

**(19) C2 (11) 72193 (13) UA**

(98) вул. Л.Первомайського, 11, кв. 45, м. Київ, 01023

(85) 2000-04-17

(74) Мошинська Ніна Миколаївна, (UA)

(45) [2005-02-15]

(43) [2000-09-15]

(24) 2005-02-15

(22) 1998-09-17

(12) null

(21) 2000042189

(46) 2005-02-15

(86) 1998-09-17 PCT/US98/19516

(30) 60/059,195 1997-09-17 US

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА ОДИНИЧНА ДОЗОВАНА ФОРМА ОПІОЇДНОГО АНАЛЬГЕТИКА ТА ІНГІБІТОРА ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ-2  
СИНЕРГИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ ОПИОИДНОГО АНАЛЬГЕТИКА И ИНГИБИТОРА ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 SYNERGETIC COMBINATIO  
N OF OPIOID ANALGESIC TOGETHER WITH COX-2 INHIBITOR

(56) Chem. Abst. Vol. 129,1998, (Columbus, OH), The abstract only, No. 117785, SANTOS et al., Antinociceptive effect of meloxicam, in neurogenic and inflammatory nociceptive models in Mice. Inflammation Research. 1998, 47(7), pages 302-307. 3

(71)

(72) US Берч Рональд М. US Берч Рональд М. US Берч Рональд М. US Голденхейм Пол Д. US Голденхейм Пол Д. US Голденхейм Пол Д. US Саклер Річард С. US Саклер Річард С. US Саклер Річард С.

(73) LU EPO-CELTIK, S.A. LU EPO-CELTIK, S.A. LU EURO-CELTIQUE, S.A.

Изобретение относится к применению комбинации опиоидного анальгетика и ингибитора СОХ-2.

Винахід стосується застосування комбінації опіоїдного анальгетика разом з інгібітором COX-2.

The invention relates to the use of a combination of an opioid analgesic together with a COX-2 inhibitor.

1. Фармацевтична одинична дозована форма, що містить анальгезивну комбінацію, яка містить (а) інгібітор СОХ-2 та/або щонайменше одну його фармацевтично прийнятну сіль і (б) оксикодон та/або щонайменше одну його фармацевтично прийнятну сіль, причому зазначений інгібітор СОХ-2 має щонайменше в 9 разів більшу специфічність по відношенню до СОХ-2, ніж до СОХ-1, як *in vivo* (що визначається шляхом вимірювання ED<sub>50</sub>), так і/або *in vitro* (що визначається шляхом вимірювання IC<sub>50</sub>).
2. Фармацевтична дозована форма за п. 1, де зазначена анальгезивна комбінація по суті складається із зазначеного щонайменше одного інгібітора СОХ-2 та/або його фармацевтично прийнятної солі й оксикодону, та/або щонайменше однієї його фармацевтично прийнятної солі.
3. Фармацевтична дозована форма за п. 1 чи 2, де оксикодон та/або щонайменше одна його фармацевтично прийнятна сіль та інгібітор СОХ-2 та/або щонайменше одна його фармацевтично прийнятна сіль представлені у формі для перорального введення, для введення за допомогою імплантата, парентерального, під'язикового, ректального, місцевого введення чи шляхом інгаляції.
4. Фармацевтична дозована форма за п. 1 чи 2 у виді таблетки, композиції у виді мультичастинок для перорального введення, розчину, суспензії чи еліксиру для перорального введення, у виді композиції для ін'єкції, імплантованого пристрою, місцевого препарату, супозиторія, щічної таблетки чи композиції для інгаляції.
5. Фармацевтична дозована форма за п. 1 чи 2, яка є твердою пероральною дозованою формою, складеною у виді таблетки чи капсули.
6. Фармацевтична дозована форма за п. 1 чи 2, де зазначений інгібітор СОХ-2 вибраний із групи, що складається з цефекоксибу, 5-бром-*s*-(4-флуорфеніл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]тіофену, флзуліді, мелоксикаму, рофекоксибу, 6-метокси-2-нафтилоцтової кислоти, набуметону, німесуліді, N-[2-(циклогексилокси)-4-нітрофеніл]метансульфонаміді, 1-флуор-4-[2-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1-циклопентен-1-іл]бензолу, 5-(4-флуорфеніл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-трифлуорметил-1Н-піразолу, N-[3-(форміламіно)-4-оксо-6-фенокси-4Н-1-бензопіран-7-іл]метансульфонаміді, їхніх сумішей та їхніх фармацевтично прийнятних солей.
7. Фармацевтична дозована форма за п. 1 чи 2, де зазначений інгібітор СОХ-2 вибраний із групи, що складається з цефекоксибу, флзуліді, мелоксикаму, набуметону, німесуліді, N-[3-(форміламіно)-4-оксо-6-фенокси-4Н-1-бензопіран-7-іл]метансульфонаміді, рофекоксибу та їх фармацевтично прийнятних солей, де відношення оксикодону та/або еквівалентної кількості щонайменше однієї його фармацевтично прийнятної солі до цефекоксибу складає 0,001-10, де відношення оксикодону та/або еквівалентної кількості щонайменше однієї його фармацевтично прийнятної солі до флзуліді складає 0,0001-1, де відношення оксикодону та/або еквівалентної кількості щонайменше однієї його фармацевтично прийнятної солі до мелоксикаму складає 0,0001-1, де відношення оксикодону та/або еквівалентної кількості щонайменше однієї його фармацевтично прийнятної солі до набуметону складає 0,0001-1, де відношення оксикодону та/або еквівалентної кількості щонайменше однієї його фармацевтично прийнятної солі до німесуліді складає 0,0001-1, де відношення оксикодону та/або еквівалентної кількості щонайменше однієї його фармацевтично прийнятної солі до Т614 складає 0,0001-1, і де відношення оксикодону та/або еквівалентної кількості щонайменше однієї його фармацевтично прийнятної солі до МК966 складає 0,0001-1.
8. Фармацевтична дозована форма за п. 5, де пероральна тверда дозована форма містить у собі носій уповільненого вивільнення, який спричинює тривале вивільнення щонайменше оксикодону та/або щонайменше однієї його фармацевтично прийнятної солі.
9. Фармацевтична дозована форма за п. 8, де носій уповільненого вивільнення спричинює тривале вивільнення інгібітора СОХ-2 та/або щонайменше однієї його фармацевтично прийнятної солі.
10. Фармацевтична дозована форма за будь-яким із пп. 1-9, що містить від 2,5 мг до 800 мг оксикодону та/або еквівалентну кількість щонайменше однієї його фармацевтично прийнятної солі в пероральній дозованій формі препарату уповільненого вивільнення.
11. Фармацевтична дозована форма за будь-яким із пп. 1-10, що містить 40 мг оксикодону чи еквівалентну кількість його фармацевтично прийнятної солі і 4 мг німесуліді в пероральній дозованій формі.
12. Застосування інгібітора СОХ-2 у виробництві фармацевтичної одиничної дозованої форми для лікування болю, де зазначена фармацевтична форма містить у собі анальгезивну комбінацію, що включає щонайменше один інгібітор СОХ-2 та/або щонайменше одну його фармацевтично прийнятну сіль, і оксикодон та/або щонайменше одну його фармацевтично прийнятну сіль, причому інгібітор СОХ-2 виявляє активність інгібітора СОХ-2, яка має специфічність по відношенню до СОХ-2 щонайменше в 9 разів більшу, ніж по відношенню до СОХ-1, як *in vivo* (що визначається шляхом вимірювання ED<sub>50</sub>), так і/або *in vitro* (що визначається шляхом вимірювання IC<sub>50</sub>).
13. Застосування оксикодону та/або щонайменше однієї його фармацевтично прийнятної солі у виробництві фармацевтичної одиничної дозованої форми для лікування болю, де зазначена фармацевтична форма містить у собі анальгезивну комбінацію, яка включає щонайменше один інгібітор СОХ-2 та/або щонайменше одну його фармацевтично прийнятну сіль, і оксикодон та/або щонайменше одну його фармацевтично прийнятну сіль, причому інгібітор СОХ-2 виявляє активність інгібітора СОХ-2, яка має специфічність по відношенню до СОХ-2 щонайменше в 9 разів більшу, ніж по відношенню до СОХ-1, як *in vivo* (що визначається шляхом вимірювання ED<sub>50</sub>), так і/або *in vitro* (що визначається шляхом вимірювання IC<sub>50</sub>).
14. Застосування за пп. 12 чи 13, де зазначена анальгезивна комбінація по суті складається щонайменше з одного інгібітора СОХ-2 та/або його фармацевтично прийнятної солі й оксикодону, та/або щонайменше однієї його фармацевтично прийнятної солі.
15. Застосування за пп. 12, 13 чи 14, де тверда пероральна дозована форма містить у собі носій уповільненого вивільнення, який спричинює тривале вивільнення щонайменше оксикодону та/або щонайменше однієї його фармацевтично прийнятної солі.
16. Застосування за п. 15, де носій уповільненого вивільнення спричинює тривале вивільнення інгібітора СОХ-2.
17. Застосування за будь-яким із пп. 12-16, де лікарський засіб призначений для перорального введення.

18. Застосування фармацевтичної дозованої форми за будь-яким із пп. 1-11 для виробництва одиної дозованої форми, призначеної для ефективного усунення болю у людини.
19. Фармацевтична дозована форма за пп. 1 чи 2, де зазначений інгібітор COX-2 є рофєкоксибом та/або щонайменше однією його фармацевтично прийнятною сїллю.
20. Фармацевтична дозована форма за пп. 1 чи 2, де зазначений інгібітор COX-2 є цєлекоксибом та/або щонайменше однією його фармацевтично прийнятною сїллю.
21. Фармацевтична дозована форма за пп. 1 чи 2, де зазначений інгібітор COX-2 є мелоксикамом та/або щонайменше однією його фармацевтично прийнятною сїллю.
22. Фармацевтична дозована форма за пп. 1 чи 2, де зазначений інгібітор COX-2 є нїмесулідом та/або щонайменше однією його фармацевтично прийнятною сїллю.
23. Фармацевтична дозована форма за пп.1 чи 2, де зазначений інгібітор COX-2 є набуметонотом та/або щонайменше однією його фармацевтично прийнятною сїллю.
24. Фармацевтична дозована форма за пп. 1 чи 2, де зазначений інгібітор COX-2 є 5-(4-флуорфєніл)-1-[4-(метилсульфонїл)фєніл]-3-трифлуорметил-1Н-піразолом та/або щонайменше однією його фармацевтично прийнятною сїллю.
25. Фармацевтична дозована форма за пп. 1 чи 2, де зазначений інгібітор COX-2 є N-[3-(формїламіно)-4-оксо-6-фєнокси-4Н-1-бензопїран-7-їл]метансульфонамїдом та/або щонайменше однією його фармацевтично прийнятною сїллю.
26. Застосування за пп. 12, 13 чи 14, при якому зазначений інгібітор COX-2 є рофєкоксибом та/або щонайменше однією його фармацевтично прийнятною сїллю.
27. Застосування за пп. 12, 13 чи 14, при якому зазначений інгібітор COX-2 є цєлекоксибом та/або щонайменше однією його фармацевтично прийнятною сїллю.
28. Застосування за пп. 12, 13 чи 14, при якому зазначений інгібітор COX-2 є мелоксикамом та/або щонайменше однією його фармацевтично прийнятною сїллю.
29. Застосування за пп. 12, 13 чи 14, при якому зазначений інгібітор COX-2 є нїмесулідом та/або щонайменше однією його фармацевтично прийнятною сїллю.
30. Застосування за пп. 12, 13 чи 14, при якому зазначений інгібітор COX-2 є набуметонотом та/або щонайменше однією його фармацевтично прийнятною сїллю.
31. Застосування за пп. 12, 13 чи 14, при якому зазначений інгібітор COX-2 є 5-(4-флуорфєніл)-1-[4-(метилсульфонїл)фєніл]-3-трифлуорметил-1Н-піразолом та/або щонайменше однією його фармацевтично прийнятною сїллю.
32. Застосування за пп. 12, 13 чи 14, при якому зазначений інгібітор COX-2 є N-[3-(формїламіно)-4-оксо-6-фєнокси-4Н-1-бензопїран-7-їл]метансульфонамїдом та/або щонайменше однією його фармацевтично прийнятною сїллю.
33. Спосїб ефективного полегшення чи усунення болю у людини чи іншого ссавця, при якому вводять пацієнту терапевтично ефективну кількїсть дозованої форми за п. 1.
34. Фармацевтична дозована форма за п. 1, де інгібітор є цєлекоксибом чи його фармацевтично прийнятною сїллю.
35. Фармацевтична дозована форма за п. 1, де інгібітор є рофєкоксибом чи його фармацевтично прийнятною сїллю.
36. Фармацевтична дозована форма за п. 1, де інгібітор є мелоксикамом чи його фармацевтично прийнятною сїллю.
37. Фармацевтична дозована форма за п. 1, де інгібітор є набуметонотом чи його фармацевтично прийнятною сїллю.

Винахід стосується аналізуючих фармацевтичних композицій, які містять опіоїдний анальгезивний засіб та інгібітор циклооксигенази-2 (COX-2). Винахід також стосується способів лікування болю, що включають в собі введання подібних фармацевтичних композицій хворим.

Існує неослабна потреба в аналізуючих засобах, здатних послабляти біль з високою ефективністю і у той самий час знижувати можливість небажаної дії. Нестероїдні протизапальні засоби (NSAID), що включають в собі сполуки, такі як ібупрофен, кетопрофен та диклофенак, виявляють протизапальну дію і є ефективними при болю, зв'язаному з вивільненням простагландинів та інших медіаторів запалення. Наприклад, диклофенак розглядають як надзвичайно сильнодіючий та ефективний засіб, що застосовується як анальгезивний та протизапальний агент. Диклофенак затверджений в США для тривалого симптоматичного лікування ревматоїдного артриту, остеоартриту та анкілозивного спондилоартриту. Крім того, вважають, що він є придатним для короточасного Лікування гострого скелетно-м'язового пошкодження, гострого плечокісткового синдрому, післяопераційного болю та дисменореї. Однак такі NSAID як диклофенак приблизно у 20% хворих викликають побічну дію, що вимагає припинення лікарської терапії. Побічні ефекти включають, наприклад, шлунково-кишкову кровотечу і аномальне підвищення рівня ферментів печінки.

Опіоїди представляють собою групу лікарських засобів як природного, так і синтетичного походження, які застосовують головним чином як анальгезивні засоби, що діють на центральну нервову систему, і які мають властивості, подібні до опіуму та Морфіну (Gilman et al., 1980, Goodman and Oilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter 24: 494-534, Pub. Pergamon Press; публікацію включено до опису як посилання). Опіоїди включають в собі морфін та морфіноподібні гомологи, які Містять напівсинтетичні похідні кодеїн (метилморфін) та гідрокодон (дигідрокodeїнон), поряд з багатьма іншими подібними похідними. Морфін та споріднені опіоїди виявляють активність антагоністів у центральній нервовій системі або  $\mu$  (мю) -опіоїдних рецепторів ЦНС (стосується головного та спинного мозку), а також виявляють спорідненість до (дельта)  $\delta$ - та (каппа)  $\kappa$ -опіоїдних рецепторів, щоб здійснювати ряд ефектів, які включають в собі знеболювання сонливість, зміни настрою та психічне затьмарення свідомості. Крім сильнодіючої анальгезивної дії, споріднені морфіну опіоїди можуть викликати ряд небажаних ефектів, що включають в собі, наприклад, пригнічення дихання, нудоту, блювання, запаморочення, психічне пригнічення свідомості, дисфорію, свербіж, запор, збільшення тиску у жовчних шляхах, затримку сечі та гіпотензію. Розвиток толерантності до опіоїдних лікарських засобів та ризик хімічної залежності і зловживання цими лікарськими засобами представляє інший небажаний ефект.

Морфін, який розглядається як прототип опіоїдного анальгетика, є у різних лікарських формах, що включають в собі пероральні лікарські форми негайного вивільнення, а пізніше став виробляється у вигляді композицій з 12-годинним контрольованим вивільненням (наприклад, MS Contin® таблетки, комерційно доступні з Purdue Frederick Company). Інші опіоїдні анальгетики є у вигляді пероральних лікарських форм негайного вивільнення, такі як гідроморфін (наприклад, Dilaudid®, комерційно доступний з Knoll Pharmaceuticals). Пізніше інший опіоїдний анальгетик з контрольованим вивільненням, оксикодон, став доступним (OxyContin®, комерційно доступний з Purdue Pharma). Звичайно, існує множина інших пероральних композицій негайного вивільнення та відкладеного вивільнення опіоїдів, які є комерційно доступними в усьому світі.

У попередніх публікаціях повідомлялось, що анальгезивна дія може бути поліпшена шляхом зниження небажаних ефектів завдяки комбінації опіоїду з NSAID чи анальгезивними засобами, такими як ацетилсаліцилова кислота чи ацетамінофен, таким чином, щоб одержати синергічну анальгезивну дію, що дозволяє знизити загальну дозу як NSAID, так і анальгетика. Наприклад, в патенті США № 4569937, виданому Baker et al. 11 лютого 1986, описано комбінацію оксикодону з ібупрофеном у співвідношенні оксикодон/ібупрофен, що складає від 1:6 до приблизно 1:400. В патенті США № 4690927, виданому Voss et al. 1 вересня 1987, описано комбінацію представника NSAID диклофенака та кодеїну у ваговому співвідношенні диклофенака до кодеїну, що складає приблизно від 1:1 до 3:1. В патенті США № 5190947, виданому Riess et al. 2 березня 1993, описано диклофенак-сілъ кодеїну ([2-[2,6-дихлорфеніл]-аміно]-феніл]-оцтова кислота). В патенті США № 4844907, одержаному Elger et al. 4 липня 1989, описано багатофазову таблетку, що представляє собою комбінацію наркотичної анальгезивної фази та фази NSAID в окремих шарах. В патенті США № 4587252, одержаному Arnold et al. 6 травня 1986, описаний спосіб лікування болю з використанням комбінації гідрокодону та ібупрофену.

Нестероїдні протизапальні засоби (NSAID) виявляють більшу частину їх протизапальної, анальгезивної та жарознижуючої активності та інгібують викликані гормонами скорочення матки і ріст певних типів ракових пухлин шляхом інгібування простагландин G/H синтази, відомої також як циклооксигеназа.

Циклооксигеназа жирних кислот (COX) була описана як джерело простагландинів, тромбоксанів та ряду інших біологічно активних гідрокислованих метаболітів, похідних з арахідонової кислоти, і більш ненасичених жирних кислот. Починаючи з кінця 1960-х років B.Samuelsson, S.Bergstrom та їх колеги виявили біологічну активність продуктів циклооксигенази і пояснили їх структуру. В кінці 1960-х та на початку 1970-х років J.Vane знайшов, що аспірин та інші NSAIDs виявляють їх Основні біологічні властивості шляхом інгібування циклооксигенази. COX безпосередньо відповідає за утворення PGG та PGH і вони правлять за проміжні Сполуки в синтезі PGD, PGE, PGF, PGI та TXA. В кінці 1970-х та на початку 1980-х років було показано, що багато гормонів та інші біологічно активні агенти можуть регулювати клітинну активність COX. По-перше, було припущено, що індукція COX є простим результатом окисної інактивації COX, яка відбувається лише після кількох ороротів субстрату. Цей факт є загальним поміж ферментів, які включають мрлекулярний кисисген в їх субстрати - кисисген сприяє швидкій деградації ферменту. Інколи ці ферменти називають ферментами-самогубцями. У відповідь на швидку (протягом секунд) інактивацію циклооксигенази її матрична РНК транскрибується, і фермент швидко індукується, щоб відновити цю втрату шляхом каталізу. Кількома групами дослідників було помічено, що циклооксигеназа індукується у значно більшому ступеню, ніж це є необхідним для відновлення втраченої активності. Використовуючи олігонуклеотид, спрямований на клонований фермент COX-1, була ідентифікована друга при зозерн-блотингу з низькою вірогідністю. Цей ген був клрнований та ідентифікований як другий фермент COX, названий COX-2, і було знайдено, що він, за нормальних умов,

головним чином є відсутнім у багатьох клітинах, але швидко індукується певними цитокінами та медіаторами. Було знайдено, що експресія цього ферменту є в значному ступеню відповідальною за відмічений раніше надлишок активності COX в активованих клітинах. Гени для COX-1 та COX-2 відрізняються, і ген для COX-1 складає 22 т.н. і розмір матричної РНК 2,8 т.н., у той час як ген для COX-2 складає 8,3 т.н. і розмір матричної РНК 4,1 т.н. У той час, як промотор COX-1 не містить зв'язуючих сайтів, що розпізнають фактор транскрипції, промотор COX-2 містить ділянки для NF-κB, AP-2, NF-IL-6 та глюкокортикоїдів (H.R.Herschman, Cane Metas. Rev., 13:256, 1994). Є певні відмінності в активних сайтах ферментів. Аспірин інгібує активність циклооксигенази COX-1, але залишає інтактною її пероксидазну активність, у той час як аспірин перетворює COX-2 з циклооксигенази на 15-ліпоксигеназу (E.A.Meade et al., J. Biol. Chem., 268:6610, 1993). Було висловлено припущення, що у багатьох клітинах COX-1 є відповідальною за ендогенне базальне вивільнення простагландинів і є важливою в фізіологічних функціях простагландинів, які включають в собі збереження шлунково-кишкової цілісності та ниркового кровотоку. Інгібування COX-1 викликає ряд побічних ефектів, включаючи інгібування агрегації тромбоцитів, зв'язаної з порушеннями коагуляції, і шлунково-кишкову токсичність з імовірністю утворення виразок та кровотечі. Вважають, що шлунково-кишкова токсичність є наслідком зменшення біосинтезу простагландинів, які виявляють цитозахисну дію щодо слизової шлунка.

Велика імовірність побічних ефектів історично зв'язана з постійним використанням класичних інгібіторів циклооксигенази, усі з яких є приблизно рівними за силою дії щодо COX-1 чи COX-2 або які є вибірними до COX-1. Хоч ниркова токсичність має місце, вона звичайно явно виявляється у хворих, які вже хворіють на ниркову недостатність (D.Kleinknecht, Sem. Nephrol., 15:228, 1995). Найроповсюдженою та хворобливою токсичністю є шлунково-кишкова токсичність. Навіть відносно нетоксичні лікарські засоби, такі як піроксикам, викликають у аж до 4% хворих сильну кровотечу та утворення виразок (M.J.S.Langman et al., Lancet, 343:1075, 1994). В США підраховали, що біля 2000 хворих з ревматоїдним артритом та 20000 хворих з остеоартритом вмирає кожен рік внаслідок шлунково-кишкових побічних ефектів, зв'язаних із застосуванням інгібіторів COX. В Великобританії приблизно 30% з щорічних 4000 смертей, зв'язаних із виразкою шлунка, приписують інгібіторам COX (Scipr 2162, p.17). Інгібітори COX викликають шлунково-кишкову та ниркову токсичність внаслідок інгібування синтезу гомеостатичних простагландинів, відповідальних за утворення епітеліального слизу та за нирковий кровотік, відповідно, і друга форма циклооксигенази, COX-2, легко та швидко індукується рядом агоністів, включаючи мітогени, ендотоксини, гормони, цитокіни та фактори росту.

Припускають, що COX-2 відповідальна головним чином за патологічні ефекти простагландинів, які виникають у випадку, коли має місце швидка індукція COX-2 у відповідь на такі агенти як запальні агенти, гормони, фактори росту та цитокіни. Тому вибірний інгібітор COX-2 повинен мати протизапальні, жарознижуючі та анальгезивні властивості, подібні до властивостей стандартних нестероїдних протизапальних лікарських засобів (NSAID). Крім того, інгібітор COX-2 повинен інгібувати індуковані гормонами скорочення матки і мати потенціал протиракової дії. Інгібітор COX-2 повинен мати переваги над NSAID, такі як зниження здатності індукувати деякі із заснованих на механізмі дії побічних ефектів. Крім того, вважають, що інгібітори COX-2 мають знижений потенціал токсичності щодо шлунково-кишкового тракту, знижений потенціал щодо ниркових побічних ефектів, знижений ефект щодо часу кровотечі та Знижену здатність викликати напади астми у астматичних суб'єктів, чутливих до аспірину.

Таким чином, сполуки з високою специфічністю по відношенню до COX-2 дорівняно з COX-1 можуть застосовуватись як засоби, альтернативні стандартним NSAID. Це буває особливо у випадках, коли застосування NSAID протипоказано, як, наприклад, хворим з пептичними виразками, гастритом, регіональним ентеритом, виразковим колітом, дивертикулітом чи з рецидивами шлунково-кишкових Патологічних змін; зі шлунково-кишковою кровотечею, порушеннями згортання, включаючи анемію, гіпертромбінемію, гемофілію чи інші випадки кровотечі; з захворюванням нирок і для хворих, що готуються до операції або до прийняття антикоагулянтів.

Як тільки стало очевидним, що COX-1, а не COX-2, є відповідальною за продукцію простагландинів шлунково-кишковим епітелієм і робить основний внесок до синтезу простагландинів нирок, пошук вибірних інгібіторів COX-2 став надзвичайно активним. Це привело дуже швидко до визнання того, що кілька інгібіторів COX, включаючи німесалід та Dup-697, що, як відомо, викликають незначне чи зовсім не викликають шлунково-кишкового подразнення, є вибірковими щодо COX-2.

В патенті США № 5409944 (Black et al.) описані деякі похідні алкан-сульфонамідо-інданону, що застосовуються для лікування болю, гарячкового стану, запалення, артриту, раку та інших хворобливих станів. В патенті також обговорюються композиції для лікування захворювань, опосередкованих циклооксигеназою-2, які містять описані нові похідні алкан-сульфонамідо-інданону разом із засобами, що заспокоюють біль, включаючи ацетамінофен або фенацетин; потенціюючий засіб, включаючи кофеїн; антагоніст H-2, гідроокис алюмінію чи магнію, симетисон, іпротинабрюковий засіб, включаючи фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдофедрин, оксиметазолін, епінефрин, нафазолін, ксилонетазолін, пропілгекседрин чи лево-дезоксі-ефедрин; протикашльові засоби, включаючи кодеїн, гідроксон, караміфен, карбетапентан чи декстраметорфан; сечогінний засіб та/або седативний засіб або Неседативний антигістамін. Хоч Black et al. посилаються на застосування протикашльової дози двох опіюїдних аналгетиків (кодеїн та гідроксон), вони не Описують і не передбачають використовувати їх інгібітори COX-2 з ефективними кількостями для знеболювання будь-яких опіюїдних аналгетиків.

Метою даного винаходу є представлення способу та фармацевтичної композиції (лікарського засобу), які дозволяють знизити концентрації опіюїдних аналгетиків в плазмі, в той самий час зберігаючи здатність ефективного усунення болю.

Крім того метою даного винаходу є забезпечення способу та фармацевтичної композиції (лікарського засобу) для ефективного лікування болю у хворих за допомогою опіюїдних аналгетиків, які забезпечують тривале та ефективне усунення болю, в той самий час забезпечуючи можливість зниження побічних ефектів, залежності та толерантності, які хворі можуть зазнавати при тривалому лікуванні опіюїдом.

Далі, метою є забезпечення способу та фармацевтичної композиції (лікарського засобу) для ефективного



лікування болю у хворих шляхом посилення аналгезивної дії інгібітору СОХ-2.

Винахід стосується надзвичайної синергічної дії, одержаної шляхом введення опіоїдного аналгетика разом з інгібітором СОХ-2.

Даний винахід стосується почасти аналгезивних фармацевтичних композицій, які містять інгібітор СОХ-2 разом з опіоїдними аналгетиками. Опіоїдний аналгетик та інгібітор СОХ-2 можуть бути введені перорально, шляхом імплантату, парентерально, під'язично, ректально, локально, шляхом інгаляції і т.д. В інших аспектах винаходу інгібітор СОХ-2 може бути введений окремо від опіоїдного аналгетика, як викладено детальніше нижче.

Винахід дозволяє застосовувати більш низькі дози опіоїдного аналгетика або інгібітора СОХ-2 (що згадується тут як «уявний однобічний синергізм») або більш низькі дози обох лікарських засобів (в тексті згадується як «двобічний синергізм»), ніж звичайно потрібно, якщо використовується будь-який один лікарський засіб. Завдяки і застосуванню більш низьких кількостей будь-якого чи обох лікарських засобів побічні ефекти, зв'язані з ефективним усуненням болю у людини, значно знижуються.

В деяких кращих аспектах винахід стосується почасти синергічних комбінацій інгібітору СОХ-2 в достатній для надання терапевтичної дії кількості разом з опіоїдним аналгетиком, так що аналгезивна дія, що досягається, принаймні приблизно в 5 (і, краще, принаймні приблизно в 10) разів вище, ніж дія, що досягається при окремому застосуванні опіоїдного аналгетика, за винятком комбінацій інгібітору СОХ-2 з протикашльовими дозами гідрокодону чи кодеїну. В деяких аспектах синергічна комбінація забезпечує аналгезивну дію, що приблизно до 30-40 разів перевищує дію, яка досягається опіоїдним аналгетиком окремо. В таких аспектах синергічні комбінації виявляють так званий «уявний однобічний синергізм», означаючи, що доза інгібітору СОХ-2 синергічно посилює дію опіоїдного аналгетика, але доза опіоїдного аналгетика, гаовидимому, не посилює значно дію інгібітору СОХ-2. В деяких аспектах комбінацію вводять в єдиній лікарській формі. В інших аспектах комбінацію вводять окремо, краще одночасно. В деяких кращих аспектах синергізм, що виявляється між інгібітором СОХ-2 та опіоїдним аналгетиком, є таким, що дозування опіоїдного аналгетика має бути субтерапевтичним, якщо її вводять без інгібітору СОХ-2. В інших кращих аспектах винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить ефективну для знеболювання дозу опіоїдного аналгетика разом з дозою інгібітору СОХ-2, ефективною для посилення аналгезивної дії опіоїдного аналгетика.

Хоч деякі аспекти винаходу стосуються синергічних комбінацій інгібітору СОХ-2 разом з опіоїдним аналгетиком, де є «уявний однобічний синергізм», вважають, що у дійсності ці комбінації виявляють двобічний синергізм, маючи на увазі, що інгібітор СОХ-2 посилює дію опіоїдного аналгетика, а інший опіоїдний аналгетик посилює дію інгібітору СОХ-2. Таким чином, інші аспекти винаходу стосуються комбінацій інгібітору СОХ-2 та опіоїдного аналгетика, в яких доза кожного лікарського засобу знижується завдяки виявленню між лікарськими засобами синергізму, і знеболювання, яке є результатом комбінації лікарських засобів в знижених дозах, дивовижним чином посилюється. Двобічний синергізм не завжди виявляється в діючих дозуваннях через те, що існує ефективне відношення опіоїдного аналгетика до інгібітору СОХ-2 (означаючи, що опіоїд звичайно виявляє набагато вищу відносну аналгезивну активність).

В деяких кращих аспектах винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять інгібітор СОХ-2 у достатній для надання терапевтичної дії кількості разом з терапевтично ефективною чи субтерапевтичною кількістю опіоїдного аналгетика, обраного з групи, що складається з альфентанілу, аліпродину, альфапродину, аніперидину, бензил морфіну, безитрамідю, бупренорфіну, буторфанолу, клонітазину, циклазоцину, дезоморфіну, декстроморамідю, дезоцину, діампромідю, діаморфону, ідигідрокодеїну, дигідроморфіну, дименоксадолу, димефептанолу, диметилтіамбутену, діоксафетилбутирату, дипіпанону, ептазоцину, етогептазину, етилметилтіамбутену, іетилморфіну, етонітазину фентанілу, героїну, гідроморфону, гідроксипетидину, іізометадону, кетобемідону, леваллорфану, леворфанолу, левофенацилморфану, лофентанілу, меперидину, мептазинолу, метазоцину, метадону, метопону, морфіну, мірофіну, налбуфіну, нарцеїну, нікоморфіну, норлеворфанолу, норметадону, Налорфіну, норморфіну, норпіпанону, опіуму, оксикодону, оксиморфону, лапаверитуму, пентазоцину, фенадоксону, фенорморфану, феназоцину, феноперадину, пімінодину, піритрамідю, профептазину, промедолу, проперидину, ірропіраму, пропоксифену, суфентанілу, тілідину, трамадолу, їх солей, їх комплексів; Фуміші будь-якого з вищенаведених засобів, змішаних мю-агоністів/антагоністів, комбінацій мю-антагоністів, їх солей або комплексів і тому подібне. В деяких кращих аспектах опіоїдний аналгетик є мю- або каппа-опіоїдним агоністом. В деяких кращих аспектах винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять інгібітор СОХ-2 в достатній для виявлення терапевтичної дії кількості разом з терапевтично ефективною чи субтерапевтичною кількістю опіоїдного аналгетика, обраного з групи, що складається з морфіну, дигідрокодеїну, гідроморфону, оксикодону, оксиморфону, їх солей та сумішей будь-яких з перелічених засобів.

В деяких кращих аспектах винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять інгібітор СОХ-2 в достатній для виявлення терапевтичної дії кількості разом з дозою кодеїну, яка є аналгезивною, якщо вводиться без інгібітору СОХ-2. Така доза кодеїну краще складає приблизно від 30 до 400мг.

І в деяких кращих аспектах винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять інгібітор СОХ-2 в достатній для виявлення терапевтичної дії кількості разом з дозою гідрокодону, яка є аналгезивною, якщо вводиться без інгібітору СОХ-2. Така доза гідрокодону краще складає приблизно від 5 до 2000 мг і краще, принаймні, приблизно 15мг гідрокодону.

Крім того, винахід стосується способу ефективного лікування болю у людини, який включає в собі введення хворому терапевтично ефективною кількістю інгібітору СОХ-2 разом з дозою опіоїдного аналгетика таким чином, що комбінація виявляє аналгезивну дію, яка, принаймні, приблизно в 5 (і, краще, принаймні в 10) разів вище, ніж дія, що виявляється дозою опіоїдного аналгетика окремо. В деяких аспектах, синергічна комбінація чинить аналгезивну дію, що аж до 30-40 разів вище дії, яку чинить доза опіоїдного аналгетика окремо. В деяких кращих аспектах дози інгібітору СОХ-2 та опіоїдного аналгетика вводять перорально. В подальших кращих аспектах інгібітор СОХ-2 та опіоїдний аналгетик вводять у формі одиничних пероральних доз. В деяких кращих аспектах доза опіоїдного аналгетика має бути субтерапевтичною, якщо її вводять без

інгібітору СОХ-2. В інших кращих аспектах доза опіоїдного аналгетика є ефективною для забезпечення лише знеболювання, але доза опіюду забезпечує аналгезивну дію, принаймні, в 5 разів вище, ніж звичайно досягається дозою опіюду, застосованого окремо.

Крім того, винахід стосується застосування фармацевтичної комбінації інгібітору СОХ-2 з опіоїдним аналгетиком для ефективного усунення болю у людини.

Далі, винахід стосується використання інгібітору СОХ-2 у виробництві фармацевтичного препарату, який містить інгібітор СОХ-2 та опіоїдний аналгетик для лікування болю.

Крім того винахід стосується використання опіоїдного аналгетика у виробництві фармацевтичного препарату, який містить інгібітор СОХ-2 та опіоїдний аналгетик для лікування болю.

Винахід стосується також способу ефективного усунення болю у людини, який полягає у введенні аналгезивно ефективною чи субтерапевтичною кількістю опіоїдного аналгетика; і введенні ефективною кількістю інгібітору СОХ-2 в кількості, ефективною для посилення аналгезивної дії, яку чинить вищезгаданий опіоїдний аналгетик. Інгібітор СОХ-2 може бути введений перед, одночасно чи після введення опіоїдного аналгетика, поки інтервал дії дози інгібітора СОХ-2 накладається на інтервал дії опіоїдного аналгетика (або його аналгезивної дії). Іншими словами, згідно зі способом даного винаходу, в деяких кращих аспектах інгібітор СОХ-2 не треба вводити в такій самій дозі, або навіть тим самим шляхом, що й опіоїдний аналгетик. Скоріше спосіб стосується дивовижно синергічної та/або адитивної дії, яка досягається у людини, коли їй вводять аналгезивно ефективні рівні опіоїдного аналгетика та, перед або протягом інтервалу дії дози опіоїдного аналгетика, або під час дії знеболювання, вводять ефективну кількість інгібітору СОХ-2 для посилення аналгезивної дії опіоїдного аналгетика. Якщо СОХ-2 вводять до введення опіоїдного аналгетика, краще, щоб інтервали дії доз для двох лікарських засобів накладались, тобто таким чином, щоб аналгезивна активність, що перевищує, принаймні, частково дію в інтервалі доз опіоїдного аналгетика, принаймні почасти приписувалась інгібітору СОХ-2.

В додатковому способі згідно з винаходом дивовижно синергічна та/або адитивна дія, що досягається у людини, коли аналгезивно ефективні рівні інгібітору СОХ-2 вводять людині, і в інтервалі дії інгібітору СОХ-2 або під час дії знеболювання завдяки введенню інгібітору СОХ-2, вводять ефективну кількість опіоїдного аналгетика для посилення аналгезивної дії інгібітору СОХ-2.

В подальшому аспекті даний винахід зв'язаний з пероральною твердою лікарською формою, яка містить аналгезивно ефективну кількість опіоїдного аналгетика разом з такою кількістю інгібітору СОХ-2 або його фармацевтично прийнятної солі, яка посилює активність опіоїдного аналгетика.

Необов'язково, пероральна тверда лікарська форма включає в собі носій відстроченого вивільнення опіоїдного аналгетика або як опіоїдного аналгетика, так і інгібітора СОХ-2, коли лікарська форма стикається зі шлунково-кишковому рідинію. Лікарська форма відстроченого вивільнення може містити множину субстратів, які включають в собі лікарські засоби. Субстрати можуть містити сфероїди матриксу чи інертні фармацевтично прийнятні кульки, покриті лікарськими препаратами. Покриті кульки потім краще покривають зверху оболонкою відстроченого вивільнення, яка містить носій відстроченого вивільнення. Матриксний сфероїд може включати в собі носій відстроченого вивільнення в самому матриксі; або матрикс може представляти собою матрикс нормального вивільнення, який містить ліки, матрикс, що має оболонку, яка містить носій відстроченого вивільнення. В інших аспектах пероральна тверда лікарська форма включає в собі ядро таблетки, яке містить лікарські засоби в матриксі нормального вивільнення, з ядром таблетки, покритим оболонкою, що включає в собі носій відстроченого вивільнення. В інших аспектах таблетка містить лікарські засоби в матриксі відстроченого вивільнення, який містить носій відстроченого вивільнення. В подальших аспектах таблетка містить опіоїдний аналгетик в матриксі відстроченого вивільнення та інгібітор СОХ-2, покритий оболонкою, в таблетці у шарі негайного вивільнення.

У багатьох кращих аспектах винаходу композиції, що містять перелічені в опису інгібітори СОХ-2 та опіоїдні лікарські засоби, вводять перорально. Подібні пероральні лікарські форми можуть містити одно або обидва лікарські засоби у формі негайного чи відстроченого вивільнення. Для полегшення введення краще, щоб пероральна лікарська форма містила обидва лікарські препарати. Пероральні лікарські форми можуть бути у формі таблеток, пастилок, лепех, водних чи масляних емульсій, диспергуючих порошків чи гранул, емульсій, багатокомпонентних композицій, сиропів, еліксирів і тому подібного.

Фармацевтичні композиції, які містять СОХ-2 та/або опіоїдні лікарські засоби, перелічені в описі, також можуть бути у вигляді мікрочастинок (наприклад, мікрокапсул, мікросфер і тому подібного, які можуть бути ін'єксовані чи імплантовані хворій людині), або інших лікарських форм, що імплантуються, відомих фахівцям в області фармацевтичних композицій. Для полегшення введення краще, щоб подібні лікарські форми містили обидва лікарські препарати.

Додаткові фармацевтичні композиції, що розглядаються далі у винаході, включають в собі трансдермальні лікарські форми, супозиторії, порошки та аерозолі для інгаляції і трансбукальні таблетки.

Для комбінації інгібітору СОХ-2 та опіоїдного аналгетика до того ж існують різні способи введення.

Слід мати на увазі, що у межах даного винаходу вводять назви, що мають такі значення:

В даному винаході назва «ефективне знеболювання» визначається як задовільне зниження чи зняття болю поряд з припустимим рівнем побічних ефектів, що визначаються хворою людиною.

Згідно з винаходом, назва «ефективне усунення болю» позначає об'єктивну оцінку відповіді хворої людини (біль, що відчувається, і наявність побічних ефектів) на лікування аналгезивним засобом, а також суб'єктивну оцінку терапевтичного лікування хворим, якого піддано такому лікуванню. Фахівці в цій області розуміють, що ефективне знеболювання буде варіюватись, в залежності від багатьох факторів, включаючи індивідуальні особливості хворого.

В даному винаході назва «опіоїдний аналгетик» визначається як лікарський засіб в його основній формі чи його фармацевтично прийнятна сіль або комплекс.

В даному винаході назва «інгібітор СОХ-2» визначається як лікарський засіб в його основній формі чи його фармацевтично прийнятна сіль або комплекс.

В даному винаході назва «безперервне (відстрочене вивільнення» визначається як вивільнення лікарського засобу (опіоїдного анальгетика) з трансдермальної композиції з такою швидкістю, що концентрації (рівні) у крові (наприклад, у плазмі) підтримуються в межах терапевтичного діапазону (вище мінімальної ефективної анальгезивної концентрації або «МЕАС»), але нижче токсичних рівнів, протягом приблизно 12 годин чи довше.

Назва «стійкий стан» позначає, що крива концентрації у плазмі крові даного лікарського засобу в значному ступеню відтворюється від дози до дози.

Назву «мінімальна ефективна анальгезивна концентрація» визначають згідно з винаходом як мінімальну ефективну терапевтичну концентрацію лікарського засобу в плазмі крові, при якій досягається принаймні деяке послаблення болю у даного хворого. Фахівці в цій області медицини розуміють, що вимірювання болю є досить суб'єктивним фактором, і серед хворих можуть спостерігатися значні індивідуальні відмінності.

Інгібітори COX-2, що застосовуються у даному винаході, будуть мати протизапальні, жарознижуючі та анальгезивні властивості, подібні до стандартних нестероїдних протизапальних лікарських засобів і, крім того, будуть інгібувати індуквані гормонами скорочення матки і мати потенційну протиракову дію, але при цьому будуть мати знижену здатність індукувати деякі зв'язані з механізмом дії побічні ефекти. Зокрема, такі інгібітори COX-2 повинні мати знижений потенціал токсичності щодо шлунково-кишкового тракту, зниженим потенціалом щодо індукції ниркових побічних ефектів, зниженою по відношенню до часу кровотечі дією та зниженою здатністю індукувати напади астми у чутливих до аспірину суб'єктів-астматиків. Про інгібітори COX-2 повідомлялось в даній області, і було показано, що багато відомих хімічних структур здійснюють інгібування циклооксигенази-2. У цілях даного винаходу назву «інгібітор COX-2» визначають як всі сполуки, які мають інгібувальну по відношенню до COX-2 активність і які краще виявляють специфічність принаймні в 9 разів вище для COX-2 порівняно з COX-1, або *in vitro* (як визначено, наприклад, за допомогою вимірів IC50), або *in vivo* (як визначено, наприклад, за допомогою вимірів ED50). Подібні інгібітори COX-2 будуть застосовуватись у зв'язку з даним винаходом і розглядаються у формулі винаходу, що додається. Краще, щоб інгібітори COX-2, що застосовуються в даному винаході, мали такі значення IC50 *in vitro* та/або ED50 *in vivo*, щоб співвідношення COX-1 до COX-2 було вище приблизно в 20 разів чи більше, краще в 100 разів чи більше, і найкраще - в 1000 разів чи більше.

Деякі кращі інгібітори COX-2 включають в собі целекоксиб (SC-58635), DUP-697, флосулід (CGP-28238), мелоксикам, 6-метокси-2-нафтилоцтову кислоту (6-MNA), Vioxx (МК-955), набуметон (проліки для 6-MNA), німесулід, NS-398, SC-5766, SC-56215, T-614 або їх комбінації.

Існує ряд інгібіторів COX-2, що знаходяться на стадії розробки за станом на середину 1998 р. Вони включають в собі мелоксикам (комерційно доступний у Великобританії за станом на 1996 р. Boehringer-Ingelheim); німесулід (випущений в 1985 в Європі з Hesinn); набуметон (6-MNA є активним метаболітом) (комерційно доступний в США як Relafin™); целекоксиб (SC-58635) (NDA реєстрація за допомогою Searle, оцінена у вересні 1998); Vioxx (МК-966, L745337) (NDA реєстрація за допомогою Merck, оцінена у листопаді 1998); D-1367 (Chiroscience; в фазі I в Великобританії); T-614 (Тоуата; в фазі II в Японії та в фазі I в Великобританії); і SC-57666 (Monsanto; в фазі I в США).

В досліджах, що обговорювались в 1996 на щорічній конференції American College of Rheumatology, продемонстрували, що целекоксиб є ефективним для хворих і позбавлений шлунково-кишкових побічних ефектів у нормальних добровольців (Scrip 2175, жовтень 1996, стор.15). В дослідженнях на нормальних добровольцях 128 суб'єктів одержували целекоксиб, 100 мг чи 200 мг двічі на день, або напроксен, або плацебо протягом одного тижня. В групі, що одержувала целекоксиб, та у суб'єктів, що одержували плацебо, не спостерігали шлунково-кишкових ознак хвороби чи симптомів, в той час як в групі, що одержувала напроксен, 20% суб'єктів відчували шлунково-кишкові ознаки хвороби та симптоми. Крім того, у нормальних добровольців целекоксиб не викликав змін функції тромбоцитів. 292 досліджуваних хворих з остеоартритом одержували целекоксиб 40 мг, 100 мг чи 200 мг або плацебо двічі на день протягом чотирьох тижнів. Целекоксиб знижував симптоми у значному ступеню, і швидкості зникнення симптомів в групі, що одержувала целекоксиб у високих дозах, були нижче, ніж в групі, що одержувала плацебо. Хворі з ревматоїдним артритом одержували целекоксиб в дозах 100 мг, 200 мг чи 400 мг або плацебо двічі на день протягом чотирьох тижнів. Що стосується хворих остеоартритом, показники симптомів поліпшувались у хворих, які одержували целекоксиб, порівняно з тими, що одержували плацебо, а швидкість зникнення симптомів була нижче у хворих, що одержували целекоксиб.

Про інгібітори COX-2 повідомлялось в даній області, і було показано, що багато відомих хімічних структур здійснюють інгібування циклооксигенази-2.

Інгібітори COX-2 описані в патентах США №№ 5616601; 5604260; 5593994; 5550142; 5536752; 5521213; 5639780; 5604253; 5552422; 5510368; 5436265; 5409944 та 5130311, всі з яких включені до даного тексту як посилання. Багато інгібіторів COX-2 можуть бути описані хімічно як арилсульфонаміди. Дійсно, як целекоксиб, так і Vioxx, які розглядають як «надвибірні», є арилсульфонамідами, і, більш специфічно, бензолсульфонамідами. Ці сполуки будуть застосовуватись в способах та композиціях даного винаходу. Однак фахівці в даній області оцінюють, що багато додаткових інгібіторів COX-2 ідентифіковані в даній області і використовуються у зв'язку зі способами та композиціями даного винаходу.

Використання зв'язку між структурою та функцією для оцінки інгібіторів COX-2 є проблематичним, оскільки ці інгібітори COX є ферментами-самогубцями. Таким чином, при аналізі *in vitro* показано, що величина IC50 змінюється з плином часу. З цієї причини опубліковані величини IC50, одержані в різних лабораторіях, для звичайних інгібіторів COX представлені як величини, що відрізняються більш ніж на два порядки. Це ускладнює порівняння величини інгібування COX-1, одержаної в одній лабораторії, з величиною інгібування COX-2, одержаною в іншій лабораторії (Див., наприклад, D.E.Griswold and J.L.Adams, Med. Res. Rev., 16:181-206). Таким чином, краще, щоб при дослідженнях інгібіторів COX для порівняння їх відносних активностей порівнювались лише результати одного й того самого аналізу, що проводиться в один й той самий час. При використанні раніше одержаних даних краще брати дані лише з переліку деяких сполук, які одержані однією

групою дослідників, так щоб можна було визначити відносні активності. Таблиця 1, представлена нижче, показує характерні дані для характерних NSAID та деяких інгібуючих COX-2 сполук. Дані зібрані з ряду різних джерел і відібрані з доступних лабораторій з використанням посилення, в яких наводяться деякі сполуки з однієї й тієї самої статті і які містять дані, відносно порівнювані з даними, одержаними з деяких інших лабораторій (тобто, в межах розумного діапазону варіацій, розуміючи, що результати з різних лабораторій можуть варіювати аж до трьох порядків величин для агентів, які діють як ферменти-самогубці). Слід враховувати, що більшість наведених в таблиці 1 величин є результатами аналізу *in vitro* (за винятком тих випадків, де активність виражають в мг/кг). Літературні дані підтверджують, що відношення активності COX-1 /COX-2 звичайно зберігаються *in vivo*, але це не завжди справедливо. Наприклад, індометацин є завжди вибірним щодо COX-1 *in vitro* та *in vivo*, а напроксен, який є вибірним щодо COX-1 *in vitro*, часто (але не завжди) є вибірним до COX-2 *in vivo*. Почасти це відбувається внаслідок досить штучних умов аналізу *in vitro*. Перші два структурних ряди були визнані як інгібітори COX-2, що виявляють мало помітну ульцерогенну активність. Ці ранні сполуки включають в собі арилсульфонаміди німесулід, NS-398, та CGP 23238 і 1,2-діарилгетероцикли Dup-697 та SC-58125. Griswold and Adams описують зв'язок структури та активності в деяких деталях (Med. Res. Rev., 16:282-206, 1996).

Таблиця 1

Вибірковість обраних інгібіторів циклооксигенази для COX-1 та COX-2

лікарський засіб	COX-1 IC50, мкм	COX-2 IC50, мкм	COX-1/COX-2	Посилання
аспірин	1,67	278	0,004	l
	32,4мг/кг	198мг/кг	0,16	m
Саліцилат	254	725	0,36	l
Ібупрофен	4,85	72,8	0,067	l
	9,2	18,3	0,5	n
Напроксен	4,8	28,4	0,17	a
	0,6	2,0	0,3	b
	6,6	3,9	1,7	c
	15,6	28	0,56	n
Диклофенак	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	e
Індометацин	0,1	0,9	0,11	d
	13,5	>1000	<0,013	a
	0,0015	0,0089	0,15	e
	2,35 мг/кг	0,67 мг/кг	3,3	m
S-кетопрофен	0,11	0,18	0,61	n
Тенідап	0,39	47,8	0,008	f
Піроксикам	17,7	>500	<0,035	a
	1,07мг/кг	0,76мг/кг	1,4	m
Мелоксикам	3,27	0,25	13	k
	2,47 мг/кг	0,12 мг/кг	20	m
Намесулід	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	l
CGP 28238 (флосулід)	72,3	0,015	5000	E
SC-58125	>100	0,09	1100	j
	38,7	0,27	143	
Целекоксиб (SC-58635)	15	0,04	375	o
Vbxx (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
- c - J.R.Vane and R.M.Botting, Inflamm. Res., 44: 1, 1995
- d - J.G.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
- 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
- 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., J. Med. Chem., 40: 1347-1365, 1997

Наприклад, як повідомив Famaey J.P., Inflamm. Res., 1997 Nov. 46(11): 437-446, німесулід, сульфонанлідна сполука з протизапальними властивостями, має фармакологічну дію, що припускає, що вона може бути вибірним інгібітором COX-2. В деяких аналізах *in vitro*, в яких використані або очищені препарати COX-2 та COX-1, або клітинні препарати, дослідники десяти з одинадцяти різних груп показали, що німесулід вибірково інгібує COX-2. Повідомлялось, що відношення інгібіторів COX-2/COX-1 змінюється у відповідності до препарату, що аналізується, приблизно від 0,76 до 0,0004, тобто від 1,3 до 2512 разів вибірковість щодо COX-2 вище, ніж щодо COX-1. Крім того, аналіз цільної крові *in vivo*, що проводився на здорових добровольцях, показав, що відбувається значне зниження продукції COX-2PGE<sub>2</sub>, при цьому не спостерігається якого-небудь впливу на продукцію COX-1 TBX<sub>2</sub> (суб'єкти, що проходили лікування німесулідом по 100мг двічі на день протягом 2 тижнів) порівняно з суб'єктами, що проходили лікування аспірином (300мг тричі на день протягом 2 тижнів), у яких не спостерігали впливу на продукцію COX-2 PGE<sub>2</sub> і відзначали майже повне пригнічення продукції COX-1 TBX<sub>2</sub>. Таким чином, німесулід можна розглядати як відносно вибірний інгібітор COX-2. При рекомендованому дозуванні 100 мг двічі на день він є таким саме ефективним анальгезивним та протизапальним агентом, як і класичні NSAID, і добре стерпним лікарським засобом з небагатьма побічними ефектами згідно з результатами відкритих досліджень великого масштабу та глобальній оцінці великого ряду контрольованих та неконтрольованих порівняльних дослідів.

Необмежувачий перелік опіоїдних анальгезивних лікарських засобів, які можуть бути використані в даному винаході, включає в собі альфентаніл, алілпродин, альфапродин, анілеридин, бензилморфін, безитрамід, бупренорфін, буторфанол, клонітазен, содеїн, циклазоцин, десоморфін, декстроморамід, дезоцин, діампромід, діаморфон, дигідроккодеїн, дигідроморфін, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діоксафетилбутират, дипіпанон, ептазоцин, етогептазин, етилметилтіамбутен, етилморфін, етонітазен, фентаніл, героїн, гідроккодон, гідроморфон, гідроксипетидин, ізометадон, кетобемідон, леваллорфан, леворфанол, левофенацилморфан, лофентаніл, мереридин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфін, мірофін, налбуфін, нарцеїн, нікоморфін, норлеворфанол, норметадон, налорфін, норморфін, норпіпанон, опіум, оксикодон, оксиморфон, папаверетум, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, феноперадин, пімінодин, піритрамід, профептазин, промедол, проперидин, пропірам, пропоксифен, суфентаніл, тілідин, трамадол, їх солі, їх комплекси; суміші будь-яких з перелічених засобів, змішані мю-агоністи/антагоністи, комбінації мю-антагоністів, їх солі або комплекси і тому подібне. В деяких кращих аспектах опіоїдним анальгетиком є мю- чи каппа-опіоїдний агоніст. В додаткових кращих аспектах опіоїдним анальгетиком є вибірний каппа-агоніст.

В деяких кращих аспектах опіоїдний анальгетик обирається з кодеїну, гідроморфону, гідроккодону, оксикодону, дигідроккодеїну, дигідроморфіну, діаморфону, морфіну, трамадолу, оксиморфону, їх солей чи сумішей.

Даний винахід стосується анальгезивних препаратів для перорального введення, які представляють собою комбінацію інгібітору COX-2 або його фармацевтично прийнятної солі та опіоїдного анальгетика або його фармацевтично прийнятної солі. Комбінація краще виявляє синергічну або, принаймні, адитивну дію при анальгезивних дозуваннях.

Дозовані рівні інгібітору COX-2 приблизно від 0,005 мг до 140 мг на кілограм ваги тіла в день стають на порядок більш ефективними в комбінації з опіоїдним анальгетиком. Або ж інгібітор COX-2, приблизно від 0,25 мг до 7 г на хворого в день, вводиться в комбінації з опіоїдним анальгетиком. Наприклад, запалення можна лікувати ефективно шляхом введення приблизно від 0,005 до 50 мг інгібітору COX-2 на кг ваги тіла в день або інакше приблизно від 0,25 мг до 3,5 г на хворого в день.

Кількість інгібітору COX-2, яку можна комбінувати з носіями з одержанням одиничної лікарської форми, що містить комбінацію інгібітору COX-2 та опіоїдного анальгетика, буде залежати від конкретного хворого та способу введення. Наприклад, призначена для перорального введення композиція може містити від 0,25 мг до 5 г інгібітору COX-2, змішаного з відповідною та придатною кількістю носія, яка може коливатися приблизно від 5 до 95% тотальної композиції. Стандартні лікарські форми будуть містити в основному приблизно від 0,5 мг до 1500 мг інгібітору COX-2 і звичайно 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг, 500мг; 600мг, 800мг або 1000мг і так далі, аж до 1500мг.

В одному варіанті інгібітор COX-2 знаходиться в пероральній лікарській формі відстроченого вивільнення з гідроморфоном як терапевтично активним опіоїдом в кількості приблизно від 2мг до 64мг хлоргідрату гідроморфону. Або ж лікарська форма може містити молярні еквівалентні кількості інших солей гідроморфону чи основи гідроморфону. В інших аспектах опіоїдний анальгетик представляє собою морфін, і пероральні лікарські форми відстроченого вивільнення даного винаходу по вазі включають в собі приблизно від 2,5мг до 800 мг морфіну. В іншому варіанті опіоїдний анальгетик представляє собою оксикодон, і пероральні лікарські

форми відстроченого вивільнення включають в собі приблизно від 2,5мг до 800мг оксикодону. Опіодний аналгетик може представляти собою гідрокодон, і пероральні дозовані форми відстроченого вивільнення можуть включати в собі аналгезивні дози приблизно від 8 до 50мг гідрокодону на стандартну лікарську форму. Опіодний аналгетик може представляти собою трамадол, і пероральні лікарські форми відстроченого вивільнення можуть включати в собі приблизно від 25мг до 800мг трамадолу на стандартну лікарську форму. Лікарська форма може містити більше одного опіодного аналгетика для досягнення, по суті, еквівалентної терапевтичної дії. Кращі комбінації за винаходом містять ефективну кількість інгібітору СОХ-2, обраного з групи, що складається з німесулід, мелорикану та флосулід, і ефективну кількість опіодного аналгетика, обраного з групи, що складається з трамадолу, гідроморфону, морфіну, оксикодону, гідрокодону та дигідрокодеїну у відношеннях, представлених в таблиці II. В деяких кращих аспектах відношення вищезгаданих опіодів до вищезгаданих інгібіторів СОХ-2 представлені в таблиці II.

ТАБЛИЦЯ II

Відношення опіатів до інгібіторів СОХ-2

Опіати	Інгібітори СОХ-2						
	целекоксиб	флосулід	мелоксикам	набуметон	німесулід	Т614	МК966
морфін	0,001-1	0,001-1	0,05-50	0,001-5	0,001-5	0,001-1	0,001-10
метадон	0,0001-1	0,0001-1	0,01-10	0,001-1	0,001-1	0,0001-1	0,001-1
меперидин	0,01-100	0,001-1	0,001-50	0,01-1	0,01-1	0,01-10	1-100
леворфанод	0,004-1	0,0001-1	0,001-1	0,0002-1	0,002-1	0,0001-1	0,0001-1
гідроморфон	0,0003-3	0,0001-1	0,00001-0,01	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1
оксикодон	0,001-10	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1
гідрокодон	0,001-10	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1	0,0001-1
кодеїн	0,005-50	0,001-4	0,001-1	0,001-1	0,001-1	0,001-1	0,001-10

Іншими словами, в таблиці II приведені відношення морфіну до целекоксибу приблизно від 0,001:1 до 1:1; відношення метадону до флосуліду складає приблизно від 0,0001:1 до 1:1 і так далі.

В деяких кращих варіантах за даним винаходом, кращою є така пероральна лікарська форма, яка включає в собі такі комбінації опіоду та інгібітору СОХ-2: морфіну 40 мг плюс 40 мг флосуліду; морфіну 40 мг плюс 6 мг німесулід; оксикодону 20 мг плюс 20 мг флосуліду; оксикодону 40 мг плюс 4 мг німесулід; гідроморфону 5 мг плюс 20 мг флосуліду або гідроморфону 5 мг плюс 4 мг німесулід.

Дозування, що вводиться, буде, звичайно, змінюватись в залежності від відомих факторів, таких як фармакодинамічні характеристики кожного агента комбінації та її спосіб введення чи застосування, а також вік, здоров'я та вага хворого. Дозування також залежить від природи та визначеності симптомів, конкурентного лікування, якщо воно є, частоти лікування та бажаного результату. Композиція, яка містить будь-яку з перелічених вище комбінацій опіодних аналгетиків та інгібіторів СОХ-2, може бути введена дробовими дозами в межах від 2 до 6 разів на день або в формі відстроченого вивільнення, яка забезпечує швидкість вивільнення, ефективну для досягнення бажаних результатів.

Оптимальні відношення інгібітору СОХ-2 та опіодного аналгетика визначають стандартними аналізами, добре відомими в даній області, для визначення опіодної та аналгезивної активності. Наприклад, феніл-п-бензохіноновий тест можна використати для встановлення аналгезивної активності. Феніл-п-бензохіноновий тест, що індукує корч у мишей (H.Bluroberg et al., 1965, Proc. Soc. Exp. Med., 118:763-766, включено до даного тексту як посилання, так само як і його відомі модифікації), є стандартною процедурою, яка використовується для визначення та порівняння аналгезивної активності різних класів аналгезивних лікарських засобів з доброю кореляцією з аналгезивною активністю у людини. Представлені на ізоболограмі дані для миші можуть бути перенесені на інші види, у яких пероральні аналгезивні дози індивідуальних сполук є відомими або можуть бути встановлені. Спосіб складається з визначення відсотку дози ED50 для кожного співвідношення доз за оптимальною кривою, одержаною за допомогою регресійного аналізу з ізоболограми миші, множення кожного компонента на його ефективну дозу для даного виду (тварини) і потім одержання співвідношення кількості інгібітору СОХ-2 та опіодного аналгетика. Ця основна кореляція для аналгезивних властивостей дає змогу встановити діапазон ефективності і для людини (E.W.Pelikan, 1959, The Pharmacologist, 1:73; включено до даного тексту як посилання).

Застосування рівноефективної дозової замісної моделі і аналіз криволінійної регресії, який використовує всі дані для індивідуальних сполук і різних дозових співвідношень для комбінацій, вказує на існування несподівано підвищеної аналгезивної активності комбінацій інгібітору СОХ-2 та опіодного аналгетика, тобто одержана активність вище, ніж активність, очікувана від суми активностей індивідуальних компонентів.

Даний винахід стосується лікарських форм негайного вивільнення ефективної аналгезивної кількості комбінації інгібітору СОХ-2 та опіодного аналгетика. Лікарська форма негайного вивільнення може бути одержана у вигляді таблетки або мультичастинки, яку можна інкапсулювати. Можна використовувати також інші лікарські форми негайного вивільнення, відомі в даній області.

Композиції за винаходом представляють собою сприятливу можливість для досягнення послаблення болю від помірного до сильного при наявності запалення або без нього. Завдяки синергічній та/або адитивній дії, яку чинить одержана комбінація опіодного аналгетика та інгібітору СОХ-2, можна застосовувати знижені дозування кожного з препаратів - інгібітору СОХ-2 та опіодного аналгетика. Використовуючи менші кількості одного чи обох лікарських засобів, можна знизити кількість та ступень вираження зв'язаних з кожним компонентом побічних ефектів. Крім того, винайдена комбінація позбавлена побічних ефектів, до яких деякі хворі є особливо чутливими.

Даний винахід стосується способу інгібування COX-2 та лікування захворювань, опосередкованих COX-2, який заключає в собі введення хворому, що потребує подібного лікування, нетоксичної терапевтично ефективної кількості комбінації інгібітору COX-2 та опіоїдного аналгетика даного винаходу. Ці захворювання включають в собі біль від помірного до сильного, який має найрізноманітніші етіології, включаючи, але не обмежуючись ними, раковий біль та післяопераційний біль, лихоманку та запалення цілого ряду станів, включаючи ревматичну атаку, симптоми, зв'язані з грипом чи іншими вірусними інфекціями, нежить, болі в задньо-нижньому та шийному відділах, дисменорею, головний біль, зубний біль, розтягнення та деформації, міозит, невралгію, синовіт, артрит, включаючи ревматоїдний артрит, дегенеративні захворювання суглобів (остеоартрит), подагру та анкілозивний спондилоартрит, бурсит, опіки та рани. Крім того, комбінацію інгібітору COX-2 та опіоїдного аналгетика застосовують як альтернативні звичайним нестероїдним протизапальним лікарським засобам чи комбінаціям NSAID's з іншими лікарськими препаратами, особливо коли подібні нестероїдні протизапальні лікарські засоби можуть бути протипоказані, як, наприклад, хворим з пептичною виразкою, гастритами, регіональним ентеритом, виразковим колітом, дивертикулітом або з повторюваними випадками шлунково-кишкових уражень: GI-кровотечею, розладами згортання, включаючи анемію, як, наприклад, гіпопротромбінемію, гемофілію чи іншими проблемами кровотечі; захворюванням нирок; хворим до операції чи таким, що приймають антикоагулянти.

Лікарські форми відстроченого вивільнення за винаходом звичайно дозволяють досягти і підтримувати терапевтичні рівні, в основному, без значного збільшення в інтенсивності та/або ступеню вираження супутніх побічних ефектів, як, наприклад, нудота, блювання чи сонливість, які часто пов'язані з високими рівнями в крові опіюючих аналгетиків. Є дані, які дозволяють припускати, що застосування даних лікарських форм приводить до зниження ризику звикання до надмірного вживання лікарських засобів.

Може бути одержана комбінація інгібітору COX-2 та опіоїдного аналгетика для збільшення тривалості аналгезивної дії, яка допускає однократне добове дозування. Ці композиції при порівнянних добових дозуваннях придатного лікарського засобу негайного вивільнення, асоційовані зі зниженням частоти випадків з тяжкими несприятливими реакціями від лікарських засобів і можуть вводитись в більш низькій добовій дозі, ніж загальноприйняті пероральні лікарські препарати, при цьому зберігаючи контроль над болем.

Комбінацію інгібітору COX-2 та опіоїдного аналгетика можна використовувати у суміші зі стандартними наповнювачами, тобто фармацевтично прийнятними органічними та неорганічними речовинами як носіями, придатними для перорального, парентерального, назального, внутрішньовенного, підшкірного, тонкокишкового чи будь-якого іншого придатного способу введення, відомого в даній області. Придатні фармацевтично прийнятні носії включають в собі, не обмежуючись ними, воду, сольові розчини, спирти, аравійську камедь, рослинні олії, бензилові спирти, поліетиленгліколи, желатин, вуглеводи, як наприклад, лактозу, амілозу чи крохмаль, парфумерну олію, моногліцериди та дигліцериди жирних кислот, ефіри жирних кислот та пентаеритриту, гідроксиметилцелюлозу, полівінілпіролідон і т.д. Фармацевтичні препарати можна стерилізувати і, якщо бажано, змішувати з додатковими агентами, наприклад, змащувальними маслами, консервантами, стабілізаторами, змочувачами, емульгаторами, солями для підтримки осмотичного тиску, буферами, барвниками, смаковими та/або ароматичними речовинами і тому подібне. Їх також можна комбінувати, якщо бажано, з іншими активними агентами, наприклад, іншими аналгезивними агентами. Для парентерального застосування особливо придатними є масляні чи водні розчини, а також суспензії, емульсії чи імплантати, включаючи супозиторії. Ампули є придатними стандартними лікарськими формами. Для перорального застосування особливо придатними є таблетки, драже, рідини, краплі, супозиторії чи капсули, мікрокапсули (caplets) та желатинові капсули (geicaps). Композиції, призначені для перорального застосування, можна виготовити згідно з будь-яким способом, відомим в даній області, і такі композиції можуть містити один чи більше агентів, обраних з групи, що складається з інертних, нетоксичних фармацевтичних наповнювачів, які є придатними для виробництва таблеток. Такі наповнювачі включають в собі, наприклад, інертний розріджувач, як, наприклад, лактозу; гранулюючі та дезинтегрувальні агенти, як, наприклад, кукурудзяний крохмаль; зв'язуючі агенти, як, наприклад, крохмаль та змащувальні агенти, як, наприклад, стеарат магнію. Таблетки можуть бути не покриті оболонкою або їх покривають оболонкою за відомою технологією для вишуканості чи щоб затримати вивільнення активних інгредієнтів. Композиції для перорального застосування можуть бути представлені у вигляді твердих желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішують з інертним розріджувачем.

Водні суспензії містять вищезгадану комбінацію лікарських засобів, і така суміш має один чи більше наповнювачів, придатних як суспендувальні агенти, наприклад, фармацевтично прийнятних синтетичних смол, як, наприклад, гідроксипропілметилцелюлози, або природних смол. Масляні суспензії можуть бути виготовлені шляхом суспендування вищевказаної комбінації лікарських засобів в рослинній олії чи мінеральному маслі. Масляні суспензії можуть містити загусник, як, наприклад, бджолиний віск чи цетиловий спирт. Сироп, еліксир чи тому подібне можна використовувати, коли додають підсолоджувач. Можна виготовити також суспензії, що ін'єкуються, в яких вживають відповідні рідкі носії, суспендувальні агенти і тому подібне. Також можна висушити активні сполуки при температурі нижче 0°C і застосовувати одержані ліофілізовані сполуки, наприклад, для виготовлення продуктів для ін'єкції.

Крім того, спосіб лікування та фармацевтичної композиції даного винаходу можуть включати в собі один чи більше лікарських засобів, крім інгібітору COX-2 та опіоїдного аналгетика, де додаткові ліки можуть або не можуть діяти з ними синергічним чином. Приклади подібних додаткових лікарських засобів включають в собі нестероїдні протизапальні агенти, включаючи ібупрофен, диклофенак, напрофен, беноксапрофен, флурбіпрофен, фенпрофен, флубуфен, кетопрофен, індопрофен, піропрофен, карпрофен, оксапрозин, прамопрофен, мурпрофен, триоксапрофен, супрофен, амінопрофен, тіапрофенову кислоту, флупрофен, буклоксову кислоту, індометацин, суліндак, толметин, зомепірак, тіопінак, зидометацин, ацетемасон, фентіазак, клідак, окспінак, мефенамову кислоту, меклофенамову кислоту, флуфенамову кислоту, ніфлумову кислоту, толфенамову кислоту, дифлурисал, флуфенісал, піроксикам, судоксикам чи ізоксикам і тому подібне. Інші придатні додаткові лікарські засоби, які можуть бути включені лікарські форми даного

винаходу, включають в собі ацетамінофен, аспірин та інші неопіодні аналгетики.

Лікарські форми контрольованого вивільнення

Комбінацію інгібітору СОХ-2 та опіодного аналетика можна одержати як пероральну композицію контрольованого чи відстроченого вивільнення в будь-якій придатній таблетці, покритій оболонкою таблетці чи багатоконпонентній композиції, відомій фахівцям в даній області. Лікарська форма відстроченого вивільнення може необов'язково включати в собі носій відстроченого вивільнення, який замикається до матриксу поряд з опіодом або який застосовується як покриття відстроченого вивільнення.

Дозована форма відстроченого вивільнення може включати в собі опіодний аналетик в формі відстроченого вивільнення та інгібітор СОХ-2 в формі відстроченого вивільнення або в формі негайного вивільнення. Інгібітор СОХ-2 може бути замкнений до матриксу відстроченого вивільнення поряд з опіодом; замкнений як окремих шар відстроченого вивільнення або шар негайного вивільнення; або може бути замкнений як порошок, гранули і т.д. в желатинову капсулу з субстратами даного винаходу. Або ж дозована форма відстроченого вивільнення може мати інгібітор СОХ-2 в формі відстроченого вивільнення та опіодний аналетик в формі відстроченого вивільнення чи в формі негайного вивільнення.

Пероральна лікарська форма за винаходом може бути одержана у вигляді, наприклад, гранул, сфероїдів, кульок, пілюль (далі сукупно називаються «мультичастинки») та/або частинок. Кількість мультичастинок, яка є ефективною для досягнення бажаної дози опіоду у часі, може бути поміщена до капсули або включена до будь-якої іншої придатної пероральної твердої форми.

В одному кращому аспекті даного винаходу лікарська форма відстроченого вивільнення включає в собі подібні частинки, що містять або включають в собі активний інгредієнт, де частинки мають діаметр приблизно від 0,1 мм до 2,5 мм, краще від 0,5 мм до 2 мм.

В деяких аспектах, частинки включають в собі матрикси нормального вивільнення, які містять опіодний аналетик з інгібітором СОХ-2 чи без нього. Ці частинки потім покривають оболонкою з носієм відстроченого вивільнення в тих аспектах, де інгібітор СОХ-2 негайно вивільняється, інгібітор СОХ-2 може бути включений до окремих матриксних частинок нормального вивільнення або може бути введений спільно до окремої композиції негайного вивільнення, яка або замкнена до желатинової капсули або вводиться окремо. В інших аспектах частинки включають в собі інертні кульки, які покривають оболонкою з опіодним аналетиком з інгібітором СОХ-2 чи без нього. Згідно з цим, оболонку, що включає в собі носій відстроченого вивільнення, застосовують до кульок як покриття.

Частинки краще покривають тонкою плівкою з матеріалу, який дозволяє вивільнення опіоду (або солі) і, якщо бажано, інгібітору СОХ-2 з уповільненою швидкістю у водному середовищі. Покриття з тонкої плівки обирається таким, щоб досягалась в комбінації з іншими встановленими властивостями бажана швидкість вивільнення *in vitro*. Покриття композицій відстроченого вивільнення даного винаходу повинні бути здатними створювати міцну суцільну плівку. Яка є гладкою та вишуканою, здатною підтримувати пігменти та інші покривні домішки, нетоксичні, інертні та без відлипу.

#### ПОКРИТТЯ

Лікарські форми даного винаходу необов'язково покривають оболонкою з одного чи більше матеріалів, які сприяють регуляції вивільнення або для захисту композиції. В одному аспекті, покриття роблять для того, щоб полегшити чи рН-залежне чи рН-незалежне вивільнення, наприклад, у випадках, коли вони піддаються дії рідин шлунково-кишкового тракту. рН-залежне покриття служить для того, щоб забезпечити вивільнення опіоду в бажані області шлунково-кишкового (GI) тракту, наприклад, шлунок чи тонкий кишечник, таким чином, що відбувається всмоктування, здатне підтримати аналгезивну дію у хворого, принаймні, приблизно 12 годин і краще аж до 24 годин. У випадках, коли бажаним є рН-незалежне покриття, то це покриття програмується таким, щоб досягти оптимального вивільнення незалежно від змін рН навколишньої рідини, наприклад, шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Також можна одержати композиції, які вивільняють частину дози в одному бажаному місці ШКТ, наприклад, шлунку, і вивільняють частину дози, що залишилась, в іншому місці ШКТ, наприклад, тонкому кишечнику.

Композиції за винаходом, для одержання яких використовують рН-залежні покриття, можуть мати ефект повторної дії таким чином, що незахищений лікарський засіб покривають ентросолюбільним покриттям, і воно вивільняється до шлунку, в той час як решта, захищена ентросолюбільним покриттям, вивільняється в нижньому відділі шлунково-кишкового тракту. Покриття, які є рН-залежними і можуть бути використані у відповідності до даного винаходу, включають в собі шелак, ацетатфталат целюлози (САР), ацетатфталат полівінілу (РВАР), фталат гідрокеипропілметилцелюлози і співполімери ефіру метакрилової кислоти, зеїн і тому подібне.

В деяких кращих аспектах субстрат (наприклад, кулька, що є ядром таблетки, матриксна частинка), який містить опіодний аналетик (з або без інгібітору СОХ-2), покривають гідрофобним матеріалом, обраним з (i) алкілцелюлози; (ii) акрилового полімеру; чи (iii) з їх сумішей. Покриття може знаходитись у вигляді органічного чи водного розчину чи дисперсії. Покриття можна використовувати для одержання привіску субстрату приблизно від 2 до 25%, щоб досягти бажаної характеристики відстроченого вивільнення. Подібні композиції описані, наприклад, детально в патентах США №№ 5273760 та 5286493, права на які передані власнику даного винаходу і включені до даного тексту за посиланням.

Інші приклади композицій відстроченого вивільнення та покриттів, які можуть бути використані у відповідності до даного винаходу, включені до патентів США №№ 5324351; 5356467 та 5472712, в яких вони зареєстровані з посиланням на універсальність.

#### Алкілцелюлозні полімери

Целюлозні матеріали та полімери, включаючи алкілцелюлози, представляють собою гідрофобні матеріали, які добре пасують для покриття кульок за винаходом. Просто як приклад, одним кращим алкілцелюлозним полімером є етилцелюлоза, хоч фахівці віддають належне тому, що інші полімери целюлози та/або алкілцелюлози можна легко використовувати, окремо або у будь-якій комбінації, як все або частину гідрофобного покриття за винаходом.



Однією комерційно доступною водною суспензією етилцелюлози є Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, USA). Aquacoat® одержують шляхом розчинення етилцелюлози в органічному розчиннику, що не змішується з водою, і потім емульгування у воді в присутності поверхнево-активної речовини та стабілізатора. Після гомогенізації, в результаті якої утворюються субмікронні краплини, органічний розчинник упарюють під вакуумом з одержанням псевдолатексу. Пластифікатор не включають до псевдолатексу в процесі виробничого циклу. Таким чином, до застосування його як покриття необхідно перед використанням ретельно змішати Aquacoat® з придатним пластифікатором.

Інша водна дисперсія етилцелюлози комерційно доступна як Surelease<sup>18</sup> (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, USA). Цей продукт одержують шляхом включення пластифікатора до дисперсії протягом виробничого процесу. Гарячий плав полімеру, пластифікатор (дибутиловий ефір себацінової кислоти) та стабілізатор (олеїнова кислота) одержують у вигляді гомогенної суміші, яку потім розводять лужним розчином з одержанням водної суспензії, яку можна наносити безпосередньо на субстрати.

#### Акрилові полімери

В інших кращих аспектах даного винаходу гідрофобний матеріал, що заключає в собі покриття контрольованого вивільнення, представляє собою фармацевтично прийнятний акриловий полімер, включаючи, але не обмежуючись, співполімери акрилової кислоти та метакрилової кислоти, співполімери метилметакрилату, етоксіетилметакрилату, ціаноетилметакрилату, полі(акрилової кислоти), полі(метакрилової кислоти), співполімер алкіламіду метакрилової кислоти, полі(метилметакрилату), поліметакрилату, співполімер полі(метилметакрилату), поліакриламід, співполімер аміноалкілметакрилату, полі(ангідрид метакрилової кислоти) та співполімери гліцидилметакрилату.

В деяких кращих аспектах акриловий полімер складається з одного чи більше амонієвих співполімерів метакрилату. Амонієві співполімери метакрилату добре відомі в даній області і описані в NF XVII як повністю полімеризовані співполімери ефірів акрилової та метакрилової кислот з низьким вмістом четвертинних амонієвих груп.

Для того, щоб одержати бажаний ступень розчинення, необхідно включити два або більше амонієвих співполімерів метакрилату, які мають різні фізичні властивості, як наприклад, різні молярні відношення четвертинних амонієвих груп до нейтральних ефірів (мет)акрилової кислоти.

Деякі полімери метакрилової кислоти у вигляді ефірів використовують для одержання рН-залежних покриттів, які можна застосовувати у відповідності до даного винаходу. Наприклад, існує сімейство співполімерів, синтезованих з діетиламіноетилметакрилату та інших нейтральних ефірів метакрилової кислоти, також відомих як співполімер метакрилової кислоти чи полімерні метакрилати, комерційно доступні як Eudragit® з Rohm Tech, Inc. Існує кілька різних типів Eudragit®. Наприклад, Eudragit® є прикладом співполімеру метакрилової кислоти, який набрякає та розчиняється в кислому середовищі. Eudragit® є співполімером метакрилової кислоти, який не набрякає приблизно при рН < 5,7 і розчиняється при рН > 6. Eudragit® Не набрякає приблизно при рН < 6,5 і розчиняється при рН > 7. Eudragit® RL та Eudragit® RS набрякають у воді і кількість води, адсорбованої цими полімерами, залежить від рН, однак дозовані форми, покриті Eudragit® RL та RS, є рН-незалежними.

В деяких кращих аспектах акрилове покриття містить суміш двох лаків з акрилової смоли, комерційно доступних з Rohm Pharma under the Tradenames Eudragit® RL30D and Eudragit® RS30D, відповідно. Eudragit® RL30D та Eudragit® RS30D є співполімерами ефірів акрилової кислоти та метакрилової кислоти з низьким вмістом четвертинних амонієвих груп, молярне відношення амонієвих груп до нейтральних ефірів (мет)акрилової кислоти, що залишаються, становить 1:20 в Eudragit® RL30D та 1:40 в Eudragit® RS30D. Середня молекулярна вага становить приблизно 150000. Кодові позначення RL (висока проникність) та RS (низька проникність) стосуються властивостей проникнення цих агентів. Суміші Eudragit® RL/RS не розчиняються у воді і в рідинах шлунково-кишкового тракту. Однак покриття, утворені з цих агентів, виявляють здатність до набрякання та проникності в водних розчинах та в рідинах шлунково-кишкового тракту.

Дисперсії Eudragit® RL/RS даного винаходу можна змішувати разом в будь-якому бажаному співвідношенні, для того, щоб в кінцевому рахунку одержати композицію відстроченого вивільнення, що має бажаний ступень розчинення. Бажані композиції відстроченого вивільнення можна одержати, наприклад, з затримуючого покриття, виробленого з 100% Eudragit® RL, 50% Eudragit® RL та 50% Eudragit® RS і 10% Eudragit® RL:Eudragit® 90% RS. Звичайно, фахівці в даній області визнають, що інші акрилові полімери також можна використовувати, як наприклад, Eudragit® L.

#### Пластифікатори

В тих аспектах даного винаходу, де покриття містить водну дисперсію гідрофобного матеріалу, включення ефективною кількістю пластифікатора до водної дисперсії гідрофобного матеріалу у подальшому поліпшить фізичні властивості покриття відстроченого вивільнення. Наприклад, оскільки етилцелюлоза має відносно високу температуру склування і не утворює еластичні плівки за нормальних умов покриття, краще включати пластифікатор до етилцелюлозного покриття, що містить покриття відстроченого вивільнення, до його використання як покривного матеріалу. Звичайно кількість пластифікатора, включеного до розчину для покриття, оснований на концентрації плівкоутворювача, найчастіше приблизно від 1 до 50% за вагою плівкоутворювача. Однак концентрацію пластифікатора можна правильно визначити після ретельного експериментування з розчином даного покриття та способом застосування.

Приклади придатних для етилцелюлози пластифікаторів включають в собі водонерозчинні пластифікатори, як, наприклад, дибутилсебацінат, діетилфталат, триетилцитрат, трибутилцитрат та триацетин, хоч можна застосовувати й інші водонерозчинні пластифікатори (такі як ацетиловані моногліцериди, ефіри фталевої кислоти, рицинову олію і т.д.). Триетилцитрат є особливо кращим пластифікатором для водних дисперсій етилцелюлози даного винаходу.

Приклади придатних пластифікаторів для акрилових полімерів даного винаходу включають в собі, не обмежуючись ними, ефіри лимонної кислоти, як, наприклад, триетилцитрат NF XVI, трибутилцитрат, дибутилфталат і, можливо, 1,2-пропіленгліколь. Інші пластифікатори, які є придатними для збільшення

еластичності плівок, утворених з акрилових плівок, таких як лакові розчини Eudragit® RL/RS, включають в собі поліетиленгліколі, пропіленгліколь, діетилфталат, рицинову олію та триацетин. Триетилцитрат є особливо кращим пластифікатором для водних дисперсій етилцелюлози даного винаходу.

Крім того, було знайдено, що додання невеликої кількості тальку знижує прагнення водної дисперсії до злипання в процесі виробництва і діє як поліруючий агент.

Способи одержання покритих оболонкою кульок

При використанні водної дисперсії гідрофобного матеріалу для покриття оболонкою інертних фармацевтичних кульок, таких як голі порожні кульки 18/20, множину стабілізованих твердих кульок контрольованого вивільнення потім може бути поміщено до желатинової капсули в кількості, достатній для забезпечення ефективної дози контрольованого вивільнення при проковтуванні та контактуванні з навколишньою рідиною, наприклад, шлунковим соком чи середовищем розчинення.

З стабілізованих кулькових композицій контрольованого вивільнення даного винаходу повільно вивільняється терапевтично активний агент, наприклад, при проковтуванні та взаємодії з шлунковою рідиною, а потім з рідиною в кишечнику. Характер контрольованого вивільнення композицій винаходу можна змінити, наприклад, шляхом зміни кількості покриття з водної дисперсії гідрофобного матеріалу, зміни способу, за допомогою якого додають пластифікатор до гідрофобного матеріалу, шляхом включення додаткових інгредієнтів чи наповнювачів, шляхом зміни способу виробництва і т.д. Характер розчинення кінцевого продукту можна змінити, наприклад, шляхом збільшення чи зменшення товщини затримуючого покриття.

Сфероїди чи кульки, покриті терапевтично активним агентом, одержують, наприклад, шляхом розчинення терапевтично активного агента у воді і потім розбризування розчину на субстрат, наприклад, голі порожні кульки 18/20, при використанні вставки Wurster. Необов'язково, також додають додаткові інгредієнти перед покриттям кульок, щоб сприяти зв'язуванню опіоїдів з кульками та/або щоб підфарбувати розчин і т.д. Наприклад, продукт, який включає в собі гідроксипропілметилцелюлозу і т.д., в присутності чи за відсутності барвника (наприклад, Opadry®, комерційно доступний з Cologon, Inc.), може бути доданий до розчину, і розчин перемішують (наприклад, протягом приблизно 1 години) перед використанням цього розчину для покриття кульок. Одержаний покритий оболонкою субстрат, в даному випадку кульки, може потім необов'язково бути покритий мембраною, для того, щоб відокремити терапевтично активний агент від гідрофобного покриття контрольованого вивільнення. Прикладом придатної мембрани є мембрана, яка містить гідроксипропілметилцелюлозу. Однак може бути використаний будь-який плівкоутворювач, відомий в даній області. Кращим є те, що мембрана не впливає на швидкість розчинення кінцевого продукту.

Далі кульки можуть бути покриті водною дисперсією гідрофобного матеріалу. До того ж водна дисперсія гідрофобного матеріалу краще включає в собі ефективну кількість пластифікатора, наприклад, триетилцитрату. Попередньо створені водні дисперсії етилцелюлози, такі як Aquacoat® та Sure-lease®, можуть бути використані. Якщо використовують Surelease®, то необхідно окремо додати пластифікатор. Або ж попередньо створені водні дисперсії акрилових полімерів, таких як Eudragit®, можуть бути використані.

Крім плівкоутворювача, пластифікатора та системи розчинника (тобто води) розчини для покриття даного винаходу краще містять барвник, щоб надати продукту вишуканості та відмітну особливість. Барвник може бути доданий до розчину терапевтично активного агента разом або крім водної дисперсії гідрофобного матеріалу. Наприклад, барвник додають до Aquacoat®, використовуючи основані на спирті та пропіленгліколі забарвлені дисперсії, подрібнені алюмінієві фарбові лаки та глушники, такі як двоокис титану, шляхом додання барвника із зсувом в бік розчину водорозчинного полімеру і потім використання незначного зсуву в бік пластифікованого Aquacoat®. Або ж будь-який придатний спосіб забарвлення композицій даного винаходу може бути використаний. Придатні інгредієнти для забарвлення композиції при використанні водної дисперсії акрилового полімеру включають в собі двоокис титану та кольорові пігменти, такі як пігменти оксиду феруму. Однак включення пігментів може збільшити затримуючу дію покриття.

Пластифікована водна дисперсія гідрофобного матеріалу може бути нанесена на субстрат, що містить терапевтично активний агент, шляхом розпилювання при використанні будь-якого придатного пристрою для розпилювання, відомого в даній області. В кращому способі використовується система псевдорідкого шару Wurster, в якій повітряний струмінь, впущений знизу, розріджує основу матеріалу і здійснює висушування, тоді як покриття з акрилового полімеру розпилюється. Достатню кількість водної дисперсії гідрофобного матеріалу краще використовують для того, щоб досягти наперед визначеного контрольованого вивільнення вищевказаного терапевтично активного агента, коли вищевказаний покритий оболонкою субстрат піддається дії водних розчинів, наприклад, шлункового соку, беручи до уваги фізичні характеристики терапевтично активного агента, спосіб введення пластифікатора і т.д. Після покриття гідрофобним матеріалом подальше покриття плівкоутворювачем, як, наприклад, Opadry®, необов'язково застосовують до кульок. Це покриття застосовують, якщо воно взагалі потрібне, щоб суттєво знизити агломерацію кульок.

На вивільнення терапевтично активного агента з композиції контрольованого вивільнення даного винаходу може впливати, тобто регулювати до бажаної швидкості додання одного чи більше модифікуючих вивільнення агентів або утворення одного чи більше проходів скрізь покриття. Відношення гідрофобного матеріалу до водорозчинного матеріалу визначають, поряд з іншими факторами, за допомогою характеристик потрібної швидкості вивільнення та розчинності обраних матеріалів.

Модифікуючі вивільнення агенти, які функціонують як пороутворювачі, можуть бути органічними чи неорганічними і включати в собі матеріали, які можуть бути розчинені, екстраговані чи вилуговані з покриття до середовища споживання. Пороутворювачі можуть представляти собою один чи більше гідрофільних матеріалів, як, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу.

Покриття відстроченого вивільнення даного винаходу також можуть включати в собі матеріали, що застосовуються для виробництва мікропористої пластинки в середовищі споживання, як, наприклад, полікарбонати, які складаються з лінійних поліефірів вугільної кислоти, у яких карбонатні групи повторюються в полімерному ланцюгу.

Модифікуючий вивільнення агент може також представляти собою напівпроникний полімер.

В деяких кращих аспектах модифікуючий вивільнення агент обирають з гідроксипропілметилцелюлози, лактози, стеаратів металів та сумішей будь-яких з перелічених компонентів.

Покриття відстроченого вивільнення даного винаходу також можуть включати в собі засоби виходу, що представляють собою, принаймні, один прохід, отвір чи тому подібне. Прохід може бути утворений за допомогою методів, які представлені в патенті США №№ 3845770; 3916889; 4063064 та 4088864 (всі з яких цитуються в даному тексті). Прохід може мати будь-яку форму, як наприклад круглу, трикутну, квадратну, еліптичну, нерівномірну і т.д.

Композиції на основі матриксних кульок

В інших аспектах даного винаходу композицію контрольованого вивільнення одержують за допомогою матриксу, що має згадане вище покриття контрольованого вивільнення. Даний винахід також може застосовувати матрикс контрольованого вивільнення, який обумовлює *in vitro* швидкості розчинення опіюду в кращих діапазонах і який вивільняє опіюд рН-залежним та рН-незалежним чином. Матеріали, придатні для включення до матриксу контрольованого вивільнення, залежать від способу, що використовується для утворення матриксу.

Наприклад, матрикс, крім опіюдного анагетика і (необов'язково) СОХ-2 може включати в собі:

Гідрофільні чи гідрофобні матеріали, як наприклад смоли, ефіри целюлози, акрилові смоли, вироблені з білку матеріали; перелік не є виключним і будь-який фармацевтично прийнятний гідрофобний матеріал чи гідрофільний матеріал, який сприяє контрольованому вивільненню активного агента і який плавиться (чи зм'якшується до ступеня, необхідного для екструзії), може бути використаний у відповідності зданим винаходом.

Перетравлювані довголанцюгові (C<sub>8</sub>-C<sub>50</sub>, особливо C<sub>12</sub>-C<sub>40</sub>), заміщені чи незаміщені вуглеводні, такі як жирні кислоти, спирти жирного ряду, складні ефіри гліцерину та жирних кислот, мінеральні та рослинні масла і воски та стеариловий спирт; і поліалкіленгліколі.

З цих полімерів акрилові полімери, особливо Eudragit® RSPO ефіри целюлози, особливо гідроксіалкілцелюлози та карбоксіалкілцелюлози, є кращими. Пероральні дозовані форми можуть містити між 1% та 80% (за вагою), принаймні, одного гідрофільного чи гідрофобного матеріалу.

Якщо гідрофільним матеріалом є вуглеводень, то вуглеводень краще має точку плавлення між 25° та 90°С. З довголанцюгових вуглеводневих матеріалів кращими є спирти жирного (аліфатичного) ряду. Пероральна дозована форма може містити аж до 60% (за вагою), принаймні, одного перетравлюваного довголанцюгового вуглеводню.

Краще, пероральна дозована форма містить аж до 60% (за вагою), принаймні, одного поліалкіленгліколю.

Гідрофобний матеріал краще обирають з групи, що складається з алкілцелюлоз, полімерів та співполімерів акрилової та метакрилової кислот, шелаку, зеїну, гідрованої рицинової олії, гідрованої рослинної олії чи їх сумішей. В деяких кращих аспектах даного винаходу гідрофобним матеріалом є фармацевтично прийнятний акриловий полімер, включаючи, але не обмежуючи, співполімери акрилової кислоти та метакрилової кислоти, метилметакрилат, співполімери метилметакрилату, етоксіетилметакрилати, цїаноетилметакрилати, співполімер аміноалкілметакрилату, полі(акрилову кислоту), полі(метакрилову кислоту), співполімер алкіламіну метакрилової кислоти, полі(метилметакрилат), полі(метакрилову кислоту)(ангідрид), поліметакрилат, поліакриламід, полі(ангідрид метакрилової кислоти) і співполімери гліцидилметакрилату. В інших аспектах, гідрофобний матеріал обирають з матеріалів, як наприклад гідроксіалкілцелюлоз, таких як гідроксипропілметилцелюлози та суміші перелічених вище компонентів.

Кращими гідрофобними матеріалами є водонерозчинні матеріали з більш чи менш вираженими гідрофільними та/або гідрофобними властивостями. Краще, гідрофобні матеріали, що використовуються у винаході, мають точку плавлення приблизно від 30° до 200°С, краще приблизно від 45° до 90°С. Особливо, гідрофобний матеріал може включати в собі природні чи синтетичні воски, спирти жирного ряду (як, наприклад, лауриловий, міристиловий, стеариловий, цетиловий чи краще цетостеариловий спирт), жирні кислоти, включаючи, але не обмежуючи, ефіри жирних кислот, гліцериди жирних кислот (моно-, ди- та тригліцериди), гідровані жири, вуглеводні, нормальні воски, стеаринову кислоту, стеариловий спирт і гідрофобні та гідрофільні матеріали, що мають вуглеводневі скелети. Придатні воски включають в собі, наприклад, бджолиний віск, гліковіск (glucowax), рициновий віск та карнаубський віск. В опису даного винаходу, воскоподібну речовину визначають як будь-який матеріал, який звичайно є твердим при кімнатній температурі і має точку плавлення Приблизно від 30° до 100°С.

Придатні гідрофобні матеріали, які можуть бути використані у відповідності до даного винаходу, включають в собі перетравлювані, довголанцюгові (C<sub>8</sub>-C<sub>50</sub>, особливо C<sub>12</sub>-C<sub>40</sub>), заміщені чи незаміщені вуглеводні, такі як жирні кислоти, спирти жирного ряду, складні ефіри гліцерину та жирних кислот, мінеральні та рослинні масла і воски та природні і синтетичні воски. Кращими є вуглеводні, що мають точку плавлення між 25° і 90°С. В деяких аспектах, з довголанцюгових вуглеводневих матеріалів кращими є спирти жирного (аліфатичного) ряду. Пероральна дозована форма може містити аж до 60% (за вагою), принаймні, одного перетравлюваного довголанцюгового вуглеводню.

Краще комбінації двох чи більше гідрофобних матеріалів включають в матриксні композиції. Якщо включають додатковий гідрофобний матеріал, то його краще обирають з природних та синтетичних восків, жирних кислот, спиртів жирного ряду та з їх сумішей. Приклади включають в собі бджолиний віск, карнаубський віск, стеаринову кислоту і стеариловий спирт. Цей перелік не є виключним.

Один особливо придатний матрикс включає в собі, принаймні, одну водорозчинну гідроксіалкілцелюлозу, принаймні, один C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub>, краще C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> аліфатичний спирт і, необов'язково, принаймні один поліалкіленгліколь. Принаймні, однією гідроксіалкілцелюлозою краще є гідрокси (від C<sub>1</sub> до C<sub>6</sub>)алкілцелюлоза, як наприклад гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза і, особливо, гідроксіетилцелюлоза. Кількість, принаймні, однієї гідроксіалкілцелюлози в даній пероральній дозованій формі визначається, між іншим, за допомогою певної швидкості потрібного вивільнення опіюду. Принаймні, одним аліфатичним спиртом може бути, наприклад, лауриловий спирт, міристиловий спирт чи стеариловий спирт, в особливо

кращих аспектах даної пероральної дозованої форми, однак, принаймні один аліфатичний спирт представляє собою цетиловий спирт чи цетостеариловий спирт. Кількість принаймні одного аліфатичного спирту в даній пероральній дозованій формі визначається, як і вище, за допомогою певної швидкості потрібного вивільнення опіюду. Вона буде залежати від того, чи є присутнім або відсутнім в пероральній дозованій формі, принаймні, один поліалкіленгліколь. За відсутністю, принаймні, одного поліалкіленгліколю пероральна дозована форма містить між 20% та 50% (за вагою) принаймні, одного аліфатичного спирту. Коли, принаймні, один поліалкіленгліколь є присутнім в пероральній дозованій формі, то об'єднана вага, принаймні, одного аліфатичного спирту та, принаймні, одного поліалкіленгліколю краще складає між 20% та 50% (за вагою) тотального дозування.

В одному аспекті співвідношення, наприклад, принаймні однієї гідроксіалкілцелюлози чи акрилового полімеру, принаймні, до одного аліфатичного спирту/поліалкіленгліколю визначає у значному ступеню швидкість вивільнення опіюду з композиції. Співвідношення, принаймні, однієї гідроксіалкілцелюлози, принаймні, до одного аліфатичного спирту/поліалкіленгліколю між 1:2 та 1:4 є кращим, а співвідношення між 1:3 та 1:4 є особливо кращим.

Принаймні, один поліалкіленгліколь може бути представлений, наприклад, поліпропіленгліколем або поліетиленгліколем, який є кращим. Середня молекулярна вага, принаймні, одного поліалкіленгліколю становить краще між 1000 та 15000, особливо між 1500 та 12000.

Інший придатний матрикс контрольованого вивільнення включає в собі алкілцелюлозу (особливо етилцелюлозу), від C<sub>12</sub> до C<sub>36</sub> аліфатичний спирт і, необов'язково, поліалкіленгліколь.

В іншому кращому аспекті, матрикс включає в собі фармацевтично прийнятну комбінацію, принаймні, з двох гідрофобних матеріалів.

Крім вищевказаних інгредієнтів, матрикс контрольованого вивільнення також може містити придатні кількості інших матеріалів, наприклад, розріджувачів, загусників, зв'язуючих агентів, гранулюючих домішок, барвників, ароматизаторів та агентів, що сприяють ковзанню, які є звичайними в фармацевтичній області.

Способи виготовлення основаних на матриксі кульок

Для того, щоб полегшити виготовлення твердої пероральної дозованої форми контрольованого вивільнення за винаходом, можна використати будь-який спосіб одержання матриксної композиції, відомий фахівцям в даній області. Наприклад, включення до матриксу може бути здійснено, наприклад, шляхом (а) утворення гранул, що містять, принаймні, одну водорозчинну гідроксіалкілцелюлозу та опіюд чи сіль опіюду; (b) змішування гранул, що містять гідроксіалкілцелюлозу, принаймні з одним C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub> аліфатичним спиртом; і (c) необов'язково, пресування та формування гранул. Краще, гранули утворюються шляхом вологого подрібнення гідроксіалкілцелюлози/опіюду з водою. В особливо кращому аспекті цього способу, кількість доданої води на стадії вологого подрібнення складає краще між 1,5 та 5 разів, особливо між 1,75 та 3,5 разів вище сухої ваги опіюду.

В інших альтернативних аспектах, сфероїдизуючий агент разом з активним інгредієнтом може бути сфероїдизований з утворенням сфероїдів. Мікрористалічна целюлоза є кращою. Придатною мікрористалічною целюлозою є, наприклад, та, що продається як Avicel PH 101 (Trade Mark, FMC Corporation). В подібних аспектах, крім активного інгредієнта та сфероїдизуючого агента сфероїди можуть також містити зв'язуючий агент. Придатні зв'язуючі агенти, такі як водорозчинні полімери низької в'язкості добре відомі фахівцям в фармацевтичній області. Однак, водорозчинна гідроксіалкілцелюлоза з нижчим алкілом, як, наприклад, гідроксипропілцелюлоза, є кращою. Додатково (чи альтернативно) сфероїди можуть містити водонерозчинний полімер, особливо акриловий полімер, акриловий співполімер, такий як співполімер метакрилової кислоти та етилакрилату чи етилцелюлозу. В таких аспектах, покриття відстроченого вивільнення включає в собі, в основному, гідрофобний матеріал, як наприклад (а) віск, або самий або в суміші зі спиртом жирного ряду; або (b) шелак чи зеїн.

Матрикс, одержаний розплавом-екструзією

Матрикс відстроченого вивільнення може бути одержаний за допомогою техніки розплавлення-грануляції або розплавлення-екструзії. Звичайно техніка розплавлення-грануляції включає в собі розплавлення твердого гідрофобного матеріалу, наприклад, воску, і включення в нього порошкоподібного лікарського засобу. Для того, щоб одержати лікарську форму відстроченого вивільнення, необхідно включити додаткову гідрофобну речовину, наприклад, етилцелюлозу чи водонерозчинний акриловий полімер, до розплавленого воскового гідрофобного матеріалу. Приклади композицій відстроченого вивільнення, одержані за допомогою техніки розплавлення-грануляції, наведені в патенті США № 4861598, права на який передані власнику даного винаходу, і де вони зареєстровані з посиланням на універсальність.

Додатковий гідрофобний матеріал може включати в собі одну чи більше водонерозчинних воскоподібних термопластичних речовин, можливо, змішаних з однією чи більше воскоподібних термопластичних речовин, які є менш гідрофобними, ніж одна чи більше водонерозчинна воскоподібна речовина. Для того, щоб досягти постійного вивільнення, індивідуальні воскоподібні речовини в композиції повинні бути, в основному, неперетравлюваними і нерозчинними в рідинах шлунково-кишкового тракту на протязі початкових стадій вивільнення. Водонерозчинні воскоподібні речовини, що застосовуються, можуть бути речовинами з розчинністю у воді, яка нижче, ніж приблизно 1:5000 (вага до ваги).

Крім вищевказаних інгредієнтів, матрикс відстроченого вивільнення може також містити відповідні кількості інших матеріалів, наприклад, розріджувачів, мастил, зв'язуючих речовин, гранулюючих домішок, барвників, ароматизаторів та агентів, що сприяють ковзанню, які є стандартними в фармацевтичній області. Кількість цих додаткових матеріалів є достатньою для досягнення бажаної дії, що виявляється бажаною композицією.

Крім вищевказаних інгредієнтів, матрикс відстроченого вивільнення з включеними до нього мультичастинками, одержаними розплавом-екструзією, також може містити відповідні кількості інших матеріалів, наприклад, розріджувачів, мастил, зв'язуючих речовин, гранулюючих домішок, барвників, ароматизаторів та агентів, що сприяють ковзанню, які є стандартними в фармацевтичній області в кількостях аж до приблизно 50% від ваги частинки, якщо бажано.

Специфічні приклади фармацевтично прийнятних носіїв та наповнювачів, які можуть бути використані для виготовлення пероральних дозованих форм, описані в Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), де вони зареєстровані за посиланням.

Мультичастинки, одержані розплавом-екструзією

Одержання придатного матриксу розплавом-екструзією згідно з даним винаходом може, наприклад, включати в собі стадії змішування опіоїдного аналгетика разом, принаймні, з одним гідрофобним матеріалом і краще додатковим гідрофобним матеріалом для одержання гомогенної суміші. Потім гомогенну суміш нагрівають до температури, достатньої, принаймні для розм'якшення суміші, достатнього для того, щоб екструдувати цю суміш. Потім одержану гомогенну суміш екструдують з утворенням ниток. Екструдат краще охолоджують і подрібнюють до мультичастинок за допомогою засобів, відомих в даній області. Нитки охолоджують і подрібнюють до мультичастинок. Потім мультичастинки ділять на стандартні лікарські форми. Екструдат краще має діаметр приблизно від 0,1 до 5 мм і сприяє відстроченому вивільненню терапевтично активного агента протягом періоду часу приблизно від 8 до 24 годин.

Необов'язковий спосіб виготовлення розплавлених екструдатів даного винаходу включає в собі безпосереднє дозування до екструдера гідрофобного матеріалу, терапевтично активного агента і необов'язкової зв'язуючої речовини; нагрівання гомогенної суміші, екструзію гомогенної суміші з утворенням ниток; охолодження ниток, що містять гомогенну суміш; подрібнення ниток на частинки, що мають розмір приблизно від 0,1 до 12 мм; і розділення вищевказаних частинок на стандартні лікарські форми. В цьому аспекті винаходу, здійснюється відносно безперервний виробничий процес.

Діаметр отвору екструдера чи вихідного отвору можна регулювати, щоб змінити товщину видавлених ниток. Крім того, вихідна частина екструдера не повинна бути круглою; вона може бути витягнутою, прямокутною і т.д. Нитки, що виходять, можуть бути подрібнені до частинок, використовуючи гарячі кусачки, гільйотину і т.д.

Система мультичастинок, одержана розплавом-екструзією, може бути, наприклад, у вигляді гранул, сфероїдів чи котунів в залежності від вихідного отвору екструдера. В опису даного винаходу назви «розплавлена та екстудована мультичастинка(и)» та «система(и) розпавленої та екстудованої мультичастинки» і «розпавлені та екстудовані частинки» стосуються множини одиниць, краще в області подібного розміру та/або форми і які містять один чи більше активний агент та один чи більше наповнювач, краще включаючи гідрофобний матеріал, який наведено в описі. В цьому відношенні, розпавлені та екстудовані мультичастинки мають розмір в області приблизно від 0,1 до 12 мм в довжину і діаметр приблизно від 0,1 до 5 мм. Крім того, слід розуміти, що розпавлені та екстудовані мультичастинки можуть бути будь-якої геометричної форми в межах цього діапазону розміру. Або ж, екстудат може бути просто розрізаний на частинки бажаної довжини і розділений на одиничні дози терапевтично активного агента без стадії сфероїдизації.

В одному кращому аспекті, пероральні дозовані форми виготовляють для того, щоб включити ефективну кількість розпавлених та формованих мультичастинок до капсули. Наприклад, множини розпавлених та формованих мультичастинок можна помістити до желатинової капсули в кількості, достатній для одержання ефективної дози відстроченого вивільнення при проковтуванні та контактуванні зі шлунковим соком.

В іншому кращому аспекті, придатну кількість частинок з екстудату пресують в пероральні таблетки, використовуючи відповідне обладнання для таблетування із застосуванням стандартної технології. Технології та композиції для виготовлення таблеток (пресовані та формовані), капсули (тверді та м'які желатинові) і пілюлі також описані в Remingtons Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980), і включені до даного тексту за посиланням.

В іншому кращому аспекті, екстудат може бути формований в таблетки, як викладено в патенті США № 4957681 (Klimesch et al.), описаному детально вище і включеному в даний текст за посиланням.

Необов'язково, системи мультичастинок, одержані розплавом-екструзією, відстроченого вивільнення чи таблетки можуть бути покриті, або желатинова капсула може бути покрита, покриттям відстроченого вивільнення, як наприклад, описані вище покриття відстроченого вивільнення. Подібні покриття краще включають в собі достатню кількість гідрофобного матеріалу для досягнення рівню привіску приблизно від 2 до 30%, хоч покриття може бути більше в залежності від фізичних властивостей окремої опіоїдної аналгезивної сполуки, що застосовується, і бажаної швидкості вивільнення, поряд з іншими факторами.

Стандартні лікарські форми даного винаходу, одержані за допомогою розплаву та екструзії, можуть також включати в собі розпавлені та екстудовані мультичастинки, що містять один чи більше терапевтично активний агент, представлені вище, до інкапсулювання. Крім того, стандартні лікарські форми можуть містити кількість терапевтично активного агента негайного вивільнення для швидкого терапевтичного ефекту. Терапевтично активний агент негайного вивільнення може бути включений, наприклад, як окремі котуни в желатинову капсулу, або може бути покритий на поверхні мультичастинок після приготування дозованих форм (наприклад, покриття контрольованого вивільнення чи таке, що основане на матриці). Стандартні лікарські форми даного винаходу також можуть містити комбінацію контрольованого вивільнення з кульок та матриксних мультичастинок для досягнення бажаного ефекту.

Композиції відстроченого вивільнення даного винаходу краще повільно вивільняють терапевтично активний агент, наприклад, при проковтуванні та контактуванні зі шлунковим соком і потім рідинами кишечника. Характеристика композицій відстроченого вивільнення винаходу, одержаних розплавом та екструзією, може бути змінена, наприклад, шляхом зміни кількості уповільнюючого агента, тобто гідрофобного матеріалу, шляхом зміни кількості пластифікатора відносно гідрофобного матеріалу, шляхом включення додаткових інгредієнтів чи наповнювачів, шляхом зміни способу приготування і т.д.

В інших аспектах винаходу, розпавлений і екстудований матеріал одержують без включення терапевтично активного агента, який додають до екстудату. Подібні композиції звичайно мають терапевтично активний агент, змішаний разом з екстудованим матриксним матеріалом, і потім суміш таблетують для того, щоб одержати композицію повільного вивільнення. Подібні композиції можуть мати переваги, наприклад, коли

терапевтично активний агент, включений до композиції, є чутливим до температур, які необхідні для розм'якшення гідрофобного матеріалу та/або уповільнюючого матеріалу.

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС КРАЩИХ АСПЕКТІВ

Наступні приклади ілюструють різні аспекти даного винаходу. Вони не повинні витлумачуватись як такі, що обмежують область домагання винаходу.

#### ПРИКЛАДИ 1-2

Оцінка комбінації морфіну та набуметону (приклад 1) і морфіну та мелоксикаму (приклад 2)

В прикладах 1-2 перевіряють комбінацію, що має синергічну дію, інгібітору COX-2 та опіату шляхом перевірки набуметону (приклад 1) та мелоксикаму (приклад 2) за допомогою тесту на витягування (коруа), індукованого фенілхіноном (PPQ).

Набуметон не є власне вибірним для COX-2, але його оцінюють тут, оскільки його застосування зв'язане з вкрай низьким рівнем утворення виразок. Набуметон є пролікамі, що приводять до дійсного інгібітору COX-2, 6-метокси-2-нафтилоцтової кислоти (6-MNA). (див. таблицю 1). Низька здатність набуметону викликати виразку може бути наслідком рН-залежного утворення 6-MNA. Цього не відбувається при низьких величинах рН, таких, які знайдені в слизовій оболонці шлунка. Таким чином, COX-2 є, по-видимому, вибірково функціональним. При клінічних випробуваннях знайдено, що набуметон є цілком ефективним, з вкрай незначною здатністю до утворення виразок. При випробуваннях на хворих з остеоартритом набуметон порівнюють з диклофенаком. Було знайдено, що він є таким саме ефективним, як диклофенак (він є вкрай слабким, вимагаючи 1500мг щоденно), однак у жодного з 382 хворих, яких лікували набуметонем, не виявлялась шлунково-кишкова токсичність (S.H.Roth et al., J. Rheumatol., 21:1118, 1994). В результаті спостережень за хворими, що приймають лікування набуметонем, протягом року, показано, що випадки виразок становлять лише 0,5% (PDR 1995, p.2396).

Методи: Ізоболографічний аналіз взаємодії лікарського засобу виконують на мишах самцях ICR. В час = 0, вводять перорально мелоксикам чи набуметон або наповнювач. В час (Т) = 9 хвилинам, перорально вводять морфін чи наповнювач. В час Т = 29 хвилинам, PPQ (феніл-п-бензилхінон), 2 мг/кг, ін'єкують внутрішньочеревинно. В час Т = 36 хвилинам, число черевних витягувань підраховують для кожної миші протягом 1 хвилини. В час Т = 40 хвилинам, витягування знов підраховують протягом 1 хвилини. Досліджено 6-8 мишей на дозу.

Концентрації морфіну, що використовуються для відповіді на його дозу, складають 0,5, 1, 2 та 5 мг/кг. Концентрації набуметону, що використовуються для відповіді на його дозу, є 20, 50, 100 та 300 мг/кг. Концентрації мелоксикаму, що використовуються для відповіді на його дозу, є 1, 3, 10 та 50 мг/кг.

Відсоток інгібування витягування, що індукується за допомогою PPQ (корч), розраховують таким чином:

$$= 1 - \left\{ \frac{\text{повне \# витягування при двох підрахунках з лікарським засобом}}{\text{повне \# витягування при двох підрахунках з наповнювачем}} \right\} [ 100$$

ED50 (доза лікарського засобу, що викликає 50% інгібування) визначають шляхом нелінійної регресії. Коли вводять комбінації морфіну та мелоксикаму, співвідношення завжди відповідає 1:10 чи 1:1000, відповідно. Для вивчення комбінацій такі концентрації використовують: для морфіну/набуметону складає 0,036/36, 0,072/72, 0,1/100 та 0,144/144 мг/кг, для морфіну/мелоксикаму складає 0,18/1,8, 0,36/3,6, 0,72/7,2 та 1,44/14,4мг/кг. ED50 для кожного лікарського засобу в комбінації визначають шляхом простого підрахунку кількості кожного в комбінації при ED50 дозі комбінації. Результати ED50 для прикладу 1 (набуметон) проти морфіну викладені нижче:

мелоксикам:морфін ED50 = 1,86 мг/кг перорально

мелоксикам ED50 = 15,2 мг/кг перорально

(слабка екстраполяція)

з комбінацією доза-відповідь, використовуючи морфін:

мелоксикам 1:10

ED50 морфін = 0,62

ED50 мелоксикам = 6,22.

Як видно з даних ED50, мелоксикам в значному ступеню збільшує активність морфіну, в той час як морфін не впливає на активність мелоксикаму. Однак, морфін допомагає мелоксикаму досягти більшої ефективності - 72% проти 45% інгібування.

Дані, представлені з прикладів 1-2, в подальшому представлені на фігурі 1, яка представляє собою графік, що зображує відсоток інгібування (ED50) проти дози (мг/кг). На фігурі 1 зображені криві доза-відповідь для набуметону, мелоксикаму та морфіну самих і для комбінацій набуметону + морфіну та мелоксикаму + морфіну. Як видно з представлених на фігурі 1 результатів, морфін не змінює дозу-відповідь для набуметону чи мелоксикаму. Однак, набуметон та мелоксикам обидва змінюють дозу-відповідь для морфіну (вказано стрілками).

Взаємодія морфіну та флусоліду може бути продемонстрована за допомогою ізоболограм. (див., наприклад, S.Loewe, Pharm. Rev., 9: 237 (1957)) відносно побудови та бази ізоболограм; включено до даного тексту за посиланням).

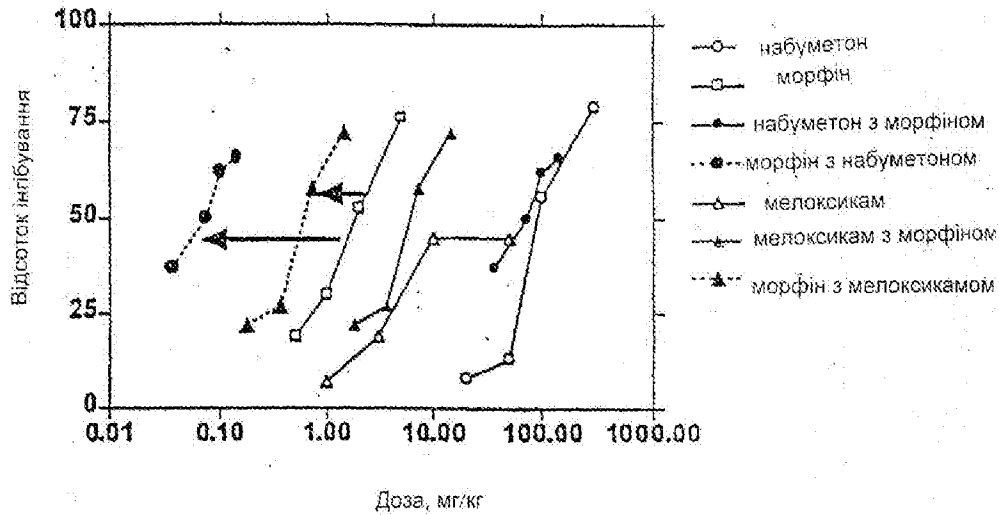
На фігурі 2 зображена ізоболограма для набуметону при взаємодії з морфіном (включеними є 95% впевнених інтервалів). Діагональ, що з'єднує величини ED50 двох даних окремо лікарських засобів, представляє собою просту адитивність ефектів при різних співвідношеннях компонентів. Величини ED<sub>50</sub>, що знаходяться нижче кривої (між лінією та початком) вказують на нададитивність. Як видно з фігурі 2, комбінація набуметону та морфіну виявляє синергічну дію, що підтримується співвідношеннями комбінацій цих лікарських засобів, перелічених в таблиці II.

На фігурі 3 зображена ізоболограма для мелоксикаму при взаємодії з морфіном (включеними є 95% впевнених інтервалів). Як видно з фігурі 3, комбінація набуметону та морфіну виявляє синергічну дію, що підтримується співвідношеннями комбінацій цих лікарських засобів, перелічених в таблиці II.

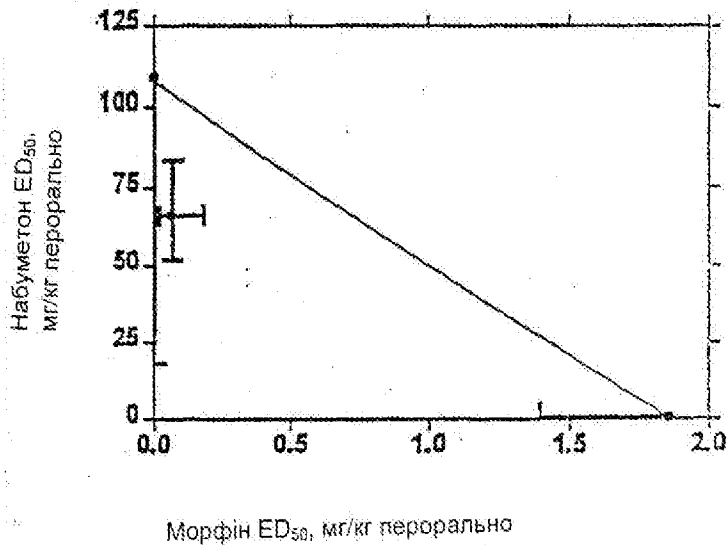
Відомо в даній області, що дані для миші, представлені на ізоболограмі, можуть бути перенесені на інші види, для яких пероральні ефективні анальгезивні дози індивідуальних сполук відомі чи можуть бути визначені. Тому, фахівці в даній області оцінюють, що ця основна кореляція для анальгезивних властивостей дає можливість визначити діапазон ефективностей для людини.

**Висновок**

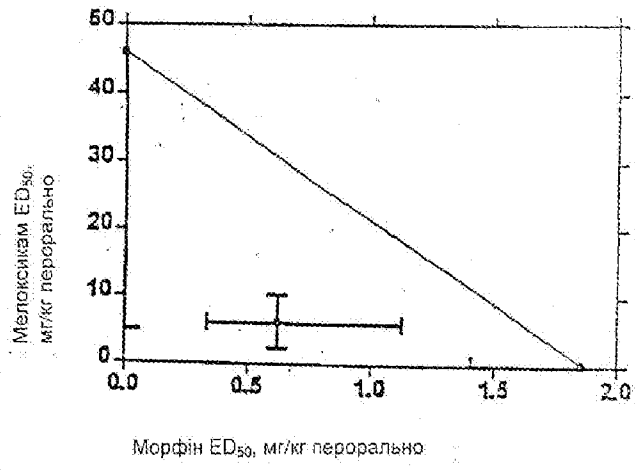
В той час як винахід описує та ілюструє дані з посиланням на певні кращі аспекти винаходу, фахівці в даній області оцінюють, що очевидні модифікації можуть бути зроблені без відступу від характеру та області домагань винаходу. Наприклад, ефективні дозування та специфічні фармакологічні відповіді можуть змінюватись в залежності від співвідношень даного опіюду та даного інгібітору СОХ-2, що використовується, а також від композиції та способу введення. Подібні варіанти розглядають як такі, що знаходяться в області домагань винаходу.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3