

I228040

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權

德國 1998年 2月 21日 198 07 535.9 有主張優先權

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

## 五、發明說明（ 1 ）

本發明有關一種藥用組合物之用途，其含有托馬多或其一鏡像異構物或其一藥學上可接受之鹽及美托克洛買（metoclopramide）、朵波瑞酮（domperidone）或其他促動性（prokinetic）及止吐活性物質或其一藥學上可接受之鹽以作為活性化合物，該組合物係用以治療偏頭痛及類偏頭痛，及用以治療併發噁心及／或嘔吐（例如於化療情況下）及／或延遲胃排空（例如手術後、糖尿病性胃不全麻痺）之疼痛症狀。

偏頭痛係為持續 4 - 7 2 小時之間的復發性頭痛疾病。偏頭痛之發作主要為單側，起初不明顯，之後則為中度至嚴重程度之搏動性頭痛。偏頭痛之典型併發症狀係為對光及燥音過敏、臉色蒼白、噁心及嘔吐，同時具有或不具有神經性失焦之前驅期。

不具先兆之（一般性）偏頭痛異於具有先兆之（典型）偏頭痛，其係始自典型之閃爍暗點。若視覺疾病持續數日或發生具有已知特定視網膜型、基礎型、眼肌麻痺型、失語型或偏癱型偏頭痛之其他神經性對焦症候群，則產生併發性偏頭痛。

有關偏頭痛之病理機制已存有數種理論。較早期之血液動力學理論認為原理之神性缺陷係由局部顱腔內血管收縮所致，而後續之搏動性頭痛係經由眼部神經及三叉神經而由具有疼痛傳導之顱外血管舒張所致，而此種針對偏頭痛過程之說明相當不切實際。

先兆性偏頭痛發作之局部腦血流於後頭骨處降低，相

## 五、發明說明 ( 2 )

信此種具有個別動脈供血範圍超射之皮質血量不足緩慢移行不僅係因為血管運動之故，而亦涉及對應於所謂“進行性抑鬱”之電生理現象 ( Spierings ELH (1988); Recent advances in the understanding of migraine. Headache 28: 655-658 )

其他發現證明所併發之頭痛不僅肇因於顱腔外血鈉舒張，亦因中樞痛覺閾降低，在有害刺激之後，於脊髓及腦幹細胞中活化所謂之速發性早幼基因 ( I E G s ) ( Zimmermann, M. (1995); Neurobiologie des Schmerzsystems [Neurobiology of the pain system]. Neuroforum 1/95: 34-45 ) 。

另一種理論－神經性發炎模型－提供同時說明在偏頭痛期間血流改變及血管疼痛敏感度增加之可能性。是故，對疼痛之敏感度增高係因為三叉神經血管系統之血管周圍之感覺纖維的敏感度增高。此種敏感度增高之結果，一般不會導致痛覺之血管搏動成為強度之疼痛刺激，而導致搏動性偏頭痛。神經性發炎係因腦膜血管之血管周圍神經纖維的有害刺激所致。由可能作為刺激性疼痛感受器之神經末端分泌神經肽諸如物質 P、神經激肽 A 及 C G R P ( 降鈣素基因相關肽 )，其可導致神經性發炎。偏頭痛發作期間，亦發現頭部靜脈中 C G R P 濃度增高。

神經肽分泌之結果，啟動惡性循環：胜肽釋出－血管舒張及毛細管滲透性增加－疼痛感受器刺激增加－胜肽釋出增加。該活性化合物蘇馬垂亭 ( sumatriptan ) 及麥角生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

### 五、發明說明 ( 3 )

物鹼抑制神經肽之釋出，因此可阻止該疼痛誘發循環 ( Zimmermann, M.: Chronische Schmerzen und ihre Ursachen [Chronic pain and its causes], Deutsches Ärzteblatt 93, Number 43, 1996: A-2749-2752 ) 。

其他發現證實原發性神經源下丘腦障礙係為具有關鍵性之角色，偏頭痛發作期間自 R a p h ' s 核分泌之血管活性 5 - 羥色胺量降低 ( Ferrari MD et al. (1989): Serotonin metabolism in migraine. Neurology 39: 1239-1242; Pramod R., et al. (1989): 5-HT<sub>1</sub>-like receptor agonists and the pathophysiology of migraine, Trends in Pharmacological Sciences 10, 200-204 ) 。

儘管已有許多病理機制及併發模型理論，但偏頭痛之病理機制仍未完全明瞭。偏頭痛具有多因性產生，具有遺傳性素質、外在 ( 諸如酒精 ) 及內在 ( 諸如激素 ) 啟動機制。其非精神性疾病，唯心理因素可誘致發作。

已知有許多於固定組合物中含有個別化合物或數種活性化合物之製劑可用以治療偏頭痛。

通常建議使用止吐劑諸如美托克洛買 ( metoclopramide )、朵波瑞酮 ( domperidone ) 本身或與非類鴉片性止痛劑諸如乙醯基水楊酸、帕若西莫 ( paracetamol )、衣布普吩 ( ibuprofen ) 或拿普辛 ( naproxen ) 組合而用以治療偏頭痛。若為中度至強度偏頭痛，則選擇止吐劑與麥角生物鹼諸如麥角胺或二氫麥角胺或蘇馬垂亭 ( sumatriptan ) 之組合物作為藥物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

## 五、發明說明（4）

麥角胺及二氫麥角胺之常見副作用係為噁心、乾嘔、嘔吐、頭痛、肌肉疼痛及畏冷，因此在持續發作偏頭痛的錯誤假設下，會重複使用該藥學製劑而用藥過量。在經常使用之情況下，連續性的頭痛將導致麥角胺的濫用。可能發生之嚴重副作用係為循環性疾病、冠狀心臟病（CHD）、動脈栓塞疾病（AOD）、高血壓及咽峽炎症候群。於懷孕及泌乳期中及小於12歲之兒童不可使麥角生物鹼。

蘇馬垂亭（sumatriptan）及其衍生物（阿莫垂亭（almotriptan）、衣里垂亭（eletriptan）、拿瑞垂亭（naratriptan）、瑞札垂亭（rizatriptan）、若米垂亭（zolmitriptan））係極有效之偏頭痛藥物，其經口用藥時優於個別物質麥角胺、乙醯基水楊酸或美托克洛買（metoclopramide）。蘇馬垂亭（sumatriptan）禁止使用於兒童、懷孕及泌乳期、超過65歲之患者及具有冠狀心臟病之患者。可能產生之副作用有感覺壓力及熱、全身性虛弱、胸部緊張感、高血壓、冠狀心臟病（CHD）、心肌梗塞、心絞痛。

因為在偏頭痛期間，胃排空受抑制或相當緩慢，而因為與小腸比較之下，其吸收區域相對小且血管分佈密度小了許多，使胃部成為次要之藥物吸收部位，故於偏頭發作時，止痛劑之吸收不適當或極受延阻。胃排空時間因此於止痛劑開始作用之迅速性上扮演了極重要之角色。

使用促動劑（prokinetic）諸如美托克洛買（

## 五、發明說明（ 5 ）

metoclopramide ) 及朵波瑞酮 ( domperidone ) ，可加速胃排空，因而可加速止痛劑之吸收。

然而，美托克洛買 ( metoclopramide ) 、朵波瑞酮 ( domperidone ) 於偏頭痛之治療上確有其有效性，不僅因其促動作用，亦因其對抗經常併發於偏頭痛中之症候諸如噁心及嘔吐之作用。

偏頭痛之醫藥治療係為症狀性，而非治療該種痛苦。不建議使用非類鴉片止痛劑之混合配製劑及麥角生物鹼之混合配製劑，因為於相當長時間使用下，尤其是每天使用下，將導致頭痛。此外，可能因為長期服用止痛組合物而導致肝及腎臟損傷，諸如所謂之止痛劑性腎病變。

類鴉片型止痛劑通常不適合治療偏頭痛，因其濫用及成癮性。

以下組合物係特別自專利文獻得知用以治療偏頭痛：

- 帕若西莫 ( paracetamol ) 及美托克洛買 ( metoclopramide ) ( E P 0 1 1 4 8 9 , E P 0 1 1 4 9 0 , U S 5 4 3 7 8 7 4 , E P 6 9 5 5 4 6 , E P 7 7 4 2 5 3 )
- 乙醯基水楊酸或其 L - 離胺酸鹽及美托克洛買 ( metoclopramide ) ( E P 6 0 6 0 3 1 )
- 止痛劑 ( 諸如乙醯基水楊酸 ) ，止吐劑 ( 諸如美托克洛買 ( metoclopramide ) ) 及抗酸劑 ( C A 2 0 2 0 0 1 8 )

前述專利文獻所描述之止痛組合物通常適於治療偏頭

## 五、發明說明（6）

痛發作。但其不適於治療中度至強度偏頭痛。若為嚴重之偏頭痛，通常使用麥角生物鹼與止吐劑或蘇馬垂亭（sumatriptan）之組合物。

使用麥角生物鹼或蘇馬垂亭（sumatriptan）治療時，缺點為在某些情況下，會產生大量嚴重之心血管副作用諸如心絞痛、冠狀心臟病（CHD）、高血壓及心肌梗塞。

因此仍亟需一種可有效地對抗中度至強度偏頭痛發作而副作用少之可信止痛劑。

因此，本發明之目的係提供一種改良性療法，其可治療中度至強度偏頭痛發作。

本發明因此有關一種申請專利範圍所申請之標的。

托馬多（tramadol）——（1RS；2RS）——2——〔（二甲胺基）甲基〕——1——（3-甲氧苯基）環己醇——係一種止痛劑，其可使用於中度至強度之疼痛。

托馬多（tramadol）屬於一種低活性類鴉片。托馬多（tramadol）與其他類鴉片不同之處在於相對於其止痛作用而言其耐受性之發展較低，鴉片典型之副作用大幅消失，而成癮性極低。

托馬多（tramadol）之止痛作用同時包括類鴉片及非類鴉片成分，後者係經由5-羥色胺（5-HT）之釋放，於中樞神經系統（CNS）中抑制5-羥色胺及去甲腎上腺素之再攝取。

非類鴉片活性成分對於托馬多（tramadol）之止痛作用有重要之貢獻。

## 五、發明說明 ( 7 )

去甲腎上腺素再攝取主要係由 ( - ) - 鏡像異構物及 5 - 羥色胺釋放所抑制，而突觸間隙中 5 - 羥色胺再攝取之抑制則絕對係由 ( + ) - 鏡像異構物所致。兩鏡像異構物皆於人類體內產生止痛作用。

使用托馬多 ( tramadol ) 治療時，可能產生之副作用有噁心、嘔吐、出汗、口乾、眼花及輕度頭暈 ( light-headedness )。極少發現腸胃症狀或不同之生理副作用。

促動活性化合物 ( 主要代表為美托克洛買 ( metoclopramide ) 及朵波瑞酮 ( domperidone ) ) 增加底部食管括約肌之張力，而加速胃排空及通經小腸之過程。

同時，此等活性化合物作為止吐劑，即用以抑制噁心、乾嘔及嘔吐。

美托克洛買 ( metoclopramide ) 及朵波瑞酮 ( domperidone ) 係使用於可能發生於手術後或某些基本疾病 ( 例如尤其是糖尿病 ) 之胃不全麻痺。亦可使用於功能性消化不良，因預測其病因係為腸胃運動障礙。

此外，其可使用於偏頭痛及與胃排空障礙有關之其他疼痛疾病。

意外地發現組合給用托馬多 ( tramadol ) 及促動活性止吐劑時，可得到一種改良之治療藥物，尤其是使用於中度至嚴重偏頭痛發作。

類鴉片通常不適用於治療偏頭，因為其具有大量副作用，而會造成生理及身體上之依賴性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 8 )

而且，類鴉片經常具有便秘作用，結果增加偏頭痛情況下之胃功能不足，因而延遲吸收及止痛劑之開始作用。

類鴉片止痛劑中之例外係為托馬多 ( tramadol ) ，其不具有此等一般使用類鴉片時所發現之嚴重副作用。

亦意外地發現本發明托馬多 ( tramadol ) 及特別之美托克洛買 ( metoclopramide ) 之組合物可有效地縮短偏頭痛發作時間，且可防止發生噁心及嘔吐症狀。

更令人意外的是托馬多 ( tramadol ) 本身可誘發噁心及嘔吐症狀或可增加此等偏頭痛併發症。因此托馬多 ( tramadol ) 於以往被視為不適合作為偏頭痛治療的單方配製劑。

藉著與美托克洛買 ( metoclopramide ) 組合，亦可使托馬多 ( tramadol ) 於偏頭痛治療中極有效地治療中度及嚴重疼痛。

因為偏頭痛中之美托克洛買 ( metoclopramide ) 本身具有止痛效果，如用使用安慰劑對照的研究顯示，預期同時給用托馬多 ( tramadol ) 及美托克洛買 ( metoclopramide ) 時亦可具有協合止痛效果。

而且，托馬多 ( tramadol ) 之耐受性可藉著固定組合物而改善，托馬多 ( tramadol ) 於腸胃中之吸收加速，而防止產生偏頭痛併發症噁心及嘔吐。物質托馬多 ( tramadol ) 及美托克洛買 ( metoclopramide ) 或朵波瑞酮 ( domperidone ) 之藥效學及藥動學性質亦適於在單定醫藥配製劑中作為組合成分。托馬多之止痛作用持續時間係約 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 9 )

— 7 小時，而終期消除半生期係約 5 - 6 小時。美托克洛買及朵波瑞酮之促動期係約 1 - 2 小時，而止吐作用期約 3 - 5 小時。半生期係為 4 - 6 小時。

於本發明另一具體實例中，該組合物可另外含有非類固醇消炎劑 ( N S A I D ) 諸如例如乙醯基水楊酸、衣布普吩 ( ibuprofen )、拿普辛 ( naproxen ) 或帕若西莫 ( paracetamol )。

結果，一方面可使用各種止痛作用機制 ( 托馬多之中樞作用及非類固醇消炎劑之末稍及中樞止痛及消炎作用 ) 以治療中度至嚴重之偏頭痛發作，其係為難以治療之重要偏頭痛形式。另一方面，可於相同或改良之疼痛作用方法下降低托馬多或其他止痛活性組合物成分之總劑量，而副作用 ( 例如 N S A I D s 之腸胃症狀 ) 可藉著適當之組合成分之適當組成物而降低或避免。

本發明組合物特別適於治療中度至嚴重偏頭痛或類偏頭痛。

而且，此等組合物適於治療：

- 併發有噁心及 / 或嘔吐之中度至嚴重急性及慢性疼痛 ( 例如由化療所致之嘔吐 )
- 同時存在腸胃排空障礙之中度至嚴重急性及慢性疼痛 ( 例如尤其是手術後或糖尿病胃不全麻痺 ) 及
- 於托馬多治療下之噁心或嘔吐。

此等組合物可於錠劑、發泡性錠劑、膠囊、顆粒、粉末、長效型錠劑、長效型膠囊 ( 單一及多單元調配物 )、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (10)

供靜脈內及肌內注射使用之安瓶及輸注溶液、懸浮液栓劑或其他適當之醫藥形式。

長效型醫藥形式可含有具有或不具有原始劑量之完全或部分長效形式的活性化合物。

該活性化合物可結合或成為彼此部分或完全分隔之調配物形式，故亦可個別用藥或就時間漸進用藥。

若存有該種完全分隔之調配物，則此等物質彼此協調，而於劑量單元中含有等量而對應重量比之個別活性化合物，其中其係為結合混合物之形式。

於此等醫藥組成物中，活性化合物亦可為其藥學上可接受之鹽形式。

經口用藥之醫藥組成物較佳，其中含有前述之組合物。

就含有此等組合物之藥學製劑的製造而言，根據所需方式將定量之活性化合物與生理上可耐受之賦形劑及／或稀釋劑及／或輔劑調配在一起。

賦形劑及輔劑之實例有明膠、天然糖諸如蔗糖或乳糖、卵磷脂、果膠、澱粉（例如玉米粉或直鏈澱粉）、環糊精衍生物、葡聚糖、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、阿拉伯膠、藻酸、纖維基乙酸鈉、滑石、石松素、矽酸、磷酸氫鈣、纖維素、纖維素衍生物諸如甲氧丙基纖維素、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素苯二甲酸酯、具有 12 至 22 個碳原子之脂肪酸、乳化劑、油及脂，尤其是植物甘油酯及飽和脂肪酸之聚甘油酯、單或多

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

## 五、發明說明 (11)

元醇及聚二醇諸如聚乙二醇、具有 2 至 22 個碳原子之脂族飽和或不飽和脂肪酸與具有 1 至 20 個碳原子之單元脂族醇或多元醇諸如二醇、甘油、二(乙二醇)、1,2-丙二醇、花楸糖醇、甘露糖醇之酯。

其他適當之輔劑有造成崩解之物質(所謂之崩解劑)、交聯之聚乙烯基吡咯烷酮、羧甲基澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、微晶纖維素。同樣可使用已知之塗佈物質。丙烯酸及/或甲基丙烯酸及/或其酯之聚合物及共聚物、玉米醇溶蛋白、乙基纖維素、乙基纖維素琥珀酸酯、蟲膠。適於塗佈物質之增塑劑可為：檸檬酸及酒石酸酯、甘油及甘油酯、具有各種鏈長之聚乙二醇。水或生理上可耐受之有機溶液例如諸如醇及脂肪醇適於製備溶液或懸浮液。

就液體配製劑而言，可能需使用防腐劑諸如花楸酸鉀、4-羥基苄酸甲酯或 4-羥基苄酸丙酯、抗氧劑諸如抗壞血酸及風味促進劑諸如薄荷油。

於配製劑製造期間，可使用已知而習用之促溶解劑或乳化劑諸如聚乙烯基吡咯烷酮及 polysorbate 80。

適當之賦形劑及輔劑之實例亦包括 Dr. J. P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" [Encyclopaedia of auxiliaries for pharmacy, cosmetics and related fields]。

含有促動活性止吐劑及托馬多之組合物的藥學製劑中，該比例應為 1 : 4 至 1 : 10。

就個別劑量而言，此等藥學製劑通常含有 5 - 80 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明（12）

克止吐劑或其一鹽類及50-400毫克托馬多或其一鹽類。

此情況下，日劑量應以含有20-80毫克止吐劑及200-400毫克托馬多為佳。根據治療成果而定，該日劑量可使用完整劑量之單次用藥形式或每日使用2至4個副劑量。通常以每日用藥2至4次為佳。

以下實施例係用以詳細說明本發明，因此並非結論。

### 實施例1

#### 美托克洛買（metoclopramide）溶液之製備

將802.4克純水導入適當容器中，於攪拌下添加4.7克美托克洛買鹽酸鹽單水合物、0.1克抗壞血酸、170.1克花楸糖醇、2.8克花楸酸鉀及18.9克乙醇96%（體積／體積）、0.7克4-羥基苄酸甲酯與0.3克4-羥基苄酸丙酯之預製溶液，混合物攪拌至所有成分皆溶解。經適當之濾器過濾溶液。

## 五、發明說明 ( 13 )

處方	重量份數 (%)
美托克洛買鹽酸鹽單水合物	0.47
抗壞血酸	0.01
花楸糖醇	17.01
花楸酸鉀	0.28
96 百分比 (體積 / 體積) 乙醇	1.89
4-羥基苄酸甲酯	0.07
4-羥基苄酸丙酯	0.03
純水	80.24

溶液之充填：

該溶液於適當之充填機器中填入適當之滴瓶中。

## 實施例 2

托馬多溶液之製備

將 4 8 4 . 2 克純水導入適當之容器中，於攪拌下添加 1 0 0 . 0 克托馬多鹽酸鹽、1 . 5 克花楸酸鉀、1 6 1 . 8 克乙醇 9 6 % ( 體積 / 體積 )、1 2 4 . 5 克 1 , 2 - 丙二醇、2 0 0 . 0 克顆粒糖、1 . 0 克 polysorbate 8 0 及 1 . 0 克薄荷油，混合物攪拌至所有成分皆溶解。溶液經適當之濾器過濾。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 14 )

處方	重量份數 (%)
托馬多鹽酸鹽	9.3
花楸酸鉀	0.1
96 百分比 (體積 / 體積) 乙醇	15.1
1,2-丙二醇	11.6
顆粒糖	18.6
polysorbate 80	0.1
薄荷油	0.1
純水	45.1

溶液之充填：

該溶液於適當之充填機器中填入適當之滴瓶中。

## 實施例 3

托馬多 - 美托克洛買長效型丸粒

含活性化合物之核心的製備

4 8 2 4 克托馬多鹽酸鹽 - 美托克洛買鹽酸鹽單水合物 - Aerosil<sup>®</sup> 2 0 0 混合物於塗佈盤中，使用 2 2 0 0 克乙基纖維素 / 蟲膠 ( 6 : 4 ) 於約 9 6 百分比 ( 體積 / 體積 ) 乙醇 - 水混合物中之 1 5 百分比強度溶液，施加於 1 0 0 0 克具有適當大小之中性丸粒 ( 例如直徑介於 0 . 5 及 0 . 6 毫米之間 ) 。所得之核心經乾燥並過篩 ( 0 . 8 - 1 . 4 毫米 ) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 19 )

## 薄膜之施加

6 . 5 公斤由此方式所製備之含活性化合物核心藉著添加 4 7 0 克乙基纖維素 / 蟲膠 ( 6 : 4 ) 於約 9 6 百分比 ( 體積 / 體積 ) 乙醇 - 水混合物中之 1 5 百分比強度溶液，而施加薄膜。導入 7 0 0 克粉末形式之滑石以作為脫模劑。

處方	重量份數 (%)
托馬多鹽酸鹽	57.8
美托克洛買鹽酸鹽單水合物	11.6
中性丸粒	14.4
乙基纖維素	3.5
蟲膠	2.3
Aerosil 200	0.3
滑石	10.1
約 96% (體積 / 體積) 乙醇 / 水混合物	適量

## 活性化合物釋放

實施例 3 長效型丸粒之托馬多鹽酸鹽的體外釋放性係於裝置 3 中根據 U S P 2 3 / N F 測定。釋放介質溫度係為 3 7 °C，試樣試管之搏動速率係為 2 0 次 / 分鐘，而每次檢驗間隔之試驗溶液量係為 1 7 5 毫升。

測試係使用 p H 1 . 5 之溶液開始，經第一小時後



### 五、發明說明 ( 16 )

，將具有試樣之轉子置入 pH 4 . 5 之試驗溶液試管中，於第二小時後，置入 pH 6 . 9 之試驗溶液試管中，於第四小時後，置入 pH 6 . 9 之新試驗溶液試管中，於第六小時後，置入 pH 7 . 2 之試驗溶液試管中，於第八小時後，置入 pH 7 . 5 之試驗溶液試管中。於前述時間下於溶液介質中所釋放之活性化合物量係以光譜測定。針對托馬多鹽酸鹽測定以下釋放速率：

時間，小時	釋放比例，重量百分比
1	3 9
2	5 7
4	7 0
6	7 8
8	8 4
1 2	9 3

長效型丸粒之體外釋放曲線表示於圖 1 中。

#### 實施例 4

#### 托馬多 - 美托克洛買膠囊

#### 膠囊充填物質之製備

3 2 3 克托馬多鹽酸鹽、6 . 5 克美托克洛買鹽酸鹽單水合物、5 9 7 克磷酸氫鈣、0 . 5 克 Aersil<sup>®</sup> 2 0 0 及 1 . 0 克硬脂酸鎂過篩，於適當之混合器中混合

## 五、發明說明 ( 17 )

處方	重量份數 (%)
托馬多鹽酸鹽	32.3
美托克洛買鹽酸鹽單水合物	6.5
磷酸氫鈣	59.7
Aerosil® 200	0.5
硬脂酸鎂	1.0

膠囊之製備：

於適當之膠囊充填機上將膠囊填充物質填入具有適當大小之硬質明膠膠囊中，通稱充填重量係為 1 5 5 毫克。

圖式的簡單說明

圖 1 係為包含 3 . 5 重量 % 的乙基纖維素和 2 . 3 重量 % 的蟲膠之長效型丸粒於體外釋放托馬多鹽酸鹽之釋放曲線。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：含有托馬多 ( tramadol ) 之藥用組成物)

本發明有關一種藥用組合物之用途，其含有托馬多或其一鏡像異構物或其一藥學上可接受之鹽及美托克洛買 ( metoclopramide )、朵波瑞酮 ( domperidone ) 或其他促動性 ( prokinetic ) 及止吐活性物質或其一藥學上可接受之鹽以作為活性化合物，該組合物係用以治療偏頭痛及類偏頭痛，及用以治療併發噁心及／或嘔吐 ( 例如於化療情況下 ) 及／或延遲胃排空 ( 例如手術後、糖尿病性胃不全麻痺 ) 之疼痛症狀。

英文發明摘要(發明之名稱： Pharmaceutical compositions comprising tramadol)

The present invention relates to the use of pharmaceutical combinations which as active compounds contain tramadol or one of its enantiomers or one of its pharmaceutically acceptable salts and metoclopramide, domperidone or other prokinetically and antiemetically active substances or one of their pharmaceutically acceptable salts, for the treatment of migraine and migrainoid headaches as well as for the treatment of states of pain which accompany nausea and/or vomiting (for example under chemotherapy) and/or delayed gastric emptying (for example post-operatively, in diabetic gastroparesis).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

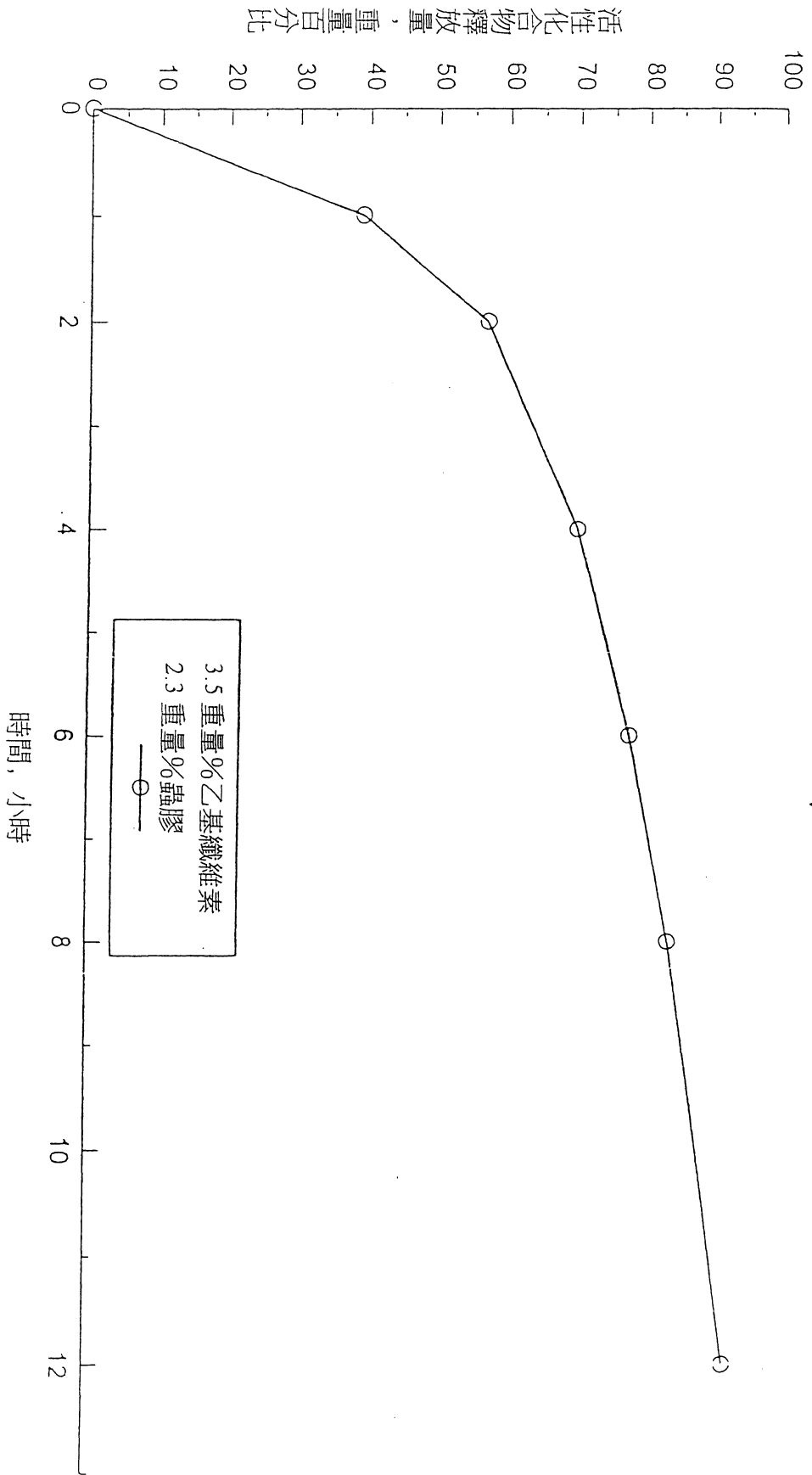


圖 1

# 公 告 本

I228040

申請日期	88 年 2 月 20 日
案 號	88102487
類 別	A11K <sup>31</sup> /00

修正  
 補充 本 91 年 5 月 16 日  
 C4

(以上各欄由本局填註)

民國 91 年 5 月修正

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	含有托馬多 ( t r a m a d o l ) 之藥用組成物
	英 文	Pharmaceutical compositions comprising tramadol
二、發明 創作人	姓 名	(1) 瑪克·瑞伯 Raber, Marc (2) 海默特·蒙伯格 Momberger, Helmut
	國 籍	(1) 德國                      (2) 德國 (1) 德國吉班塞爾特路七-九號 Seltersweg 7-9, 35390 Gießen, Germany
	住、居所	(2) 德國馬堡王恩五十六號 In der Wann 56, D-35037 Marburg, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 維翠斯有限兩合公司 Viatrix GmbH & Co. KG
	國 籍	(1) 德國
	住、居所 (事務所)	(1) 德國法蘭克福緬因區衛斯慕勒街四十五號 Weismullerstrasse 45, D-60314 Frankfurt am Main, Germany
	代 表 人 姓 名	(1) 馬可斯·彼得森 Peterseim, Markus

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

## 六、申請專利範圍

附件2： 第 88102487 號 專利 申請 案

修正後無劃線之中文申請專利範圍替換本

民國 93 年 3 月 5 日 修正

- 1 . 一種用以治療偏頭痛或類偏頭痛之醫藥組成物，其包含至少一種促動活性止吐劑或其藥學上可接受之鹽以及托馬多或其藥學上可接受之鹽。
- 2 . 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其含有美托克洛買（metoclopramide）、朵波瑞酮（domperidone）或 5 - H T<sub>3</sub> 之抗劑以作為止吐劑。
- 3 . 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其含有 5 - 8 0 毫克止吐劑或其一鹽及 5 0 - 4 0 0 毫克托馬多或其一鹽。
- 4 . 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其係經口服給藥。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂