

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-535438

(P2013-535438A)

(43) 公表日 平成25年9月12日(2013.9.12)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07C 229/40 (2006.01)	C07C 229/40	C S P	4C206
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00		4H006
A61K 31/137 (2006.01)	A61K 31/137		
A61K 31/196 (2006.01)	A61K 31/196		
C07C 217/74 (2006.01)	C07C 217/74		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2013-519738 (P2013-519738)
(86) (22) 出願日	平成23年7月11日 (2011.7.11)
(85) 翻訳文提出日	平成24年11月28日 (2012.11.28)
(86) 國際出願番号	PCT/US2011/043528
(87) 國際公開番号	W02012/009262
(87) 國際公開日	平成24年1月19日 (2012.1.19)
(31) 優先権主張番号	61/363,344
(32) 優先日	平成22年7月12日 (2010.7.12)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(71) 出願人	509165460 ユンシンファーマシューティカル インダストリアルカンパニー、リミテッド 台湾、43744、タイチョン、タチャ、チヨンシャンロード 1191、セクション 1
(71) 出願人	504096608 カールスバッドテクノロジー、インコorporated アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92008、カールスバッド、バルフォーコート 5923
(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トラマドールのジクロフェナク塩

(57) 【要約】

本発明は、比率1:1のジクロフェナク トラマドール塩の化合物、及びそのような化合物を含む医薬製剤に関する。本発明は、また中等度からやや重度の疼痛を有する患者を処置するための方法に関する。本方法は、疼痛段階5~9を有する、中等度からやや重度の疼痛に苦しむ患者の特定、及び前記患者に、効果的な量のジクロフェナク トラマドール塩の投与を含む。本方法は、帝王切開後の術後疼痛、非常帝王切開手術後の術後疼痛、がん性疼痛、変形性関節症痛、又は関節リウマチ痛を処置するために、特に有用である。

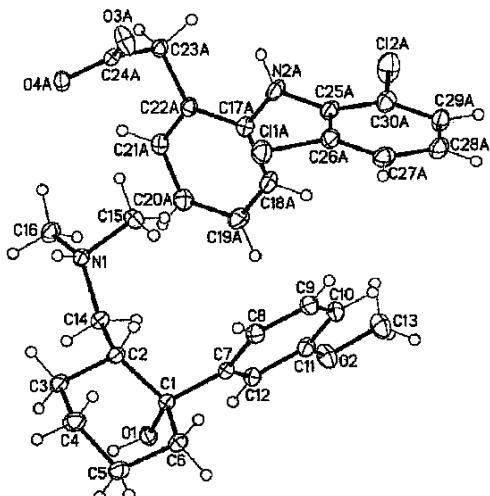


FIG. 3

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

比率 1 : 1 のジクロフェナク　トラマドール塩の化合物。

【請求項 2】

結晶性形態である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

約 11.0°、19.0°、20.5° 及び 20.8° ± 0.2° で、X 線回折ピークを有する、粉末 X 線回折パターンにより特徴付けられる、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

以下のステップ：

第一溶液を形成するために第一溶媒中にジクロフェナク遊離酸を溶解し、

第二溶液を形成するために第二溶媒中にトラマドールを溶解し、

混合物を形成するために前記第一溶液と前記第二溶液とを混合し、及び

医薬化合物を形成するために前記混合物から前記第一溶媒と前記第二溶媒を除去することを含む、請求項 1 に記載の化合物の調製方法。

【請求項 5】

前記溶媒が自然蒸発、真空濃縮、又は窒素下での乾燥により除去される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記第一溶媒及び前記第二溶媒が、ジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、トルエン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、及びアセトニトリルからなる群から選択される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

以下のステップ：

溶媒又は溶媒混合物中にジクロフェナク遊離酸及びトラマドールを溶解し、及び

前記化合物を形成するために前記溶媒又は前記溶媒混合物を除去することを含む、請求項 1 に記載の化合物の製造方法。

【請求項 8】

前記溶媒又は前記溶媒混合物が、自然蒸発、真空濃縮、又は窒素下での乾燥により除去される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

前記溶媒又は前記溶媒混合物が、ジクロロメタン、エチルアセテート、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、トルエン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、アセトニトリル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

請求項 1 の化合物及び医薬的に許容される担体を含む医薬製剤。

【請求項 11】

以下のステップ：

疼痛段階 5 ~ 9 を有する、中等度からやや重度の疼痛に苦しむ患者を特定し、及び

効果的な量で、請求項 1 に記載の化合物を前記患者に投与することを含む、中等度からやや重度の疼痛を有する患者の処置方法。

【請求項 12】

前記疼痛が、疼痛段階 8 ~ 9 を有する、やや重度の疼痛である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記疼痛が、帝王切開後の術後疼痛、非帝王切開手術後の術後疼痛、がん性疼痛、変形性関節症痛、又は関節リウマチ痛である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

前記疼痛が帝王切開後又は非帝王切開手術後の術後疼痛であり、及び前記化合物が筋肉内注射により投与される、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記疼痛ががん性疼痛であり、及び前記化合物が経口投与される、請求項13に記載の方法。

【請求項16】

前記疼痛が変形性関節症痛又は関節リウマチ痛であり、及び前記化合物が経口投与又は局所投与により投与される、請求項13に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、1:1の比率のジクロフェナク　トラマドール塩の化合物に関する。本出願は、また、術後疼痛（例えば、帝王切開による出産、又は他の手術）、がん性疼痛、及びびらん性変形性関節症、及び関節リウマチに関する疼痛などの中等度からやや重度（moderately severe）の疼痛の処置における化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

身体的原因に基づいて、疼痛は、3タイプ：侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、及び混合タイプに分けられる。

【0003】

侵害受容性疼痛は、普通、身体又は組織に損傷又は傷害を直接生じる、熱及び切断などの侵害刺激により起こる。疼痛の開始部位に基づいて、侵害受容性疼痛は、2タイプ：体性痛及び内臓痛に更に分けられる。体性痛は、骨、関節、筋肉、皮膚、又は外部の侵害刺激と直接接触する結合組織から生じる。内臓痛は、内臓器官の圧迫、伸展（extension）、及び傷害から生じる。ほとんどの人は、痛みのある、切るような、刺すような、及びズキズキするという症状を説明する。侵害受容性疼痛は、損傷が回復する場合、持続時間が短く、及び終わる。侵害受容性疼痛の例は、術後の痛み、捻挫、骨折、火傷、腫れ物、打撲、及び炎症性疼痛（関節炎による炎症を除く）が挙げられる。

【0004】

神経障害性疼痛は、中枢又は末梢神経系のいずれかで、自発的な異所性ニューロン放電から生じる。原因となる病因為、通常不可逆であるため、ほとんどの神経障害性疼痛は、慢性痛である。ほとんどの人は、電撃が走る、ヒリヒリする、チクチクする、電気ショック質、無感覚、及び持続性アロディニアとして説明する。神経障害性疼痛の命名は、中枢性卒中後疼痛、糖尿病末梢神経障害、ヘルペス後（又は帯状疱疹）神経痛、末期がん疼痛、幻想肢痛などの病因为伴う開始神経系の部位に基づく。

【0005】

混合タイプ痛は、侵害受容性疼痛及び神経障害性疼痛の両方の共在により特徴付けられる。例えば、筋肉痛は、中枢又は末梢ニューロン過敏化を引き起こし、慢性的な腰痛、片頭痛、及び筋筋膜性疼痛につながる。

【0006】

臨床的に疼痛の強度を、0～10段階で評価し、0は、無痛、1～3は、軽度の疼痛、4～6は、中等度の疼痛、及び7～10は、強度の疼痛である。

【0007】

WHO「3ステップ」ガイドラインは、疼痛を管理するためのガイドラインを提供する。「3ステップ」は、疼痛の強度及び薬剤の鎮痛活性により決定される。

【0008】

(a) 第一ステップ 軽度の疼痛：アセトアミノフェン、NSAID、又は両方の組み合わせ。一般的に使用されるNSAIDは、アスピリン、ジクロフェナク、インドメタシン、スリンダク、ケトプロフェン、エトドラク、ケトロラクが挙げられる。

【0009】

10

20

30

40

50

(b) 第二ステップ 中等度の疼痛：N S A I D + オピエート (o p i a t e)、コデイン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、トラマドールを伴うアスピリン又はアセトアミノフェンが挙げられる。

【0010】

(c) 第三ステップ 強度の疼痛：強いオピエート、モルヒネ、ヒドロモルヒネ、メタドール、レボルファノール、フェンタニル、オキシコドンが挙げられる。

【0011】

アセトアミノフェン、N S A I D、及びオピオイドのすべては、それらの固有の欠点を有することがよく認識されている。アセトアミノフェン及びN S A I Dは、しばしば、天井効果（疼痛緩和の上限）を示す。一旦上限に達すると、追加の薬剤を服用しても、更なる疼痛の緩和をもたらさない。更に、N S A I Dは、通常の投与量で、心臓、肝臓、消化管、及び腎臓で、末端器官毒性を有する。オピオイドは、通常、便秘、呼吸抑制、身体的依存性及び乱用問題などの我慢できない副作用を引き起こす。主に、N S A I Dは、末梢の抗侵害受容を提供し、及びオピオイドは、中枢の抗侵害受容を提供する。

10

【0012】

ジクロフェナク（分子量 296.15）、2-(2,6-ジクロロ-アニリノ)-フェニル 酢酸は、解熱、抗炎症、及び鎮痛作用を有するN S A I Dである。その解熱、抗炎症、及び鎮痛作用に関する主な作用機序は、C O X 1 及び C O X 2 阻害によるプロスタグランジン生合成の阻害である。ジクロフェナクは、特に、関節リウマチの処置のための抗リウマチ剤としての役割に関して知られている。水におけるその相対的に低い溶解度のために、ジクロフェナクの水性注射溶液を達成することは困難である。

20

【0013】

トラマドール（分子量 263.4）、(1R,2R)-re1 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は、オピエートアゴニストの種類である。トラマドールは、中枢神経系薬剤として分類され、通常、塩酸塩（トラマドール塩酸塩）として販売される。トラマドール塩酸塩は、中枢に作用するオピオイド鎮痛剤であり、中等度から強度の疼痛を処置するために使用される。当該薬剤は、レストレスレッグ症候群及び線維筋痛症の処置を含む広範囲の用途を有する。

30

【発明の概要】

【0014】

本発明は、1:1の比率のジクロフェナク　トラマドール塩の化合物、及びそのような化合物を含む医薬製剤を対象とする。一つの実施態様では、本化合物は、結晶性形態である。

【0015】

ジクロフェナク　トラマドール塩(1:1)は、溶媒及び溶媒混合物中で、ジクロフェナク及びトラマドールを混合し、続いて溶媒又は溶媒混合物を除去することにより調製できる。

【0016】

本発明は、また中等度からやや重度の疼痛を有する患者を処置するための方法を対象とする。本方法は、疼痛階級 5 - 9 を有する中等度からやや重度の疼痛を患う患者の特定、及び前記患者に、効果的な量のジクロフェナク　トラマドール塩(1:1)の投与を含む。本方法は、帝王切開後の術後疼痛、非帝王切開手術後の術後疼痛、がん性疼痛、変形性関節症、又は関節リウマチ痛を処置するために特に有用である。

40

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は、実施例1で得られたトラマドールのジクロフェナク塩の示差走査熱量測定(D S C)スペクトルのサーモグラムを示す。

50

【図2】図2は、実施例1で得られたトラマドールのジクロフェナク塩の熱重量測定(T G A)における重量損失対温度曲線のプロファイルを示す。

【図3】図3は、実施例1で得られたトラマドールのジクロフェナク塩の単結晶の単結晶

50

X線回折データ分析を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明の詳細な説明

ジクロフェナクは、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）であり、及び特定の条件で鎮痛剤として作用する。それは、弱酸である。

【0019】

トラマドールは、オピエートアゴニストと呼ばれる鎮痛剤の種類である。それは、弱塩基である。本発明は、1：1の比率のジクロフェナク　トラマドール塩の新規化合物を提供し、そしてそれは、ジクロフェナク及びトラマドールの組み合わせ処置効果を示す。

10

【0020】

ジクロフェナク　トラマドール塩、及びトラマドールのジクロフェナク塩は、本出願において互換的に使用される。ジクロフェナク　トラマドール塩（分子量559.55）は、そしてそれは、オピエートアゴニストのNSAID塩であり、その独特的物理的及び化学的性質により特徴付けられ、そしてそれは、DSC、TGA, HPLC、及びFTIR分析により示されるように、ジクロフェナク単独、又はトラマドール単独のいずれかと異なる。

【0021】

ジクロフェナク　トラマドール塩は、ジクロフェナク及びトラマドール、2種類の鎮痛剤から構成される。生じる末梢及び中枢鎮痛活性は、トラマドールのジクロフェナク塩を、非常に低減された所望しない副作用を有する疼痛管理のより広い範囲について使用できる「バランスのとれた鎮痛剤」にする。トラマドールのジクロフェナク塩は、侵害受容を低減するために末梢から作用し、及び生来の抗侵害受容応答を増強するために中枢から作用する。

20

【0022】

ジクロフェナク　トラマドール塩は、ジクロフェナク及びトラマドールの2つの個々の薬剤の組み合わせ効果を提供する。ジクロフェナク　トラマドール塩の利点は、(a)より短い鎮痛開始、及び延長された持続性の提供、(b)作用の相補的な機序により中枢及び末梢鎮痛効果の提供、(c)それぞれの薬剤の用量の低減、及び従って副作用の最小化、(d)親薬物と比較して水溶性の向上を含む。更に、NSAIDは、天井効果に起因して軽度　中等度の疼痛のみを管理できるため、トラマドールの添加は、ジクロフェナクの天井効果を除去するので、トラマドールのジクロフェナク塩は、ジクロフェナク単独よりも優れている。従って、トラマドールのジクロフェナク塩は、やや重度の強度を有する疼痛を処置するために使用できる。これらの改善は、患者に対しより多くの治療選択肢を示す。

30

【0023】

トラマドールのジクロフェナク塩（比率1：1）は、アモルファス形態又は結晶性形態であってもよい。一つの実施態様では、ジクロフェナク　トラマドール塩の結晶性形態は、約11.0°、19.0°、20.5°及び20.8°±0.2°でX線回折ピークを有する、粉末X線回折パターンにより特徴付けられる。

40

【0024】

トラマドールは、塩基性化合物であり、及び当業者に公知の方法により、強又は中程度の強酸、非毒性、有機又は無機酸を伴う医薬的に許容できる酸付加塩を形成できる。酸付加塩の例は、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、シウ酸塩、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、及び硝酸塩である。

【0025】

ジクロフェナク酸は、酸性化合物であり、及び従来の方法により、有機及び無機塩基を伴う許容できる塩基付加塩を形成することができる。非毒性アルカリ金属及びアルカリ土類塩基は、これらに限定されないが、カルシウム、ナトリウム、カリウム、及び水酸化ア

50

ンモニウムを含み；及び非毒性有機塩基は、これらに限定されないが、トリエチルアミン、ブチルアミン、ピペラジン、及びトリ(ヒドロキシメチル)メチルアミンを含む。

【0026】

ジクロフェナク　トラマドール塩の調製方法

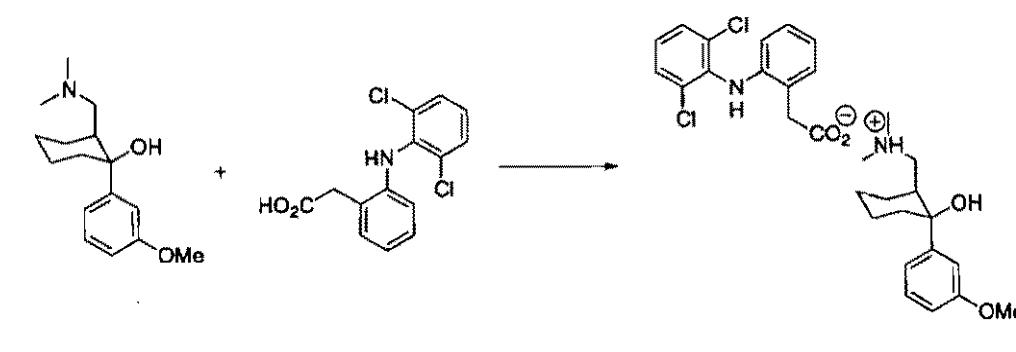
ジクロフェナク　トラマドール塩(1:1)は、溶媒及び溶媒混合物中でジクロフェナク及びトラマドール塩基を混合し、続いて溶媒又は溶媒混合物を除去することにより、調製される(以下のスキーム1)。好ましくは、約等モルのジクロフェナク及びトラマドールを混合する。

【0027】

【化1】

10

スキーム1



20

ジクロフェナク

トラマドール

ジクロフェナクトラマドール塩(1:1の比率)

【0028】

一つの実施態様では、本方法は、(a)第一溶液を形成するために、第一溶媒中にジクロフェナクの溶解、(b)第二溶液を形成するために、第二溶媒中にトラマドールの溶解、(c)混合物を形成するために、第一溶液及び第二溶液の混合、及び(d)医薬化合物を形成するために混合物から、第一溶媒及び第二溶媒の除去を含む。第一溶媒及び第二溶媒は、ジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、トルエン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、及びアセトニトリルからなる群から選択される。ジクロフェナクは、ジクロロメタン中に溶解するのが好ましい。トラマドールは、酢酸エチル中に溶解するのが好ましい。

30

【0029】

あるいは、ジクロフェナク　トラマドール(1:1)は、(a)溶媒又は溶媒混合物中にジクロフェナク及びトラマドールの溶解、及び(b)医薬化合物を形成するために、溶媒又は溶媒混合物の除去を含む方法により、調製される。溶媒及び溶媒混合物は、ジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、イソブリルピルアルコール、アセトン、トルエン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、アセトニトリル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

40

【0030】

上記方法の溶媒又は溶媒混合物は、蒸発、真空濃縮、窒素下での乾燥により除去できる。トラマドールのジクロフェナク塩は、ろ過及び乾燥でき、並びに場合により、適当な溶媒中に塩を再溶解することにより再精製し、続いて溶媒を除去するために乾燥できる。

【0031】

トラマドールのジクロフェナク塩の特性評価

トラマドールのジクロフェナク塩(比率1:1)は、以下の分析により特徴付けられる

50

。実施例 2 に結果を記載する。

【0032】

熱分析：2つの熱分析、熱重量分析（TGA）、及び示差走査熱量測定（DSC）が使用できる。TGAは、温度が変化する時に、サンプルの重量における変化を測定する。全体の熱重量損失対温度曲線のプロファイルは、位相の確かな兆候、及び医薬化合物の重量変化を提供する。

【0033】

DSCは、温度又は時間を伴う医薬化合物の物理的特性の変化を分析する。操作の間、DSCは、試験サンプルを加熱し、試験サンプル及びその周囲環境の間の熱流量を測定し、及び測定された熱流量に基づいて試験サンプルのサーモグラムを記録する。DSCは、開始温度、融解の吸熱最大、及び医薬化合物のエンタルピーに関する情報を提供する。
10

【0034】

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）：ジクロフェナク　トラマドール塩の含量及び／又は純度は、HPLC法により決定した。

【0035】

UV分光法：UV分光法は、ジクロフェナク　トラマドール塩の定性分析を行うために使用できる。

【0036】

フーリエ変換赤外分光法（FTIR）を含む赤外分光法（IR）：ジクロフェナク　トラマドール塩の官能基は、それぞれの光線透過率に基づいて、IRスペクトルにより、決定できる。FTIR顕微鏡は、単結晶又は結晶群のIRスペクトルの測定が可能である。
20

【0037】

液体クロマトグラフ質量分析（LC　MS）：分子量、及びジクロフェナク　トラマドール塩の化学構造は、液体クロマトグラフ質量分析（LC　MS）法を使用して、決定できる。

【0038】

医薬製剤

本発明は、ジクロフェナク　トラマドール（比率1：1）を含む医薬製剤、及び医薬的に許容できる担体を対象とする。医薬的に許容できる担体は、一般に通常使用されるものであり、医薬製剤の当業者により一般的に認識される。
30

【0039】

本発明の医薬製剤は、特に、注射、局所適用、及び経口投与に適している。注射溶液において、トラマドールのジクロフェナク塩は、例えば、第一にベンジルアルコール中に溶解され、その後、水を添加する前に、メチルパラベン及びプロピルパラベンと混合される。

【0040】

局所投与のための適当な製剤は、処置を必要とする部位に皮膚を通じて浸透するのに適した液体又は半液体製剤を含む。液体製剤の例は、これらに限定されないが、局所用溶液又は点滴薬が挙げられる。半液体製剤の例は、これらに限定されないが、塗布薬、ローション、クリーム、軟膏、ペースト、ゲル、エマルゲルが挙げられる。本発明の局所溶液又は点滴薬は、水性若しくは油性溶液又は懸濁液を含んでもよい。それらは、殺菌及び／又は殺真菌剤及び／又は任意の他の適当な防腐剤、及び場合により界面活性剤を含む適当な水溶液中に、ジクロフェナク　トラマドール塩を溶解することにより、調製してもよい。
40

【0041】

溶液中に含有するのに適当な殺菌及び殺真菌剤の例は、これらに限定されないが、硝酸フェニル水銀又は酢酸フェニル水銀（0.002%）、塩化ベンザルコニウム（0.01%）、及び酢酸クロルヘキシジン（0.01%）が挙げられる。油性溶液の製剤のための適当な溶媒は、グリセロール、希釈アルコール及びプロピレングリコールが挙げられる。場合により、L-メントールが、局所溶液に添加できる。

【0042】

10

20

30

40

50

ローション及び塗布薬は、皮膚に適用するために適當なものを含み、それらは、滅菌水溶液を含んでもよく、及び場合により殺菌剤を含んでもよい。それらは、アルコール又はアセトンなどの皮膚の乾燥及び冷却を早める剤、及び／又はグリセロールなどの保湿剤、又はヒマシ油又は落花生油などの油をまた含んでもよい。

【0043】

クリーム、軟膏又はペーストは、半固体製剤である。それらは、脂肪性又は非脂肪性基質を伴い、適當な機械を用いて、微粉化又は粉末化形態で医薬的に許容される塩を、単独、又は水性若しくは非水性液体における溶液中又は懸濁液中で、混合することにより作られてもよい。塩基は、炭化水素を含んでもよい。炭化水素の例は、これらに限定されないが、ハード、ソフト、又は流動パラフィン、グリセロール、蜜蠟、金属石鹼、ゴムのり、天然油（アーモンド、コーン、落花生、ヒマシ又はオリーブ油など）、羊毛脂又はその誘導体、及び／又は脂肪酸（ステアリン酸又はオレイン酸など）が挙げられる。製剤は、アニオン、カチオン又は非イオン界面活性剤などの界面活性剤をまた含んでもよい。界面活性剤の例は、これらに限定されないが、ソルビタンエステル又はそのポリオキシエチレン誘導体（ポリオキシエチレン脂肪酸エステルなど）、及びそのカルボキシポリメチレン誘導体（カルボポールなど）が挙げられる。天然ゴム、セルロース誘導体などの懸濁化剤、シリカセオウスシリカ（silicaeous silica）などの無機材料、及びラノリンなどの他の成分が、また含まれてもよい。軟膏に関して、ポリエチレングリコール540、ポリエチレングリコール3350、及びプロピルグリコールが、医薬化合物と混合するためにまた使用されてもよい。

10

20

30

【0044】

本発明のゲル又はエマルゲル製剤は、医薬ゲル製剤において、一般に使用される任意のゲル形成剤を含む。ゲル形成剤の例は、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロースなどのセルロース誘導体；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどのビニルポリマー；及びカルボポールなどのカルボキシポリメチレン誘導体である。更に本発明で使用できるゲル化剤は、ペクチン、ガム（アラビア及びトラガカントガム、アルギメント、カラギメント、アガー及びゼラチンなど）である。好ましいゲル化剤は、カルボポールである。更に、ゲル又はエマルゲル製剤は、防腐剤、抗酸化剤、安定剤、着色剤、及び香料などの助剤を含んでもよい。

【0045】

公知の鎮痛剤に関する作用機序及び報告される臨床的可能性に基づいて、本発明のトラマドールのジクロフェナク塩は、中等度からやや重度の強度の疼痛（5-9段階）、好ましくはやや重度の強度（8-9段階）の管理に有用である。トラマドールのジクロフェナク塩は、術後疼痛、がん性疼痛、びらん性変形性関節症、及び関節リウマチの管理について有用である。

40

【0046】

本発明は、中等度からやや重度の強さの疼痛を有する患者を処置するための方法をまた対象とする。本方法は、5-9段階の疼痛強度を有する中等度からやや重度の疼痛を患う患者の特定、及びジクロフェナクトラマドール塩の効果的な量の前記患者に対する投与を含む。本明細書中で使用されるように、「効果的な量（an effective amount）」は、患者から疼痛を軽減又は緩和するために効果的である量を指す。

50

【0047】

本発明は、8-9の疼痛強度を有する、やや重度の強さの疼痛を処置するために、特に有用である。本発明は、帝王切開後の術後疼痛、他の手術後の術後疼痛、重度のがん性疼痛、変形性関節症痛、関節リウマチ痛を処置するために、特に有用である。上記処置において、ジクロフェナクトラマドール塩の効果的な量は、一般に、約50-200mg/用量、又は65-175mg/用量、又は100-150mg/用量である。好ましい用量は、約125-135mg/用量、例えば、約131mg/用量である（ジクロフェナク塩75mg、及びトラマドール・HCl 70mg当量）。本明細書中で使用されるように、「約」は、記載された値の±10%を指す。

50

【0048】

術後疼痛

術後疼痛は、体性痛及び内臓痛に起因する。体性痛は、傷害部位（切断）における直接有害インパルスから生じる。傷害部位における求心性線維の過敏化は、中枢性の過敏化を推し進める。内臓痛は、内臓器官の圧迫、伸展、及び傷害から生じる。トラマドールのジクロフェナク塩は、疼痛が、炎症（COX1 / COX2）及び内臓痛から引き起こされる患者に有益である。 μ 受容体の調節及びセロトニン及びノルアドレナリンのレベルにより、中枢からの抗侵害受容応答を増強する。

【0049】

トラマドールのジクロフェナク塩は、以下の理由のため、帝王切開後の術後疼痛の管理において特に効果的である。 10

【0050】

(a) 子宮収縮により引き起こされる内臓痛は、帝王切開後の主な疼痛の要素である。ジクロフェナクは、内臓痛の緩和に非常に効果的である。

【0051】

(b) プロスタグランジンは、組織傷害及び子宮収縮の両方に関係する。ジクロフェナクによるPGE2の阻害は、アセトアミノフェン単独よりもよい抗炎症及び鎮痛効果を示す。 20

【0052】

(c) ジクロフェナクは、子宮弛緩を誘導せず、そしてそれは、分娩後出血の主な原因である。ジクロフェナクは、従って、帝王切開疼痛の管理について、他のNSAIDよりも安全である。 20

【0053】

(d) COX1及びCOX2、ナトリウム電流、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み及び δ 受容体の活性化を含む、帝王切開疼痛の緩和に関するトラマドールのジクロフェナク塩の作用機序。

【0054】

術後疼痛患者の半数超は、現在利用可能な処置を伴う不十分な疼痛緩和に、まだ悩んでいる。トラマドールのジクロフェナク塩は、冠動脈バイパス術（CABG）、腰部椎間板手術、整形外科術（orthopaedia）、及び扁桃切除術などの他の種類の手術後の疼痛管理に有用である。 30

【0055】

術後疼痛は、ほとんど急性及び重度である。術後疼痛の管理は、普通、術後1時間後で開始し、及び更に48~72時間続ける。ほとんどの患者は、大きな手術後に入院しているので、鎮痛剤の非経口投与が、容易であり、及び便利であると考えられる。経口投与後、消化管及び肝臓においてかなりの代謝を介して第一通過効果に供されるトラマドールのジクロフェナク塩に関して、非経口投与は、薬剤の曝露の増加およびより短い発現の点で更なる利益を提供する。更に、薬剤吸収は、手術後、最初の24時間において、変化しやすい。術後疼痛のための、好みの投与経路は、筋肉内注射（IM）である。

【0056】

がん性疼痛

がん性疼痛は、腫瘍、化学療法の効果、放射線、又は手術により引き起こされる組織傷害の結果である。がん性疼痛は、任意のがん段階で発生する可能性がある。疼痛強度は、中等度から重度疼痛の範囲である。末期のがん患者は、しばしば、耐え難い重度疼痛に悩まされ、ここで、モルヒネなどの非常に強力なオピオイドが、一般に使用される。 40

【0057】

プロスタグランジン誘導炎症及び侵害受容体の過敏化は、がんの過程において変化する範囲及び侵害受容体の悪化に寄与する。がん性疼痛は、がんの経過に依拠して、侵害受容性、神経障害性、又は両方でありうる。トラマドールのジクロフェナク塩は、疼痛が、重度の炎症（プロスタグランジン）及びナトリウムチャネルの異常興奮性により生じるがん

患者に対して利点を提供する。それは、また、 μ 受容体及びセロトニン及びノルアドレナリンのレベルを調節することにより、中枢から抗侵害受容応答を増強する。

【0058】

トラマドールのジクロフェナク塩は、以下の理由からがん性疼痛の管理において有用である。

【0059】

(a) がん性疼痛は、主に炎症及び神経障害の両方である。トラマドールのジクロフェナク塩は、そしてそれは、抗炎症及び神経ブロック活性を提供し、やや重度の強度を有するがん性疼痛の管理において効果的である。

【0060】

(b) トラマドールのジクロフェナク塩は、疼痛緩和でモルヒネの使用を低減するために、末期のがん患者について使用できる。

【0061】

重度の疼痛を伴う末期がん患者は、中等度から重度の強度を有する時折の突出痛を伴い急性及び慢性であろう。急性及び突出痛の管理のために、IM又はIVによる非経口投与は、迅速な及び効果的な疼痛緩和を提供する。慢性疼痛の管理のために、トラマドールのジクロフェナク塩の経口及び局所投与が好ましい。一方で一部のがん患者は、嚥下問題に苦しんでおり、舌下又は口腔内崩壊錠(ODT)が、経口投与に関してよい選択である。

【0062】

変形性関節症及び関節リウマチ

変形性関節症(OA)は、軟骨におけるプロテオグリカンの減少のため、関節における弾力性の喪失に起因する変性疾患である。一次性変形性関節症は、2つのサブタイプを有し、結節性変形性関節症(nodal osteoarthritis)は、軟骨におけるプロテオグリカンの減少に起因し、及びびらん性変形性関節症(erosive osteoarthritis)は、ここで炎症が、軟骨でのプロテオグリカンの減少に加えて、周囲関節囊においても存在する。炎症が末梢神経の損傷又は機能障害をもたらす場合、変形性関節症に関する疼痛は、炎症、及び場合により神経障害から生じる。

【0063】

関節リウマチ(RA)は、慢性炎症疾患である。プロスタグランдинの増加が、疾患に冒された組織で見出される。自己免疫は、関節リウマチの進行について役割を果たす。関節リウマチに関する疼痛は、主に、重度の炎症から生じる。

【0064】

炎症由来の疼痛が、抗炎症剤とよく反応するので、トラマドールのジクロフェナク塩は、関節リウマチ痛及び変形性関節症、特にびらん性変形性関節症痛を処置するために有用である。

【0065】

びらん性変形性関節症及び関節リウマチに関する疼痛は、一般的に、中等度から重度の強度を有し慢性的である。トラマドールのジクロフェナク塩の経口(例えば、徐放錠)又は局所(例えば、局所ゲル)投与は、便利及び費用対効果の高い処置である。

【0066】

本発明は、以下の実施例により更に示すが、それらにおいて記載された特定の手順に対する範囲について発明を限定して解釈すべきではない。

【実施例】

【0067】

実施例1. トラマドール ジクロフェナク(1:1)共結晶を得るための方法

ジクロロメタン 50m1中にトラマドール遊離塩基(22g、83.5mmol)を含む溶液に、酢酸エチル 50m1中にジクロフェナク遊離酸(24.7g、83.4mmol)を含む攪拌溶液を添加した。混合物を溶解するまで加熱し、及び溶媒を真空下、蒸発し、白色アモルファス固体を產生した。アモルファス固体を、75℃に加熱し、1時間攪拌しつつ、350m1アセトニトリル中に溶解した。透明溶液を室温に冷却し、白色

10

20

30

40

50

沈殿を生じた。取得した沈殿をろ過し、及びオープンで乾燥し、結晶性白色固体として1:1の比率のトラマドールのジクロフェナク塩を得た(43.6g、93.2%収率)。

【0068】

トラマドールのジクロフェナク塩の結晶性形態を、以下から選択したX線粉末回折ピーク：約11.0°、19.0°、20.5°及び20.8°±0.2°^{2θ}を有する、粉末XRDパターンにより特徴付けた。本トラマドールのジクロフェナク塩及びトラマドール遊離塩基のNMR実験において、トラマドールの第三級アミンの2つのメチル基のピークの大きなシフト(約0.2ppm)は、トラマドールの第三級アミンを、トラマドールのジクロフェナク塩においてプロトン化したことを見た。

【0069】

実施例2. トラマドールのジクロフェナク塩(1:1)の同定

実施例1のトラマドールのジクロフェナク塩(比率1:1)を、以下の分析により同定した。

【0070】

NMR

実施例1由来のサンプルのプロトン核磁気共鳴(NMR)分析を、重水素化されたクロロホルム(CDCl₃)で、Bruker Avance II 400 Ultra shield NMR分光計で記録した。

【0071】

【化2】

10

20

30

40

50

トラマドールのジクロフェナク塩：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.12(br, 1H, プロトン化第3級アミンのプロトン), 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)
¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) 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.

【0072】

示差走査熱量測定(DSC)スペクトル

図1は、実施例1から得たトラマドールのジクロフェナク塩の示差走査熱量測定(DSC)スペクトルのサーモグラムを示す。DSCを、10 /分の昇温速度で運転した。スペクトル中に、2つの吸熱バンドがあった。第一バンドに関して、開始温度は、152.46であり、及び融解の吸熱最大は、154.75であった。第二バンドに関して、開始温度は、190.47であり、及び融解の吸熱最大は、222.81であった。

【0073】

熱重量測定(TGA)スペクトル

図2は、実施例1から得たトラマドールのジクロフェナク塩の熱重量測定(TGA)スペクトルにおける、重量損失対温度曲線のプロファイルを示す。TGAを、10 /分の昇温速度で運転した。153.36、183.88、205.24、218.97、275.43、及び359.35での塩の残存重量%を、曲線に示した。275.43で、残存重量%は、6.47%であった。

【0074】

FTIRスペクトル

実施例 1 のトラマドール ジクロフェナク (1 : 1) の共結晶の FTIRスペクトル (ATR) を、Perkin Elmer Spectrum 100 を使用して記録した。FTIRスペクトルは、3346、3078、2945、2845、2362、1604、1587、1500、1373、1177、1152、1101、1046、1011、985、960、927、891、836、775、755、717、704、及び 646 cm^{-1} で吸収バンド ν_{\max} を示した。ピークは、トラマドール及びジクロフェナクの特殊な官能基を示す。

【0075】

単結晶 X 線回折

実施例 1 のトラマドール ジクロフェナク (1 : 1) の結晶構造を、単結晶 X 線回折データ (SCXRD) から解析した。実施例 1 から得たサンプルの結晶構造解析を、Bruker SMART APEX 回折計を使用して実行した。図 3 は、実施例 1 から得たトラマドールのジクロフェナク塩の単結晶の単結晶 X 線回折データを示す。すべての非水素原子を、異方性変位パラメータを含んで精密化した。トラマドール ジクロフェナク (1 : 1) の共結晶のための結晶データ及び構造精密化を、表 1 に示す。

【0076】

【表 1】

表 1

結晶系	单斜晶
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
体積 (Å ³)	1383.81 (12)

10

20

30

【0077】

粉末 X 線回折分析

実施例 1 から得たサンプルの粉末 X 線回折 (PXRD) 分析を、SHIMADZU XRD 6000 回折計を使用して行った。測定パラメータは、以下：2 の範囲が、スキャン速度 2° / 分で、10° ~ 40° である。角度 2° 及び d 値で表したピークを、表 2 にて詳細に記載する。

【0078】

【表2】

表2

角度 $2\theta^1$	d-値 (Å)	相対強度 %	角度 $2\theta^1$	d-値 (Å)	相対強度 %
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

主要なX線粉末回折ピークは、約11.0°、19.0°、20.5°及び20.8°±0.2° 2θ である。

【0079】

HPLC分析

HPLC分析を、流速1ml/分を有する勾配率の一種で、アセトニトリル、メタノール、及び酢酸を含む移動相を使用して行った。化合物を、波長280nmで検出した。

【0080】

トラマドール遊離塩基(26.34g)及びジクロフェナク遊離酸(29.615g)の重量パーセントは、開始混合物において、それぞれ47%及び53%であった。トラマドールのジクロフェナク塩のHPLC分析では、トラマドール部分及びジクロフェナク部分のモル比について43.1 44.2を示し、これは、トラマドールのジクロフェナク塩が、トラマドール対ジクロフェナクについて1:1の比率を有することを示す。

【図1】

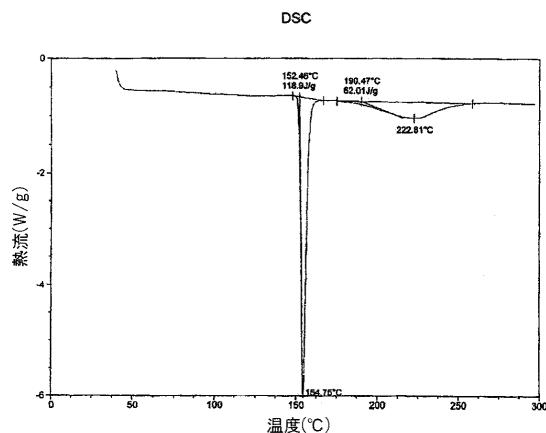


FIG. 1

【図2】

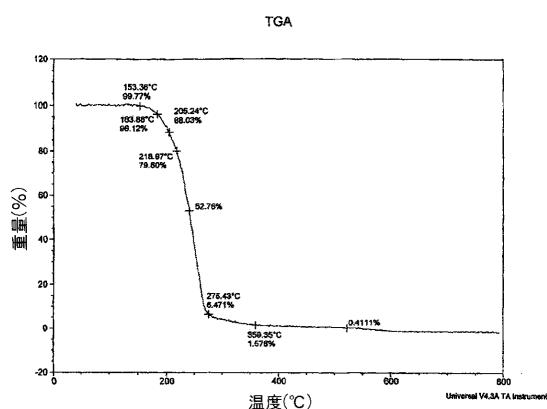


FIG. 2

【図3】

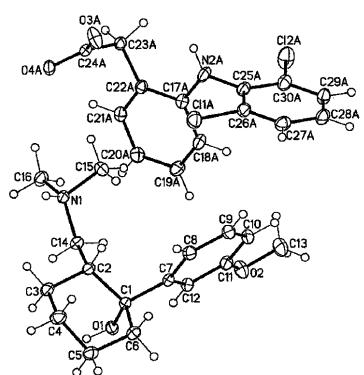


FIG. 3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2011/043528
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61K 31/195(2006.01)i, A61K 31/185(2006.01)i, A61K 31/135(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i, A61P 19/10(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/195; A61K 31/137; A61K 9/14; A61K 31/135; A61K 31/192		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal), PubMed, JPO, USPTO, Google & Keywords: tramadol, diclofenac, salt, crystalline		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2177215 A1 (LABORATORIOS DEL. DR. ESTEVE, S.A.) 21 April 2010 See abstract; paragraphs [0030],[0047]; claims 1,4,14.	1-10
A	US 2002-0156133 A1 (JOHANNES BARTHOLOMAEUS et al.) 24 October 2002 See abstract; all claims.	1-10
A	US 2003-0203037 A1 (JOHANNES BARTHOLOMAEUS et al.) 30 October 2003 See abstract; all claims.	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 20 FEBRUARY 2012 (20.02.2012)	Date of mailing of the international search report 22 FEBRUARY 2012 (22.02.2012)	
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer Kim, Moon kyoung Telephone No. 82-42-481-5610 	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2011/043528

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 11-16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 11-16 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/US2011/043528	
---	--

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2177215 A1	21.04.2010	AU 2009-304235 A1 CA 2737754 A1 EP 2349238 A1 KR 10-2011-0069860 A US 2011-0257134 A1 WO 2010-043412 A1	22.04.2010 22.04.2010 03.08.2011 23.06.2011 20.10.2011 22.04.2010
US 2002-0156133 A1	24.10.2002	AT 260650 T AU 2000-56805 A1 AU 2000-56805 B2 CA 2377174 A1 CA 2377174 C DE 19927689 A1 EP 1185253 A2 EP 1185253 B1 ES 2215680 T3 JP 2003-502360 A JP 2003-502360 T US 2004-0115267 A1 WO 00-78294 A2 WO 00-78294 A3	15.03.2004 09.01.2001 18.11.2004 28.12.2000 28.07.2009 21.12.2000 13.03.2002 03.03.2004 16.10.2004 21.01.2003 21.01.2003 17.06.2004 28.12.2000 28.12.2000
US 2003-0203037 A1	30.10.2003	AT 323477 T AU 2002-24896 A1 CN 1477955 A CN 1477955 C0 DE 10059020 A1 DE 50109572 D1 EP 1368016 A1 EP 1368016 B1 ES 2262703 T3 HK 1060971 A1 JP 2004-514692 A JP 2004-514692 T US 6875447 B2 WO 02-43723 A1	15.05.2006 11.06.2002 25.02.2004 30.04.2008 29.05.2002 24.05.2006 10.12.2003 19.04.2006 01.12.2006 22.12.2006 20.05.2004 20.05.2004 05.04.2005 06.06.2002

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100077517

弁理士 石田 敬

(74)代理人 100087871

弁理士 福本 積

(74)代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100179039

弁理士 伊藤 洋介

(72)発明者 チエン チャ - フイ

台湾, タイチョン, タチャ, チョン シヤン ロード 1191, セクション 1

(72)発明者 フアン ュ - リヤン

台湾, タイチョン, タチャ, チョン シヤン ロード 1191, セクション 1

(72)発明者 クン リヤン - レーン

台湾, タイチョン, タチャ, チョン シヤン ロード 1191, セクション 1

(72)発明者 ヤン ミン - チヤン

台湾, タイチョン, タチャ, チョン シヤン ロード 1191, セクション 1

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 FA14 FA31 KA13 KA16 MA01 MA04

MA72 MA83 NA14 ZA08

4H006 AA01 AA02 AA03 AB21 AB22 AC90 AD15 BB12 BB17 BB21

BJ20 BJ50 BM30 BM72 BN20 BP30 BS70 BU46 BU50