



(12) PATENT

(19) NO

(11) 325884

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

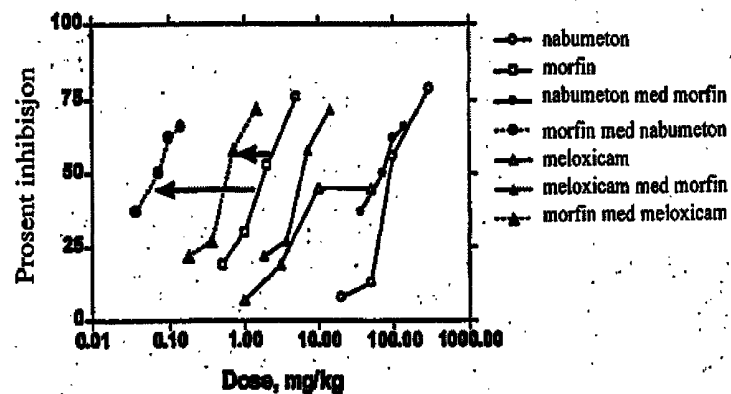
A61P 25/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20001359	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.09.17 PCT/US98/19516
(22)	Inng.dag	2000.03.15	(85)	Videreføringsdag	2000.03.15
(24)	Løpedag	1998.09.17	(30)	Prioritet	1997.09.17, US, 59195
(41)	Alm.tilgj	2000.05.16			
(45)	Meddelt	2008.08.11			
(73)	Innehaver	Euro-Celtique SA, 122, boulevard de la Pétrusse, 2330 LUXEMBOURG, LU			
(72)	Oppfinner	Richard S Sackler, 25 Windrose Way, CT06830 GREENWICH, US Paul Goldenheim, 4 Bald Hill Place, CT06897 WILTON, US Ronald Martin Burch, Wilton, CT, US			
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 6963 St Olavs Plass, 0130 OSLO			

(54)	Benevnelse	Enkel farmasøytisk doseringsform med COX-2-inhibitor og oksykodon eller morfin, og anvendelse av COX-2-inhibitor, oksykodon eller morfin, for fremstilling av den samme.
(56)	Anførte publikasjoner	J. P. Thompson et al., British Journal of Anaesthesia, vol. 84, no. 2, 2000, s. 151-154 C.W. Vaughan, British Journal of Pharmacology, vol. 123, 1998, s. 1479-1481 US 4569937
(57)	Sammendrag	

Det er beskrevet foeliggende oppfinnelse som angår anvendelse av en kombinasjon av et opioid analgetikum sammen med en COX-2 inhibitor.



Oppfinnelsen angår analgetiske farmasøytiske enkeltdoseringsformer som inneholder et opioid analgetikum og en syklooksigenase-2 (COX-2) inhibitor. Oppfinnelsen angår også anvendelse av en COX-2-inhibitor til fremstilling av en enkel farmasøytisk doseringsform og anvendelse av oksykodon eller morfin til fremstilling av en enkel farmasøytisk doseringsform

Det er et pågående behov for analgetiske legemidler til å tilveiebringe smertelindring med høy effektivitet mens muligheten for uønskede bivirkninger reduseres. Ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAID), inkludert forbindelser så som ibuprofen, ketoprofen og diklofenak har anti-inflammatoriske virkninger og er effektive på smerte assosiert med frigjøring av prostaglandiner og andre inflammasjonsmediatorer. F.eks. er diklofenak vurdert å være ekstremt kraftig og effektivt som et analgetisk og anti-inflammatorisk middel. Diklofenak er godkjent i USA for langtids symptomatisk behandling av revmatoid artritt, osteoartritt og ankyloserende spondylitt. Den er også betraktet å være nyttig for korttidsbehandling av akutte muskuloskjelettale skader, akutt smertefull skulder, postoperativ smerte og dysmenorre. NSAID så som diklofenak produserer imidlertid bivirkninger i omtrent 20 % av pasientene som krever avslutning av medikasjonen. Bivirkninger inkluderer f.eks. gastrointestinal blødning og unormal forhøyning av leverenzymmer.

Opioidene er grupper av legemidler, både naturlige og syntetiske som anvendes primært som sentralvirkende analgetikum og er opium- eller morfinlignende i sine egenskaper (Gilman et al., 1980, GOODMAN AND GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, kapittel 24:494-534, Pub. Pergamon Press; herved inkorporert ved referanse). Opioidene inkluderer morfin og morfinlignende homologer, som inkluderer f.eks. det semisyntetiske derivat kodein (metylmorfin) og hydrokodon (dihydrokodeinon) blant mange andre slike derivater. Morfin og beslektede opioider utviser agonistvirkning på sentralnervesystemet eller CNS (med referanse til hjernen og ryggmargen) μ (my)opioidreseptorer så vel som å vise affinitet for δ og κ opioidreseptorer, for å produsere et område av virkninger inkludert analgesia, søvnighet, forandringer i sinnstilstand og mental uklarhet. I tillegg til kraftige analgetiske virkninger kan de morfinrelaterte opioider også forårsake et antall uønskede virkninger, inkludert f.eks. respiratorisk depresjon, kvalme, oppkast, svimmelhet, mental uklarhet, dysfori, pruritus, konstipering, øket galletrakttrykk, urinretensjon og hypotensjon. Utvikling av toleranse til opioide legemidler og risikoen for kjemisk avhengighet og misbruk av disse legemidler er en annen uønsket virkning.

Morfin som har blitt betraktet som prototypen på opioid analgetikum er blitt tilgjengelig i mange doseformer inkludert orale doseformer for øyeblikkelig frigjøring og mer nylig formulert i 12 timers kontrollert frigjøringsformuleringer

(f.eks. MS Contin® tabletter, kommersielt tilgjengelig fra Purdue Fredrick Company). Andre opioide analgetika har blitt tilgjengelig som orale doseformer for øyeblikkelig frigjøring, så som hydromorfon (f.eks. Dilaudid®, kommersielt tilgjengelig fra Knoll Pharmaceuticals). Nylig var et annet kontrollert frigjørings-
 5 opioideanalgetikum, oksykodon blitt tilgjengelig (OxyContin®, kommersielt tilgjengelig fra Purdue Pharma). Det er selvfølgelig mange andre orale formuleringer av opioider for forsinket frigjøring og øyeblikkelig frigjøring som er kommersielt tilgjengelig på verdensbasis.

Kjente publikasjoner rapporterer at analgetisk styrke kan forbedres mens uønskede
 10 virkninger reduseres ved å kombinere et opioid med et NSAID eller et analgetikum så som acetylsalisylsyre eller acetaminofen, på en slik måte at det oppnås en synergistisk analgetisk effekt som tillater en reduksjon av den totale dosen av både NSAID og analgetikum. F.eks. beskriver US patent nr. 4 569 937, gitt til Baker et al. 11 februar 1986 en kombinasjon av oksykodon med ibuprofen i et forhold på
 15 oksykodon/ibuprofen fra 1:6 til ca. 1:400. US patent nr. 4 690 927, gitt til Voss et al. 1 september 1987, beskriver en kombinasjon av NSAID diklofenak og kodein i et vektforhold på diklofenak/kodein på ca. 1:1 til ca. 3:1. US patent nr. 5 190 947, gitt til Riess et al., 2. mars 1993, beskriver et diklofenak-kodeinsalt ([2-[2,6-diklor-fenyl]-amino]-fenyl]-eddiksyre). US patent nr. 4 844 907, gitt til Elger et al. 4. juli
 20 1989, beskriver en multifasetablett som kombinerer en narkotisk analgetikumfase og en NSAID-fase i separate lag. US patent nr. 4 587 252, gitt til Arnold et al., 6. mai 1986, beskriver en fremgangsmåte til å behandle smerte ved å bruke en kombinasjon av hydrokodon og ibuprofen.

Ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler (NSAID) utøver mesteparten av sin
 25 anti-inflammatorisk, analgetisk og antipyretisk virkning og inhiberer hormonindusert uterine konsentrasjoner og visse typer av kreftvekst gjennom inhibisjon av prostaglandin G/H syntase, også kjent som syklooksygenase.

Fettsyresyklooksygenase (COX) ble beskrevet som kilden til prostaglandiner, tromboksaner og et utvalg av andre arakidonsyrer - og høyere avmettede fettsyre-
 30 avledet biologisk aktive hydroksylerte metabolitter. Ved å begynne sent i 1960-årene, oppdaget B. Samuelsson, S. Bergström og kollegaer den biologiske aktivitet og utledet strukturene til produktene fra syklooksygenase. Sent i 1960-årene og tidlig i 1970-årene oppdaget J. Vane at aspirin og andre NSAID utøver sin viktigste biologiske aktivitet ved å inhibere syklooksygenase. COX er direkte
 35 ansvarlig for dannelse av PGG og PGH og disse tjener som mellomprodukter i syntesen av PGD, PGE, PGF, PGI og TXA. Sent i 1970-årene og tidlig i 1980-årene ble det erkjent at mange hormoner og andre biologisk aktive midler kunne regulere den cellulære aktiviteten til COX. Først ble det antatt at COX-induksjon var et enkelt resultat av oksidativ inaktivering av COX, som hender etter bare noen

få substratoverganger. Dette er vanlig blant enzymer som inkorporerer molekylært oksygen i sine substrater - oksygenet degraderer hurtig enzymet. Slike enzymer er noen ganger referert til som selvmordsenzymer. Som respons til den hurtige (innenfor sekunder) innaktivering av syklooksigenase blir meldingen transkribert og enzymet blir hurtig induert for å erstatte det som er tapt på grunn av katalyse. Det ble bemerket av flere grupper at syklooksigenase ble induert i mye større grad enn nødvendig for å erstatte det tapte enzym. Ved å bruke et oligonukleotid rettet på det klonede COX-1 enzym ble et andre bånd identifisert på Northern blots under lav stringens. Dette genet ble klonet og identifisert som et andre cox-enzym, kaldt COX-2, og ble funnet å være i stor grad fraværende fra mange celler under basale betingelser men hurtig induert av flere cytokiner og neurotransmittere. Ekspresjonen av dette enzymet ble funnet å være i stor grad ansvarlig for den tidligere observerte overskudds coxaktivitet i aktiverte celler. Genene for COX-1 og COX-2 er adskilte; hvor genet for COX-1 er 22 kb og meldingsstørrelsen 2,8 kb mens genet for COX-2 er 8,3 kb og meldingsstørrelsen er 4,1 kb. Mens COX-1 promoteren ikke inneholder gjenkjente transkripsjonsfaktorbindeseter, inneholder COX-2 promoteren seter for NF- κ B, AP-2, NF-IL-6 og glukokortekoider (H.R. Herschman, *Canc. Metas. Rev.* 13:256, 1994). Det er noen forskjeller i de aktive setene til enzymene. Aspirin inhiberer syklooksigenaseaktiviteten til COX-1 men lar dens peroksidaseaktivitet være intakt, mens aspirin konverterer COX-2 fra en syklooksigenase til en 15-lipoksygenase (E.A. Meade et al., *J. Biol. Chem.* 268:6610, 1993).

Det er blitt foreslått at COX-1 er ansvarlig, i mange celler for endogen basal frigjøring av prostaglandiner og er viktige i de fysiologiske funksjonene til prostaglandiner som inkluderer opprettholdelse av gastrointestinal integritet og renal blodgjennomstrømning. Inhibisjon av COX-1 forårsaker et antall bivirkninger inkludert inhibisjon av blodplateaggregering assosiert med koagulasjonsfeil, og gastrointestinaltoksisitet med mulighet til sår og blødninger. Det er ment at gastrointestinaltoksisiteten skyldes en reduksjon i biosyntesen av prostaglandiner som er cytoprotektive i mageslimhinnen.

En høy frekvens av bivirkninger har historisk blitt assosiert med kronisk bruk av klassiske syklooksigenaseinhibitorer, alle av disse er omtrent like kraftige for COX-1 eller COX-2, eller som er COX-1 selektive. Mens renal toksisitet skjer, hender dette vanligvis hos pasienter som allerede utviser nyresvikt (D. Kleinknecht, *Sem. Nephrol.* 15:228, 1995). Absolutt mest prevalente og dødelige toksisitet er gastrointestinal. Til og med med relativt ikke-toksiske legemidler så som piroxicam, erfarer opptil 4 % av pasientene store blødninger og sår dannelse (M. J. S. Langman et al., *Lancet* 343:1075, 1994). I USA er det estimert at omkring 2000 pasienter med reumatoid artritt og 20000 pasienter med osteoartritt dør hvert

år på grunn av gastrointestinale bivirkninger relatert til anvendelse av COX-inhibitorer. I Storbritannia kan ca. 30 % av de årlige 4000 dødsfall som er relatert til peptisk sår henføres til COX-inhibitorer (Scrip 2162, side 17). COX-inhibitorer forårsaker gastrointestinal og renal toksisitet på grunn av inhibisjon av syntese av homeostatiske prostaglandiner som er ansvarlig for henholdsvis epitelial slimproduksjon og renal blodgjennomstrømning.

Den andre form for syklooksigenase, COX-2 er hurtig og lett induserbar av et antall midler inkludert mitogener, endotoksiner, hormoner, cytokiner og vekstfaktorer.

Det er blitt foreslått at COX-2 er hovedsakelig ansvarlig for den patologiske virkning av prostaglandiner, som oppstår når hurtig induksjon av COX-2 skjer i respons til slike midler som informatoriske midler, hormoner, vekstfaktorer og cytokiner. En selektiv inhibitor av COX-2 ville derfor ha anti-inflammatorisk, antipyretisk og analgetiske egenskaper lik de til et konvensjonelt ikke-stereoidalt anti-inflammatorisk legemiddel (NSAID). I tillegg ville COX-2 inhibitor inhibere hormonindusert uterusinteraksjoner og ha potensielle anti-cancer virkninger. En COX-2 inhibitor ville ha fordeler over NSAID såsom en redusert evne til å indusere noen av de mekanismebaserte bivirkninger. Videre er det ment at COX-2 inhibitorer har et redusert potensial for gastrointestinal toksisitet, et redusert potensial for renale bivirkninger, en redusert virkning på blødningstid og en minsket evne til å induserer astmaangrep hos aspirinsensitive asmatiske personer.

Således kan forbindelser med høy spesifisitet for COX-2 og COX-1 være nyttig som alternativer til konvensjonelle NSAID. Dette er spesielt tilfellet når NSAID-anvendelse er kontraindisert, såsom hos pasienter med peptiske sår, gastritt, regional enteritt, ulcererende kolitt, divertikulitt eller med en tilbakevendende historie med gastrointensinale lesjoner; GI-blødning, koagulasjonslidelser inkludert anemi, hypoprotrominemi, hemofili eller andre blødningsproblemer; nyresykdom og pasienter som skal gjennomgå kirurgi eller ta antikoagulanter.

Thompson J.P., et al., British Journal of Anaesthesia, vol. 84, no. 2, 2000, s. 151-154 vedrører en studie av effekten av meloksikam i forhold til behovet for morfin for å lindre postoperative smerter etter abdominal hysterektomi. Det fremkommer at meloksikam er et NSAID som virker spesielt på COX-2-systemet og at stoffet i noen forsøk har vist seg å ha lavere bivirkninger enn uspesifikke NSAID. Pasienter som mottok meloksikam før operasjon opplevde en signifikant reduksjon i postoperative smerter uten at morfinforbruket ble redusert i de første 24 timene etter operasjonen.

I C.W. Vaughan, British Journal of Pharmacology, vol. 123, 1998, s. 1479-1481 fremkommer det at mikroinjeksjoner av COX-inhibitorer i rotte-PAG gir

smertelindring. Disse NSAID potensierer videre den analgesiske virkningen av opioidagonister.

5 US 4569937 tilkjenngjør farmasøytiske sammensetninger bestående av NSAID'et ibuprofen og narkotiske analgetika. Disse kombinasjonene har blitt funnet å ha en synergistisk, analgesisk virkning, noe som gjør det mulig å benytte lavere doser av de enkelte komponentene.

10 Så snart det blir klart at COX-1 men ikke COX-2 er ansvarlig for gastrointestinal epitelial prostaglandinproduksjon og en viktig bidrager til renal prostaglandin-syntese ble søkning etter selektive COX-2 inhibitorer meget aktiv. Dette førte meget hurtig til den anerkjennelse at flere COX-inhibitorer, inkludert nimesulid og Dup-697, som var kjent for å forårsake lite eller ingen gastrointestinal irritasjon, er COX-2-selektiv.

15 US patent nr. 5 409 944 (Black, et al.) beskriver visse nye alkan-sulfonamido-indanon-derivater nyttige til behandling av smerte, feber, inflammasjon, artritt, cancer og andre sykdomstilstander. Også diskutert deri er sammensetninger for behandling av syklooksigenase-2-medierte sykdommer som omfatter de deri beskrevne nye alkan-sulfonamidoindanonderivater sammen med en smerteletter inkludert acetaminofen eller fenacetin; en forsterker inkludert koffein; en H₂-antagonist, aluminium eller magnesiumhydroksid, et fortynningsmiddel inkludert 20 fenylefrin, fenylpropanolamin, pseudofedrin, oksymetazolin, epinefrin, nafazolin, xylonetazolin, propylheksedrin, levo-desoksyfedrin; et anti-hostemiddel inkludert kodein, hydrokodon, karamifen, karbetapentan eller dekstrometorfan; et diuretikum og/eller et sederende eller ikke-sederende antihistamin. Mens Black et al. nevner anvendelse av en anti-hostedose på to opioidanalgetika (kodein og hydrokodon) 25 beskriver de ikke eller foreslår anvendelse av COX-2 inhibitorer med analgetiske effektive mengder av ethvert opioidanalgetikum.

Det er en hensikt med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en enkel farmasøytisk doseringsform som tillater reduserte plasmakonsentrasjoner av et opioidanalgetikum, mens det fremdeles tilveiebringer effektiv smertehåndtering.

30 Det er en ytterligere hensikt med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en enkel farmasøytisk doseringsform for effektivt å behandle pasienter med smerte med et opioidanalgetikum som blir forlenget på effektiv smertehåndtering, men på samme tid tilveiebringer evnen til å redusere bivirkninger, avhengighet og toleranse som pasienten kan oppleve når de blir utsatt for forlenget behandling med et opioid.

35 Det er enda en ytterligere side å tilveiebringe en enkel farmasøytisk doseringsform for effektiv behandling av smerte hos pasienter ved å forhøye den analgetiske virkning av en COX-2 inhibitor.

Oppfinnelsen bygger på den overraskende synergi oppnådd ved hjelp av administrering av et opioid analgetikum sammen med en COX-2 inhibitor.

5 Den foreliggende oppfinnelse er relatert delvis til analgetiske farmasøytiske doseringsformer som omfatter en COX-2 inhibitor sammen med et opioid analgetikum. Det opioide analgetikum og COX-2 inhibitor kan administreres oralt, via implantasjon, parenteralt, sublingvalt, rektalt, topisk, via inhalasjon etc. I andre utforminger av oppfinnelsen kan COX-2 inhibitoren administreres separat av det opioide analgetikum, som fremsatt i nærmere detalj nedenfor.

10 Oppfinnelsen tillater anvendelse av lavere doser av opioidanalgetikumet eller COX-2 inhibitoren (referert til som "tilsynelatende enveis synergi"), eller lavere doser av begge legemidler (referert til som "toveis synergi") enn de som normalt ville være nødvendig når hvert legemiddel blir brukt alene. Ved å bruke lavere mengder av én eller begge legemidler blir bivirkningene assosiert med effektiv smertehåndtering hos mennesker signifikant redusert.

15 I visse foretrukne utforminger er oppfinnelsen delvis rettet på synergistiske kombinasjoner av en COX-2 inhibitor i en mengde tilstrekkelig til å gi en terapeutisk virkning sammen med et opioid analgetikum, slik at en analgetisk virkning blir oppnådd som er minst ca. 5 (og fortrinnsvis minst ca. 10) ganger større enn den oppnådd med dosen til det opioidet analgetikum alene, med
20 unntagelse for kombinasjoner av COX-2 inhibitor med anti-hostedoser av hydrokodon eller kodein. I visse utforminger tilveiebringer den synergistiske kombinasjonen en analgetisk virkning som er opptil ca. 30-40 ganger større enn den oppnådd med dosen av opioid analgetikum alene. I slike utforminger viser de synergistiske kombinasjoner det som er referert til heri som en "tilsynelatende
25 enveis synergi", som betyr at dosen til COX-2 inhibitor synergistisk forsterker virkningen av det opioide analgetikum, mens dosen av opioid analgetikum ikke synes å forsterke signifikant virkningen av COX-2 inhibitoren. I visse utforminger blir kombinasjonen administrert i enkeltdoseform. I andre utforminger blir kombinasjonen administrert separat, fortrinnsvis samtidig. I visse foretrukne
30 utforminger er synergismen utvist mellom COX-2 inhibitoren og det opioide analgetikum slik at dosen av opioid analgetikum ville være underterapeutisk hvis den ble administrert uten dosen til COX-2 inhibitoren. I andre foretrukne utforminger angår den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk doseringsform som omfatter en analgetisk effektiv mengde av et opioid analgetikum sammen med
35 en mengde av COX-2 inhibitor som er effektiv til å forhøye den analgetiske virkning av det opioide analgetikum.

Skjønt visse utforminger av oppfinnelsen er direkte rettet på synergistiske kombinasjoner av en COX-2 inhibitor sammen med et opioid analgetikum, hvor det

inhibitoraktivitet med minst ni ganger større spesifisitet for COX-2 over COX-1, in vivo (som bestemt av ED50-målinger) og/eller in vitro (som bestemt av IC50-målinger).

5 Oppfinnelsen angår videre anvendelse av oksykodon eller morfin og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav, til fremstilling av en enkel farmasøytisk doseringsform for behandling av smerte som omfatter en analgetisk kombinasjon som omfatter minst én COX-2-inhibitor og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og oksykodon eller morfin og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvorved COX-2-inhibitoren har COX-2-inhibitoraktivitet med minst ni
10 ganger større spesifisitet for COX-2 over COX-1, in vivo (som bestemt med ED50-målinger) og/eller in vitro (som bestemt med IC50-målinger).

I en ytterligere utforming av den foreliggende oppfinnelse omfatter oppfinnelsen en oral enkel farmasøytisk doseringsform som omfatter en analgetisk effektiv mengde av et opioid analgetikum sammen med en mengde av en COX-2 inhibitor eller
15 farmasøytisk akseptabelt salt derav som forsterker virkningen av det opioide analgetikum.

Eventuelt inkluderer den orale enkle farmasøytiske doseringsformen en forsinket frigjøringsbærer som forårsaker den forsinkede frigjøring av det opioide analgetikum, eller både det opioide analgetikum og COX-2 inhibitoren når
20 doseformen bringes i kontakt med gastrointestinal væske. Den forsinkede frigjøringsdoseformen kan omfatte et flertall av substrater som inkluderer legemidlene. Substratene kan omfatte matrikskuler eller kan omfatte inerte farmasøytisk akseptable kuler som er belagt med legemidler. De belagte kuler blir deretter fortrinnsvis overdekket med et forsinket frigjøringsbelegg som omfatter
25 den forsinkede frigjøringsbærer. Matrikskulen kan inneholde den forsinkede frigjøringsbærer i matriks i seg selv; eller matriks kan omfatte en normal frigjøringsmatriks som inneholder legemidlene, hvor matriks har et belegg påført som omfatter den forsinkede frigjøringsbærer. Enda andre utforminger omfatter
30 orale enkle farmasøytiske doseringsformer i en tablettkjerne som inneholder legemidlet innenfor en normal frigjøringsmatriks, hvor tablettkjernen er belagt med et forsinket frigjøringsbelegg som omfatter en forsinket frigjøringsbærer. I enda ytterligere utforminger, inneholder tablettkjernen legemidlet i en forsinket frigjøringsmatriks som omfatter den forsinkede frigjøringsbærer. I enda ytterligere utforminger inneholder tablettkjernen det opioide analgetikum i en forsinket frigjøringsmatriks og COX-2 inhibitoren belagt i tablettkjernen som et øyeblikkelig frigjøringslag.
35

I mange foretrukne utforminger av oppfinnelsen blir de enkle farmasøytiske doseringsformene som inneholder COX-2 inhibitorene og opioide legemidler hensatt heri administrert oralt. Slike orale doseformer kan inneholde én eller begge

legemidlene i øyeblikkelig eller forsinket frigjøringsform. For å lette administreringen er det foretrukket at den orale doseformen inneholder begge legemidler. De orale doseformene kan være i form av tabletter, trokéer, sugetabletter, vandige eller oljeaktige suspensjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjoner, multipartikulære formuleringer, sirupper, eliksirer og lignende.

De enkle farmasøytiske doseringsformene som inneholder COX-2 og/eller de opioide legemidler fremsatt heri kan alternativt være i form av mikropartikler (f.eks. mikrokapsler, mikrosfærer og lignende), som kan injiseres eller implanteres i en menneskelig pasient, eller andre implanterbare doseformer kjent for de med kunnskap på området av farmasøytiske formuleringer. For å lette administreringen er det foretrukket at slike doseformer inneholder begge legemidler.

Ytterligere farmasøytiske doseringsformer vurdert i oppfinnelsen inkluderer videre transdermale doseformer, suppositorier, inhalasjonspulvere eller sprayer og munnhuletabletter.

Kombinasjonen av COX-2 inhibitor og opioid analgetikum kan videre administreres ved forskjellige administrasjonsruter.

Det skal forstås at for hensikten til den foreliggende oppfinnelse har følgende betegnelser følgende betydning:

Betegnelsen "effektiv analgesi" er definert for hensiktene i den foreliggende oppfinnelse som en tilfredsstillende reduksjon av eller eliminering av smerte, sammen med produksjon av et tolererbart nivå av bivirkninger, som bestemt av den humane pasient. Betegnelsen "effektiv smertebehandling" betyr for hensikter i henhold til foreliggende oppfinnelse den objektive evaluering av en menneskelig pasients respons (opplevd smerte mot bivirkninger) til analgetisk behandling av en lege såvel som subjektiv evaluering av terapeutisk behandling av pasienten som gjennomgår slik behandling. Personen med kunnskap på området vil forstå at effektiv analgesi vil variere i henhold til mange faktorer, inkludert individuelle pasientvariasjoner.

Betegnelsen "opioid analgetikum" er definert for hensikter i henhold til foreliggende oppfinnelse som legemidlet i sin basiske form, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller kompleks derav.

Betegnelsen "COX-2 inhibitor" er definert for hensikter i henhold til den foreliggende oppfinnelse som legemidlet i sin basiske form, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller kompleks derav.

Betegnelsen “forsinket frigjøring” er definert for hensikten i henhold til foreliggende oppfinnelse som frigjøring av legemidlet (opioid analgetikum) fra den transdermale formulering med en slik hastighet at blod (f.eks. plasma) konsentrasjoner (nivåer) blir opprettholdt innenfor det terapeutiske området (over 5 den minimums effektive analgetiske konsentrasjon eller “MEAC”) men under toksiske nivåer over en periode på 12 timer eller lenger.

Betegnelsen “konstant tilstand” betyr at blodplasmakonsentrasjonskurven for et gitt legemiddel er hovedsakelig gjentatt fra dose til dose.

Betegnelsen “minimum effektiv analgetisk konsentrasjon” er definert for hensikten 10 i henhold til oppfinnelsen som det minimale effektive terapeutiske blodplasmanivå av legemidlet på hvilket minst noe smertelettelse blir oppnådd hos en gitt pasient. Det skal forstås godt av de med kunnskap på det medisinske området at smertemåling er meget subjektive og store individuelle variasjoner kan oppstå blant pasientene.

15 COX-2 inhibitorer som er nyttige i foreliggende oppfinnelse vil ha lignende anti-inflammatoriske, antipyretiske og analgetiske egenskaper sammenlignet med konvensjonelle ikke-steroidale anti-inflammatoriske legemidler og vil i tillegg inhibere hormonindusert uteruskontraksjoner og har potensielle anti-kreft- 20 virkninger, men vil ha en nedsatt evne til å indusere noen av de mekanismebaserte bivirkninger. Særlig skulle slike COX-2 inhibitorer ha et redusert potensial for gastrointestinal toksisitet, et redusert potensial for nyrebivirkninger, en redusert virkning på blødningstider og en forminsket evne til å indusere astmaangrep hos aspirinsensitive astmapersoner. COX-2 inhibitorer er blitt rapportert på området og 25 mange kjemiske strukturer er kjent for å produsere inhibisjon av syklo-oksigenase-2. For hensikter i henhold til foreliggende oppfinnelse er betegnelsen “COX-2 inhibitor” definert som alle forbindelser som ville ha COX-2 inhibitorisk aktivitet og som fortrinnsvis har minst ni ganger større spesifisitet for COX-2 over COX-1, enten in vitro (som bestemt f.eks. ved IC50-målinger) eller in vivo (som bestemt f.eks. ved ED50-målinger). Slike COX-2 inhibitorer vil være nyttig i 30 forbindelse med foreliggende oppfinnelse og er vurdert å være omfattet av de vedlagte krav. Fortrinnsvis demonstrerer COX-2 inhibitorer brukt i foreliggende oppfinnelse en in vitro IC50 og/eller in vivo ED50 forhold for COX-1 til COX-2 på ca. 20 ganger eller større, mer fortrinnsvis 100 ganger eller større, eller mest fortrinnsvis i visse utforminger 1000 ganger eller større.

35 Visse foretrukne COX-2 inhibitorer inkluderer celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulid (CGP-28238), meloksikam, 6-metoksy-2-naftyleddiksyre (6-MNA), Vioxx (MK-966), nabumeton (prolegemiddel for 6-MNA), nimesulid, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; eller kombinasjoner derav.

Det er et antall COX-2 inhibitorer under utvikling i midten av 1998- Disse inkluderer meloksikam (kommersielt tilgjengelig i Storbritannia fra 1996 fra Boehringer-Ingelheim); nimesulid (lansert i 1985 i Europa fra Hesinn); nabumeton (6-MNA som aktiv metabolitt) (kommersielt tilgjengelig som RelafinTM i USA); celecoxib (SC-58635) (NDA innsending av Searle vurdert i september 1998); Vioxx (MK-966, L745337) (NDA innsendt av Merck estimert i november 1998); D-1367 (Chiroscience; i fase I i Storbritannia); T-614 (Toyama; i fase II i Japan og fase I i Storbritannia); og SC-57666 (Monsanto; i fase I i USA).

I forsøk diskutert på det årlige møtet i the American College of Rheumatology, i 1996 ble celecoxib demonstrert å være effektivt i pasienter og fri for gastro-intestinale bivirkninger hos normale frivillige (Scrip 2175, 25. oktober 1996, side 15). I undersøkelse på normale frivillige mottok 128 personer celecoxib, 100 mg eller 200 mg to ganger pr. dag, eller anproksen, eller placebo i 1 uke. I celecoxib-gruppene og hos personene som mottok placebo var det ingen gastrointestinale tegn eller symptomer, mens i naproksengruppen erfarte 20 % av personene gastro-intestinale tegn og symptomer. Videre hos normale frivillige forårsaket celecoxib ingen forandringer i platefunksjon. I en undersøkelse på pasienter, mottok 293 pasienter med osteoartritt celecoxib, 40 mg, 100 mg eller 200 mg, eller placebo, to ganger pr. dag i to uker. Celecoxib reduserte symptomene signifikant og sekvensen av utfall fra undersøkelsen i gruppene som mottok høyere dose celecoxib var lavere enn for placebo. Pasienter med reumatoid artritt mottok celecoxib, 100 mg, 200 mg eller 400 mg eller placebo to ganger pr. dag i fire uker. Som hos pasientene med osteoartritt ble symptomskårene forbedret hos pasientene som mottok celecoxib sammenlignet med placebo, og utfallsfrekvensen var lavere hos pasienter som tok celecoxib.

COX-2 inhibitor er blitt rapportert på området og mange kjemiske strukturer er kjent for å produsere inhibisjon av syklooksigenase-2.

COX-2 inhibitor er beskrevet i US patenter nr. 5 616 601; 5 604 260; 5 593 994; 5 550 142; 5 526 752; 5 521 213; 5 639 780; 5 604 253; 5 552 422; 5 510 368; 5 436 265; 5 409 944; og 5 130 311, hvorav alle er inkorporert som referanse. Mange COX-2 inhibitorer kan beskrives kjemisk som arylsulfonamider. Faktisk er både celecoxib og Vioxx, som er betraktet som "superselektive", arylsulfonamider og mer spesifikt benzensulfonamider. Disse forbindelser vil være nyttig i fremgangsmåter og sammensetninger i henhold til foreliggende oppfinnelse. En med kunnskap på området vil imidlertid vite at mange ytterligere COX-2 inhibitorer er blitt identifisert på området og ville være nyttige i sammenheng med fremgangsmåtene og sammensetningene i henhold til foreliggende oppfinnelse.

Anvendelse av struktur-aktivitetsslektskap til å evaluere COX-inhibitorer er problematisk fordi disse COX-inhibitorene er selvmordsenzymmer. Således når de analyseres i et in vitro assay, vil IC50-verdien forandres over tid. Av denne grunn er publiserte IC50 for vanlige COX-inhibitorer blitt rapportert som verdier som varierer med mer enn to størrelsesordener fra laboratorium til laboratorium. Dette gjør det vanskelig å sammenligne verdien for COX-1 inhibisjon oppnådd fra ett laboratorium til verdien for COX-2 inhibisjonen oppnådd fra et annet laboratorium (se f.eks. D.E. Griswold og J.L. Adams, Med. Res. Rev. 16:181-206). Således er det foretrukket at når man undersøker COX-inhibitorer for å sammenligne deres relative kraft, kan sammenligninger bare foretas ved å bruke resultater fra samme assay, utført på samme tid. Når det brukes tidligere genererte data er det fordelaktig å ha data bare fra listen av flere forbindelser som har blitt dannet av én gruppe slik at de relative styrker kan bestemmes. Tabell 1 nedenfor tilveiebringer representative data for representative NSAID og visse COX-2 inhibitorforbindelser. Dataene er blitt innsamlet fra et antall forskjellige kilder, og ble valgt fra tilgjengelig laboratorium ved å bruke referanser som rapporterer flere forbindelser i samme publikasjon, og som inneholder data som er relativt kompatible til data oppnådd fra visse andre laboratorier (dvs. innenfor et rimelig variasjonsområde, med den forståelse at resultatene fra forskjellige laboratorier kan variere opptil tre størrelsesordener for midler som virker som selvmordsenzymmer). Man skal også huske på at flesteparten av verdiene rapportert i tabell 1 er fra in vitro assayer (unntagen når styrken er rapportert som mg/kg). Litteraturen konfirmerer at forholdene COX-1/COX-2 ikke er generelt holdt in vivo, men dette er ikke alltid sant. F.eks. er indometazin alltid COX-1 selektiv in vitro og in vivo, men naproksen, som er COX-1-selektiv in vitro blir ofte (men ikke alltid) COX-2-selektiv in vivo. Dette skyldes delvis de svært gunstige in vitro assaybetingelsene anvendt. De første tostrukturelle seriene ble anerkjent som COX-inhibitorer som utøvet bemerkelsesverdig liten ulcerogen virkning. Disse tidligere forbindelser inkluderte arylsulfonamider nimesulid, NS-398, og CGP-23238 og 1,2-diaryl-heterosykler Dup-697 og SC-58125. Griswold og Adams beskriver struktur-aktivitetsslektskap i noe detalj (Med. Res. Rev. 16:282-206, 1996).

Tabell I. Selektivitet av utvalgte syklooksygenaseinhibitorer for COX-1 og COX-2.

Legemiddel	COX-1 IC50, µM	COX-2 IC50, µM	COX-1/COX-2	Ref.
Aspirin	1,67	278	0,004	l
	32,4 mg/kg	198 mg/kg	0,16	m
Salicylat	254	725	0,36	l
Ibuprofen	4,85	72,8	0,067	l
	9,2	18,3	0,5	n
	4,8	28,4	0,17	a
Naproxen	0,6	2,0	0,3	b
	6,6	3,9	1,7	c
	15,6	28	0,56	n
Diclofenac	0,04	0,1	0,4	d
	2,7	20,5	0,13	a
	1,5	1,05	1,4	c
	0,018	0,012	1,5	c
Indometacin	0,1	0,9	0,11	d
	13,5	>1000	<0,013	a
	0,0015	0,0089	0,15	c
	2,35 mg/kg	0,67 mg/kg	3,3	m
S-ketoprofen	0,11	0,18	0,61	n
Tenidap	0,39	47,8	0,008	f
Piroksikam	17,7	>500	<0,035	a
	1,07 mg/kg	0,76 mg/kg	1,4	m
Meloksikam	3,27	0,25	13	k
	2,47 mg/kg	0,12 mg/kg	20	m
Nimesulid	70	1,27	55	b
	9,2	0,52	17,7	n
NS-398	>100	0,1	>1000	g
	75	1,77	42	b
	16,8	0,1	168	N
6-MNA	64	94	0,7	A
	240	35	7	H
	278	187	1,5	I
CGP 28238 (flosulid)	72,3	0,015	5000	E
SC-58125	>100	0,09	>1100	j
	38,7	0,27	143	
Celecoxib (SC-58635)	15	0,04	375	o
Vioxx (L 745.337)	369	1,5	246	n
Dup-697	0,8	0,01	80	d

a O. Laneuville et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 271:927, 1994

b J. Barnett et al. Biochim. Biophys. Acta 1209:130, 1994

5 c J.R. Vane and R.M. Botting. Inflamm. Res. 44:1, 1995

d J.K. Gierse et al., Biochem. J. 305:479, 1995

e T. Klein et al., Biochem. Pharmacol. 48:1605, 1994

f B. Battistini et al., Drug News Perspect. 7:501, 1994

10 g R.A. Copeland et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:11202, 1994

h E.A. Mead et al., J. Biol. Chem. 268:6610, 1993

i P. Patrignani et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 271:1705, 1994

j P. Isakson, et al., Adv. Prost. Throm. Res. 23:49, 1995

k M. Pairet, et al. Inflamm. Res. 47:270-276, 1998

15 l J. A. Mitchell et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:11693-11697, 1994

m G. Engelhardt et al. Inflamm. Res. 44:423-433, 1995

n P. Patrignani et al. J. Phys. Pharmacol. 48:623-631, 1997

o T.D. Penning et al. Med Chem. 40:1347-1365, 1997

F.eks., som rapportert av Famaey JP, *Inflamm Res* 1997 Nov; 46(11):437-446 har nimesulid, en sulfonanilidforbindelse med inflammatoriske egenskaper med anti-inflammatoriske egenskaper en farmakologisk profil som antyder at den kan være en selektiv inhibitor av COX-2. I flere in vitro assayer som bruker enten rensede COX-2 eller COX-1 preparater eller cellepreparater (både fra dyreopprinnelse og human opprinnelse) som uttrykker COX-1 eller COX-2 demonstrerte ti av elleve forskjellige grupper at nimesulid selektivt inhiberer COX-2. COX-2/COX-1 inhibitorisk forhold ble rapportert å variere, i henhold til assayprepareringen, fra ca. 0,76 til 0,0004, dvs. en 1,3-2,512-ganger høyere selektivitet for COX-2 enn for COX-1. Videre demonstrerte et in vivo fullblodassay utført på friske frivillige et signifikant fall i COX-2 PGE2-produksjon uten noen virkning på COX-1 TXB2-produksjon (personer behandlet med nimesulid 100 mg b.i.d. i 2 uker) mot ingen virkning på COX-2 PGE2 og en nesten total undertrykkelse av COX-1 TXB2 i personer behandlet med aspirin (300 mg t.i.d. i 2 uker). Nimesulid kan således betraktes som en relativt selektiv COX-2 inhibitor. Ved den anbefalte dose på 100 mg b.i.d. er det så effektivt som analgetikum og anti-inflammatorisk middel som klassiske NSAID og et godt tolerert legemiddel med få bivirkninger i henhold til åpne undersøkelser i stor skala og en global evaluering av et stort antall kontrollerte og ikke-kontrollerte sammenlignende forsøk.

En ikke-begrensende liste av opioide analgetiske legemidler som kan utnyttes inkluderer alfentanil, allylprodin, alfaprodin, anileridin, benzylmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, clonitazen, kodein, syklazosin, desomorfn, dekstromoramid, dezosin, diampromid, diamorfon, dihydrokodein, dihydromorfin, dimenoksadol, dimefeptanol, dimetyltiambuten, dioksafetylbutyrat, dipianon, eptazosin, etoheptazin, etylmetyltiambuten, etylmorfin, etonitazenfentanyl, heroin, hydrokodon, hydromorfon, hydroksypetidin, isometadon, ketobemidon, levalorfan, levorfanol, levofenacylmorfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazosin, metadon, metopon, morfin, myrofin, nalbufin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, normorfin, norpipanon, opium, oksykodon, oksymorfon, papaveretum, pentazosin, fenadokson, fenomorfan, fenazosin, fenoperidion, piminodin, piritramid, profetazin, promedol, properidin, propiram, propoksyfen, sufentanil, tilidin, tramadol, salter derav, komplekser derav; blandinger av enhver av de foregående, blandede my-agonister/antagonister kombinasjoner, salter eller komplekser derav og lignende. I visse foretrukne utforminger er det opioide analgetikum et my eller kappa opioid agonist. I tillegg er foretrukne utforminger det opioide analgetikum en selektiv kappa-agonist.

Det opioide analgetikum kan bli valgt fra kodein, hydromorfon, hydrokodon, oksykodon, dihydrokodein, dihydromorfin, diamorfon, morfin, tramadol, oksymorfonsalter derav eller blandinger derav.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer enkle farmasøytiske doseringsformer for oral administrering som tilveiebringer en kombinasjon av en COX-2 inhibitor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et opioid analgetikum eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Doseringsformen tilveiebringer fortrinnsvis en synergistisk eller i det minste en tillagt virkning for de analgetiske doser.

Dosenivåene til COX-2 inhibitoren er i størrelsesorden fra ca. 0,005 mg til ca. 140 mg pr. kg kroppsvekt pr. dag er terapeutisk effektive i kombinasjon med et opioid analgetikum. Alternativt blir ca. 0,25 mg til ca. 7 g pr. pasient pr. dag av en COX-2 inhibitor administrert i kombinasjon med et opioid analgetikum. F.eks. kan inflammasjon effektivt behandles ved administrering av ca. 0,005-50 mg av COX-2 inhibitoren pr. kg kroppsvekt pr. dag, eller alternativt ca. 0,25 mg til ca. 3,5 g pr. pasient pr. dag.

Mengden av COX-2 inhibitoren som kan kombineres med bærematerialene for å produsere en enkel doseform som har COX-2 inhibitor og opioid analgetikum i kombinasjon vil variere avhengig av pasienten og administrasjonsmåte. F.eks. kan en formulering som er ment for oral administrering hos mennesker inneholde fra 0,25 mg til 5 g COX-2 inhibitor sammen med en egnet og passende mengde av bærematerialet som kan variere fra ca. 5 % til ca. 95 % av den totale sammensetning. Enhetsdoser vil generelt inneholde mellom fra ca. 0,5 mg til ca. 1500 mg av en COX-2 inhibitor og typisk 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg eller 1000 mg etc. opptil 1500 mg.

I en utforming er COX-2 inhibitoren tilveiebragt som en forsinket frigjørings oral doseform med hydromorfon som det terapeutisk aktive opioid i en mengde fra ca. 2 mg til ca. 64 mg hydromorfon hydroklorid. Alternativt kan doseformen inneholde molare ekvivalente mengder av andre hydromorfonsalter eller av hydromorfonbasen. I en annen utforming omfatter det opioide analgetikum morfin, og den forsinkede frigjørings orale doseform i henhold til foreliggende oppfinnelse inkluderer fra ca. 2,5 mg til ca. 800 mg morfin regnet på vekt. I enda en annen utforming omfatter det opioide analgetikum oksykodon og den forsinkede frigjørings orale doseform inkluderer fra ca. 2,5 mg til ca. 800 mg oksykodon. Det opioide analgetikum kan omfatte hydrokodon og den forsinkede frigjørings orale doseform kan inkludere analgetisk doser fra ca. 8 mg til ca. 50 mg av hydrokodon pr. doseenheter. Det opioide analgetikum kan omfatte tramadol og den forsinkede frigjørings orale doseform kan inkludere fra ca. 25 mg til 800 mg tramadol pr. doseenheter. Doseformen kan inneholde mer enn ett opioid analgetikum for å tilveiebringe en hovedsakelig ekvivalent terapeutisk virkning.

Foretrukne kombinasjoner ifølge oppfinnelsen omfatter en effektiv mengde av en COX-2 inhibitor valgt fra gruppen som består av nimesulid, melorikan og flosulid,

og en effektiv mengde av et opioid analgetikum valgt fra gruppen som består av tramadol, hydromorfon, morfin, oksykodon, hydrokodon og dihydrokodein i forholdene fremsatt i tabell I. I visse foretrukne utforminger er forholdet mellom de ovenfor nevnte opioider til de ovenfor nevnte COX-2 inhibitorer fremsatt i tabell I.

5 TABELL II

Forholdene mellom opiatere og COX-2 inhibitorer							
COX-2 inhibitorer							
Opiater	celecoxib	Flosulid	Meloksikam	Nabumeton	Nimesulid	T614	MK966
Morfin	0,001-1	0,001-1	0,05-50	0,0005-1	0,001-5	0,001-1	0,001-10
Metadon	0,0001-1	0,0001-1	0,01-10	0,0001-1	0,001-1	0,0001-1	0,001-1
Mepiridin	0,01-100	0,001-1	0,001-50	0,004-1	0,01-1	0,01-10	1-100
Levorfanol	0,004-1	0,0001-1	0,001-1	0,00001-0,01	0,0002-1	0,0001-1	0,0001-1
Hydromorfon	0,0003-3	0,0001-1	0,00001-1	0,0001-0,1	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1
Oksykodon	0,001-10	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1
Hydrokodon	0,001-10	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1
Kodein	0,005-50	0,001-4	0,001-20	0,001-1	0,001-10	0,001-1	0,001-10

Med andre ord beskriver tabell I tester på forhold mellom morfin og celecoxib fra ca. 0,001:1 til ca. 1:1, for metadon til flosulid er forholdet fra ca. 0,001:1 til ca. 1:1 osv.

- 10 I visse utforminger er det foretrukket en oral doseform som inkluderer de følgende opioid/COX-2 inhibitorer: morfin 40 mg pluss 40 mg flosulid; morfin 40 mg pluss 6 mg nimesulid; oksykodon 20 mg pluss 20 mg flosulid; oksykodon 40 mg pluss 4 mg nimesulid; hydromorfon 5 mg pluss 20 mg flosulid; eller hydromorfon 5 mg pluss 4 mg nimesulid.
- 15 Den administrerte dose vil selvfølgelig variere avhengig av kjente faktorer såsom de farmakodynamiske egenskaper til hvert middel i kombinasjonen og dets måte og rute for administrering og på alder, helse og vekt til pasienten. Dosen er også avhengig av type og utbredelse av symptomene, samtidig behandling og hvis noen, behandlingsfrekvens og det ønskede resultat. En sammensetning som omfatter hver
- 20 av de ovenfor identifiserte kombinasjoner av opioid analgetikum og COX-2 inhibitorer kan administreres i oppdelte doser som varierer fra 2 til 6 ganger pr. dag eller i en forsinket frigjøringsform som vil tilveiebringe en frigjøringshastighet som er effektiv til å oppnå de ønskede resultater.
- 25 De optimale forhold mellom COX-2 inhibitor og opioid analgetikum blir bestemt av standardassayer velkjent på området til å bestemme opioid og analgetisk aktivitet. F.eks. kan fenyl-p-benzokinontesten brukes til å etablere analgetisk

effektivitet. Fenyl-p-benzokinonindusert vridningstest hos mus (H. Blumberg et al., 1965, Proc. Soc. Exp. Med. 118:763-7661, herved inkorporert som referanse, og kjente modifikasjoner derav) er en standard fremgangsmåte som kan anvendes til å
5 detektere og sammenligne den analgetiske aktivitet til forskjellige klasser av analgetiske legemidler med en god korrelasjon med human analgetisk aktivitet. Data for musen, som presentert i et isobologram, kan overføres til andre arter hvor den orale effektive analgetiske dose til de individuelle forbindelser er kjent eller kan estimeres. Fremgangsmåten består av å lese prosent ED50-dose for hvert
10 doseforhold på tilpasnings-regresjonsanalysekurven fra museisobologrammet, å multiplisere hver komponent med dens effektive artsdose, og deretter danne forholdet mellom mengden av COX-2 inhibitor og opioid analgetikum. Denne basiske korrelasjon for analgetiske egenskaper gjør mulig estimering av området av human effektivitet (E.W. Pelikan, 1959, The Pharmacologist 1:73, herved inkorporert som referanse).

15 Anvendelse av en ekvivalente dose-substitusjonsmodell og en kurvelineær regresjonsanalyse som utnytter alle dataene for de individuelle forbindelser og forskjellige doseforhold for kombinasjonene, etablerer eksistensen av en uventet forhøyet analgetisk aktivitet av kombinasjonene av COX-2 inhibitor og opioid analgetikum. Det vil si at den resulterende aktivitet er større enn aktiviteten ventet
20 fra summen av aktivitetene av de individuelle komponenter.

Den foreliggende oppfinnelse omfatter øyeblikkelig frigjøringsdoseformer av en effektiv analgetisk mengde av en COX-2 inhibitor og opioid analgetisk kombinasjon. En øyeblikkelig frigjøringsdoseform kan formuleres som en tablett eller flerpartikler som kan være innkapslet. Andre øyeblikkelige frigjørings-
25 doseformer kjent på området kan anvendes.

Doseringsformer i henhold til oppfinnelsen presenterer muligheten til å oppnå lindring av moderat til alvorlig smerte med eller uten inflammasjon. På grunn av de synergistiske og/eller additive virkninger tilveiebrakt ved doseringsformen i henhold til oppfinnelsen av opioid analgetikum og COX-2 inhibitor kan det være
30 mulig å bruke reduserte doser av både COX-2 inhibitor og opioid analgetikum. Ved å bruke mindre mengder av andre eller begge legemidler kan bivirkningene assosiert med hver reduseres i antall og grad. Videre unngår kombinasjonen i henhold til oppfinnelsen bivirkninger i hvilke noen pasienter er særlig sensitive.

Sykdommer som kan behandles med doseringsformene ifølge oppfinnelsen
35 inkluderer moderat til alvorlig smerte som kommer fra mange forskjellige etiologier, inkludert men ikke begrenset til kreftsmerte og postkirurgisk smerte, feber og inflammasjon i et utvalg av tilstander som inkluderer reumatisk feber, symptomer assosiert med influensa eller andre virale infeksjoner, vanlig

forkjølelse, smerte i korsryggen og nakken, dysmenore, hodepine, tannpine, forstuing og forstrekninger, myositt, nevralgi, cynovitt, artritt, inkludert reumatoid artritt, degenerative leddsykdommer (osteoartritt), gikt og ankuloserende spondylitt, bursitt, forbrenninger, og skader. Videre er kombinasjonen av COX-2 inhibitor og opioid analgetikum nyttig som et alternativ til konvensjonelle ikke-steroidale anti-inflammatoriske legemidler eller kombinasjoner av NSAID med andre legemidler, spesielt hvor slike ikke-steroidale anti-inflammatoriske legemidler kan være kontraindikert såsom i pasienter med magesår, gastritt, regional enteritt, ulcererende kolitt, divertikulitt eller med en tidligere historie av gastrointestinale lesjoner; gastrointestinal blødning, koagulasjonslidelser inkludert anemi, såsom hypoprotrombinemi, hemofili eller andre blødningsproblemer; nyresykdom; de før kirurgi eller ved å ta antikoagulanter.

Den forsinkede frigjøringsdoseformen i henhold til foreliggende oppfinnelse oppnår generelt å opprettholde terapeutiske nivåer hovedsakelig uten signifikant økning i intensitet og/eller grad av sammenfallende bivirkninger, såsom kvalme, oppkast eller søvnighet, som er ofte assosiert med høye blodnivåer av opioide analgetika. Det er også funn som foreslår at anvendelse av de foreliggende doseformer fører til en redusert risiko for legemiddeltilvenning.

Kombinasjonen av COX-2 inhibitor og oral opioid analgetikum kan formuleres for å tilveiebringe en øket varighet av den analgetiske virkning og tillater dosering én gang daglig. Disse formuleringer, er ved sammenlignbare daglige doser med konvensjonelle øyeblikkelige frigjøringslegemidler assosiert med en lavere insidens av alvorligheten av uheldige legemiddelreaksjoner og kan også administreres i en lavere daglig dose enn konvensjonell oral medikasjon under opprettholdelse av smertekontroll.

Kombinasjonen av COX-2 inhibitor og et opioid analgetikum kan anvendes i blandinger med konvensjonelle eksipienter, dvs. farmasøytisk akseptable organiske eller uorganiske bærersubstanser egnet for oral, parenteral, nasal, intravenøs, subkutan, enteral eller enhver annen egnet administrasjonsmåte, kjent på området. Egnede farmasøytisk akseptable bærere inkluderer men er ikke begrenset til vann, saltoppløsninger, alkoholer, gummiarabikum, vegetabiliske oljer, benzylalkoholer, polyetylenglykoler, gelat, karbohydrater såsom laktose, amylose eller stivelse, magnesiumstearattalk, silisiumsyre, viskøs parafin, parfymeolje, fettsyre monoglyserider og diklyserider, pentaerytritol fettsyreestere, hydroksymetylcellulose, polyvinylpyrrolidon etc. De farmasøytiske preparater kan steriliseres og dersom ønsket blandes med hjelpemidler, f.eks. smøremidler, preserverende midler, stabilisatorer, fuktighetsmidler, emulgerende midler, salter for å påvirke osmotiske trykkbuffer, fargemidler, smaksmidler og/eller aromatiske stoffer og lignende. De kan også kombineres hvis ønskelig med andre aktive midler, f.eks. andre

analgetiske midler. For parenteral anvendelse er oljeaktige eller vandige oppløsninger spesielt egnet, såvel som suspensjoner, emulsjoner eller implantater, inkludert stikkpiller. Ampuller er egnede enhetsdoser. For oral anvendelse er tablette, drasjéer, væske, dråper, stikkpiller eller kapsler, små kapsler og gelkapsler spesielt egnet. Sammensetningen ment for oral anvendelse kan fremstilles i henhold til enhver fremgangsmåte kjent ved områdene og slike sammensetninger kan inneholde ett eller flere midler valgt fra gruppen som består av inerte, ikke-toksiske farmasøytiske eksipienter som er egnet til fremstilling av tabletter. Slike eksipienter inkluderer f.eks. et inert fortynningsmiddel såsom laktose; granulerende og disintegrerende midler såsom kornstivelse; bindemidler såsom stivelse; og smøremidler såsom magnesiumstearat. Tablettene kan være ubelagt eller de kan være belagt ved kjente teknikker for å virke elegante eller for å forsinke frigjøringen av aktive ingredienser. Formuleringer for oral anvendelse kan også være tilstede som harde gelatinkapsler hvori den aktive ingrediens er blandet med et inert fortynningsmiddel.

Vandige suspensjoner inneholder de ovenfor identifiserte kombinasjoner av legemidler og at blandingen har én eller flere eksipienter egnet som suspensjonsmidler, f.eks. farmasøytisk akseptabel syntetisk gummi såsom hydroksypropylmetylcellulose eller naturlige gummier. Oljeaktige suspensjoner kan formuleres ved å suspendere den ovenfor identifiserte kombinasjon av legemidler i en vegetabilsk olje eller mineralolje. De oljeaktige suspensjonene kan inneholde et fortykningsmiddel såsom bivoks eller cetylalkohol. En sirup, eliksir eller lignende kan anvendes hvori en søtende bærer blir anvendt. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles, i hvilke tilfelle egnede flytende bærere, suspensjonsmidler og lignende kan anvendes. Det er også mulig å frysetørke de aktive forbindelsene og bruke de oppnådde lyofiliserte forbindelser, f.eks. for fremstilling av produkter for injeksjon.

Doseringsformene ifølge oppfinnelsen kan videre kombineres med én eller flere legemidler i tillegg til en COX-2 inhibitor og et opioid analgetikum, hvor ytterligere legemidler kan eller ikke kan virke synergistisk derved. Eksempler på slike ytterligere legemidler inkluderer ikke-steroidale anti-inflammatoriske midler, inkludert ibuprofen, diklofenak, naproksen, benoksaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, ketoprofen, indoprofen, piroprofen, karprofen, oksaprosin, pramoprofen, muroprofen, trioksaprofen, suprofen, aminoprofen, tiaprofensyre, fluprofen, bukloksinsyre, indometasin, sulindak, tolmetin, zomepirak, tiopinak, zidometasin, acetmedasin, fentiazak, klidanak, oksipinak, mefanaminsyre, meklofenaminsyre, flufenaminsyre, nifluminsyre, tolfenaminyrem, diflurisal, flufenisal, piroksikam, sudoksikam eller isoksikam og lignende. Andre egnede ytterligere legemidler som kan kombineres med doseringsformen i henhold til

foreliggende oppfinnelse inkluderer acetaminofen, aspirin og andre ikke-opioide analgetika.

KONTROLLERTE FRIGJØRINGSDOSEFORMER

- 5 COX-2 inhibitor og opioid analgetisk kombinasjon kan formuleres som en kontrollert eller forsinket frigjørings oral formulering i enhver egnet tablett, belagt tablett eller flerpartikkelformulering kjent for de med kunnskap på området. Den forsinkede frigjøringsdoseformen kan eventuelt inkludere en forsinket frigjøringsbærer som er inkorporert i en matriks sammen med opioidet, eller som blir anvendt som et forsinket frigjøringsbelegg.
- 10 Den forsinkede frigjøringsdoseformen kan inkludere det opioide analgetikum i forsinket frigjøringsform og COX-2 inhibitoren i forsinket frigjøringsform eller i øyeblikkelig frigjøringsform. COX-2 inhibitoren kan inkorporeres i den forsinkede frigjøringsmatriks sammen med opioidet; inkorporeres i det forsinkede frigjøringsbelegget; inkorporeres som et separat forsinket frigjøringsbelegg eller øyeblikkelig frigjøringsbelegg; eller kan inkorporeres som et pulver, granulering, etc. i en gelatinkapsel med substratene i henhold til foreliggende oppfinnelse. Alternativt kan den forsinkede frigjøringsdoseformen ha COX-2 inhibitoren i forsinket frigjøringsform og det opioide analgetikum i forsinket frigjøringsform eller øyeblikkelig frigjøringsform.
- 20 En oral doseform i henhold til oppfinnelsen kan tilveiebringes f.eks. som granuler, kuler, partikler, pellets (heretter kollektivt betegnet som flertallspartikler) og/eller partikler. En mengde av flertallspartiklene som er effektive til å tilveiebringe den ønskede dose av opioid over tid kan plasseres i en kapsel eller kan inkorporeres i enhver annen egnet oral passform.
- 25 I én foretrukket utforming av den foreliggende oppfinnelse omfatter den forsinkede frigjøringsdoseformen slike partikler som inneholder eller omfatter den aktive ingrediens, hvori partikkelen har en diameter fra ca. 0,1 mm til ca. 2,5 mm, fortrinnsvis fra ca. 0,5 mm til ca. 2 mm.
- 30 I visse utforminger omfatter partiklene normale frigjøringsmatriser som inneholder det opioide analgetikum med eller uten COX-2 inhibitoren. Disse partikler blir deretter belagt med den forsinkede frigjøringsbærer i utforminger hvor COX-2 inhibitoren blir øyeblikkelig frigjort, COX-2 inhibitoren kan inkluderes i separate normal frigjøringsmatrikspartikler, eller kan bli samadministrert i en forskjellig øyeblikkelig frigjørings sammensetning som enten er innhyllet i en gelatinkapsel eller blir administrert separat. I andre utforminger omfatter partikkelen inerte kuler
- 35 som blir belagt med det opioide analgetikum med eller uten COX-2 inhibitoren. Deretter blir et belegg som omfatter den forsinkede frigjøringsbærer applisert på kulene som et overtrekk.

Partiklene er fortrinnsvis filmbelagte med et materiale som tillater frigjøring av opioidet (eller saltet) og hvis ønsket COX-2 inhibitoren med forsinket hastighet i et vandig medium. Filmbelegget er valgt slik at det oppnår i kombinasjon med de andre stadfestede egenskaper, en ønsket in vitro frigjøringshastighet. Den

5 forsinkede frigjøringsbeleggformuleringen i henhold til foreliggende oppfinnelse skulle være istand til å produsere sterk, kontinuerlig film som er glatt og elegant, og istand til å understøtte pigmenter og andre beleggtilsetninger, ikke-toksiske, inerte og klebefrie.

BELEGG

10 Doseformene i henhold til foreliggende oppfinnelse kan eventuelt belegges med én eller flere materialer egnet for regulering av frigjøring eller for beskyttelse av formuleringen. I én utforming blir det tilveiebragt belegg som tillater enten pH-avhengig eller pH-uavhengig frigjøring, f.eks. under eksponering til gastro-intestinal væske. Et pH-avhengig belegg tjener til å frigjøre opioidet i ønskede

15 områder av gastrointestinal (GI) traktus, f.eks. magen eller tynntarmen, slik at en absorpsjonsprofil blir tilveiebragt som er istand til å tilveiebringe minst ca. 12 timer og fortrinnsvis opptil 24 timers analgesi for en pasient. Når et pH-uavhengig belegg er ønsket er belegget konstruert til å oppnå optimal frigjøring uten hensyn til pH-forandringer i den omgivende væske, f.eks. GI-traktus. Det er også mulig å

20 formulere sammensetninger som frigjør en del av dosen i ett ønsket område av GI-traktus, f.eks. magen, og frigjør den gjenværende del av dosen i et annet område av GI-traktus, f.eks. tynntarmen.

Formuleringer i henhold til oppfinnelsen som utnytter pH-avhengig belegg for å oppnå formuleringer kan også gi en repeterende virkningseffekt hvorved ubeskyttet

25 legemiddel blir belagt over den enteriske kappe og blir frigjort i magen, mens den gjenværende, som er beskyttet av den enteriske kappe, blir frigjort videre ned i gastrointestinaltraktus. Belegg som er pH-avhengig og kan brukes i henhold til foreliggende oppfinnelse inkluderer skjellakk, celluloseacetatftalat (CAP), polyvinylacetatftalat (PVAP), hydroksypropylmetylcelluloseftalat, og metakrylsyre-esterkopolymer, zein og lignende.

30

I visse foretrukne utforminger er substratet (f.eks. tablettkjerne, matriks-partikkel) som inneholder det opioide analgetikum (med eller uten COX-2 inhibitoren) belagt med et hydrofobt materiale valgt fra (i) en alkylcellulose; (ii) en akrylpolymer; eller (iii) blandinger derav. Belegget kan anvendes i form av en

35 organisk eller vandig oppløsning eller dispersjon. Belegget kan anvendes for å oppnå en vektøkning fra ca. 2-25 % av substratet for å oppnå en ønsket forsinket frigjøringsprofil. Slike formuleringer er beskrevet, f.eks. i detalj i US patent nr. 5 273 760 og 5 286 493, overdratt til søkeren i foreliggende oppfinnelse og herved inkorporert som referanse.

Andre eksempler på forsinkede frigjøringsformuleringer og belegg som kan brukes i henhold til foreliggende oppfinnelse inkluderer søkerens US patent nr. 5 324 351; 5 356 467 og 5 472 712, herved inkorporert som referanse i sin helhet.

Alkylcellulosepolymerer

- 5 Cellulosematerialer og polymerer, inkludert alkylcellulose, tilveiebringer hydrofobe materialer vel egnet for belegging av kulene i henhold til oppfinnelsen. Ganske enkelt ved hjelp av et eksempel er et foretrukket alkylcellulosepolymer etylcellulose, skjønt fagmannen på området vil kjenne til at andre cellulose- og/eller alkylcellulosepolymerer kan lett anvendes, alene eller i enhver
- 10 kombinasjon, som alle eller del av hydrofobe belegg i henhold til oppfinnelsen.

En kommersielt tilgjengelig vandig dispersjon av etylcellulose er Aquacoat[®] (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, USA). Aquacoat[®] er fremstilt ved å oppløse etylcellulosen i et ikke-vannblandbart organisk oppløsningsmiddel og deretter emulgere det samme i vann i nærvær av et overflateaktivt middel og en stabilisator.

15 Etter homogenisering for å danne submikrondråper, blir det organiske oppløsningsmidlet inndampet under vakuum for å danne en pseudolateks. Det plastiserende midlet er ikke inkorporert i pseudolateks under fremstillingsfasen. Således før bruk av den samme som et belegg er det nødvendig å nøye blande Aquacoat[®] med et egnet plastiseringsmiddel før bruk.

- 20 En annen vandig dispersjon av etylcellulose er kommersielt tilgjengelig som Surealease[®] (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, USA). Dette produkt blir fremstilt ved å inkorporere et plastiserende middel i dispersjonen under fremstillingsprosessen. En varm smelte av en polymer, plastiserende middel (dibutylsebasat), og stabilisator (oleinsyre) blir fremstilt som en homogen blanding,
- 25 som deretter blir fortynnet med en alkalisk oppløsning for å oppnå en vandig dispersjon som kan anvendes direkte på substratene.

Akryliske polymerer

- De andre foretrukne utforminger av foreliggende oppfinnelse er det hydrofobe materialet som omfatter belegget for kontrollert frigjøring en farmasøytisk
- 30 akseptabelt akrylisk polymer, inkludert men ikke begrenset til akrylsyre- og metakrylsyrekopolymerer, metylmetakrylatkopolymerer, etoksyetylmetakrylater, cyanoetylmetakrylat, poly(akrylsyre), poly(metakrylsyre), metakrylsyreakrylamidkopolymer, poly(metylmetakrylat), poly(metakrylat), poly(metylmetakrylat) kopolymer, polyakrylamid, aminoalkylmetakrylat kopolymer, poly(metakrylsyreanhydrid)
- 35 og glysidylmetakrylatkopolymerer.

I visse foretrukne utforminger omfatter det akryliske kopolymer én eller flere ammoniometakrylatkopolymerer. Ammoniometakrylatkopolymerer er velkjent på

området og er beskrevet i NF XVII som fullt polymeriserte kopolymerer av akryl- og metakrylsyreestere med et lavt innhold av kvaternære ammoniumgrupper.

5 For å oppnå en ønsket oppløsningsprofil kan det være nødvendig å inkorporere to eller flere ammoniometakrylatkopolymerer som har varierende fysikalske egenskaper, såsom forskjellige molare forhold for de kvaternære ammoniumgrupper til de nøytrale (met)akrylestere.

10 Visse metakrylsyreester-type polymerer er nyttig for å fremstille pH-avhengig belegg som kan brukes i henhold til foreliggende oppfinnelse. F.eks. er en familie av kopolymerer syntetisert fra dietylaminoetylmetakrylat og andre nøytrale metakrylestere, også kjent som metakrylsyrekopolymerer eller polymer-
 15 metakrylater, kommersielt tilgjengelig som Eudragit[®] fra Röhm Tech, Inc. Det er forskjellige typer av Eudragit[®]. F.eks. Eudragit[®]E er et eksempel på en metakrylsyrekopolymer som sveller og oppløses i sure media. Eudragit[®]L er en metakrylsyrekopolymer som ikke sveller ved en pH < 5,7 og er oppløselig på ca. pH > 6.
 20 Eudragit[®]S sveller ikke på ca. pH < 6,5 og er oppløselig ved ca. pH > 7. Eudragit[®]RL og Eudragit[®]RS er vannsvellbare og mengden av vann absorbert av disse polymerer er pH-avhengig, doseformer belagt med Eudragit[®]RL og RS er imidlertid pH-uavhenige.

25 I visse foretrukne utforminger omfatter det akryliske belegg en blanding av to akryliske harpikslakker kommersielt tilgjengelig fra Röhm Pharma under handelsnavnet Eudragit[®]RL30D og Eudragit[®]RS30D. Eudragit[®]RL30D og Eudragit[®]RS30D er kopolymerer av akryl- og metakrylestere med et lavt innhold av kvaternære ammoniumgrupper, de molare forholdene mellom ammoniumgrupper og de gjenværende nøytrale (met)akryliske eksterer er 1:20 i
 30 Eudragit[®]RL30D og 1:40 i Eudragit[®]RS30D. Gjennomsnittelig molekylvekt er ca. 150000. Kodebetegnelsen RL (høy permeabilitet) og RS (lav permeabilitet) betyr disse midlenes permeabilitetsegenskaper. Eudragit[®]RL/RS blandinger er uoppløselige i vann og fordøyelsessvæsker. Belegg dannet fra de samme er imidlertid svellbare og permeable i vandige oppløsninger og fordøyelsessvæske.

35 Eudragit[®]RL/RS dispersjoner i henhold til foreliggende oppfinnelse kan blandes sammen i ethvert ønsket forhold for til slutt å oppnå en forsinket frigjøringsformulering som har en ønsket oppløsningsprofil. Ønskede frigjøringsprofilformuleringer kan oppnås f.eks. fra forsinkende belegg avledet fra 100 % Eudragit[®]RL, 50 % Eudragit[®]RL og 50 % Eudragit[®]RS og 10 % Eudragit[®]RL: Eudragit[®] 90 % RS. Selvfølgelig vil en med kjennskap på området anerkjenne at andre akryliske polymerer også kan anvendes, såsom f.eks. Eudragit[®]L.

Plastiserende midler

I utformingen i henhold til foreliggende oppfinnelse hvor belegget omfatter en vandig dispersjon av et hydrofobt materiale vil inklusjon av en effektiv mengde av et plastiserende middel i den vandige dispersjonen av hydrofobisk materiale ytterligere forbedre de fysiske egenskapene til det forsinkede frigjøringsbelegget. F.eks. fordi dietylcellulose har en relativt høy glasstransisjonstemperatur og ikke danner fleksible filmer under normale beleggsetingelser, er det fordelaktig å inkorporere et plastiserende middel i et etylcellulosebelegg som inneholder forsinket frigjøringsbelegg før det samme brukes som et beleggsmateriale. Generelt er mengden av plastiserende midler inkludert i en beleggsoppløsning basert på konsentrasjonen av filmdanneren, f.eks. oftest fra ca. 1 % til ca. 50 % regnet på vekten av filmdanneren. Konsentrasjonen av det plastiserende middel kan imidlertid bare bli korrekt bestemt etter nøye eksperimentering med den partikulære beleggsoppløsning og anvendelsesfremgangsmåte.

Eksempler på egnede plastiserende midler for etylcellulose inkluderer vannuoppløselig plastiserende middel slik som dibutylsebasat, dietylftalat, trietylцитrat, tributylцитrat, og triacetin, skjønt det er mulig at andre vannuoppløselige plastiserende midler (såsom acetylerede monoglyserider, ftalatestere, kastorolje etc.) kan anvendes. Trietylцитrat er et spesielt foretrukket plastiserende middel for de vandige dispersjoner av etylcellulose i henhold til foreliggende oppfinnelse.

Eksempler på egnede plastiserende midler for de akryliske polymerer i henhold til foreliggende oppfinnelse inkluderer men er ikke begrenset til sitronsyreestere slik som trietylцитrat NF XVI, tributylцитrat, dibutylftalat og eventuelt 1,2-propylen-glykol. Andre plastiserende midler som har vist seg å være egnet for å øke elastisiteten til filmene dannet fra akryliske filmer såsom Eudragit[®] RL/RS lakkoppløsninger inkluderer polyetylen-glykoler, propylen-glykol, dietylftalat, kastorolje og triacetin. Trietylцитrat er et spesielt foretrukket plastiserende middel for de vandige dispersjoner av etylcellulose i henhold til den foreliggende oppfinnelse.

Det er videre blitt funnet at tilsetning av en liten mengde talk reduserer tendensen for den vandige dispersjonen å klistre sammen under prosessering og virke som et poleringsmiddel.

FREMGANGSMÅTE TIL Å FREMSTILLE BELAGTE KULER

Når den vandige dispersjonen av hydrofobt materiale blir brukt til å belegge inerte farmasøytiske kuler såsom "nu pariel" 18/20 kuler, kan et flertall av de resulterende stabiliserte faste kontrollerte frigjøringskuler deretter plasseres i en gelatinkapsel i en mengde tilstrekkelig for å tilveiebringe en effektiv kontrollert frigjøringsdose når den blir fordøyd og kommer i kontakt med omgivelsesvæsken, f.eks. magesaft eller oppløsningsmedia.

De stabiliserte kontrollerte frigjøringskuleformuleringene i henhold til den foreliggende oppfinnelse frigjør langsomt det terapeutiske aktive middel, f.eks. når det tas inn og eksponeres til magesaft og deretter til tarmsaft. Den kontrollerte frigjøringsprofilen til formuleringene i henhold til oppfinnelsen kan forandres, f.eks. ved å variere mengden av overbelegg med den vandige dispersjonen av hydrofobt materiale, forandring av den måten som det plastiserende middel er tilsatt den vandige dispersjonen av hydrofobt materiale, ved å variere mengden av plastiserende middel relativt til hydrofobt materiale, ved inklusjon av ytterligere ingredienser eller eksipienter, ved å forandre fremstillingsmetoden etc.

5

10

Oppløsningsprofilen på det endelige produkt kan også modifiseres f.eks. ved å øke eller redusere tykkelsen til det retarderende belegg.

Sferoider eller kuler belagt med et terapeutisk aktivt middel blir fremstilt, f.eks. ved å oppløse det terapeutiske aktive middel i vann og deretter spraye oppløsningen på et substrat, f.eks., "nu pariel" 18/20 kuler, ved å bruke en Wuster innskudd. Eventuelt blir ytterligere ingredienser tilsatt før belegging av kulene for å assistere bindingen av opioidet til kulene, og/eller for å farge oppløsningen etc. F.eks. kan et produkt som inkluderer hydroksypropylmetylcellulose, etc. med eller uten fargemiddel (f.eks. Opadry[®], kommersielt tilgjengelig fra Colorcon, Inc.) tilsettes til oppløsningen og oppløsningen blir blandet (f.eks. i ca. 1 time) før påføring av det samme på kulene. Det resulterende belagte substrat, i dette eksempel kulene, kan deretter eventuelt overbelegges med et barieremiddel for å separere det terapeutisk aktive middel fra det hydrofobe kontrollerte frigjøringsbelegget. Et eksempel på et egnet barieremiddel er ett som omfatter hydroksypropylmetylcellulose. Enhver filmdanner kjent på området kan imidlertid anvendes. Det er foretrukket at barieremidlet ikke påvirker oppløsningshastigheten til det avsluttende produkt.

15

20

25

Kulene kan deretter overbelegges med en vandig dispersjon av hydrofobt materiale. En vandig dispersjon av hydrofobt materiale inkluderer fortrinnsvis videre en effektiv mengde av plastiserende middel, f.eks. trietylcitrat. Preformulerte vandige dispersjoner av etylcellulose, såsom Aquacoat[®] eller Surelease[®] kan anvendes. Dersom Surelease[®] kan bli brukt er det ikke nødvendig å tilsette et plastiserende middel separat. Alternativt kan preformulerte vandige dispersjoner av akryliske polymerer, såsom Eudragit[®] brukes.

30

Beleggsoppløsningene i henhold til foreliggende oppfinnelse inneholder fortrinnsvis, i tillegg til filmdanneren, plastiserende middel og oppløsningssystem (dvs. vann) et fargemiddel for å tilveiebringe eleganse og produktspesifisitet. Farge kan tilsettes til oppløsningen av det terapeutisk aktive middel isteden, eller i tillegg til den vandige dispersjonen av hydrofobt materiale. F.eks. kan farge bli tilsatt

35

Aquacoat[®] via anvendelse av alkohol eller propylenglykolbaserte farge-dispersjoner, malte aluminiumslakker og opakifiserende midler såsom titaniumdioksid ved å tilsette farge med skjæring til vannoppløselig polymeroppløsning og deretter bruke lav skjæring til de plastiserte Aquacoat[®]. Alternativt kan enhver
 5 egnet fremgangsmåte til å tilveiebringe farge til formuleringene i henhold til foreliggende oppfinnelse brukes. Egnede ingredienser for å tilveiebringe farge til formuleringen når en vandig dispersjon av en akrylisk polymer blir brukt inkluderer titaniumdioksid og fargepigmenter, såsom jernoksidpigmenter. Inkorporeringen av pigmenter kan imidlertid øke den retarderende virkning av
 10 belegg.

Den plastiserte vandige dispersjon av hydrofobt materiale kan påføre substratet som omfatter det terapeutisk aktive middel ved spraying, ved å bruke ethvert egnet sprayutstyr kjent på området. I en foretrukket fremgangsmåte blir en Worster fluidisert sengesystem brukt i hvilken en luftstråle, injisert unnenfra, fluidiserer
 15 kjernematerialet og påvirker tørking mens det akryliske polymerbelegg blir sprayet på. En tilstrekkelig mengde av vandig dispersjon av hydrofobt materiale for å oppnå en forutbestemt kontrollert frigjøring av nevnte terapeutisk aktive middel når nevnte belagte substrat blir eksponert til vandige oppløsninger, f.eks. magesaft, blir fortrinnsvis påført ved å ta med i beregningen de fysikalske egenskapene til det
 20 terapeutisk aktive middel, måten det plastisierende middel inkorporeres på, etc. Etter belegging med det hydrofobe materialet blir et det ytterligere belegg av en filmdanner, såsom Opadry[®] eventuelt påført kulen. Dette overbelegg blir tilveiebragt dersom i det hele tatt, for å hovedsakelig redusere agglomereringen av kulene.

Frigjøring av det terapeutisk aktive middel fra den kontrollerte frigjøringsformulering i henhold til foreliggende oppfinnelse kan ytterligere påvirkes, dvs. justeres til en ønsket hastighet, ved tilsetning av én eller flere frigjøringsmodifiserende midler, eller ved å tilveiebringe én eller flere passasjeveier gjennom belegget. Forholdet mellom hydrofobt materiale og vannoppløselig materiale blir
 30 bestemt ved, blant andre faktorer, den nødvendige frigjøringshastigheten og oppløselighetsegenskapene til de valgte materialer.

Frigjøringsmodifiserende midler som funksjonerer som poredannere kan være organiske eller uorganiske og inkludere materialer som kan oppløses, ekstraheres eller lutes fra belegget i de anvendte omgivelsene. Poredannerne kan omfatte én
 35 eller flere hydrofile materialer såsom hydroksypropylmetylcellulose.

De forsinkede frigjøringsbeleggene i henhold til foreliggende oppfinnelse kan også inkludere erosjonsfremmende midler såsom stivelse og gummier.

De forsinkede frigjøringsbeleggene i henhold til foreliggende oppfinnelse kan også inkludere materialer nyttig til å lage mikroporøse lamina eller lag i de anvendte omgivelser, såsom polykarbonater omfattet av lineære polyestere av karbonsyre i hvilke karbonatgruppene gjenoppstår i polymerkjeden.

- 5 Det frigjøringsmodifiserende middel kan også omfatte en semipermeabel polymer.

I visse foretrukne utforminger blir det frigjøringsmodifiserende middel valgt fra hydroksypropylmetylcellulose, laktose, metallstearater og blandinger av enhver av de foregående.

- 10 De forsinkede frigjøringsbeleggene i henhold til foreliggende oppfinnelse kan også inkludere et utgangsmiddel som omfatter minst én passasjevei, åpning eller lignende. Passasjeveien kan formes ved slike metoder som de beskrevet i US patent nr. 3 845 770; 3 916 889; 4 063 064; og 4 088 864 (hvorav alle er herved inkorporert som referanse). Passasjeveiene kan ha enhver form såsom runde, triangulære, firkantede, elliptiske, irregulære, etc.

- 15 Matrikskuleformuleringer

I andre utforminger av den foreliggende oppfinnelse blir den kontrollerte frigjøringsformuleringen oppnådd via en matriks som har et kontrollert frigjøringsbelegg som fremsatt ovenfor. Den foreliggende oppfinnelse kan også utnytte en kontrollert frigjøringsmatriks som gir *in vitro* oppløsningshastigheter av opioide innenfor de foretrukne områder og som frigjør opioider i en pH-avhengig eller pH-uavhengig måte. Materialene egnet for inklusjon i en kontrollert frigjøringsmatriks vil avhenge av fremgangsmåten brukt til å danne matriksen.

F.eks. inkluderer en matriks i tillegg til det opioide analgetikum og (eventuelt) COX-2:

- 25 Hydrofile og/eller hydrofobe materialer, såsom gummi, celluloseetere, akryliske harpikser, proteinavlede materialer; listen er ikke ment å være eksklusiv og et hvert farmasøytisk akseptabelt hydrofobt materiale eller hydrofilt materiale som er istand til å gi kontrollert frigjøring av det aktive midlet og som smelter (eller mykner i tilstrekkelig grad til å bli ekstrudert) kan også brukes i henhold til
30 foreliggende oppfinnelse.

Fordøyelsesbare langkjedede (C_8 - C_{50} , spesielt C_{12} - C_{40}) substituerte eller usubstituerte hydrokarboner, såsom fettsyrer, fettalkoholer, glyserylestere av fettsyrer, mineral- og vegetabiliske oljer og voks, og stearylalkohol; og polyalkylenglykoler.

- 35 Av disse polymerer, akryliske polymerer, spesielt Eudragit[®]RSPO-celluloseeterne, spesielt hydroksyalkylcelluloser og karboksyalkylcelluloser er foretrukket. Den

orale doseform kan inneholde mellom 1 % og 80 % (regnet på vekt) av minst ett hydrofilt eller hydrofobt materiale.

Når det hydrofobe materialet er et hydrokarbon har hydrokarbonet fortrinnsvis et smeltepunkt mellom 25 og 90°C. Av de langkjedede hydrokarbonmaterialer er fett
5 (alifatisk) alkoholer foretrukket. Den orale doseformen kan inneholde opptil 60 % (regnet på vekt) av minst én fordøyelsesbar, langkjedet hydrokarbon.

Fortrinnsvis inneholder den orale doseformen opptil 60 % (vekt) av minst ett polyalkylenglykol.

Det hydrofobe materialet blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av alkyl-
10 celluloser, akrylsyre og metakrylsyrepolymerer og kopolymerer, skjellakk, zein, hydrogenert kastorolje, hydrogenert vegetabilsk olje eller blandinger derav. I visse foretrukne utforminger av foreliggende oppfinnelse er det hydrofobe materialet et farmasøytisk akseptabelt akrylisk polymer, inkludert men ikke begrenset til akryl-
15 syre- og metakrylsyrekopolymerer, metylmetakrylat, metylmetakrylatkopolymerer, etoksyetylmetakrylater, cyanoetylmetakrylat, aminoalkylmetakrylatkopolymer, poly(akrylsyre), poly(metakrylsyre), metakrylsyrealkylaminkopolymer, poly(metylmetakrylat), poly(metakrylsyre) (anhydrid), polymetakrylat, polyakrylamid, poly(metakrylsyreanhydrid), og glysidylmetakrylatkopolymerer. I andre
20 utforminger er hydrofobe materialer valgt fra materialer såsom hydroksyalkylcelluloser såsom hydroksypropylmetylcellulose og blandinger av de foregående.

Foretrukne hydrofobe materialer er vannuoppløselige med mer eller mindre uttalte hydrofile og/eller hydrofobe tendenser. Fortrinnsvis har de hydrofobe materialene nyttige i oppfinnelsen et smeltepunkt fra ca 30-200°C, fortrinnsvis fra ca.
25 45-90°C. Spesifikt kan det hydrofobe materialet omfatte naturlige eller syntetiske vokser, fettalkoholer (såsom lauryl, myristyl, stearyl, cetyl eller fortrinnsvis cetostearylalkohol), fettsyrer, inkludert men ikke begrenset til fettsyreestere, fettsyreglyserider (mono-, di- og tri-glyserider), hydrogenerte fett, hydrokarboner, normale vokser, stearinsyre, stearylalkohol og hydrofobe og hydrofile materialer som har hydrokarbonryggrader. Egnede vokser inkluderer f.eks. bivoks, glykovoks,
30 castorvoks og karnaubavoks. I hensikter i henhold til foreliggende oppfinnelse er en vokslignende substans definert som ethvert materiale som er normalt fast ved romtemperatur og som har et smeltepunkt på fra ca. 30-10°C.

Egnede hydrofobe materialer som kan brukes i henhold til den foreliggende oppfinnelse inkluderer fordøyelsesbare langkjedede (C₈-C₅₀, spesielt C₁₂-C₄₀),
35 substituerte eller usubstituerte hydrokarboner, såsom fettsyrer, fettalkoholer, glyserylestere av fettsyrer, mineral- og vegetabilske oljer og naturlige og syntetiske vokser. Hydrokarboner som har et smeltepunkt på mellom 25°C og 90°C er foretrukket. Av de langkjedede hydrokarbonmaterialene, er fett (alifatisk) alkoholer

foretrukket i visse utforminger. Den orale doseformen kan inneholde opptil 60 % (vekt) av minst én fordøybar langkjedet hydrokarbon.

5 Fortrinnsvis er en kombinasjon av to eller flere hydrofobe materialer inkludert i matriksformuleringene. Hvis et ytterligere hydrofobt materiale blir inkludert blir det fortrinnsvis valgt fra naturlige og syntetiske vokser, fettsyrer, fettalkoholer og blandinger av de samme. Eksempelene inkluderer bivoks, karnaubavoks, stearinsyre og stearylalkohol. Denne listen er ikke ment å være ekskluderende.

10 En spesielt egnet matriks omfatter minst én vannoppløselig hydroksyalkylcellulose, minst én C₁₂-C₃₆. fortrinnsvis C₁₄-C₂₂, alifatisk alkohol og eventuelt minst ett polyalkylenglykol. Det minst ene hydroksyalkylcellulose er fortrinnsvis en hydroksy (C₁-C₆) alkylcellulose, såsom hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose og spesielt hydroksyetylcellulose. Mengden av minst det ene hydroksyalkylcellulose i foreliggende orale doseform vil være bestemt blant annet av den presise hastigheten som er nødvendig for opioid frigjøring. Den minst ene 15 alifatiske alkohol kan f.eks. være laurylalkohol, myristylalkohol eller stearylalkohol. De spesielt foretrukne utforminger av foreliggende orale doseform er den minst ene alifatiske alkohol imidlertid cetylalkohol eller cetostearylalkohol. Mengden av minst én alifatisk alkohol i foreliggende orale doseform vil være bestemt som ovenfor av den presise hastigheten av opioid frigjøring som er 20 nødvendig. Det vil også avhenge av i hvilken grad minst ett polyalkylenglykol er tilstede eller fraværende fra den orale doseform. I fravær av minst ett polyalkylenglykol inneholder den orale doseform fortrinnsvis mellom 20 % og 50 % (vekt) av den minst ene alifatiske alkohol. Når den minst ene polyalkylenglykol er tilstede i den orale doseform utgjør den kombinerte vekt av minst den ene alifatiske 25 alkohol og minst det ene polyalkylenglykol fortrinnsvis mellom 20 % og 50 % (vekt) av den totale dose.

I en utforming bestemmes forholdet, f.eks. av minst det ene hydroksyalkylcellulose eller akrylisk harpiks til det minst ene alifatiske alkohol/polyalkylenglykol i 30 betydelig grad frigjøringshastigheten av opioid fra formuleringen. Et forhold mellom minst det ene hydroksyalkylcellulose til minst det ene alifatiske alkohol/polyalkylenglykol på mellom 1:2 og 1:4 er foretrukket, med et forhold på mellom 1:3 og 1:4 som spesielt foretrukket.

35 Det minst ene polyalkylenglykol kan være, f.eks. polypropylenglykol eller som foretrukket, polyetylenglykol. Den tallmidlere molekylvekt på det minst ene polyalkylenglykol er fortrinnsvis mellom 1000 og 15000, spesielt mellom 1500 og 12000.

En annen egnet kontrollert frigjøringsmatriks vil omfatte en alkylcellulose (spesielt etylcellulose), en C₁₂-C₃₆ alifatisk alkohol og eventuelt et polyalkylenglykol.

I en annen foretrukket utforming inkluderer matriks en farmasøytisk akseptabel kombinasjon av minst to hydrofobe materialer.

I tillegg til de ovenstående ingredienser kan en kontrollert frigjøringsmatriks også inneholde egnede mengder av andre materialer, f.eks. fortynnere, smøremidler, bindemidler, granulerende midler, fargemidler, duftmidler og glidemidler som er konvensjonelle på det farmasøytiske området.

FREMGANGSMÅTE TIL Å FREMSTILLE MAKTRIKSBASERTE KULER

For å fasilitere fremstilling av en fast, kontrollert frigjørings oral doseform i henhold til foreliggende oppfinnelse kan enhver fremgangsmåte til å fremstille en matriksformulering kjent for de med kunnskap på området anvendes. F.eks. kan inkorporering i matriks utføres f.eks. ved (a) å danne granuler som omfatter minst én vannoppløselig hydroksyalkylcellulose og opioid eller et opioidsalt; (b) å blande hydroksyalkylcellulosen som inneholder granulene med minst én C₁₂-C₃₆ alifatisk alkohol; og (c) eventuelt å komprimere og forme granulene. Fortrinnsvis blir granulene formet ved våtgranulering av hydroksyalkylcellulose/opioid med vann. I en spesielt foretrukket utforming av denne prosessen er mengden av vann tilsatt under våtgranuleringstinnene fortrinnsvis mellom 1,5 og 5 ganger, spesielt mellom 1,75 og 3,5 ganger av opioidets tørrvekt.

I enda en annen alternativ utforming kan et sferoniserende middel sammen med den aktive ingrediens sferoniseres for å danne sferoider. Mikrokrystalinsk cellulose er foretrukket. En egnet mikrokrystalinsk cellulose er f.eks. materialet solgt som Avicel PH 101 (varemerke, FMC Corporation). I slike utforminger kan, i tillegg til den aktive ingrediens og det sferoniserende middel sferoidene også inneholde et bindemiddel. Egnede bindemidler, såsom lav viskositet, vannoppløselige polymerer vil være velkjent for de med kunnskap på det farmasøytiske området.

Vannoppløselig hydroksy lavere alkylcellulose, såsom hydroksypropylcellulose, er imidlertid foretrukket. I tillegg (eller alternativt) kan sferoidene inneholde et vannoppløselig polymer, spesielt en akrylisk polymer, en akrylisk kopolymer, såsom en metakrylsyre-etylakrylatkopolymer, eller etylcellulose. I slike utforminger vil det forsinkede frigjøringsbelegget generelt inkludere et hydrofobt materiale såsom (a) en voks, enten alene eller i innblanding med en fettalkohol; eller (b) skjellakk eller zein.

Smelteekstrusjonsmatriks

Forsinkede frigjøringsmatriser kan også fremstilles via smeltegranulering eller smelteekstrusjonsteknikker. Generelt involverer smeltegranuleringsteknikker smelting av en normalt fast hydrofobt materiale, f.eks. en voks, og å inkorporere et pulverisert legemiddel deri. For å oppnå en forsinket frigjøringsdoseform kan det være nødvendig å inkorporere en ytterligere hydrofob substans, f.eks. etylcellulose

eller et vannopløselig akrylisk polymer, i det smeltede voks hydrofobe materialet. Eksempler på forsinket frigjøringsformuleringer fremstilt via smeltegranulerings-teknikker er funnet i US patent nr. 4 861 598, overdratt til fullmektigen av foreliggende oppfinnelse og herved inkorporert ved referanse i sin helhet.

- 5 Det ytterligere hydrofobe materialet kan omfatte én eller flere vannopløselige vokslignende termoplastiske stoffer, eventuelt blandet med én eller flere vokslignende termoplastiske stoffer som er mindre hydrofobe enn den nevnte én eller flere vannopløselige vokslignende stoffer. For å oppnå konstant frigjøring bør de individuelle vokslignende stoffene i formuleringen hovedsakelig være ikke-
10 degraderbare og uopløselige i gastrointestinale væsker under den initiale frigjøringsfasen. Nyttige vannopløselige vokslignende stoffer kan være de med en vannopløselighet som er lavere enn ca. 1:5000 (v/v).

I tillegg til de ovenstående ingredienser kan en forsinket frigjøringsmatriks også inneholde egnede mengder av andre materialer, f.eks. fortynningsmidler, smøremidler, bindemidler, granuleringsmidler, fargemidler, duftmidler og glidemidler
15 som er konvensjonelle på det farmasøytiske området. Mengden av disse ytterligere materialene vil være tilstrekkelig til å tilveiebringe den ønskede virkning til den ønskede formulering.

I tillegg til de ovenstående ingredienser kan en forsinket frigjøringsmatriks som
20 inkorporerer smelteekstruderte multipartikler også inneholde egnede mengder av andre materialer, f.eks. fortynningsmidler, smøremidler, bindemidler, granuleringsmidler, fargemidler, duftmidler, og glidemidler som er konvensjonelle på det farmasøytiske område i mengder opp til ca. 50 vekt% av partiklene hvis ønsket.

Spesifikke eksempler på farmasøytisk akseptable bærere og eksipienter som kan
25 brukes for å formulere de orale doseformene er beskrevet i Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), som er inkorporert heri som referanse.

Smelteekstrusjonsmultipartikler

Fremstilling av en egnet smelteekstrudert matriks i henhold til foreliggende
30 oppfinnelse kan f.eks. inkludere trinnene å blande det opioide analgetikum sammen med minst ett hydrofobt materiale og fortrinnsvis det ytterligere hydrofobe materialet for å oppnå en homogen blanding. Den homogene blandingen blir deretter oppvarmet til en temperatur tilstrekkelig til minst å mykne blandingen tilstrekkelig til å ekstrudere den samme. Den resulterende homogene blandingen
35 ble deretter ekstrudert til å forme tråder. Ekstrudatet ble fortrinnsvis avkjølt og kuttet i flertall av partikler ved ethvert middel kjent på området. Trådene blir avkjølt og kuttet i flere partikler. Flertallspartikler blir deretter oppdelt i enhetsdoser. Ekstrudatet har fortrinnsvis en diameter fra ca. 0,1 til ca. 5 mm og tilveie-

bringer forsinket frigjøring av det terapeutisk aktive middel over en tidsperiode fra ca. 8 til ca. 24 timer.

5 En eventuell prosess for fremstilling av smelteekstrusjoner av den foreliggende oppfinnelse inkluderer direkte å måle inn i en ekstruder et hydrofobt materiale, et terapeutisk aktivt middel og et eventuelt bindemiddel; oppvarme den homogene blanding, ekstrudere den homogene blanding for derved å danne tråder; avkjøle trådene som inneholder den homogene blandingen; kutte trådene i partikler som har en størrelse fra ca. 0,1 mm til ca. 12 mm; og oppdele nevnte partikler i enhetsdoser. I dette aspektet av oppfinnelsen blir en relativt kontinuerlig fremstillingsprosess
10 realisert.

Diameter av ekstrusjonsåpningen eller utløsporten kan også justeres for å variere tykkelsen av de ekstruderte tråder. Videre behøver ikke utløpsdelen av ekstruderen å være rund, den kan være avlang, rektangulær, etc. De utgående trådene kan reduseres til partikler ved å bruke en varm trådkutter, guillotine etc.

15 Det smelteekstruderte flertallspartikkelsystem kan f.eks. være i form av granuler, sfæroider eller pellets avhengig av åpningen til ekstruderutløpet. For hensikter ifølge foreliggende oppfinnelse skal betegnelsen "smelteekstruderte flertallspartikler" og "smelteekstrudert flertakspartikkelsystem" og "smelteekstruderte partikler" bety flertall av enheter, fortrinnsvis innenfor området av lik størrelse og/fasong og som inneholder ett eller flere aktive midler og én eller flere
20 eksipienter, som fortrinnsvis inkluderer et hydrofobt materiale som beskrevet heri. I denne forbindelse vil de smelteekstruderte flertallspartikler være i et område fra ca. 0,1-12 mm i lengde og ha en diameter på fra ca. 0,1-5 mm. I tillegg skal det forstås at de smelteekstruderte flertallspartiklene kan være av enhver geometrisk
25 fasong innenfor dette størrelsesområdet. Alternativt kan ekstrudatet enkelt kuttes til ønskede lengder og oppdeles i enhetsdoser for det terapeutisk aktive middel uten nødvendigheten av et sferoniseringsstrinn.

I en foretrukket utforming blir orale doseformer fremstilt for å inkludere en effektiv mengde av smelteekstruderte flertallspartikler i en kapsel. F.eks. kan et
30 flertall av smelteekstruderte flertallspartikler plasseres i en gelatinkapsel i en mengde tilstrekkelig til å tilveiebringe en effektiv forsinket frigjøringsdose når det inntas og kommer i kontakt med magesaft.

I en annen foretrukket utforming blir en egnet mengde av multipartikkelekstrudatet sammenpresset i en oral tablett ved å bruke konvensjonelt tableteringsutstyr og
35 standard teknikker. Teknikkene og sammensetningene for å lage tabletter (sammenpresset og støpt), kapsler (hard og myk gelatin) og piller er også beskrevet i Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, red.), 1553-1593 (1980), inkorporert heri som referanse.

I enda en annen foretrukket utforming kan ekstrudatet formes i tabletter som fremsatt i US patent nr. 4 957 681 (Klimesch et al.) beskrevet i ytterligere detalj ovenfor og herved inkorporert som referanse.

5 Eventuelt kan de forsinkede frigjørings smelteekstruderte flertallspartikkelsystemer eller tabletter belegges, eller gelatinkapselen kan videre belegges, med et forsinket frigjøringsbelegg såsom de forsinkede frigjøringsbeleggene beskrevet ovenfor. Slike belegg inkluderer fortrinnsvis en tilstrekkelig mengde av hydrofobe materialer for å oppnå et vektøkingsnivå fra ca. 2 % til ca. 30 %, skjønt overbelegg kan være større avhengig av de fysiske egenskapene til den spesielle opioide analgetiske forbindelse brukt og den ønskede frigjøringshastigheten, blant andre ting.

15 De smelteekstruderte enhetsdoseformene i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan videre inkludere kombinasjoner av smelteekstruderte flertallspartikler som inneholder én eller flere av de terapeutisk aktive midler beskrevet ovenfor før de blir innkapslet. Videre kan enhetsdoseformene også inkludere en mengde av et øyeblikkelig frigjøringsterapeutisk aktivt middel for øyeblikkelig terapeutisk virkning. Det øyeblikkelige frigjøringsterapeutiske aktive middel kan inkorporeres, f.eks. som separate pellets i en gelatinkapsel, eller de kan belegges på overflaten av flertallspartiklene etter fremstilling av doseformene (f.eks. kontrollert frigjøringsbelegg eller matriksbasert). Enhetsdoseformene i henhold til foreliggende oppfinnelse kan også inneholde en kombinasjon av kontrollerte frigjøringskuler og matriksflertallspartikler for å oppnå en ønsket effekt.

25 De forsinkede frigjøringsformuleringene i henhold til foreliggende oppfinnelse frigjør fortrinnsvis sakte det terapeutisk aktive middel, f.eks. når det tas inn og eksponeres til magesaft og deretter til tarmsafter. Den forsinkede frigjøringsprofilen til de smelteekstruderte formuleringene i henhold til oppfinnelsen kan forandres, f.eks. ved å variere mengden av forsinkere, dvs. hydrofobe materialer, ved å variere mengden av plastiserende midler relativt til de hydrofobe materialene, ved inklusjon av ytterligere ingredienser eller eksipienter, ved å forandre fremstillingsmetoden etc.

35 I andre utforminger av oppfinnelsen blir det smelteekstruderte materialet preparert uten inklusjon av det terapeutisk aktive middel, og deretter bli tilsatt ekstrudatet. Slike formuleringer vil typisk ha det terapeutisk aktive midler blandet sammen med det ekstruderte matriksmaterialet og deretter ville blandingen bli tablettert for å tilveiebringe en langsom frigjøringsformulering. Slike formuleringer kan være fordelaktig f.eks. når det terapeutisk aktive middel inkludert i formuleringen er følsomt for temperaturer som er nødvendig for å mykne det hydrofobe materialet og/eller det forsinkede materialet.

DETALJERT BESKRIVELSE AV FORETRUKNE UTFORMINGER

De følgende eksempler illustrerer forskjellige aspekter av foreliggende oppfinnelse. De skal ikke bli oppfattet som å begrense kravene på noen som helst måte.

EKSEMPLER 1-2

5 Evaluering av kombinasjon av morfin og nabumeton (eksempel 1) og morfin og meloksikam (eksempel 2)

I eksempel 1-2, ble COX-2 inhibitor-opiatsynergi undersøkt ved å undersøke nabumeton (eksempel 1) og meloksikam (eksempel 2) i en fenykinon (PPQ) strekking (vridnings) test.

- 10 Nabumeton er ikke i seg selv COX-2-selektiv, men er evaluert her fordi anvendelsen er assosiert med ekstremt lav ulcerogenese. Nabumeton er et prolegemiddel, som gir opphav til den aktuelle COX-2 inhibitor 6-metoksy-2-naftyl-eddisyre (6-MNA). (Se tabell 1). Det lave ulcerogene potensial til nabumeton kan skyldes pH-avhengig dannelse av 6-MNA. Dette skjer ikke ved lave pH-verdier,
- 15 slik som de funnet i magemukosa. Således synes COX-2-selektivitet å være funksjonell. I kliniske forsøk har nabumeton blitt funnet å være meget effektivt med ekstremt liten ulcerogenese. I et forsøk med pasienter med osteoartritt, ble nabumeton sammenlignet med diklofenak. Den ble funnet å være like effektiv som diklofenak (den er ekstremt impotent, og krever 1500 mg daglig), ingen av de 382
- 20 pasientene som ble behandlet med nabumeton opplevde imidlertid gastrointestinal toksisitet (S.H. Roth et al., J. Rheumatol. 21:1118, 1994). I en rapport etter en 1-år oppfølging av pasientene behandlet med nabumeton er insidensen av sår bare 0,5 % (PDR 1995, side 2396).

- 25 Fremgangsmåte: Isobolografiske analyser av legemiddelinteraksjon ble utført på hannlige ICR-mus. Ved tid = 0, ble meloksikam eller nabumeton eller bærer administrert p.o. Ved tid (T) = 9 min., ble morfin eller bærer administrert p.o. Ved T = 29 min., ble PPQ (fenyl-p-benzylqinon), 2 mg/kg, injisert i.p. ved T = 36 min. ble antall abdominale strekninger tallet i hver mus i 1 min. Ved T = 40 min. ble antall strekninger igjen tallet i 1 min. Det var 6-8 mus pr. dose.

- 30 Konsentrasjonene av morfin brukt for dens doserespons var 0,5, 1, 2, og 5 mg/kg. Konsentrasjonene av nabumeton brukt for doseresponsen var 20, 50, 100 og 300 mg/kg. Konsentrasjonene av meloksikam brukt ved doseresponsen var 1, 3, 10, og 50 mg/kg.

% inhibisjon av PPQ-strekking (vridning) test ble regnet som følger:

- 35
$$= 1 - \left\{ \frac{\text{total antall strekninger ved to tellinger med legemiddel}}{\text{totalt antall strekninger ved to tellinger med bærer}} \right\} \times 100$$

ED50 (legemiddeldosen som forårsaker en inhibisjon på 50 %) ble bestemt ved ikke-lineær regresjon. Når kombinasjoner av morfin og meloksikam eller nabumeton ble administrert ble forholdet alltid satt på henholdsvis 1:10 eller 1:1000. For kombinasjonsstudier ble de følgende brukt: morfin/nabumeton var
 5 0,036/36, 0,072/72, 0,1/100 og 0,144/144 mg/kg, morfin/meloksikam var 0,18/1,8, 0,36/3,6, 0,72/7,2 og 1,44/14,4 mg/kg. ED50 for hvert legemiddel i kombinasjonen ble bestemt ved enkel beregning av mengden av hver i kombinasjonen ved ED50 kombinasjonsdosen. ED 50 resultatene i eksempel 1 (nabumeton) versus morfin er fremsatt nedenfor:

- 10 nabumeton: morfin ED50 = 1,86 mg/kg po (konfidensintervall 1,39-2,5)
 nabumeton ED50 92,1 mg/kg po (noe ekstrapolering)
 med kombinasjons doserespons ved å bruke morfin:nabumeton
 1:1000
 ED50 morfin = 0,06 (konfidensintervall er 0,02-0,17)
 15 ED50 nabumeton = 64,5.

- Som det kan ses fra ED50 resultatene øker nabumeton signifikant styrken til morfin. Mens morfin ikke påvirker styrken til nabumeton på en statistisk signifikant måte forskjøv det ED50 resultatene i en grad som antyder at ved å øke forholdet nabumeton til morfin kan det resultere i toveis synergi. I lys av dette
 20 resultatet vil kombinasjonen av en mer potent COX-2 inhibitor såsom celecoxib tilveiebringe statistisk signifikant toveissynergi. I en slik kombinasjon vil opioidet ses signifikant å forsterke den analgetiske effekt av celecoxib.

ED50 resultatene fra eksempel 2 (meloksikam) er fremsatt nedenfor:

- 25 meloksikam: morfin ED50 = 1,86 mg/kg po
 meloksikam ED50 15,2 mg/kg po (noe ekstrapolering)
 med kombinasjonsdoserrespons ved å bruke morfin:meloksikam 1:10
 ED50 morfin = 0,62
 ED50 meloksikam = 6,22.

- 30 Som det kan ses fra ED50 resultatene øker meloksikam signifikant styrken til morfinet, mens morfinet ikke påvirker styrken til meloksikam. Morfin tillot imidlertid meloksikam å oppnå en bedre effektivitet - 72 % mot 45 % inhibisjon.

- Dataene oppnådd fra eksempel 1-2 er videre representert i fig. 1, som er en kurve som viser prosent inhibisjon (ED50) plottet mot dosen (mg/kg). Fig. 1 inkluderer plott av doseresponsdata for nabumeton, meloksikam og morfin alene og for
 35 kombinasjoner av nabumeton + morfin og meloksikam + morfin. Som det kan ses fra resultatene fremsatt i fig. 1 forskjøv ikke morfin doseresponsen for nabumeton

eller meloksikam. Imidlertid, nabumeton og meloksikam forskjøev begge dose-responsen for morfin (angitt ved piler).

5 Interaksjonen av morfin og flusolid kan demonstreres via et isobologram. (Se f.eks. S. Loewe, Pharm. Rev. 9; 237 (1957)) med hensyn til fremstilling og basis av et isobologram; herved inkorporert som referanse).

10 Fig. 2 er et isobologram for nabumeton i interaksjon med morfin (inkludert er 95 % konfidensintervaller). Den diagonale linje som sammemføyer ED50 verdiene til de to legemidlene gitt separat representerer den enkle addisjonen av virkninger ved forskjellige komponentforhold. ED50 verdier som faller under kurven (mellom linjen og origo) indikerer superadditivitet. Som det kan ses fra fig. 2 utviser kombinasjonen av nabumeton og morfin synergisme og understøtter forholdene til kombinasjonen av disse legemidlene fremsatt i tabell II.

15 Fig. 3 er et isobologram for meloksikam i interaksjon med morfin (inkludert er 95 % konfidensintervaller). Som det kan ses fra fig. 3 utviste kombinasjon av nabumeton og morfin synergisme og understøtter forholdene til kombinasjonen av disse legemidlene fremsatt i tabell II.

20 Det er kjent på området at data for mus, som presentert i et isobologram, kan overføres til andre arter hvor de oralt effektive analgetiske doser for de individuelle forbindelser er kjent eller kan estimeres. Derfor vil en med vanlig kunnskap på området anerkjenne at denne basiske korrelasjon for analgetiske egenskaper tillater estimering av området for menneskelig effektivitet.

Konklusjon

25 Mens oppfinnelsen er blitt beskrevet og illustrert med referanse til visse foretrukne utforminger derav, vil de med kunnskap på området anerkjenne at selvfølgelige modifikasjoner kan foretas heri uten at det avviker fra idéen og området til oppfinnelsen. F.eks. kan effektive doser og spesifikke farmakologiske responser variere avhengig av forholdene mellom de spesielle opioidene og den spesielle COX-2 inhibitor brukt, såvel som formuleringen og administrasjonsmåten. Slike variasjoner er vurdert å være innenfor området til de vedheftede krav.

PATENTKRAV

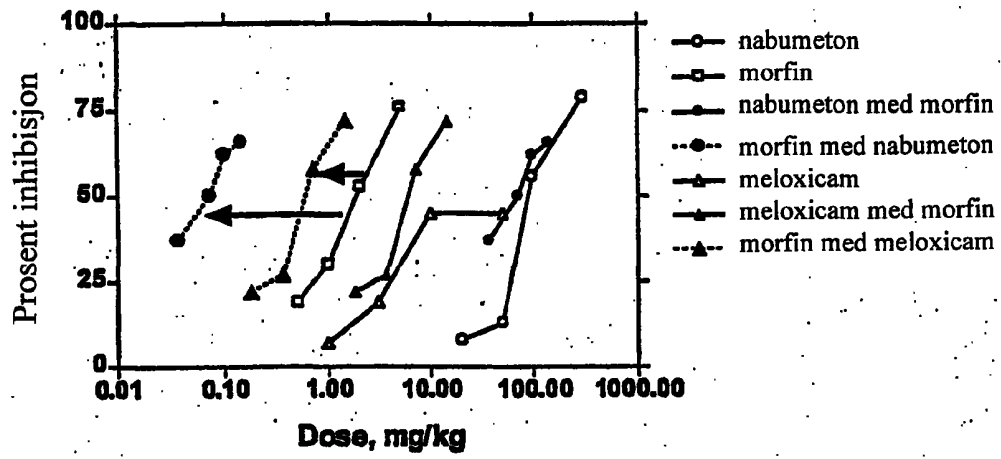
1. Enkel farmasøytisk doseringsform,
karakterisert ved at den omfatter en analgetisk kombinasjon som
omfatter (a) minst én COX-2-inhibitor og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt
5 derav, og (b) oksykodon eller morfin, og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt
salt derav, hvor nevnte COX-2-inhibitor har minst ni ganger større spesifisitet for
COX-2 over COX-1, enten in vivo (bestemt ved ED50-målinger) og/eller in vitro
(bestemt ved IC50-målinger).
2. Farmasøytisk doseringsform som angitt i krav 1,
10 karakterisert ved at nevnte analgetiske kombinasjon består essensielt av
nevnte minst ene COX-2-inhibitor og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
og (b) oksykodon eller morfin og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt
derav.
3. Farmasøytisk doseringsform som angitt i krav 1 eller 2,
15 karakterisert ved at oksykodon eller morfin og/eller minst ett
farmasøytisk akseptabelt salt derav og minst én COX-2-inhibitor og/eller minst ett
farmasøytisk akseptabelt salt derav er i en form for administrering oralt, via
implantat, parenteralt, sublinguallt, rektalt, topisk eller via inhalasjon.
4. Farmasøytisk doseringsform som angitt i krav 1 eller 2,
20 karakterisert ved at det er i form av en tablett, en
multipartikkelformulering for oral administrering, en oppløsning, suspensjon eller
eliksir for oral administrering, en injiserbar formulering, en implanterbar
anordning, et topisk preparat, en stikkpille, en munnhuletablett, eller en
inhalasjonsformulering.
- 25 5. Farmasøytisk doseringsform som angitt i krav 1 eller 2,
karakterisert ved at det er en fast oral doseringsform formulert som en
tablett eller kapsel.
6. Farmasøytisk doseringsform som angitt i krav 1 eller 2,
30 karakterisert ved at nevnte COX-2-inhibitor er valgt fra gruppen som
består av celecoxib, 5-brom-s-(4-fluorfenyl)-3-[4-(metylsulfonyl)fenyl]tiofen,
flusolid, meloksikam, rofecoxib, 6-metoksy-2-naftyleddiksyre, nabumeton,
nimesulid, N-[2-(sykloheksyloksy)-4-nitrofenyl]metansulfonamid, 1-fluor-4-[2-[4-
(metylsulfonyl)fenyl]-1-syklopenten-1-yl]benzen, 5-(4-fluorfenyl)-1-[4-
(metylsulfonyl)fenyl]-3-trifluormetyl 1H-pyrazol, N-[3-(formylamino)-4-okso-6-
35 fenoksy-4H-1-benzopyran-7-yl]metansulfonamid, blandinger derav og farmasøytisk
akseptable salter derav.

7. Farmasøytisk doseringsform som angitt i krav 1 eller 2, karakterisert ved at nevnte COX-2-inhibitor er valgt fra gruppen som består av celecoxib, aflosulid meloksikam, nabumeton, nimesulid, N-[3-(formylamino)-4-okso-6-fenoksy-4H-1-benzopyran-7-yl]metansulfonamid, rofecoxib, og farmasøytisk akseptable salter derav, i et forhold til oksykodon eller morfin og/eller en ekvivalent mengde av minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav, som fremsatt i tabell 1.
8. Farmasøytisk doseringsform som angitt i krav 5, karakterisert ved at den orale faste doseringsform inkluderer en bærer for forsinket frigjøring.
9. Farmasøytisk doseringsform som angitt i ethvert av kravene 1-8, karakterisert ved at den omfatter fra 2,5 mg til 800 mg oksykodon eller morfin og/eller en ekvivalent mengde av minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav, i en oral doseringsform med forsinket frigjøring.
10. Farmasøytisk doseringsform som angitt i ethvert av kravene 1-9, karakterisert ved at den omfatter 40 mg oksykodon eller en ekvivalent mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt derav og 4 mg nimesulid i en oral doseringsform.
11. Anvendelse av en COX-2-inhibitor til fremstilling av en enkel farmasøytisk doseringsform til behandling av smerte som omfatter en analgetisk kombinasjon som omfatter minst én COX-2-inhibitor og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav, og oksykodon eller morfin og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvorved COX-2-inhibitoren har COX-2-inhibitoraktivitet med minst ni ganger større spesifisitet for COX-2 over COX-1, in vivo (som bestemt av ED50-målinger) og/eller in vitro (som bestemt av IC50-målinger).
12. Anvendelse av oksykodon eller morfin og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav, til fremstilling av en enkel farmasøytisk doseringsform for behandling av smerte som omfatter en analgetisk kombinasjon som omfatter minst én COX-2-inhibitor og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og oksykodon eller morfin og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvorved COX-2-inhibitoren har COX-2-inhibitoraktivitet med minst ni ganger større spesifisitet for COX-2 over COX-1, in vivo (som bestemt med ED50-målinger) og/eller in vitro (som bestemt med IC50-målinger).
13. Anvendelse som angitt i krav 11 eller 12, hvor nevnte analgetiske kombinasjon består essensielt av minst én COX-2-inhibitor og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og (b) oksykodon eller morfin og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav.

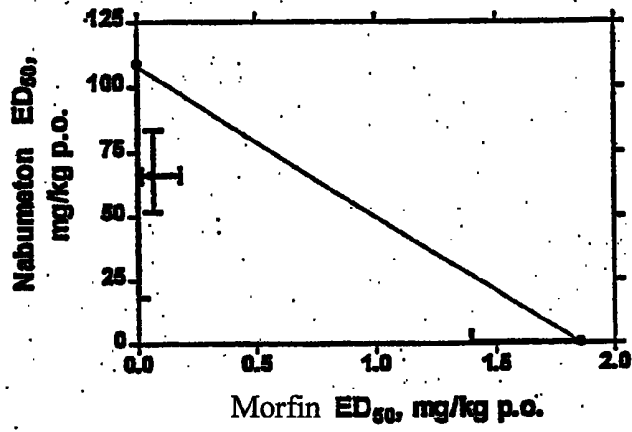
14. Anvendelse som angitt i krav 11, 12 eller 13, hvori den orale faste doseringsform inkluderer en bærer for forsinket frigjøring.
15. Anvendelse som angitt i ethvert av kravene 11-14, hvori det farmasøytiske preparatet er tilveiebrakt for å administreres oralt.
- 5 16. Anvendelse av den farmasøytiske doseringsform som er angitt i ethvert av kravene 1-10, til å fremstille en enkel doseringsform konstruert for å tilveiebringe effektiv smertehåndtering hos mennesker.
- 10 17. Farmasøytisk doseringsform som angitt i krav 1 eller 2, karakterisert ved at COX-2-inhibitoren er rofecoxib og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav.
18. Farmasøytisk doseringsform som angitt i krav 1 eller 2, karakterisert ved at nevnte COX-2-inhibitor er celecoxib og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 15 19. Farmasøytisk doseringsform som angitt i krav 1 eller 2, karakterisert ved at nevnte COX-2-inhibitor er meloksikam og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 20 20. Farmasøytisk doseringsform som angitt i krav 1 eller 2, karakterisert ved at nevnte COX-2-inhibitor er nimesulid og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 20 21. Farmasøytisk doseringsform som angitt i krav 1 eller 2, karakterisert ved at nevnte COX-2-inhibitor er nabumeton og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 25 22. Farmasøytisk doseringsform som angitt i krav 1 eller 2, karakterisert ved at nevnte COX-2-inhibitor er 5-(4-fluorfenyl)-1-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3-trifluormetyl-1H-pyrazol og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 30 23. Farmasøytisk doseringsform som angitt i krav 1 eller 2, karakterisert ved at nevnte COX-2-inhibitor er N-[3-(formylamino)-4-okso-6-fenoksy-4H-1-benzopyran-7-yl]metansulfonamid og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav.
24. Anvendelse som angitt i krav 11, 12 eller 13, hvori nevnte COX-2-inhibitor er rofecoxib og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav.
25. Anvendelse som angitt i krav 11, 12 eller 13, hvori nevnte COX-2-inhibitor er celecoxib og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav.

26. Anvendelse som angitt i krav 11, 12 eller 13, hvori nevnte COX-2-inhibitor er meloksikam og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav.
27. Anvendelse som angitt i krav 11, 12 eller 13, hvori nevnte COX-2-inhibitor er nimesulid og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 5 28. Anvendelse som angitt i krav 11, 12 eller 13, hvori nevnte COX-2-inhibitor er nabumeton og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav.
29. Anvendelse som angitt i krav 11, 12 eller 13, hvori nevnte COX-2-inhibitor er 5-(4-fluorfenyl)-1-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-3-trifluormetyl-1H-pyrazol og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 10 30. Anvendelse som angitt i krav 11, 12 eller 13, hvori nevnte COX-2-inhibitor er N-[3-(formylamino)-4-oksa-6-fenoksy-4H-1-benzopyran-7-yl]metansulfonamid og/eller minst ett farmasøytisk akseptabelt salt derav.

FIGUR 1



FIGUR 2



FIGUR 3

