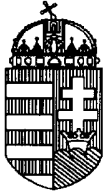




(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

217 584 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 02845
(22) A bejelentés napja: 1992. 09. 04.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/755,923 1991. 09. 06. US

(51) Int. Cl.⁷

A 61 K 31/085
A 61 K 31/485

(40) A közzététel napja: 1993. 09. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 02. 28.

(72) Feltalálók:

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

(73) Szabadalmas:

McNeilab Inc., Spring House, Pennsylvania (US)

(74) Képviseelő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Egy tramadolszármazékot és kodeint, oxikodont vagy hidrokodont tartalmazó szinergetikus gyógyászati készítmények, és eljárás előállításukra

KIVONAT

A találmány tárgya egy tramadolszármazékot és egy opioidot, amely lehet kodein, oxikodon vagy hidrokodon, 200:1 és 1:20 közötti tömegarányban tartalmazó szinergetikus gyógyászati készítmények, és eljárás ezek előállítására. A találmány szerinti gyógyászati készítmé-

nyek fájdalom, hasmenés és köhögéses állapotok kezelésére alkalmasak. A készítmények kevesebb mellékhatással bírnak, mint a tisztán opiátalapú készítmények, amelyek mellékhatásai a gyógyszerfüggőség, hozzászokás, székrekedés és légzési depresszió.

A találmány tárgya egy tramadolszármazékot és egy opioidot tartalmazó szinergetikus gyógyászati készítmények, valamint eljárás ezek előállítására.

A 3 652 589 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a cikloalkilgyűrűn bázikus aminocsoportot tartalmazó cikloalkanollal helyettesített fenolésztereket írnak le, amelyek analgetikus hatásúak. Az (1RS, 2RS)-transz-2-[(dimetil-amino)-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol, amely tramadol néven ismert, leírják a fenti szabadalomban. A tramadol farmakológiájára, toxikológiájára és a vele végzett klinikai vizsgálatokra vonatkozó cikksorozat található az *Arzneim. Forsch.* 28(1), 114 (1978) szakirodalmi helyen. Driessen és munkatársai [*Arch. Pharmacol.*, 341, R104 (1990)] azt ismertetik, hogy a tramadol analgetikus hatását részben opioid, részben nemopioid mechanizmus révén fejt ki. Az *Abstract of the Vith World Congress on Pain*, April 1–6 (1990) szakirodalmi helyen azt ismertetik, hogy a tramadol-hidrogén-klorid egy orális adagolás esetén aktív, tisztán agonista opioid analgetikum. A klinikai vizsgálatok azonban azt jelzik, hogy a tramadol esetén az opioid agonisták jellemző mellékhatásai közül sok nem jelentkezik, például a légzési depresszió [W. Vogel és munkatársai, *Arzneim. Forsch.* 28(1), 183 (1978)], a székrekedés [I. Arend és munkatársai, *Arzneim. Forsch.* 28(1), 199 (1978)], a szervezet hozzászokása [L. Flohe és munkatársai, *Arzneim. Forsch.* 28(1), 213 (1978)] és a gyógyszerfüggőség [T. Yanagita, *Arzneim. Forsch.* 28(1), 158 (1978)]. Ha azonban 50 mg dózisban gyors intravenás injekció formájában adjuk be a tramadolt, bizonyos olyan mellékhatásokat okozhat, amelyek a tramadolra magára jellemzők, köztük hőhullám és izzadás. Ezen mellékhatások ellenére az, hogy a tramadol hatása opioid és nemopioid aktivitás kombinációja, a tramadolt egészen egyedi gyógyszerre teszi. A tramadolt jelenleg a Grunenthal GmbH német cég hozza forgalomba analgetikumként.

Az opioidokat sok éven át analgetikumként alkalmazták súlyos fájdalmak enyhítésére. Nem kívánt mellékhatásaik folytán azonban alkalmazásuk korlátozott. A mellékhatásokkal kapcsolatos problémák az irodalomban jól dokumentáltak [lásd például a Jaffe, J.: „*Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*”, 8. kiadás; Gilman és munkatársai, Pergamon Press, New York, 1990; 22. fejezet, 522–573 szakirodalmi helyen], ahol ismertetik, hogy a morfin és a hozzá hasonló hatóanyagok, például a kodein, hidrokodon és oxikodon opioid agonista analgetikumok, amelyek olyan mellékhatásokat fejtenek ki, mint például a légzési depresszió, székrekedés, a gyógyszerhez való hozzászokás és gyógyszerfüggőség.

A mellékhatásokkal kapcsolatos problémák csökkentésére az opioidokat az ekvivalens analgézia eléréséhez szükséges opioid mennyiségének csökkentésére egyéb, nemopioid analgetikumokkal kombinálták. A csökkentett mennyiségű opioid általában kisebb számú és mértékű mellékhatást vált ki. Ezen készítmények közül némelyek szinergetikus analgetikus hatást fejtenek ki. Például A. Takemori [*Annals New York Acad. Sci.* 281, 262 (1976)] azt írja le, hogy opioid analge-

tikumoknak más, nem analgetikumokkal való kombinációja különböző hatásokkal bírhat, azaz szubadditív (antagonista), additív vagy szuperadditív hatással. R. Taber és munkatársai [*J. Pharm. Expt. Thera.*, 169(1), 29 (1969)] azt ismertetik, hogy morfin és metadon, amely egy másik opioid analgetikum, kombinációja csak additív hatást fejt ki. A 4 571 400 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban azt ismertetik, hogy dihidrokodeinnek, amely ugyancsak egy opioid analgetikum, ibuprofennel, amely egy nemopioid analgetikum, való kombinációja szuperadditív hatású, ha a komponensek aránya bizonyos tartományon belül van. A Pircio és munkatársai [*Arch. Int. Pharmacodyn.* 235, 116 (1978)] szuperadditív analgetikus hatást írnak le butorphanol, amely egy opioid analgetikum, és acetaminofen (APAP), egy nemopioid analgetikum, 1:125 arányú elegye esetén, míg ugyan ezen hatóanyagok 1:10 arányú elegye nem mutatott statisztikusan szignifikáns szuperadditív analgetikus hatást.

A technika állásából azonban nem ismert, hogy a tramadol, amely egy „atípusos” opioid analgetikum, más analgetikummal, különösen opioid analgetikummal kombinálható lenne mindkettő mellékhatásainak csökkentésére; vagy olyan kompozíció létrehozására, amely szuperadditív analgetikus hatást fejt ki.

Arra a felismerésre jutottunk, hogy egy tramadolszármazék, amely a tramadol különböző, a következőkben definiálendő formáit foglalja magában, bizonyos opioidokkal, kodeinnel, oxikodonnal és hidrokodonnal kombinálható analgetikus hatás elérése érdekében. Ezen opioidok mindegyike az opioid azonos mag szerkezetű osztályának tagja, azaz mindegyik hordoz egy 3-metoxihelyettesítőt az aromás egységen. A kombinációban kevesebb tramadolszármazék és kevesebb opioid van jelen, mint amennyi szükséges lenne azonos analgetikus hatás elérésére, ha bármelyiket önmagában alkalmaznánk. A két hatóanyag csökkentett mennyiségének alkalmazásával mindkettővel járó mellékhatások száma és mértéke csökkent. Nem várt módon a tramadolszármazék és a kodein, oxikodon és hidrokodon közül bármelyik hatóanyagot tartalmazó kompozíciók bizonyos arányon belüli kombinációi szinergetikus analgetikus hatással bírnak. A találmány szerinti kompozíciók hasznosak lehetnek köhögéses állapotok és hasmenés kezelésére.

A találmány jobb megértése érdekében két ábrát csatolunk, amelynek magyarázatát az alábbiakban adjuk:

Az 1. ábrán a tramadol-hidroklorid- és kodein-foszfát-tartalmú készítmények analgetikus hatásának izobologramja látható, amelyet egészen farokrándítási latencia vizsgálatával kaptunk; és

a 2. ábrán tramadol-hidrogén-kloridot és oxikodon-hidrogén-kloridot tartalmazó készítmény analgetikus hatásának izobologramját mutatjuk be, amelyet egészen farokrándítási latencia formájában mértünk.

A találmány tárgyát olyan kompozíciók képezik, amelyek egy tramadolszármazékot és kodeint, oxikodont vagy hidrokodont vagy ezek elegyeit tartalmazzák.

A találmány szerinti készítményekben alkalmazott tramadolszármazék az (1R,2R vagy 1S,2S)-(dimetil-amino-metil)-1-(3-metoxi-fenil)-ciklohexanol (tramadol), annak N-oxid származéka („tramadol N-oxid”) és O-demetilált származéka („O-demetil-tramadol”) vagy elegeik bármelyike. Magában foglalja ez a kör az egyéni sztereoizomereket, sztereoizomerek elegeit, beleértve a racémátokat, az aminok gyógyászati szempontból elfogadható sóit, például a hidrogén-klorid-sót, szolvátjait és polimorfjait. A tramadolt a Grunenthal cég hozza forgalomba, és ez a vegyület előállítható a 3 652 589 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban leírt módon, amely leírást leírásunkba referenciaként építünk be.

A tramadol N-oxid előállítható a tramadol szabad bázisnak oxidálószerrel, például 30%-os hidrogén-peroxidtal egy szerves oldószerben, például metanolban vagy izopropanolban melegítéssel vagy előnyösen melegítés nélkül történő oxidálásával [lásd a „Reagents for Organic Synthesis”, I, 471, Fieser & Fieser szerkesztők, Wiley N. Y. (1987); és B. Kelentey és munkatársai, *Arzneim. Forsch.*, 7, 594 (1957) szakirodalmi helyen]. Melegítéssel a reakció 1 óra alatt lejár, míg melegítés nélkül 3 napot vesz igénybe. Az oxidálást követően az elegyet egy anyaggal, például PtO₂-dal vagy előnyösen Pt/C-vel kezeljük mintegy 1 napon át, hogy a hidrogén-peroxid feleslegét elbontsuk. Ezután az elegyet szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk, és a visszamaradó anyagot egy szerves oldószerből, például metilén-klorid és etil-acetát elegyéből átkristályosítjuk.

Az O-demetil-tramadolt a tramadol szabad bázisnak O-demetilezési reakciókörülmények között való kezelésével állítjuk elő, például erős bázissal, így NaH-del, KH-del, tiofenollal és dietilén-glikollal (DEG) reagáltatjuk visszafolyató hűtő alatt forralva [lásd a Wildes és munkatársai, *J. Org. Chem.* 36, 721 (1971) szakirodalmi helyen]. A reakció mintegy 1 órát vesz igénybe, ezt követően az elegyet lehűtjük, és a reakciót vízzel való elegyítéssel leállítjuk. A vizes elegyet ezután meg-savanyítjuk szerves oldószerrel, például etil-éterrel extraháljuk, meglúgosítjuk, majd ismételten extraháljuk halogénezett szerves oldószerrel, például metilén-kloriddal. Az extraktumot szárítjuk, majd az oldószert lepároljuk róla. Így az O-demetilezett terméket nyerjük, amely rövid desztillációs úton desztillálható, majd megfelelő sójává alakítható például egy savval (HCl/etanol) történő reagáltatással, majd szerves oldószerből, például etanol és etil-éter elegyéből átkristályosítható.

A kodein, oxikodon és hidrokodon megjelölések magukban foglalják a vegyületek bázikus formáit és gyógyászati célra alkalmas sóit, például foszfátját, szulfátját, hidrogén-kloridját és bitartarátját. A kodein, oxikodon és hidrokodon előállítását a szakirodalom tartalmazza, megtalálható például a Goto és munkatársai, *Proc. Japan Acad.* 30, 769 (1954); és Freund és munkatársai, *J. Prakt. Chem.* 94, 135 (1916) szakirodalmi helyeken, valamint a 2 715 626 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban.

A tramadolszármazék és az opioid anyag egymáshoz viszonyított aránya mintegy 200:1 és 1:20 közötti.

Ezen a kereten belül az arány az adott esetben a készítményben alkalmazott komponensektől függően változik. Ezen a tartományon belül bizonyos arányok olyan készítményeket eredményeznek, amelyek szinergetikus analgetikus hatással bírnak. Például az olyan készítmény, amely tramadolt és kodeint tartalmaz, 20:1 és 1:20 közötti, előnyösen 2:1 és 1:2 közötti, még előnyösebben 2:1 és 1:1 közötti arányban bír a fenti hatással. Hasonló módon szinergetikus analgetikus hatás jelentkezik a tramadolt és oxikodont 200:1 és 1:1 közötti, előnyösebben 20:1 és 2:1 közötti arányban tartalmazó készítmények esetén.

A tramadolszármazékot és kodeint, oxikodont vagy hidrokodont, továbbá gyógyászati célra alkalmas hordozóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmények a gyógyszerkészítésben szokásos módon állíthatók elő. A hordozóanyag formája széles körben változó lehet a készítmény kívánt adagolási módjától, például intravénás, orális vagy parenterális adagolási módtól függően. A készítmények adagolhatók aeroszol formájában is. Orális dózisformák készítése során bármely gyógyszerkészítésben szokásos közeg használható. Alkalmazhatunk például folyékony orális készítmények, például szuszpenziók, elixírek és oldatok készítésére vizet, glikolokat, olajokat, alkoholokat, ízesítőanyagokat, tartósítószerkeket, színezőanyagokat és egyéb ismert összetevőket. Szilárd orális készítmények, például porok, kapszulák és tabletták előállításakor alkalmazhatunk többek között hordozóanyagokat, így keményítőket, cukrokat, hígítóanyagokat, granulálószerkeket, csúszást elősegítő szereket, kötőanyagokat és szétesést elősegítő szereket. Adagolásuk egyszerűsége miatt a legelőnyösebb orális dózisegységformát a tabletták és kapszulák képviselik, amelyekben nyilvánvalóan szilárd, gyógyászati célra alkalmas hordozóanyagokat alkalmazunk. Kívánt esetben a tabletták cukorbevonatúak vagy a bélben való oldódást biztosító bevonattal ellátottak lehetnek, a bevonást szokásos eljárásokkal végezzük. Parenterális készítmények előállításakor a hordozóanyag szokásosan steril víz, bár más összetevők, oldódást elősegítő anyagok vagy tartósítóanyagok is alkalmazhatók. Injektálható szuszpenziók is előállíthatók, ebben az esetben a megfelelő folyékony hordozóanyagok, szuszpendálószerkeket és egyéb összetevők használhatók. A gyógyászati készítmények általában dózisegységformában kisereltek, például tabletták, kapszulák, porok, injekciók, teáskanálnyi adagok, amelyek a hatóanyagot mintegy 0,001 és mintegy 50,0 mg/kg, előnyösen mintegy 0,003 és mintegy 25,0 mg/kg közötti mennyiségben tartalmazzák.

Az alábbi példákban a találmányt részletesebben mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül.

1. példa

Tramadolt és kodeint tartalmazó kombinált dózisos előállítás

A megvizsgált gyógyszerkombinációk (lásd az I. táblázatban) minden egyes hatóanyagarányának megfelelően törzsoldatokat készítünk, amelyek az egyes hatóanyagok készítményben kívánt dózisa kétszeresének megfelelőek, a koncentrációt mg hatóanyag(ok)/5 ml

desztillált víz egységben fejezzük ki. Például 1:20 tramadol:kodein arány esetén külön-külön 5 ml-es desztillált vizes fiolákban feloldunk 9,1 mg tramadol hidrogén-kloridot (=8,0 mg tramadolbázis) és 217,1 mg kodein-foszfátot (=160,0 mg kodein), így nyerjük a két törzsoldatot. A törzsoldatokból egyforma térfogatokat elegyítünk egymással, így nyerjük a kívánt hatóanyag-kombinációt 10 ml desztillált vízben. Például 5 ml tramadol törzsoldatot 5 ml kodein törzsoldattal elegyítve nyerjük az 1:20 dózisarányt (azaz 8 mg tramadol:160 mg kodein arány) 10 ml vízben. Ezután a törzsoldatot 10 ml/kg dózisban injektáljuk be egérbe (lásd az I. táblázatban). Minden hatóanyagarányhoz tartozó készítményt külön készítünk el a fentivel hasonló módon, és 10 ml/kg dózisban adjuk be egérnek.

2. példa

Tramadolt és oxikodont tartalmazó kombinált dózisok készítése

A tramadol/oxikodon-kombináció különböző arányait törzsoldatok készítésével hozzuk létre, ahol a koncentrációt mg hatóanyag/10 ml desztillált víz egységben adjuk meg. Például 80 mg tramadol szabad bázis és 4 mg oxikodon szabad bázis 10 ml-es vizes oldatával készítünk 10 ml tramadol/oxikodon-kombináció törzsoldatot (80 mg:4 mg). Ezután a hatóanyag-kombinációt tartalmazó törzsoldatot desztillált vízzel úgy hígítjuk meg, hogy a gyógyszer-kombináció alacsonyabb dózisait nyerjük 10 ml desztillált vízben. Például 5 ml 20:1 arányú tramadol/oxikodon-kombinációt azonos térfogatú desztillált vízzel hígítva 20:1 arányú kombinációt nyerünk 10 ml vízben (azaz 40 mg:2 mg arányt). Minden arányt külön készítünk el a fenti módon, és egérbe 10 ml/kg dózisban injektáljuk be.

3. példa

Tramadol és hidrokodon kombinált dózisainak elkészítése

Tramadol/hidrokodon-kombináció különböző arányainak elkészítésére törzsoldatot készítünk, ennek koncentrációját mg hatóanyag/10 ml desztillált víz értékben adjuk meg. Például 160 mg tramadol szabad bázist és 160 mg hidrokodon szabad bázist 10 ml vízben oldunk, így Tramadol/hidrokodon-kombináció törzsoldatot (160 mg:160 mg) nyerünk 10 ml vízben. A hatóanyag-kombináció törzsoldatot ezután desztillált vízzel olyan mértékben hígítjuk, hogy a hatóanyag-kombináció kívánt alacsonyabb dózisát nyerjük 10 ml desztillált vízben. Például 5 ml 1:1 arányú tramadol/hidrokodon-kombinációt azonos térfogatú desztillált vízzel hígítva az alacsonyabb dózisú 1:1 arányú kombinációt (80 mg:80 mg arányú) nyerjük 10 ml vízben.

4. példa

Tramadol N-oxid: szintézise és tramadol N-oxid-opioiddal való kombinációját tartalmazó dózisok készítése

Először tramadol N-oxidot készítünk a következő módon. 0,5 mol tramadol-hidrogén-kloridot lúgos vízzel (pH>9) szabad bázissá alakítunk, majd éterral extra-

háljuk. Az étert lepároljuk, így kristályos tramadol-hidrárt nyerünk. A kapott szilárd anyagot ezután nagy vákuumban gőzzel melegítjük, hogy a lehető legtöbb vizet eltávolítsuk. Így 131,5 g anyagot nyerünk. Ezt az anyagot 500 ml metanolban oldjuk, és 65 g 30%-os hidrogén-peroxidot adunk hozzá. Az oldatot 3 órán át keverjük, majd további 65 g 30%-os hidrogén-peroxidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 2,5 napon át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután mintegy 10 mg szénhordozós PtO₂-t (a könnyebb eltávolíthatóság kedvéért alkalmazhatunk szénhordozós platinakatalizátort) adunk az elegyhez, igen gyenge habzás jelentkezik. További 10 mg PtO₂ hozzáadása után a reakcióelegyet éjszakán át keverjük, majd szűrősegédanyagon szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, eközben 40 °C alatti melegítést végzünk. A visszamaradó anyagot metilén-kloridban vesszük fel. Mivel a metilén-kloridos oldat némi kolloidális platinát tartalmaz, az oldatot etil-acetáttal 1 literre hígítjuk, és nejlon szűrőmembránon (0,45 µ pórusméret) szűrjük. Így tiszta, szintelen szűrletet nyerünk. A szűrletet 600 ml-re besűrítjük, majd az oldathoz folyamatosan etil-acetátot adagolunk, hogy 800 ml elegytérfogatot tartsunk fenn, miközben az elegyet 74 °C gőzhőmérsékletre melegítjük. Ezután az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, a szilárd anyagot kiszűrjük belőle, etil-acetáttal mossuk, és vákuumban szárítjuk. Így 126,6 g tramadol N-oxidot nyerünk, a termék olvadáspontja 159,5–160 °C.

Elemzési eredmények a C₁₆H₂₅NO₃ képlet alapján:

30 Számított: C%=68,78, H%=9,27, N%=5,01;
Talált: C%=68,65, H%=9,22, N%=4,99.

Különböző arányú tramadol N-oxid/opioid-kombinációk készítésére egy olyan törzsoldatot alkalmazunk, amely a fenti kombináció legmagasabb koncentrációjának felel meg, a koncentrációt mg hatóanyag/10 ml desztillált víz egységben fejezzük ki. Például 160 mg tramadol N-oxid szabad bázist és 160 mg oxikodon opiátot szabad bázis formájában 10 ml desztillált vízben oldunk, így nyerjük a legmagasabb dózisú 1:1 arányú tramadol-N-oxid/oxikodon-kombinációt 10 ml vízben (160 mg:160 mg). A hatóanyag-kombináció törzsoldatot ezután olyan mértékben hígítjuk desztillált vízzel, hogy az alacsonyabb dózisú hatóanyag-kombinációt nyerjük. Például 5 ml fenti törzsoldatot azonos térfogatú desztillált vízzel meghígítva az alacsonyabb dózisú 1:1 arányú kombinációt nyerjük 10 ml vízben (azaz 80 mg:80 mg arányt). Minden arányt külön elkészítünk a fenti módon, és 10 ml/kg térfogatban egérnek injektáljuk be.

5. példa

O-Demetil-tramadol (-) és (+) enantiomerjeinek előállítása, és O-demetil-tramadolnak egy opioiddal adott kombinációja különböző dózisainak elkészítése

55 Először O-demetil-tramadolt készítünk az alábbi módon. 9,5 g kálium-hidridhez hűtés közben, a hőmérsékletet 50 °C alatt tartva 125 ml dietilén-glikolt adunk. Az oldathoz ezután hozzáadunk 25 ml dietilén-glikolban oldott 10 ml tiofenolt, majd 9,3 g (-)-tramadol szabad bázis 50 ml dietilén-glikolban készült oldatát. Ez-

után a reakcióelegyet lassan forrásig melegítjük, és visszafolyató hűtő alatt 45 percig forraljuk. Az elegyet ezután lehűtjük, és vízzel meghígítjuk. Az elegy pH-ját mintegy 3-ra állítjuk be, majd az elegyet etil-éterrel extraháljuk. Az elegy pH-ját 8-ra állítjuk be, és az elegyet metilén-kloriddal ötször extraháljuk. Az extraktumokat szárítjuk, és a metilén-kloridot lepároljuk az elegyről. Így 4,6 g cím szerinti vegyületet nyerünk. A kapott anyagot desztilláljuk (golyóshűtővel), majd tetrahidrofuránban oldjuk, és etanol/HCl eleggyel reagáltatjuk. Így 2,3 g hidrogén-klorid-sót nyerünk. A söt etanol és etil-éter elegyből átkristályosítjuk, majd szárítjuk. Így 1,80 g O-demetil-tramadol (-) enantiomer söt nyerünk. A termék olvadáspontja 242–243 °C. $[\alpha]_D^{25} = -32,9$ (c=1, EtOH).

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{23}NO_2 \cdot HCl$ képlet alapján: Számított: C%=63,04, H%=8,46, N%=4,90; Talált: C%=63,00, H%=8,51, N%=4,94.

A cím szerinti vegyület (+) enantiomerjének előállítására a reagáltatást a fenti módon végezzük, azzal az eltéréssel, hogy a (-)-tramadol szabad bázis helyett (+)-tramadol szabad bázist alkalmazunk. Így 2,8 g O-demetil-tramadol (+) enantiomert nyerünk, amelynek olvadáspontja 242–243 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +32,2$ (c=1, EtOH).

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{23}NO_2 \cdot HCl$ képlet alapján: Számított: C%=63,04, H%=8,46, N%=4,90; Talált: C%=63,14, H%=8,49, N%=4,86.

Az O-demetil-tramadol/opioid-kombinációk különböző arányainak elkészítésére olyan törzsoldatot alkalmazunk, amely a fenti kombináció legmagasabb dózisának felel meg, amelynek koncentrációját mg hatóanyag/10 ml desztillált víz egységben fejezzük ki. Például 160 mg O-demetil-tramadol szabad bázist és 80 mg hidrokodon szabad bázis opiátot 10 ml desztillált vízben oldva nyerjük a legmagasabb dózisu 2:1 arányú (160 mg:80 mg) O-demetil-tramadol/hidrokodon-kombinációt 10 ml vízben. A hatóanyag-kombináció törzsoldatot ezután desztillált vízzel olyan mértékben hígítjuk, hogy a hatóanyag-kombináció alacsonyabb dózisuait nyerjük 10 ml desztillált vízben. Például a fenti 2:1 arányú O-demetil-tramadol/hidrokodon-kombináció 5 ml-ét azonos térfogatú desztillált vízzel meghígítva egy alacsonyabb 2:1 arányú dózisu (azaz 80 mg:40 mg arányt) nyerünk 10 ml vízben. Minden arányt külön elkészítünk a fenti módon, és egérbe 10 ml/kg térfogatban injektáljuk be.

6. példa

Analgetikus aktivitás

A találmány szerinti készítmények analgetikus hatásának vizsgálatára 18–24 g testtömegű him CD1 egereket alkalmazunk. Az egerek egy részének az 1. példa szerint elkészített kombinációkat (I. táblázat), másik részének a 2. példa szerinti kombinációkat (II. táblázat) adtuk be orálisan. A beadott térfogat mindkét esetben 10 ml/kg.

Az analgetikus aktivitást a farokrándítási vizsgálat alkalmazásával határoztuk meg F. D'Amour és munkatársai [J. Pharmacol Exp. Ther. 72, 774 (1941)] eljárása

szerint. A vizsgálat abban áll, hogy az egér farkát fokozott hőhatásnak tesszük ki, és vizsgáljuk a választ, azaz a fark elrándítását (eltávolítását) a hatás forrásától. A válasz reakcióidejét (latencia) először a hatóanyag-kompozíció adagolása nélkül mérjük, majd megismételjük a találmány szerinti kompozíciók különböző arányainak beadását követően 15 perc múlva. Minden egeret csak egy gyógyszeradagolás előtti, illetve utáni vizsgálatnak tesszük ki.

- 10 A készítmények minden egyes rögzített arányánál megvizsgáljuk a szuperadditivitás lehetőségét, amely analízist R. J. Tallarida és munkatársai [Life Sci. 45, 947 (1989)] által leírt módon végzünk. Ez az eljárás magában foglalja az elegy azon összmenyiségének meghatározását, amely egy meghatározott hatásszint, például 50% (ED_{50mix}) eléréséhez szükséges, és annak a megfelelő összmenyiségnek a meghatározását, amely egyszerű additivitás esetén lenne szükséges (ED_{50add}). Ha az $ED_{50mix} < ED_{50add}$ összefüggés áll fenn egy adott rögzített arány esetén, a készítménynek ez az aránya szuperadditív hatású. Mind az ED_{50mix} , mind az ED_{50add} mennyiségek random változók, az ED_{50mix} -t az adott rögzített arányra vonatkozó dózis-hatás görbéből becsültük; az ED_{50add} -t az összetevő két hatóanyag ED_{50} értékéből kombináltuk. Az ED_{50mix} értéket az ED_{50add} értékhez t-teszttel hasonlítottuk. A tramadol-hidrogén-klorid önmagában vett ED_{50} értéke (a 95%-os konfidenciatartományban) 76,8 (59,2–99,7) mg/kg. A kodein-foszfat önmagában vett ED_{50} értéke (és a 95%-os konfidenciatartomány) 71,3 (52,0–97,7) mg/kg, míg az oxikodon ED_{50} értéke 4,2 (3,0–5,8) mg/kg.

- 35 A tramadol és a kodein vagy hidrokodon közötti kölcsönhatást a tramadol-hidrogén-klorid és kodein vagy oxikodon pontos dózisarányai mellett határoztuk meg. Több (jellemzően 4–6) kódolt dózisu alkalmaztunk minden kiválasztott, az analgetikus hatás szempontjából vizsgálandó kombinációra. A hatást 15 perccel a beadás után mérjük. A fenti módon az egyes vizsgált dózisuformák teljes randomizálása lehetséges.

- 40 A tramadol-hidrogén-klorid és kodein-foszfat vagy oxikodon-szulfat kölcsönhatását egér farokrándítási latenciájára az I., illetve a II. táblázatban, valamint az 1. és 2. ábrák Loewe izobologramjain mutatjuk be [az izobologramok készítésére és alapjaira vonatkozó szakirodalom: S. Loewe, Pharm. Rev. 9: 237 (1957)].

- 45 Az ábrán a két külön megadott hatóanyag ED_{50} értékeit összekötő átlós vonal a kompozíció komponenseinek különböző komponensarány esetén létrejövő egyszerű additív hatását mutatja. Az átlós vonallal szomszédos pontozott vonal a 95%-os konfidenciatartományt jelöli. A görbe alá eső ED_{50} értékek (a görbe és az origó közöttiek) szuperadditivitást jelölnek, azaz a hatás nem várt fokozódását. Az origóból kiinduló átlós szaggatott vonalak az 1. ábrán a tramadol-hidrogén-kloridnak a kodein-foszfatához, a 2. ábrán az oxikodon-szulfathoz viszonyított dózisuarányát mutatják, amelyet a kombinált dózisuokkal kezelt egereknek adunk be. A tramadolt és kodeint vagy oxikodont tartalmazó készítmények ED_{50} pontjain áthaladó vonalszakaszok az ED_{50} érték 95%-os konfidenciatartományát jelölik.

Az 1. ábrán bemutatott eredményekből megállapítható, hogy az 1:20 és 20:1 közötti tramadol:kodein arányú készítmények (amelyeket a görbe vonal jelöl) nem várt mértékűen fokozott aktivitással bírnak, mivel ED_{50mix} értékük alacsonyabb mint az ED_{50add} érték. A 2. ábrán bemutatott kísérleti eredmények hasonló módon azt mutatják, hogy a 200:1 és 1:1 közötti ará-

nyú tramadol:oxikodon hatóanyagokat tartalmazó készítmények ugyancsak nem várt módon fokozott aktivitással bírnak. Továbbá ha a találmány szerinti készítményekben hidrokodont alkalmazunk, az oxikodon alkalmazásával előállított készítményhez hasonló aktivitás várható, mivel a hidrokodon és oxikodon aktivitási profilja és kémiai szerkezete hasonló.

I. táblázat
Tramadol:kodein

Hatóanyag-kombináció	Dózis (mg/kg, p. o.)			ED ₅₀ 15 percnél (95% konf.tart.)	
	Tramadol	Kodein	Analgészia	Tramadol	Kodein
csak tramadol	20	0	0/10		
	40	0	1/10		
	80	0	4/10	76,8	–
	160	0	9/10	(59,2–99,7)	
	200	0	10/10		
20:1	20	1	0/10		
	40	2	3/10	52,8	2,6
	80	4	8/10	(41,5–67,2)	(2,1–3,4)
	160	8	10/10		
2:1	10	5	0/10		
	20	10	3/10	30,3	15,1
	40	20	8/10	(23,8–38,5)	11,9–19,3
	80	40	10/10		
1:1	2,5	2,5	0/10		
	5	5	1/10		
	10	10	4/10		
	20	20	7/10	15,4	15,4
	40	40	7/10	(10,7–22,2)	(10,7–22,2)
	80	80	10/10		
1:2	1	20	2/10		
	2	40	4/10	2,5	49,3
	4	80	6/10	(1,7–3,6)	(33,3–72,9)
	8	160	9/9		
csak kodein	0	10	0/10		
	0	20	1/10		
	0	40	1/10	–	71,3
	0	80	5/10	(52,0–97,7)	
	0	160	10/10		

II. táblázat
Tramadol/oxikodon

Hatóanyag-kombináció	Dózis (mg/kg, p. o.)			ED ₅₀ 15 percnél (95% konf.tart.)	
	Tramadol	Oxikodon	Analgészia	Tramadol	Oxikodon
csak tramadol	20	0	0/10		
	40	0	2/10		
	80	0	4/10	76,8	
	160	0	9/10	(59,2–99,7)	
	200	0	10/10		
200:1	20	0,1	1/10		
	40	0,2	3/10	72,3	0,4
	80	0,4	3/10	(49,5–105,6)	(0,2–0,5)
	160	0,8	10/10		
20:1	5	0,25	0/10		
	10	0,5	2/20	23,8	1,2
	15	0,75	3/20	(18,5–30,6)	(0,9–1,5)
	20	1	7/10		
	40	2	8/10		
	80	4	9/10		
2:1	0,625	0,3125	0/10		
	1,25	0,625	2/10		
	2,5	1,25	3/10		
	5	2,5	6/10	4,0	2,0
	10	5	8/10	(2,7–6,0)	(1,4–3,0)
	20	10	9/10		
	40	20	10/10		
1:1	1,25	1,25	0/10		
	2,5	2,5	2/10		
	5	5	7/10	4,2	4,2
	10	10	10/10	(3,1–5,8)	(3,1–5,8)
	20	20	9/10		
1:20	0,5	10	10/10		
	0,25	5	5/10	0,2	4,4
	0,125	2,5	2/10	(0,2–0,3)	(3,3–5,9)
csak oxikodon	0	0,5	0/10		
	0	1	2/20		
	0	2	3/10		4,2
	0	3	2/10		(3,0–5,8)
	0	6	5/10		
	0	10	9/10		
	0	20	10/10		
	0	30	10/10		

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás szinergetikus gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy tramadolszármazékot és opioidként kodeint, oxikodont és/vagy hidrokodont 200:1 és 1:20 közötti tömegarányban gyógyászati készítménnyé alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy opioidként kodeint alkalmazunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy tramadolszármazékként tramadol-hidrogén-kloridot alkalmazunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy racém tramadol-hidrogén-kloridot alkalmazunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy összetevőit 1:20 és 20:1 közötti tömegarányban alkalmazzuk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy összetevőit 1:2 és 2:1 közötti tömegarányban alkalmazzuk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy összetevőit 1:1 és 2:1 közötti tömegarányban alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy opioidként oxikodont alkalmazunk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy tramadolszármazékként tramadol-hidrogén-kloridot alkalmazunk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy racém tramadol-hidrogén-kloridot alkalmazunk.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy összetevőit mintegy 200:1 és mintegy 1:1 közötti tömegarányban alkalmazzuk.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy összetevőit mintegy 20:1 és mintegy 1:1 közötti tömegarányban alkalmazzuk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyagokat gyógyászati célra alkalmas hordozóanyaggal elegyítjük.

5 14. Szinergetikus gyógyászati készítmény, mely egy tramadolszármazékot és opioidként kodeint, oxikodont és/vagy hidrokodont tartalmaz 200:1 és 1:20 közötti tömegarányban.

15. A 14. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, mely opioidként kodeint tartalmaz.

10 16. A 15. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, mely tramadolszármazékként tramadol-hidrogén-kloridot tartalmaz.

17. A 16. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, mely racém tramadol-hidrogén-kloridot tartalmaz.

15 18. A 17. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, mely összetevőinek tömegaránya 1:20 és 20:1 közötti.

19. A 18. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, mely összetevőinek tömegaránya 1:2 és 2:1 közötti.

20 20. A 19. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, mely összetevőinek tömegaránya 1:1 és 2:1 közötti.

21. A 14. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, mely opioidként oxikodont tartalmaz.

25 22. A 21. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, mely tramadolszármazékként tramadol-hidrogén-kloridot tartalmaz.

23. A 22. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, mely racém tramadol-hidrogén-kloridot tartalmaz.

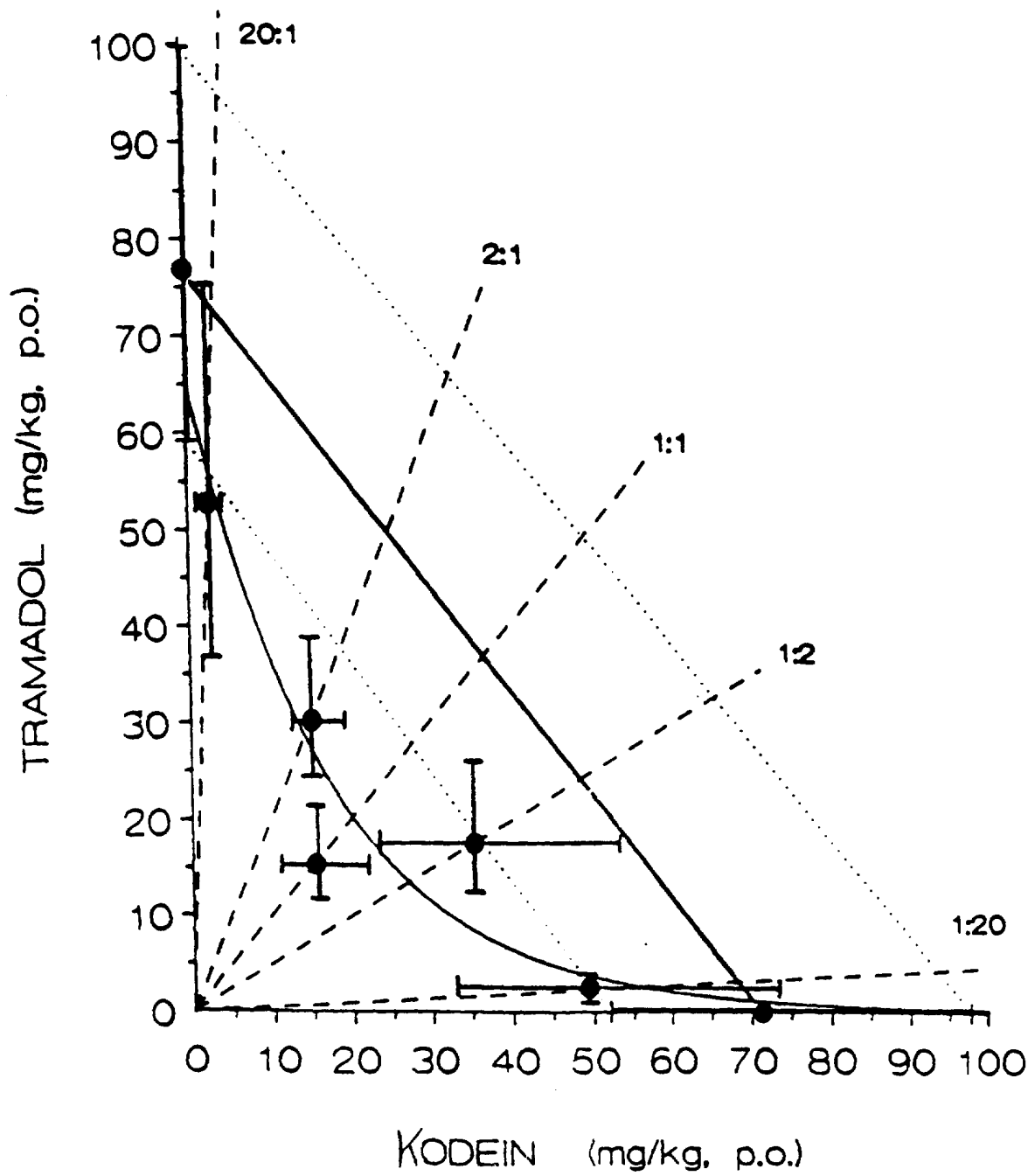
30 24. A 23. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, mely összetevőinek tömegaránya mintegy 200:1 és mintegy 1:1 közötti.

25. A 24. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, mely összetevőinek tömegaránya mintegy 20:1 és mintegy 1:1 közötti.

35 26. Az 14. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, mely gyógyászati célra alkalmas hordozóanyagot is tartalmaz.

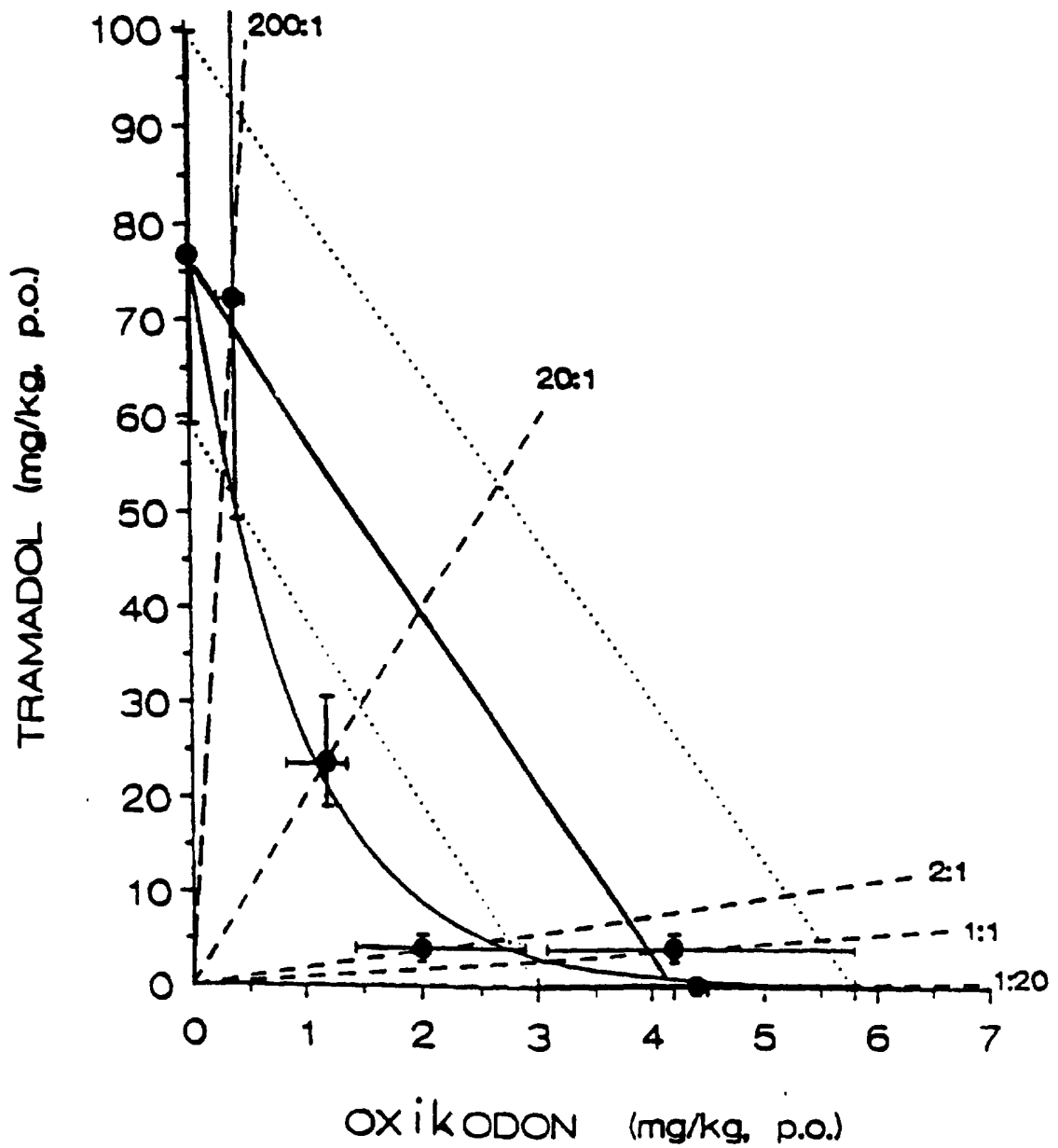
1. ábra

Tramadol:Kodein



2. ábra

Tramadol:Oxikodon



Kiadja a Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Törőcsik Zsuzsanna osztályvezető
Windor Bt., Budapest