

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷ (11) 공개번호 특2001-0041110
A61K 31/133 (43) 공개일자 2001년05월 15일

(21) 출원번호 10-2000-7009151
(22) 출원일자 2000년08월 19일
 번역문제출일자 2000년08월 19일
(86) 국제출원번호 PCT/DE 1999/00428 (87) 국제공개번호 W0 1999/42095
(86) 국제출원출원일자 1999년02월 17일 (87) 국제공개일자 1999년08월 26일
(81) 지정국 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄
EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 사이프러스
국내특허 : 오스트레일리아 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 키르기즈 대한민국 카자흐스탄 리투아니아 라트비아 마케도니아 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 터어키 우크라이나 우즈베키스탄 폴란드 루마니아 러시아 싱가포르 크로아티아 인도네시아 인도 유고슬라비아
(30) 우선권주장 19807535.9 1998년02월21일 독일(DE)
(71) 출원인 아스타 메디카 아크티엔게젤샤프트
(72) 발명자 독일 드레스덴 D-01277 안 데어 피카르디에 10 라베르마르크
독일데-35390기켄젤테르스벡7-9
몽베르거헬무트
(74) 대리인 독일데-35037마르부르크인데어반56 이병호

심사청구 : 없음

(54) 트라마돌을 함유하는 억제학적 배합물

요약

본 발명은 활성 성분으로서 트라마돌 또는 이의 거울상 이성체 중 하나 또는 억제학적으로 허용되는 염 중 하나 및 메토클로프라미드, 돔페리돈, 또는 위장관 운동 개선 및 진토 활성을 갖는 다른 물질들 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염 중 하나를 함유하는 억제학적 배합물의 용도에 관한 것이다. 상기 억제학적 배합물은 편두통 및 편두통 유형의 두통을 치료하고, 구역질 및/또는 구토(예를 들면, 화학 요법 동안) 및/또는 지연된 위장 공복(예를 들면, 수술 후 또는 당뇨병 위장 마비)를 수반하는 통증을 치료하는데 사용한다.

대표도

도1

색인어

트라마돌, 메토클로프라미드, 돔페리돈, 비스테로이드성 소염제, 파라세타몰, 편두통, 위장관 운동 개선, 진토제, 구역질, 구토, 지연된 위장 공복

명세서

본 발명은 활성 화합물로서 트라마돌 또는 이의 거울상 이성체 중 하나 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염 중 하나, 및 메토클로프라미드, 돔페리돈, 또는 다른 위장관 운동 개선(prokinetic) 및 진토 활성 물질 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염 중 하나를 함유하는 억제학적 배합물의 구역질 및/또는 구토(예를 들면, 화학요법 치료시) 및/또는 지연된 위장 공복(예를 들면, 수술후, 당뇨병 위장 마비에서)를 동반하는 통증 상태를 치료하기 위해서 뿐만 아니라 편두통 및 편두통성 두통의 치료를 위한 용도에 관한 것이다.

편두통은 4 내지 72시간 동안 지속되는 두통이 재발하는 질병이다. 편두통 발병은 주로 일측성이고, 처음엔 둔하지만 이후 중간 정도의 두통에서 심한 정도까지 진행한다. 편두통의 전형적인 수반되는 증상은 전구 단계로서 신경학적 초점결손을 수반하거나 수반하지 않는 빛과 소음에 대한 과민성, 안면 창백, 구역질 및 구토이다.

전조가 없는 (일상적인) 편두통은 전조가 있는 (전형적인) 편두통과는 상이하며, 각각의 경우에 편두통은 특징적인 성광 안정과 함께 시작된다. 복합 편두통은 수 일간의 시각 장애 또는 다른 신경학적 초점 증후가 망막성, 기저부성, 안근마비성, 실어증성 또는 편마비성 편두통의 공지된 구체적인 형태로 발생하는 경우에 나타난다.

편두통의 병인적 메카니즘에 대한 다양한 견해들이 존재한다. 초기의 혈행동태적 견해에 따르면, 초기 신경학적 결손은 국부적인 뇌내부 혈관 협착에 의해 유도되며 후속적인 진행성 두통은 시신경 및 삼차신경을 통해 통증을 전도하면서 뇌외부로의 혈관 팽창에 의해 유도된다는 것이며, 이러한 견해는 편두통의 진행을 단지 부적절하게 설명하는 것이다.

국부적인 뇌 혈류는 전조가 있는 편두통 발병에서 후두골쪽으로 감소하며, 개별적인 동맥의 공급 범위 과잉에 따른 피질의 혈액감소증의 이러한 느린 이행은 혈관 운동 신경 뿐만 아니라 소위 "확산성 저하"에 상응하는 전기생리학적 현상이 관여하고 있다는 믿음에 근거를 제공한다[Spierings ELH (1988); Recent advances in the understanding of migraine. Headache 28: 655-658].

다른 발견들은, 수반하는 두통이 뇌외부 혈관 팽창 뿐만 아니라 통증 역치의 중심 저하에 의해 야기되며, 소위 즉시 초기 유전자(immediate early gene, IEG)들이 유해한 자극 후 척수 및 뇌간의 세포들에서 활성화된다는 믿음에 근거를 제공한다[Zimmermann, M. (1995); Neurobiologie des Schmerzsystems [Neurobiology of the pain system]. Neuroforum 1/95: 34-45].

또 다른 이론(즉, 신경원성 염증 모델)은 편두통 발병 동안 혈류 변화 및 증가된 통증 민감성 모두를 설명하는 가능성을 제공한다. 따라서, 통증에 대한 증가된 민감성은 삼차 신경혈관계의 혈관주변 감각 섬유의 증가된 감각화에 의해 야기된다. 상기 증가된 감각화의 결과로서, 일반적으로는 통증성 감각을 유도할 수 없는 혈관 박동이 잠재적인 통증 자극원이 되어 박동성 동계 편두통 통증을 야기한다. 신경원성 염증은 수막성 혈관의 혈관주변 신경 섬유의 유해한 자극에 의해 유도된다. 대개는, 동시에 감각수용체이기도 한 신경 말단으로부터, 신경원성 염증을 유도할 수 있는 물질 P, 뉴로킨인 A 및 CGRP(칼시토닌-유전자 관련 펩타이드) 같은 신경펩타이드들이 분비된다. CGRP는 또한 편두통 발병 동안 머리의 정맥혈에서 증가된 정도까지 검출할 수 있다.

뉴로펩타이드의 분비 결과, 바람직하지 않은 순환이 작동하게 된다: 펩타이드 방출 - 혈관 팽창 및 모세혈관 투과율 증가 - 감각수용체의 증가된 자극 - 증가된 펩타이드 방출. 활성 화합물 수마트립탄 및 맥각 알칼로이드는 신경펩타이드의 방출을 억제하여 통증 유도성 사이클을 방해한다[Zimmermann, M.: Chronische Schmerzen und ihre Ursachen [Chronic pain and its causes], Deutsches Arzteblatt 93, Number 43, 1996: A-2749-2752].

다른 발견들은 주로 신경원성 시상하부 이상을 지지하며, 이는 편두통 발병 동안 뇌간의 연수봉선핵(Raphe's nuclei)으로부터 감소된 양으로 분비되는 상기 혈관작용성 세로토닌이 주요 역할을 수행한다는 것이다[Ferrari MD et al. (1989): Serotonin metabolism in migraine. Neurology 39: 1239-1242; Pramod R., et al. (1989): 5-HT₁-like receptor agonists and the pathophysiology of migraine, Trends in Pharmacological Sciences 10, 200-204].

수 많은 가설 및 복잡한 모델 개념에도 불구하고, 편두통의 병인성 메카니즘은 현재도 이해되지 않고 있다. 편두통은 유전적 기질, 외부(알콜 같은) 및 내부(호르몬 같은) 메카니즘과 함께 다인자성 병인을 갖는다. 정신적인 인자들이 발병을 유도할 수 있기는 하지만, 편두통은 심신 질환은 아니다.

개별적인 활성 화합물 또는 고정된 배합물 중 수 많은 활성 화합물을 함유하는 무수한 제제들이 편두통 치료용으로 공지되어 있다.

일반적으로, 메토클로프라미드 또는 돤펀리돈 같은 진토제 그 자체, 또는 아세틸살리실산, 파라세타몰, 이부프로펜 또는 나프록센 같은 오피오이드진통제와의 배합물이 편두통 발병의 치료용으로 추천되고 있다. 중간 정도 심한 내지 심한 편두통 발병의 경우, 에르고타민 또는 디하이드로에르고타민 또는 대안적으로 수마트립탄 같은 맥각 알칼로이드와 배합한 진토제가 선택할 수 있는 제제이다.

에르고타민 및 디하이드로에르고타민의 빈번한 부작용은 구역질, 헛구역질, 구토, 두통, 근육통 및 감각의 일반적인 증상들이며, 따라서, 지속되는 편두통 발병의 그릇된 가정하에서 상기 증상들은 상기 제제의 반복적인 투여를 초래할 수 있어 결과적으로 과다복용을 초래할 수 있다. 빈번한 사용의 결과로, 에르고타민 남용을 조장하는 지속적인 두통이 일어날 수 있다. 발생할 수 있는 심한 부작용은 순환계 질환, 관상동맥 심장 질환(CHD), 동맥 폐색 질환(AOD), 고혈압 및 협심증 증상이 있다. 임신 및 수유기 및 12세 미만의 어린이의 경우, 맥각 알칼로이드는 사용하지 않아야 한다.

수마트립탄 및 이의 유도체(알모트립탄, 일렉트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 졸미트립탄)는 매우 효과적인 편두통제이며, 이는 경구 투여시 개별적인 물질들인 에르고타민, 아세틸살리실산 또는 메토클로프라미드 보다 우수하다. 수마트립탄은 어린이, 임신 및 수유기, 65세 이상의 환자 및 관상동맥 심장 질환 환자에게는 사용하지 못한다. 발생할 수 있는 부작용은 압력 및 열에 대한 민감성, 일반적인 허약감, 가슴의 답답함, 고혈압, 관상동맥 심장 질환(CHD), 심근경색, 협심증이 있다.

편두통 동안, 위장 공복은 억제되거나 현저하게 저하되며 위장은 소장에 비해 상대적으로 작은 흡수 영역 및 현저하게 보다 작은 혈관화로 인해 약제 흡수 부위로서 두 번째로 중요하기 때문에, 편두통 발병 시 단지 부적합하거나 매우 지연된 진통제의 흡수가 일어난다. 따라서, 위장의 공복 시간은 통증제거제 작용의 개시의 신속도에 중요한 역할을 한다.

메토클로프라미드 및 돔페리돈 같은 위장관 운동 개선제(prokinetics)를 사용하여, 위장 공복 및 이에 따른 통증제거제 흡수를 가속화시킬 수 있다.

그러나, 메토클로프라미드 및 돔페리돈은 이의 위장관 운동 개선 작용 뿐만 아니라 편두통에서 수반되는 증상으로서 빈번하게 일어나는 구역질 및 구토 같은 증상에 대한 작용으로 인해 편두통 치료에 효능이 있다.

편두통에 대한 의약 치료는 대증적 특성(symptomatic nature)이 있으며, 이는 고통을 치료하는 것은 아니다. 비-오피오이드 진통제의 복합 제제 및 맥각 알칼로이드의 복합 제제는, 상대적으로 장기간의 사용, 특히 매일 사용시 두통을 야기하기 때문에 바람직하지 않다. 또한, 소위 진통성 신장장애 같은 간 및 신장의 손상은 진통제 배합물을 장기간 복용한 결과일 수 있다.

일반적으로, 오피오이드 진통제는 이의 남용 및 상용 잠재성으로 인해 편두통 치료에 적합하지 않다.

하기 배합물이 특히 편두통 치료용으로 특허 문헌에 공지되어 있다:

- 파라세타몰 및 메토클로프라미드[유럽 특허 제011 489호, 유럽 특허 제011 490호, 미국 특허 제5 437 874호, 유럽 특허 제695 546호, 유럽 특허 제774 253호]

- 아세틸살리실산 또는 이의 L-리신 아세틸살리실레이트 및 메토클로프라미드[유럽 특허 제606 031호]

- 진통제(아세틸살리실산 같은), 진토제(메토클로프라미드 같은) 및 안타시드[캐나다 특허 제20 20 018 호].

상기 특허 문헌에서 언급된 진통제 배합물은 일반적으로 편두통 발병의 치료에 적합하다. 이들은 중간 정도 내지 심한 편두통 치료용으로는 적합하지 않다. 심한 편두통의 경우에는, 일반적으로 진토제 또는 수마트립탄과 배합한 맥각 알칼로이드 치료가 필요하다.

맥각 알칼로이드 또는 수마트립탄 치료하에서는 수 많은 경우에, 협심증, 관상동맥 심장 질환(CHD), 고혈압 및 심근경색 같은 심한 심장혈관계 부작용이 발생할 수 있다는 단점이 있다.

따라서, 온건한 정도 내지 심한 편두통 발병에서 잘 작용하고 낮은 부작용을 갖는 신뢰할 만한 통증제거제에 대한 커다란 필요성이 여전히 존재한다.

따라서, 본 발명의 목적은 특히 중간 정도 내지 심한 편두통 발병의 치료용의 개선된 치료제를 제공하는 것이다.

즉, 본 발명은 특허청구의 범위에서 청구된 요지에 관한 것이다.

트라마돌 (1RS;2RS)-2[(디메틸아미노)메틸]-1-(3-메톡시페닐)사이클로헥사놀은 온건한 정도 내지 심한 통증의 경우에 효과적인 진통제이다.

트라마돌은 약한 활성 오피오이드 그룹에 속한다. 트라마돌은 진통제 작용과 관련하여 보다 낮은 내성 진행, 진정제-특유의 부작용의 현저한 부재, 및 매우 낮은 상용 잠재성에 의해 다른 오피오이드와 비교하여 구별된다.

트라마돌의 진통 작용은 오피오이드 및 비-오피오이드 부분 모두를 포함하며, 비-오피오이드 부분은 중추신경계(CNS)에서 세로토닌(5-HT)의 방출과 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제를 통해 작용한다.

비-오피오이드 활성 부분은 트라마돌의 진통 작용에 현저하게 기여한다.

노르아드레날린 재흡수는 (-)-거울상 이성체에 의해 주로 억제되며 시냅스 간극으로부터의 세로토닌 재흡수 억제 뿐만 아니라 세로토닌 방출은 (+)-거울상 이성체에 의해 결정적으로 야기된다. 상기 거울상 이성체 둘 모두는 사람에서 진통 작용에 기여한다.

트라마돌 치료하에서, 종종 발생할 수 있는 부작용은 구역질, 구토, 발한, 구강 건조, 현기증 및 어지럼증이 있다. 위장관 증상 또는 상이한 정신적 부작용이 드물게 관찰된다.

대표적인 예로서 메토클로프라미드 및 돔페리돈인 위장관 운동 개선 활성 화합물은 식도 괄약근 하부의 긴장을 증가시키고, 위장 공복 및 소장을 통한 이동을 촉진시킨다.

동시에, 상기 활성 화합물은 진토제로서 사용되며 이는 구역질, 헛구역질 및 구토를 억제하기 위한 것이다.

메토클로프라미드 및 돔페리돈은 위장 마비의 치료에 필요하며, 위장 마비는 수술후 및 특정 기초 질환(예를 들면, 그중에서 진성 당뇨병)에서 발생할 수 있다. 이들은 또한 기능성 소화불량의 경우에 필요하며, 상기 질병의 원인이 위장 운동 질환인 것으로 의심되기 때문이다.

또한, 이들은 편두통 및 위장 공복 질환을 수반하는 다른 통증 상태의 치료에도 필요하다.

놀랍게도, 본원에 이르러 위장관 운동 개선 활성 진토제와 배합한 트라마돌을 투여함으로써, 특히 중간 정도 내지 심한 편두통 발병의 치료를 위한 개선된 제제로 이용가능함을 확인하였다.

오피오이드는 일반적으로는 편두통 치료에 적합하지 않은데, 이는 오피오이드가 수 많은 부작용을 가지며 생리학 및 신체적 의존증을 야기할 수 있기 때문이다.

또한, 오피오이드는 종종 변비 작용을 갖는데, 이의 결과로 편두통의 원인이 되는 위장 기능부전이 증가하고 결과적으로 통증제거제의 흡수 및 작용 개시가 지연된다.

오피오이드 진통제 중 예외적인 것이 트라마돌이며, 이는 오피오이드의 사용시 전형적으로 나타나는 상

기 심한 부작용을 나타내지 않는다.

놀랍게도, 본원에 이르러, 본 발명에 따라 트라마돌 및 특히 메토클로프라미드를 배합함으로써 편두통 발병을 효과적으로 감소시키고 구역질 및 구토 증상의 발생을 예방할 수 있음을 확인하였다.

이는 무엇보다도 놀라운 것인데, 트라마돌 자체가 구역질 및 구토를 유도할 수 있으며 편두통의 상기 수반하는 증상을 증가시킬 수 있기 때문이다.

따라서, 트라마돌은 과거에는 편두통 치료용 단일 제제로서는 적합하지 않은 것으로 간주되었다.

메토클로프라미드와 배합함으로써, 또한 트라마돌을 유용하게 만드는 것이 가능하며, 이는 편두통 치료에 있어서, 중간 정도 내지 심한 통증에 매우 효과적이다.

위약 대조군 연구에서 확인된 바와 같이, 편두통에서 메토클로프라미드는 그 자체로서 진통제 효과가 있기 때문에, 트라마돌 및 메토클로프라미드의 동시 투여로 진통 효과 상승작용이 또한 발생하리라 예견된다.

또한, 트라마돌의 내성은 고정된 배합으로서 개선시킬 수 있고, 위장관에서 트라마돌의 흡수를 촉진시키며 편두통의 부수 증상인, 구역질 및 구토 발생을 예방할 수 있다. 물질 트라마돌 및 메토클로프라미드 또는 돔페리돈은 약력학적 및 약동학적 특성 면에서 고정된 약제학적 제제에서 배합 상대로서 또한 적합하다. 트라마돌의 진통제 작용의 지속 시간은 약 4 내지 7시간이며 최종 제거 반감기는 약 5 내지 6시간이다. 메타클로프라미드 및 돔페리돈의 위장관 운동 개선 작용의 지속 기간은 약 1 내지 2시간이며 진토 활성 지속 시간은 약 3 내지 5시간이다. 반감기는 4 내지 6시간이다.

본 발명의 추가의 양태에서, 상기 배합물은 부가적으로 비-스테로이드성 소염제(NSAID), 예를 들면, 아세틸살리실산, 이부프로펜, 나프록센 또는 대안적으로 파라세타몰을 함유할 수 있다.

결과적으로, 한가지 측면에서 상기 업적은 다양한 진통 작용 메카니즘(트라마돌의 중추 작용 및 비-스테로이드성 소염제의 말초 및 중추 진통 및 소염 작용)이 중간 정도 내지 심한 편두통 발병 치료용으로 사용될 수 있다는 것이며, 이는 치료 내성이 있는 편두통의 경우 중요할 수 있다. 다른 측면에서, 통증 과정에서 동일하거나 개선된 작용과 함께 트라마돌 및 부가적인 진통제 활성 배합 상대의 전체 투여량을 감소시킬 수 있으며 바람직하지 않은 효과(예를 들면, NSAID를 사용한 위장 증상)는 상기 배합물 상대의 적합한 조성에 의해 감소시키거나 피할 수 있다.

상기 지시된 배합물은 특히 중간 정도 내지 심한 편두통 또는 편두통성 두통의 치료에 적합하다.

또한, 상기 배합물은 다음의 치료에 적합하다:

- 구역질 및/또는 구토(예를 들면, 화학요법에 의해 야기되는 구토)를 수반하는 중간 정도 내지 심한 급성 및 만성 통증
- 동시에 나타나는 위장 공복 질환들(예를 들면, 그중에서도 수술 후 또는 당뇨병 위장 마비)을 갖는 중간 정도 내지 심한 급성 및 만성 통증 및
- 트라마돌 치료시 구역질 및 구토.

임상 시험을 사용하여, 편두통 치료를 위한 청구된 배합물의 활성은 실시예로서 트라마돌 및 메타클로프라미드의 배합물을 사용하여 보다 상세히 예시된다.

약한 진통제(예를 들면, 아세틸살리실산, 이부프로펜 또는 파라세타몰)를 사용해서는 더 이상 치료할 수 없는 중간 정도 내지 심한 편두통으로 고통받는 8명의 환자를 사용자 연구에 포함시킨다.

치료 개시 전에 편두통의 강도 및 부수적인 증상의 특성을 기록하고, 효능은 추가의 치료 과정 동안 환자에 의해 평가된다.

약물의 투여 전후의 통증 강도를 0분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간 및 12시간의 시점에서 100mm 길이의 VAS 척도로 측정한다. 편두통의 수반 증상의 특성 및 약물 투여 후 이의 변화를 단계적 진술 비율 척도(verbal rating scale)로 기록한다. 추가로, 환자에게 전체적인 방식으로 효능 및 적합성을 평가하도록 질문한다.

치료받은 8명의 환자 중 7명은 여성이고, 한명은 남성이다. 환자의 평균 연령은 44.7세(35 내지 63세)이다. 키 및 체중은 각각 평균적으로 169.3cm(159 내지 186cm) 및 70.4kg(55 내지 103kg)이다.

모든 환자들에 대해서 편두통을 진단하기 위해 IHS의 사용가능한 진단 기준으로 확인하고 4 내지 72시간 동안 지속되는 5번 이상의 편두통 발병으로 이미 고통받았음을 확인하였다. 상기 두통은 엄격히 반외측에 존재하며 두통의 강도는 신체 활동에 의해 증가된다.

두통 발병 동안, 모든 환자들은 구역질 및 소음에 대한 민감성으로부터 동시에 고통받았고, 환자 중 28%는 부가적으로 구토로 고통받았으며 43%는 빛에 대한 민감성으로 고통받았다. 평균적으로, 편두통은 15.3년(2 내지 38년) 동안 지속되었으며; 평균 발병 빈도는 한달에 4.1일(2 내지 8일/월)이었다.

연구 기간 동안, 트라마돌 및 메토클로프라미드의 고정되지 않은 배합물로 치료받은 환자들은 11회의 급성 편두통 발병으로 고통받았다.

모든 환자에게 동시에 트라마돌 100mg(각각 50mg짜리 트라마돌-HCl의 2개의 트라마돌 AWD 캡슐) 및 메토클로프라미드 용액 10mg(메토클로프라미드 템러 5mg 용액 30방울)을 1회 경구 투여하였다.

기록된 치료에 앞서, 환자들은 편두통 통증이 심한 내지 매우 심한 상태라고 진술했다. 평균적으로, 최초 통증은 VAS 척도에서 75±7mm(62 내지 83mm)이었다.

치료 동안, 각각 2회의 편두통 발병을 치료받은 두 명의 환자는 더 이상 어떠한 통증의 개선도도 경험하지 않았으며, 이들 환자는 비-반응자로서 선언하고 분석에서 배제시켰다.

7회의 편두통 발병을 치료받은 6명의 환자가 남아 있었다. 본 연구에서, 다른 통증 연구에서도 또한 통상적으로 사용되는 100mm 길이의 VAS 척도를 두통을 정량화하기 위해서 사용한다.

이때, 두통은 하기 분류를 사용하여 적합한 방식으로 평가한다:

- 0mm (두통없음, 등급 0)
- 1 내지 30mm (약간의 두통, 등급 1)
- 31 내지 60mm (중간 정도의 두통, 등급 2)
- 61 내지 100mm (심한 내지 매우 심한 두통, 등급 3).

대부분의 두통 연구에서, 성공 기준은 일반적으로 규정된 시간(대부분의 경우 2 내지 4시간 후)내에 등급 3 또는 2에서 1 또는 0으로 두통 강도의 개선을 경험한 환자의 백분율이다.

[표 1]

트라마돌/메토클로프라미드 반응자: mm VAS 단위의 두통 강도 및 최초 통증 사이의 차이점
(괄호안의 수치는 백분율 단위의 통증 강도의 변화이다)

환자	0h	0.5h		1h		2h		4h		6h		12h	
	mm	mm	%	mm	%	mm	%	mm	%	mm	%	mm	%
1	62	-2	(-3.2)	-14	(-22.6)	-24	(-38.7)	-27	(-43.6)	-28	(-45.2)	-62	(-100)
2	83	-19	(-22.9)	-42	(-50.6)	-60	(-72.3)	-61	(-73.5)	-45	(-54.2)	-43	(-51.8)
3	81	2	(2.5)	-9	(-11.1)	-21	(-25.9)	-37	(-45.7)	-81	(-100)	-81	(-100)
4	70	-37	(-52.9)	-37	(-52.9)	-38	(-54.3)	-30	(-42.9)	-30	(-42.9)	-29	(-41.4)
5	72	-6	(-8.3)	-32	(-44.4)	-67	(-93.1)	-70	(-97.2)	-72	(-100)	-72	(-100)
6	80	-70	(-87.5)	-65	(-81.3)	-59	(-73.8)	-45	(-56.3)	-80	(-100)	-80	(-100)
7	77	2	(2.6)	1	(1.3)	*	*	-77	(-100)	-77	(-100)	-77	(-100)
평균	75	-18.57		-28.29		-38.43		-49.57		-59		-63.43	
			(-24.25)		(-37.36)		(-51.15)		(-65.58)		(-77.46)		(-84.75)
표준 편차	7	26.66		22.58		24.81		19.88		23.86		20.19	
			(34.04)		(28.27)		(31.97)		(25.94)		(28.32)		(26.22)
* 수치 불명													

부가적으로, 편두통에 대한 약제의 성공 또는 효능 평가의 상기 언급된 결정 후, 표 2에서, 본 발명자들은 부가적으로 치료 성공을 등급 3 내지 2로부터 등급 1 내지 0(비-반응자 포함)으로의 두통의 중증도의 개선을 경험한 환자의 백분율로서 언급한다.

[표 2]

트라마돌 캡슐 100mg 및 메토클로프라미드 용액 10mg의 경구 투여 후 시간 함수로서 등급 3 또는 2로부터 등급 1 또는 0으로의 두통 강도 개선

시간	환자 수(n=8)	등급 3 내지 2로부터 등급 1 내지 0으로의 개선(환자의 %)
0.5 h	2	25
1 h	5	62
2 h	6	75
4 h	6	75
6 h	6	75
12 h	6	75

평균적으로, 반응자 그룹에서, 트라마돌 및 메토클로프라미드의 고정되지 않은 배합물 투여 후 최초 통증을 기초로 30분 내의 두통의 개선은 24.3%이고, 2시간 후에는 51.1%이다. 4 및 6시간 후, 통증 강도의 감소는 각각 평균적으로 65.6% 및 77.5%이다(표 1 참조).

치료받은 환자의 전체 그룹(비-반응자 포함)에서, 본 발명자들은 30분 후에는 25% 및 2시간 후에는 75%의 효능(온건하거나 심한 두통의 약한 두통 또는 두통이 없는 상태로의 개선)을 확인하였다(표 2 참조).

요약하면, 투여된 용량에서, 트라마돌 및 메토클로프라미드의 배합물이 온건하게 심한 내지 심한 급성 편두통 치료용으로 사용되는 현재 시판중인 편두통 약제에 대한 가능성 있는 대체물임을 또한 추론할 수 있다.

상기 배합물은 정제, 발포성 정제, 캡슐제, 입제, 산제, 서방성 정제, 서방성 캡슐제(단독 및 복합 단위 제제), 정맥내 및 근육내 주사용 앰플제의 형태로 및 주입액, 현탁액, 좌제의 형태로 또는 기타 적합한 약제학적 형태로 투여할 수 있다.

서방성 약제학적 형태는 최초 투여 함유량을 갖거나 갖지 않는 완전하거나 부분적인 서방성 형태로 활성 화합물을 함유할 수 있다.

활성 화합물은 함께 존재하거나, 부분적으로 또는 완전히 서로 분리된 제형으로서 존재하여, 개별 투여 또는 시간 단위로 단계화된 투여가 또한 가능할 수 있다.

상기 완전히 분리된 제형이 존재하는 경우, 이들은 서로 협력하며, 이들이 배합된 혼합물내에서 존재할 수 있는 동일한 양 및 상응하는 중량비로 투여 단위내에 각각의 활성 화합물을 함유한다.

상기 약제학적 조성물내에서, 활성 화합물은 또한 이의 약제학적으로 사용할 수 있는 염의 형태로 존재할 수 있다.

지시된 배합물이 함유된 경우 투여가능한 약제학적 조성물이 바람직하다.

상기 배합물을 함유하는 약제학적 제제를 제조하기 위해서, 활성 화합물은 생리학적으로 내성이 있는 부형제 및/또는 희석제 및/또는 보조제와 함께 바람직한 방식으로 지시된 양으로 제형화된다.

부형제 및 보조제의 예는 젤라틴, 자당 또는 락토오스 같은 천연 당, 레시틴, 펙틴, 전분(예를 들면, 옥수수 전분 또는 아밀로오스), 사이클로덱스트린 및 사이클로덱스트린 유도체, 맥스트란, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 아세테이트, 아라비아 고무, 알긴산, 킬로오스, 활석, 리코포움, 실리식산, 인산수소칼슘, 셀룰로오스, 메톡시프로필셀룰로오스 같은 셀룰로오스 유도체, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 탄소원자 수 12 내지 22개의 지방산, 에멀션화제, 오일 및 지방, 특히 또한 포화 지방산의 식물성 글리세롤 에스테르 및 폴리글리세롤 에스테르, 1가 또는 다가 알콜 및 폴리에틸렌 글리콜 같은 폴리글리콜, 탄소 원자 수 1 내지 20개의 [누락] 1가 지방족 알콜, 또는 글리콜, 글리세롤, 디에틸렌 글리콜, 1,2-프로판렌 글리콜, 소르비톨, 만니콜 같은 다가 알콜을 갖는 탄소 원자 수 2 내지 22개의 [누락] 지방족 포화 또는 불포화 지방산의 에스테르가 있다.

추가로 적합한 보조제는 또한 붕해를 야기하는 물질(소위 붕해제), 교차 결합된 폴리비닐피롤리돈, 카복시메틸전분 나트륨, 카복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미세결정성 셀룰로오스가 있다. 공지된 피복 물질을 또한 사용할 수 있다. 아크릴산 및/또는 메타크릴산 및/또는 이의 에스테르의 중합체 및 공중합체, 제인(zein), 에틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스 석시네이트, 셀락.

피복 물질로서 적합한 가소제는 시트르산 에스테르 및 타르타르산 에스테르, 글리세롤 및 글리세롤 에스테르, 다양한쇄 길이의 폴리에틸렌 글리콜이 있을 수 있다. 물 또는 생리학적으로 허용되는 유기 용매, 예를 들면, 알콜 및 지방 알콜이 용액 또는 현탁액의 제조에 적합하다.

액체 제형에 있어서, 솔베이트 칼륨, 메틸 4-하이드록시벤조에이트 또는 프로필 4-하이드록시벤조에이트 같은 보존제, 아스코르브산 같은 항산화제 및 페퍼민트 오일 같은 방향 강화제를 사용할 필요가 있을 수 있다.

제제의 제조에 있어서, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리솔베이트 80 같은 공지되고 통상적인 용해제, 또는 에멀션화제를 사용할 수 있다.

적합한 부형제 및 보조제의 추가적인 예는 문헌을 참조하라[Dr. H.P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" [Encyclopaedia of auxiliaries for pharmacy, cosmetics and related fields].

위장관 운동 개선 활성 진토제 및 트라마돌의 배합물을 함유하는 약제학적 제제에서, 그 비율은 1:4 내지 1:100이어야 한다. 개별적인 투여량으로써, 상기 약제학적 제제는 일반적으로 진토제 또는 이의 염

중 하나 5 내지 80mg 및 트라마돌 또는 이의 염 중 하나 50 내지 400mg을 함유한다. 상기 경우에, 1일 투여량은 바람직하게는 진토제 20 내지 80mg 및 트라마돌 200 내지 400mg을 함유해야 한다.

치료 지시에 따라서, 상기 언급된 1일 투여량은 전체 용량의 단일 투여의 형태 또는 1일 당 2 내지 4회의 부분 투여 형태로 사용할 수 있다. 일반적으로, 1일 당 2 내지 4회의 투여가 바람직하다.

하기 실시예는 본 발명을 보다 상세히 예시하고자 하는 것이며, 따라서 최종적인 리스트는 아니다.

실시예

실시예 1

메토클로프라미드 용액의 제조

정제수 802.4g을 적합한 용기내로 도입하고, 메토클로프라미드 하이드로클로라이드 일수화물 4.7g, 아스코르브산 0.1g, 솔비톨 170.1g, 솔베이트 칼륨 2.8g, 및 96%(v/v) 에탄올 18.9g, 메틸 4-하이드록시벤조에이트 0.7g 및 프로필 4-하이드록시벤조에이트 0.3g의 예비 용액을 교반과 함께 부가하고 상기 혼합물을 모든 구성분이 용해될 때까지 교반시킨다. 상기 용액을 적합한 필터로 여과시킨다.

성분	중량부 (%)
메토클로프라미드 하이드로클로라이드 일수화물	0.47
아스코르브산	0.01
솔비톨	17.01
솔베이트 칼륨	0.28
96%(v/v) 에탄올	1.89
메틸 4-하이드록시벤조에이트	0.07
프로필 4-하이드록시벤조에이트	0.03
정제수	80.24

용액의 충전:

상기 용액을 적합한 충전 장치내에서 적합한 적하병내로 충전시킨다.

실시예 2

트라마돌 용액의 제조

정제수 484.2g을 적합한 용기내로 도입하고, 트라마돌 하이드로클로라이드 100.0g, 솔베이트 칼륨 1.5g, 96%(v/v) 에탄올 161.8g, 1,2-프로필렌 글리콜 124.5g, 과립화시킨 당 200.0g, 폴리솔베이트 80 1.0g 및 페퍼민트 오일 1.0g을 교반과 함께 부가하고 상기 혼합물을 모든 구성분이 용해될 때까지 교반시킨다. 상기 용액을 적합한 필터로 여과시킨다.

성분	중량부 (%)
트라마돌 하이드로클로라이드	9.3
솔베이트 칼륨	0.1
96%(v/v) 에탄올	15.1
1,2-프로필렌 글리콜	11.6
과립화시킨 당	18.6
폴리솔베이트 80	0.1
페퍼민트 오일	0.1
정제수	45.1


용액의 충전

상기 용액을 적합한 충전 장치내에서 적합한 적하병내로 충전시킨다.

실시예 3

트라마돌-메토클로프라미드 서방성 펠렛

활성 화합물-함유 코어(core)의 제조

트라마돌 하이드로클로라이드-메토클로프라미드 일수화물-에어로실(Aerosil ) 200 혼합물 4824g을 약 96%(v/v) 에탄올-물 혼합물 중 에틸셀룰로오스 /셀락(6:4)의 15% 용액 약 2200g을 사용하여 코팅 접시내에서 적합한 크기(예를 들면, 0.5 내지 0.6mm의 직경을 갖는)의 중성 펠렛 1000g에 도포한다. 이후, 수득된 코어를 건조시키고 선별한다(0.8 내지 1.4mm).

막 도포

막을 약 96%(v/v) 에탄올-물 혼합물 중 에틸셀룰로오스/셀락(6:4)의 15% 용액 470g을 부가하여, 상기 방법으로 제조된 활성 화합물-항유 코어 6.15kg에 도포시킨다. 활석 700g을 방출제로서 분말 형태로 도입한다.

성분	중량부 (%)
트라마돌 하이드로클로라이드	57.8
메토클로프라미드 하이드로클로라이드 일수화물	11.6
중성 펠렛	14.4
에틸셀룰로오스	3.5
셀락	2.3
에어로실 200	0.3
활석	10.1
약 96%(v/v) 에탄올/물 혼합물	적당량

활성 화합물 방출

실시에 3에 따른 서방성 펠렛으로부터 트라마돌 하이드로클로라이드의 시험관내 방출은 장치 3에서 USP 23/NF에 따라서 측정한다. 방출 매질의 온도는 37°C이고, 샘플 튜브의 흔들림 속도는 분당 20회이며 시험 당 시험 용액의 양은 175ml이다.

상기 시험은 pH 1.5의 시험 용액을 사용하여 개시하고, 한 시간 후 각각의 경우에 pH 4.5의 시험 용액 튜브 중 175ml내로 샘플과 함께 회전자(rotor)를 바꿔 넣고, 2시간 후 pH 6.9의 시험 용액 내로, 4시간 후 pH 6.9의 새로운 시험 용액 내로, 6시간 후 pH 7.2의 시험 용액 내로 및 8시간 후 pH 7.5의 시험 용액 내로 넣는다. 상기 언급된 시간들에서 용액 매질에서 확인된 방출된 활성 화합물의 양은 분광 광도계로 측정한다. 하기 방출율이 트라마돌 하이드로클로라이드에 대해서 측정된다:

시간(h)	방출 비율 (중량%)
1	39
2	57
4	70
6	78
8	84
12	93

서방성 펠렛의 시험관내 방출 커브는 도 1에 나타낸다.

실시에 4

트라마돌-메토클로프라미드 캡슐제

캡슐제 충전 물질의 제조

트라마돌 하이드로클로라이드 323g, 메토클로프라미드 하이드로클로라이드 일수화물 6.5g, 인산수소칼슘 597g, Aerosil 200 0.5g 및 마그네슘 스테아레이트 1.0g을 선별하고 적합한 혼합기내에서 혼합한다.

성분	중량부 (%)
트라마돌 하이드로클로라이드	32.3
메토클로프라미드 하이드로클로라이드 일수화물	6.5
인산수소칼슘	59.7
Aerosil 200	0.5
마그네슘 스테아레이트	1.0

캡슐제의 제조

캡슐제 충전 물질을 적합한 캡슐제 충전 장치 상에서 155mg의 액면 충전량을 사용하여 적합한 크기의 경질 젤라틴 캡슐제내로 충전시킨다.

실시에 5

트라마돌 + 메토클로프라미드 가용성 정제

분말 혼합물의 제조:

트라마돌 하이드로클로라이드 251g, 메토클로프라미드 하이드로클로라이드 1H₂O 25g, Aerosil 200 4g, 아스파르탐(Aspartam) 50g, 크로스포비돈 100g, 미세결정성 셀룰로오스 700g, 락토오스 일수화물 819.5g, 향미제(예를 들면, 딸기) 37.5g, 나트륨 도데실 설페이트 10g 및 마그네슘 스테아레이트 3g을 선별하고 적합한 혼합기내에서 혼합한다.

성분	중량부 (%)
트라마돌 하이드로클로라이드	12.55
메토클로프라미드 하이드로클로라이드 일수화물	1.25
Aerosil 200	0.20
Aspartam	2.50
크로스포비돈	5.00
미세결정성 셀룰로오스	35.00
락토오스	40.98
향미제	1.88
나트륨 도데실 설페이트	0.50
마그네슘 스테아레이트	0.15

정제의 제조:

상기 분말 혼합물을 적합한 타정기를 사용하여 타정한다(액면 충전량 400mg).

(57) 청구의 범위

청구항 1

편두통 또는 편두통성 두통 치료용 약제 제조를 위한, 위장관 운동 개선 활성 진토제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 하나 이상 및 트라마돌, 이의 거울상 이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 배합물의 용도.

청구항 2

구역질 또는 구토 및/또는 지연된 위장 공복을 수반하는 통증 상태의 치료용 약제 제조를 위한, 위장관 운동 개선 활성 진토제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 하나 이상 및 트라마돌, 이의 거울상 이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 배합물의 용도.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 약제학적 배합물이 진토제로서 메토클로프라미드, 돤펀리돈 또는 5-HT₃ 길항제를 함유하는 용도.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 약제학적 배합물이 진토제 또는 이의 염 중 하나 5 내지 80mg 및 트라마돌 또는 이의 염 중 하나 50 내지 400mg을 함유하는 용도.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 약제학적 배합물이 바람직하게는 경구 투여되는 용도.

청구항 6

위장관 운동 개선 활성 진토제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 하나 이상 및 트라마돌, 이의 거울상 이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염, 및 비스테로이드성 소염제(NSAID) 또는 파라세타몰을 포함하는 약제학적 배합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 사용된 NSAID가 바람직하게는 아세틸살리실산, 이부프로펜 또는 나프록센인 약제학적 배합물.

청구항 8

편두통 또는 편두통성 두통 치료용 약제 제조를 위한 제6항에 따른 약제학적 배합물의 용도.

청구항 9

구역질 또는 구토 및/또는 지연된 위장 공복을 수반하는 통증 상태 치료용 약제 제조를 위한 제6항에 따

른 약제학적 배합물의 용도.

청구항 10

제6항에 따른 약제학적 배합물 및, 바람직한 경우, 약제학적으로 적합한 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 의약.

청구항 11

제6항에 따른 약제학적 배합물을 부형제 및/또는 보조제를 사용하여 가공 처리함을 특징으로 하는, 제10항에 따른 의약의 제조 방법.

도면

도면1

