



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년09월13일
(11) 등록번호 10-0758609
(24) 등록일자 2007년09월07일

(51) Int. Cl.

A61K 31/135(2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7002005
(22) 출원일자 2002년02월15일
심사청구일자 2005년07월25일
번역문제출일자 2002년02월15일
(65) 공개번호 10-2002-0025221
공개일자 2002년04월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2000/021622
국제출원일자 2000년08월09일
(87) 국제공개번호 WO 2001/13904
국제공개일자 2001년03월01일
(30) 우선권주장
60/150,201 1999년08월20일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US 3652589

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 25 항

(73) 특허권자

오르토-맥네일 파마슈티칼, 인코퍼레이티드

미합중국 뉴저지 08869-0602 라리탄 피.오. 박스
300 유. 에스. 루트 #202

(72) 발명자

코드엘렌이.

미합중국 펜실베이니아 19422 블루벨 캐스카트 로드 736

마르티네즈레베카피.

미합중국 펜실베이니아 19001

아빙톤 글렌데일 애비뉴 2156

로저스 캐스런이.

미합중국 펜실베이니아 19403 아우두본 레드윙 레인 4036

(74) 대리인

이은선, 최규팔

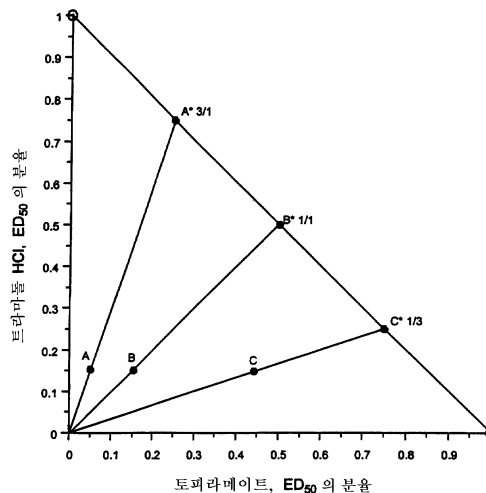
심사관 : 이민정

(54) 트라마돌 화합물 및 항경련 약물을 포함하는 조성물

(57) 요약

본 발명은 트라마돌 화합물 및 항경련 약물의 배합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 조성물의 통증 및 신경 또는 정신 질환의 증상을 치료하는데 있어서의 약제학적 용도에 관한 것이다. 조성물은 성질이 개량되고, 각각의 성분을 덜 요구하며, 상승 효과를 나타내는 배합 생성물을 생성한다.

대표도 - 도1



(56) 선행기술조사문헌

US 5516803

US 5468744

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리제, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고

특허청구의 범위

청구항 1

트라마돌 화합물(tramadol material);과 토피라메이트, 가바펜틴, 라모트리진 및 RWJ-333369로 구성된 그룹에서 선택된 항경련 약물이 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율(fraction)을 기준으로 1:1 내지 300:1 또는 1:1 내지 1:300의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물과 항경련 약물의 배합물을 포함하는,

통증증상, 또는 신경 또는 정신 질환을 치료하되,

상기 신경 또는 정신 질환은 양극성 질환; 정신병; 외상후 스트레스 질환; 대인공포증; 비만 강박 질환; 행동 장애; 급성 허혈, 지연 허혈 또는 회복 허혈로 인한 신경퇴화; 및 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 수술로 인한 신경계 세포의 퇴화로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 트라마돌 화합물과 항경련 약물이 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 1:1 내지 100:1 또는 1:1 내지 1:100의 비율로 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 트라마돌 화합물과 항경련 약물이 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 1:1 내지 30:1 또는 1:1 내지 1:30의 비율로 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 트라마돌 화합물이

(1R,2R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-1-(3-메톡시페닐)-사이클로헥사놀,

(1S,2S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-1-(3-메톡시페닐)-사이클로헥사놀,

(1R,2R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-1-(3-메톡시페닐)-사이클로헥사놀과 (1S,2S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-1-(3-메톡시페닐)-사이클로헥사놀의 라세미 혼합물,

(1R,2R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-1-(3-메톡시페닐)-사이클로헥사놀의 N-옥사이드 유도체,

(1S,2S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-1-(3-메톡시페닐)-사이클로헥사놀의 N-옥사이드 유도체,

(1R,2R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-1-(3-메톡시페닐)-사이클로헥사놀의 N-옥사이드 유도체와 (1S,2S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-1-(3-메톡시페닐)-사이클로헥사놀의 N-옥사이드 유도체의 라세미 혼합물,

(1R,2R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-1-(3-메톡시페닐)-사이클로헥사놀의 0-데스메틸 유도체,

(1S,2S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-1-(3-메톡시페닐)-사이클로헥사놀의 0-데스메틸 유도체,

(1R,2R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-1-(3-메톡시페닐)-사이클로헥사놀의 0-데스메틸 유도체와 (1S,2S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-1-(3-메톡시페닐)-사이클로헥사놀의 0-데스메틸 유도체의 라세미 혼합물,

그의 용매화물, 다형체 및 약제학적으로 허용되는 염

으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 트라마돌 화합물이 트라마돌 염산염인 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 트라마돌 염산염이 라세미인 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 트라마돌 염산염이 에난티오머인 약제학적 조성물.

청구항 8

제4항에 있어서, 트라마돌 화합물이 0-데스메틸 트라마돌인 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 0-데스메틸 트라마돌이 라세미인 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 0-데스메틸 트라마돌이 에난티오머인 약제학적 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

제1항에 있어서, 항경련 약물이 토피라메이트인 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 트라마돌 화합물 및 토피라메이트가 그들 각각의 ED_{50} 값의 분율을 기준으로 1:1 내지 20:1의 비율로 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 트라마돌 화합물 및 토피라메이트가 그들 각각의 ED_{50} 값의 분율을 기준으로 1.5:1 내지 10:1의 비율로 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, 트라마돌 화합물 및 토피라메이트가 그들 각각의 ED_{50} 값의 분율을 기준으로 3:1 내지 5:1의 비율로 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 항경련 약물이 가바펜틴인 약제학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 트라마돌 화합물과 가바펜틴이 그들 각각의 ED_{50} 값의 분율을 기준으로 2:1 내지 20:1의 비율로 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 트라마돌 화합물과 가바펜틴이 그들 각각의 ED_{50} 값의 분율을 기준으로 9:1 내지 15:1의 비율로 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 항경련 약물이 라모트리진인 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 트라마돌 화합물과 라모트리진이 그들 각각의 ED_{50} 값의 분율을 기준으로 1:2 내지 1:8의 비율로 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 21

제19항에 있어서, 트라마돌 화합물과 라모트리진이 그들 각각의 ED_{50} 값의 분율을 기준으로 1:3의 비율로 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서, 항경련 약물이 RWJ-333369인 약제학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 트라마돌 화합물과 RWJ-333369가 그들 각각의 ED_{50} 값의 분율을 기준으로 1:1 내지 20:1 또는 1:1 내지 1:20의 비율로 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 24

제22항에 있어서, 트라마돌 화합물과 RWJ-333369가 그들 각각의 ED_{50} 값의 분율을 기준으로 1:1 내지 10:1 또는 1:1 내지 1:10의 비율로 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 25

제22항에 있어서, 트라마돌 화합물과 RWJ-333369가 그들 각각의 ED_{50} 값의 분율을 기준으로 1:1 내지 4:1 또는 1:1 내지 1:4의 비율로 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 26

제1항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 통증 치료에 유용한 약제학적 조성물에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 트라마돌 화합물 및 항경련 약물의 배합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 본 내용을 통해, 다양한 문헌이 인용되고 본 발명이 속하는 기술분야의 수준을 더욱 상세히 기술하기 위하여 여기에 참조로서 도입된다.
- <3> 미국 특허 제3,652,589호는 사이클로알킬 환에 염기성 아민 그룹을 갖는 일군의 진통성 사이클로알칸올-치환된 페놀 에스테르를 개시하고 있다. 상기 특허에 트라마돌로 일반적으로 알려진, 화합물 (1R,2R 또는 1S,2S)-2-[(디메틸아미노)메틸-1-(3-메톡시페닐)사이클로헥사놀이구체적으로 개시되어 있다. 트라마돌의 약학, 독성학 및 임상연구에 관한 일련의 논문이 *Arzneim. Forsch.*, (Drug Res.), 1978, 28(I), 114에서 발견된다. 트라마돌은 완전히 아편양이지도 않고 비-아편양이지도 않은 기전을 통해 진통 효과를 나타낸다(Driessen 등, *Arch. Pharmacol.*, 1990, 341, R104). The VIth World Congress on Pain, April 1-6(1990)의 초록은 트라마돌 염산염이 경구적으로 활성인, 순수한 작용성 아편양(opioid) 진통제임을 개시하고 있다. 그러나, 임상적으로 사용해본 결과 트라마돌이 아편양 작용제의 전형적인 부작용, 예를 들어, 호흡 억제(W. Vogel 등, *Arzneim. Forsch.*, (Drug Res), 1978, 28(I),183), 변비(I. Arend 등, *Arzneim. Forsch.*, (Drug Res), 1978, 28(I),199), 내성(L. Flohe 등, *Arzneim. Forsch.*, (Drug Res), 1978, 28(I), 213) 및 남용 경향(T. Yanagita, *Arzneim. Forsch.*, (Drug Res), 1978, 28(I),158)을 나타내지 않는 것으로 드러났다. 신속한 정맥 내 주사로 50 mg의 용량을 투여하면, 트라마돌은 발적 및 발한을 포함한 트라마돌 특유의 특정 부작용을 나타낼 수 있다. 이들 부작용에도 불구하고, 트라마돌의 비-아편양 및 아편양 활성의 '비전형적인' 결합으로 인해, 트라마돌은 매우 독특한 약물이 된다. 트라마돌은 현재 진통제로 시판되고 있다.
- <4> 아편양 물질은 다년간 중증 통증을 치료하기 위한 진통제로 사용되어 왔다. 그러나, 그들은 바람직하지 못한 부작용을 나타내고, 그 결과 언제나 반복적으로 또는 고용량으로 투여될 수는 없다. 부작용 문제는 문헌에 잘 기재되어 있다. 예를 들어, 모르핀과 그의 동종체, 예를 들어, 코데인, 하이드로코돈 및 옥시코돈이 호흡 곤란, 변비, 내성 및 남용 경향과 같은 부작용을 나타내는 아편양 작용성 진통제임이 개시되어 있는 T. Reisine and G. Pasternak in "Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics", 9th edition; Hardman 등; McGraw-Hill, New York, 1996; Chapter 23; pages 521-555를 참조하라.
- <5> 아편양 물질의 부작용 문제를 경감시키기 위해, 아편양 물질을 비-아편양 진통제를 포함한 다른 약물과 배합함으로써, 동등한 정도의 진통효과를 나타내는데 필요한 아편양 물질의 양을 감소시켜 왔다. 또한 일부 이들 배합 생성물이 상승적 진통효과를 나타내면서 더 적은 양의 각 성분을 요구하는 장점을 갖는다는 것이 청구되어 왔다. 아편양 진통제와 진통제 이외의 약물의 배합물을 포함하는 조성물은 다양한, 즉 상가 미만(subadditive)(억제), 상가(additive) 또는 상가 초과(superadditive)의 효과를 나타낸다(A. Takemori, *Annals New York Acad. Sci.*, 1976, 281, 262). 모르핀과 또다른 아편양 진통제인 메타돈의 배합물은 상가적 효과를 나타낸다(R. Taber 등, *J. Pharm. Expt. Thera.*, 1969, 169(1), 29). 미국 특허 제4,571,400호는 아편양 진통제, 디하이드로코데인과 비-아편양 진통제, 이부프로펜의 배합물이 특정 비율내에서 상가 초과 효과를 나타냄을 개시하고 있다. 또한, 다른 이부프로펜 아편양 배합물을 개시하고 있는 미국 특허 제4,587,252호 및 제4,569,937호를 참조하라. 부토르판올:아세트아미노펜의 1:10 혼합물이 어떠한 통계학적으로 유의한 상가 초과 효과의 진통효과도 나타내지 않는 반면, 1:125 혼합물의 상가 초과 효과의 진통효과가 보고되었다(A. Pircio 등, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1978, 235, 116).
- <6> 진통제로서, 트라마돌은 아편양과 비-아편양 진통 약물 모두와 배합되어 왔다. 그러한 조성물은 동등한 정도의 진통효과를 나타내는데 각 성분을 더 적은 양으로 사용하는 한편, 통증 치료에 상승적 효과를 나타내어 왔다. 구체적으로, 미국 특허 제5,516,803호는 트라마돌과 NSAID, 특히 이부프로펜의 조성물을 개시하고 있다. 미국 특허 제5,468,744호는 트라마돌과 옥시코돈, 코데인 또는 하이드로코돈중 하나를, 미국 특허 제5,336,691호는 아세트아미노펜과 배합된 트라마돌을 개시하고 있다.
- <7> 일군으로서, 항경련 약물은 통증 치료에 유용한 것으로 알려져 있지 않았다. 그러나, 특정 항경련 약물은 신경병증성 통증의 치료에 유용한 것으로 밝혀져 있다. 미국 특허 제4,513,006호는 토피라메이트로 알려져 있는 2,3,4,5-비스-O-(1-메틸에틸리덴)-β-D-프럭토포라노스를 포함한 일군의 항경련 약물을 개시하고 있다. 본 명

세서에서 참조로 인용되는 미국 특허 제5,760,007호는 토피라메이트가 신경병증성 통증의 치료에 유용함을 추가로 개시하고 있다.

<8> 또한, 항경련 약물은 N-메틸-d-아스파테이트(NMDA) 수용체에 대한 무독성 차단제와 배합되어 왔다. 그러한 조성물은 신경병증성 통증의 치료에 유용한 것으로 기재되어 있다. 예를 들어, W098/07447은 신경병증성 통증을 완화하는 양의 항경련 약물(가바펜틴, 라모트리진, 발프로산, 토피라메이트, 파모티딘, 페노바비탈, 디페닐하이 단토인, 페니토인, 메페니토인, 에토토인, 메포바비탈, 프리미돈, 카밤아제핀, 에토석시미드, 메트석시미드, 펜 석시미드, 트리메타디온, 벤조디아제핀, 펜아세미드, 아세트아조아미드, 프로가비드, 클론아제팜, 디발프로엑스 소듐, 황산마그네슘 주사제, 메타비탈, 파라메타디온, 페니토인 소듐, 발프로에이트 소듐, 클로바잠, 설티암, 디란틴, 디페닐란 또는 L-5-하이드록시트리프토판을 포함함) 및 항경련효과를 증강시키는 양의 NMDA 수용체의 무 독성 차단제의 배합물을 광범위하게 개시하고 있다. 그러나, 이 참조문헌은 본 발명의 상승적 조성물은 교시하 지 않고 있다.

<9> NSAIDs 또는 마약성 진통제와 배합된 항경련제 또한 통증 치료에 유용한 것으로 기재되어 있다. W099/12537은 NSAID 나프록센 또는 마약성 진통제와 배합된 항경련 화합물 가바펜틴 또는 프레가발린의 조성물을 개시하고 있 다. 아편양 진통제와 항경련제 및 다른 약물의 배합물이 제안된 바 있다(Donnadieu, S. 등, Pain Relief, Presse Medicale, 1998, 27/39, 2062-2069). 그러나, 이들 참조문헌 역시 본 발명의 상승적 조성물을 교시하 지 않았다.

<10> 지금까지, 어떠한 참조문헌도 포유동물에서 통증 및 신경 또는 정신 질환 증상의 치료를 위해 각 성분을 더 적 은 양으로 사용하면서 상승적 효과를 갖는 것으로 입증된 중추 작용성 진통 트라마돌 및 항경련 약물을 포함하 는 약제학적 조성물을 개시하지 않았다.

<11> 따라서, 본 발명의 목적은 성질이 개량된 트라마돌 화합물을 이용한 배합 생성물을 제조하는 것이다. 또한 본 발명의 목적은 각각의 성분을 더 적은 양으로 사용하면서 상승적 효과를 갖는 트라마돌 화합물 및 항경련 약물 을 이용한 배합 생성물을 제조하는 것이다. 본 발명의 또다른 목적은 각각의 성분을 더 적은 양으로 사용하면 서 상승 효과를 갖는, 트라마돌 염산염 및 토피라메이트, 가바펜틴, 라모트리진 또는 RWJ-333369로부터 선택되 지만, 제한되지는 않는, 항경련 약물을 이용한 배합 생성물을 제조하는 것이다. 본 발명의 추가 목적은 포유동 물에서 통증 및 신경 또는 정신 질환의 증상을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

<12> 발명의 요약

<13> 간략하게는, 본 발명에 따르면, 트라마돌 화합물과 항경련 약물이 그들 각각의 50% 유효용량(ED₅₀) 값의 분율을 기준으로 약 1:1 내지 약 300:1 또는 약 1:1 내지 약 1:300의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약 물의 배합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

<14> 본 발명의 약제학적 조성물의 일 구체에는 트라마돌 화합물과 항경련 약물이 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기 준으로 약 1:1 내지 약 100:1 또는 약 1:1 내지 약 1:100의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물의 배합물을 포함한다.

<15> 본 발명의 약제학적 조성물의 또다른 구체에는 트라마돌 화합물과 항경련 약물이 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 1:1 내지 약 30:1 또는 약 1:1 내지 약 1:30의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물 의 배합물을 포함한다.

<16> 본 발명의 약제학적 조성물의 예는 트라마돌 화합물과 토피라메이트가 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 1:1 내지 약 20:1의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물 토피라메이트의 배합물이다.

<17> 본 발명의 약제학적 조성물의 예는 또한 트라마돌 화합물과 가바펜틴이 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 2:1 내지 약 20:1의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물 가바펜틴의 배합물이다.

<18> 본 발명의 약제학적 조성물의 추가 예는 트라마돌 화합물과 라모트리진이 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기 준으로 약 1:2 내지 약 1:8의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물 라모트리진의 배합물이다.

<19> 본 발명의 약제학적 조성물의 다른 추가 예는 트라마돌 화합물과 RWJ-333369가 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기 준으로 약 1:1 내지 약 20:1 또는 약 1:1 내지 약 1:20의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물 RWJ-333369의 배합물이다.

- <20> 본 발명은 또한 트라마돌 화합물과 항경련 약물이 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 1:1 내지 약 300:1 또는 약 1:1 내지 약 1:300의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물의 배합물을 포함하는, 치료학적 유효 용량의 통증 또는 신경 또는 정신 질환 증상 치료용 약제학적 조성물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하여, 통증 또는 신경 또는 정신 질환 증상의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 통증 또는 신경 또는 정신 질환 증상을 치료하는 방법을 제공한다.
- <21> 본 발명의 방법의 일 구체예는 트라마돌 화합물과 항경련 약물이 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 1:1 내지 약 100:1 또는 약 1:1 내지 약 1:100의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물의 배합물을 포함하는 치료학적 유효 용량의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- <22> 본 발명의 방법의 또다른 구체예는 트라마돌 화합물과 항경련 약물이 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 1:1 내지 약 30:1 또는 약 1:1 내지 약 1:30의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물의 배합물을 포함하는 치료학적 유효 용량의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- <23> 본 발명의 방법의 예는 트라마돌 화합물과 토피라메이트가 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 1:1 내지 약 20:1의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물 토피라메이트의 배합물을 포함하는 치료학적 유효 용량의 약제학적 조성물을 투여하는 것이다.
- <24> 본 발명의 방법의 예는 또한 트라마돌 화합물과 가바펜틴이 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 2:1 내지 약 20:1의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물 가바펜틴의 배합물을 포함하는 치료학적 유효 용량의 약제학적 조성물을 투여하는 것이다.
- <25> 본 발명의 방법의 추가 예는 트라마돌 화합물과 라모트리진이 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 1:2 내지 약 1:8의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물 라모트리진의 배합물을 포함하는 치료학적 유효 용량의 약제학적 조성물을 투여하는 것이다.
- <26> 본 발명의 방법의 다른 추가 예는 트라마돌 화합물과 RWJ-333369가 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 1:1 내지 약 20:1 또는 약 1:1 내지 약 1:20의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물 RWJ-333369의 배합물을 포함하는 치료학적 유효 용량의 약제학적 조성물을 투여하는 것이다.

발명의 상세한 설명

- <30> 트라마돌 화합물(tramadol material)은 (1R,2R 또는 1S,2S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-1-(3-메톡시페닐)-사이클로헥사놀(트라마돌), 그의 N-옥사이드 유도체("트라마돌 N-옥사이드"), 및 그의 O-데스메틸 유도체("O-데스메틸 트라마돌") 또는 그들의 혼합물중 어느 하나이다. 그것은 또한 트라마돌 화합물의 개개의 입체이성체, 라세메이트를 포함한 입체이성체의 혼합물, 염산염과 같은 아민의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 다형체(polymorph)를 포함한다. 트라마돌은 그루네타로부터 구입하거나 여기에 참조로 인용되는 미국 특허 제 3,652,589호에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- <31> 트라마돌 N-옥사이드는 유리 염기로서의 트라마돌을 유기용매, 예를 들어 메탄올 또는 이소프로판올중에서 가열하면서(바람직하게는 가열하지 않으면서) 산화제, 예를 들어, 과산화수소(30%)로 처리하여 제조된다. "Reagents For Organic Synthesis", 1, 471, Fieser & Fieser eds., Wiley N.Y; (1987) 및 B. Kelentey 등, Arzneim. Forsch., 1957, 7, 594를 참조하라. 가열하지 않으면 반응에 약 3 일이 소요되는 반면, 가열하면 반응에 약 1 시간이 소요된다. 산화 후, 혼합물을 시약, 예를 들어, PtO₂ 또는 바람직하게는 Pt/C로 약 1 일간 처리하여, 과량의 과산화수소를 파괴한다. 혼합물을 여과한 후, 여액을 증발시킨 다음 잔류물을 유기용매 혼합물, 예를 들어, 메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트로 재결정화한다.
- <32> O-데스메틸 트라마돌은 유리 염기로서의 트라마돌을 O-데스메틸화 반응 조건하에 처리하여, 예를 들어, 가열 환류하에 NaOH 또는 KOH와 같은 강염기, 티오펜올 및 디에틸렌 글리콜(DEG)과 반응시켜 제조된다(Wildes 등, J. Org. Chem., 1971, 36, 721). 반응에 약 1 시간이 걸리며 그 후 반응 혼합물을 냉각시키고 물에서 퀀칭시킨다. 퀀칭된 혼합물을 산성화하고, 에틸 에테르와 같은 유기용매로 추출하고, 염기화한 후 메틸렌 클로라이드와 같은 할로젠화 유기용매로 추출한다. 그 후 추출물을 건조하고 용매를 증발시켜 O-데스메틸 생성물을 수득하며, 이는 그 후 솟-패스 증류시키고, 예를 들어 산성화 (HCl/에탄올) 용액으로 처리하여, 그의 상응하는 염으로 전환시키며, 유기용매 혼합물, 예를 들어 에탄올/에틸 에테르로 재결정화시킨다.

- <33> 본 발명의 범위에 따라, 항경련 약물은 일부 신경병증성 통증의 치료에 유용한 것으로 기재된 유효한 항간질 화합물이고, 토피라메이트, RWJ-333369, 가바펜틴, 라모트리진, 프레가발린, 카바마제핀, 페니토인, 포스페니토인, 메페니토인, 에토토인, 발프로산, 파모티딘, 페노바비탈, 메포바비탈, 메타비탈, 디페닐하이단토인, 프리미돈, 에토석시미드, 메트석시미드, 펜석시미드, 트리메타디온, 벤조디아제핀, 펜아세미드, 아세트아조아미드, 프로가비드, 클론아제팜, 디발프로엑스 소듐, 황산마그네슘 주사제, 파라메타디온, 페니토인 소듐, 발프로에이트 소듐, 클로바잠, 설티암, 디란틴, 디페닐란 또는 L-5-하이드록시트립토판, 그의 염, 그의 복합체 및 상기한 어느 것의 혼합물을 포함하지만, 제한되는 것은 아니다.
- <34> 항경련 약물 토피라메이트는 2,3,4,5-비스-O-(1-메틸에틸리덴)-β-D-프럭토피라노스 설페이트, 그의 유도체 또는 그들의 혼합물중 어느 하나이다. 그것은 또한 토피라메이트 화합물의 개개 입체이성체, 그의 라세메이트를 포함한 입체이성체의 혼합물, 예를 들어 다양한 α 및 β, 즉 6-원 환 구조 평면의 상하 결합, 염산염과 같은 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 다형체를 포함한다. 토피라메이트는 오르토 파마슈티칼 코포레이션으로부터 구입하거나 여기에 참조로서 인용되는 미국 특허 제4,513,006호에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- <35> RWJ-333369는 미국 특허 제5,698,588호에 개시되어 있고 중추신경계 질환의 치료에, 특히 항경련제, 항간질제, 신경보호제 및 중추 작용성 근이완제로서 유용한 것으로 개시되어 있다. RWJ-333369는 Chemical Abstracts Service (CAS) 인덱스 명칭 1,2-에탄디올, 1-(2-클로로페닐)-, 2-카바메이트, (S)- 및 CAS 등록번호 194085-75-1로도 기재되어 있다.
- <36> 본 발명의 약제학적 조성물에서, 항경련 약물인 조성물의 부분은 토피라메이트, 가바펜틴, 라모트리진, RWJ-333369, 또다른 항경련 약물 또는 토피라메이트 및 제한 없는, 하나 이상의 또다른 항경련 약물의 배합물일 수 있다. 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 한 상승적 비율의 트라마돌 화합물 및 항경련 약물의 배합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 상승적 비율의 본 조성물을 제조하는 방법 또한 본 발명내에 포함시키고자 한다.
- <37> 본 발명의 약제학적 조성물에서, 트라마돌 화합물과 항경련 약물은 원하는 결과에 따라, 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 1:1 내지 약 300:1 또는 역으로 약 1:1 내지 약 1:300; 바람직하게는, 약 1:1 내지 약 100:1 또는 약 1:1 내지 약 1:100; 및, 더욱 바람직하게는, 약 1:1 내지 약 30:1 또는 약 1:1 내지 약 1:30의 비율로 존재한다. 본 조성물은 예를 들면, 트라마돌 화합물과 토피라메이트가 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 1:1 내지 약 20:1; 바람직하게는 약 1.5:1 내지 약 10:1; 더욱 바람직하게는 약 3:1 내지 약 5:1의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물 토피라메이트의 배합물을 포함할 수 있다. 본 조성물은 또한 트라마돌 화합물과 가바펜틴이 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 2:1 내지 약 20:1; 바람직하게는 약 9:1 내지 약 15:1의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물 가바펜틴의 배합물을 포함할 수 있다. 본 조성물은 추가로 트라마돌 화합물과 라모트리진이 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 1:2 내지 약 1:8; 바람직하게는 약 1:3의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물 라모트리진의 배합물을 포함할 수 있다. 본 조성물은 또한 추가로 트라마돌 화합물과 RWJ-333369가 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 1:1 내지 약 20:1 또는 약 1:1 내지 약 1:20; 바람직하게는 약 1:1 내지 약 10:1 또는 약 1:1 내지 1:10; 및, 더욱 바람직하게는 약 1:1 내지 4:1 또는 약 1:1 내지 1:4의 비율로 존재하는, 트라마돌 화합물 및 항경련 약물 RWJ-333369의 배합물을 포함할 수 있다. 이들 비율내의 트라마돌 화합물과 항경련 화합물의 배합물을 포함하는 조성물은 상승적 효과를 나타낸다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 통증 또는 신경 또는 정신 질환 증상의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 그를 치료하기 위하여 항경련 약물과 배합하여 치료학적 유효용량의 트라마돌 화합물을 포함한다. 바람직하게는, 본 조성물은 트라마돌 염산염 및 토피라메이트, 가바펜틴, 라모트리진 또는 RWJ-333369로부터 선택된 항경련 약물의 배합물을 포함한다.
- <38> 활성 성분으로서 트라마돌 화합물과 항경련 약물의 배합물을 약제학적 담체와의 긴밀한 혼합물로 포함하는 약제학적 조성물은 통상의 약제학적 배합 기술에 따라 제조될 수 있다. 담체는 예를 들어 정맥내, 경구 또는 비경구 투여에 필요한 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 가질 수 있다. 조성물은 또한 에어로졸에 의해 투여될 수 있다. 조성물을 경구 복용형으로 제조하는데 있어, 통상의 약제학적 담체중 어느 것든지 사용될 수 있다. 예를 들어, 경구 액체 제제(예: 현탁액, 엘릭시르 및 용액)의 경우, 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 착색제 등을 사용할 수 있다. 경구 고형 제제(예: 산제, 캡슐제 및 정제)의 경우, 전분, 설탕, 희석제, 과립화제, 활택제, 결합제, 붕해제 등과 같은 담체를 사용할 수 있다. 고형 약제학적 담체가 자명하게 사용되는 경우, 투여상의 용이성으로 인해, 정제와 캡슐제가 가장 우수한 경구 복용 단위 형태를 나타낸다. 원

하는 경우, 정제는 표준 기술에 의해 당의 또는 장용제되될 수 있다. 비경구용의 경우, 담체는 예를 들어 용해도를 보조하거나 보존 목적을 위해, 다른 성분을 포함할 수 있기는 하지만, 보통 멸균수를 포함한다. 적절한 액체 담체, 현탁화제 등을 사용하는 경우, 주사용 현탁제 또한 제조될 수 있다. 하나 이상의 다른 약제학적으로 활성인 성분을 트라마돌 화합물과 항경련 약물이 배합된 조성물에 첨가하는 경우, 그들 성분은 당업계에 알려진 양으로 첨가될 수 있고 그러한 성분들에 대해 통상적인 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 일반적으로, 함유되는 각각의 활성성분의 바람직한 양이 상기한 비율에 의해 결정되는 복용 단위, 예를 들어, 정제, 캡슐, 산제, 주사제, 티스폰제 등의 형태이다.

<39> 복용 단위는 단일 용량으로 70 kg 인간 대상에게 투여될 수 있는 활성 성분의 양을 기초로 계산된다. 본 약제학적 조성물은 약 5 mg/일 내지 약 8000 mg/일의 일일 용량으로 투여될 수 있다. 그러나, 활성 성분의 정확한 치료학적 유효 용량은 사용되는 각각의 활성 성분의 상대적 양, 사용되는 특정 트라마돌 화합물 및 항경련 약물 및 상기 상승 비율에 따라 변화되는 것으로 이해된다. 따라서, 상승적 활성을 나타내는 약제학적 조성물 제제의 단일 용량은 약 20 mg 내지 약 400 mg; 바람직하게는 약 20 mg 내지 약 200 mg; 더욱 바람직하게는 약 20 mg 내지 100 mg; 및, 가장 바람직하게는 약 20 mg 내지 약 50 mg의 트라마돌 화합물과 항경련 약물의 배합물의 치료학적 유효 용량의 활성 성분을 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 트라마돌 화합물과 토피라메이트가 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 약 3:1의 비율로 존재하는 트라마돌 화합물과 항경련 약물 토피라메이트의 상승적 배합물을 포함하는 약제학적 조성물의 20 mg 제제는 약 15 mg의 트라마돌 화합물과 약 5 mg의 토피라메이트를 함유한다. 더욱이, 트라마돌 화합물과 항경련 약물은 본 명세서에 기재된 결과를 이루기 위해 동일한 제제내에 존재할 필요는 없다. 그들은 거의 동시로나 단일 정제로 개개로 투여될 수 있다. 우수하게는, 본 발명의 약제학적 조성물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나 통 1일 용량을 매일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다. 투여되는 최적의 치료학적 유효 용량은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있고, 사용되는 트라마돌 화합물 및 항경련 약물의 특정 배합물, 그들 각각의 ED₅₀ 값의 분율을 기준으로 한 상승적 비율로 사용된 활성 성분의 양, 제제의 강도, 투여 방식 및 치료되는 증상 또는 질환의 진전도에 따라 변화된다. 또한, 대상의 나이, 체중, 식이 및 투여 시간을 포함한 치료되는 특정 대상과 관련된 인자 때문에 용량을 적절한 치료학적 유효 수준으로 조정하는 것이 필요하다.

<40> 본 발명의 약제학적 조성물은 트라마돌 화합물 및 항경련 약물의 배합물을 포함하는 조성물의 투여에 의해 통증 및 특정 신경 및 정신 질환의 증상 치료에 유용하다. 포유동물의 통증을 치료하는 분야의 당업자는 포유동물이 경험하는 통증의 형태가 변화함을 알 것이다. 포유동물 통증 증상의 예는, 모두 급성 손상, 외상 또는 수술에 의해 유발된 것과 같은 급성 통증; 신경병증성 증상, 당뇨병성 말초 신경병, 헤르페스 감염후 신경통, 삼차 신경통, 발작후 통증 증후군 또는 클러스터 또는 편두통에 의해 유발된 것과 같은 만성 통증; 및 골관절염, 류마티스성 관절염 또는 질환의 후유증, 급성 손상 또는 외상에 유발된 것과 같은 염증성 증상 통증을 포함하는, 중추 매개된 통증, 말초 매개된 통증, 구조 또는 연 조직 손상 관련된 통증, 진행성 질환 관련 통증 및 신경병증성 통증 상태를 포함하지만, 그에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 조성물은 또한 양극성 질환, 정신병, 외상 후 스트레스 질환, 대인공포증, 비만 강박 질환, 좌불안석, 하지불안 증후군, 지발성운동장애 또는 중추 외상과 같은 행동 장애; 허혈(급성, 지연, 회복) 또는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 수술; 특히 개흉 수술; 더욱 특히, 심장 절개 또는 우회 수술로 인한 신경계 세포의 퇴화를 포함하지만, 그에 제한되지 않는, 특정 신경 및 정신 질환의 치료에 유용하다.

<41> 실험 실시예

<42> 하기 실험 실시예는 트라마돌 화합물 및 항경련 약물의 배합물을 포함하는 조성물을 더욱 구체적으로 기재하며 본 발명을 설명하고자 하는 것이고 제한하고자 하는 것이 아니다.

<43> 일반적 방법 A

<44> 조성물의 항-이질통 효과를 시험하는 과정

<45> 통증을 치료하기 위한 인간 효능과 좋은 상호관련이 있는 본 발명의 조성물의 상승 효과를 검출하고 비교하는데 사용되는 과정은 정(정) 모델에서 발견되는 이질통의 측정과정이다(Chaplan S.R., Bach F.W., Pogrel J.W., 정 J.M. and Yaksh T.L., Quantitative Assessment of Tactile Allodynia in the Rat Paw, J. Neurosci. Meth., 1994, 53, 55-63 and Kim S.H. and 정 J.M., An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat, Pain, 1992, 50, 355-363). 정 모델에서 본 발명의 조성물의 항-이질통 효과는 %MPE(최대 가능 효과)로 표현된다.

- <46> 동물
- <47> 병원체-부재, 음성 알비노 스프래그-도울리 랫트, 200 g을 할란 인터스트리(인디애나폴리스, IN)로부터 구입하고 기후-조절되는 방에서 음식과 물을 자유롭게 섭취하도록 하면서 12 시간 명/암 주기로 유지하였다.
- <48> 수술 과정 및 이질통의 측정
- <49> 랫트를 이소플루란 흡입 마취제로 마취시켰다. 김 & 정에 의해 기재된 바와 같이, L5 레벨의 좌측 요추관 신경을 후근 신경절 말단 및 좌골신경 입구 앞에서 단단히 결찰하였다(4-0 실크 봉합사). 절개부를 닫고 랫트를 상기 조건하에서 회복되도록 하였다. 이 과정은 좌측 뒷발에 기계적인 이질통을 일으킨다. 수행시 모의 조작을 척수 신경을 결찰시키지 않는 점만 제외하고는 비슷한 수술 과정으로 구성하였다. 기계적(촉각) 이질통을 영향을 받는 발(신경 손상 부위의 동측)이 철사-망 관측 케이지를 통해 발의 바닥면(족저 사이)에 수직으로 적용되는 등급화된 자극(4.0 내지 148.1 mN 범위의 von Frey 섬유)으로부터 위촉되는 압력을 기록함으로써 측정하였다. 발 위촉 역치(PWT)를 자극 강도를 순차적으로 증가 및 감소시키고 덕슨 비모수적 시험(Chaplan 등)을 사용하여 위촉 데이터를 분석함으로써 결정하였다. 정상 랫트, 모의 조작된 랫트, 및 L5 결찰된 랫트의 반대측 발은 적어도 148.1 mN(15 g과 균등함)의 압력을 반응 없이 견딘다. 척수 신경 결찰된 랫트는 영향을 받는 발에서 4.0 mN(0.41 g과 균등함)에도 반응한다. 랫트는 운동기능 장애(예: 발 끌림 또는 처짐)을 나타내지 않는 한 본 연구에 포함되었고 그들의 PWT는 39.2 mN(4.0 g과 균등함) 미만이었다.
- <50> 트라마돌 화합물과 항경련 약물의 조성물 복용량의 제조
- <51> 복용 화합물을 모두 담체, 증류수내의 0.5% 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 현탁액에서 제조하였다; 약물 중량을 유리 염기로서 계산하였다. 트라마돌 용액을 먼저 제조하고, 적절한 부피의 이 용액을 상당한 양의 항경련제에 첨가하여 최종 복용 현탁액을 제조하였다. 약물 중량을 유리 염기로서 계산하고, 사용된 비율은 트라마돌과 항경련제 각각의 ED₅₀ 값을 기초로 하였다. 각 비율의 필요한 복용량은 별도로 제조되고 랫트당 10 ml/kg의 부피로 경구로 복용되었다.
- <52> 동물 복용
- <53> 정 모델 랫트는 트라마돌 염산염(염기로 계산된) 및 항경련 약물(염기로 계산된)의 배합물을 포함하는 조성물 또는 증류수에 별도로 용해되거나 증류수중의 0.5% 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 현탁액에 용해된 된 각 약물의 조성물을 모두 경구로 복용시켰다. 복용 부피는 10 ml/kg이었다.
- <54> 랫트를 다양한 용량의 트라마돌 염산염 단독, 항경련제 단독, 트라마돌 염산염과 항경련제의 배합 용량 또는 증류수 또는 증류수중 0.5% 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 현탁액과 같은 담체로 삼관하였다.
- <55> 항이질통 효과의 분석
- <56> 트라마돌 염산염 단독, 항경련 약물 단독, 트라마돌 염산염과 항경련 약물의 배합물을 포함하는 조성물 또는 담체 단독의 경구 투여로부터 일정 시간 후, PWT 시험을 시작하였다. 각 랫트는 단지 단일 복용-비율의 평가에만 사용되었다.
- <57> 각각의 고정된 비율에서 조성물의 가능한 상승 효과를 분석하였다(R. J. Tallarida 등, Life Sci., 1989, 45, 947). 이 과정은 50% 용량 수준으로 특정 상승 항이질통 효과를 나타내는데 요구되는 혼합물중 총량(즉, ED_{50mix} 또는 Z_{mix}) 및 단순한 상가성 하에 예상되는 상응하는 총량(ED_{50add} 또는 Z_{add})의 결정을 포함한다. 특정 고정-비율에 대해 Z_{mix} < Z_{add}인 것으로 확립되면, 조성물은 상승적 항이질통 효과를 갖는다. 양 ED_{50mix} 및 ED_{50add} 모두 무작위적으로 변화한다. ED_{50mix}는 성분의 특정 고정-비율에 대한 용량-반응 곡선으로부터 계산되었다; ED_{50add}는 개개 약물에 대한 ED₅₀으로부터 계산되었다. 그 후 Z_{mix}를 스튜던트 t-시험을 통해 Z_{add}와 비교하였다.
- <58> 트라마돌 염산염과 항경련 약물간의 상호작용을 정확한 비율의 트라마돌 염산염과 항경련 약물에서 결정하였다. 다중 (전형적으로 4-6) 코드된 용량의 각 선택된 배합물을 시험된 별도의 복용 형태를 완전히 무작위화할 수 있는 실험 계획을 사용하여 상승적 항이질통 효과에 대해 연구하였다.
- <59> 실시예 A1
- <60> 트라마돌/토피라메이트 조성물의 상승효과

- <61> 정 모델에서 복용된 각각의 비율에 대한, 트라마돌 염산염과 토피라메이트의 ED₅₀ 값의 분율에 기초한, 선택된 정확한 비율의 상호작용을 표 1의 데이터로 나타내고 도 1의 이소볼로그래프에 나타내었다.
- <62> 도 1에 개개의 약물 단독에 대한 ED₅₀ 값의 분율은 그들 각각의 축상에 존재한다. 예를 들어, 복용 2 시간 후 트라마돌 단독의 ED₅₀ 값은 94.47 mg/kg이고 도 1에서 값 1로 나타나 있다. 복용 2 시간 후 토피라메이트 단독의 ED₅₀ 값은 98.04 mg/kg이고 도 1에서 값 1로 나타나 있다. 따라서, 두 개의 별도 약물의 ED₅₀ 값을 결합시키는 선은 상이한 비율에서의 향이질통 효과의 계산된 단순한 상가성을 나타낸다.
- <63> 따라서, 연구된 각각의 배합물에 대하여, 별표 문자(예를 들어, A*)가 있는 점은 특정 복용 비율에 대한 이론상의 상가적 ED₅₀ 값(Z_{add})을 나타낸다. 또한, A,B 및 C로 표시된 점은 각각 3:1, 1:1 및 1:3 비율의 트라마돌 염산염 및 토피라메이트 배합물에 대한 실제 실험적으로 결정된 ED₅₀ 값(Z_{mix})의 분율을 나타낸다.
- <64> 시험된 각각의 고정 비율 배합물은 유의한 향이질통 상승작용을 나타내었다(점 A 및 B에서, 0.01 수준으로, 점 C에서 0.05 수준으로 스튜던트 t-시험을 사용하여). 따라서, 상승효과가 단언되었고(예를 들어, A*/A에 대한 Z_{add}/Z_{mix} 비율은 4.87이었고 C*/C에 대한 Z_{add}/Z_{mix}는 1.69였다) 넓은 범위의 복용 비율에 걸쳐 관찰되었다.

<65>

표 1

<66>

트라마돌:토피라메이트 정 모델 데이터

<67>

ED ₅₀ 값 비율 (트라마돌: 토피라메이트)	트라마돌:토피라메이트 약물 배합물 용량(mg/kg, p.o.)			% MPE	2 시간 후 ED ₅₀ (SEM ¹) 또는 Z 값(SEM)	
	트라마돌	토피라메이트	총 용량		Z _{mix} (SEM)	Z _{add} (SEM)
트라마돌 단독	50			3.77	94.47 (5.27) ²	
	75			20.62		
	100			45.38		
	125			74.29		
	150			100		
0.75:0.25	8.86	3.06	11.92	30.54	19.6 (5.64)	95.36 (4.3)
	17.71	6.13	23.84	50.76		
	35.43	12.26	47.68	90.93		
	70.85	24.51	95.36	95.53		
	141.7	49.02	190.73	100		
0.52:0.48	6.13	5.90	12.03	23.84	28.50 (1.83)	96.2 (4.2)
	12.25	11.81	24.06	39.32		
	24.51	23.62	48.13	68.22		
	49.02	47.24	96.26	92.70		

0.25:0.75	1.48	4.60	6.07	4.97	57.4	97.15
					(9.57)	(5.2)
	2.95	9.19	12.14	13.82		
	5.90	18.38	24.29	28.72		
	11.81	36.77	48.57	34.55		
	23.62	73.53	97.15	58.85		
	47.24	147.06	194.3	88.30		
토피라메이트 단독		25		11.54	98.04 (6.75) ²	
		50		26.58		
		100		56.42		
		250		76.51		
		500		94.38		

<68> ¹SEM: 평균값의 표준편차

<69> ²는 약물 단독의 ED₅₀ 값을 나타낸다.

<70> 실시예 A2

<71> 트라마돌/가바펜틴 조성물의 상승효과

<72> 정 모델에서 복용된 각각의 비율에 대한, 트라마돌 염산염 및 가바펜틴의 ED₅₀ 값의 분율에 기초한, 선택된 정확한 비율의 상호작용을 표 2의 데이터로 나타내었다. 고정된 비율의 배합물 9:1은 유의한 항이질통 상승효과를 나타내었다(p<0.05).

<73> 표 2

<74> 트라마돌:가바펜틴 정 모델 데이터

ED ₅₀ 값 비율 (트라마돌: 가바펜틴)	트라마돌:가바펜틴 약물 배합물 용량(mg/kg, p.o.)			정 모델 데이터 % MPE	2 시간 후 ED ₅₀ (SEM ¹) 또는 Z 값(SEM)	
	트라마돌	가바펜틴	총 용량		Z _{mix} (SEM) ³	Z _{add} (SEM) ³
트라마돌 단독	50			3.77	94.47(5.27) ²	
	75			20.62		
	100			45.38		
	125			74.29		
	150			100		

0.9:0.1	10.63	5.49	16.12	8.13	66.05* (5.30)	127.50 (9.00)
	21.26	10.99	32.24	29.46		
	42.51	21.97	64.49	45.41		
	85.02	43.95	128.97	65.21		
	106.28	54.93	161.21	83.80		
0.50:0.50	2.95	13.73	16.68	0.00	상가-미만	266.98
	5.90	27.47	33.37	1.19		
	11.80	54.94	66.74	2.26		
	23.62	109.87	133.49	4.70		
	47.24	219.74	266.98	11.62		
0.1:0.9	9.45	395.50	404.95	16.98	상가-미만	404.95
가바펜틴 단독		100		7.31	439.50(60.50) ²	
		250		15.62		
		500		54.26		
		750		67.95		
		1000		85.34		

<76> ¹SEM: 평균값의 표준편차

<77> ²는 약물 단독의 ED₅₀ 값을 나타낸다.

<78> ³50% 용량 수준에서 특정 상승 항이질통 효과를 나타내는데 필요한 혼합물중 총량(즉, ED₅₀ 또는 Z_{mix}) 및 단순 상가성하에 예상되는 상응하는 총량(ED_{50add} 또는 Z_{add})의 결정

<79> *상승적 배합

<80> 실시예 A3

<81> 트라마돌/라모트리진 조성물의 상승효과

<82> 정 모델에서 복용된 각각의 비율에 대한, 트라마돌 염산염 및 라모트리진의 ED₅₀ 값의 분율에 기초한, 선택된 정확한 비율의 상호작용을 표 3의 데이터로 나타내었다. 고정된 비율의 배합물 1:3은 유의한 항이질통 상승효과를 나타내었다(p<0.05).

<83> 표 3

<84> 트라마돌:라모트리진 정 모델 데이터

<85>

ED ₅₀ 값 비율 (트라마돌: 라모트리진)	트라마돌:라모트리진 약물 배합물 용량(mg/kg, p.o.)			정 모델 데이터 % MPE	2 시간 후 ED ₅₀ (SEM ¹) 또는 Z 값(SEM)	
	트라마돌	라모트리진	총 용량		Z _{mix} (SEM) ³	Z _{add} (SEM) ³

트라마돌 단독	50			3.77	$94.47(5.27)^2$	
	75			20.62		
	100			45.38		
	125			74.29		
	150			100		
0.50:0.50	2.95	2.36	5.31	1.50	128.08	83.79
					(76.0)	(3.35)
	5.90	4.73	10.63	6.16		
	11.80	9.45	21.25	12.17		
	23.62	18.88	42.50	19.48		
	47.24	37.76	85.00	54.94		
0.25:0.75	2.95	7.08	10.03	11.69	48.44*	79.40
					(2.24)	(3.10)
	5.90	14.16	20.07	26.42		
	11.81	28.32	40.13	44.05		
	23.62	56.65	80.27	66.03		
	47.24	113.30	160.53	78.34		
0.10:0.90	1.18	8.50	9.68	5.53	138.6	77.0
					(17.7)	(2.91)
	2.36	16.99	19.35	12.56		
	4.72	33.99	38.71	24.69		
	9.45	67.98	77.43	42.39		
	18.89	135.95	154.84	51.95		
라모트리진 단독		25		5.48	$75.53(4.90)^2$	
		50		21.95		
		75		48.69		
		125		75.09		
		150		83.51		

<86> ¹ SEM: 평균값의 표준편차

<87> ² 는 약물 단독의 ED₅₀ 값을 나타낸다.

<88> ³ 50% 용량 수준에서 특정 상승 항이질통 효과를 나타내는데 필요한 혼합물중 총량(즉, ED₅₀ 또는 Z_{mix}) 및 단순
상가성하에 예상되는 상승하는 총량(ED_{50add} 또는 Z_{add})의 결정

<89> * 상승적 배합

<90> 실시예 A4

<91> 트라마돌/RWJ-333369 조성물의 상승효과

- <92> 정 모델에서 복용된 각각의 비율에 대한, 트라마돌 염산염 및 RWJ-333369의 ED₅₀ 값의 분율에 기초한, 선택된 정확한 비율의 상호작용을 표 4의 데이터로 나타내고 도 2의 이소볼로그래프로 나타내었다.
- <93> 도 2에, 개개의 약물 단독에 대한 ED₅₀ 값의 분율은 그들 각각의 축상에 존재한다. 예를 들어, 복용 1 시간 후 트라마돌 단독의 ED₅₀ 값은 48.56 mg/kg이고 도 2에서 값 1로 나타나 있다. 복용 1 시간 후 RWJ-333369 단독의 ED₅₀ 값은 77.37 mg/kg이고 도 2에서 값 1로 나타나 있다. 따라서, 두 개의 별도의 약물의 ED₅₀ 값을 결합시키는 선은 상이한 비율에서 항이질통 효과의 계산된 단순한 상가성을 나타낸다.
- <94> 따라서, 연구된 각각의 배합물에 대하여, 별표 문자(예를 들어, A^{*})가 있는 점은 특정의 복용 비율에 대한 이론상의 상가적 ED₅₀ 값(Z_{add})을 나타낸다. 또한, A,B 및 C로 표시된 점은 각각 4:1, 1:1 및 1:4의 (ED₅₀ 값의) 비율의 트라마돌 염산염 및 RWJ-333369 배합물에 대한 실제 실험적으로 결정된 ED₅₀ 값(Z_{mix})의 분율을 나타낸다.
- <95> 각각의 시험된 고정 비율 배합물은 유의한 항이질통 상승작용을 나타내었다(스튜던트 t-시험, p<0.05). 따라서, 상승효과는 넓은 범위의 복용 비율에 걸쳐 관찰되었다.

표 4

트라마돌:RWJ-333369 정 모델 데이터

ED ₅₀ 값 비율 (트라마돌: RWJ-333369 @ 1 시간)	TRAMADOL:RWJ-333369 DRUG COMBINATIONS Dose (mg/kg, p.o.)			정 모델 데이터 % MPE	1 시간 후 ED ₅₀ (SEM ¹) 또는 Z 값(SEM)	
	트라마돌 @ 1 시간	YKP-509 @ 1 시간	총 용량		Z _{mix} (SEM) ³	Z _{add} (SEM) ³
트라마돌 단독	10 30 60 90 120			16.79 25.70 40.96 73.61 84.05	48.56(11.12) ²	
0.81:0.19	11.81 23.62 47.24 94.47	4.36 8.75 17.50 35.00	16.18 32.37 64.74 129.47	34.93 58.17 82.11 100	25.25 (1.09)	53.54 (6.01)
0.50:0.50	3.04 6.07 12.14 24.28	4.84 9.67 19.34 38.69	7.88 15.74 31.48 62.97	15.31 27.47 45.77 81.96	28.14 (4.04)	62.55 (7.39)

0.20:0.80	0.61	3.87	4.48	10.40	25.93 (0.615)	72.35 (8.88)
	1.21	7.74	8.95	24.77		
	2.43	15.48	17.90	40.01		
	4.86	30.95	35.81	58.42		
	9.71	61.90	71.61	74.13		
RWJ-333369		30		5.57	77.37(5.09) ²	
단독		45		23.01		
		60		30.43		
		75		54.54		
		90		57.01		

¹ SEM: 평균값의 표준편차

² 는 약물 단독의 ED₅₀ 값을 나타낸다.

³ 50% 용량 수준에서 특정 상승 항이질통 효과를 나타내는데 필요한 혼합물중 총량(즉, ED₅₀ 또는 Z_{mix}) 및 단순 상가성하에 예상되는 상응하는 총량(ED_{50add} 또는 Z_{add})의 결정

일반적 방법 B

조성물의 항침해수용 효과를 시험하는 과정

통증을 치료하기 위한 인간 효능과 좋은 상관관계가 있는 본 발명의 조성물의 상승효과를 검출하고 비교하는데 사용되는 과정은 마우스 핫 플레이트 모델에서 발견되는 항침해수용을 측정하는 과정을 약간 변형한 것이다 (Eddy and Leimbach, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1953, 107, 385-393; and O'Callaghan and Holtzman, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1975, 192, 497-505). 마우스를 가열된 표면(48 °C)에 위치시키고 뒷발의 놓기 (placement)와 흔들기(shaking), 핥기(licking) 또는 밀어넣기(tucking) 사이의 시간 간격(초)을 전약물 (predrug) 잠복 반응으로서 기록하였다. 이 동일한 과정을 시험 약물을 p.o., 10 ml/kg으로 투여한 후 다양한 시간대에서 반복하였다.

트라마돌 염산염, 토피라메이트, 또는 트라마돌 염산염과 토피라메이트의 배합물을 경구 투여한 후 특정 시간내 에서, 시험을 수행하였다. 각각의 마우스는 단지 단일 복용-비율의 단일 복용만의 평가로 사용되었다. 48 °C 마우스 핫 플레이트를 하기 식에 따라 % 최대 가능 효과(%MPE)를 계산하기 위하여 사용하였다:

$$\%MPE = ((\text{시험 잠복기} - \text{전약물 잠복기}) / (\text{컷오프 시간} - \text{전약물 잠복기})) \times 100$$

각각의 고정된 비율에서의 가능한 상승효과를 상기 Tallarida 등에 의하여 기재된 바와 같이 분석하였다.

트라마돌 염산염 및 토피라메이트의 조성물 복용량의 제조

복용 화합물을 모두 담체, 증류수내의 0.5% 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 현탁액에서 제조하였다; 약물 중량을 유리 염기로서 계산하였다. 트라마돌 용액을 먼저 제조하고, 적절한 부피의 이 용액을 상당한 양의 항경련제에 첨가하여 최종 복용 현탁액을 제조하였다. 약물 중량을 유리 염기로서 계산하였다. 필요한 복용량은 별도로 제조되고 마우스당 10 ml/kg의 부피로 경구로 복용되었다.

실시예 B1

트라마돌/토피라메이트 조성물의 상승효과

용량-반응 연구를 트라마돌, 토피라메이트, 및 트라마돌:토피라메이트의 3:1 비율 배합물에 대하여 수행하였다. 시험된 트라마돌 단독 및 배합물은 용량-의존적 항침해수용 효과를 나타내었다(표 5, 도 3). 완전한 항침해수

용 효과는 보다 높은 용량의 트라마돌 및 트라마돌:토피라메이트 배합물에서 관찰되었다. 경구 투여시, 3:1 비율에서, 트라마돌 및 토피라메이트 배합물이 48 ℃ 마우스 핫 플레이트 시험에서의 항침해수용 효과 생성에서 상승효과를 나타내었다. 이 연구는 통증 증상에서 트라마돌:항경련제 배합물의 폭넓은 상승효과를 확인시켜 준다.

<113>

<114>

<115>

비율 (트라마돌: 토피라메이트)	트라마돌:토피라메이트 약물 배합물 용량(mg/kg, p.o.)			% 최대 가능 효과	1.5 시간 후 ED ₅₀ (SEM)
	트라마돌	토피라메이트	총 용량		
트라마돌 단독	10		10	5.83	35.1 ^b (1.59)
	30		30	37.74	
	100		100	86.62	
	300		300	100	
0.75:0.25	1	0.3	1.3	2.40	9.54 (1.42)
	3	1.0	4.0	33.46	
	10	3.3	13.3	46.82	
	30	10.0	40.0	73.66	
	100	33.3	133.3	100	
토피라메이트 단독		10	10	0.82	
		30	30	9.71	

<116>

<117>

¹SEM: 평균값의 표준편차

²는 약물 단독의 ED₅₀ 값을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

<27>

<28>

<29>

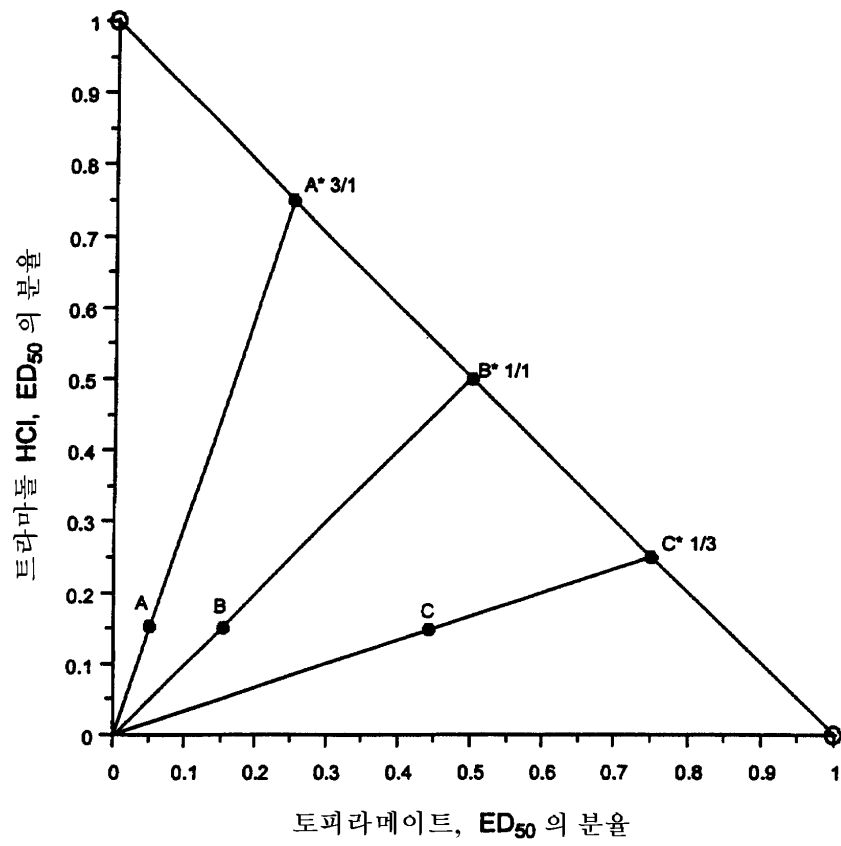
도 1은 정 모델을 이용하여 랫트에서 트라마돌 염산염과 토피라메이트의 특정 배합물의 항-이질통 (antiallodynic) 효과를 보여주는 이소볼로그래프 (isobologram)이다. 각 배합물의 각 성분의 용량 수준을 그의 ED₅₀ 값의 분율(fraction)로 표현한다.

도 2는 정 모델을 이용하여 랫트에서 트라마돌 염산염과 RWJ-333369의 특정 배합물의 항-이질통 효과를 보여주는 이소볼로그래프이다. 각 배합물의 각 성분의 용량 수준을 그의 ED₅₀ 값의 분율로 표현한다.

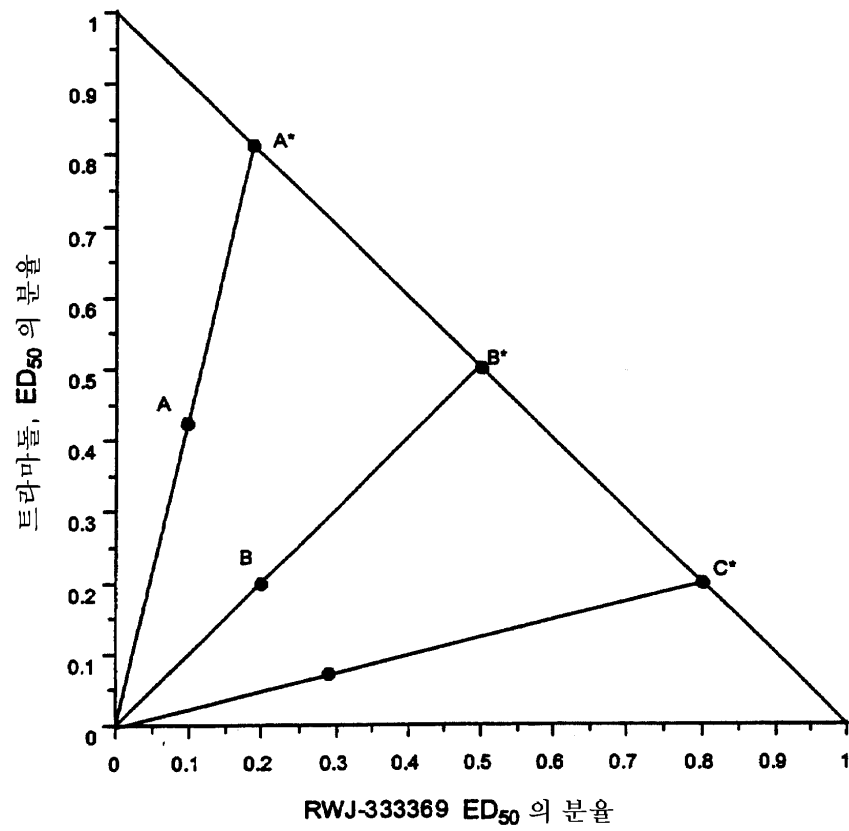
도 3은 마우스 핫 플레이트 모델을 이용하여 마우스에서 트라마돌 염산염과 토피라메이트의 특정 배합물의 항침해수용(antinociceptive) 효과를 보여주는 용량 반응 곡선이다.

도면

도면1



도면2



도면3

