

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

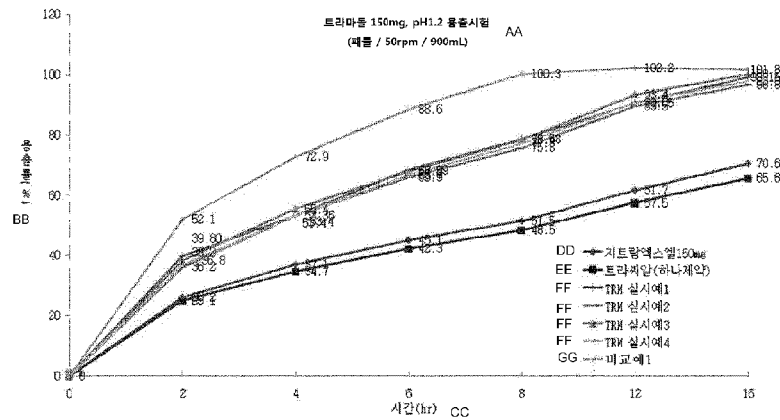
(43) 국제공개일
2019년 3월 21일 (21.03.2019) WIPO | PCT

WO 2019/054606 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 31/34 (2006.01) A61K 9/24 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2018/006504
- (22) 국제출원일: 2018년 6월 8일 (08.06.2018)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2017-0118918 2017년 9월 15일 (15.09.2017) KR
- (71) 출원인: 크리스탈지노믹스(주) (CRYSTALGENOMICS, INC.) [KR/KR]; 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 조재평 (CHO, Jae Pyoung); 15820 경기도 군포시 산본로431번길 24 202, Gyeonggi-do (KR). 박현진 (PARK, Hyunjin); 06784 서울시 서초구 동산로8길 15 207호, Seoul (KR). 조중명 (CHO, Joong Myung); 05553 서울시 송파구 올림픽로 212 B-4601호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 김애라 (KIM, Aera); 06211 서울시 강남구 테헤란로 322 동관 1301호, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING ACUTE AND CHRONIC PAIN, CONTAINING POLMACOXIB AND TRAMADOL

(54) 발명의 명칭: 폴마콕시브 및 트라마돌을 포함하는 급, 만성 통증 치료용 약제학적 조성물



AA ... Tramadol 150 mg, pH 1.2 dissolution test (paddle/ 50 rpm/ 900 mL)
BB ... Dissolution rate (%)
CC ... Time (hr)
DD ... Zylram XL 150 mg
EE ... Tra-CR (Hana Pharm Co., Ltd.)
FF ... Example
GG ... Comparative example

(57) Abstract: The present invention relates to a complex comprising polmacoxib and tramadol. The present invention relates to a pharmaceutical composition and a medicine or an analgesic, all of which contain two types of active ingredients of polmacoxib and tramadol, and, more specifically, to effects and uses of the active ingredients in a medicine or an analgesic for the treatment of moderate acute and chronic pain caused by inflammatory and multiple factors.

(57) 요약서: 본 발명은 폴마콕시브 및 트라마돌을 포함하는 복합제에 관한 것이다. 본 발명은 폴마콕시브 및 트라마돌 2가지의 활성성분 대한 약학적 조성물 및 약제 또는 진통제, 좀더 구체적으로 염증성 및 여러 요소에 기인한 중등도의 급, 만성 통증을 치료하기 위한 약제 또는 진통제로서 그들의 효과 및 용도에 관한 것이다.

WO 2019/054606 A1

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 폴마콕시브 및 트라마돌을 포함하는 급, 만성 통증 치료용 약제학적 조성물

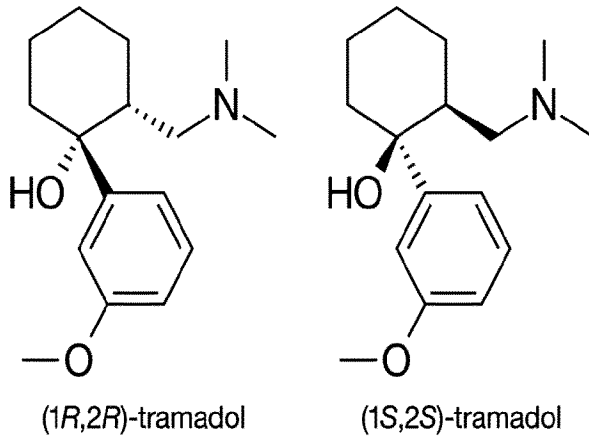
기술분야

- [1] 본 발명은 폴마콕시브와 트라마돌을 포함하는 조성물에 관한 것이고, 보다 상세하게는 우수한 안정성 및 저함량으로 우수한 효과를 보이는 비스테로이드성 항염증제로서 유용하게 사용될 수 있는 폴마콕시브와 오피오이드(opioid)계 진통제인 트라마돌을 함유하는 급성 또는 만성 통증 치료용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

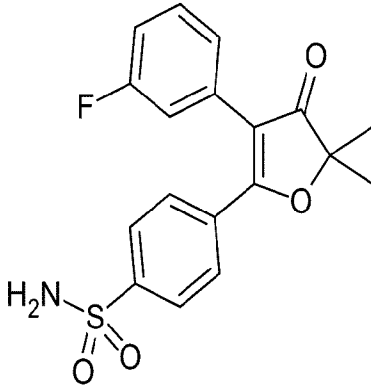
- [2] 통증은 실제적이거나 잠재적인 조직손상과 관련되거나 또는 그러한 손상으로 기술된 불쾌한 감각적이고 감정적인 경험으로 정의되고 있다. 통각수용기와 신경섬유로 구성된 신경로를 통하여 대뇌피질과 가장자리 계통영역과 맞닿은 부위를 자극함으로써 일어나는 통각 및 감각장애를 말하기도 한다. 이는 신체를 보호하기 위한 방어수단으로서 신체의 안이나 밖에서 이상을 전달하는 경고 반응이라고 할 수 있다. 통증 그 자체는 질병이 아니기 때문에 이것을 제거한다고 해도 원인이 되는 질병이 치료되는 것은 아니다.
- [3] 원인은 크게 체성조직 또는 내장조직의 손상이나 염증으로 인한 지각적인 경우, 신경손상 후 생기는 신경병증성인 경우로 나눌 수 있다. 지각적인 경우 통증으로는 피부통각, 내장통, 체성통, 지각적 신경통, 신경근연관통, 체성연관통 등을 들 수 있으며, 신경병증성인 경우에는 말초신경 또는 중추신경 기능 이상으로 인한 통증이 있다. 통증이 장기간 지속되거나 그 자극이 너무 심한 경우에는 일상생활을 하는데 지장이 생기며, 불안과 공포를 느끼기도 한다. 이 때문에 만성 통증을 가진 사람은 우울증을 가진 경우가 많으므로 치료할 때에도 이러한 특성을 고려해야 한다.
- [4] 통증 치료에 유용한 것으로 알려진 많은 약물들이 있는데, 이 중 오피오이드(opioid)는 통증에 대한 진통제로 사용된다. 모르핀(morphine) 유도체는 인간의 통증을 완화시키는 치료제로서 진통 효과는 모르핀 수용체, 바람직하게는 뮤 오피오이드 수용체(μ -opioid receptor)의 작용을 통해 얻어진다. 경구 투여 시 우수한 효과를 보이는 광범위하게 사용되고 있는 모르핀 유도체들 중 하나는 트라마돌이다. 트라마돌은 오피오이드 수용체의 활성화 및 뉴런의 모노아민성 시냅스의 농도를 향상시킴으로써 효력이 발휘되어 작용을 하는 진통제이다. 화학물 명칭이 2-(다이메틸아미노메틸)-1-(3-메톡시페닐)인 트라마돌은 다음 화학식 1의 구조를 가진다.

[5] [화학식1]



- [6] 통증을 느끼게 하는 류 수용체에 붙어 통증을 느끼지 못하게 하는 트라마돌의 통증 억제 기전은 일부 마약성 진통제와 유사하여 장기간 트라마돌을 복용하거나 주사로 맞는 경우 약물에 대한 의존성이 생길 수 있다. 또한, 트라마돌 부작용 중 흔한 증상으로 변비, 불면, 초조 증상이 발생할 수 있으며 이밖에도 어지러움, 졸림, 메스꺼움 등의 부작용들이 발생할 수 있다. 이러한 이유들로 미국 FDA에서는 트라마돌을 마약성 진통제로 분류하였으며, 호흡곤란의 위험을 고려하여 12세 미만, 수유부에게 처방을 자제하도록 권유하고 있다. 이러한 결점 때문에, 통증의 치료에 진통제로 사용되었던 오피오이드 약물은 고용량으로 또는 반복해서 항상 사용할 수는 없었다.
- [7] 결과적으로 이러한 부작용을 유발하는 오피오이드의 양을 줄이기 위해, 오피오이드 진통제가 아닌 다른 약물과 오피오이드를 조합하여 제공하는 경우가 종종 있다. 이들 조합 중에서 비스테로이드성 항-염증제(NSAIDs)와 트라마돌을 조합한 약물 구성에 관심이 대두되어 있는 것으로 보고되어 왔다(유럽 공개특허 제0546676호).
- [8] 미국 등록특허 제6558701호에서 중등도 내지 심각한 통증을 치료하기 위해, 국제보건기구는 효과적인 통증완화를 나타내고, 가능한 투여에 필수적인 진통제의 양을 최대한 줄이기 위하여 오피오이드 진통제와 비스테로이드계 진통제를 조합하는 것을 제안하였다고 밝힌 바 있으며, COX-2 선택적 억제제의 진통 효과를 증대시킬 수 있는 대안으로서, 대한민국 등록특허공보 제10-0444195호에서는 COX-2 선택적 억제제와 오피오이드제의 병용투여에 의한 시너지 효과에 대하여 언급했다. 해당 문헌에 의하면, COX-2 저해제와 오피오이드제 조합 시 진통 활성의 증가가 나타났으며, 동일한 통증에 대해 두 약제를 단독으로 사용했을 때보다 그 복용량을 감소시킬 수 있어, 각 약제로 인한 부작용의 종류 및 정도를 경감시킬 수 있을 것으로 전망했다.
- [9] 트라마돌과 조합되는 NSAIDs 중 하나는 풀마콕시브로 현재 아셀렉스캡슐이라는 제품으로 판매가 이루어지고 있는 약물로, 그 구조는 하기 화학식 2와 같다.

[10] [화학식2]



[11] 본 발명의 약학적 조성물에 사용된 유효성분인 폴마콕시브의 화학물 이름은 5-(4-(아미노설포닐)페닐)-2,2-디메틸-4-(3-플루오로페닐)-3(2H)-피라논이다. COX-2의 선택적 저해제로서, 통상적인 NSAIDs와 비교하여 경감된 위장관 독성을 가지며, 염증성 질병, 염증 관련 질병, 통증, 고혈압, 혈관신생 관련 질환, 알츠하이머병, 발작 및 경련, 뇌졸중, 또는 간질 등에 효과가 있는 것으로 알려져 있다(대한민국 등록특허 제10-0495389호).

[12] 현재 트라마돌과의 조합으로 아세트아미노펜(acetaminophen) 및 세레콕시브(celecoxib)가 개발되어 있는데 상기 제시된 폴마콕시브는 이러한 약물들에 비해 적은 양의 활성성분으로도 최대의 효과, 최소의 부작용을 보이는 장점을 가지고 있다.

[13] COX-2(사이클로옥시게나아제)는 프로스타글란딘(prostaglandin)의 생성을 담당한다. 두 가지 동형 단백질(isoform), COX-1 및 COX-2가 확인되며, COX-2는 프로-염증 자극에 의하여 유도된다고 보여지고 있으며, 통증, 염증, 및 열의 프로스타노이드(prostanoid) 조절자의 합성에 주요한 담당을 한다고 가정되고 있는 효소의 동형 단백질이다.

[14] 이러한 작용을 하는 COX-2 저해제인 폴마콕시브와 트라마돌의 조합으로 급,만성 통증치료에 적용하고자 한다.

[15] 출원의 초점은 폴마콕시브와 트라마돌의 조합이 심각한 통증 내지 중등도의 통증, 특히 염증성 요소가 있는 통증에 있어서 부가적인 효과를 얻을 수 있는 약학적 조성물에 관한 것이며 그것의 조합을 실증하는 것에 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[16] 본 발명자는 폴마콕시브와 트라마돌 조합의 통증에 대한 시너지 효과 및 기존 제품에 대비한 우수한 안정성에 주목하여, 각 약물의 복용 편의성을 보다 증진시키기 위해 서로 다른 2가지의 활성성분을 단일 제형으로 제제화하고자 하였다.

과제 해결 수단

[17] 본 발명은,

- [18] 폴마콕시브와 트라마돌을 포함하는 급·만성 통증 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [19] 일구현예에 따르면, 상기 통증은 당뇨병성 신경장애를 포함하는 신경성 통증, 암 통증, 골관절염, 중등도의 통증, 류마티스 관절염, 척추염 및 좌골신경통을 적응증으로 할 수 있다.
- [20] 일구현예에 따르면, 상기 폴마콕시브와 트라마돌은 각각의 층으로 분리된 상태인, 이중층 구조의 이중정 형태일 수 있다.
- [21] 일구현예에 따르면, 상기 조성물은 코팅기제를 더 포함할 수 있다.
- [22] 일구현예에 따르면, 상기 조성물은 내핵의 트라마돌에 외핵의 폴마콕시브를 포함하는 핵정 제형 또는 내층의 트라마돌 층에 외층의 폴마콕시브 코팅층을 함유하는 마이크로 코팅 이중방출제형(DRM)일 수 있다.
- [23] 일구현예에 따르면, 상기 폴마콕시브 대 트라마돌의 비율은 1:1 내지 500 중량비일 수 있다.
- [24] 또한, 상기 폴마콕시브 대 트라마돌의 비율은 1:1 내지 300 중량비일 수 있다.
- [25] 또한, 상기 폴마콕시브 대 트라마돌의 비율은 2:1 내지 300 중량비일 수 있다.
- [26] 일구현예에 따르면, 상기 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함할 수 있다.
- [27] 기타 본 발명의 구현예들의 구체적인 사항은 이하의 상세한 설명에 포함되어 있다.

발명의 효과

- [28] 본 발명은 폴마콕시브와 트라마돌을 하나의 단일제형으로 제제화한 것으로서, 폴마콕시브는 속방출성으로 구성하고, 트라마돌은 서방출성으로 구성하며, 제형 내에서의 각 약물의 상호작용은 최소화함으로써, 1일 1회 또는 2회 복용만으로 각 약물의 효과가 상호 보완적으로 지속 가능하게 발휘될 수 있도록 설계한 복합제이다.
- [29] 본 발명에 따라 제조된 다층정제는 입자의 흐름성이 우수하며 정제의 포장, 운반 및 취급이 용이하도록 적당한 경도를 갖고, 제조 공정 시 정제의 캡핑(capping)이나 라미네이팅(lamination) 등의 발생도 적어 대량생산에 적합하다.

도면의 간단한 설명

- [30] 도 1 내지 12는 각각의 실시예 용출패턴을 나타낸 그래프이다.
- [31] 도 13은 동물모델에서의 체중변화를 나타낸 그래프이다.
- [32] 도 14는 동물모델에서의 통증지수를 나타낸 그래프이다.
- [33] 도 15는 동물모델에서의 항염증 인자 활성을 나타낸 그래프이다.
- [34] 도 16 및 17은 조직병리 부검 결과를 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [35] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바,

특정 실시예를 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

- [36] 이하, 본 발명의 구현예에 따른 약제학적 조성물에 대하여 보다 상세하게 설명한다.
- [37] 본 명세서에 사용되는 용어, "약제학적 조성물"은 "약학적 조성물" 및 "약학적으로 허용 가능한 조성물"과 혼용하여 기재할 수 있고, 투여 대상에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 할 수 있는 조성물로서, 상기 조성물로부터 기인하는 부작용이 약물의 효능을 저하시키지 않고, 화합물이 투여되는 대상에 심각한 자극을 유발하지 않고, 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는 임의의 유기 또는 무기 화합물 제형을 의미할 수 있다.
- [38] 본 발명에서 사용되는 용어 '투여 대상'이란, '투여 개체' 및 '투여 유기체'와 혼용하여 기재할 수 있고, 급성 또는 만성 통증이 유발되었거나, 유발될 수 있는 인간을 포함한 모든 동물을 의미할 수 있다.
- [39] 본 발명은 폴마콕시브 및 트라마돌을 포함하는 급, 만성 통증 치료용 복합제 조성물을 제공한다. 폴마콕시브와 트라마돌 복합제제는 다른 약제학적으로 허용 가능한 첨가제들과 혼합될 경우, 활성성분의 변형을 감소시켜 경시적 변화에 대한 안정성을 증가시키는 효과를 나타낼 수 있다.
- [40] 일구현예에 따르면, 본 발명에 따르는 약학적 조성물의 폴마콕시브 대 트라마돌의 비율은 1 내지 500:1 내지 500 중량비, 예를 들어 1 내지 300:1 내지 300 중량비, 예를 들어 1 내지 2:1 내지 300 중량비, 예를 들어 1:1 내지 300 중량비, 예를 들어 2:1 내지 300 중량비일 수 있다. 구체적으로 예를 들어, 폴마콕시브 대 트라마돌의 함량비가 1:500이고, 질량비가 1:500일 수 있다.
- [41] 일구현예에 따르면, 본 발명은 조성물 총 중량에 대하여 폴마콕시브 0.1 내지 10 중량% 및 트라마돌 10 내지 50 중량%를 포함할 수 있으며, 예를 들어 폴마콕시브 0.3 내지 1 중량% 및 트라마돌 20 내지 40 중량%를 포함할 수 있다.
- [42] 일구현예에 따르면, 폴마콕시브는 조성물 중 1 내지 5mg, 예를 들어 1 내지 2mg으로 포함될 수 있으며, 트라마돌은 조성물 중 30 내지 300mg, 예를 들어 37.5 내지 200mg으로 포함될 수 있다.
- [43] 일구현예에 따르면, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능하며, 생리학적으로 적합한 첨가제를 추가로 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 충전제, 증량제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 방부제, 완충제, 피막제, 감미제, 용해제, 현탁제, 착색제, 수용성 첨가제, 부형제, 담체, 필러, 활택제, 흡습제 등 각 제형에 통상적으로 사용되는 약제학적으로 허용되는 것이면 어느 것이나 첨가제로 사용할 수 있다. 예를

들어, 상기 첨가제는 조성물 총 중량에 대하여 5 내지 90중량%, 예를 들어 40 내지 90중량%로 포함될 수 있다.

- [44] 일구현예에 따르면, 본 발명은 폴마콕시브 구획 및 트라마돌 구획으로 구분될 수 있다. 구체적으로, 폴마콕시브 구획은 규화미결정셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 포비돈, 스테아르산마그네슘으로 이루어질 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 예를 들어, 폴마콕시브 구획은 소량의 활성성분이 함유되어 있기 때문에 혼합물에서의 약물의 혼합 균일성을 높이며 타정성을 좋게 하기 위하여 수불용성 고분자인 규화미결정셀룰로오스를 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [45] 또한, 서방형 방출을 보이는 트라마돌 층은 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 포비돈, 이산화규소, 스테아르산마그네슘으로 이루어질 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일반적으로 약물의 방출을 지연시키는 수단으로 약물을 수불용성 물질로 코팅하거나, 물과 접촉시켜 히드로겔을 형성함으로써 약효성분의 방출을 제어할 수 있는 겔 형성 물질인 히드록시프로필 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 등의 셀룰로오스 유도체 또는 카르복시비닐폴리머를 사용할 수 있다. 예를 들어, 트라마돌 층은 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 사용하여 서방출성을 구현할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [46] 일구현예에 따르면, 본 발명은 빛에 민감한 폴마콕시브의 장기적인 안정성 확보를 위해 코팅기제를 더 포함할 수 있다. 통상적으로 사용되는 코팅기제를 이용할 수 있으나, 예를 들어 상기 코팅기제는 수용성 코팅기제 중 폴리비닐 알코올 유도체, 메타크릴산 유도체 및 폴리아크릴산 유도체를 포함하는 코팅기제 및 Opadry®, Kollicoat®, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상을 포함할 수 있으며, 예를 들어 Opadry®를 코팅기제로 이용할 수 있다.
- [47] 일구현예에 따르면, 본 발명은 경구 투여 형태로 제공될 수 있으며, 고체 또는 액체 형태로 제형화될 수 있다. 구체적으로는, 본 발명에 따른 조성물은 물 또는 다른 적당한 액체 매질과 함께 재구성이 적합한 태블릿, 펠렛, 과립, 캡슐, 현탁액, 에멀전 또는 분말의 형태와 같은 어떠한 편리한 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물을 태블릿 형태로 제공될 수 있으며, 단층 및 다층 태블릿 형태일 수 있고, 2중 약물방출코팅 DRM(Dual release micro-coating) 형태로 제공될 수 있다.
- [48] 일구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 내층의 트라마돌 층에 외층의 폴마콕시브 코팅층을 함유하는 마이크로 코팅 이중방출제형(DRM) 제형일 수 있다.
- [49] 또한, 본 발명의 조성물은 핵정, 이중정, 다층정, 단일정, 캡슐제, 현탁제 형태로 제조될 수 있으며, 폴마콕시브와 트라마돌을 물리적으로 분리시켜 폴마콕시브

구획은 속방출 형태의 약물 방출 형태를, 트라마돌 구획은 서방형 약물 방출 형태를 보이도록 제조하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 상기 폴마콕시브 층 및 트라마돌 층으로 분리된 상태를 가지는 이중층 구조의 이중정으로 제조될 수 있다. 상기 이중층의 제조방법은 트라마돌 및 그 혼합물 과립으로 하층을 형성하여 다진 후, 폴마콕시브 및 그 혼합물 과립으로 상층을 형성하고, 타정기를 이용하여 제조될 수 있으나, 이에 한정하는 것은 아니다.

- [50] 또한, 내핵의 트라마돌 층에 외핵의 폴마콕시브를 포함하는 핵정 제형으로 제조될 수 있다. 또 다른 예로, 본 발명에 따른 조성물의 최종 제형은 서방출성 구획으로 이루어진 내핵과 속방출성 구획으로 이루어진 외층으로 구성되는 핵정, 서방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제와 속방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛 또는 저제를 포함하는 캡슐제, 또는 서방출성 구획으로 이루어진 층과 속방출성 구획으로 이루어진 층이 적층된 다층정제 등에서 선택 가능하다.
- [51] 일구현예에 따르면, 본 발명은 통증, 구체적으로, 급성 통증, 만성 통증을 치료하기 위한 진통제로서 유효한 효과를 나타낼 수 있으며, 상기 통증은 당뇨병성 신경장애를 포함하는 신경성 통증, 하이퍼알제시아, 이질통 및 암 통증 및 골관절염뿐만 아니라 심각한 통증 내지 중등도의 통증, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 좌골신경통 및 오십견을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 좌골신경통 및 오십견과 같은 염증성 요소의 심각한 통증 내지 중등도의 통증에 대한 치료를 용도로 사용될 수 있다.
- [52] 본 발명에 따르는 약제 또는 약학적 조성물은 유아, 어린이 및 어른 동물을 포함한 인간에게 적용이 적합한 어떠한 형태여도 무방하고 이 분야의 지식을 가진 자들에게 알려진 표준 공정에 의하여 제조될 수 있다.
- [53] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.
- [54] 실시예 1
- [55] 폴마콕시브와 트라마돌을 주성분으로 하기 표 1의 부형제를 이용하여 습식과립형태로 연합, 건조, 정립, 혼합 및 정제화하였다.
- [56] 폴마콕시브 층은 기존의 아사 제품인 정제 처방을 인용하여 진행하였으며, 서방형 방출을 보이는 트라마돌 층을 중점으로 처방연구를 진행하였다.
- [57] 실시예 1의 트라마돌 층에 대한 초기 서방형 방출을 위하여, 서방화기제로 HPMC K100M(METHOCEL™ K100M Premium Hydroxypropylmethylcellulose, DOW Chemical Company)을 사용하여 경구투여용 이중층 타블렛 정을 제조하였다.

[58] [표1]

폴마콕시브-트라마돌 복합제 (실시예1)						
	제조공정	배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)	
트라마돌층	1	1차 과립	주성분	트라마돌	150	33.3
	2		부형제	MCC 102	25	5.6
	3		부형제	Lactose monohydrate	30	6.7
	4		서방화기제	HPMC K100M	100	22.2
	5		결합제	PVP K-30	15	3.3
	6	후혼합	서방화기제	HPMC K100M	100	22.2
	7		붕해제	L-HPC(NBD-020)	25	5.6
	8		활택제	스테아르산마그네슘	5	1.1
나정 총량				450	100	
폴마콕시브층	9	1차과립	주성분	폴마콕시브	1	2
	10		붕해제	전분글리콜산나트륨	3.5	7
	11		부형제	규화미결정셀룰로스	43.5	87
	12		결합제	포비돈 k-30	1.5	3
	13	후혼합	활택제	스테아르산마그네슘	0.5	1
	나정 총량				50	100

[59] 실시예 2

[60] 초기의 높은 방출량을 줄이기 위하여, HPMC K100M 및 후혼합에 서방화기제인 카보머를 추가로 첨가하여 경구투여용 이중층 타블렛 정을 제조하였다.

[61] [표2]

폴마콕시브- 트라마돌복합제 (실시예2)						
	제조공정	배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)	
트라마돌층	1	1차 과립	주성분	트라마돌	150	28.6
	2		부형제	MCC 102	25	4.8
	3		부형제	Lactose monohydrate	30	5.7
	4		서방화기제	HPMC K100M	200	38.1
	5		결합제	PVP K-30	15	2.9
	6	후혼합	서방화기제	HPMC K100M	30	5.7
	7		서방화기제	카보머	45	8.6
	8		붕해제	L-HPC	25	4.8
	9		활택제	스테아르산마그네슘	5	0.9
나정 총량				525	100	
폴마콕시브층	10	1차과립	주성분	폴마콕시브	1	2
	11		붕해제	전분글리콜산나트륨	3.5	7
	12		부형제	규화미결정셀룰로스	43.5	87
	13		결합제	포비돈 k-30	1.5	3
	14	후혼합	활택제	스테아르산마그네슘	0.5	1
	나정 총량				50	100

[62] 실시예 3

[63] 후혼합에 에틸셀룰로스(ethylcellulose)를 첨가하여 경구투여용 이중층 타블렛정을 제조하였다.

[64] [표3]

폴마콕시브- 트라마돌복합제 (실시예3)						
	제조공정	배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)	
트라마돌층	1	1차 과립	주성분	트라마돌	150	30.3
	2		부형제	MCC 102	25	5.1
	3		부형제	Lactose monohydrate	30	6.1
	4		서방화기제	HPMC K100M	200	40.4
	5		결합제	PVP K-30	15	3
	6	후혼합	부형제	Ethylcellulose	45	9.1
	7		붕해제	L-HPC	25	5.1
	8		활택제	스테아르산마그네슘	5	1
나정 총량				495	100	
폴마콕시브층	9	1차과립	주성분	폴마콕시브	1	2
	10		붕해제	전분글리콜산나트륨	3.5	7
	11		부형제	규화미결정셀룰로오스	43.5	87
	12		결합제	포비돈k-30	1.5	3
	13	후혼합	활택제	스테아르산마그네슘	0.5	1
	나정 총량				50	100

[65] 실시예 4

[66] 후혼합의 서방화기제 대신 과립 과정에 결합제 함량을 증가시켜 부형제 간의 결합을 높였으며, 결합제로는 PVP K-30을 증가시켜 경구투여용 이중층 타블렛정을 제조하였다.

[67] [표4]

폴마콕시브-트라마돌복합제 (실시예 4)						
	제조공정	배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)	
트라마돌층	1	1차 과립	주성분	트라마돌	150	32.3
	2		부형제	MCC 102	25	5.4
	3		부형제	Lactose monohydrate	30	6.5
	4		서방화기제	HPMC K100M	200	43
	5		결합제	PVP K-30	30	6.5
	6	후혼합	붕해제	L-HPC	25	5.4
	7		활택제	스테아르산 마그네슘	5	1.1
나정 총량				465	100	
폴마콕시브층	8	1차과립	주성분	폴마콕시브	1	2
	9		붕해제	전분글리콜 산나트륨	3.5	7
	10		부형제	규화미결정 셀룰로오스	43.5	87
	11		결합제	포비돈 k-30	1.5	3
	12	후혼합	활택제	스테아르산 마그네슘	0.5	1
	나정 총량				50	100

[68] 실시예 5

[69] 트라마돌 층의 target dose를 하기 표 5와 같이 감소시켜 경구투여용 이중층 타블렛 정을 제조하였다.

[70] [표5]

폴마록시-트라마돌복합제 (실시예5)						
트라마돌층	제조공정	배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)	
	1	1차 과립	주성분	트라마돌	75	33.33
2	부형제		MCC 102	12.5	5.56	
3	부형제		Lactose monohydrate	15	6.67	
4	서방화기 제		HPMC K100M	50	22.22	
5	결합제		PVP K-30	7.5	3.33	
6	후혼합	서방화기 제	HPMC K100M	50	22.22	
7		붕해제	L-HPC(NBD-020)	12.5	5.56	
8		활택제	스테아르산마그네슘	2.5	1.11	
나정 총량				225	100	
폴마록시브 층	9	1차과립	주성분	폴마록시브	1	2
	10		붕해제	전분글리콜산나트륨	3.5	7
	11		부형제	규화미결정셀룰로오스	43.5	87
	12		결합제	포비돈 k-30	1.5	3
	13	후혼합	활택제	스테아르산마그네슘	0.5	1
	나정 총량				50	100

[71] 실시예 6

[72] 하기 표 6과 같이, 저분자 HPMC 기제를 사용하여 경구투여용 이중층 타블렛정을 제조하였다.

[73] [표6]

폴마록시브- 트라마돌복합제 (실시예6)						
트라마돌층	제조공정		배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)
	1	1차 과립	주성분	트라마돌	75	37.5
	2		부형제	HPMC K100M	15	7.5
	3		부형제	HPMC K15M	9	4.5
	4		서방화기제	HPMC K4M	3	1.5
	5		결합제	Lactose	31.5	15.8
	6		용제	Micro crystalline cellulose	30	15
	7		서방화기제	PVP K30	9	4.5
	8	후혼합	붕해제	Talc	4.5	2.3
	9		활택제	Mg. Stearate	3	1.5
나정 총량				200	100	
폴마록시브층	10	1차과립	주성분	폴마록시브	1	2
	11		붕해제	전분글리콜산나트륨	3.5	7
	12		부형제	규화미결정셀룰로오스	43.5	87
	13		결합제	포비돈 k-30	1.5	3
	14	후혼합	활택제	스테아르산마그네슘	0.5	1
	나정 총량				50	100

[74] 실시예 7

[75] 분자량이 다른 3 종류의 HPMC 첨가량을 하기 표 7과 같이 하여 경구투여용 이중층 타블렛 정을 제조하였다.

[76] [표7]

폴마록시브-트라마돌복합제(실시예7)						
트라마돌층	제조공정		배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)
	1	1차 과립	주성분	트라마돌	75	37.5
	2		부형제	HPMC K100M	15	7.5
	3		부형제	HPMC K15M	6	3
	4		서방화기제	HPMC K4M	6	3
	5		결합제	Lactose	31.5	15.8
	6		용제	Micro crystalline cellulose	30	15
	7		서방화기제	PVP K30	9	4.5
	8	후혼합	붕해제	Talc	4.5	2.3
	9		활택제	Mg. Stearate	3	1.5
나정 총량				200	100	
폴마록시브층	10	1차과립	주성분	폴마록시브	1	2
	11		붕해제	전분글리콜산나트륨	3.5	7
	12		부형제	규화미결정셀룰로오스	43.5	87
	13		결합제	포비돈k-30	1.5	3
	14	후혼합	활택제	스테아르산마그네슘	0.5	1
	나정 총량				50	100

[77] 실시예 8

[78] HPMC K100M의 함량비를 증가시켜 경구투여용 이중층 타블렛 정을 제조하였다.

[79] [표8]

폴마록시브-트라마돌복합제(실시예8)						
트라마돌층	제조공정		배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)
	1	1차 과립	주성분	트라마돌	75	37.5
2	부형제		MCC 102	15	7.5	
3	서방화기제		HPMC K100M	100	50	
4	결합제		PVP K-30	7.5	3.8	
5	후혼합	활택제	스테아르산마그네슘	2.5	1.3	
나정 총량				200	100	
폴마록시브층	6	1차과립	주성분	폴마록시브	1	2
	7		붕해제	전분글리콜산나트륨	3.5	7
	8		부형제	규화미결정셀룰로오스	43.5	87
	9		결합제	포비돈k-30	1.5	3
	10	후혼합	활택제	스테아르산마그네슘	0.5	1
	나정 총량				50	100

[80] 실시예 9

[81] HPMC K100M와 함께 다른 서방화기제인 PEO(POLYOXtm WSR, DOW Chemical Company)를 첨가하여 경구투여용 이중층 타블렛 정을 제조하였다.

[82] [표9]

폴마록시브-트라마돌복합제(실시예9)						
트라마돌층	제조공정		배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)
	1	1차 과립	주성분	트라마돌	75	37.5
2	부형제		MCC 102	15	7.5	
3	서방화기제		HPMC K100M	70	35	
4	서방화기제		PEO WSR 301	30	15	
5	결합제		PVP K-30	7.5	3.8	
6	후혼합	활택제	스테아르산마그네슘	2.5	1.3	
나정 총량				200	100	
폴마록시브층	7	1차과립	주성분	폴마록시브	1	2
	8		붕해제	전분글리콜산나트륨	3.5	7
	9		부형제	규화미결정셀룰로오스	43.5	87
	10		결합제	포비돈k-30	1.5	3
	11	후혼합	활택제	스테아르산마그네슘	0.5	1
	나정 총량				50	100

[83] 실시예 10

[84] 타정성을 고려하여, PEO를 제거하고, HPMC의 함량을 감소시켜 경구투여용 이중층 타블렛 정을 제조하였다.

[85] [표10]

폴마콕시브-트라마돌복합제(실시예10)						
트라마돌 층	제조공정		배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)
	1	1차 과립	주성분	트라마돌	75	42.9
2	부형제		MCC 102	18.5	10.6	
3	서방화기 제		HPMC K100M	70	40	
4	결합제		PVP K-30	7.5	4.3	
5	후혼합	부형제	Aerosil	1.5	0.8	
6		활택제	스테아르 산마그네 슘	2.5	1.4	
나정 총량				175	100	
폴마콕시 브층	7	1차과립	주성분	폴마콕시 브	1	2
	8		붕해제	전분글리 콜산나트 륨	3.5	7
	9		부형제	규화미결 정셀룰로 오스	43.5	87
	10		결합제	포비돈 k- 30	1.5	3
	11	후혼합	활택제	스테아르 산마그네 슘	0.5	1
	나정 총량				50	100

[86] 실시예 11

[87] 트라마돌 층 대비 폴마콕시브 층의 질량이 낮기 때문에 층간 함량 불균일 현상의 발생을 예방하기 위하여, 폴마콕시브 층의 부형제를 2배수로 증감하여 경구투여용 이중층 타블렛 정을 제조하였다.

[88] [표11]

폴마콕시브-트라마돌복합제 (실시예 11)						
트라마돌층	제조공정		배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)
	1	1차 과립	주성분	트라마돌	75	42.9
2	부형제		MCC 102	18.5	10.6	
3	서방화기제		HPMC K100M	70	40	
4	결합제		PVP K-30	7.5	4.3	
5	후혼합	부형제	Aerosil	1.5	0.8	
6		활택제	스테아르산 마그네슘	2.5	1.4	
나정 총량				175	100	
폴마콕시브층	7	1차과립	주성분	폴마콕시브	1	1
	8		붕해제	전분글리콜 산나트륨	7	7.1
	9		부형제	규화미결정 셀룰로오스	87	87.9
	10		결합제	포비돈k-30	3	3
	11		용제	정제수	40	40.4
	12	후혼합	활택제	스테아르산 마그네슘	1	1
	나정 총량				99	100

[89] 실시예 12 내지 14

[90] 실시예 11과 동일하게 제제를 제조한 후, 경구투여용 이중층 타블렛 정제의 경도에 따른 용출변화의 양상을 확인하기 위하여 정제 경도를 각각 7, 10 및 13kp로 하여 제제를 제조하였다.

[91]

[92] 실시예 15

[93] 1일 2회(bis in die, BID) 투여를 목적으로 하는 정제의 개발과 동시에 1일 1회(quaque die, QD) 투여를 목적으로 하는 정제를 개발하기 위하여, 트라마돌 150mg 및 폴마콕시브 2mg을 함유하는 정제 조성물을 제조하였다.

[94] BID 정제에서 폴마콕시브 속방층의 총 중량을 실시예 11과 같이 99mg으로 하여 정제를 제조하는 경우, 얇은 층을 형성하여 질량 편차 및 제조 시 함량 불균일 등의 문제가 발생할 소지가 있어, 속방층을 2배수 증가시켜 제조하였다.

[95] [표12]

폴마록시브-트라마돌복합제 (실시예 15)						
트라마돌 층	제조공정		배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)
	1	1차과립	주성분	트라마돌	150	31.9
2	부형제		MCC 101	20	4.2	
3	부형제		만니톨 160C	20	4.2	
4	서방화기제		HPMC K100M	200	42.5	
5	결합제		PVP K-30	15	3.2	
6	후혼합	서방화기제	카보머 71G	60	12.7	
7		활택제	스테아르산 마그네슘	5	1.1	
나정 총량				470	100	
폴마록시 브층	7	1차과립	주성분	폴마록시브	2	1
	8		붕해제	전분글리콜 산나트륨	14	7.1
	9		부형제	규화미결정 셀룰로오스	174	87.9
	10		결합제	포비돈 k-30	6	3
	11		용제	정제수	80	40.4
	12	후혼합	활택제	스테아르산 마그네슘	2	1
	나정 총량				198	100

[96] 실시예 16

[97] 실시예 15의 용출률이 대조약에 비하여 높은 용출률을 보여, 후혼합에 서방화기제인 카보머 71G를 카보머 974P로 변경하여 조성물을 제조하였다.

[98] 974P의 경우 71G에 비하여 입자의 흐름성이 떨어지는 반면에 높은 서방출성을 보이므로 흐름성을 고려하여 적량 첨가하여 조성물을 제조하였다.

[99] [표13]

폴마콕시브-트라마돌복합제 (실시예 16)						
트라마돌 층	제조공정		배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)
	1	1차과립	주성분	트라마돌	150	31.9
2	부형제		MCC 101	20	4.2	
3	부형제		만니톨 160C	20	4.2	
4	서방화기제		HPMC K100M	200	42.5	
5	결합제		PVP K-30	15	3.2	
6	후혼합	서방화기제	카보머 974P	90	12.7	
7		활택제	스테아르산 마그네슘	5	1.1	
나정 총량				500	100	
폴마콕시 브층	7	1차과립	주성분	폴마콕시브	2	1
	8		붕해제	전분글리콜 산나트륨	14	7.1
	9		부형제	규화미결정 셀룰로오스	174	87.9
	10		결합제	포비돈 k-30	6	3
	11		용제	정제수	80	40.4
	12	후혼합	활택제	스테아르산 마그네슘	2	1
	나정 총량				198	100

[100] 실시예 17

[101] 실시예 16의 용출률이 대조약과 근접한 결과를 보였지만, 조성물 제조 시 카보머의 흐름성이 좋지 않아, 질량 편차 및 생산에 어려움이 있어 다른 서방화기제인 PEO를 첨가하여 조성물을 제조하였다.

[102] [표14]

폴마록시브-트라마돌복합제 (실시예 17)						
트라마돌 층	제조공정		배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)
	1	1차과립	주성분	트라마돌	150	29.4
2	부형제		MCC 101	20	3.9	
3	부형제		만니톨 160C	20	3.9	
4	서방화기제		PEO WSR 301	300	58.8	
5	결합제		PVP K-30	15	2.9	
6	후혼합	활택제	스테아르산 마그네슘	5	0.9	
나정 총량				510	100	
폴마록시 브층	7	1차과립	주성분	폴마록시브	2	1
	8		붕해제	전분글리콜 산나트륨	14	7.1
	9		부형제	규화미결정 셀룰로오스	174	87.9
	10		결합제	포비돈 k-30	6	3
	11		용제	정제수	80	40.4
	12	후혼합	활택제	스테아르산 마그네슘	2	1
	나정 총량				198	100

[103] 실시예 18 및 실시예 19

[104] 실시예 17의 높은 용출률을 줄이기 위하여 PEO를 제외시키고, 분자량이 높은 HPMC K200M 및 HPMC K100M CR를 첨가하여 조성물을 제조하였다.

[105] [표15]

폴마록시브-트라마돌복합제 (실시예 18)						
	제조공정		배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)
	트라마돌 층	1	1차과립	주성분	트라마돌	150
2		부형제		MCC 101	20	3.9
3		부형제		만니톨 160C	20	3.9
4		서방화기제		HPMC K200M	300	58.8
5		결합제		PVP K-30	15	2.9
6		후혼합	활택제	스테아르산 마그네슘	5	0.9
나정 총량					510	100
폴마록시 브층	7	1차과립	주성분	폴마록시브	2	1
	8		붕해제	전분글리콜 산나트륨	14	7.1
	9		부형제	규화미결정 셀룰로오스	174	87.9
	10		결합제	포비돈 k-30	6	3
	11		용제	정제수	80	40.4
	12	후혼합	활택제	스테아르산 마그네슘	2	1
나정 총량					198	100

[106] [표16]

폴마콕시브-트라마돌복합제 (실시예 19)						
트라마돌 층	제조공정		배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)
	1	1차과립	주성분	트라마돌	150	29.4
2	부형제		MCC 101	20	3.9	
3	부형제		만니톨 160C	20	3.9	
4	서방화기제		HPMC K100M CR	300	58.8	
5	결합제		PVP K-30	15	2.9	
6	후혼합	활택제	스테아르산 마그네슘	5	0.9	
나정 총량				510	100	
폴마콕시 브층	7	1차과립	주성분	폴마콕시브	2	1
	8		붕해제	전분글리콜 산나트륨	14	7.1
	9		부형제	규화미결정 셀룰로오스	174	87.9
	10		결합제	포비돈 k-30	6	3
	11		용제	정제수	80	40.4
	12	후혼합	활택제	스테아르산 마그네슘	2	1
나정 총량				198	100	

[107] 실시예 20

[108] 용출률을 줄이기 위해 식물성 경화유 및 HPMC K200M을 첨가하여 조성물을 제조하였다.

[109] [표17]

폴마록시브-트라마돌복합제 (실시예20)						
트라마돌 층	제조공정		배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)
	1	1차과립	주성분	트라마돌	150	29.4
2	부형제		MCC 101	20	3.9	
3	부형제		만니톨 160C	20	3.9	
4	서방화기제		HPMC K200M	150	29.4	
5	서방화기제		식물성경화 유	150	29.4	
6	결합제		PVP K-30	15	2.9	
7	후혼합	활택제	스테아르산 마그네슘	5	0.9	
나정 총량				510	100	
폴마록시 브층	7	1차과립	주성분	폴마록시브	2	1
	8		붕해제	전분글리콜 산나트륨	14	7.1
	9		부형제	규화미결정 셀룰로오스	174	87.9
	10		결합제	포비돈 k-30	6	3
	11		용제	정제수	80	40.4
	12	후혼합	활택제	스테아르산 마그네슘	2	1
나정 총량				198	100	

[110] 실시예 21 및 22

[111] 상기 실시예들의 용출 결과를 토대로 대조약과 가장 근접한 용출률을 보이는 서방화기제를 카보머로 선정하였으며, 카보머를 과립과 후혼합에 모두 첨가하여 조성물을 제조하였다. 흐름성을 고려하여 후혼합에 적량의 카보머를 첨가하였다. 정제 모양에 의한 용출률 차이를 비교하기 위하여 실시예 21은 원형의 펀치로 정제를 제조하였으며, 실시예 22는 동일한 조성물을 장방형의 펀치로 정제 제조하였다.

[112] [표18]

폴마콕시브-트라마돌복합제 (실시예21 및 22)						
트라마돌 층	제조공정		배합목적	원료명	1정당 (mg)	함유율 (%)
	1	1차과립	주성분	트라마돌	150	28.9
2	부형제		HPMC K100M CR	160	30.8	
3	부형제		카보머 974P	150	28.9	
4	결합제		PVP K-30	15	2.9	
5	후혼합	서방화기제	카보머 974P	40	7.7	
6		활택제	스테아르산 마그네슘	4	0.7	
나정 총량					519	100
폴마콕시 브층	7	1차과립	주성분	폴마콕시브	2	1
	8		붕해제	전분글리콜 산나트륨	14	7.1
	9		부형제	규화미결정 셀룰로오스	174	87.9
	10		결합제	포비돈 k-30	6	3
	11		용제	정제수	80	40.4
	12	후혼합	활택제	스테아르산 마그네슘	2	1
나정 총량					198	100

[113]

[114] 실험예 1: 용출평가

[115] 실시예에 따른 제제의 용출 평가를 위하여 하기 표 19의 용출시험법에 따라 용출평가를 진행하였다.

[116] 대조군으로는 비교예 1로 울트라셋(한국얀센, 울트라셋이알서방정, ultracet ER Tab.Acetaminophen 650mg, Tramadol hydrochloride 75mg), 비교예 2로 아셀렉스정제(크리스탈지노믹스, 아셀렉스정, 2mg-Polmacoxib) 및 비교예 3으로 지트람엑스엘(한국먼티파마, 지트람엑스엘서방정, Zytram XL, Tramadol hydrochloride 150mg)을 사용하였다.

[117] [표19]

구분	시험방법1(트라마돌)	시험방법2(폴마콕시브)
시험법	대한민국약전 용출시험법 제2법(패들법)	대한민국약전 용출시험법 제2법(패들법)
시험액	대한민국약전 용출시험법 제1액, 900mL	물, 900mL
시험온도	37 ± 0.5 °C	37 ± 0.5 °C
회전속도	50 rpm	50 rpm

[118] 실시예 1 내지 4의 용출평가 결과는 표 20 및 도 1에 나타내었으며, 용출률의 단위는 %이다.

[119] [표20]

구분	0hr	2hr	4hr	6hr	8hr	12hr	16hr
울트라셋이알서방정 75mg	0	52.1	72.9	88.6	100.3	102.2	101.8
지트람엑스엘 75mg	0	31.2	43	51.6	58.3	68.2	76.4
지트람엑스엘 150mg	0	26.2	37.1	45.1	51.5	61.7	70.6
pH1.2 트라씨알(하나제약)	0	25.1	34.7	42.3	48.5	57.5	65.6
TRM 실시예1	0	39.8	53.36	68.39	78.58	90.65	99.15
TRM 실시예2	0	36.2	53.4	65.9	75.8	89.5	96.8
TRM 실시예3	0	38.2	55.4	67.9	78.4	93.4	100.2
TRM 실시예4	0	36.8	53.4	66.7	77.3	91	98

[120] 실시예 5의 트라마돌 층의 용출 결과는 표 21 및 도 2에 나타내었고, 실시예 5의 폴마콕시브 층의 용출 결과는 표 22 및 도 3에 나타내었으며, 용출률의 단위는 %이다.

[121] [표21]

구분	0hr	4hr	6hr	12hr	16hr
비교예 1	0	72.9	88.6	102.2	101.8
실시예5	0	63.2	78.4	99.1	103.4

[122] [표22]

구분	0hr	5hr	10hr	15hr	30hr	45hr	60hr
비교예 2	0	37.2	52.8	63.4	75.1	82.7	89.4
실시예5	0	23.5	38	49.8	67.3	75.9	80.4

[123] 실시예 6 내지 9의 용출 평가 결과는 하기 표 23 및 도 4에 나타내었으며, 용출률의 단위는 %이다.

[124] [표23]

구분	0hr	2hr	4hr	6hr	8hr	12hr	16hr
실시예6	0	59.1	84.8	99.8	101.8	102.3	102.7
실시예7	0	59.7	86.6	98.7	105.6	105.8	106.4
실시예8	0	41.7	62	77.1	86.9	96.5	99.6
실시예9	0	43.4	66.4	82.2	91.9	100.2	101.2
비교예1	0	49.5	69.3	82.9	92.7	102.8	103.1

[125] 실시예 10 및 11의 용출 평가 결과는 하기 표 24 및 도 5에 나타내었으며, 도 5에 나타난 바와 같이 실시예 10은 비교예 1과 유사한 용출 패턴을 나타내는 것을 확인하였다. 또한, 실시예 10의 pH에 따른 용출 평가 결과는 표 25 및 도 6에 나타내었다. 용출률의 단위는 %이다.

[126] [표24]

구분	min	0	60	180	600
실시예 11	평균	0	35.9	67.3	99.7
	표준편차	0	0.8	0.8	1.5
실시예 10	평균	0	32	57.7	94.7
	표준편차	0	1.8	2.2	3.4
비교예 1	평균	0	36.6	60.7	96.4
	표준편차	0	0.3	0.8	0.6

[127] [표25]

pH물		0	30	45	60	90	120	180	240	300	360	480	600
	실시예10	0	12.1	22.2	28.8	35.3	45.0	52.6	65.1	74.2	81.2	86.4	92.0
	비교예1	0	18.6	24.3	32.4	36.6	40.8	44.5	53.8	61.4	67.9	73.8	82.4
pH6.8		0	30	45	60	90	120	180	240	300	360	480	600
	실시예10	0	14.2	22.2	27.8	32.3	40.6	47.4	58.4	67.7	75.1	81.0	89.0
	비교예1	0	19.3	26.8	31.1	34.1	39.2	43.2	51.0	57.3	63.6	69.5	79.4
pH4.0		0	30	45	60	90	120	180	240	300	360	480	600
	실시예10	0	16.5	23.7	29.8	35.0	43.4	53.0	63.3	73.9	81.9	87.4	96.0
	비교예1	0	19.6	25.8	29.8	33.3	39.1	46.3	54.6	64.2	72.5	78.9	89.8

[128] 실시예 12 내지 14의 용출 평가 결과는 표 26 및 도 7에 나타내었으며, 용출률의 단위는 %이다.

[129] [표26]

구분	min	0	60	180	600
실시예 12	평균	0	37.9	68.1	99.1
(경도 7kp)	표준편차	0	0.8	0.5	0.6
실시예 13	평균	0	36.5	66.5	97
(경도 10kp)	표준편차	0	0.6	0.4	0.9
실시예 14	평균	0	36.7	66.3	99.3
(경도 13kp)	표준편차	0	0.4	0.3	0.4

[130] 실시예 15 내지 21 및 비교예 3의 용출 평가 결과는 표 27 및 도 8에 나타내었으며, 용출률의 단위는 %이다.

[131] [표27]

pH1.2	구분	0	15	30	60	90	120	180	300	360	480	600	720	1440
	실시예15	0	12.5	17.7	25.1	31.1	36	44.4	57.7	63.1	72.2	79.9	85.9	101.5
	실시예16	0	9.7	14.1	20.5	25.5	29.7	37	48.4	53.1	61.1	68	73.7	90.9
	실시예17	0	9.7	14.5	22.5	29	35	46.3	65.6	74.9	88.2	96.7	100.1	103.5
	실시예18	0	9.4	14	21	27.1	31.9	40.2	52.9	58.6	67.9	75.5	81.6	100.4
	실시예19	0	8.9	13.4	19.9	25.4	30.3	39.5	52.5	57.9	67.6	75.3	82.1	101
	실시예20	0	12.2	17.6	26	32.3	38.3	47.2	61.1	66.6	75.9	83.5	89.9	104.5
	실시예21	0	11.1	15.5	21.9	27.2	31.5	38.4	49.2	53.5	61	67.1	72.4	90.7
	비교예3	0	9.1	12.8	18.6	23	26.8	33.1	42.9	47	53.8	59.7	64.9	86.5

[132] 실시예 22의 용출 평가 결과는 표 28 및 도 9에 나타내었으며, 용출률의 단위는 %이다.

[133] [표28]

pH1.2	구분	0	15	30	60	90	120	180	300	360	480	600	720	1440
	실시예22	0	10.9	15.5	22.2	27.2	31.5	38.6	49.3	53.8	61.3	67.1	71.8	86.3
	비교예3	0	9.1	12.8	18.6	23	26.8	33.1	42.9	47	53.8	59.7	64.9	86.5

[134] 실시예 22 및 비교예 3의 pH6.8, pH4.0 및 물에서의 용출평가 결과는 표 29 및 도 10 내지 12에 나타내었으며, 용출률의 단위는 %이다.

[135] [표29]

pH4.0	구분	0	15	30	60	90	120	180	300	360	480	600	720	1440
	실시예22	0	8.2	11.5	16.5	20.3	23.6	29	37.8	41.5	47.8	53.1	57.8	73.8
	비교예3	0	9.3	13.5	19.8	24.5	28.4	34.7	44.3	48.2	55	60.5	65.4	85.5
pH6.8	구분	0	15	30	60	90	120	180	300	360	480	600	720	1440
	실시예22	0	7.2	10.1	14.4	17.8	21.2	26.2	34.7	38.2	44.5	50	54.9	76.3
	비교예3	0	9.6	13.5	19.1	23.4	27.3	33.3	42.3	46.2	52.5	57.9	64.2	81.6
물	구분	0	15	30	60	90	120	180	300	360	480	600	720	1440
	실시예22	0	8.9	13.3	18.3	22.7	26.5	32.6	42.4	46.6	53.3	58.1	63	74.6
	비교예3	0	9.6	14	19.9	24.5	28.4	34.9	45.2	49.1	56	61.4	65.1	85.5

[136] 실험예 2: 골관절염 치료 평가

[137] 골관절염 치료 효과를 평가하기 위하여, 랫(Sprague Dawley rat, 각 군당 n = 10)에 골관절염을 유발시킨 동물모델을 준비하였다.

[138] 1) 모노소듐 아이도아세테이트(monosodium iodoacetate, MIA, I2512, Sigma, Poole, UK)를 0.9% 주사용 멸균 saline에 60mg/ml 농도로 용해하여 실험개시 당일(day 0) 조제하였다.

[139] 2) 군 분리 후 실험 개시일에 동물(랫, Sprague Dawley rat)은 마취 챔버(Matrix, US/VME-2)에 놓고 diethyl ether를 이용하여 마취한 후, 유발군(G2~G9) 개체에 대하여 MIA를 인슐린 주사기(BDTM insulin syringe with Ultra-Fine™™ Short Needle, 31gauge)을 사용하여 좌측 슬관절강 내로 슬개건(patellar tendon)을 경유하여 각 개체당 시료 50 ul (MIA 3 mg/head)를 1회 주사하였다. 각 군당 동물 수는 10마리로 하고, 음성 대조군 (G1)은 좌측 슬관절 동일한 위치에 동량의 살린(saline) 50 ul를 1회 주사하였다.

[140] 군 분리는 순화기간 중 검역상 이상이 없다고 판정된 동물만을 대상으로 MIA 투여 후, 6일차에 MIA투여한 개체 총 100수 대상으로 후지 체중부하율(weight bearing)을 측정하여 이환된 좌측 후지의 체중 부하율이 높은 개체를 순차적으로 제외하고 70수를 선별하였다. 선별된 개체는 체중 부하치와 체중이 고루 분포하도록 무작위로 군 분리를 실시하였다. 군 분리 완료 후 각각의 사육상자에 개체 식별카드(시험명, 시험군, 개체번호, 성별, 시험개시일 등 기재)를 부착하였다. 총 7개 군으로 분리하였으며, 각 군에 대한 상세 설명은 아래 표

30과 같다.

[141] [표30]

군	상세설명
G1	정상군
	(살린 투여, 음성대조군)
G2	유발군
G3	울트라셋
	(아세트아미노펜 및 트라마돌염산염 병용투여, 양성대조군)
G4	폴마콕시브 단독투여
G5	트라마돌염산염 단독투여
G6	폴마콕시브 및 트라마돌염산염 병용투여 (저함량)
G7	폴마콕시브 및 트라마돌염산염 병용투여 (고함량)

[142] 상기 표 30에서 G6 및 G7은 폴마콕시브와 트라마돌염산염의 함량비를 1:100으로 한 것이고, G7의 투여량은 G6의 투여량보다 1.5배 더 높다. 즉, G6은 폴마콕시브 0.2mg/kg 및 트라마돌염산염 20mg/kg을 투여한 것이고, G7은 폴마콕시브 0.3mg/kg 및 트라마돌염산염 30mg/kg을 투여한 것이다. 구체적인 각 군의 투여 정보는 다음과 같다.

[143] G1: 정상군으로, 시험 기간 동안 투여 물질 없음

[144] G2: 유발군으로, 시험 기간 동안 투여 물질 없음

[145] G3: 아세트아미노펜 300mg/kg + 트라마돌염산염 30mg/kg

[146] G4: 폴마콕시브 0.3mg/kg

[147] G5: 트라마돌염산염 30mg/kg

[148] G6: 폴마콕시브 0.2mg/kg + 트라마돌염산염 20mg/kg

[149] G7: 폴마콕시브 0.3mg/kg + 트라마돌염산염 30mg/kg

[150] 각각의 군은 3주 동안 매일 1회 일정 시간에 3mL 경구 투여하였다.

[151] 실험 시작 시 군별 평균체중 범위는 $332.58 \pm 22.92g \sim 335.93 \pm 25.62g$ 에 해당되며, 체중변화 측정 결과는 도 8에 나타내었다. 3주차 경과 후 시험종료일의 군별 평균체중은 $378.38 \pm 40.03g \sim 415.26 \pm 30.11g$ 으로 확인되어 각 군 별로 시험 시작 시의 평균체중 대비 G1(20.5%), G2(24.5%), G3(13.8%), G4(24.4%), G5(18.5%), G6(18.6%), G7(18.4%)로 약 13.8% 내지 24.5%의 체중 증가를 확인할 수 있었다. 3주 동안의 체중변화에서 시험군은 정상군인 G1군 대비 유의차를 나타내지 않는데 비해 G3군은 체중 증가가 가장 더디게

진행되었고 21일차 체중과 절식 후 부검 전 체중 결과에서 유의적 저하를 보였다(도 13). 모든 시험군에서 시험 기간 동안 시험물질 투여와 관련된 임상증상 및 폐사개체의 발생은 확인되지 않았다.

[152]

[153] 실험에 3: 진통 효능 평가

[154] 진통 효능을 평가하기 위하여 paw withdrawal threshold(PWT, g)를 측정하였으며 dynamic planter aesthesiometer(Ugo Basile S.R.L, Italy)를 사용하였다.

[155] 본 실험에서 사용한 본 프레이 필라멘트(Von Frey filament)는 구부러질 때의 압력이 일정하여 동일한 자극을 가할 수 있으며, 이때 물리적 이질통이 회피반응으로 나타나 통증지수를 객관적으로 정량화할 수 있어 많이 사용되고 있다.

[156] 1) Dynamic plantar aesthesiometer(UGO BASILE 37450, Italy)를 이용하여 본 프레이 필라멘트(Von Frey filament)를 통해 물리적 자극을 주어 동통억제 효과를 측정하였다.

[157] 2) 아크릴 케이지 한 칸에 한 마리씩 넣고 랫드(rat)가 새로운 환경에 적응할 수 있도록 15분간 머무를 수 있도록 하였다.

[158] 3) 적응(habituation) 후 촉각계(aesthesiometer)를 0 ~ 50g, 0 ~ 20s로 셋팅하였다. 자극계(stimulator) 자극에 의한 이질통 측정방법은 0g에서부터 50g 강도까지 환측 발 바닥 부위에 자극하여 발의 철회반응의 hindpaw withdraw threshold(실험체가 자극계를 피한 순간의 힘: gram)를 5분 간격으로 3회 측정하였다.

[159] 4) 회피반응역치(PWT) 측정 시기는 시험물질 투여 후 2주 이내(10일차), 3주 이내(17일차)에 걸쳐 총 2회 일정 시각에 측정하였다.

[160] 측정 결과는 도 14에 나타내었다. Dynamic plantar aesthesiometer를 이용하여 물리적으로 이질통을 발생시킨 후 회피반응을 관찰한 결과 회피반응의 자극강도의 변화에 있어서 3주 평가 기간 동안 음성대조군 G1은 32.1 ~ 39.5g을 보인데 반해 유발군 G2은 10.5 ~ 18.9g을 나타내어 기계적 역치의 현격한 감소상태를 유지하는 것으로 확인되었다(도 14). 시험군 모두에서 G2군 대비 회피반응의 역치는 증가된 양상으로 확인되었고, 10일차 평가에서 양성대조군 G3(아세트아미노펜 + 트라마돌 병용투여군), 폴마콕시브 단독투여군 G4, 트라마돌염산염 단독투여군 G5은 각각 30.3g, 24.2g, 26.3g으로 확인되었고 복합체로서 병용투여군 G6 및 G7은 25.5g, 29.5g을 보여 모든 처치군에서 14.7g 수준을 보인 유발군 G2과 비교시 유의한 증가를 나타내었다($p < 0.05$). 회피반응역치(PWT) 측정 결과, 17일차 평가에서 양성대조군 G3, 트라마돌 단독투여군 G5, 병용투여군 G6 및 G7은 은 각각 30.0g, 26.3g, 26.2g, 31.8g을 나타내고, 폴마콕시브 단독투여군 G4군은 24.2g으로 유발군 G2대비 유의한 증가를 나타내었다($p < 0.05$).

[161] 본 평가계에서 기계적 이질통에 대한 진통효능은 폴마콕시브 및 트라마돌염산염 저용량 병용투여군 G6군보다 고용량 병용투여군 G7군에서 회피반응 역치가 더 증가하는 경향으로 확인되었다. 시험군 중 평균 회피반응의 역치는 양성대조군 G3와 폴마콕시브 및 트라마돌염산염 고함량 병용투여군 G7이 비슷한 값을 보였으며, 이는 유사한 진통 효과를 나타낼 것으로 유추된다. G6(폴마콕시브 0.2mg/kg + 트라마돌 20mg/kg)의 경우 트라마돌 사용량을 1/3 감소시켰음에도 불구하고 트라마돌(30mg/kg)을 단독으로 사용한 경우와 유사한 통증 완화 효과를 보임을 알 수 있다 이는 트라마돌 장기 복용시 발현될 수 있는 부작용 및 중독의 위험성을 감소시킬 것으로 기대할 수 있는 결과이다.

[162]

[163] 실험에 4: 항염증 효과 평가

[164] MMPs(matrix metalloproteinase)는 기질 금속 단백 분해효소로서 정상적인 생리환경에서 세포 기질의 조절된 분해를 담당하는데, 그 작용이 조절되지 않고 과도하게 표현되는 경우 세포의 기질 성분을 광범위하게 분해하여 조직의 손상을 초래하는 인자로 보고되어 있다. 본 연구에서는 시험물질 3주 처치 후 획득한 혈청 내의 MMP-3 활성성분 결과에서 유발군(G2) 대비 모든 치료군에서 낮은 수치를 보였다. 치료군 비교에서 G3 및 G5에 비하여 폴마콕시브 및 폴마콕시브 + 트라마돌 병용 치료군에서 보다 낮은 MMP-3 수치를 보였다. 이로부터, 강력한 항염증 치료제인 폴마콕시브가 이화인자(MMP-3)의 활성을 억제하여 관절의 손상을 억제시킴으로써 통증 완화에 시너지 효과를 가져올 수 있음을 기대할 수 있다(도 15).

[165] 결론적으로, 폴마콕시브와 트라마돌의 복합은 비교 약물인 아세트아미노펜 + 트라마돌 및 트라마돌 단독 대비 우수한 통증완화효과 및 항염증 작용을 발현 및 부작용 발현율이 매우 낮은 우수한 통증치료제로서 사용될 수 있다.

[166]

[167] 실험에 5: 조직학적 평가

[168] 제제의 조직학적 평가를 위하여 조직절편을 염색하여 관찰하였다.

[169] 1) 적출된 장기 중, 간과 위 조직은 10% 중성 완충 포르말린 용액(neutral buffered formalin)에 충분히 고정시킨 다음, 삭정, 탈수 및 파라핀 포매 등의 일반적인 조직 처리 과정을 거쳐 조직 절편을 제작하고 약 4 μm 정도로 박절한 후, Hematoxylin & Eosin (H&E) 염색 하에 검경하였다.

[170] 2) 채취한 슬관절은 10% 포르말린 (formalin)에 24시간 고정하고, 조직 처리 과정 전 10% formic acid로 24시간 간격으로 72시간 동안 용액을 교환하면서 탈회(decalcification)를 실시하였다. 대퇴골 및 경골의 내외측과(medial & lateral condyle) 관절면이 잘 확인될 수 있도록 관상절단(coronal section)을 통해 슬관절 시상단면을 만들었다.

[171] 3) 이어서 일반적인 탈수, 투명 및 침투의 조직 처리 과정을 거친 후 파라핀 포매 작업을 하고 회전식 미세 박절기를 사용하여 5 μm 두께의 슬관절 박절편을

제작하여 탈파라핀, 염수과정을 거쳐 hematoxylin & eosin(H&E) 염색을 실시하였다.

- [172] 4) 좌측 슬관절의 Safranin-O fast green(SOFG) 염색은 슬관절 박절편을 탈파라핀과 염수처리 과정을 거친 후 Weigert's iron hematoxylin (HT110232, Sigma, StLouis, USA)용액에 10분간 반응시킨 후 수세하고, 0.02% fastgreen(FCF)용액 (F7258, Sigma, St Louis, USA)에 5분간 염색하였다. 이어 1% acetic acid 용액에 반응시킨 후 0.1% Safranin O(S2255, Sigma, St Louis)용액에 염색하고, Safranin O-fastgreen으로 염색된 슬라이드는 5분 동안 세척하여 핵이 청명한 색이 되도록 하고, 탈수 및 청명화 과정을 거친 후 봉입하였다.
- [173] 5) 광학현미경 하에 연골과 뼈의 파괴수준, 관절연골의 손상여부와 병리조직학적 변화를 관찰하고, 퇴행성관절염의 진행 정도를 평가하기 위하여 하기와 같은 Mankin score (max=19)를 실시하여 관절연골의 표면 손상정도, safranin O 염색 정도 등에 대한 정도를 구분하여 계수화하였다.
- [174] 골관절염 병변의 조직병리학적 스코어 기준
- [175] - 수정된 만킨 점수 평가법(Modified-Mankin scoring system)
- [176] Variable score (Max 19)
- [177] Surface
- [178] 0 = Intact surface
- [179] 1 = Surface fissures
- [180] 2 = Surface fissures to midzone
- [181] 3 = Surface fissures to deep zone
- [182] 4 = Complete disorganization
- [183]
- [184] Hypocellularity
- [185] 0 = Inta
- [186] 1 = slightdecrease in chondrocytes
- [187] 2 = moderatedecrease in chondrocytes
- [188] 3 = severe decrease in chondrocytes
- [189] 4 = no cells
- [190]
- [191] Clone/Osteophyte formations
- [192] 0 = normal
- [193] 1 = occasional duos
- [194] 2 = duos or trios
- [195] 3 = multiple nested cells
- [196]
- [197] Stain intensity for safranin o
- [198] 0 = normal

- [199] 1 = slight reduction
- [200] 2 = moderate reduction
- [201] 3 = severe reduction
- [202] 4 = no dye noted
- [203]
- [204] Structure
- [205] 0= normal
- [206] 1 = erosion in < 15% surface
- [207] 2 = erosion in < 50% surface
- [208] 3 = ulceration in < 75% surface
- [209] 4 = ulceration in \geq 75% surface
- [210] 만킨 점수는 각 지수의 합계임.
- [211] 6) 각각의 시료가 치료 목적 부위 외에 다른 부위에 미치는 영향을 확인하기 위하여, 부검 후 육안 관찰하였다. 결과는 도 15 및 16에 나타내었다.
- [212] 도 15에 나타난 바와 같이, 시험종료 후 계획부검 결과 육안상 소견으로서 음성대조군 G1과 폴마콕시브 단독투여군 G4에서는 특이할 만한 이상소견이 확인되지 않았으며, 유의적 체중저하를 보인 양성대조군 G3은 위벽비후 5례, 위점막 점상출혈 4례, 위점막출혈 3례, 위궤양 1례가 확인되어 처치군 중 이상소견 발생이 가장 많은 군으로 확인되었다. 트라마돌염산염 단독투여군 G5에서는 간 표면에 작은 결절 1례, 위벽 비후 3례, 위점막 점상 출혈 3례가 확인되었으며, 폴마콕시브 및 트라마돌염산염 고함량 병용투여군 G7에서는 위점막 점상 출혈이 2례에서 확인되었다.
- [213] 도 16에 나타난 바와 같이, 조직병리 소견에서 대조물질인 양성대조군 G3에서는 cardiac gland의 상피 탈락 소견이 경도 수준으로 4례에서 관찰되었고, 폴마콕시브 단독투여군 G4투여군도 양성대조군 G3과 비슷한 특징으로 경도 수준의 cardiac gland 상피탈락 소견이 4례에서 확인되었으며, 트라마돌염산염 단독투여군 G5은 cardiac gland의 2례의 상피 탈락소견뿐만 아니라 cardiac gland와 fundic gland의 미란(erosion) 형성이 4례에서 관찰되었다. 폴마콕시브 및 트라마돌 고함량 병용투여군 G7은 음성대조군 G1과 마찬가지로 이상소견이 확인되지 않았다. 간 조직 결과에서 음성대조군 G1에서는 간세포들이 중심정맥을 중심으로 정상적인 소엽구조를 유지하면서 간소엽의 가장자리를 향해 방사상의 간세포삭(hepatic cell cords)과 동양혈관이 나란히 코드모양의 배열을 보이는 것으로 확인되었으며, 전 시험군은 음성대조군 G1과 비슷한 소견을 나타내어 시험물질 투여와 연관된 특별한 이상소견은 없는 것으로 확인되었다.
- [214] 이상의 결과를 종합할 시 시험물질인 폴마콕시브 및 트라마돌염산염 병용투여시, 각각의 물질을 단독으로 투여할 때보다 MIA 유도 골관절염랫드(rat) 모델에서 통증을 완화시켜 이환된 후지의 사용증가로 인한 체중 분배비를

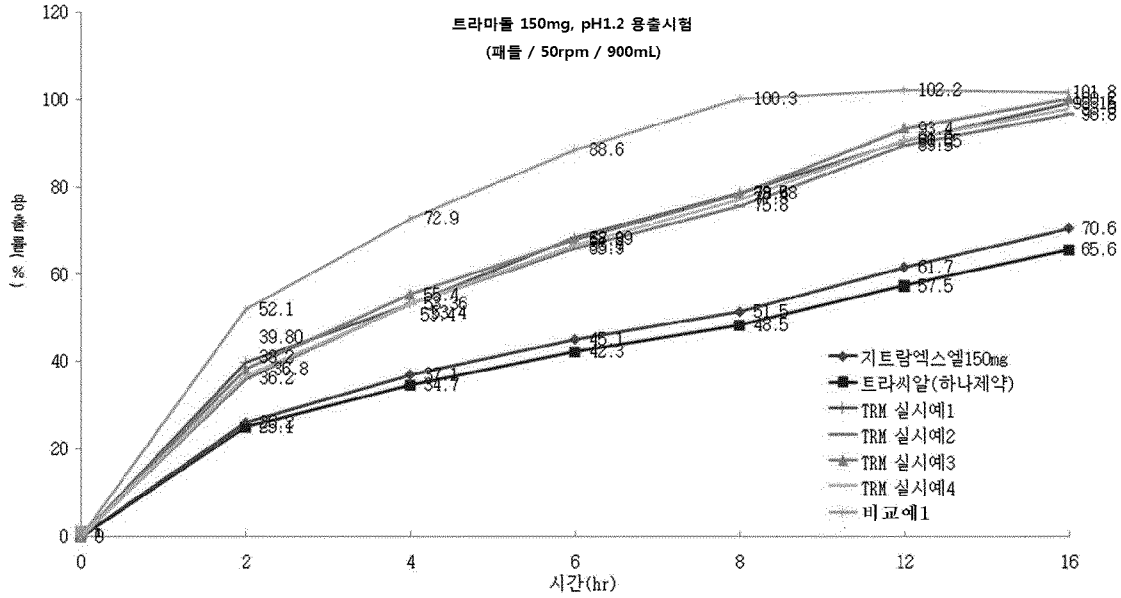
향상시키고 기계적 이질통의 지각 과민도를 완화시키는 시너지 효능을 발휘하였다. 전반적으로 이러한 효과는 양성 대조물질 투여군(아세트아미노펜과 트라마돌염산염 병용투여) G3과 비교 시 폴마콕시브 및 트라마돌염산염 병용 투여군 G6 및 G7은 유사하거나 더 우수한 진통효과를 발휘하는 것으로 확인되었다. 또한, 조직학적 평가 결과에서 관절면 손상, 연골세포 감소 및 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan)의 감소 정도는 전 시험군이 비슷한 것으로 관찰되었으나, 또 다른 손상 지표인 연골세포의 클러스터(cluster) 형성에서는 트라마돌염산염 단독투여군 G5, 폴마콕시브 및 트라마돌염산염 병용투여군 G6 및 G7 투여가 양성 대조물질인 아세트아미노펜 및 트라마돌 병용투여 군 G3에 비해서 개선 효과를 나타내는 것으로 판단되었다. 위 조직 분석 결과에서 폴마콕시브 단독투여군 G4는 위 유문부의 상피탈락 소견을 보였고 트라마돌 단독투여군 G5는 위 분문부 및 유문부 상피탈락 소견과 함께 미란 형성이 관찰되어 위 자극성을 나타내는 것으로 확인되었기에, 본 시험조건 하 모노소듐 아이도아세테이트(MIA) 골관절염 랫드 모델에서 양성 대조물질 아세트아미노펜 및 트라마돌염산염 병용투여군 G3에 비해서 폴마콕시브 및 트라마돌염산염 병용투여군 G6 및 G7이 위 자극성 없이 동등한 수준의 진통 효능을 발휘하는 것으로 확인되었다.

- [215] 이상의 설명은 본 발명의 기술 사상을 예시적으로 설명한 것에 불과한 것으로서, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 다양한 수정 및 변형이 가능하다. 또한, 본 발명에 개시된 실시 예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시 예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

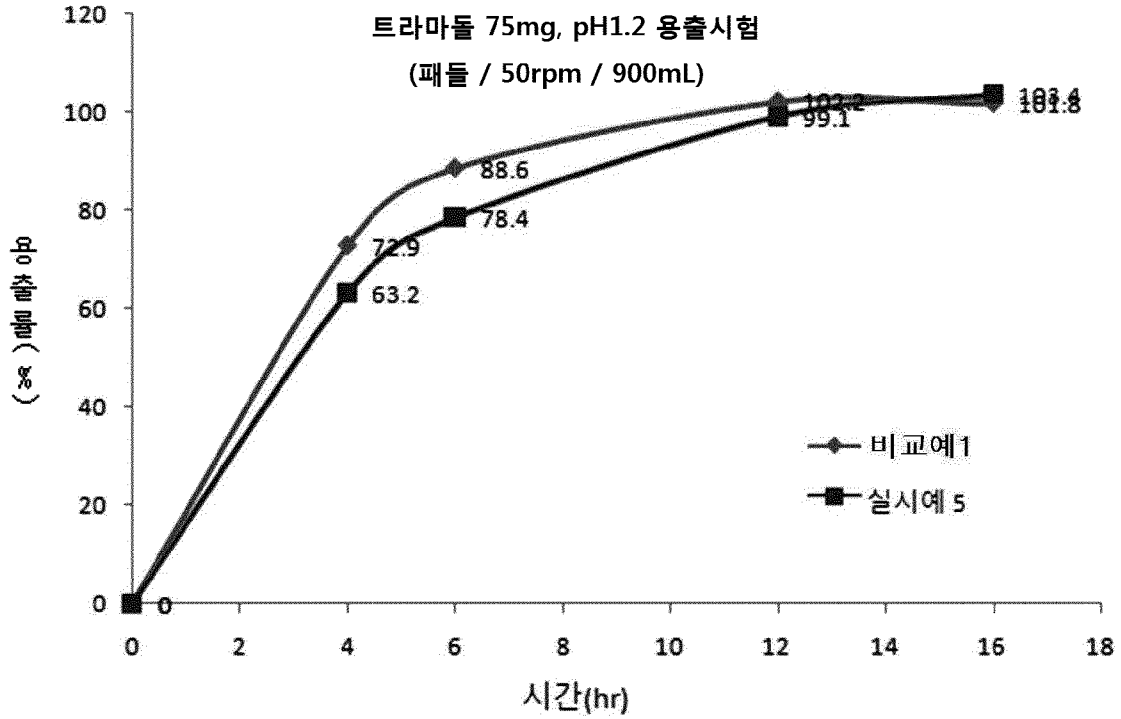
청구범위

- [청구항 1] 폴마콕시브 및 트라마돌을 포함하는 급성 또는 만성 통증 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 통증은 당뇨병성 신경장애를 포함하는 신경성 통증, 암 통증, 골관절염, 중등도의 통증, 류마티스 관절염, 척추염 및 좌골신경통을 적응증으로 하는 것인, 약제학적 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 폴마콕시브와 트라마돌이 각기 다른 층으로 분리된 상태인, 이중층 구조의 이중정인 것인, 약제학적 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
코팅기제를 더 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 조성물이 내핵의 트라마돌에 외핵의 폴마콕시브를 포함하는 핵정 제형 또는 내층의 트라마돌 층에 외층의 폴마콕시브 코팅층을 함유하는 마이크로 코팅 이중방출제형(DRM)인 것을 특징으로 하는 것인, 약제학적 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 폴마콕시브 대 트라마돌의 비율이 1:1 내지 500 중량비인 것인, 약제학적 조성물.
- [청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 폴마콕시브 대 트라마돌의 비율이 1:1 내지 300 중량비인 것인, 약제학적 조성물.
- [청구항 8] 제6항에 있어서,
상기 폴마콕시브 대 트라마돌의 비율이 2:1 내지 300 중량비인 것인, 약제학적 조성물.
- [청구항 9] 제1항에 있어서,
약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [청구항 10] 제1항에 있어서,
태블릿, 펠렛, 과립, 캡슐, 현탁액, 에멀전 또는 분말의 형태인 것인, 약제학적 조성물.

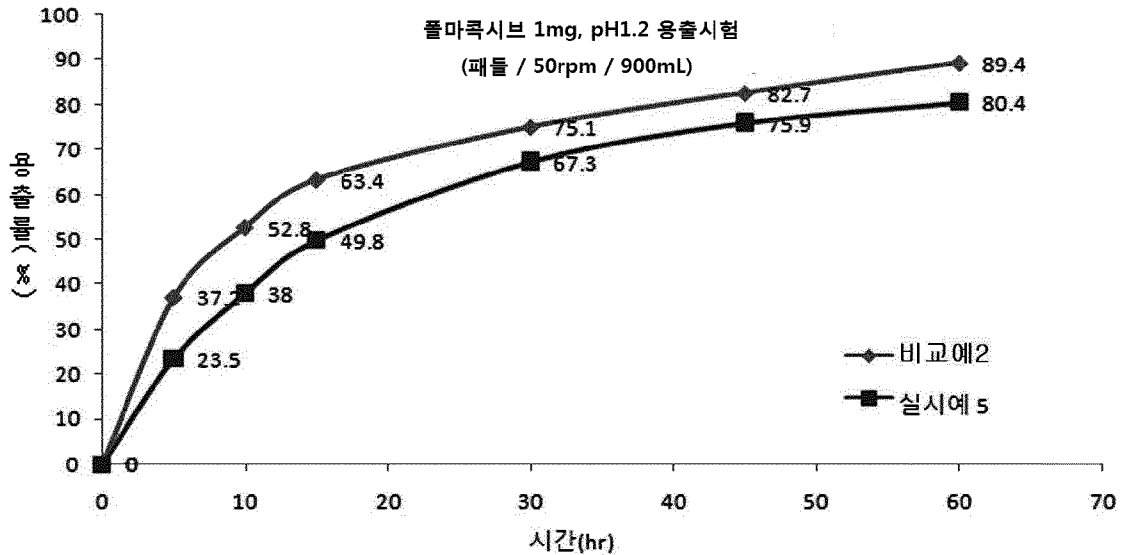
[도1]



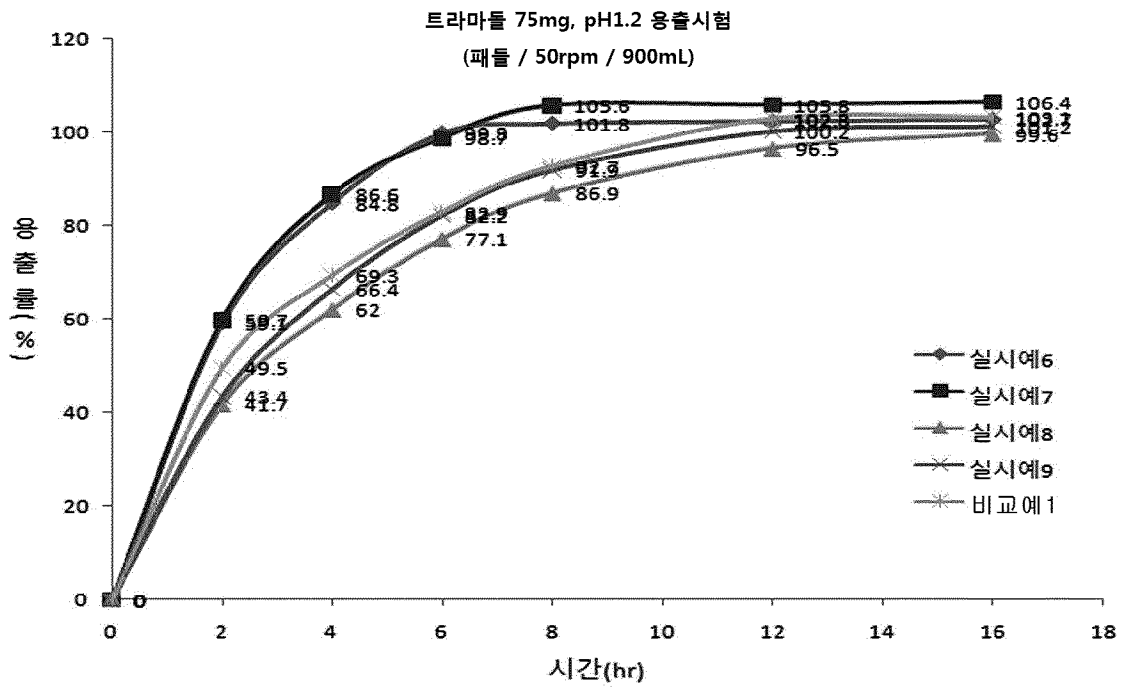
[도2]



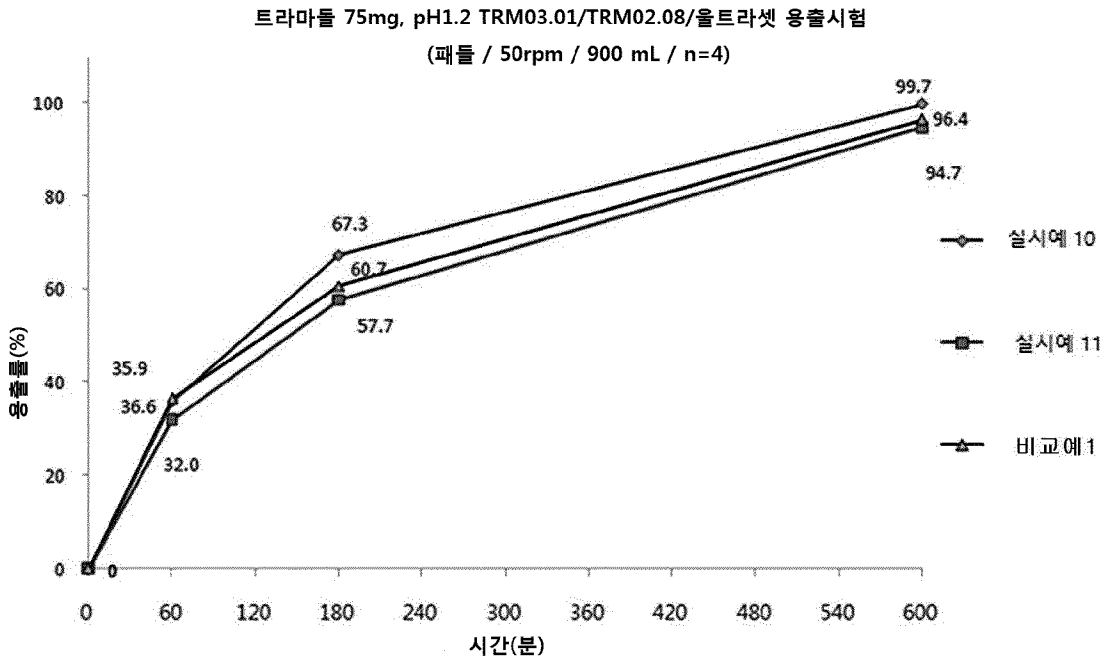
[도3]



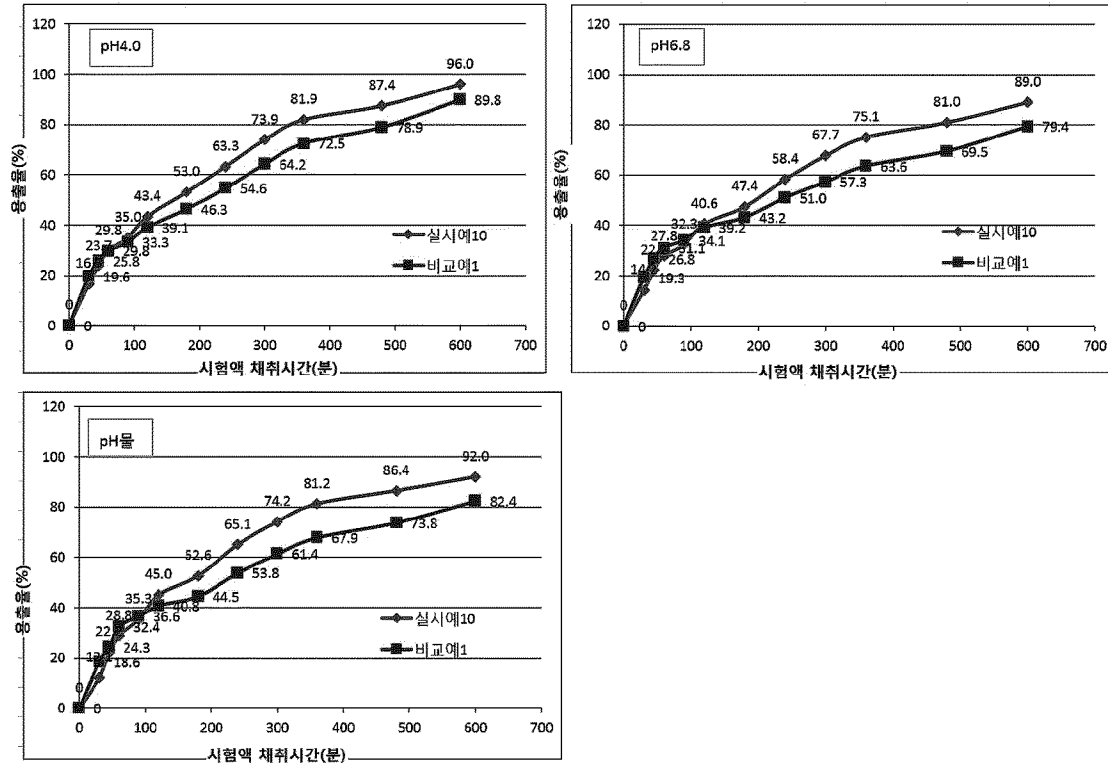
[도4]



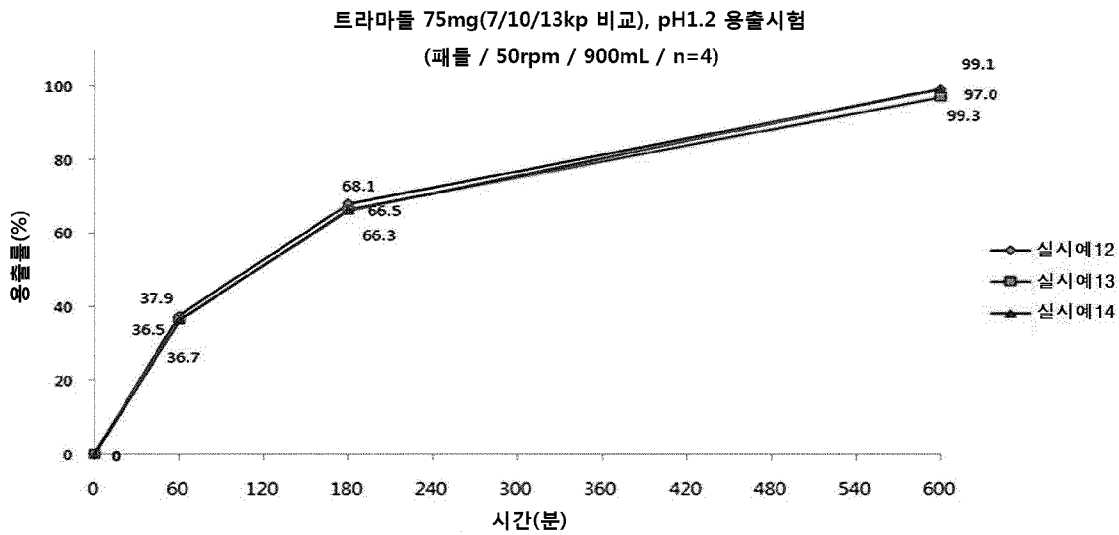
[도5]



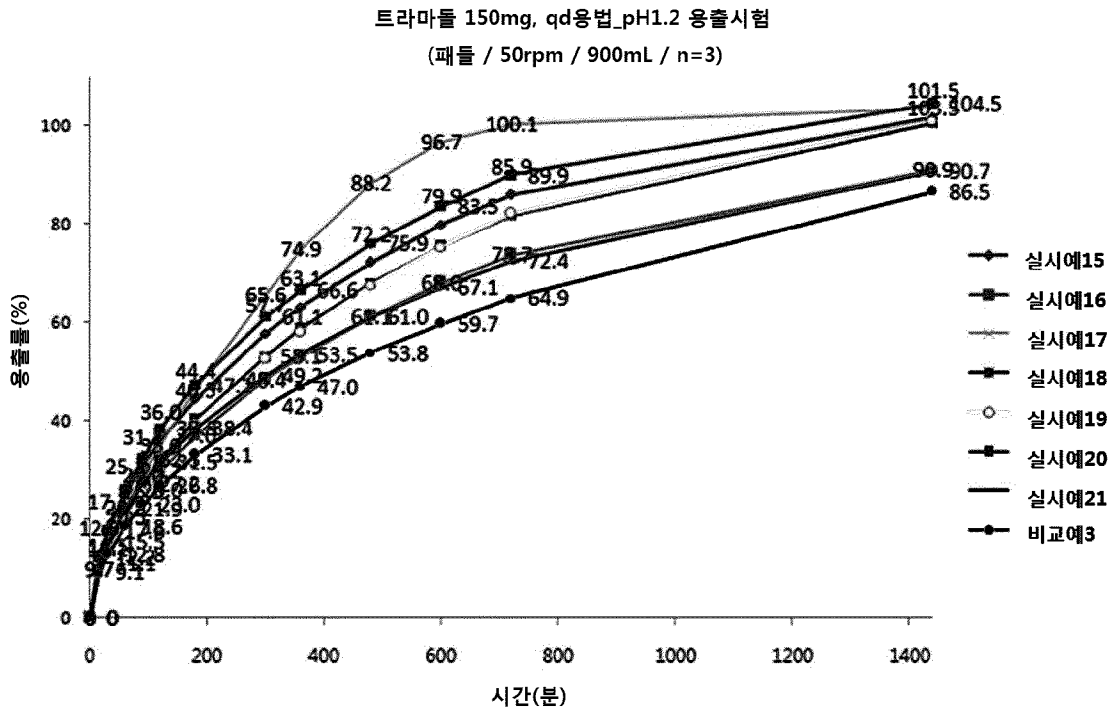
[도6]



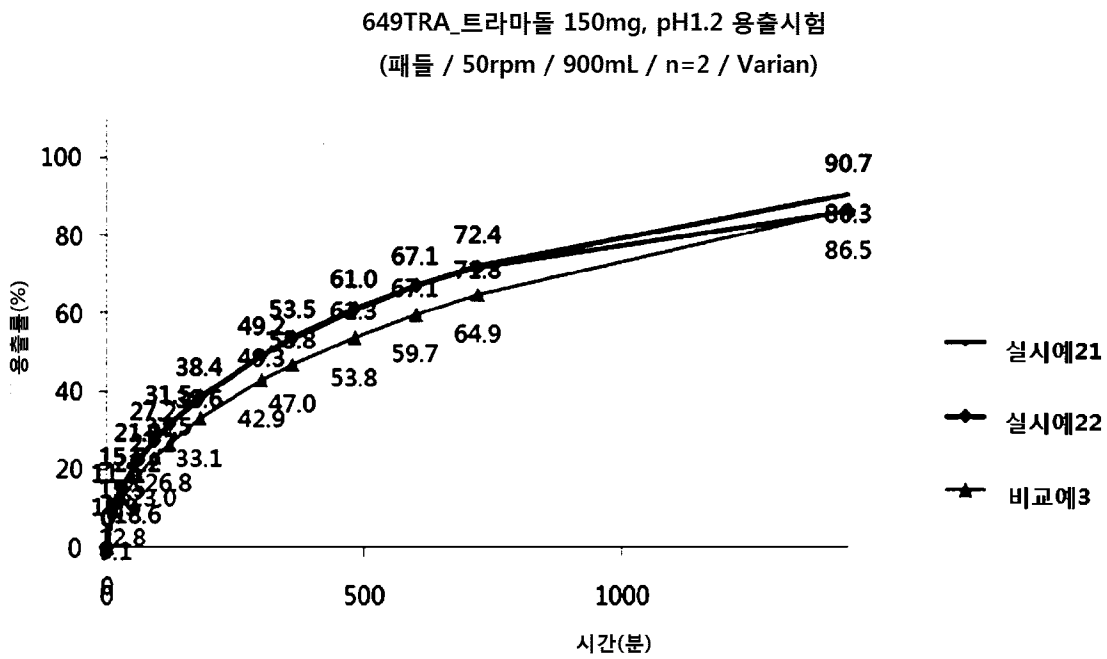
[도7]



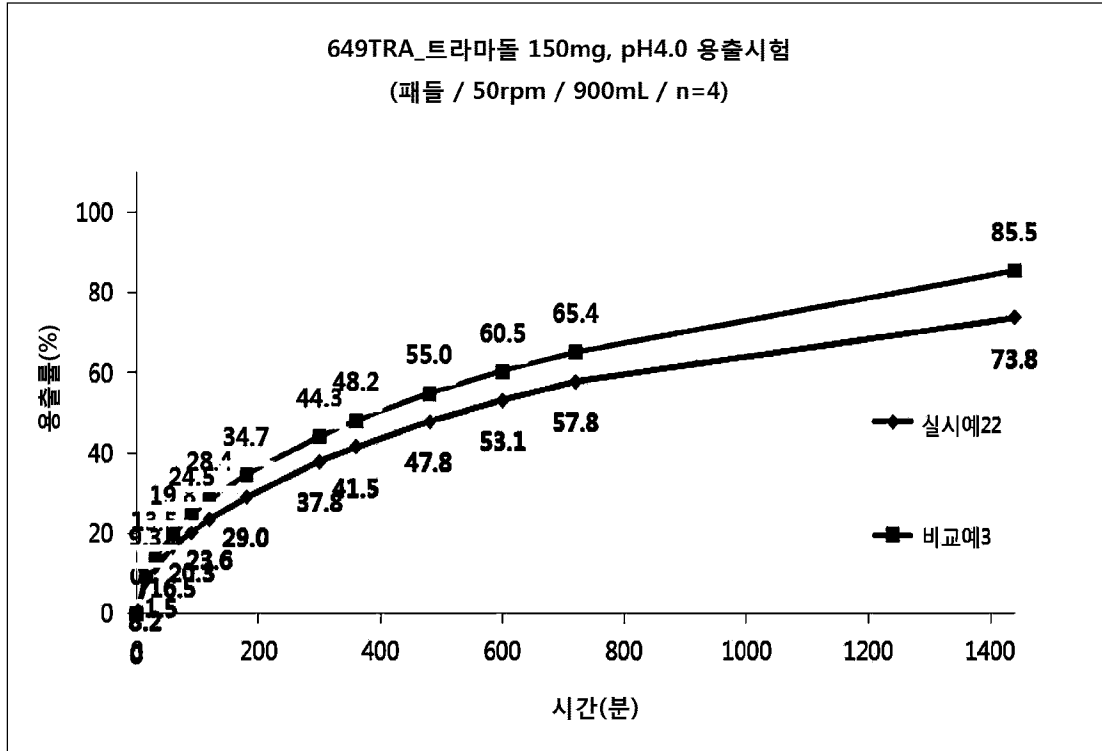
[도8]



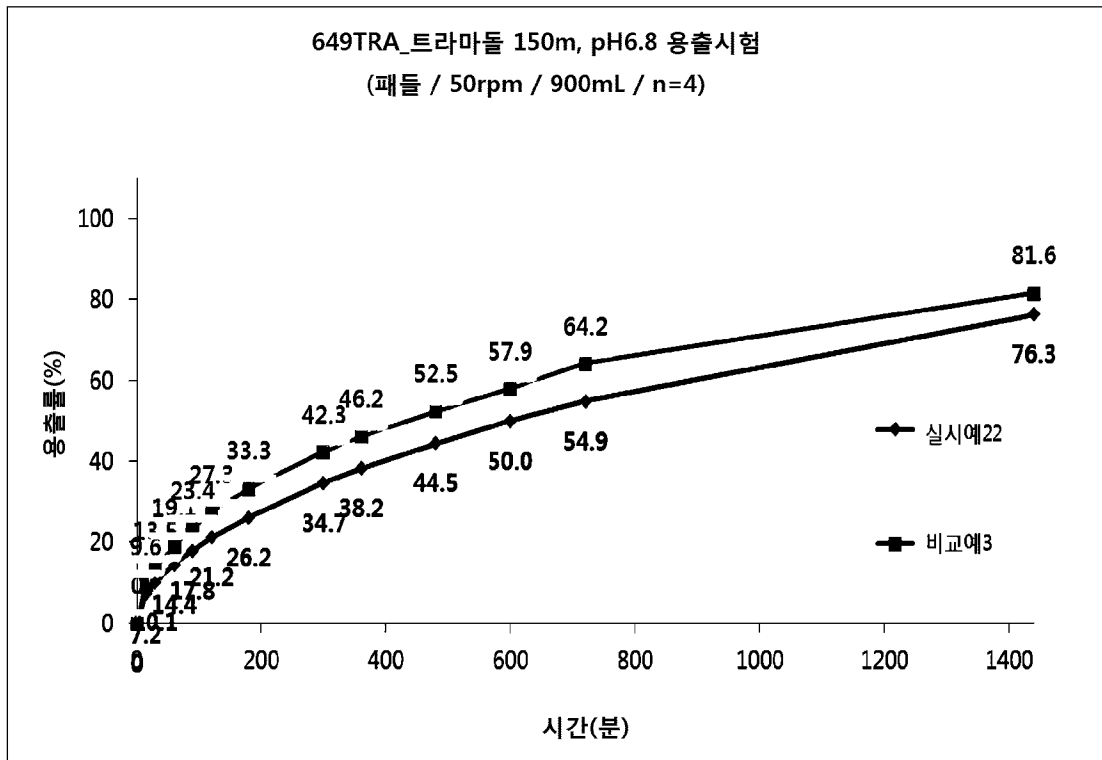
[도9]



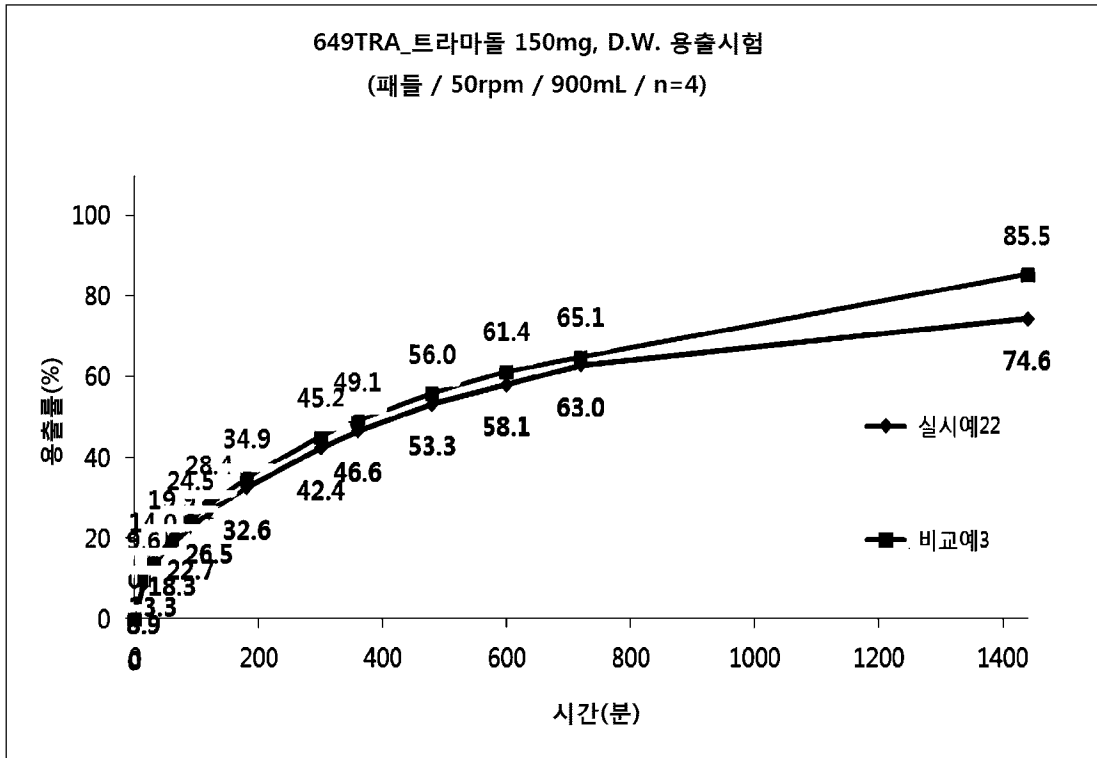
[도10]



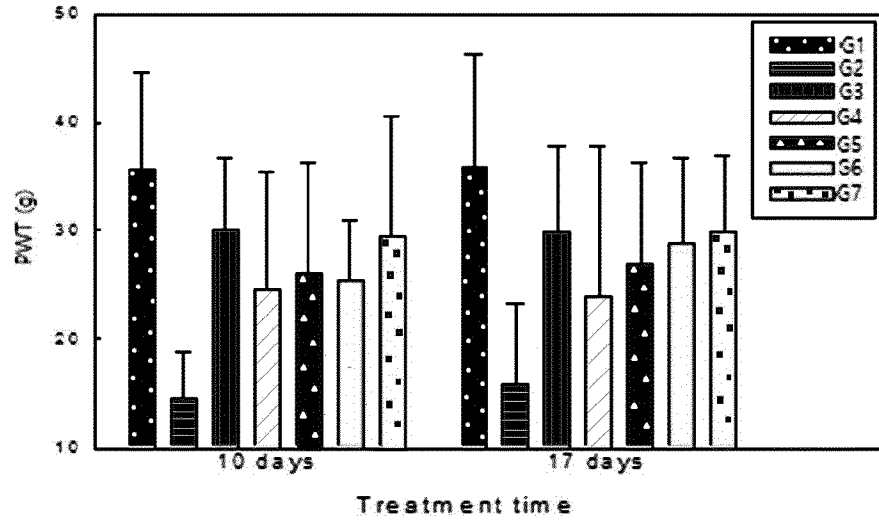
[도11]



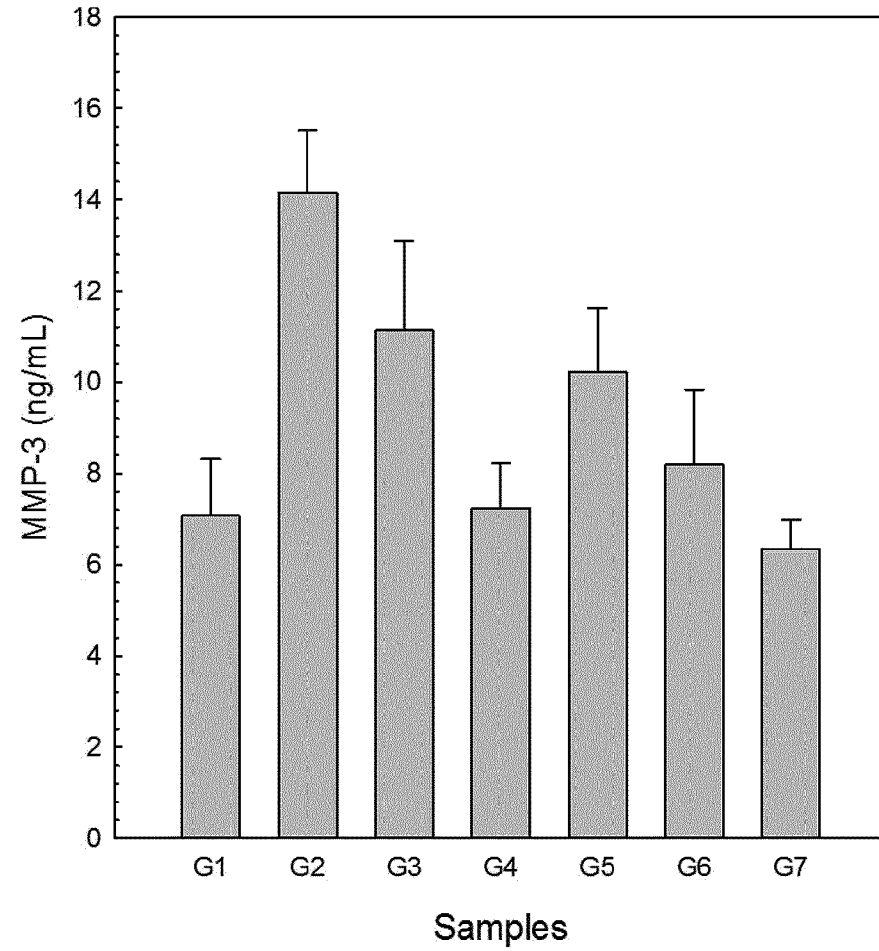
[도12]



[도 14]



[도 15]



[도 16]

Group	A. No	Organ	Necropsy findings	No. of animals affected
G1	10	Stomach, Liver	NRF*	0
			Gastric wall thickening	5
G3	10	Stomach, Liver	Gastric mucosal petechial hemorrhages	4
			Gastric mucosal hyperemia	3
			Stomach ulcer	1
G4	10	Stomach, Liver	NRF	0
			Liver nodules	1
G5	10	Stomach, Liver	Gastric wall thickening	3
			Gastric mucosal petechial hemorrhages	3
G7	10	Stomach, Liver	Gastric mucosal petechial hemorrhages	2

[도 17]

Group	Desquamation,	Erosion,
	Cardiac/fundic gland (0, 1+~4+)	Cardiac/fundic gland (0, 1+~4+)
G1	None	None
G3	1+ 4/10 (cardiac, No. 24, 25, 27, 28)	None
G4	1+ 4/10 (cardiac, No. 31, 35, 38, 40)	None
G5	1+ (fundic, No. 41)	1+ (cardiac, No. 43)
	1+ (cardiac No. 48)	2+ (fundic, No. 46, 49)
		3+ (fundic, No. 48)
G7	None	None

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/006504

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/34(2006.01)i, A61K 31/135(2006.01)i, A61K 9/24(2006.01)i, A61K 9/28(2006.01)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 31/34; A61K 31/137; A61K 31/5415; A61K 31/135; A61K 9/20; G06F 19/24; A61P 19/10; A61K 9/24; A61K 31/485; A61K 9/28

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: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as aboveElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: polmacoxib, tramadol, pain, analgesic, opioid, nonsteroidal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002-0132850 A1 (BARTHOLOMAEUS, Johannes et al.) 19 September 2002 See paragraphs [0002]-[0006], [0013], [0015], [0047]; and claims 1, 35-40.	1-10
Y	US 2016-0008371 A1 (AUTOTELIC LLC.) 14 January 2016 See claims 1, 2.	1-10
A	WO 00-51685 A1 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 08 September 2000 See the entire document.	1-10
A	KR 10-2001-0024032 A (EURO-CELTIQUE S.A.) 26 March 2001 See the entire document.	1-10
A	US 4844907 A (ELGER, Gordon A. et al.) 04 July 1989 See the entire document.	1-10

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family


Date of the actual completion of the international search

21 SEPTEMBER 2018 (21.09.2018)

Date of mailing of the international search report

21 SEPTEMBER 2018 (21.09.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR



Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea
Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/006504

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date		
US 2002-0132850 A1	19/09/2002	AT 279915 T	15/11/2004		
		AU 5972200 A	09/01/2001		
		AU 770777 B2	04/03/2004		
		CA 2377167 A1	28/12/2000		
		CA 2377167 C	09/06/2009		
		DE 19927688 A1	21/12/2000		
		EP 1183015 A1	06/03/2002		
		EP 1183015 B1	20/10/2004		
		HU 0201686 A2	28/09/2002		
		HU 0201686 A3	28/07/2005		
		JP 2003-502358 A	21/01/2003		
		JP 4945041 B2	06/06/2012		
		US 6558701 B2	06/05/2003		
		WO 00-78289 A1	28/12/2000		
		US 2016-0008371 A1	14/01/2016	AU 2015-274895 A1	02/02/2017
				AU 2015-274908 A1	19/01/2017
				AU 2015-377253 A1	31/08/2017
CA 2956897 A1	17/12/2015				
CA 2956899 A1	17/12/2015				
CA 2973569 A1	21/07/2016				
CN 106572984 A	19/04/2017				
CN 106572985 A	19/04/2017				
CN 107408147 A	28/11/2017				
EP 3151822 A1	12/04/2017				
EP 3151823 A1	12/04/2017				
EP 3245602 A1	22/11/2017				
JP 2017-517529 A	29/06/2017				
JP 2017-517575 A	29/06/2017				
JP 2018-508476 A	29/03/2018				
KR 10-2016-0091348 A	02/08/2016				
KR 10-2016-0091349 A	02/08/2016				
KR 10-2016-0098029 A	18/08/2016				
TW 201625307 A	16/07/2016				
TW 201642854 A	16/12/2016				
TW 201642906 A	16/12/2016				
US 2016-0022639 A1	28/01/2016				
US 2016-0120885 A1	05/05/2016				
US 2016-0199392 A1	14/07/2016				
US 2017-0035787 A1	09/02/2017				
US 2017-0071956 A1	16/03/2017				
WO 2015-191460 A1	17/12/2015				
WO 2015-191473 A1	17/12/2015				
WO 2016-114761 A1	21/07/2016				
WO 2016-115057 A1	21/07/2016				
WO 00-51685 A1	08/09/2000	AU 3384200 A	21/09/2000		
		CA 2364127 A1	08/09/2000		
		CN 1349423 A	15/05/2002		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/006504

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		EP 1156855 A1	28/11/2001
		JP 2002-538176 A	12/11/2002
		NZ 513924 A	28/09/2001
KR 10-2001-0024032 A	26/03/2001	AT 283051 T	15/12/2004
		AT 462435 T	15/04/2010
		AU 2003-227326 A1	11/09/2003
		AU 2003-227326 B2	22/02/2007
		AU 742097 B2	20/12/2001
		AU 9398498 A	05/04/1999
		BR 9812342 A	21/11/2000
		CA 2303309 A1	25/03/1999
		CA 2303309 C	12/07/2005
		CN 1241567 C	15/02/2006
		CN 1278158 A	27/12/2000
		DE 69827821 T2	08/12/2005
		DK 1518555 T3	26/07/2010
		EP 1014886 A1	05/07/2000
		EP 1014886 B1	24/11/2004
		EP 1518555 A1	30/03/2005
		EP 1518555 B1	31/03/2010
		ES 2235365 T3	01/07/2005
		ES 2343322 T3	28/07/2010
		HK 1030736 A1	22/04/2005
		IL 134987 B	21/02/2006
		IL 134987 D0	20/05/2001
		JP 2001-516699 A	02/10/2001
		JP 5077903 B2	21/11/2012
		NZ 503233 A	26/11/2002
		NZ 529978 A	24/06/2005
		PL 191966 B1	31/07/2006
		PL 339342 A1	18/12/2000
		US 2002-0099049 A1	25/07/2002
		US 2002-0099064 A1	25/07/2002
		US 2002-0107259 A1	08/08/2002
		US 2002-0132825 A1	19/09/2002
		US 2002-0143028 A1	03/10/2002
		US 2002-0151559 A1	17/10/2002
		US 2002-0156091 A1	24/10/2002
		US 2007-0191412 A1	16/08/2007
		US 2008-0050427 A1	28/02/2008
		US 2012-0252794 A1	04/10/2012
		US 6552031 B1	22/04/2003
		US 8143267 B2	27/03/2012
		US 8168629 B2	01/05/2012
		US 8188107 B2	29/05/2012
		US 8193209 B2	05/06/2012
		US 8685994 B2	01/04/2014
		WO 99-13799 A1	25/03/1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/006504

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 4844907 A	04/07/1989	CA 1272955 A	21/08/1990
		EP 0220805 A2	06/05/1987
		EP 0220805 B1	20/09/1989
		JP 06-081733 B2	19/10/1994
		JP 62-051625 A	06/03/1987

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
A61K 31/34(2006.01)i, A61K 31/135(2006.01)i, A61K 9/24(2006.01)i, A61K 9/28(2006.01)i

B. 조사된 분야
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61K 31/34; A61K 31/137; A61K 31/5415; A61K 31/135; A61K 9/20; G06F 19/24; A61P 19/10; A61K 9/24; A61K 31/485; A61K 9/28

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 폴마콕시브, 트라마돌, 통증, 진통제, 오피오이드, 비스테로이드

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	US 2002-0132850 A1 (JOHANNES BARTHOLOMAEUS 등) 2002.09.19 단락 [0002]-[0006], [0013], [0015], [0047]; 및 청구항 1, 35-40 참조.	1-10
Y	US 2016-0008371 A1 (AUTOTELIC LLC) 2016.01.14 청구항 1, 2 참조.	1-10
A	WO 00-51685 A1 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 2000.09.08 전체 문헌 참조.	1-10
A	KR 10-2001-0024032 A (유로-셀티크 소시에떼 아노넴) 2001.03.26 전체 문헌 참조.	1-10
A	US 4844907 A (GORDON A. ELGER 등) 1989.07.04 전체 문헌 참조.	1-10

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:
 “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
 “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
 “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2018년 09월 21일 (21.09.2018)	국제조사보고서 발송일 2018년 09월 21일 (21.09.2018)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 이기철 전화번호 +82-42-481-3353
---	------------------------------------



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일		
US 2002-0132850 A1	2002/09/19	AT 279915 T	2004/11/15		
		AU 5972200 A	2001/01/09		
		AU 770777 B2	2004/03/04		
		CA 2377167 A1	2000/12/28		
		CA 2377167 C	2009/06/09		
		DE 19927688 A1	2000/12/21		
		EP 1183015 A1	2002/03/06		
		EP 1183015 B1	2004/10/20		
		HU 0201686 A2	2002/09/28		
		HU 0201686 A3	2005/07/28		
		JP 2003-502358 A	2003/01/21		
		JP 4945041 B2	2012/06/06		
		US 6558701 B2	2003/05/06		
		WO 00-78289 A1	2000/12/28		
		US 2016-0008371 A1	2016/01/14	AU 2015-274895 A1	2017/02/02
				AU 2015-274908 A1	2017/01/19
				AU 2015-377253 A1	2017/08/31
CA 2956897 A1	2015/12/17				
CA 2956899 A1	2015/12/17				
CA 2973569 A1	2016/07/21				
CN 106572984 A	2017/04/19				
CN 106572985 A	2017/04/19				
CN 107408147 A	2017/11/28				
EP 3151822 A1	2017/04/12				
EP 3151823 A1	2017/04/12				
EP 3245602 A1	2017/11/22				
JP 2017-517529 A	2017/06/29				
JP 2017-517575 A	2017/06/29				
JP 2018-508476 A	2018/03/29				
KR 10-2016-0091348 A	2016/08/02				
KR 10-2016-0091349 A	2016/08/02				
KR 10-2016-0098029 A	2016/08/18				
TW 201625307 A	2016/07/16				
TW 201642854 A	2016/12/16				
TW 201642906 A	2016/12/16				
US 2016-0022639 A1	2016/01/28				
US 2016-0120885 A1	2016/05/05				
US 2016-0199392 A1	2016/07/14				
US 2017-0035787 A1	2017/02/09				
US 2017-0071956 A1	2017/03/16				
WO 2015-191460 A1	2015/12/17				
WO 2015-191473 A1	2015/12/17				
WO 2016-114761 A1	2016/07/21				
WO 2016-115057 A1	2016/07/21				
WO 00-51685 A1	2000/09/08	AU 3384200 A	2000/09/21		
		CA 2364127 A1	2000/09/08		
		CN 1349423 A	2002/05/15		

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		EP 1156855 A1	2001/11/28
		JP 2002-538176 A	2002/11/12
		NZ 513924 A	2001/09/28
KR 10-2001-0024032 A	2001/03/26	AT 283051 T	2004/12/15
		AT 462435 T	2010/04/15
		AU 2003-227326 A1	2003/09/11
		AU 2003-227326 B2	2007/02/22
		AU 742097 B2	2001/12/20
		AU 9398498 A	1999/04/05
		BR 9812342 A	2000/11/21
		CA 2303309 A1	1999/03/25
		CA 2303309 C	2005/07/12
		CN 1241567 C	2006/02/15
		CN 1278158 A	2000/12/27
		DE 69827821 T2	2005/12/08
		DK 1518555 T3	2010/07/26
		EP 1014886 A1	2000/07/05
		EP 1014886 B1	2004/11/24
		EP 1518555 A1	2005/03/30
		EP 1518555 B1	2010/03/31
		ES 2235365 T3	2005/07/01
		ES 2343322 T3	2010/07/28
		HK 1030736 A1	2005/04/22
		IL 134987 B	2006/02/21
		IL 134987 D0	2001/05/20
		JP 2001-516699 A	2001/10/02
		JP 5077903 B2	2012/11/21
		NZ 503233 A	2002/11/26
		NZ 529978 A	2005/06/24
		PL 191966 B1	2006/07/31
		PL 339342 A1	2000/12/18
		US 2002-0099049 A1	2002/07/25
		US 2002-0099064 A1	2002/07/25
		US 2002-0107259 A1	2002/08/08
		US 2002-0132825 A1	2002/09/19
		US 2002-0143028 A1	2002/10/03
		US 2002-0151559 A1	2002/10/17
		US 2002-0156091 A1	2002/10/24
		US 2007-0191412 A1	2007/08/16
		US 2008-0050427 A1	2008/02/28
		US 2012-0252794 A1	2012/10/04
		US 6552031 B1	2003/04/22
		US 8143267 B2	2012/03/27
		US 8168629 B2	2012/05/01
		US 8188107 B2	2012/05/29
		US 8193209 B2	2012/06/05
		US 8685994 B2	2014/04/01
		WO 99-13799 A1	1999/03/25

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 4844907 A	1989/07/04	CA 1272955 A	1990/08/21
		EP 0220805 A2	1987/05/06
		EP 0220805 B1	1989/09/20
		JP 06-081733 B2	1994/10/19
		JP 62-051625 A	1987/03/06