬，例如專利案US 3641127或FR2163875。

在先前技術中已知且可用於本發明的秋水仙鹼甙中，存在硫代秋水仙鹼甙。硫代秋水仙鹼甙或N-[1,2-二甲氧基-

10-甲基硫烷基-9-側氧基-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥基甲基)噁烷-2-基]氧-6,7-二氫-5H-苯并[d]庚搭烯-7-基]乙醯胺為自秋水仙(*Colchicum autumnale*)種籽中提取的糖甙。其具有肌肉鬆弛劑、抗發炎、止痛及麻醉作用，及少量副作用。可由技術中已知的方法合成硫代秋水仙鹼甙，例如專利案FR1049755。

組成該組合的活性成分係以游離態或以其鹽形式存在。

此等鹽包含例如與無機酸的鹽，例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸；與有機酸的鹽，例如甲磺酸、苯磺酸、對甲基苯磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、富馬酸、馬來酸、蘋果酸、草酸、琥珀酸、檸檬酸、苯甲酸、扁桃酸、肉桂酸、乳酸、乙醇酸、葡萄糖醛酸、抗壞血酸、菸酸、及水楊酸；或與酸性胺基酸之鹽，例如天冬胺酸、與穀胺酸。以藥理學可接受的鹽較佳。

【發明內容】

本發明另一目的為一種包含非類固醇類抗發炎藥物與硫代秋水仙鹼甙之組合之醫藥組合物，這兩種活性成分係以游離態或以鹽形式存在。

本發明另一目的為一種包含酮洛芬與硫代秋水仙鹼甙之組合之醫藥組合物，這兩種活性成分係以游離態或以鹽形式存在。

本發明另一目的為一種呈可經口途徑投與之形式的醫藥組合物。

本發明另一目的為一種呈固體劑型形式的醫藥組合物。

本發明另一目的為一種呈包覆膜的錠片形式的醫藥組合物。

本發明的優勢在於提供安定之組合產物，其與硫代秋水仙鹼甙素錠片相比，提供更佳止痛、抗發炎及肌肉鬆弛性質。其進一步提供一種雜質量已減少且受到控制之組合產物。

醫藥組合物及其調配過程涉及在劑型中使用醫藥上可接受的賦形劑，避免硫代秋水仙鹼甙與酮洛芬發生化學反應。雜質數據型態顯示，當使用醫藥上可接受的賦形劑使得酮洛芬與硫代秋水仙鹼甙彼此接觸均勻混合時，相較其分開存在於劑型時，降解產物量明顯會增加。本發明目的為一種包含酮洛芬與硫代秋水仙鹼甙之醫藥組合物，酮洛芬與硫代秋水仙鹼甙係以游離態或以鹽形式存在，且在該組合物中未均勻混合。

此外，當進行壓力實驗時，組合產物的雜質顯示已改善且受到控制，甚至小於相同劑量的硫代秋水仙鹼甙錠片。

根據本發明之較佳實施例，該組合之活性成分為酮洛芬與硫代秋水仙鹼甙之組合。酮洛芬之常用經口劑量為50至100 mg，一天兩次。硫代秋水仙鹼甙之常見的初始經口劑量為每天16 mg。

在本發明之醫藥組合物中，每單位劑量一般係調配成每單位劑量包含50至100 mg酮洛芬與4至8 mg硫代秋水仙鹼甙之活性成分。

本發明另一目的為一種包含50 mg酮洛芬與4 mg硫代秋

水仙鹼甙之醫藥組合物。

本發明另一目的為一種包含100 mg酮洛芬與8 mg硫代秋水仙鹼甙之醫藥組合物。

本發明另一目的為一種包含100 mg酮洛芬與8 mg硫代秋水仙鹼甙之醫藥組合物且為可分割之固體劑型。

本發明醫藥品之投與劑量與頻率未有特別限制，其等可根據情況適當選擇，諸如：患者之體重或年齡、嚴重程度等。通常，經口投與之日劑量可一天投與一次或分成多份一天投與多次，或多天一次。

根據其另一個目的，本發明係關於上述組合物於製備用於改善及/或治療肌肉骨骼及關節疾病(如：僵直性脊椎炎、下背痛、骨關節炎、與風濕性關節炎、及關節周圍疾病(例如黏液囊炎與腱炎)、及疼痛性肌肉痙攣)之醫藥品之用途。

本發明另一目的為一種治療/改善上述病理之方法，其包括對患者投與有效量的根據本發明之組合物。

根據本發明之醫藥組合物可進一步包含具有醫藥上可接受的活性之其它活性成分。

此等組合物較佳為製成可經口或腸外途徑投與，且更佳為經口途徑。

例如，該醫藥組合物可配製成例如：用於經口投與的醫藥組合物形式，如：顆粒、細顆粒、粉末、硬膠囊、軟膠囊、糖漿、乳液、懸浮液、溶液等，或呈用於經舌下及頰內投與的形式，或呈用於非經腸式投與之醫藥組合物形

式，如：用於經靜脈內、肌肉內或皮下注射投藥、點滴、穿皮製劑、穿黏膜製劑、滴鼻劑、吸入劑、栓劑等。注射及點滴可製成粉末製劑，如：呈凍乾製劑形式，且在臨用前，可僅將其溶於適宜的含水媒介(例如生理鹽水)中使用。

可在腦內直接投與持續釋放製劑(如：塗覆聚合物者)。該醫藥組合物較佳係呈包覆薄膜的錠片形式。

錠片可包覆蔗糖或其他適宜的物質或其等可經處理，以具有延長或延緩的活性，並可連續釋放預定量之活性成分。

明膠膠囊形式之製劑製法可混合活性成分與稀釋劑，及將所得的混合物倒於軟式或硬式明膠膠囊中。製備經口投與的液態組合物時，可使用常用的惰性稀釋劑，如：水或植物油。除惰性稀釋劑外，液態組合物可包含輔助劑，如：潤濕劑、懸浮輔助劑、甜味劑、芳香劑、著色劑、及防腐劑。可將液態組合物填入由可吸收的材料製成之膠囊(如：明膠)中。用於製備非經腸式投與之組合物(例如注射液、栓劑)之溶劑或懸浮媒質之實例包含水、丙二醇、聚乙二醇、苯甲醇、油酸乙酯、卵磷脂等。用於栓劑的基質材料之實例包含，例如可可脂、乳化的可可脂、月桂脂類、半合成脂肪酸酯(witepsol)。

本發明另一目的為一種製造錠片劑型之方法，其包含以下步驟

a)混合酮洛芬與醫藥上可接受的賦形劑，形成混合的材料

- b)由醫藥上可接受的賦形劑製備黏結劑材料
- c)將該黏結劑材料加至包含酮洛芬的製劑中
- d)由得自c)的材料進行濕法製粒
- e)濕篩
- f)乾燥
- g)乾篩
- h)混合硫代秋水仙鹼甙與醫藥上可接受的賦形劑，以形成混合材料，所有涉及的材料均通過1 mm篩網過篩
- i)混合步驟g)與h)的材料
- j)添加潤滑劑，所有涉及的材料均通過1 mm篩網過篩
- k)壓錠形成錠片劑型。

本發明另一目的為一種製造包覆薄膜的錠片劑型之方法，其包含如上述製造錠片劑型之步驟及在加熱與包覆步驟後形成包覆薄膜的錠片劑型。本發明另一目的為一種製造包含酮洛芬與硫代秋水仙鹼甙之錠片劑型之方法，其中其等未充分混合。

本發明以下列實例加以闡述，該等實例不應理解成本發明的限制。

【實施方式】

實例1：包含酮洛芬與硫代秋水仙鹼甙之錠片之製造方法

步驟1：篩分酮洛芬與醫藥賦形劑且混合。

步驟2：製備黏結劑溶液，及由步驟1之材料進行造粒，得到均勻顆粒。乾燥濕顆粒，以達到壓縮所需的最佳水分。

步驟3：篩分乾燥的顆粒，及添加硫代秋水仙鹼貳與醫藥賦形劑，混合。

步驟4：篩分硬脂酸鎂及混合。

步驟5：利用適宜的工具壓縮混合物形成錠片，及利用包覆材料包覆。

或者，錠片亦可由乾製粒法製備，如：下列

步驟1：篩分酮洛芬與醫藥賦形劑且混合。

步驟2：取內容物緊壓/預鑄成塊及過篩。

步驟3：篩分硫代秋水仙鹼貳與其他醫藥賦形劑及混合。

步驟4：篩分硬脂酸鎂及混合。

步驟5：壓縮混合物形成錠片，及利用包覆材料包覆。

實例2：包含酮洛芬100 mg與硫代秋水仙鹼貳8 mg之包覆薄膜的錠片

編號	成分	QYT/TAB (mg)	QYT/TAB (mg)	QYT/TAB (mg)	QYT/TAB (mg)
1.	酮洛芬	100.00	100.00	100.00	100.00
2.	單水合乳糖	367.60	340.50	321.75	253.00
3.	交聯羧甲基纖維素鈉(Ac di Sol)	1.00	5.00	7.50	21.00
4.	玉米澱粉	10.00	25.00	34.50	62.50
	黏結劑溶液				
5.	聚維酮K-30	1.00	3.25	4.10	10.50
6.	純淨水	適量	適量	適量	適量
	顆粒外				
7.	交聯羧甲基纖維素鈉(Ac di Sol)	1.00	3.50	6.75	20.00
8.	膠體二氧化矽	0.40	0.75	0.90	3.50
9.	硫代秋水仙鹼貳	8.00	8.00	8.00	8.00
10.	硬脂酸鎂	1.00	4.00	6.50	11.50
	錠片重量	490.00	490.00	490.00	490.00
11.	包衣				
12.	Opadry黃色素	適量	適量	適量	適量
13.	純淨水	適量	適量	適量	適量
	錠片重量	500.00	500.00	500.00	500.00

實例 3：包含酮洛芬 50 mg 與硫代秋水仙鹼甙 4 mg 之包覆薄膜的錠片

編號	成分	QYT/TAB (mg)	QYT/TAB (mg)	QYT/TAB (mg)	QYT/TAB (mg)
1.	酮洛芬	50.000	50.000	50.000	50.000
2.	單水合乳糖	183.800	170.250	160.875	126.500
3.	交聯羧甲基纖維素鈉 (Ac di Sol)	0.5000	2.500	3.750	10.500
4.	玉米澱粉	5.000	12.500	17.250	31.250
	黏結劑溶液				
5.	聚維酮 K-30	0.500	1.625	2.050	5.250
6.	純淨水	適量	適量	適量	適量
	顆粒外				
7.	交聯羧甲基纖維素鈉 (Ac di Sol)	0.500	1.750	3.375	10.000
8.	膠體二氧化矽	0.200	0.375	0.450	1.750
9.	硫代秋水仙鹼甙	4.000	4.000	4.000	4.000
10.	硬脂酸鎂	0.500	2.000	3.250	5.750
	錠片重量	245.000	245.000	245.000	245.000
11.	包衣				
12.	Opadry 黃色素	適量	適量	適量	適量
13.	純淨水	適量	適量	適量	適量
	錠片重量	250.000	250.000	250.000	250.000

實例 4：安定性對照數據 (40°C / 濕度比 75%)

雜質	A 第1批 初始	B 第2批 初始	C 第1批 40°C/75%	D 第2批 40°C/75%
未知雜質1	0.25	ND	0.27	ND
未知雜質2	0.47	ND	0.26	ND
未知雜質3	ND	ND	1.17	ND
未知雜質4	ND	ND	1.14	ND
最高未知	0.25	0.18	1.17	0.25
總雜質	1.35	0.24	3.92	0.25

A 列：藉由組合製粒法製備包含酮洛芬與硫代秋水仙鹼甙的第1批之初始時。

B 列：藉由顆粒外製粒法製備包含酮洛芬與硫代秋水仙鹼甙的第2批之初始時。

C列：藉由組合製粒法製備包含酮洛芬與硫代秋水仙鹼甙之第1批，且在40℃/濕度比75%RH下2個月後。表中出示之雜質數據代表在40℃/濕度比75%RH下2個月之數據。

D列：藉由顆粒外製粒法製備包含酮洛芬與硫代秋水仙鹼甙之第2批，且在40℃/濕度比75%RH下6個月後。安定性數據顯示，在第1批中(A列相對於C列)，包裝樣品在40℃/濕度比75%RH下2個月內之雜質濃度明顯增加。安定性數據顯示，在第2批中(B列相對於D列)，包裝樣品即使在40℃/濕度比75%RH下6個月後，雜質仍無明顯變化。從以上數據推斷，當酮洛芬與硫代秋水仙鹼甙在劑型內未充分混合時，無明顯的相互反應且雜質含量極低。

實例5：包含酮洛芬與硫代秋水仙鹼甙之組合物之安全性及效力

在急性LBP中，根據本發明之組合物可視為安全且有效力。

七、申請專利範圍：

1. 一種呈錠片劑型之醫藥組合物，其包含作為活性成分之顆粒狀酮洛芬(ketoprofen)與顆粒狀硫代秋水仙鹼甙之組合，該等活性成分係以游離態或以鹽形式存在，其中該酮洛芬與硫代秋水仙鹼甙在組合成錠片前係經分別造粒。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其係呈可經口途徑投與之形式。
3. 如請求項1或2之醫藥組合物，其係呈包覆薄膜的錠片形式。
4. 如請求項1或2之醫藥組合物，其包含100 mg酮洛芬與8 mg硫代秋水仙鹼甙，且呈可分割之固體劑型形式。
5. 如請求項1或2之醫藥組合物，其包含50至100 mg酮洛芬與4至8 mg硫代秋水仙鹼甙。
6. 如請求項5之醫藥組合物，其包含100 mg酮洛芬與8 mg硫代秋水仙鹼甙。
7. 如請求項5之醫藥組合物，其包含50 mg酮洛芬與4 mg硫代秋水仙鹼甙。
8. 如請求項1或2之醫藥組合物，其係用於治療或改善肌肉骨骼及關節疾病、關節周圍疾病及疼痛性肌肉痙攣。
9. 如請求項8之醫藥組合物，其係用於治療或改善僵直性脊椎炎、下背痛、骨關節炎、風濕性關節炎、黏液囊炎或腱炎。
10. 一種如請求項1至9中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製造供改善及/或治療肌肉骨骼及關節疾病、關節周

圍疾病及疼痛性肌肉痙攣之醫藥品。

11. 如請求項10之用途，其中該醫藥品係用於改善及/或治療僵直性脊椎炎、下背痛、骨關節炎、風濕性關節炎、黏液囊炎或腱炎。

12. 一種製造如請求項1之錠片劑型之方法，其包含以下步驟

a)混合酮洛芬與醫藥上可接受的賦形劑，以形成混合的材料；

b)以醫藥上可接受的賦形劑製備黏結劑材料；

c)將該黏結劑材料加至包含酮洛芬的製劑中；

d)將得自c)的材料進行濕法造粒；

e)濕篩；

f)乾燥；

g)乾篩；

h)混合硫代秋水仙鹼或與醫藥上可接受的賦形劑，形成混合材料，所有有關的材料均通過1 mm篩網過篩；

i)混合步驟g)與h)的材料；

j)添加潤滑劑，所有有關的材料均通過1 mm篩網過篩；及

k)壓錠形成錠片劑型。

13. 如請求項12之方法，其進一步包含加熱與包覆該錠片劑型，以形成包覆薄膜的錠片劑型。