

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
A61K 31/13

(45) 공고일자 2000년03월02일

(11) 등록번호 10-0243956

(24) 등록일자 1999년11월19일

(21) 출원번호	10-1993-0701352	(65) 공개번호	특1993-0701973
(22) 출원일자	1993년05월06일	(43) 공개일자	1993년09월08일
(86) 국제출원번호	PCT/US 92/07542	(87) 국제공개번호	WO 93/04675
(86) 국제출원일자	1992년09월03일	(87) 국제공개일자	1993년03월18일

(30) 우선권 주장 7/755,924 1991년09월06일 미국(US)

(73) 특허권자 맥네일랩, 인코포레이티드 랄프 알. 팔로

(72) 발명자 미국 펜실바니아주 19477-0776 스프링 하우스 웰쉬애니드 맥킨 로오드 로버트비. 라파

(74) 대리인 미합중국 펜실바니아 19401 노리스타운 페이스러 레인 4 이병호

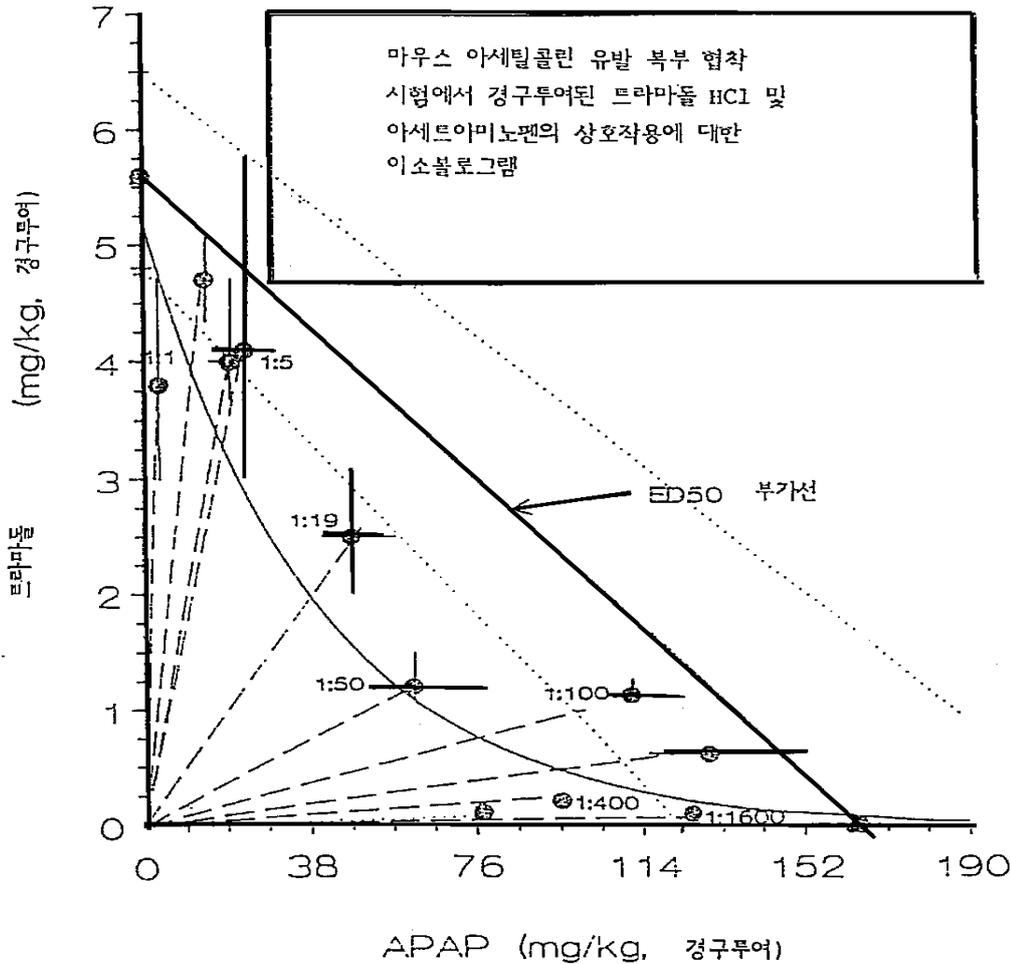
**심사관 : 김희수**

**(54) 트라마돌 물질 및 아세트아미노펜을 포함하는 통증 치료용 약제학적 조성물**

**요약**

본 발명은 트라마돌 물질 및 아세트아미노펜을 포함하는 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다. 본원에서 사용된 트라마돌은 다양한 형태의 트라마돌을 의미한다. 조성물은 통증 및 해수 상태를 치료하는데 있어서 약물학적으로 유용하다. 조성물은 또한 오용부담, 내성, 변비 및 호흡기능 저하와 같은 오피오이드(opioid) 부작용이 없다. 더우기, 조성물의 성분이 특정 비율내에 존재하는 경우 조성물의 약물학적 효과는 초부가적(상승적)이다.

## 대표도



## 명세서

[발명의 명칭]

트라마돌 물질 및 아세트아미노펜을 포함하는 통증 치료용 약제학적 조성물

[참조문헌]

본원은 대리인 수행번호 MCN-499와 관련되어 있다.

[발명의 배경]

미합중국 특허 제3,652,589호는 사이클로알킬환에 염기성 아민 그룹을 갖는 진통성 사이클로알카놀-치환된 페놀 에스테르류 관한 것이다. 통상적으로 트라마돌로 공지되어있는 화합물(1RS,2RS)-[(디메틸아미노)-메틸]-1(3-메톡시페닐)사이클로헥사놀이 특히 본원에 기술되어 있다. 트라마돌에 대한 약물학, 독물학 및 임상학적 연구를 포함하는 일련의 논문들이 문헌에 기술되어 있다[참조: *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 28(1), 114 (1978)]. 문헌[Driessen et al., *Arch. Pharmacol.*, 341, R104 (1990)]은 트라마돌이 완전한 오피오이드(opioid)형도 아니고 비-오피오이드형도 아닌 기작을 통해 진통효과를 생성한다고 기술하고 있다. 문헌[*The Abstract of the VIth World Congress on Pain, April 1-6 (1990)*]은 트라마돌 하이드로클로라이드가 경구적으로 활성인 순수한 효능제 오피오이드 진통제 라고 기술하고 있다. 그러나, 임상적 경험은 트라마돌이 오피오이드 효능제의 많은 전형적 부작용, 예를 들어 호흡기능 저하[참조: W. Vogel et al., *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 28(1), 183 (1978)], 변비[참조: I. Arend et al., *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 28(1), 199 (1978)], 내성[참조: L. Flohe et al., *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 28(1), 213 (1978)] 및 오용 부담[참조: T. Yanagita, *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 28(1), 158 (1978)]이 없음을 지적하고 있다. 급성 정맥내 주사로 50mg의 용량이 투여되는 경우, 트라마돌은 고열 및 발한을 포함하는 트라마돌에 독특한 특정 부작용을 일으킬 수 있다. 이러한 부작용에도 불구하고, 비-오피오이드 활성 및 오피오이드 활성에 대한 트라마돌의 조합은 트라마돌이 매우 유일한 약제가 되게한다. 현재 트라마돌은 진통제로서 그뤼넨탈 게엠베하(Grunenthal GmbH)에 의해 시판되고 있다.

오피오이드는 수년동안 심한 통증을 치료하기 위한 진통제로서 사용되어 왔다. 그러나, 이들은 바람직하지 못한 부작용을 일으키므로 반복적으로 또는 다량으로 투여될 수 없다. 부작용 문제는 문헌에 널리 기술되어 있다. 문헌[참조: J. Jaffe and W. Martin in chapter 15, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", editors L. Goodman and A. Gilman, 5th Edition, 245 (1975)]에는 모르핀 및 이의 동류인 코데인, 하이드로코돈 및 옥시코돈이 호흡기능장애, 변비, 내성 및 오용 부담과 같은 부작용을 나타내는

오피오이드 효능성 진통제라고 기술 되어 있다.

오피오이드를 사용하는 대신에, 아세트아미노펜(APAP) 및 아스피린과 같은 비-오피오이드가 진통제로서 사용된다. 아스피린과 같이 APAP는 오피오이드 진통제의 내성, 중독 및 독성에 영향받지 않는다. 그러나, APAP 및 아스피린은 보통 정도의 통증을 경감시키는데에만 유용한 반면, 오피오이드 진통제는 더 심한 정도의 통증을 경감시키는데 유용하다[참조: Woodbury, D. and Fingl, E. in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 5th Ed.: Goodman, L. and Gilman, A., Chapter 15, pages 325 (1975)].

오피오이드의 부작용 문제를 감소시키기 위해, 오피오이드는 동등한 정도의 진통효과를 발생시키는데 필요한 오피오이드의 양을 저하시키기 위해 비-오피오이드 진통제를 포함한 기타 약제와 배합되어 왔다. 이들 배합 생성물중 몇몇은 또한 상승적 진통효과를 발생시키는데 유리하다. 예를 들어 문헌[A. Takemori, *Annals New York Acad. Sci.*, 281, 262 (1976)]은 진통제외의 약제와 오피오이드 진통제의 배합물을 포함하는 조성물이 다양한 효과, 예를 들어 저부가적(억제성), 부가적 또는 초부가적 효과를 보여준다고 기술하고 있다. 문헌[R. Taber et al., *J. Pharm. Expt. Ther.*, 169(1), 29 (1969)]은 모르핀 및 또 다른 오피오이드 진통제인 메타돈의 배합물이 부가적 효과를 나타낸다고 기술하고 있다. 미합중국 특허 제 4,571,400호는 오피오이드 진통제인 디하이드로코데인과 비-오피오이드 진통제인 이부프로펜과의 배합물의 성분이 특정 비율인 경우 이 배합물이 초부가적 효과를 제공한다고 기술하고 있다. 문헌[A. Pircio et al., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 235, 116(1978)]은 또 다른 오피오이드 진통제인 부도르파놀 및 비-오피오이드 진통제인 아세트아미노펜(APAP)의 1 : 125 혼합물이 초부가적 진통 효과를 초래하는 반면, 1 : 10 혼합물은 통계학적으로 유의한 초부가적 진통효과를 나타내지 않는다고 보고하고 있다.

비-오피오이드 진통제들의 배합물은 또한 오피오이드와 관련된 부작용을 회피하기 위해 제조되었으며 이 배합물은 각 성분들의 용량저하를 요구하며 초부가적 효과를 발생한다는 이점을 갖는 것으로 주시된다. 문헌[G. Stacher et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharmacy*, 17, 250 (1979)]는 비-오피오이드 진통제, 즉 톨메틴 및 APAP의 배합물은 진통효과를 발생하기 위해 요구되는 톨메틴의 양을 두드러지게 감소시킨다고 보고하였다. 또한, 미합중국 특허 제 4,260,629호는 비-오피오이드 진통제인 APAP 및 조메피락의 특정 중량비의 조성물을 경구 투여하면 포유동물에서의 통증을 초부가적으로 경감시킨다고 보고하였다. 더우기, 미합중국 특허 제 4,132,788호는 비-오피오이드 진통제인 5-아로일-1-(저급)알킬피롤-2-아세트산 유도체가 APAP 또는 아스피린과 배합되는 경우 초부가적 항관절염 활성을 보여 준다고 기술하고 있다. 그러나, 비-오피오이드 진통제 혼합물의 매일 소모 및 다량 또는 장기간의 단일 비-오피오이드 진통제의 소모에 대한 경계가 배제되지는 않는다[참조: D. Woodbury and E. Fingl at pages 349].

그러나, 선행기술은 '비전형' 오피오이드 진통제인 트라마돌이 진통제의 부작용을 감소시키기 위해 또는 트라마돌 물질 및 초부가적 진통효과를 나타내는 기타 진통제를 포함하는 조성물을 수득하기 위해 기타 진통제와 배합될 수 있거나 배합되어야만 한다.

#### [발명의 요약]

본원에서 이후에 정의되는 바와 같은 다양한 형태의 트라마돌을 포함하는 트라마돌 물질은 진통효과를 발생시키기 위해 APAP와 배합될 수 있음이 밝혀졌다. 배합물은 트라마돌 물질 및 APAP 둘 다의 경우에서 각각 단독으로 사용되는 경우 동일한 정도의 진통효과를 발생시키기 위해 필요하게 되는 양보다 더 적은 양을 사용한다. 더 적은 양의 약제들을 사용함으로써, 각 약제와 관련된 부작용은 큰 정도로 감소된다. 놀랍게도, 트라마돌 물질 및 APAP를 포함하는 조성물은 특정 비율로 배합되는 경우 상승적 진통효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 본 발명에 따른 조성물은 또한 해수 상태(tussive condition)를 치료하는데도 유용할 수 있다.

#### [도면의 간단한 설명]

제1도는 마우스에서 아세틸콜린 유발 복부 협착(abdominal constriction)에 대한 트라마돌 하이드로클로라이드 및 아세트아미노펜 조성물의 진통효과를 나타내는 이소볼로그래프(isobologram)이다.

#### [발명의 상세한 설명]

본 발명은 트라마돌 물질 및 아세트아미노펜을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 트라마돌 물질은 (1R, 2R 또는 1S, 2S)-(디메틸아미노메틸)-1-(3-메톡시페닐)-사이클로헥사놀(트라마돌), 이의 N-옥사이드 유도체("트라마돌 N-옥사이드"), 및 이의 0-데스메틸 유도체("0-데스메틸 트라마돌") 또는 이의 혼합물중 하나이다. 트라마돌 물질은 또한 각각의 입체이성체, 입체이성체의 혼합물(예: 라세미체), 약제학적으로 허용되는 아인 염, 예를 들어, 하이드로클로라이드 염, 용매화물 및 다형의 트라마돌 물질을 포함한다. 트라마돌은 그뤼넨탈로부터 시판되며 본원에서 참조로 인용된 미합중국 특허 제 3,652,589호에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다.

트라마돌 N-옥사이드는 유기 용매(예: 메탄올 및 이소프로판올)중에서 가열 하거나 바람직하게는 가열하지 않으면서 유리 염기로서의 트라마돌을 산화제(예: 과산화수소(30%))로 처리함으로써 제조된다[참조: "Reagent For Organic Synthesis". 1, 471, Fieser & Fieser eds., Wiley N. Y.; (1987), B. Kelentey et al., *Arzneim. Forsch.*, 7, 594 (1957)]. 가열하면 반응이 약 1시간 걸리는 반면 가열하지 않으면 반응은 약 3일 소요된다. 산화후, 혼합물은 제제, 예를 들어 PtO<sub>2</sub> 또는 바람직하게는 Pt/C로 약 1일 동안 처리하여 과량의 과산화수소를 파괴시킨다. 혼합물을 여과한 다음 여액을 증발시킨 다음 잔사를 유기 용매 혼합물, 예를 들어, 메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트로부터 재결정화시킨다.

0-데스메틸 트라마돌은 0-데스메틸화 반응조건하에서, 예를 들어, 환류시키기 위해 가열하면서 유리염기로서의 트라마돌을 강염기(예: NaH 또는 KH 티오페놀 및 디에틸렌글리콜(DEG))와 반응시킴으로써 유리 염기로서의 트라마돌을 처리함으로써 제조된다[문헌: Wildes et al., *J. Org. Chem.*, 36, 721 (1971)]. 반응이 약 1시간 일어난 후 냉각시키고 수중에서 반응 혼합물을 급냉시킨다. 급냉시킨 혼합물을 산성화시키고 유기 용매(예: 에틸 에테르)로 추출하고 염기성화시킨 후 할로겐화된 유기 용매(예: 메틸렌 클로라이드)로 추출한다. 그 다음에 추출물을 건조 시키고 용매를 증발시켜 0-데스메틸 생성물을 수득하며, 그 다음에 이 생성물은 짧은 경로로 증류하고 예를 들어 산성화(HCl/메탄올) 용액으로 처리하여 상응하는 염

으로 전환시키고 유기 용매 혼합물, 예를 들어 에탄올/에틸 에테르로부터 재결정화시킬 수 있다.

아세트아미노펜의 약물학은 문헌[B. Ameer et al., Ann. Int. Med., 87, 202(1977)]에서 검토되었으며 아세트아미노펜의 제조는 본원에서 참조로 인용된 미합중국 특허 제2,998,450호에 기술되어 있다.

APAP 및 트라마돌 물질은 일반적으로 트라마돌 물질 : APAP가 약 1 : 1 내지 1 : 1600인 중량비로 존재한다. 특정 비율이 상승적 진통효과를 나타내는 조성물을 초래한다. 예를 들어, 트라마돌 물질 및 APAP를 포함하는 조성물에서 트라마돌 물질 : APAP의 비는 바람직하게는 약 1 : 5 내지 1 : 1600, 더욱 바람직하게는 약 1 : 19 내지 1 : 800이다.

가장 바람직한 비는 약 1 : 19 내지 1 : 50이다. 상기 중량비내의 트라마돌 물질 및 APAP의 조성물은 상승적 진통효과를 보여주는 것으로 나타난다. 또한, 조성물의 비가 약 1 : 1 내지 약 1 : 5인 특정 조성물은 본 발명에 포함된다.

약제학적 담체와의 균질 혼합물중 활성 성분으로서 트라마돌 물질 및 아세트 아미노펜을 포함하는 약제학적 조성물이 통상의 약제학적 화합물 제조 기술에 따라 제조될 수 있다. 담체는 제제의 목적하는 투여 형태, 예를 들어 정맥내, 경구 또는 비경구 투여에 따라 다양한 형태가 선택될 수 있다. 조성물은 또한 에어러졸을 사용하여 투여될 수 있다. 경구 용량 형태의 조성물을 제조하는데 있어서, 통상의 약제학적 배지가 사용될 수 있다. 예를 들어, 경구용 액체 제제(예: 현탁액제, 엘릭시르 및 액제)인 경우, 물, 글리콜, 오일, 알콜, 풍미제, 방부제, 착색제 등이 사용될 수 있다. 경구용 고체 제제(예: 산제, 캡슐 및 정제)인 경우, 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등과 같은 담체가 사용될 수 있다. 투여시 용이성 때문에, 정제 및 캡슐이 고체 약제학적 담체가 명백히 사용되는 경우에 가장 유리한 경구 용량 단위 형태이다. 필요한 경우, 정제는 표준 기술에 의해 당-피복되거나 장용피복 수 있다. 비경구 투여를 위해, 담체는 예를 들어 용해성을 보조하거나 방부 목적을 위해 기타 담체가 포함될 수 있기는 하지만 통상적으로 멸균일 것이다. 주사가능한 현탁제가 또한 사용될 수 있으며, 이 경우에 적당한 액체 담체, 현탁제 등이 사용될 수 있다. 약제학적 조성물은 일반적으로 활성 성분 0.1 내지 약 800mg/kg, 바람직하게는 약 0.3 내지 200mg/kg을 함유하며 용량 단위 형태, 예를 들어, 정제, 캡슐, 산제, 주사, 차송 가락 하나 양 등의 형태일 수 있다.

하기의 실험 실시예들은 더욱 상세하게 발명을 기술하는 것이고 발명을 설명하려는 방법일 뿐 이로써 발명을 제한하려는 것은 아니다.

#### [실시예 1]

##### 트라마돌 및 APAP의 배합된 용량의 제조

상기한 비율의 트라마돌/APAP 배합물의 제조는 우선 증류수 10mL당  $\text{mg}_{\text{drugs}}$ 으로 표현되는 농도의 트라마돌 원액을 제조함으로써 수행된다. 예를 들어, 유리 용기로서 트라마돌 8mg을 물 10mL에 용해시킴으로써 트라마돌 원액의 최고 용량을 수득한다. 트라마돌 원액을 이어서 충분한 양의 증류수로 희석시켜 증류수 10mL당 더 낮은 트라마돌 용량을 제조한다. 배합물은 이어서 APAP의 적정 mg에 상기 희석 용액 10mL씩 가하여 트라마돌 대 APAP의 원하는 비가 되도록 제조한다. 예를 들어, 비율이 1 : 50인 경우, 유리용기로서 APAP 400mg을 트라마돌 8mg의 용액 10mL 및 약리학적 분산제인 TWEEN 80(제조원 : Fisher Scientific Company) 2방울과 현탁시켜 물 10mL당 1:50 비율(즉, 8mg : 400mg)의 배합물을 생성한다. 각 비율은 유사한 방법으로 각각 제조하고 마우스 체중 1kg당 10mL의 용적으로 주입시킨다.

#### [실시예 2]

##### 트라마돌-N-옥사이드 및 APAP의 배합된 용량의 제조

우선, 트라마돌-N-옥사이드는 하기 서술대로 제조한다. 트라마돌 하이드로클로라이드(0.5mol)은 염기성화 된 물(pH > 9)에서 유리 용기로 전환시킨 후 에테르를 사용하여 추출한다. 에테르를 증발시켜 결정질의 트라마돌 수화물을 수득한다. 이어서 고체를 고진공하에서 스팀으로 가열해 가능한 한 많은 물을 제거해 물질 131.5g을 수득한다. 당해 물질을 메탄올 500mL에 용해시키고 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  65g을 가한다. 용액을 3시간 동안 교반한 후 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  65g을 추가로 가한다. 반응물을 실온에서 2.5일 동안 교반한다. 탄소상  $\text{PtO}_2$ (제거를 쉽게 할 목적으로 Pt/C 사용이 권장된다) 약 10mg을 반응 혼합물에 가하면, 매우 부드러운 거품이 형성된다.  $\text{PtO}_2$  10mg을 추가로 가하고 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반한 후 여과 보조물을 사용해 여과한다. 여액을 40°C 미만의 온도로 가열하면서 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 메틸렌 클로라이드에 담근다. 메틸렌 클로라이드 용액은 콜로이드성 백금을 약간 함유하고 있기 때문에, 당해 용액을 에틸 아세테이트를 사용하여 1L까지 희석시키고 나이로 여과막(기공 크기 0.45  $\mu$ )을 통해 여과시켜 투명한 여액을 수득한다. 여액을 600mL 까지 농축시키고 난 후, 증기온도가 74°C에 도달할때까지 용액을 가열하면서 에틸 아세테이트를 계속해서 가해 용적을 800mL로 유지한다. 이어서 당해 용액을 실온으로 냉각시킨다. 여과로 고체를 모으고, 에틸 아세테이트를 사용해 세척하고 진공에서 건조시켜 트라마돌-N-옥사이드(용점: 159.5 내지 160°C) 126.6g을 수득한다.

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  이론치 : C, 68.78; H, 9.27; N, 5.01

실측치 : C, 68.65; H, 9.22; N, 4.99

상기한 비율의 트라마돌 N-옥사이드/APAP 배합물의 제조는 우선 증류수 10mL당  $\text{mg}_{\text{drugs}}$ 로 표현되는 농도의 트라마돌-N-옥사이드 원액을 제조함으로써 수행된다. 예를 들어, 유리 용기로서 트라마돌-N-옥사이드 8mg을 물 10mL에 용해시켜 트라마돌 원액의 최고 용량을 수득한다. 상기 트라마돌-N-옥사이드 원액을 충분한 양의 증류수로 희석시켜 증류수 10mL당 더 낮은 용량의 트라마돌-N-옥사이드를 제조한다. 이어서, 배합물은 APAP 적정 mg에 각 희석 용액 10mL를 가해 트라마돌-N-옥사이드 대 APAP의 목적하는 비를 수득함으로써 제조한다. 예를 들어 비율이 1 : 50인 경우, 유리용기로서 APAP 400mg을 트라마돌-N-옥사이드 8mg의 용액 10mL 및 TWEEN 80(제조원 : Fisher Scientific Company) 2방울과 현탁시켜, 물 10mL당 1 : 50비율(즉, 8mg : 400mg)의 배합물을 수득한다. 각 비율은 각각 유사한 방법으로 제조되고 마우스 체중 1

kg당 10mL의 용적으로 주입시킨다.

### [실시예 3]

0-데스메틸 트라마돌의 (+) 및 (-)에난티오머: 이들의 합성 및 APAP를 포함하는 0-데스메틸 트라마돌 용량의 제조

우선, 0-데스메틸 트라마돌은 하기의 기술대로 제조된다. 디에틸렌 글리콜 (125mL)를 냉각시키면서 KH(9.5g)에 가하고 온도는 50℃ 미만으로 유지시킨다. 상기 용액에 디에틸렌 글리콜(25mL)에 용해된 티오피놀(10mL)을 가하고 난 후, 디에틸렌 글리콜(50mL)중의 유리 염기로서 사용되는 (-)-트라마돌(9.3g)을 가한다. 최종 반응 혼합물을 서서히 가열하면서 45분 동안 환류시킨다. 상기 혼합물을 냉각시키고 난 후 물로 급냉시킨다. pH를 약 3으로 조정하고, 상기 혼합물을 에틸아세테이트를 사용하여 추출한다. pH를 약 8로 재조정하고 생성된 혼합물을 메틸렌 클로라이드를 사용하여 5회 이상 추출한다. 추출물을 건조시키고 메틸렌 클로라이드를 증발시켜 오일로 생성된 상기 표제 화합물 4.6g을 수득한다. 상기 오일을 증류(쿠겔로흐)시키고, 테트라하이드로푸란에 용해시키고, 에탄올/HCl 용액을 사용하여 처리해 염 2.3g을 수득한다. 상기 염을 에탄올/에틸 에테르 용액으로부터 재결정하고 건조시켜 0-데스메틸 트라마돌(용점 : 242 내지 243℃)의 (-)에난티오머의 염 1.80g을 수득한다.  $[\alpha]_D^{25} = -32.9(C=1, EtOH)$

$C_{15}H_{23}NO_2 \cdot HCl$  이론치 : C, 63.04 ; H, 8.46; N, 4.90

실측치 : C, 63.00 ; H, 8.51; N, 4.94

상기 표제 화합물의 (+)에난티오머를 제조하기 위해, 반응은 같은 조건에서 수행되나 유리 염기로서 (-)-트라마돌 대신 (+)-트라마돌을 사용하여 0-데스메틸 트라마돌의 (+)에난티오머(용점 : 242 내지 243℃) 2.8g을 수득한다.  $[\alpha]_D^{25} = +32.2(C=1, EtOH)$

$C_{15}H_{23}NO_2 \cdot HCl$  이론치 : C, 63.04; H, 8.46; N, 4.90

실측치 : C, 63.14; H, 8.49; N, 4.86

상이한 비율의 0-데스메틸/APAP 배합물의 제조는 우선 증류수 10mL당  $mg_{drugs}$  로 표현되는 농도의 0-데스메틸 트라마돌 원액을 제조함으로써 수행된다. 예를 들어, 유리 염기로서 0-데스메틸 트라마돌 8mg을 물 10mL에 용해시켜 0-데스메틸 트라마돌 원액의 최고 용량을 수득한다. 0-데스메틸 트라마돌 원액을 이어서 충분한 양의 증류수로 희석시켜 증류수 10mL당 0-데스메틸 트라마돌을 더 낮은 용량으로 제조한다. 배합물은 이어서, APAP 적정 mg에 각 희석액 10mL를 가해 0-데스메틸 트라마돌 대 APAP의 원하는 비를 수득함으로써 제조한다. 예를 들면 비율이 1 : 50인 경우, 유리염기로서 APAP 400mg을 0-데스메틸 트라마돌 8mg의 용액 10mL 및 피셔사이언티픽 컴퍼니에서 제조된 약물학적 분산제인 TWEEN 80 2방울과 현탁시켜 물 10mL당 1 : 50 비율(즉, 8mg : 400mg)의 배합물을 수득한다. 각 비율을 각각 비슷한 방법으로 제조되고 마우스 체중 1kg당 10mL의 용적으로 주입시킨다.

### [실시예 4]

#### 진통 활성

숫컷 CD1 마우스(체중 18 내지 24g)를 본 발명의 조성물과 관련된 진통 효과를 측정하는데 사용한다. 증류수중에 완전히 용해된 트라마돌 하이드로클로라이드(염기로서 계산됨) 및 증류수중에 완전히 용해되거나 100% 폴리소르베이트 80을 함유하는 트윈 80 2용적%를 함유하는 증류수중에 완전히 용해된 아세트아미노펜(염기로서 계산됨)을 마우스에게 모두 경구투여한다. 용량 용적은 100mL/kg이다.

사람 효능과의 양호한 상호관련성이 있다는 이유에서 상이한 부류의 진통 약제의 진통 활성을 탐침하고 비교하는데 사용된 방법은 마우스에서 아세틸콜린 유발복부 협착을 방지하는 것이다[참조: H. Collier et al., Br. J. Pharmacol., 32, 295(1968)].

다양한 용량의 트라마돌 하이드로클로라이드 단독, 아세트아미노펜 단독, 배합된 용량의 트라마돌 하이드로클로라이드 및 아세트아미노펜, 또는 2용적% 트윈 80을 함유하는 증류수와 같은 비히클로 삽관된 마우스에게 켈린지 용량의 아세틸콜린 브로마이드를 복강내 주사한다. 아세틸콜린은 5.5mg/kg의 농도로 증류수에서 완전히 용해시키고 0.20mL/20g의 속도로 주사한다. 계산의 목적을 위해 "복부 협착"은 상각의 전진 및 후진으로 인한 아아치형 형성에 의해 동반되는 복부 근육조직의 수축으로 정의한다. 마우스는 아세틸콜린 투여후 즉시 시작되는 복부 협착 반응의 존재 또는 부재를 10분 동안 관찰하고, 트라마돌 하이드로클로라이드, 아세트아미노펜, 배합된 용량의 트라마돌 하이드로클로라이드 및 아세트아미노펜 또는 비히클의 경구 투여 후에는 30분 동안 관찰한다. 각 마우스는 단지 1회 사용한다.

각 고정비의 조성물에 대한 가능한 초부가성의 분석은 문헌[R. J. Tallarida et al., Life Sci., 45, 947 (1989)]에 기술된 바와 같이 측정한다. 이 방법은 50%( $ED_{50_{mix}}$ )와 같이 특정 수준의 효과를 발생시키기 위해 필요한 혼합물 중의 총량과 단순한 부가성( $ED_{50_{add}}$ )하에서 기대되는 상응하는 총량을 측정하는 것을 포함한다. 특정 고정비를 위해  $ED_{50_{mix}} < ED_{50_{add}}$ 가 달성되는 경우, 이 고정비가 초부가적이다.  $ED_{50_{mix}}$  및  $ED_{50_{add}}$ 정량은 랜덤하게 다양할 수 있으며,  $ED_{50_{mix}}$ 는 특정 고정비에 대한 용량-반응 곡선으로부터 평가하고  $ED_{50_{add}}$ 는 부가성하에서 두개의 약제를 대한  $ED_{50}$  평가와 조합하여 수득한다. 그 다음에  $ED_{50_{mix}}$ 를 스튜던트(Student)의 t-시험을 통해  $ED_{50_{add}}$ 와 비교한다. 트라마돌 하이드로클로라이드 단독에 대한  $ED_{50}$  값은 5.5(4.8 내지 6.4)mg/kg이다. 아세트아미노펜 단독에 대한  $ED_{50}$  값은 164.3(122.7 내지 219.9)mg/kg이다.

트라마돌과 아세트아미노펜 사이의 상호작용은 트라마돌 하이드로클로라이드 및 아세트아미노펜의 정확한 용량 비에서 결정된다. 각각의 선택된 배합물의 수회(전형적으로 4 내지 6회) 코드화 용량은 시험되는 독립 용량 형태의 완전한 랜덤화를 허용하는 실험 디자인을 사용하여 30분 후의 진통 효과에 대해 조사함으

로써 이루어진다.

마우스에서 아세틸콜린 유발 복부 협착에 대한 트라마돌 하이드로클로라이드 및 아세트아미노펜의 상호작용은 표1의 데이터에 의해 증거되며 이소볼로그래의 제조 및 기본에 관한 로에베(Loewe)의 이소볼로그래 제1도[참조: S. Loewe, Pharm. Rev., 9: 237 (1957)]에 나타나 있다. 제1도에서, 독립적으로 투여된 2개 약제의 ED<sub>50</sub> 값과 결부된 사선은 상이한 성분비에서의 단순한 부가적 효과를 나타낸다. 사선과 결부된 점선은 95% 신뢰 간격을 한정한다. 곡선하(선과 원점 사이)의 ED<sub>50</sub> 값은 초부가성, 즉 기대 이상의 향상 효과를 나타낸다. 원점으로부터 뺀어 나온 사선은 배합된 약제 용량을 투여한 마우스에서 사용된 트라마돌 하이드로클로라이드에 대한 APAP의 용량비를 나타낸다. 트라마돌 및 APAP 조성물의 ED<sub>50</sub> 점을 통과하는바(bar)는 ED<sub>50</sub> 값의 95% 신뢰간격을 나타낸다. 제1도에 나타난 바와 같은 실험용 데이터는 트라마돌 : APAP의 비가 1 : 1 내지 1 : 1600인 조성물(곡선으로 나타냄)이 ED<sub>50 mix</sub> 가 ED<sub>50 add</sub> 보다 적기 때문에 기대 이상의 향상된 활성을 수득함을 시사해 준다.

[표 1a]

약제 배합물 (트라마돌:APAP)	트라마돌 : APAP 용량(mg/kg 경구투여)			30분후 DE <sub>50</sub> (95% 신뢰간격)	
	트라마돌	APAP	진통효과	트라마돌	APAP
트라마돌 단독	2	0	3/15		
	3	0	4/15		
	4	0	14/45		
	6	0	20/45	5.5	
	8	0	40/60	(4.8-6.4)	
	10	0	15/15		
	16	0	14/15		
1000:1	3.75	0.00375	1/13		
	7.5	0.0075	8/15	7.0	0.01
	15	0.015	15/15	(5.7-8.4)	(0.1-0.1)
100:1	1.875	0.01875	0/15		
	3.75	0.0375	4/15	6.9	0.1
	7.5	0.075	5/15	(5.2-9.0)	(0.1-0.1)
	15	0.15	15/15		

*[H 1b]*

20:1	1.875	0.09375	0/15		
	3.75	0.1875	4/15	6.5	0.3
	7.5	0.375	7/15	(5.1-8.3)	(0.3-0.4)
	15	0.75	15/15		
3:1	3.75	1.25	3/30		
	7.5	2.5	12/30	7.8	2.6
	15	5	28/30	(6.6-9.1)	(2.2-3.0)
1:1	0.94	0.94	3/15		
	1.875	1.875	8/30		
	3.75	3.75	14/30	3.8	3.8
	5	5	12/28	(3.0-4.8)	(3.0-4.8)
	7.5	7.5	24/30		
	15	15	15/15		
1:3	3.75	11.25	7/30		
	5	15	7/15	4.7	14.2
	7.5	22.5	29/30	(4.3-5.2)	(12.8-15.7)
1:5	2.5	12.5	7/30		
	5	25	8/30	4.0	19.8
	10	50	30/30	(3.3-4.7)	(16.7-23.4)

---

## [표 1c]

약제 배합물 (트라마돌:APAP)	용량(mg/kg 경구투여)			30분후 DE <sub>50</sub> (95% 신뢰간격)	
	트라마돌	APAP	진통효과	트라마돌	APAP
1:5.7	0.47	2.66	0/15	4.1	23.3
	0.94	5.313	4/15	(3.0-5.7)	(16.8-32.3)
	1.88	10.625	1/15		
	3.75	21.25	5/15		
	7.5	42.5	11/15		
	15	85	15/15		
1:19	0.94	17.813	4/30	2.5	47.3
	1.88	36.625	10/28	(2.0-3.0)	(38.9-57.5)
	3.75	71.25	21/30		
	5	95	22/30		
	7.5	142.5	29/30		
	15	285	15/15		
1:50	0.25	12.5	3/30	1.2	61.4
	0.5	25	7/30	(1.0-1.5)	(49.0-77.1)
	1	50	9/30		
	2	100	19/30		
	4	200	27/30		
	8	400	30/30		

## [표 1d]

1:100	0.25	25	3/60	1.1	111.3
	0.5	50	12/60	(1.0-1.3)	(96.4-128.6)
	1	100	19/60		
	2	200	51/60		
	4	400	55/60		
	8	800	30/30		
1:200	0.125	25	1/60	0.6	129.7
	0.25	50	9/60	(0.6-0.8)	(110.4-152.4)
	0.5	100	27/60		
	1	200	44/60		
	2	400	48/60		
	4	800	30/30		
1:400	0.0625	25	2/15	0.2	95.1
	0.125	50	4/30	(0.2-0.3)	(75.4-119.8)
	0.25	100	18/30		
	0.5	200	12/15		
	1	400	28/30		
	2	800	15/15		

[표 1e]

약제 배합물 (트라마돌:APAP)	용량(mg/kg 경구투여)			30분후 DE <sub>50</sub> (95% 신뢰간격)	
	트라마돌	APAP	진통효과	트라마돌	APAP
1:800	0.03125	25	4/30		
	0.0625	50	9/30	0.1	77.4
	0.125	100	15/30	(0.1-0.1)	(62.9-95.2)
	0.25	200	27/30		
	0.5	400	30/30		
1:1600	0.03125	50	2/30		
	0.0625	100	14/30	0.1	125.7
	0.125	200	22/30	(0.1-0.1)	(102.7-153.8)
	0.25	400	27/30		
	0.5	800	30/30		
APAP 단독	0	30	2/15		
	0	40	12/43		
	0	50	1/15		
	0	60	8/30		
	0	80	23/60		164.3
	0	100	13/30	---	(122.7-219.9)
	0	120	13/30		
	0	160	10/30		
	0	200	13/25		
	0	240	14/25		
	0	400	12/15		
	0	800	13/15		

## (57) 청구의 범위

## 청구항 1

트라마돌 물질 및 아세트아미노펜을 포함하는 통증 치료용 약제학적 조성물.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 트라마돌 물질 대 아세트아미노펜이 약 1 : 1 내지 약 1 : 1600의 중량비로 존재하는 약제학적 조성물.

## 청구항 3

제2항에 있어서, 트라마돌 물질이 트라마돌 하이드로클로라이드인 약제학적 조성물.

## 청구항 4

제3항에 있어서, 트라마돌 하이드로클로라이드가 라세미체 화합물인 약제학적 조성물.

## 청구항 5

제2항에 있어서, 중량비가 약 1 : 1인 약제학적 조성물.

## 청구항 6

제2항에 있어서, 중량비가 약 1 : 5 내지 약 1 : 1600인 약제학적 조성물.

## 청구항 7

제6항에 있어서, 중량비가 약 1 : 5인 약제학적 조성물.

## 청구항 8

제2항에 있어서, 중량비가 약 1 : 19 내지 약 1 : 800인 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 중량비가 약 1 : 19 내지 약 1 : 50인 약제학적 조성물.

도면

도면1

