



H U 0 0 0 2 1 9 3 3 2 B

(19) Országkód

**HU****MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG****MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL****SZABADALMI  
LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**219 332 B**

(21) A bejelentés ügyszám: P 93 01313  
(22) A bejelentés napja: 1992. 09. 03.  
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
07/755,924 1991. 09. 06. US  
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 92/07542  
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 93/04675

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>**A 61 K 31/16**  
A 61 K 31/13  
A 61 P 29/02

(40) A közzététel napja: 1994. 03. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 2001. 03. 28.

(72) Feltalálók:

Raffa, Robert B., Norristown, Pennsylvania (US)  
Vaught, Jeffrey L., Perkosie, Pennsylvania (US)

(73) Szabadalmas:

McNeilab Inc., Spring House, Pennsylvania (US)

(74) Képvisező:

Horváth Ágnes, DANUBIA Szabadalmi  
és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

**Transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanolt  
és acetaminofent tartalmazó szinergikus gyógyszerkészítmények****KIVONAT**

A jelen találmány tárgyát transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanolt vagy fiziológiásan elfogadható sóját és acetaminofent tartalmazó kompozíciók és alkalmazásuk képezi. A kompozíciók farmakológiailag a fájdalom és köhögés csillapítására alkalmazhatók. A kompozíciók kevesebb mellékhatást

okoznak, mint a jellegzetes opioidok, így a hozzácsókás, a tolerancia, a székrekedés és a légzési depresszió kevésbé alakul ki. Ha a kompozíciók komponenseinek arányát egy meghatározott értéken belül tartják, a komponensek farmakológiai hatásai szuperadditívek (szinergizmus).

**HU 219 332 B**

A találmány tárgyát transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol és acetaminofent tartalmazó szinergetikus gyógyszerkészítmények képezik.

A 3 652 589 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás fájdalomcsillapító hatású cikloalkanol-szubsztituált fenol-észtereket ismert, amelyek a cikloalkilgyűrűjükben bázikus aminocsoportot tartalmaznak. Itt ismertetik az (1RS,2RS)-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol, amely általánosan transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol néven ismert. Az *Arzneim. Forsch. (Drug. Res.)*, 28(1) 114 (1978) folyóiratban számos közlemény jelent meg a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol farmakológiájával, toxikológiájával és klinikai vizsgálatával kapcsolatban. Driessen és munkatársai az *Arch. Pharmacol.* 341, R104 (1990) folyóiratban lévő cikke szerint a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol fájdalomcsillapító hatásmechanizmusa nem tekinthető sem „opioid jellegűnek”, sem „nem opioid jellegűnek”.

A VI., fájdalommal foglalkozó világgongresszus [április 1–6. (1990)] összefoglalója a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hidrokloridot orális, teljesen opioid agonista fájdalomcsillapító szernek írja le. Ezzel ellentétben a klinikai gyakorlatban azt találták, hogy a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanolra nem jellemzőek az opioidagonistákra jellemző mellékhatások, például a légzésdepresszió [W. Vogel és munkatársai, *Arzneim. Forsch. (Drug. Res.)*, 28(1), 183 (1978)], a székrekedés [I. Arend és munkatársai, *Arzneim. Forsch. (Drug. Res.)* 28(1), 199 (1978)], a tolerancia [L. Flohe és munkatársai, *Arzneim. Forsch. (Drug. Res.)*, 28(1), 213 (1978)] és a hozzászokás [T. Yanagita, *Arzneim. Forsch. (Drug. Res.)*, 28(1), 158 (1978)]. Ha a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol 50 mg-os dózisban, gyors intravénás injekció formájában adták, a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanolra általában nem jellemző mellékhatások, például hőhullám és izzadás léptek fel. Ezeknek a mellékhatásoknak ellenére, mivel a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol a nemopioid- és opioidhatást egyesíti magában, a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol kivételes gyógyszernek számít. Jelenleg a Grunenthal GmbH forgalmazza a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol mint fájdalomcsillapítót.

Sok éve használják már az opioidokat a súlyos fájdalmak enyhítésére. Alkalmazásukkor azonban nem kívánt mellékhatások lépnek fel, ezért ismételt vagy nagy dózisú adásuk nemkívánatos. A mellékhatásokat a szakirodalom részletesen tárgyalja [A. J. Jaffee és W. Martin, „The Pharmacological Basis of Therapeutics”, editors: L. Goodman and A. Gilman, 5<sup>th</sup> Edition, 245 (1978) könyvének 15. fejezete]. Leírják, hogy a morfin és rokon vegyületei, például kodein, hidrokodon, oxikodon opioidagonista fájdalomcsillapítók, amelyek használatánál mellékhatások lépnek fel, például légzésdepresszió, székrekedés, tolerancia és hozzászokás.

Az opioidhatású anyagok alternatívájaként nem opioid-hatású anyagokat, például acetaminofent (APAP) és aszpirint használnak fájdalomcsillapítóként. Az APAP és az aszpirin használatánál nem lép fel az opioid fájdalomcsillapítókra jellemző tolerancia, kábítószert-függőség és toxikusság. Azonban az APAP és az aszpirin csak mérsékelt fájdalmak enyhítésére alkalmas, míg az opioid fájdalomcsillapítók intenzív fájdalmakat is csillapítanak [Woodbury, D. and Fingl, E. „The Pharmacological Basis of Therapeutics” 5<sup>th</sup> Edition; Goodman, L. and Gilman, A. Chapter 15 pages 325 (1975)].

Az opioidok mellékhatás problémájának mérséklésére, az opioidokat más gyógyszerekkel, például nem opioid fájdalomcsillapító anyagokkal kombinálják, ez csökkenti az azonos mértékű fájdalomcsillapításhoz szükséges opioid mennyiségét. Egy másik előnye ezeknek a kombinációknak, hogy szinergista fájdalomcsillapító hatás lép fel.

A. Takemori, *Annals, New York Acad. Sci.*, 281, 262 (1976) irodalmi helyen például leírják, hogy az opioid fájdalomcsillapítók kombinációja más, nem fájdalomcsillapító anyagokkal különböző hatásokat, például szubadditív hatást (gátlást), additív vagy szuperadditív hatást eredményezhet. R. Taber és munkatársai [J. Pharm. Expt. Thera., 169(1), 29 (1969)] közleményükben leírják, hogy a morfin és egy másik opioid fájdalomcsillapító, a metadon kombinációja additív hatást eredményez. A 4 571 400 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban egy opioid fájdalomcsillapító, a dihidrokodein és egy nem opioid fájdalomcsillapító, az ibuprofen kombinációját ismertetik, amelynek eredményeül szuperadditív hatást kaptak, ha a komponensek aránya egy meghatározott értéken belül volt. A. Pircio és munkatársai, *Arch. Int. Pharmacodyn.* 235, 1126 (1978) szuperadditív fájdalomcsillapító hatásról számolnak be, egy másik opioid fájdalomcsillapító, a butorfanol, és egy nem opioid fájdalomcsillapító, az acetaminofen (APAP) 1:125 keverékének használatánál, míg az 1:10 arányú keverék nem mutatott statisztikailag szignifikáns szuperadditív fájdalomcsillapítást.

A nem opioid fájdalomcsillapítók kombinációjánál – amelyeknél az elsődleges cél az opioidokra jellemző mellékhatások kiküszöbölése volt –, leírják, hogy a kombináció előnyös, mivel az egyes komponensekből kevesebb szükséges és szuperadditív hatás jön létre. G. Stacher és munkatársai, *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharmacy*, 17, 250 (1979) közleményükben leírják, hogy a nem opioid fájdalomcsillapítók, például a tolmetin és APAP kombinációjánál a tolmetin mennyiségét jelentősen csökkentették azonos fájdalomcsillapító hatás elérésére.

A 4 260 629 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és APAP és egy nem opioid fájdalomcsillapító, a zomepirac kombinációjának orális adagolását ismertetik. Az eredmények szerint főleg egy meghatározott tömegarány-tartományban az emlősök-nél szuperadditív fájdalomcsökkenést figyeltek meg. A 4 132 788 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint 5-aroil-1-(kis szénatomszámú)-alkil-pirrol-2-ecetsav-származékokat, mint nem opioid fájdalomcsillapítót, APAP-pal vagy aszpirinnel kom-

binálták, és így szuperadditív hatást kaptak. A szerzők azonban óvnak a nem opioid fájdalomcsillapítók keverékeinek mindennapi fogyasztásától, valamint attól, hogy egy nem opioid fájdalomcsillapítót nagy mennyiségben vagy hosszabb ideig folyamatosan fogyasszának [D. Woodbury és E. Fingl., 349. oldal].

A technika állása szerint nem írják le azonban azt, hogy a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol egy „atipikus” opioid fájdalomcsillapító, amelyet más fájdalomcsillapítóval kombinálni lehet vagy kell, annak érdekében, hogy az anyagok kombinációja szuperadditív fájdalomcsillapítást eredményezzen.

Azt tapasztaltuk, hogy a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol hatóanyagot, amelybe a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol különböző sói tartoznak (a későbbiekben definiáljuk), APAP-pal kombinálhatjuk fájdalomcsillapítás elérésére. A kombináció mind a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanolból, mind az APAP-ból kevesebbet tartalmaz, mint amennyi egyébként szükséges lenne külön-külön azonos szintű fájdalomcsillapítás elérésére. A két gyógyszerhatóanyag csökkentett mennyisége azt eredményezi, hogy mindkettő mellékhatásai mind számban, mind intenzitásban csökkennek. Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy ha a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol hatóanyagot és az APAP-ot meghatározott arányban kombináljuk, szinergikus fájdalomcsillapító hatás lép fel. A találmány szerinti gyógyszerkészítmény hasznos lehet köhögés csillapítására is.

Az ábra egy izobologram, amely egerekben acetil-kolin-indukált hasi konstriktióban mutatja be transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hidrokloridot és acetaminofent tartalmazó kompozíciók fájdalomcsillapító hatását. Az adagolás orálisan történt.

A jelen találmány tárgyát a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hatóanyagot és az acetaminofent tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik. A tramadol hatóanyag a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol (tramadol). A találmány szerinti hatóanyag lehet a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol fiziológiásan elfogadható sója is, például a sósavas sója. A transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol a Grunthal cégtől kereskedelmi úton beszerezhető vagy a 3 652 589 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint eljárással előállítható.

Az acetaminofen farmakológiájáról B. Ammer és munkatársai, Ann. Int. Med. 87, 202 (1977) irodalmi helyen megjelent közleményükben számoltak be, az acetaminofen előállítását a 2 998 450 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás tartalmazza.

Az APAP és a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol hatóanyag-kombinációban a kettő tömegaránya körülbelül 1:1 és 1:1600 közötti. A két anyag megfelelő aránya szinergikus fáj-

dalomcsillapítást eredményez. Előnyösek azok a kombinációk, amelyekben a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hatóanyag: APAP mennyisége körülbelül 1:5 és 1:1600 közötti, és különösen előnyösen körülbelül 1:19 és 1:800 közötti.

Még előnyösebb, ha az arány körülbelül 1:19 és 1:50 közötti.

Azok a gyógyszerkészítmények, amelyekben a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hatóanyag és APAP tömegaránya az előzőekben ismertetett határok közötti, szinergikus fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek. A jelen találmány külön foglalkozik azokkal a különleges kompozíciókkal, amelyekben a komponensek aránya körülbelül 1:1 és körülbelül 1:5 közötti.

A transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hatóanyagot és acetaminofent mint hatóanyagokat tartalmazó készítmények gyógyászati segéd- és vivőanyagokkal a szokásos gyógyászati technológiákkal készülhetnek. A vivőanyagok kiválasztása széles határok között változhat attól függően, hogy milyen gyógyszerformát kívánunk alkalmazni például intravénás, orális vagy parenterális adagoláshoz. A kombinációt például aeroszol formában is adhatjuk. Orális adagoláshoz a készítményt bármely szokásos gyógyászati közeg segítségével készíthetjük. Orális folyadék-készítményekhez, mint amilyenek a szuszpenziók, elixírek és oldatok, vizet, glikolokat, olajokat, alkoholokat, ízesítőanyagokat, konzerválószerkeket, színezőanyagokat stb. használunk. Szilárd orális készítményeknél, mint például poroknál, kapszuláknál és tablettáknál a következő segédanyagokat használhatjuk: keményítőket, cukrokat, oldószerkeket, granulálóanyagokat, síkosítóanyagokat, kötőanyagokat, szétesést elősegítő anyagokat stb. Különösen előnyös orális gyógyszerformák a tabletták és kapszulák, mivel könnyen adagolhatók, ezek készítésénél gyógyászati segédanyagokat alkalmazunk.

Amennyiben kívánatos, a tablettákat cukorbevonattal vagy bélben oldódó bevonattal láthatjuk el a szokásos technológia alkalmazásával. Parenterális készítményeknél a segédanyag elsősorban desztillált víz, de más segédanyagokra is szükség lehet, például szolubilizáló vagy konzerválószerkekre. Szuszpenziós injekciókat is készíthetünk, amelyeknél a megfelelő folyékony vivőanyagokat, szuszpendálószerkeket és hasonlókat alkalmazunk. A gyógyszerkészítményeket általában dozírozott egységenként használjuk például tabletták, kapszulák, porok, injekciók, kávéskanálnyi folyadékok és hasonló formájában, amelyek 0,1-től körülbelül 800 mg/kg-ig, előnyösen körülbelül 0,3-től 200 mg/kg-ig tartalmazzák a hatóanyagot.

A következő példákkal részletesen ismertetjük találmányunkat, célunk a jobb illusztrálás és nem a találmány korlátozása.

#### 1. példa

A transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol és APAP kombinációk készítése

A különböző arányú transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol/APAP kombiná-

ciók előállításánál első lépésként transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-törzsoldatot készítünk, amely koncentrációját mg hatóanyag/10 ml desztillált víz értékben adjuk meg. 8 mg transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol szabad bázist 10 ml desztillált vízben oldunk, így a legtöményebb transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-törzsoldatot állítjuk elő. Ezt követően a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-törzsoldatot megfelelő mennyiségű desztillált vízzel hígítjuk hígabb transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-törzsoldatok készítésének céljából. A kombinációkat úgy készítjük, hogy a megfelelő mennyiségű (mg) APAP-hoz mindegyik törzsoldatból 10 ml-t adunk úgy, hogy a kívánt transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol: APAP arányt kapjuk. Az 1:50 tömegarányú minta készítéséhez 400 mg APAP-ot (szabad bázisra számolva) 10 ml térfogatú, 8 mg transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-tartalmú oldattal szuszpendálunk, és 2 csepp Tween 80-at (farmakológiai diszpergálóanyag, Fisher Scientific Company cég terméke) adunk hozzá, így 10 ml térfogatú desztillált vizes, 1:50 arányú, azaz (8 mg/400 mg) kombinációt kapunk. Hasonló módon különböző hatóanyag-arányú oldatokat készítünk, és 10 ml/kg-os dózist alkalmazva egereket kezelünk velük.

## 2. példa

### Fájdalomcsillapító hatás

A találmány szerinti kombinációk fájdalomcsillapító hatásának igazolására hím CD1 egereket (18–24 g súlyúak) használtunk. Az egerek különböző dózisú transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hidroklorid (mennyiségét bázisra számoltuk) desztillált vizes oldatát és acetaminofen (mennyiségét bázisra számoltuk) desztillált vizes vagy 2 térfogat%-os Tween 80 (100% poliszorbát 80)-tartalmú desztillált vizes oldatát kapták orálsan. Az alkalmazott dózis 10 ml/kg volt.

A különböző fajtájú analgetikumok fájdalomcsillapító hatására ismert módszert [H. Collier és munkatársai, Br. J. Pharmacol. 32, 295 (1968)] alkalmaztuk egereknél az acetyl-kolin-indukált hasi konstriktió megelőzésében kifejtett hatás meghatározására.

Különböző dózisú transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hidrokloridot, acetaminofent, a két előző anyag kombinált dózisait, hordozóanyagot, így desztillált vizet vagy 2 térfogat% Tween 80-tartalmú desztillált vizet adtunk orálsan, majd az acetyl-kolin-bromid provokatív dózisát intraperitoneálisan juttattuk az egerekbe. Az acetyl-kolin desztillált vízben tökéletesen oldódik 5,5 mg/kg koncentrációban és az állatokba 0,20 ml/20 g-os dózisban injektáltuk. A vizsgálatban a „hasi konstriktió”-t vizsgáltuk, amely definíció a hasi izomzat konstriktióját, valamint az állat hátának boltíves görbületét és a végtagok merevedését is jelenti. Közvetlenül az acetyl-kolin-injekció beadása után 10 percig figyeltük az egereket, annak eldöntésére, hogy

hasi konstriktió létrejön-e vagy sem. Az állatok az acetyl-kolin-injekciót a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hidrokloridnak, acetaminofennek, ezek kombinált adagjainak, illetve csak a hordozóanyagoknak az adagolását követően kapták. Minden egeret csak egyszer alkalmaztunk.

A szuperadditivitás vizsgálatát a különböző arányú kombinációkra R. J. Tallarida és munkatársai, Life Sci., 45, 947 (1989) módszere szerint végeztük. A vizsgálat során meghatároztuk a keverékben azt a teljes anyagmennyiséget, amely egy meghatározott szintű, például 50%-os hatás ( $ED_{50_{kev}}$ ) eléréséhez szükséges, és azt a megfelelő teljes anyagmennyiséget, amelyet akkor kapnánk, ha egyszerű additivitás állna fenn ( $ED_{50_{add}}$ ). Ha egy meghatározott arányú kombinációra azt találjuk, hogy az  $ED_{50_{kev}} < ED_{50_{add}}$ , akkor a kombinációt szuperadditívnek nevezzük. Mind az  $ED_{50_{kev}}$ - és mind az  $ED_{50_{add}}$ -mennyiségek randomizált értékek voltak; az  $ED_{50_{kev}}$ -értéket a dózis-válasz görbéből egy specifikus, meghatározott arányú kombinációra számítottuk ki; az  $ED_{50_{add}}$  értékét – az additivitás fennállásakor – a két gyógyszerre vonatkozó  $ED_{50}$ -számítások kombinációjából nyertük. Az  $ED_{50_{kev}}$  és  $ED_{50_{add}}$  összehasonlítására a Student „t” próbát alkalmaztuk. A transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hidrokloridra az  $ED_{50}$  5,5 (4,8–6,4) mg/kg volt. Az acetaminofenre az  $ED_{50}$  164,3 (122,7–219,9) mg/kg volt.

A transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hidroklorid és az acetaminofen kölcsönhatását a két anyag adott dózisarányaira határoztuk meg. Valamennyi kiválasztott kombinációt több (általában 4–6) kódjeles dózisban vizsgáltuk, a fájdalomcsillapító hatás szempontjából 30 perc elteltével, egy olyan kísérleti tervet használva, amely lehetővé tette a vizsgált különböző dózisformák tökéletes randomizációját.

Egerekben, az acetyl-kolin-indukált konstriktióban a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hidroklorid és az acetaminofen kölcsönhatását a következő táblázat adatai és a Loewe-izobologram alapján mutatjuk be az ábrán [lásd: S. Loewe, Pharm. Rev. 9, 237 (1957)]. Az ábrán az átlós vonal, amely a két anyag külön-külön megadott  $ED_{50}$ -értékeit köti össze, egyszerű additív hatást szemléltet különböző komponensarányoknál. A pontozott vonalak az átlós vonal két oldalán a 95%-os megbízhatósági határt mutatják. A görbe alatti  $ED_{50}$ -értékek (az origó és a vonal között lévők) szuperadditivitást, azaz váratlan, felfokozott hatást mutatnak. Az origóból sugarasan kiinduló szaggatott vonalak a kombinált hatóanyagot kapott egereknél az APAP: transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hidroklorid dózisarányait szemléltetik. A transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol és APAP kombinációkra vonatkozó  $ED_{50}$ -pontokon keresztülhaladó sávok az  $ED_{50}$ -értékek 95%-os megbízhatósági határait mutatják. A kísérleti adatok alapján, ahogy ez az 1. ábrán látható, azok a kombinációk, amelyekben a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-

metoxi-fenil)-ciklohexanol:APAP arány 1:1 és  
1:1600 közötti (görbe vonallal ábrázolva) váratlan fel-

fokozott aktivitást mutatnak, mivel az ED<sub>50</sub><sub>kev.</sub> kisebb,  
mint az ED<sub>50</sub><sub>add.</sub>

*Táblázat*  
Transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol:APAP

Hatóanyag-kombináció	Dózis (mg/kg po.)			ED <sub>50</sub> 30 percnél (95%-os megbízhatósági határ)	
	Tramadol	APAP	Fájdalomcsillapítás	Tramadol	APAP
(Tramadol:APAP)					
Tramadol (egyedül)	2 3 4 6 8 10 16	0 0 0 0 0 0 0	3/15 4/15 14/45 20/45 40/60 15/15 14/15	5,5 (4,8–6,4)	
1000:1	3,75 7,5 15	0,00 375 0,00 75 0,01 5	1/13 8/15 15/15	7,0 (5,7–8,4)	0,01 (0,1–0,1)
100:1	1,875 3,75 7,5 15	0,01 875 0,03 75 0,07 5 0,15	0/15 4/15 5/15 15/15	6,9 (5,2–9,0)	0,1 (0,1–0,1)
20:1	1,875 3,75 7,5 15	0,09 375 0,18 75 0,37 5 0,75	0/15 4/15 7/15 15/15	6,5 (5,1–8,3)	0,3 (0,3–0,4)
3:1	3,75 7,5 15	1,25 2,5 5	3/30 12/30 28/30	7,8 (6,6–9,1)	2,6 (2,2–3,0)
1:1	0,94 1,87 5 3,75 5 7,5 15	0,94 1,87 5 3,75 5 7,5 15	3/15 8/30 14/30 12/28 24/30 15/15	3,8 (3,0–4,8)	3,8 (3,0–4,8)
1:3	3,75 5 7,5	11,25 15 22,5	7/30 7/15 29/30	4,7 (4,3–5,2)	14,2 (12,8–15,7)
1:5	2,5 5 10	12,5 25 50	7/30 8/30 30/30	4,0 (3,3–4,7)	19,8 (16,7–23,4)
1:5,7	0,47 0,94 1,88 3,75 7,5 15	2,66 5,31 3 10,62 5 21,25 42,5 85	0/15 4/15 1/15 5/15 11/15 15/15	4,1 (3,0–5,7)	23,3 (16,8–32,3)
1:19	0,94 1,88 3,75 5 7,5 15	17,81 3 36,62 5 71,25 95 142,5 285	4/30 10/28 21/30 22/30 29/30 15/15	2,5 (2,0–3,0)	47,3 (38,9–57,5)

Táblázat (folytatás)

Hatóanyag-kombináció	Dózis (mg/kg po.)			ED50 30 percnél (95%-os megbízhatósági határ)	
	Tramadol	APAP	Fájdalomcsillapítás	Tramadol	APAP
(Tramadol:APAP)					
1:50	0,25 0,5 1 2 4 8	12,5 25 50 100 200 400	3/30 7/30 9/30 19/30 27/30 30/30	1,2 (1,0-1,5)	61,4 (49,0-77,1)
1:100	0,25 0,5 1 2 4 8	25 50 100 200 400 800	3/60 12/60 19/60 51/60 55/60 30/30	1,1 (1,0-1,3)	111,3 (96,4-128,6)
1:200	0,12 5 0,25 0,5 1 2 4	25 50 100 200 400 800	1/60 9/60 27/60 44/60 48/60 30/30	0,6 (0,6-0,8)	129,7 (110,4-152,4)
1:40	0,06 25 0,12 5 0,25 0,5 1 2	25 50 100 200 400 800	2/15 4/30 18/30 12/15 28/30 15/15	0,2 (0,2-0,3)	95,1 (75,4-119,8)
1:800	0,03 125 0,06 25 0,12 5 0,25 0,5	25 50 100 200 400	4/30 9/30 15/30 27/30 30/30	0,1 (0,1-0,1)	77,4 (62,9-95,2)
1:600	0,03 125 0,06 25 0,12 5 0,25 0,5	50 100 200 400 800	2/30 14/30 22/30 27/30 30/30	0,1 (0,1-0,1)	125,7 (102,7-153,8)
APAP (egyedül)	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	30 40 50 60 80 100 120 160 200 240 400 800	2/15 12/43 1/15 8/30 23/60 13/30 13/30 10/30 13/25 14/25 12/15 13/15	-	164,3 (122,7-219,9)

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Szinergetikus gyógyszerkészítmény, amely transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol vagy fiziológiásan elfogadható sóját és acetaminofent tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-

metoxi-fenil)-ciklohexanol-hatóanyag transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hidroklorid.

3. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol-hidroklorid racém.

4. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a transz-(±)-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-

metoxi-fenil)-ciklohexanol-hatóanyag és az acetaminofen tömegaránya 1:1 és 1:1600 közötti.

5. A 4. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a tömegarány 1:1.

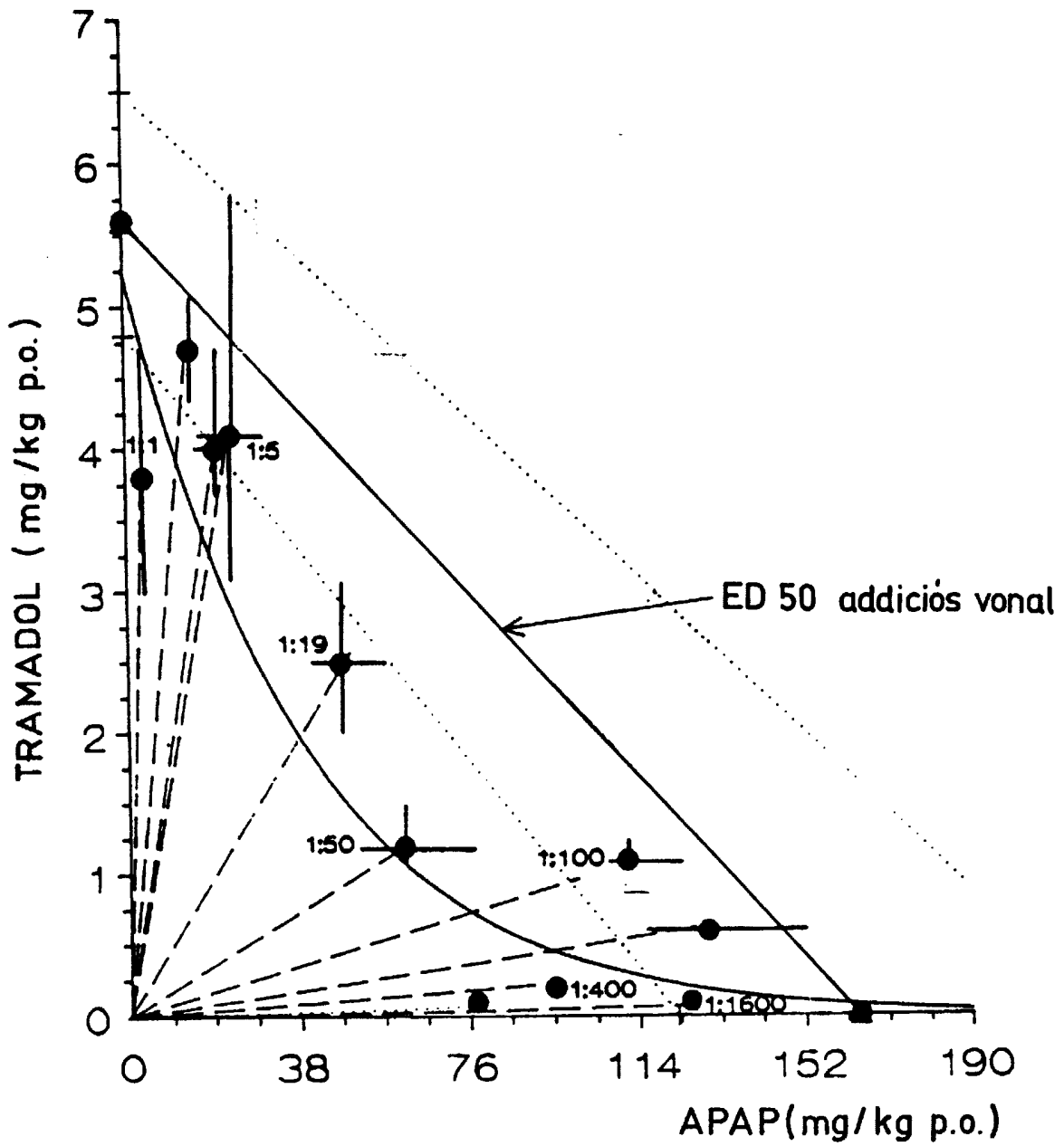
6. A 4. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, 5 amelyben a tömegarány 1:5 és 1:1600 közötti.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a tömegarány 1:5.

8. A 4. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a tömegarány 1:19 és 1:800 közötti.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a tömegarány 1:19 és 1:50 közötti.

10. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely gyógyászatiilag elfogadható vivőanyagot is tartalmaz.



Ábra