



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 27 821 T2 2005.12.08**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 014 886 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 27 821.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/19516**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 947 135.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/013799**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.09.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **25.03.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.07.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **24.11.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.12.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/485**

A61K 31/415, A61K 31/352, A61P 25/04

(30) Unionspriorität:

59195 P 17.09.1997 US

(73) Patentinhaber:

**EURO-CELTIQUE S.A., Luxemburg/Luxembourg,
LU**

(74) Vertreter:

Maiwald Patentanwalts GmbH, 80335 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**BURCH, M., Ronald, Wilton, US; GOLDENHEIM, D.,
Paul, Wilton, US; SACKLER, S., Richard,
Greenwich, US**

(54) Bezeichnung: **SYNERGISTISCH, ANALGETISCHE ZUSAMMENSETZUNG MIT OPIOD-ANALGETIKA UND ZY-
KLOOXYGENASE-2 INHIBITOREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft analgetische pharmazeutische Zusammensetzungen, die Oxycodon oder Morphin sowie einen Cyclooxygenase-2 Inhibitor (COX-2) enthalten. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung von COX-2 Inhibitoren und Oxycodon bei der Herstellung solcher pharmazeutischen Zusammensetzungen.

[0002] Es besteht ein fortdauernder Bedarf an analgetischen Medikamenten, die bei der Schmerzlinderung hochwirksam sind, gleichzeitig aber die Möglichkeit unerwünschter Nebenwirkungen reduzieren. Nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel („NSAID'S"), einschließlich solcher Verbindungen wie Ibuprofen, Ketoprofen und Diclofenac wirken entzündungshemmend und sind gegen Schmerzen wirksam, die in Verbindung mit der Freisetzung von Prostaglandinen und anderen Mittlern von Entzündungen stehen. Diclofenac, beispielsweise, wird als extrem wirksames und potentes Analgetikum und entzündungshemmendes Mittel betrachtet. Diclofenac ist in den USA für die symptomatische Langzeit-Behandlung von rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis und Spondylitis ankylosans zugelassen. Es wird auch als für die Kurzzeit-Behandlung von akuten Muskel- und Skelettverletzungen, akuten Schulterschmerzen, postoperativen Schmerzen und Dysmenorrhöe geeignet erachtet. NSAID'S wie Diclofenac bewirken jedoch in 20% der Patienten Nebenwirkungen, die einen Abbruch der medikamentösen Behandlung erfordern. Zu diesen Nebenwirkungen zählen, z. B. abnorme Erhöhung der Leber-Enzyme und gastro-intestinale Blutungen.

[0003] Bei den Opioiden handelt es sich um eine Gruppe von Medikamenten, natürlichen wie auch synthetischen, die primär als zentral-wirkende Analgetika benutzt werden und die opium- oder morphium-ähnliche Eigenschaften haben. (GILMAN et al., 1980, GOODMAN AND GILMAN'S, THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Kapitel 24: 494–543, Veröffentl. Von Pergamon Press). Zu den Opioiden gehören Morphin und morphin-ähnliche Homologe, einschließlich z. B. der halbsynthetischen Derivative Codein (Methylmorphin) und Hydrocodon (Dihydrocodeinon), zusammen mit zahlreichen weiteren solchen Abkömmlingen. Morphin und verwandte Opioide zeigen eine agonistische Wirkung auf das zentrale Nervensystem oder ZNS (bezüglich des Gehirns und des Rückenmarks), auf die μ (μ) Opioid Rezeptoren, sowie auch eine Affinität auf die δ und κ Opioid-Rezeptoren und erzeugen so eine Reihe von Effekten einschließlich Analgesie, Schläfrigkeit, Stimmungsveränderungen und Bewusstseinstörungen. Zusätzlich zur starken analgetischen Wirkung können morphin-verwandte Opioide eine Reihe unerwünschter Effekte erzeugen, einschließlich von beispielsweise Atmungsschwächung, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Bewusstseinstörung, Dysphorie, Pruritus, Verstopfung, verstärkter Druck des Gallen-traktes, Harnverhalten und niedrigen Blutdruck. Die Ausbildung einer Toleranz gegenüber opioiden Medikamenten und die Gefahr chemischer Abhängigkeit und eines Missbrauchs dieser Arzneien ist eine weitere unerwünschte Nebenwirkung.

[0004] Morphin, das als prototypisches Opioid-Analgetikum betrachtet wird, ist in vielen Darreichungsformen erhältlich, einschließlich sofort-wirkender oraler Darreichungsformen, und, in letzter Zeit, formuliert in Formulierungen für eine 12-stündige, kontrollierte Freisetzung (z. B. MS Contin Tabletten, im Handel erhältlich von Purdue Frederick Company). Andere opioide Analgetika sind als Darreichungsformen für die orale Verabreichung erhältlich, etwa Hydromorphon (z. B. Dilaudid[®], lieferbar von Knoll Pharmaceuticals). In letzter Zeit wurde ein weiteres opioides Analgetikum für eine kontrollierte Freisetzung verfügbar, nämlich Oxycodon (OXY-Contin[®], lieferbar von Purdue Pharma). Natürlich gibt es zahlreiche weitere Formulierungen von Opioiden für eine orale Verabreichung – mit sofortiger Freisetzung wie auch mit verzögerter Freisetzung – die im Handel weltweit verfügbar sind.

[0005] Frühere Publikationen berichten, dass die analgetische Wirkung verbessert werden kann – bei gleichzeitiger Reduzierung unerwünschter Nebenwirkungen – indem ein Opioid mit einem NSAID oder Analgetikum wie Acetylsalicylsäure oder Acetaminophen in solcher Weise kombiniert wird, dass eine synergistische analgetische Wirkung erzielt wird, welche die Reduzierung der Gesamtdosis sowohl von NSAID wie auch des Analgetikums gestattet. Zum Beispiel beschreibt US Patent Nummer 4,569,937, erteilt an Baker et al. am 11. Februar 1986, eine Kombination von Oxycodon mit Ibuprofen im Verhältnis von Oxycodon/Ibuprofen von 1 : 6 bis etwa 1 : 400. Das Patent US Patent Nummer 4,690,927, erteilt an Voss et al. am 1. September 1987, beschreibt eine Kombination des NSAID Diclophenac und Codein bei einem Gewichtsverhältnis von Diclofenac zu Codein von etwa 1 : 1 bis etwa 3 : 1. US Patent Nummer 5,190,947, erteilt an Riess et al. am 2. März 1993, beschreibt ein Diclofenac-Codein-Salz [2-(2,6-dichlorophenyl)-amino-phenyl]-Essigsäure). Das US Patent Nummer 4,844,907, erteilt an Elger et al. am 4. Juli 1989, beschreibt eine Mehrphasen-Tablette, bei der eine analgetische narkotische Phase und eine NSAID Phase in getrennten Schichten kombiniert werden. US Patent 4,587,252, erteilt an Arnold et al. am 6. Mai 1986, beschreibt ein Verfahren zur Schmerzbehandlung unter Verwendung einer Kombination von Hydrocodon und Ibuprofen.

[0006] Nicht-steroidale, entzündungshemmende Medikamente (NSAID'S) entwickeln ihre entzündungshemmende, analgetische und fiebersenkende Wirkung und hemmen hormoninduzierte Uterus-Kontraktionen sowie bestimmte Arten von Krebswachstum hauptsächlich durch Hemmung der Prostaglandin G/H Synthase, auch unter der Bezeichnung Cyclooxygenase bekannt.

[0007] Die Fettsäure-Cyclooxygenase (COX) wurde als Quelle von Prostaglandinen, Thromboxanen und einer Vielzahl von anderen von der Arachidon-Säure und mehrfach ungesättigten Fettsäuren abstammenden biologisch aktiven hydroxylierten Stoffwechselprodukten beschrieben. Bereits in den späten sechziger Jahren entdeckten B. Samuelsson, S. Bergstrom und deren Kollegen die biologische Aktivität und beleuchteten die Strukturen der Produkte der Cyclooxygenase. In den späten sechziger und frühen siebziger Jahren dann entdeckte J. Vane, dass Aspirin und andere NSAID'S ihre hauptsächlich biologischen Aktivitäten durch die Hemmung der Cyclooxygenase ausüben. COX ist direkt für die Bildung von PGG und PGH verantwortlich und diese wiederum dienen als Zwischenprodukte für die Synthese von PGD, PGE, PGF, PGI und TXA. Spät in den siebziger und früh in den achtziger Jahren wurde man sich der Tatsache bewusst, dass viele Hormone und andere biologisch aktive Wirkstoffe die Zelltätigkeit von COX regeln könnten. Anfänglich wurde angenommen, dass eine COX Induzierung das einfache Resultat einer oxydativen Inaktivierung von COX sei, die bereits nach einigen wenigen Substratumsetzungen auftritt. Dies kommt häufig vor bei Enzymen, die molekularen Sauerstoff in ihre Substrate inkorporieren – der Sauerstoff baut das Enzym sehr rasch ab. Solche Enzyme werden manchmal auch als Suizid-Enzyme bezeichnet. In der Reaktion auf die rasche (innerhalb von Sekunden erfolgende) Inaktivierung der Cyclooxygenase wird ihre Botschaft transkribiert und das Enzym ist sehr rasch induziert, um das durch Katalyse Verlorene zu ersetzen. Es wurde von mehreren Gruppen beobachtet, dass Cyclooxygenase in sehr viel höherem Grade induziert wird als für den Ersatz des verlorenen Enzym notwendig wäre. Durch Verwendung eines auf das geklonte COX-1 Enzym gerichteten Oligonucleotids wurde ein zweites Band unter niedriger Test-Strenge auf Northern Blots identifiziert. Dieses Gen wurde geklont und als zweites COX Enzym, genannt COX-2, identifiziert und man entdeckte, dass es unter Grundbedingungen in vielen Zellen fehlte, aber durch mehrere Zytokine und Neuro-Transmitter rasch induziert wurde. Man fand, dass die Expression dieses Enzyms zum großen Teil verantwortlich ist für die früher beobachtete exzessive COX-Aktivität in aktivierten Zellen. Die Gene für COX-1 und COX-2 sind distinkt, wobei die Gene für COX-1 22 kb und eine Größe von 2,8 kb, die Gene für COX-2 8,3 kb und eine Größe von 4,1 kb haben. Während der COX-1 Promotoren keine anerkannten Transkriptions-Faktorenbindende Seiten enthält, enthält der COX-2 Promotoren Seiten für NF-kB, AP-2, NF-IL-6 und Glukocorticoide (H. R. Herschman, *Canc. Metas. Rev.* 13: 256, 1994). Es bestehen einige Unterschiede in den aktiven Zentren der Enzyme. Aspirin hemmt die Cyclooxygenase-Aktivität von COX-1, lässt aber seine Peroxidase-Aktivität intakt, wogegen Aspirin COX-2 von einer Cyclooxygenase in eine 15-Lipooxygenase umwandelt. (E. A. Meade et al., *J. Biol. Chem.* 268: 6610, 1993)

[0008] Es wurde vorgeschlagen, dass COX-1 für die endogene basale Freisetzung von Prostaglandinen in vielen Zellen verantwortlich und wichtig in den physiologischen Funktionen von Prostaglandinen sei, zu denen auch die Erhaltung der gastro-intestinalen Unversehrtheit und des Blutflusses in den Nieren gehören. Hemmung der COX-1 bewirkt eine Anzahl von Nebenwirkungen einschließlich einer Hemmung der Plättchen-Aggregation, die mit Störungen der Koagulation einhergeht, und der gastro-intestinalen Toxizität mit der Möglichkeit von Geschwürbildungen und Blutungen. Man ist der Meinung, dass die gastro-intestinale Toxizität auf einer Abnahme in der Biosynthese von Prostaglandinen zurückzuführen sei, die Zell-schützend in der Magenschleimhaut wirken.

[0009] Die große Zahl von Nebenwirkungen wurde historisch mit dem chronischen Gebrauch klassischer Cyclooxygenase-Hemmern in Zusammenhang gebracht, die allesamt gleich-wirksam in Bezug auf COX-1 und COX-2 sind, oder die COX-1-selektiv sind. Wenn Nierentoxizität auftritt, geschieht dies für gewöhnlich bei Patienten, die bereits eine Niereninsuffizienz aufweisen (Kleinknecht, *Sem. Nephrol.* 15: 228, 1995). Die bei weitem häufigste tödliche Toxizität betrifft den Magen-Darm-Trakt. Sogar bei relativ ungiftigen Medikamenten wie Piroxicam erleiden bis zu 4% der Patienten schwere Blutungen und Geschwürbildungen. (M. J. S. Langman et al., *Lancet* 343: 1075, 1994). Man schätzt, dass in den Vereinigten Staaten etwa 2000 Patienten mit rheumatoider Arthritis und 20000 Patienten mit Osteoarthritis pro Jahr aufgrund von gastro-intestinalen Nebenwirkungen sterben, die mit der Verwendung von COX-Hemmern verbunden sind. In Großbritannien sind etwa 30% der jährlich 4000 mit Magengeschwüren verbundenen Todesfälle den COX-Hemmern zuzuschreiben. (Scrip 2162, p. 17). COX-Hemmer verursachen gastro-intestinale und renale Toxizität durch die Hemmung der Synthese von homeostatischen Prostaglandinen, die für die Epithelial-Schleimbildung beziehungsweise für den Nieren-Blutfluss verantwortlich sind.

[0010] Die zweite Form von Cyclooxygenase, COX-2, ist rasch und einfach mittels einer Reihe von Stoffen, einschließlich Mitogenen, Endotoxinen, Hormonen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren, induzierbar.

[0011] Es wurde vorgeschlagen, dass COX-2 hauptsächlich für die pathologischen Wirkungen von Prostaglandinen verantwortlich sei, welche entstehen, wenn eine rasche Induktion von COX-2 in Reaktion auf Stoffe wie entzündliche Stoffe, Hormone, Wachstumsfaktoren und Zytokinen stattfindet. Ein selektiver COX-2-Inhibitor würde daher entzündungshemmende, fiebersenkende und analgetische Eigenschaften haben, die denen konventioneller nicht-steroider, entzündungshemmender Medikamente (NSAID) ähnlich sind. Darüber hinaus würde ein COX-2 Inhibitor hormon-induzierte Uterus-Kontraktionen hemmen und möglicherweise krebshemmende Auswirkungen haben. Ein COX-2 Inhibitor würde über NSAID's hinaus Vorteile haben wie z. B. eine verringerte Fähigkeit, einige der Mechanismus-basierten Nebenwirkungen zu induzieren. Darüber hinaus ist man der Meinung, dass COX-2 Inhibitoren ein reduziertes Potential für gastro-intestinale Toxizität haben sowie ein reduziertes Potential für Nieren-Nebenwirkungen, verminderte Auswirkungen auf Blutungszeiten und eine verringerte Fähigkeit, bei Asprin-empfindlichen asthmatischen Patienten Asthmaanfälle zu induzieren.

[0012] Folglich könnten Wirkstoffe mit hoher Spezifität für COX-2 über COX-1 als Alternativen zu konventionellen NSAID'S nützlich sein. Dies ist besonders dann der Fall, wenn ein NSAID-Einsatz kontraindiziert ist, so z. B. in Patienten mit Magengeschwüren, Gastritis, lokaler Enteritis, geschwürbildender Colitis, Diverticulitis oder mit immer wieder auftretenden gastro-intestinalen Verletzungen; gastrointestinale Blutungen, Gerinnungs-Störungen einschließlich Anämie, Hypoprothrombinämie, Hämophilie oder anderen Blutungsproblemen; Nierenkrankheiten, und Patienten die sich bald einer Operation unterziehen oder die Antikoagulantien einnehmen.

[0013] Als klar wurde, dass COX-1, nicht aber COX-2 für die gastro-intestinale epitheliale Prostaglandinproduktion verantwortlich ist und einen Haupt-Beitrag zur Nieren-Prostaglandin-Synthese leistet, wurde die Suche nach selektiven COX-2 Inhibitoren äußerst aktiv. Dies führte sehr rasch zu der Erkenntnis, dass einige COX-Inhibitoren, einschließlich Nimesulid und 5-Bromo-s-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]thiophen, von denen bekannt war, dass sie keine oder kaum nennenswerte gastro-intestinale Reizungen hervorrufen, COX-2 selektiv sind.

[0014] Das US Patent No. 5,409,944 (Black et al.) beschreibt bestimmte neuartige Alkan-Sulfonamido-Indanon-Derivative, die bei der Behandlung von Schmerz, Fieber, Entzündungen, Arthritis, Krebs und anderen Krankheiten nützlich sind. Darin werden auch Zusammensetzungen für die Behandlung von Krankheiten diskutiert, welche durch Cyclooxygenase-2 hervorgerufen werden, welche die dort beschriebenen neuartigen Alkan-Sulfonamido-Indanon-Derivative zusammen mit einem Analgetikum enthalten, einschließlich Acetaminophen oder Phenacetin; einen Potentiator, der Coffein enthält; einen H2-Antagonist, Aluminium oder Magnesiumhydroxid, Simethicon, ein abschwellendes Mittel einschließlich Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin, Oxymetazolin, Epinephrin, Naphazolin, Xylometazolin, Propylhexedrin oder levo-desoxy-Ephedrin; ein Antitussivum einschließlich Codein, Hydrocodon, Caramiphen, Carbetapentan oder Dextromethorphan; ein Diuretikum und/oder beruhigendes oder nichtberuhigendes Antihistamin. Während Black et al. die Verwendung einer antitussiven Dosis aus zwei opioiden Analgetika erwähnen (Codein und Hydrocodon), beschreiben sie weder, noch schlagen sie die Verwendung von deren COX-2 Inhibitoren mit analgetisch wirksamen Mengen irgendeines opioiden Analgetikums vor.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0015] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von pharmazeutischen Darreichungsformen, die reduzierte Plasma-Konzentrationen von Oxycodon oder Morphin erlauben und gleichzeitig effektives Schmerz-Management bieten.

[0016] Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung solcher Darreichungsformen, die geeignet sind, Patienten mit Schmerzen über einen längeren Zeitraum und effektiv mit Oxycodon oder Morphin zu behandeln, die effektives Schmerz-Management bieten gleichzeitig jedoch die Möglichkeit zu bieten, Nebenwirkungen, Abhängigkeiten und Toleranz zu reduzieren, die Patienten erfahren könnten, wenn sie sich längere Zeit einer Behandlung mit diesen Opioiden unterwerfen müssen.

[0017] Es ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, Darreichungsformen zu bieten, die für eine effektive Schmerzbehandlung der Patienten geeignet sind, indem sie den analgetischen Effekt eines COX-2 Inhibitors verstärken.

[0018] Die Erfindung erreicht diese Ziele durch Bereitstellung einer einzelnen pharmazeutischen Darreichungsform die eine analgetische Kombination entsprechend dem Anspruch 1 beinhaltet.

[0019] Weiter erreicht die Erfindung diese Ziele durch die angegebene Verwendung eines COX-2 Inhibitors bei der Herstellung einer einzelnen pharmazeutischen Darreichungsform für die Behandlung von Schmerz entsprechend Anspruch 11.

[0020] Weiter erreicht die Erfindung dieses Ziel durch die angegebene Verwendung von Oxycodon und/oder mindestens eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze bei der Herstellung einer einzelnen pharmazeutischen Darreichungsform für die Behandlung von Schmerz entsprechend Anspruch 12.

[0021] Die Erfindung erreicht diese Ziele durch die angegebene Verwendung einer pharmazeutischen Darreichungsform die so aufgebaut ist, dass sie effektives Schmerz-Management beim Menschen – entsprechend Anspruch 16 – gestattet.

[0022] Vorteilhafte Ausführungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen definiert.

[0023] Die in der Erfindung verwendeten opioiden Analgetika sind Oxycodon und Morphin sowie deren pharmazeutisch akzeptablen Salze. Wird im Kontext dieser Beschreibung „opioides Analgetikum“ verwendet, dann bedeutet dieser Ausdruck immer Oxycodon, Morphin und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze.

[0024] Die Erfindung bezieht sich auf die überraschende Synergie, die auf dem Wege einer Verabreichung eines opioiden Analgetikums zusammen mit einem COX-2 Inhibitor erreicht wird.

[0025] Die vorliegende Erfindung ist teilweise verwandt mit analgetischen pharmazeutischen Zusammensetzungen, die einen COX-2 Inhibitor zusammen mit einem opioiden Analgetikum beinhalten. Das opioide Analgetikum und der COX-2 Inhibitor können oral verabreicht werden, mittels eines Implantats, parental, sublingual, rektal, topisch, mittels Inhalation etc.

[0026] Die Erfindung erlaubt die Verwendung niedrigerer Dosen des opioiden Analgetikums oder des COX-2 Inhibitors (in diesem Zusammenhang als „offensichtliche Einweg-Synergie“ bezeichnet), oder niedrigere Dosen beider Medikamente (in diesem Zusammenhang als „Zwei-Weg-Synergie“ bezeichnet) als normalerweise eingesetzt werden müssten, wenn jedes der beiden Medikamente für sich eingesetzt würde. Durch die geringere Menge eines der beiden oder beider Medikamente werden die Nebenwirkungen, die mit effektivem Schmerz-Management beim Menschen verbunden sind, signifikant reduziert.

[0027] In bestimmten bevorzugten Ausführungen richtet sich die Erfindung zum Teil auf synergistische Kombinationen eines COX-2 Inhibitors in einer Menge, die ausreicht um einen therapeutischen Effekt zu erzielen – zusammen mit einem opioiden Analgetikum, so daß ein analgetischer Effekt erzielt wird, der mindestens 5 mal (und vorzugsweise mindestens 10mal) größer ist als der mit der Verabreichung von einem opioiden Analgetikum alleine erzielbare. In bestimmten Ausführungen liefert die synergistische Kombination einen analgetischen Effekt, der bis zu etwa 30–40 mal stärker ist als der lediglich mit einem opioiden Analgetikum erzielbare. In solchen Ausführungen zeigen die synergistischen Kombinationen was hierin als „offensichtliche Einweg-Synergie“ bezeichnet wird, was heißen soll, dass die Dosis des COX-2 Inhibitors die Wirkung des opioiden Analgetikums synergistisch potenziert, die Dosis des opioiden Analgetikums die Wirkung des COX-2 Inhibitors jedoch nicht signifikant zu potenzieren scheint. Die Kombination wird in einer einzelnen Darreichungsform verabreicht. In bestimmten, bevorzugten Ausführungen ist die zwischen COX-2 Inhibitor und opioidem Analgetikum vorgewiesene Synergie dergestalt, dass die Dosis des opioiden Analgetikums subtherapeutisch wäre, würde es ohne die Dosis des COX-2 Inhibitors verabreicht. In anderen bevorzugten Ausführungen bezieht sich die vorliegende Erfindung auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine analgetisch wirksame Dosis eines opioiden Analgetikums zusammen mit einer Dosis eines COX-2 Inhibitors enthält, die eine Verstärkung des analgetischen Effekts des opioiden Analgetikums bewirkt.

[0028] Wenngleich bestimmte Ausführungen der Erfindung auf synergistische Kombinationen eines COX-2 Inhibitors mit einem opioiden Analgetikum hin ausgerichtet sind, wo sich eine offensichtliche „Einweg-Synergie“ zeigt, so glaubt man, dass tatsächlich solche Kombinationen Zwei-Weg Synergien aufweisen, was heißt, dass der COX-2 Inhibitor die Wirkung des opioiden Analgetikums potenziert und dass das opioide Analgetikum die Wirkung des COX-2 Inhibitors potenziert. Demzufolge sind also andere Ausführungen der Erfindung verwandt mit Kombinationen eines COX-2 Inhibitors und eines opioiden Analgetikums, in denen die Dosis jedes einzelnen Medikaments aufgrund der zwischen den beiden Medikamenten aufgezeigten Synergie reduziert ist und die Schmerzlinderung, die sich aus der Kombination der Medikaments in reduzierten Dosierungen herleitet erstaunlich stark verbessert ist. Die Zwei-Wege-Synergie ist aufgrund des Potenzierungsverhältnisses des opioiden Analgetikums und des COX-2 Inhibitors in tatsächlichen Dosierungen nicht immer ohne weiteres erkenn-

bar (was heißt, dass das Opioid im allgemeinen eine wesentlich höhere relative analgetische Potenz aufweist.)

[0029] In bestimmten bevorzugten Ausführungen ist die Erfindung auf pharmazeutische Formulierungen ausgerichtet, die einen COX-2 Inhibitor in einer Menge enthalten, die ausreicht, um einen therapeutischen Effekt zusammen mit einer therapeutisch wirksamen oder subtherapeutischen Menge Morphin, Oxycodon, deren Salzen and Mischungen beliebiger der vorgenannten Stoffe zu erreichen.

[0030] Die Erfindung betrifft die Verwendung eines COX-2 Inhibitors bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, die einen COX-2 Inhibitor und ein opioides Analgetikum für die Schmerzbehandlung enthält.

[0031] Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung eines opioiden Analgetikums bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, die einen COX-2 Inhibitor und ein opioides Analgetikum für die Schmerzbehandlung enthält.

[0032] Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer pharmazeutischen Kombination eines COX-2 Inhibitors zusammen mit einem opioiden Analgetikum um wirkungsvolles Schmerz-Management beim Menschen zur Verfügung zu stellen.

[0033] In bevorzugten Ausführungen bietet die Kombination einen schmerzlindernden Effekt, der mindestens 5mal (vorzugsweise mindestens 10mal) so stark ist wie der durch die alleinige Gabe von opioidem Analgetikum erzielbare. In bestimmten Ausführungen liefert die synergistische Kombination einen schmerzlindernden Effekt der bis zu 30–40mal stärker ist als der mit der derselben Dosis des opioiden Analgetikums alleine erzielbare. In bestimmten bevorzugten Ausführungen wird die Dosis des COX-2 Inhibitors und des opioiden Analgetikums oral verabreicht. In weiteren bevorzugten Ausführungen wird die Dosis des COX-2 Inhibitors zusammen mit dem opioiden Analgetikum in einer einzelnen oralen Darreichungsform verabreicht. In bevorzugten Ausführungen bewirkt die Dosis des opioiden Analgetikums alleine eine Schmerzlinderung, aber die Dosis des Opioids, kombiniert mit dem COX-2 Inhibitor, erzielt einen mindestens 5mal so starken analgetischen Effekt wie diese Dosis des Opioids alleine bewirken würde.

[0034] In einer weiteren Ausführung der vorliegenden Erfindung umfasst die Erfindung eine feste orale Darreichungsform umfassend eine analgetisch wirksame Menge eines opioiden Analgetikums zusammen mit einer bestimmten Menge eines COX-2 Inhibitors oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, welches die Wirkung des opioiden Analgetikums verstärkt.

[0035] Optional beinhaltet die orale feste Darreichungsform einen Träger für verzögerte Freisetzung, der bewirkt, dass das opioide Analgetikum verzögert freigesetzt wird oder dass beide, das opioide Analgetikum und der COX-2 Inhibitor, verzögert freigesetzt werden, sobald die Darreichungsform mit der gastro-intestinalen Flüssigkeit in Kontakt kommt. Die Darreichungsform mit verzögerter Freisetzung kann eine Mehrzahl von Substraten umfassen, welche die Medikamente beinhalten. Die Substrate können Matrix-Sphäroide enthalten oder können inaktive, pharmazeutisch akzeptable Perlen enthalten, die mit dem Medikament überzogen sind. Vorzugsweise sind die beschichteten Perlen dann nochmals mit einer Schicht für verzögerte Freisetzung überzogen, welche den Träger für die verzögerte Freisetzung beinhaltet. Die Matrix-Sphäroide können den Träger für verzögerte Freisetzung in der Matrix selbst enthalten; oder die Matrix kann eine Matrix für normale Freisetzung umfassen, wobei auf die Matrix eine Beschichtung aufgebracht wird, welche den Träger für verzögerte Freisetzung beinhaltet. In wiederum anderen Ausführungen beinhaltet die orale Darreichungsform einen Tablettenkern, der das Medikament innerhalb einer Matrix für normale Freisetzung enthält, wobei der Tablettenkern mit einer Beschichtung für verzögerte Freisetzung beschichtet ist, die wiederum den Träger für verzögerte Freisetzung beinhaltet. In wiederum weiteren Ausführungen enthält die Tablette die Medikamente innerhalb einer Matrix für verzögerte Freisetzung, umfassend den Träger für verzögerte Freisetzung. In wiederum weiteren Ausführungen enthält die Tablette das opioide Analgetikum innerhalb einer Matrix für verzögerte Freisetzung und den COX-2 Inhibitor in der Tablette als Schicht für sofortige Freisetzung.

[0036] In vielen bevorzugten Ausführungen der Erfindung werden die hierin beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen, die den COX-2 Inhibitor und die hierin beschriebenen opioiden Medikamente enthalten, oral verabreicht. Solche oralen Darreichungsformen können eine oder beide Medikamente in der Form für sofortige Freisetzung oder für verzögerte Freisetzung enthalten. Zur Vereinfachung der Verabreichung enthält die orale Darreichungsform beide Medikamente. Die oralen Darreichungsformen können die Form von Tabletten, Pastillen, runden medizinischen Tabletten, wässrigen oder öligen Suspensionen, streubaren Pulvern oder Körnchen, Emulsionen, Mehrstoff-Formulierungen, Sirupen, Elixieren und dergleichen haben.

[0037] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die COX-2 Inhibitoren und/oder die opioiden Medikamente, so wie hier beschrieben, enthalten, können alternativ die Form von Mikropartikeln (z. B. Mikrokapseln, Mikrokügelchen und dergleichen) haben, die einem menschlichen Patienten injiziert oder implantiert werden, oder sie können in anderen implantierbaren Darreichungsformen vorliegen, die dem Fachmann der pharmazeutischen Formulierung bekannt sind. Zur Vereinfachung der Verabreichung enthalten die Darreichungsformen vorzugsweise beide Medikamente.

[0038] Weitere pharmazeutische Zusammensetzungen, die in der Erfindung in Betracht gezogen werden beinhalten transdermale Darreichungsformen, Zäpfchen, Inhalations-Pulver oder -Sprays sowie Buccal-Tabletten.

[0039] Es sollte verstanden werden, dass für die Zwecke der vorliegenden Erfindung die folgenden Ausdrücke folgende Bedeutungen haben sollen:

[0040] Der Ausdruck „effektive Analgesie“ ist definiert für Zwecke dieser Erfindung als befriedigende Reduzierung oder Befreiung von Schmerz zusammen mit dem Prozess eines tolerierbaren Niveaus von Nebenwirkungen, wie vom Patienten bestimmt.

[0041] Der Ausdruck „effektives Schmerz-Management“ bedeutet – für Zwecke dieser Erfindung – die objektive Bewertung der Reaktion des menschlichen Patienten (erlittener Schmerz versus Nebenwirkungen) auf Schmerz-Behandlung durch einen Arzt sowie auch die subjektive Bewertung der therapeutischen Behandlung durch den Patienten, der sich einer solchen Behandlung unterzieht. Der Fachmann wird verstehen, dass effektive Analgesie aufgrund vieler Faktoren, einschließlich individueller Patientenveränderungen, variiert.

[0042] Für den Zweck dieser Erfindung sei der Ausdruck „opioides Analgetikum“ definiert als Oxycodon oder Morphin in seiner Basenform oder als deren pharmazeutisch akzeptables Salz oder Komplex.

[0043] Für den Zweck dieser Erfindung sei der Ausdruck „COX-2 Inhibitor“ definiert als das Medikament in seiner Basenform oder als dessen pharmazeutisch akzeptables Salz oder Komplex.

[0044] Für den Zweck dieser Erfindung sei der Ausdruck „verzögerte Freisetzung“ definiert als die Freisetzung des Medikaments (opioides Analgetikum) aus der transdermalen Formulation mit einer Geschwindigkeit, bei der die Blut-(d. h. Plasma)Konzentrationen (Niveaus) über einen Zeitraum von 12 Stunden oder länger innerhalb des therapeutischen Bereichs bleiben (über der minimal wirksamen analgetischen Konzentration oder "MEAC") aber unterhalb des toxischen Niveaus.

[0045] Der Ausdruck „steady state“ bedeutet, dass die Blutplasma-Konzentrationskurve für ein bestimmtes Medikament sich substantiell von Dosierung zu Dosierung wiederholt.

[0046] Für den Zweck dieser Erfindung sei der Ausdruck „minimal wirksame analgetische Konzentration“ definiert als das minimalste therapeutisch wirksame Blutplasmaniveau des Medikaments, bei dem zumindest eine gewisse Schmerzlinderung bei einem bestimmten Patienten erreicht wird. Der medizinische Fachmann wird gut verstehen, dass Schmerzmessung hoch-subjektiv ist, und von Patient zu Patient große individuelle Variationen bestehen können.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

[0047] Die COX-2 Inhibitoren, die in der vorliegenden Erfindung nützlich sind, werden, verglichen mit konventionellen, nicht-steroiden, entzündungshemmenden Medikamenten, ähnliche entzündungshemmende, fiebersenkende und analgetische Eigenschaften haben und zusätzlich hormon-induzierte Uterus-Kontraktionen hemmen und potentiell krebshemmende Wirkung haben, werden aber eine geringere Fähigkeit haben, dem Mechanismus innewohnende Nebenwirkungen zu induzieren. Insbesondere sollten solche COX-2 Inhibitoren ein reduziertes Potential für gastro-intestinale Toxizität, ein reduziertes Potential für renale Nebenwirkungen, einen verminderten Effekt auf Blutungszeiten und eine verringerte Fähigkeit zur Auslösung von Asthma-Anfällen bei Aspirin-sensitiven Asthma-Patienten haben. Über COX-2 Inhibitoren wurde in Fachkreisen berichtet und von zahlreichen chemischen Strukturen ist bekannt, dass sie die Produktion der Cyclooxygenase-2 hemmen. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung sei der Ausdruck „COX-2 Inhibitor“ definiert als alle Stoffe, die eine COX-2-hemmende Aktivität aufweisen und welche eine mindestens 9fach größere Spezifität für COX-2 als für COX-1 haben, sei es in-vitro (bestimmt z. B. durch IC50 Messungen) oder in-vivo (bestimmt z. B. durch ED50 Messungen). Solche COX-2 Inhibitoren werden in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung

nützlich sein und werden durch die angefügten Ansprüche als umfasst betrachtet. Vorzugsweise zeigen die in der vorliegenden Erfindung verwendeten COX-2 Inhibitoren ein in-vitro IC50 und/oder in-vivo ED50 Verhältnis für COX-1 zu COX-2 von fast 20 oder mehr, vorzugsweise 100fach oder mehr oder am meisten bevorzugt in bestimmten Ausführungen sogar bis zu 1000fach oder höher.

[0048] Zu bestimmten bevorzugten COX-2 Inhibitoren gehören Celecoxib (SC-58635), 5-Bromo-s-(4-fluorophenyl)-3-[4-methylsulfonylphenyl]thiophen, Flosulide (CGP-28238), Meloxicam, 6-Methoxy-2 naphthylessigsäure (6-MNA), Rofecoxib, Nabumeton (pro-drug für 6-MNA), Nimesulid, N-[2-Cyclohexyloxy]-4-nitrophenyl]methansulfonamid, 1-Fluoro-4-[2-[4-(methylsulfonyl)-phenyl]-1-cyclopenten-1-yl]-benzol, N-[3-(Formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methansulfonamid, oder Kombinationen davon.

[0049] Es gibt eine Reihe von COX-2 Inhibitoren, die sich seit etwa Mitte 1998 in der Entwicklung befanden. Dazu gehören Meloxicam (in Großbritannien im Handel erhältlich von Boehringer-Ingelheim seit 1996), Nimesulid (1985 von Hesinn in Europa auf den Markt gebracht); Nabumeton (6-MNA ist ein aktiver Metabolit) (im Handel in den USA erhältlich als Relafin™); Celecoxib (SC-58635) (NDA Einreichung von Searle schätzungsweise im September 1998); Rofecoxib (MK-966, L745337) (NDA Einreichung durch Merck schätzungsweise im November 1998); D-1367 (Chiroscience; In Phase I in Großbritannien); N-[3-(Formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methansulfonamid (Toyama; In Phase II in Japan und Phase I in Großbritannien); 1-Fluoro-4-[2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-cyclopenten-1-yl]-benzol (Monsanto; in Phase I in den US.).

[0050] In Versuchen, die auf der Jahresversammlung des American College of Rheumatology diskutiert wurden, wurde gezeigt, dass Celecoxib beim Patienten wirkungsvoll ist und bei normalen Probanden keine gastro-intestinalen Nebenwirkungen hat. (Scrip 2175, 25. Oktober, 1996, S. 15). Bei Studien an normalen Probanden erhielten 128 eine Woche lang Celecoxib, 100 mg oder 200 mg zweimal täglich, oder Naproxen, oder ein Placebo. Bei den Celecoxib Gruppen und Probanden, die ein Placebo erhielten, gab es keine gastro-intestinalen Anzeichen oder Symptome, wohingegen in der Naproxen-Gruppe 20% der Patienten gastro-intestinale Anzeichen und Symptome erfuhren. Weiterhin bewirkte Celecoxib bei normalen Probanden keine Veränderungen der Blutplättchen-Funktion. Bei einer Patienten-Studie erhielten 293 Patienten mit Osteoarthritis Celecoxib und zwar zwei Wochen lang zweimal täglich 90 mg, 100 mg oder 200 mg, oder ein Placebo. Celecoxib verringerte die Symptome signifikant und die Rate der drop-outs in der Gruppe mit höherer Celecoxib-Dosierung war geringer als in der Placebo-Gruppe. Patienten mit rheumatoider Arthritis erhielten 4 Wochen lang zweimal täglich 100 mg, 200 mg, oder 400 mg Celecoxib oder Placebo. Wie bei den Patienten mit Osteoarthritis wurde die Symptom-Anzahl bei den Patienten, die Celecoxib erhielten, verglichen mit Patienten, die ein Placebo erhielten verbessert und die Zahl der drop-outs war bei den Patienten, die Celecoxib erhielten, geringer. Von COX-2 Inhibitoren wurde in der Fachwelt berichtet und es sind zahlreiche Strukturen bekannt, welche die Produktion von Cyclooxygenase-2 hemmen.

[0051] COX-2 Inhibitoren werden in den U.S. Patenten 5,616,601; 5,604,260; 5,593,994; 5,550,142; 5,536,752; 5,521,213; 5,639,780; 5,604,253; 5,552,422; 5,510,368; 5,436,265; 5,409,944 und 5,130,311 beschrieben. Zahlreiche COX-2 Inhibitoren lassen sich chemisch als Arylsulfonamide beschreiben. In der Tat, sowohl Celecoxib und Rofecoxib, die als „höchst-selektiv“ betrachtet werden, sind Arylsulfonamid und insbesondere Benzolsulfonamid. Diese Stoffe werden in den Verfahren und Zusammensetzungen dieser vorliegenden Erfindung verwendbar sein. Der Fachmann wird anerkennen, dass viele weitere COX-2 Inhibitoren im Stand der Technik identifiziert wurden und im Zusammenhang mit den Verfahren und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung von Nutzen sind.

[0052] Die Verwendung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei der Bewertung von COX Inhibitoren ist problematisch, da es sich bei diesen COX Inhibitoren um Suizid-Enzyme handelt. Folglich wird sich bei der Analyse in einem in-vitro-Essay der IC50-Wert über die Zeit hinweg ändern. Aus diesem Grund wurde berichtet, dass veröffentlichte IC50 Werte für allgemeine COX Inhibitoren von Labor zu Labor sich um zwei Größenordnungen unterscheiden. Das macht es schwierig, den Wert der COX-1 Inhibition von einem bestimmten Labor mit dem Wert der COX-2 Inhibition von einem anderen Labor zu vergleichen. (Siehe, beispielsweise, D. E. Griswold und J. L. Adams, Med. Res. Rev. 16: 181–206). Folglich ist beim Studium der COX Inhibitoren und dem Vergleich deren relative Potenz zu bevorzugen, Vergleiche nur bei Verwendung der Ergebnisse aus demselben Assay, ausgeführt zum selben Zeitpunkt, anzustellen. Bei der Verwendung früher erhobener Daten ist vorzuziehen, die Daten nur aus Listen mehrerer Stoffe zu beziehen, die von derselben Gruppe erstellt wurden, so dass die relative Potenz bestimmt werden kann. Die Tabelle 1 liefert repräsentative Daten für repräsentative NSAIDs und bestimmte COX-2 Inhibitor-Stoffe. Die Daten wurden aus einer Anzahl unterschiedlicher Quellen gesammelt und von verfügbaren Laboratorien ausgewählt und wurden unter Verwendung von Referenzen, die im selben Artikel über mehrere Stoffe berichten und welche Daten enthalten, die relativ kompatibel mit den Da-

ten sind, die von anderen Laboratorien stammen (d. h. innerhalb einer akzeptablen Schwankungsbreite, bei Verständnis für die Tatsache, dass die Ergebnisse von verschiedenen Labors bei Stoffen, die als Suizid-Enzyme agieren, um bis zu drei Größenordnungen variieren können). Man sollte nicht vergessen, dass die meisten der in Tabelle 1 aufgeführten Werte aus in-vitro Assays stammen (ausgenommen dort, wo die Potenz als mg/kg ausgewiesen ist). In der Literatur wird bestätigt, dass die Verhältnisse der COX-1/COX-2 Potenz im Allgemeinen in-vivo erhalten werden, aber dies ist nicht immer der Fall. Beispielweise ist Indomethacin immer COX-1 selektiv bei der in-vitro wie bei der in-vivo Prüfung, aber Naproxen, das bei der in-vitro Prüfung COX-1 selektiv ist, zeigt sich bei der in-vivo Prüfung oft (aber nicht immer) als COX-2 selektiv. Dies ist zum Teil auf die höchst-artifiziellen in-vitro Prüfungs-Bedingungen zurückzuführen, die zum Einsatz kommen. Die beiden ersten Strukturserien wurden als COX Inhibitoren identifiziert, die eine beachtlich geringe ulcerogene Aktivität zeigten. Zu diesen früheren Stoffen gehörten die Arylsulfonamide Nimesulid, N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl]-methansulfonamid, Flusolid, und die 1,2-Diarylheterozyklen 5-Bromo-s-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)-phenyl]-thiophen und Celecoxib. Griswold und Adams beschreiben die Struktur-Wirkungs-Beziehungen im Detail (Med. Res. Rev. 16: 282–206, 1996)

Tabelle 1. Selektivität ausgewählter Cyclooxygenase-Inhibitoren für COX-1 und COX-2

Wirkstoff	COX-1 IC50. µM	COX-2 IC50. µM	COX-1/COX-2	Literatur
Aspirin	1.67	278	0.004	l
Salicylat	32.4 mg/kg	198 mg/kg	0.16	m
Ibuprofen	254	725	0.36	l
Naproxen	4.85	72.8	0.067	l
	9.2	18.3	0.5	n
	4.8	28.4	0.17	a
Diclofenac	0.6	2.0	0.3	b
	6.6	3.9	1.7	c
	15.6	28	0.56	n
	0.04	0.1	0.4	d
	2.7	20.5	0.13	a
Indomethacin	1.5	1.05	1.4	c
	0.018	0.012	1.5	c
	0.1	0.9	0.11	d
	13.5	> 1000	< 0.013	a
	0.0015	0.0089	0.15	c
S-Ketoprofen	2.35 mg/kg	0.67 mg/kg	3.3	m
Tenidap	0.11	0.18	0.61	n
Piroxicam	0.39	47.8	0.008	f
Meloxicam	17.7	> 500	< 0.035	a
	1.07 mg/kg	0.76 mg/kg	1.4	m
Nimesulid	3.27	0.25	13	k
	2.47 mg/kg	0.12 mg/kg	20	m
N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl]methansulfonamid	70	1.27	55	b
	9.2	0.52	17.7	n
	> 100	0.1	> 1000	g
	75	1.77	42	b
	16.8	0.1	168	N
6-MNA	64	94	0.7	A
	240	35	7	H
	278	187	1.5	I
Flosulid	72.3	0.015	5000	E
Celecoxib (SC 58125)	> 100	0.09	> 1100	j
	38.7	0.27	143	j
Celecoxib (SC-58635)	15	0.04	375	o
Rofecoxib (L 745.337)	369	1.5	246	n
5-Bromo-s-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]thiophen	0.8	0.01	80	d

^aO. Laneuville et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. 271: 927, 1994

^bJ. Barnett et al Biochim. Biophys. Acta 1209: 130, 1994

^cJ. R. Vane and R. M. Botting. Inflamm. Res. 44: 1, 1995

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

^eT. Klein et al, Biochem. Pharmacol. 48: 1605, 1994

^fB. Battistini et al, Drug News Perspect. 7: 501, 1994

^gR. A. Copeland et al, Proc., Natl. Acad. Sci. USA 91: 11202, 1994

^hE. A. Mead et al, J. Biol. Chem. 268: 6610, 1993

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

^jP. Isakson et al, Adv. Prost. Throm. Res. 23: 49, 1995

^kM. Pairet et al, Inflamm. Res. 47: 270–276, 1998

^lJ. A. Mitchell et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 11693–11697, 1994

^mG. Engelhardt et al, Inflamm. Res. 44: 423–433, 1995

ⁿP. Patrignani et al, J Phys Pharmacol. 48: 623–631, 1997

^oTD Penning et al, J Med Chem 40: 1347–1365, 1997

[0053] Beispielsweise besaß – wie von Famaey JP, Inflamm Res Nov; 46(11): 437–446 berichtet – Nimesulfid, ein Sulfonamid-Stoff mit entzündungshemmenden Eigenschaften, ein pharmakologisches Profil das vermuten ließ, dass es ein selektiver Inhibitor von COX-2 sein könnte. In einigen in-vitro Assays entweder mit gereinigtem COX-1 oder COX-2 Präparaten oder Zell-Präparaten (sowohl menschlichen wie auch tierischen Ursprungs) die COX-1 oder COX-2 exprimieren, zeigten zehn von elf verschiedenen Gruppen, dass Nimesulid selektiv COX-2 hemmt. Vom Inhibitionsverhältnis COX-2/COX-1 wurde berichtet, dass es, entsprechend dem Prüfungs-Präparat zwischen etwa 0,76 und 0,0004 variiert habe, d. h. eine 1.3 bis 2,512-fache höhere Selektivität.

tivität für COX-2 als für COX-1 aufweist. Weiter zeigte ein in-vivo Gesamtblut-Assay, ausgeführt an gesunden Probanden, einen signifikanten Abfall der COX-2 PGE2 Produktion, ohne irgendeine Auswirkung auf die COX-1 TXB2 Produktion (Probanden zwei Wochen lang behandelt mit Nimesulid) gegenüber keiner Wirkung auf COX-2 PGE2 und eine fast vollständige Unterdrückung der COX-1 TXB2 bei Patienten, die mit Aspirin (zwei Wochen lang 300 mg t. i. d.) behandelt waren. Nimesulid kann folglich als relativ selektiver COX-2 Inhibitor betrachtet werden. Bei der empfohlenen Dosierung von 100 mg b. i. d. ist es als Analgetikum und entzündungshemmendes Mittel ebenso wirksam wie klassische NSAIDs und ein gut verträgliches Medikament mit wenig Nebenwirkungen, wie entsprechend großangelegte offene Studien und eine weltweite Bewertung einer großen Anzahl kontrollierter und nicht-kontrollierter Vergleichs-Versuche ergeben hat.

[0054] Die vorliegende Erfindung liefert analgetische Präparate für die orale Verabreichung, die eine Kombination von einem COX-2 Inhibitor oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon und einem opioiden Analgetikum oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon gewährleisten. Die Kombination liefert bevorzugt eine synergistische oder zumindest additive Wirkung für analgetische Dosierungen.

[0055] Dosierungsmengen des COX-2 Inhibitors in der Größenordnung von 0,005 mg bis zu etwa 140 mg pro kg Körpergewicht pro Tag sind therapeutisch wirksam in Kombination mit einem opioiden Analgetikum. Alternativ werden 0,25 mg bis etwa 7 g eines COX-2 Inhibitors pro Patient und pro Tag in Kombination mit einem opioiden Analgetikum verabreicht. Eine Entzündung kann beispielsweise wirkungsvoll behandelt werden durch die tägliche Verabreichung von etwa 0,005 bis 50 mg des COX-2 Inhibitors pro kg Körpergewicht oder alternativ von etwa 0,25 mg bis etwa 3,5 g pro Patient täglich.

[0056] Die Menge des COX-Inhibitors, die mit den Trägermaterialien kombiniert werden kann, um eine einzelne Darreichungsform mit einem COX-Inhibitor und einem opioiden Analgetikum in Kombination zu erzeugen, wird von Patient zu Patient und je nach der besonderen Art der Darreichung verschieden sein. Beispielsweise kann eine Formulierung, die für die orale Verabreichung an Menschen zwischen 0,25 mg bis 5 g des COX-2 Inhibitors, vorgesehen ist, zusammen mit einer passenden und zweckmäßigen Menge eines Trägermaterials, die von etwa 5 bis zu 94 Prozent der Gesamt-Formulierung ausmachen kann, enthalten. Einheitsdosen werden im Allgemeinen zwischen etwa 0,5 mg bis etwa 1500 mg eines COX-2 Inhibitors, typischerweise 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg oder 1000 mg etc. bis zu 1500 mg enthalten.

[0057] In einer Ausführung umfasst das opioide Analgetikum Morphin und die Darreichungsformen für verzögerte Freisetzung der vorliegenden Erfindung enthalten etwa 2,5 mg bis etwa 800 mg Morphin – in Gewicht. In einer wiederum anderen Ausführung umfasst das opioide Analgetikum Oxycodon und die Darreichungsformen für verzögerte Freisetzung enthalten etwa von etwa 2,5 mg bis zu etwa 800 mg Oxycodon. Die Darreichungsform kann mehr als ein Opioidanalgetikum enthalten um einen im Wesentlichen äquivalenten therapeutischen Effekt zu gewährleisten.

[0058] Bevorzugte Kombinationen der Erfindung umfassen eine wirksame Menge eines COX-2 Inhibitors, der aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Nimesulid, Meloxicam und Flosulid besteht, sowie aus einer wirksamen Menge eines opioiden Analgetikums, ausgewählt aus Morphin und Oxycodon – in Verhältnissen, die in Tabelle I dargelegt werden. In bestimmten bevorzugten Ausführungen ist das Verhältnis der vorgenannten Opioide zu den vorgenannten COX-Inhibitoren in Tabelle I dargelegt.

Tabelle I

Verhältnis der Opiate zu COX-2 Inhibitoren							
COX-2 Inhibitoren							
Opiate	Celecoxib	Flosulid	Meloxicam	Nabumeton	Nimesulid	N-[3-(Formylamin)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methansulfonamid	Rofecoxib
Morphin	0.001-1	0.001-1	0.05 –50	0.0005-1	0.001-5	0.001-1	0.001-10
Oxycodon	0.001-10	0.0001-1	0.0001-1	0.0001-1	0.0001-1	0.001.1	0.0001-1

[0059] Mit anderen Worten, Tabelle I beschreibt die Test Verhältnisse von Morphin: Celecoxib von etwa 0,001 : 1 bis etwa 1 : 1 und so weiter.

[0060] In bestimmten bevorzugten Ausführungen entsprechend der vorliegenden Erfindung wird eine orale Darreichungsform bevorzugt, die folgende Opioid/COX-2 Inhibitor Kombinationen beinhaltet: Morphin 40 mg plus 40 mg Flosulid; Morphin 40 mg plus 6 mg Nimesulid; Oxycodon 20 mg plus 20 mg Flosulid; Oxycodon 40 mg plus 4 mg Nimesulid.

[0061] Die verabreichte Dosis wird natürlich abhängig von bekannten Faktoren variieren, so z. B. der pharmakodynamischen Charakteristik jedes Stoffes der Kombination und seiner Art und Weise und seinem Weg der Verabreichung und vom Alter, dem Gesundheitszustand und dem Gewicht des Patienten. Die Dosierung wird auch abhängen von der Art und Schwere der Symptome, gleichzeitiger Behandlung, falls zutreffend, Häufigkeit der Behandlung und dem gewünschten Ergebnis. Eine Zusammensetzung, die irgendeine der oben identifizierten Kombinationen eines opioiden Analgetikums und eines COX-2 Inhibitors umfasst, kann in verteilten Dosen verabreicht werden, etwa von 2mal bis 6mal täglich oder in einer Form mit verzögerter Freisetzung, die eine Freisetzungsgeschwindigkeit bietet, mit der das gewünschte Ergebnis erreicht wird.

[0062] Die optimalen Verhältnisse von COX-2 Inhibitor/Opioidanalgetikum werden in Standardassays bestimmt, die im Fachgebiet der Bestimmung opioider und analgetischer Aktivität gut bekannt sind. Beispielsweise kann der Phenyl-p-benzochinon-Test dazu benutzt werden, die analgetische Wirksamkeit zu bestimmen. Der Phenyl-p-benzochinon-induzierte Krümm-Test bei Mäusen (H. Blumberg et al., 1965, Proc. Soc. Exp. Med. 118: 763–766) und bekannte Abarten davon) sind Standard-Verfahren, die eingesetzt werden können, um die analgetische Aktivität verschiedener Klassen von analgetischen Medikamenten herauszufinden und zu vergleichen und die gleichzeitig eine gute Korrelation zur menschlichen analgetischen Aktivität haben. Die Daten für Mäuse, die in einem Isobologramm dargestellt werden, können für andere Spezies übersetzt werden, bei denen eine orale, wirksame analgetische Dosis der einzelnen Verbindungen bekannt ist oder abgeschätzt werden kann. Die Methode besteht darin, aus dem Maus-Isobologramm die prozentuale ED50 Dosis für jedes Dosisverhältnis auf der am besten passenden Regressions-Analysekurve abzulesen, jeden Bestandteil mit seiner Gattungsdosis zu multiplizieren und dann das Verhältnis aus der Menge des COX-2 Inhibitors und des opioiden Analgetikums zu bilden. Diese Grund-Korrelation für analgetische Eigenschaften ermöglicht die Abschätzung des Bereichs der Wirksamkeit beim Menschen. (E. W. Pelikan, 1959, The Pharmacologist 1: 73)

[0063] Die Anwendung eines gleich-wirksamen Dosis-Substitutions-Modells und eine kurvenlineare Regressions-Analyse unter Benutzung aller Daten für die einzelnen Zusammensetzungen und verschiedene Dosis-Verhältnisse für die Kombinationen etabliert die Existenz einer unerwartet stark verbesserten analgetischen Aktivität der Kombinationen von COX-2 Inhibitor und opioidem Analgetikum, d. h. die resultierende Aktivität ist stärker als die aus der Summe der Aktivitäten der einzelnen Komponenten erwartete.

[0064] Die vorliegende Erfindung umfasst Darreichungsformen für eine sofortige Freisetzung einer analgetisch wirksamen Menge eines COX-2 Inhibitors und eines opioiden Analgetikums. Eine Darreichungsform für sofortige Freisetzung kann als Tablette formuliert werden oder als Mehrteil-Medikament, das verkapselt werden kann. Andere in der Fachwelt bekannte Darreichungsformen für sofortige Freisetzung können eingesetzt werden.

[0065] Zusammensetzungen der Erfindung bieten die Möglichkeit, Schmerzlinderung bei moderaten bis starken Schmerzen – mit oder ohne Entzündung – zu finden. Aufgrund der synergistischen und/oder additiven Effekte, die durch die erfindungsgemäße Kombination eines opioiden Analgetikums mit einem COX-2 Inhibitor erreicht werden, wird es möglich, eine reduzierte Dosis sowohl des COX-2 Inhibitors sowie des opioiden Analgetikums einzusetzen. Durch die Verwendung geringerer Mengen einer oder beider Medikamente können die Nebenwirkungen, die mit jedem dieser Medikamente verbunden sind, in Zahl und Stärke reduziert werden. Darüber hinaus verhindert die erfindungsgemäße Kombination Nebenwirkungen, denen gegenüber einige Patienten besonders empfindlich sind.

[0066] Die vorliegende Erfindung beinhaltet eine Methode zur Hemmung der COX-2 und zur Behandlung von Krankheiten, die durch COX-2 herbeigeführt sind, durch die Verabreichung einer nicht-toxischen therapeutisch wirksamen Menge einer Kombination aus COX-2 Inhibitor und opioidem Analgetikum an Patienten, die eine solche Behandlung brauchen, entsprechend der vorliegenden Erfindung. Zu diesen Krankheiten gehören mäßiger bis starker Schmerz aufgrund vieler verschiedener Ätiologien, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Schmerz aufgrund von Krebserkrankung, post-operativer Schmerz, Fieber und Entzündungen aufgrund einer Vielzahl von Erkrankungen einschließlich rheumatischem Fieber, Symptome, die mit Influenza oder anderen Virus-Erkrankungen, Erkältung, Schmerz in Nacken und unterer Wirbelsäule, Dysmenorrhie, Kopfweh, Zahnweh, Zerrungen und Verspannungen, Myositis, Neuralgie, Synovitis, Arthritis, einschließlich rheumatoider Arthritis, degenerative Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis) verbunden sind, Gicht und Spondylitis ankylosans,

Bursitis, Verbrennungen und Verletzungen. Des Weiteren ist die Kombination von COX-2 Inhibitor und opioidem Analgetikum nützlich als Alternative zu konventionellen nicht-steroiden entzündungshemmenden Medikamenten oder Kombinationen von NSAID'S mit anderen Medikamenten, insbesondere wo solche nicht-steroiden entzündungshemmenden Medikamente contra-indiziert sein können wie z. B. bei Patienten mit Magengeschwüren, Gastritis, regionaler Enteritis, ulcerativer Colitis, Diverticulitis oder mit einem Wiederauftreten gastro-intestinaler Verletzungen; bei gastrointestinalen Blutungen, Koagulations-Störungen einschließlich Anämie wie Hypothrombinämie, Hämophilie oder anderen Blutungs-Problemen; bei Nieren Krankheiten; oder bei Patienten vor einem chirurgischen Eingriff oder bei Patienten, die Antikoagulantien einnehmen.

[0067] Die Darreichungsformen für verzögerte Freisetzung entsprechend der vorliegenden Erfindung erzielen und erhalten im allgemeinen therapeutische Wirkspiegel substantiell ohne signifikante Anstiege in der Intensität und/oder des Grades begleitender Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Schwindel, die oft mit hohem Gehalt an opioiden Analgetika im Blut verbunden sind. Es gibt auch Belege, die andeuten, dass der Gebrauch vorliegender Darreichungsformen zu einem verminderten Risiko einer Medikamenten-Abhängigkeit führen.

[0068] Die Kombination eines COX-2 Inhibitors mit einem oralen opioiden Analgetikum kann so formuliert werden, dass sie eine verlängerte analgetische Wirkung bietet, die eine einmal-tägliche Dosis erlaubt. Diese Formulierungen, bei vergleichbarer täglicher Dosis konventioneller Medikamente mit sofortiger Freisetzung, sind verbunden mit einer geringen Inzidenz bezüglich der Schwere von nachteiligen Medikament-Reaktionen und können auch in niedrigerer täglicher Dosis verabreicht werden als konventionelle orale Medikamente, aber gleichzeitig Schmerz-Management bieten.

[0069] Die Kombination eines COX-2 Inhibitors mit einem opioiden Analgetikum kann auch angewendet werden in Beimischungen mit konventionellen Zusatzstoffen, d. h. pharmazeutisch akzeptablen organischen oder anorganischen Trägersubstanzen, die geeignet sind für orale, parentale, nasale, intravenöse, subkutane, enterale, oder irgendeine andere bekannte Art der Verabreichung. Zu solchen pharmazeutisch geeigneten Trägern gehören auch, aber nicht ausschließlich, Wasser, Salzlösungen, Alkohole, Gummi arabicum, Pflanzenöle, Benzylalkohol, Polyethylenglycol, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose, Amylose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talkum, Kieselsäure, viskoses Paraffin, Parfümöl, Fettsäure-Monoglyceride und -Diglyceride, Pentaerythritol-Fettsäureester, Hydroxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, usw.: Die pharmazeutischen Zubereitungen können sterilisiert und bei Bedarf mit Hilfsstoffen gemischt werden, d. h. Gleitmitteln, Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Feuchthaltemitteln, Emulgatoren, Salzen zur Beeinflussung von Puffern für den osmotischen Druck, Farbstoffen, Geschmacks- und/Aromastoffen und ähnlichem. Sie können auch, wo gewünscht, mit anderen aktiven Substanzen z. B. anderen analgetischen Stoffen kombiniert werden. Für parentale Anwendung besonders geeignet sind ölige oder wässrige Lösungen sowie Suspensionen, Emulsionen oder Implantate einschließlich Suppositorien. Ampullen sind bequeme Dosier-Einheiten. Für orale Anwendung besonders geeignet sind Tabletten, Dragees, Flüssigkeiten, Tropfen, Suppositorien oder Kapseln, kleine Kapseln (capslets) und Gelkapseln. Die Zusammensetzungen für orale Anwendung können mit jeder bekannten Methode zubereitet werden und solche Zusammensetzungen können einen oder mehrere Stoffe beinhalten, die aus einer Gruppe bestehend aus inerten, nicht-toxischen pharmazeutischen Zusatzstoffe ausgewählt werden, die für die Herstellung von Tabletten geeignet sind. Zu solchen Zusatzstoffe gehören z. B. ein inertes Streckmittel wie Lactose; granulierende und zerfallende Stoffe wie Maisstärke; Bindemittel wie Stärke; Gleitmittel wie Magnesiumstearat. Die Tabletten können unbeschichtet sein oder mit Verfahren beschichtet werden, die bekannt sind, um gutes Aussehen zu erzielen oder um die Freisetzung aktiver Bestandteile zu verzögern. Formulierungen für oralen Einsatz können auch als Hartgelatine kapseln ausgeführt sein, bei denen der aktive Bestandteil mit einem inerten Streckmittel gemischt ist.

[0070] Wässrige Suspensionen enthalten die oben erwähnte Kombination von Medikamenten und diese Mischung hat einen oder mehrere Zusatzstoffe, die als suspendierende Stoffe geeignet sind, z. B. pharmazeutisch akzeptable synthetische Gummen wie Hydroxypropylmethylcellulose oder natürliche Gummen. Ölige Suspensionen können formuliert werden, indem die oben bezeichnete Medikamenten-Kombination in einem Pflanzenöl oder mineralischen Öl suspendiert wird. Die ölige Suspension kann ein Verdickungsmittel wie Bienenwachs oder Cetylalkohol enthalten. Ein Sirup, Elixier oder Ähnliches kann benutzt werden, worin ein gesüßter Träger verwendet wird. Es können auch injizierbare Suspensionen zubereitet werden, in diesen Fällen können dann geeignete flüssige Träger, suspendierende Stoffe und Ähnliches eingesetzt werden. Es ist auch möglich, die aktiven Komponenten gefrierzutrocknen und die so erhaltenen lyophilisierten Komponenten beispielsweise für die Herstellung von Produkten für Injektionen zu verwenden.

[0071] Das Behandlungsverfahren und die pharmazeutischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung

können weiterhin eines oder mehrere Medikamente zusätzlich zum COX-2 Inhibitor und dem opioiden Analgetikum beinhalten, wobei die zusätzlichen Medikamente mit ihnen synergistisch wirken können oder auch nicht. Beispiele zusätzlicher Medikamente beinhalten nicht-steroidale entzündungshemmende Stoffe, einschließlich Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Benoxaprofen, Flurbiprofen, Fenoprofen, Flubufen, Ketoprofen, Indoprofen, Piroprofen, Carprofen, Oxaprozin, Pramoprofen, Muroprofen, Trioxaprofen, Suprofen, Aminoprofen, Tiaprofensäure, Fluprofen, Bucloxidsäure, Indomethazin, Sulindac, Tolmetin, Zomepirac, Tiopinac, Zidometazin, Acemetazin, Fentiazac, Clidanac, Oxpinac, Mefenaminsäure, Meclofenaminsäure, Flufenaminsäure, Nifluminsäure, Tolfenaminsäure, Diflurisal, Flufenisal, Piroxicam, Sudoxicam oder Isoxicam und ähnliches. Zu weiteren geeigneten zusätzlichen Medikamenten, die in den Darreichungsformen der vorliegenden Erfindung enthalten sein können, gehören Acetaminophen, Aspirin und andere nicht-opioide Analgetika.

DARREICHUNGSFORMEN MIT KONTROLLIERTER FREISETZUNG

[0072] Die Kombination aus COX-2 Inhibitor und opioidem Analgetikum kann sowohl für orale Verabreichung sowohl als Darreichungsform für sofortige Freisetzung wie auch als solche für verzögerte Freisetzung formuliert werden und zwar in jeder geeigneten, dem Fachmann bekannten Tablette, beschichteten Tablette oder Multipartikel-Formulierung. Die Darreichungsform für verzögerte Freisetzung kann gegebenenfalls einen Träger für verzögerte Freisetzung beinhalten, der zusammen mit dem Opioid in die Matrix inkorporiert ist oder der als Beschichtung mit verzögerter Freisetzung aufgebracht wird.

[0073] Die Darreichungsform für verzögerte Freisetzung kann das opioide Analgetikum in einer Form für verzögerte Freisetzung und den COX-2 Inhibitor in einer Form für verzögerte Freisetzung oder in einer Form für sofortige Freisetzung enthalten. Der COX-2 Inhibitor kann in die Matrix für verzögerte Freisetzung zusammen mit dem Opioid inkorporiert sein; inkorporiert in die Beschichtung für verzögerte Freisetzung; inkorporiert als separate Schicht für verzögerte Freisetzung oder eine solche für sofortige Freisetzung; oder sie kann inkorporiert sein als Pulver, Granulierung etc, in einer Gelatine-Kapsel, mit den Substraten der vorliegenden Erfindung. Alternativ kann die Darreichungsform für verzögerte Freisetzung den COX-2 Inhibitor in einer Form für verzögerte Freisetzung und das opioide Analgetikum in einer Form für sofortige Freisetzung oder für verzögerte Freisetzung enthalten.

[0074] Eine erfindungsgemäße orale Darreichungsform kann z. B. als Granulat, als Kugeln, als Perlen, als Kügelchen (fortan kollektiv „Multipartikel“ genannt) und/oder Partikel bereitgestellt werden. Eine Menge der Multipartikel, welche die erwünschte Dosis des Opioids über die Zeit verteilt zur Verfügung stellt, kann in einer Kapsel untergebracht werden oder kann in jeder anderen geeigneten festen oralen Form inkorporiert sein.

[0075] In einer bevorzugten Ausführung der vorliegenden Erfindung beinhaltet die Darreichungsform für verzögerte Freisetzung solche Partikel, welche den aktiven Bestandteil umfassen oder beinhalten, wobei die Partikel einen Durchmesser von etwa 0,1 mm bis etwa 2,5 mm haben, vorzugsweise zwischen etwa 0,5 mm und etwa 2 mm.

[0076] In bestimmten Ausführungen umfassen die Partikel die Matrix für normale Freisetzung, die das opioide Analgetikum mit oder ohne den COX-2 Inhibitor enthält. Diese Partikel werden anschließend mit einem Träger für verzögerte Freisetzung in Ausführungsformen beschichtet, in denen der COX-2 Inhibitor sofort freigesetzt wird, der COX-2 Inhibitor kann eingebaut sein in separate Matrix-Partikel für normale Freisetzung oder kann mit-verabreicht werden in einer anderen Zusammensetzung, die für eine sofortige Freisetzung in eine Gelatinekapsel eingebaut ist. In anderen Ausführungen umfassen die Partikel inerte Perlen, die mit dem opioiden Analgetikum mit oder ohne dem COX-2 Inhibitor beschichtet sind. Danach wird eine Beschichtung, die den Träger für verzögerte Freisetzung umfasst, auf die Perlen aufgebracht.

[0077] Die Partikel sind vorzugsweise mit einem dünnen Film beschichtet, der aus einem Material besteht, das die Freisetzung des Opioids (oder Salzes) und, falls gewünscht, des COX-2 Inhibitors bei verzögerter Freisetzung in einem wässrigen Medium erlaubt. Die Filmbeschichtung wird so gewählt, um in Kombination mit anderen festgestellten Eigenschaften, eine gewünschte in-vitro Freisetzungsgeschwindigkeit zu erzielen. Die Formulierungen der vorliegenden Erfindung für die Beschichtung für verzögerte Freisetzung sollten in der Lage sein, einen starken, geschlossenen Film zu erzeugen, der glatt und angenehm und in der Lage ist, Pigmente und andere nicht-toxische, inerte und nicht-klebende Beschichtungs-Additive, zu tragen.

BESCHICHTUNGEN

[0078] Die Darreichungsformen der vorliegenden Erfindung können nach Wunsch mit einem oder mehreren

Materialien beschichtet werden, die für die Regulierung der Freisetzung oder den Schutz der Formulierung geeignet sind. In einer Ausführung sind Beschichtungen vorgesehen, die entweder eine pH-Wert-abhängige oder eine pH-Wert-unabhängige Freisetzung gestatten, z. B. wenn sie an gastro-intestinale Flüssigkeit ausgesetzt werden. Eine pH-Wert-abhängige Beschichtung dient dazu, das Opioid in gewünschten Bereichen des gastro-intestinalen Trakts (GI) freizusetzen, z. B. im Magen oder Dünndarm, so dass ein Absorptionsprofil erreicht wird, das in der Lage ist, den Patienten mindestens über 12 h und vorzugsweise über einen Zeitraum von 24 h schmerzfrei zu halten. Wenn eine pH-Wert-unabhängige Beschichtung gewünscht wird, dann wird die Beschichtung so zusammengesetzt, dass unabhängig von pH-Wert-Änderungen in der umgebenden Flüssigkeit, d. h. im gastro-intestinalen Trakt, optimale Freisetzung gewährleistet ist. Es ist auch möglich, Zusammensetzungen zu formulieren, die einen Teil der Dosis in einem gewünschten Teil des GI-Traktes, z. B. dem Magen freisetzen und den Rest der Dosis in einem anderen Bereich des GI-Traktes, z. B. dem Dünndarm.

[0079] Erfindungsgemäße Formulierungen die pH-Wert-abhängige Beschichtungen verwenden, um bestimmte Formulierungen zu erreichen, können auch einen Wiederholungs-Effekt ausüben, wobei ungeschütztes Medikament über die Beschichtung für Freisetzung im Darm überbeschichtet und im Magen freigesetzt wird, während der Rest, geschützt durch die Darmbeschichtung weiter unten im gastro-intestinalen Trakt freigesetzt wird. Zu pH-Wert-abhängigen Beschichtungen können in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung Schellack, Celluloseacetatphthalat (CAP), Polyvinylacetatphthalat (PVAP) Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und Methacrylsäureester-Copolymere, Zein und dergleichen benutzt werden.

[0080] In bestimmten bevorzugten Ausführungen ist das Substrat (z. B. die Perlen des Tablettenkerns, Matrix-Partikel), welches das opioide Analgetikum enthält (mit COX-2 Inhibitor), mit einem hydrophoben Material beschichtet, das aus (i) einer Alkylcellulose; (ii) einem Acryl-Polymer, oder (iii) aus Mischungen daraus ausgewählt ist. Die Beschichtung kann in Form einer organischen oder wässrigen Lösung oder Dispersion aufgebracht werden.

[0081] Die Beschichtung kann bis zu einer Gewichtszunahme des Substrates um etwa 2 bis etwa 25% aufgebracht werden um das gewünschte verzögerte Freisetzungs-Profil zu erhalten. Solche Formulierungen sind im Detail beschrieben z. B. im U.S. Patent Nr. 5,273,760 und 5,286,493, das dem Anmelder des vorliegenden Patents übertragen wurde.

[0082] Zu weiteren Beispielen von Formulierungen für eine verzögerte Freisetzung und Beschichtungen, die in Übereinstimmung mit dem vorliegenden Patent benutzt werden können, gehören die U.S. Patente des Anmelders 5,324,351; 5,356,467 und 5,472,712.

Alkylcellulose-Polymere

[0083] Cellulosematerialien und -polymere, einschließlich Alkylcellulosen stellen hydrophobe Materialien zur Verfügung, die gut für die Beschichtung von Perlen entsprechend der Erfindung geeignet sind. So ist zum Beispiel Ethylcellulose ein bevorzugtes Alkylcellulose-Polymer, wenngleich der Fachmann sich bewusst ist, dass andere Cellulosen und/oder Alkylcellulose-Polymere ohne weiteres einzeln oder in beliebiger Kombination verwendet werden können, als ganze oder teilweise hydrophobe Beschichtung in Übereinstimmung mit der Erfindung.

[0084] Eine im Handel erhältliche wässrige Dispersion der Ethylcellulose ist Aquacoat (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.). Aquacoat[®] wird zubereitet, indem Ethylcellulose in einem nicht wasser-mischbaren organischen Lösemittel aufgelöst wird und dann in Wasser in Gegenwart eines grenzflächenaktiven Stoffes und eines Stabilisators emulgiert wird. Nach der Homogenisierung zur Erzeugung mikrofeiner Tröpfchen wird das organische Lösungsmittel im Vakuum verdampft um ein Pseudo-Latex zu bilden. Der Weichmacher wird im Pseudo-Latex während der Herstellungsphase nicht eingebunden. Folglich ist es vor der Benutzung als Beschichtung notwendig, das Aquacoat[®] vor der Verwendung intensiv mit einem geeigneten Weichmacher zu vermischen.

[0085] Eine weitere im Handel erhältliche wässrige Dispersion der Ethylcellulose ist Surelease[®] (Coloron, Inc. West Point, Pennsylvania, U.S.A.). Dieses Produkt wird hergestellt, indem ein Weichmacher während des Herstellungsprozesses in die Dispersion inkorporiert wird. Eine Heißschmelze aus Polymer, Weichmacher (Dibutylsebacat) und Stabilisator (Ölsäure) wird als homogene Mischung zubereitet, die dann mit einer alkalischen Lösung verdünnt wird um eine wässrige Dispersion zu erhalten, die dann wiederum direkt auf Substrate aufgebracht werden kann.

Acrypolymere

[0086] In anderen bevorzugten Ausführungen des vorliegenden Patents ist das hydrophobe Material das die Beschichtung für die verzögerte Freisetzung umfasst, ein pharmazeutisch akzeptables Acrylpolymer, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Acrylsäure- und Methacrylsäurecopolymer, Methylmethacrylatcopolymer, Ethoxyethylmethacrylat, Cyanoethylmethacrylat, Poly(acrylsäure), Poly(methacrylsäure), Methacrylsäurealkylamidcopolymer, Poly(methylmethacrylat), Polymethacrylat, Poly(methylmethacrylat)copolymer, Polyacrylamid, Aminoalkylmethacrylatcopolymer, Poly(methacrylsäureanhydrid), und Glycidylmethacrylatcopolymer.

[0087] In bestimmten bevorzugten Ausführungen besteht das Acrylpolymer aus einem oder mehreren Ammoniummethacrylatcopolymeren. Ammoniummethacrylatcopolymeren sind in der Fachwelt gut bekannt und werden in NF XVII als voll polymerisierte Copolymeren von Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt an quaternären Ammonium-Gruppen beschrieben.

[0088] Um ein wünschenswertes Auflösungsprofil zu erhalten kann es notwendig sein, zwei oder mehrere Ammoniummethacrylatcopolymeren mit verschiedenen physikalischen Eigenschaften wie zum Beispiel unterschiedlichen Molverhältnissen der quaternären Gruppen zu den neutralen (Meth)acrylestern zu inkorporieren.

[0089] Bestimmte Polymere vom Methacrylsäureester-Typ sind geeignet für die Zubereitung von pH-Wert-abhängigen Beschichtungen, die in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung benutzt werden können. Zum Beispiel gibt es eine Familie von Copolymeren, die aus Diethylaminoethylmethacrylat oder anderen neutralen Methacrylestern, auch bekannt als Methacrylsäurecopolymeren oder polymere Methacrylate synthetisiert werden; sie sind im Handel erhältlich als Eudragit[®] von Röhm Tech, Inc.. Es gibt verschiedene Arten von Eudragit[®]. Beispielsweise ist Eudragit[®] E ein Beispiel für ein Methacrylsäurecopolymer, das in sauren Medien aufquillt und sich auflöst. Eudragit[®] L ist ein Methacrylsäurecopolymer, das nicht aufquillt bei einem pH-Wert von < etwa 5,7 und bei einem pH-Wert von > etwa 6 löslich ist. Eudragit[®] S quillt nicht bei etwa pH < 6,5 an und ist bei etwa pH-Wert > 7 löslich. Eudragit[®] RL und Eudragit[®] RS sind wasser-quellbar und die Menge Wasser, die von diesen Polymeren absorbiert wird, ist abhängig vom pH-Wert, die Darreichungsformen jedoch, die mit Eudragit[®] RL oder Eudragit[®] RS beschichtet sind, sind pH-Wert-unabhängig.

[0090] In bestimmten bevorzugten Ausführungen umfasst die Acryl-Beschichtung eine Mischung zweier Acrylharzlacke, die von Rohm Pharma unter den Handelsnamen Eudragit[®] RL30D bzw. Eudragit[®] RS30D erhältlich sind. Eudragit[®] RL30D und Eudragit[®] RS30D sind Copolymeren von Acryl- und Methacrylestern mit einem niedrigen Gehalt an quaternären Ammoniumgruppen, wobei das Molverhältnis der Ammoniumgruppen zu den verbleibenden neutralen (Meth)acrylestern 1 : 20 bei Eudragit[®] RL30D und 1 : 40 bei Eudragit[®] RS30D beträgt. Das mittlere Molekulargewicht ist etwa 150.000. Die Codebezeichnungen RL (hohe Permeabilität) und RS (niedrige Permeabilität) beziehen sich auf die Permeabilitätseigenschaften dieser Stoffe. Eudragit[®] RL/RS-Mischungen sind nicht in Wasser und Verdauungsflüssigkeiten löslich. Beschichtungen jedoch, die aus ihnen formuliert werden, sind in wässrigen Lösungen und Verdauungsflüssigkeiten quellbar und permeabel.

[0091] Eudragit[®] RL/RS Dispersionen der vorliegenden Erfindung können in jedem beliebigen Verhältnis miteinander gemischt werden um schließlich eine Formulierung für eine verzögerte Freisetzung zu erhalten, die ein erwünschtes Auflösungsprofil hat. Erwünschte Auflösungsprofile für verzögerte Freisetzung-Formulierungen können z. B. mit einer retardierenden Beschichtung erhalten werden, die abgeleitet wird aus 100% Eudragit[®] RL 50% Eudragit[®] RL und 50% Eudragit[®] RS, und 10% Eudragit[®] RL 90% : Eudragit[®] RS. Natürlich wird ein Fachmann erkennen, dass auch andere Acrylpolymeren verwendet werden können, so z. B. Eudragit[®] L.

Weichmacher

[0092] In Ausführungen der vorliegenden Erfindung, bei denen die Beschichtung eine wässrige Dispersion eines hydrophoben Materials umfasst, wird die Einbeziehung einer effektiven Menge eines Weichmachers in die wässrige Dispersion des hydrophoben Materials die physikalischen Eigenschaften der Beschichtung für verzögerte Freisetzung weiter verbessern. Da beispielsweise Ethylcellulose eine relativ hohe Glasübergangstemperatur hat und unter normalen Beschichtungsbedingungen keinen flexiblen Film bildet, ist es vorzuziehen, einen Weichmacher in eine Ethylcellulose-Beschichtung, die eine Beschichtung für verzögerte Freisetzung enthält, einzubeziehen, bevor dieselbe als Beschichtungs-Material eingesetzt wird. Im allgemeinen beruht die Menge des Weichmachers, der in die Beschichtungs-Lösung eingebaut wird auf der Konzentration des Filmbildners, d. h. meistens zwischen 1 bis 50 Gewichtsprozent des Filmbildners. Die Konzentration des Weichmachers kann jedoch nur richtig bestimmt werden nach sorgfältigen Versuchen mit der besonderen Beschichtungs-Lösung und Beschichtungsmethode.

[0093] Beispiele geeigneter Weichmacher für Ethylcellulose sind wasser-unlösliche Weichmacher wie Dibutylsebacat, Diethylphthalat, Triethylcitrat, Tributylcitrat, und Triacetin, wenngleich es möglich ist, dass andere wasser-unlösliche Weichmacher wie acetylierte Monoglyceride, Phthalatester, Rhizinusöl etc. verwendet werden können. Triethylcitrat ist ein besonders bevorzugter Weichmacher für wässrige Dispersionen von Ethylcellulose gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0094] Zu den Beispielen für geeignete Weichmacher für die Acrylpolymeren der vorliegenden Erfindung gehören auch, aber nicht ausschließlich, Zitronensäureester wie Triethylcitrat NF XVI, Tributylcitrat und möglicherweise 1,2-Propylenglycol. Andere Weichmacher, die sich als geeignet für die Verbesserung der Elastizität der Filme, die aus Acrylfilmen, z. B. Eudragit® RL/RS Lacklösungen gebildet werden, gehören Polyethylenglycole, Propylenglycol, Diethylphthalat, Rhizinusöl and Triacetin. Triethylcitrat ist ein besonders bevorzugter Weichmacher für die wässrigen Dispersionen von Ethylcellulose der vorliegenden Erfindung.

[0095] Es hat sich weiter herausgestellt, dass die Beifügung kleiner Mengen von Talkum die Tendenz der wässrigen Dispersion während der Verarbeitung zu kleben reduziert und als polierender Stoff wirkt.

PROZESSE ZUR HERSTELLUNG BESCHICHTETER PERLEN

[0096] Wenn die wässrige Dispersion von hydrophobem Material benutzt wird, um pharmazeutische Perlen wie z. B. nu pariel 18/20 Perlen zu beschichten, kann eine Vielzahl der resultierenden stabilisierten festen Perlen für verzögerte Freisetzung danach in eine Gelatine kapsel in genügend großer Menge platziert werden, um bei der Einnahme und wenn sie von der intestinalen Flüssigkeit, d. h. Magenflüssigkeit oder Auflösungsmedium kontaktiert wird, eine wirksame Dosis mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen.

[0097] Die stabilisierten Formulierungen von Perlen mit kontrollierter Freisetzung der vorliegenden Erfindung setzen den therapeutisch aktiven Stoff langsam frei, d. h. bei der Einnahme und wenn sie erst der Magenflüssigkeit, dann den intestinalen Flüssigkeiten ausgesetzt werden. Das Profil der verzögerten Freisetzung der Formulierungen des Patents kann verändert werden, z. B. indem die Menge des Überzugs mit der wässrigen Dispersion aus hydrophobem Material geändert wird, durch Veränderung der Art und Weise, in der der Weichmacher der wässrigen Dispersion aus hydrophobem Material beigegeben wird, durch Änderung der Menge an Weichmacher, relativ zum hydrophoben Material, durch Einschluss zusätzlicher Bestandteile oder Zusatzstoffe, durch Veränderung der Herstellungsweise etc. Das Auflösungsprofil des Endproduktes kann auch modifiziert werden, z. B. durch Erhöhung oder Verminderung der Dicke der verzögernden Beschichtung.

[0098] Sphäroide oder Perlen mit einem therapeutisch wirksamen Stoff werden z. B. durch Auflösen des therapeutisch wirksamen Stoffes in Wasser und Versprühen der Lösung auf ein Substrat hergestellt, z. B. nu pariel 18/20 Perlen mittels eines Wuster-Einsatzes. Optional können zusätzliche Ingredienzien auch vor der Beschichtung der Perlen zugefügt werden um die Verbindung des Opioids mit den Perlen zu unterstützen, und/oder um der Lösung Farbe zu geben etc. Beispielsweise kann ein Produkt, das Hydroxypropylmethylcellulose enthält, mit oder ohne Kolorierung (d. h. Opadry® im Handel erhältlich von Colorcon Inc.) vor der Aufbringung auf die Perlen der Lösung zugefügt und die Lösung gemischt (etwa eine Stunde lang) werden. Das resultierende beschichtete Substrat, in diesem Falle die Perlen, kann dann auf Wunsch mit einer Barrierschicht überbeschichtet werden, um den therapeutisch aktiven Stoff von der hydrophoben Beschichtung für verzögerte Freisetzung zu trennen. Ein Beispiel für eine geeignete Barrierschicht ist eine Schicht, die Hydroxypropylmethylcellulose umfasst. Jedoch kann auch jeder andere bekannte Filmbildner verwendet werden. Vorzugsweise soll der Grenzstoff die Auflösungsrate des Endproduktes nicht beeinflussen.

[0099] Die Perlen können dann mit einer wässrigen Dispersion des hydrophoben Materials beschichtet werden. Die wässrige Dispersion des hydrophoben Materials beinhaltet weiterhin vorzugsweise eine wirkungsvolle Menge an Weichmachern, z. B. Triethylcitrat. Vorformulierte wässrige Dispersionen von Ethylcellulose wie Aquacoat® oder Surelease® können verwendet werden. Wird Surelease® eingesetzt, dann ist es nicht erforderlich separat einen Weichmacher zuzufügen. Alternativ können vor-formulierte wässrige Dispersionen von Acrylpolymeren wie Eudragit® eingesetzt werden.

[0100] Die Beschichtungslösungen der vorliegenden Erfindung enthalten vorzugsweise zusätzlich zum Filmbildner, Weichmacher und Lösemittelsystem (d. h. Wasser) ein Färbemittel um gutes Aussehen und Produktunterscheidung zu gewährleisten. Die Farbe kann der Lösung des therapeutisch aktiven Stoffes anstelle oder zusätzlich zu der wässrigen Dispersion des hydrophoben Materials beigegeben werden. Beispielsweise kann Farbe dem Aquacoat® beigegeben werden durch Verwendung von Alkohol oder Propylenglykol-basierten Farbdispersionen, gemahlenem Aluminiumpigment und Trübungsmittel wie Titandioxid durch Zufügen von Farbe

mit Scherdruck auf die wasserlösliche Polymerlösung und dann unter Verwendung geringen Scherdrucks auf das plastifizierte Aquacoat®. Alternativ kann jede geeignete Methode der Zufügung von Farbe zu den Formulierungen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden. Zu den geeigneten Zutaten um der Formulierung Farbe hinzuzufügen wenn eine wässrige Dispersion eines Acrylpolymer benutzt wird, gehören Titandioxid und Farbpigmente wie Eisenoxidpigmente. Der Einbau von Pigmenten kann jedoch den Verzögerungseffekt der Beschichtung verstärken.

[0101] Die plastifizierte wässrige Dispersion des hydrophoben Materials kann auf das Substrat das den therapeutisch aktiven Stoff umfasst, durch Sprühen aufgebracht werden, wozu jedes beliebige bekannte Sprühgerät eingesetzt werden kann. In einem bevorzugten Verfahren wird ein Wurster Wirbelbett-System eingesetzt, bei dem ein Luftstrahl, von unten eingeblasen, das Kernmaterial fluidisiert und die Trocknung bewirkt, während die Acrylpolymer-Beschichtung aufgesprüht wird. Vorzugsweise wird eine Menge der wässrigen Dispersion des hydrophoben Materials eingesetzt, die groß genug ist, um eine vorbestimmte kontrollierte Freisetzung des genannten therapeutisch aktiven Stoffes zu erhalten, wenn das genannte beschichtete Substrat wässrigen Lösungen, d. h. Magenflüssigkeit, ausgesetzt wird, wobei die physikalischen Eigenschaften des therapeutisch aktiven Stoffes, die Art der Incorporation des Weichmachers etc. in Betracht zu ziehen ist. Nach Beschichtung mit dem hydrophoben Material wird, wenn gewünscht, eine weitere Schicht eines Filmbildners wie z. B. Opadry® auf die Perlen aufgebracht. Diese Schicht wird aufgebracht, falls überhaupt, im Wesentlichen um die Agglomeration der Perlen zu verringern.

[0102] Die Freisetzung des therapeutisch aktiven Stoffes aus der Formulierung für verzögerte Freisetzung der vorliegenden Erfindung kann weiter beeinflusst, d. h. auf eine bestimmte Geschwindigkeit angepasst werden durch Hinzufügung eines oder mehrerer die Freisetzung modifizierender Stoffe oder durch Bereitstellen einer oder mehrerer Durchgangswege durch die Beschichtung. Das Verhältnis des hydrophoben Materials zum wasserlöslichen Material wird durch mehrere Faktoren bestimmt, u. a. durch die erforderliche Freisetzungsgeschwindigkeit und die Löslichkeitseigenschaften des ausgewählten Materials.

[0103] Die Stoffe, welche die Freisetzungsgeschwindigkeit modifizieren und die als Porenbildner wirken, können organisch oder anorganisch sein und Materialien beinhalten, die in der Gebrauchsumgebung aufgelöst, extrahiert, oder herausgelaut werden können. Die Porenbildner können eine oder mehrere hydrophile Materialien wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose umfassen.

[0104] Die erfindungsgemäßen Beschichtungen für verzögerte Freisetzung können auch erosionsfördernde Stoffe wie Stärke und Gummi beinhalten.

[0105] Die erfindungsgemäßen Beschichtungen für verzögerte Freisetzung können auch Materialien beinhalten, die nützlich sind bei der Erzeugung mikroporöser Schichten in der Gebrauchsumgebung, wie z. B. Polycarbonate bestehend aus linearen Polyestern der Carbonsäure, bei denen Carbonatgruppen in der Polymerkette wiederholt auftreten.

[0106] Der Stoff, der die Freisetzungsgeschwindigkeit modifiziert kann auch ein semipermeables Polymer umfassen.

[0107] In bestimmten bevorzugten Ausführungen ist der Stoff, der die Freisetzungsgeschwindigkeit modifiziert, aus Hydroxypropylmethylcellulose, Lactose, Metallstearaten und Mischungen aus den genannten Stoffen ausgewählt.

[0108] Die Beschichtungen der vorliegenden Erfindung für verzögerte Freisetzung können auch Wege für einen Ausgang bestehend aus mindestens einer Passage, Öffnung oder ähnlichem beinhalten. Die Passage kann mit Methoden gebildet werden, wie sie in im U.S. Patent Nr. 3,845,770; 3,916,889; 4,063,064; und 4,088,864 offenbart sind. Die Passage kann eine beliebige Form haben, rund, dreieckig, quadratisch, elliptisch, unregelmäßig etc. sein.

Matrix-Perlen Formulierungen

[0109] In anderen Ausführungen der vorliegenden Erfindung wird die kontrolliert freisetzende Formulierung erreicht auf dem Wege einer Matrix, die eine kontrolliert freisetzende Beschichtung enthält, wie oben beschrieben. Die vorliegende Erfindung kann auch eine Matrix für kontrollierte Freisetzung benützen, die in-vitro Auflösungs geschwindigkeiten des Opioids innerhalb der bevorzugten Bereiche bietet und die das Opioid in pH-abhängiger oder pH-unabhängiger Art und Weise freisetzt. Die für eine Einbeziehung in eine Matrix für kontrol-

lierte Freisetzung geeigneten Materialien hängen von dem Verfahren ab, das benutzt wird, um die Matrix zu bilden.

[0110] Z. B. kann eine Matrix zusätzlich zu dem opioiden Analgetikum und (optional) COX-2 beinhalten:

[0111] Hydrophile und/oder hydrophobe Materialien wie Gummen, Celluloseether, Acrylharze, von Protein abgeleitete Materialien; die Liste ist nicht als exklusiv zu betrachten und jedes pharmazeutisch akzeptable hydrophobe oder hydrophile Material, das imstande ist eine kontrollierte Freisetzung des aktiven Stoffes zu verleihen und das schmilzt (oder in dem Grade erweicht, der für eine Extrusion notwendig ist) kann in Übereinstimmung mit dem vorliegenden Patent benutzt werden.

[0112] Verdaubare langkettige (C_8 - C_{50} , insbesondere C_{12} - C_{40}) substituierte oder nicht-substituierte Kohlenwasserstoffe wie Fettsäuren, Fettalkohole, Glycerylester von Fettsäuren, mineralische und pflanzliche Öle und Wachse und Stearylalkohol; und Polyalkylenglykol.

[0113] Von diesen Polymeren sind Acrylpolymeren, insbesondere Eudragit® RSPO – die Celluloseether, besonders Hydroxyalkylcellulosen und Carboxyalkylcellulosen bevorzugt. Die orale Darreichungsform kann zwischen 1% und 80% (Gewichtsprozent) mindestens eines hydrophilen oder hydrophoben Materials enthalten.

[0114] Wenn das hydrophobe Material ein Kohlenwasserstoff ist, dann hat der Kohlenwasserstoff vorzugsweise einen Schmelzpunkt zwischen 25 und 90°C. Bei den langkettigen Kohlenwasserstoffen werden (aliphatische) Fettalkohole bevorzugt. Die orale Darreichungsform kann bis zu 60% (Gewichtsprozent) mindestens eines verdaubaren, langkettigen Kohlenwasserstoffs enthalten.

[0115] Vorzugsweise enthält die orale Darreichungsform bis zu 60% (Gewichtsprozent) mindestens eines Polyalkylenglykols.

[0116] Das hydrophobe Material wird vorzugsweise aus einer Gruppe ausgewählt, die aus Alkylcellulosen, Acryl- und Metacrylsäurepolymeren und -copolymeren, Schellack, Zein, hydriertem Rhizinöl, hydriertem Pflanzenöl oder Mischungen daraus besteht. In bestimmten Ausführungen der vorliegenden Erfindung ist das hydrophobe Material ein pharmazeutisch akzeptables Acrylpolymer, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Acrylsäure- und Methacrylsäurecopolymeren, Methylmethacrylat, Methylmethacrylatcopolymeren, Ethoxyethylmethacrylat, Cyanoethylmethacrylat, Aminoalkylmethacrylatcopolymeren, Poly(acrylsäure), Poly(methacrylsäure), Methacrylsäurealkylaminocopolymer, Poly(methylmethacrylat), Poly(methacrylsäureanhydrid), Polymethacrylat, Polyacrylamid, Poly(methacrylsäureanhydrid), und Glycidylmethacrylatcopolymer. In anderen Ausführungen ist das hydrophobe Material aus Materialien wie Hydroxyalkylcellulosen wie Hydroxypropylmethylcellulose und Mischungen der genannten ausgewählt.

[0117] Bevorzugte hydrophobe Materialien sind wasserunlöslich mit mehr oder weniger ausgeprägten hydrophilen und/oder hydrophoben Trends. Vorzugsweise haben die in der Erfindung verwendbaren hydrophoben Materialien einen Schmelzpunkt zwischen 30 und 200°C, vorzugsweise zwischen 45 und 90°C. Insbesondere kann hydrophobes Material natürliche oder synthetische Wachse beinhalten, Fettalkohole (wie z. B. Lauryl-, Myristyl-, Stearyl-, Cetyl- oder vorzugsweise Cetostearylalkohol), Fettsäuren, einschliesslich aber nicht beschränkt auf Fettsäureester, Fettsäureglyceride (Mono-, di-, und Triglyceride), homogenisierte Fette, Kohlenwasserstoffe, normale Wachse, Stearinsäure, Stearylalkohol und hydrophobe und hydrophile Materialien mit Kohlenwasserstoffgrundgerüst. Zu den geeigneten Wachsen gehören z. B. Bienenwachs, Glycowachs, Rizinuswachs und Carnaubawachs. Für Zwecke der vorliegenden Erfindung ist eine wachsähnliche Substanz definiert als Material, welches normalerweise bei Raumtemperatur fest ist und einen Schmelzpunkt zwischen 30 und 100°C hat.

[0118] Zu den geeigneten hydrophoben Materialien, die erfindungsgemäß verwendet werden können, zählen verdaubare langkettige (C_8 - C_{50} , insbesondere C_{12} - C_{40}) substituierte oder nicht-substituierte Kohlenwasserstoffe wie Fettsäuren, Fettalkohole, Glycerylether von Fettsäuren, mineralische und pflanzliche Öle sowie natürliche und synthetische Wachse. Kohlenwasserstoffe mit einem Schmelzpunkt zwischen 25 und 90°C sind bevorzugt. In bestimmten Ausführungen werden von den langkettigen Kohlenwasserstoff-Materialien die (aliphatischen) Fettalkohole bevorzugt. Die orale Darreichungsform kann bis zu 60% (Gewichtsprozent) mindestens eines der verdaubaren, langkettigen Kohlenwasserstoffe enthalten.

[0119] Vorzugsweise werden in die Matrixformulierungen Kombinationen mit einem oder mehreren hydrophoben Materialien einbezogen. Wird zusätzliches hydrophobisches Material einbezogen, wird es vorzugsweise

aus natürlichen und synthetischen Wachsen, Fettsäuren, Fettalkoholen und Mischen daraus ausgewählt. Zu den Beispielen gehört auch Bienenwachs, Carnauba-Wachs, Stearinsäure und Stearinalkohol. Diese Liste ist nicht als abschließend zu betrachten.

[0120] Eine besonders geeignete Matrix umfasst mindestens eine wasserlösliche Hydroxyalkylcellulose, mindestens einen C_{12} - C_{36} , vorzugsweise C_{14} - C_{22} aliphatischen Alkohol und, optional, mindestens ein Polyalkylenglykol. Die mindestens eine Hydroxyalkylcellulose ist vorzugsweise eine Hydroxy (C_1 - C_6)alkylcellulose, wie z. B. Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und, insbesondere Hydroxyethylcellulose. Die Menge der mindestens einen Hydroxyalkylcellulose in der vorliegenden oralen Darreichungsform wird, unter anderem, bestimmt von der genauen geforderten Freisetzungsgeschwindigkeit des Opioids. Der mindestens eine aliphatische Alkohol kann z. B. ein Laurylalkohol, Myristylalkohol oder Stearylalkohol sein. In besonders bevorzugten Ausführungen der oralen Darreichungsformen, jedoch, ist der mindestens eine aliphatische Alkohol Cetylalkohol oder Cetostearylalkohol. Die Menge des mindestens einen aliphatischen Alkohols in der vorliegenden oralen Darreichungsform wird, wie oben, bestimmt durch die genau geforderte Freisetzungsgeschwindigkeit des Opioids. Sie wird auch davon abhängen, ob der mindestens eine Polyalkylenglykol in der oralen Darreichungsform vorhanden oder abwesend ist. In Abwesenheit des mindestens einen Polyalkylenglykols enthält die orale Darreichungsform zwischen 20% und 50% (Gewichtsprozent) des mindestens einen geforderten aliphatischen Alkohols. Wenn mindestens ein Polyalkylenglykol in der oralen Darreichungsform vorhanden ist, dann beträgt das Gesamtgewicht des mindestens einen aliphatischen Alkohols und des mindestens einen geforderten Polyalkylenglykols vorzugsweise zwischen 20% und 50% (Gewichtsprozent) des Gewichts der Gesamtdosis.

[0121] In einer Ausführung bestimmt das Verhältnis von z. B. der mindestens einen Hydroxyalkylcellulose oder des Acrylharzes zu dem mindestens einen aliphatischen Alkohol/Polyalkylenglykol in einem beträchtlichen Ausmaß die Freisetzungsgeschwindigkeit des Opioids aus der Formulierung. Ein Verhältnis der mindestens einen Hydroxyalkylcellulose zu dem mindestens einen aliphatischen Alkohol/Polyalkylenglykol zwischen 1 : 2 und 1 : 4 ist bevorzugt, wobei ein Verhältnis von zwischen 1 : 3 und 1 : 4 besonders bevorzugt wird.

[0122] Das mindestens eine Polyalkylenglykol kann, z. B. Polypropylenglykol oder, vorzugsweise, Polyethylenglykol sein. Das Zahlengewichtsmittel-Molekulargewicht des mindestens einen Polyalkylglykols liegt vorzugsweise zwischen 1.000 und 15.000, besonders zwischen 1.500 und 12.000.

[0123] Eine weitere kontrolliert freisetzende Matrix würde eine Alkylcellulose (insbesondere Ethylcellulose), einen aliphatischen C_{12} bis C_{36} Alkohol und bei Bedarf einen Polyalkylenglykol umfassen.

[0124] In einer weiteren bevorzugten Ausführung beinhaltet die Matrix eine pharmazeutisch akzeptable Kombination von mindestens zwei hydrophoben Materialien.

[0125] Zusätzlich zu oben genannten Bestandteilen kann eine Matrix für verzögerte Freisetzung auch geeignete Mengen anderer Materialien enthalten, so z. B. Streckmittel, Schmiermittel, Bindemittel, Granulierhilfsmittel, Farbstoffe, Aromastoffe, und Gleitmittel, die in der Pharmazie gebräuchlich sind.

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG MATRIX-BASIERTER PERLEN

[0126] Um die Herstellung einer erfindungsgemäßen, festen, oralen Darreichungsform mit kontrollierter Freisetzung zu ermöglichen, kann jedes beliebige Verfahren, das dem Fachmann bekannt ist, zur Vorbereitung einer Matrix-Formulierung verwendet werden. Eine beispielhafte Inkorporation in die Matrix kann bewirkt werden, z. B., indem (a) Körnchen erzeugt werden, die mindestens eine wasserlösliche Hydroxyalkylcellulose und ein Opioid oder Opioidsalz enthalten; (b) durch Mischung der die Hydroxyalkylcellulose enthaltenden Körnchen mit mindestens einem aliphatischen C_{12} - C_{36} Alkohol; und (c), gegebenenfalls, durch Kompression und Formung der Körnchen. Vorzugsweise werden die Körnchen durch Nassgranulierung der Hydroxyalkylcellulose/Opioid mit Wasser geformt. In einer besonders bevorzugten Ausführung dieses Prozesses beträgt die Menge Wasser, die während des Nassgranulierungs-Schrittes zugefügt wird vorzugsweise zwischen dem 1,5 und 5 fachen, insbesondere zwischen dem 1,75 und 3,5-fachen des Trockengewichts des Opioids.

[0127] In weiteren alternativen Ausführungen kann ein Sphäronisierungsmittel, zusammen mit dem aktiven Stoff sphäronisiert werden, um Sphäroide zu formen. Mikrokristalline Cellulose wird bevorzugt. Eine geeignete mikrokristalline Cellulose ist z. B. das Material, das als Avicel PH 101 (Trade Mark, FMC Corporation) im Handel ist. In solchen Ausführungsformen können die Sphäroide, zusätzlich zum Wirkstoff und dem Sphäronisierungsmittel auch Bindemittel enthalten. Geeignete Bindemittel wie niedrigviskose, wasserlösliche Polymere

sind den Fachleuten auf dem Gebiet der Pharmazie gut bekannt. Jedoch werden wasserlösliche Hydroxyalkylcellulose, wie z. B. Hydroxypropylcellulose, bevorzugt. Zusätzlich (oder alternativ) können die Sphäroide ein wasserunlösliches Polymer, insbesondere ein Acrylpolymer, ein Acrylcopolymer wie Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer oder Ethylcellulose enthalten. In solchen Ausführungen wird die Beschichtung für verzögerte Freisetzung im Allgemeinen ein hydrophobes Material wie (a) Wachs, entweder alleine oder in Beimischung zu einem Fettalkohol oder (b) Schellack oder Zein beinhalten.

Schmelzextrusionsmatrix

[0128] Matrices für verzögerte Freisetzung können auch via Schmelzgranulierung oder Schmelz-Extrusionstechniken hergestellt werden. Im Allgemeinen beinhalten Schmelz-Granuliertechiken das Einschmelzen eines normalerweise festen hydrophoben Materials, z. B. Wachs, und das Inkorporieren eines pulverförmigen Medikaments darin. Um eine Darreichungsform für verzögerte Freisetzung zu erhalten, kann es notwendig sein, eine zusätzliche hydrophobe Substanz, z. B. Ethylcellulose oder ein wasserunlösliches Acrylpolymer in das geschmolzene hydrophobe Wachs-Material zu inkorporieren. Beispiele für Präparate die mittels Schmelz-Granuliertechiken hergestellt wurden, finden sich in U.S. Patent Nr. 4,861.598, das dem Anmelder der vorliegenden Anmeldung übertragen wurde.

[0129] Das zusätzliche hydrophobe Material kann ein oder mehrere wasserunlösliche wachsähnliche thermoplastische Substanzen enthalten, die möglicherweise mit einer oder mehreren wachsähnlichen Substanzen gemischt sind, die weniger hydrophob sind als die genannten ein oder mehreren wasserunlöslichen wachsähnlichen Substanzen. Um eine konstante Freisetzung zu erreichen, sollten die einzelnen wachsähnlichen Substanzen im Präparat im Wesentlichen nicht zerfallen und sollten während der anfänglichen Freisetzungsphase durch gastro-intestinale Flüssigkeiten nicht gelöst werden können. Geeignete wasserunlösliche wachsähnliche Substanzen können solche mit einer Wasserlöslichkeit von weniger als 1 : 5.000 (w/w) sein.

[0130] Zusätzlich zu den oben genannten Zutaten kann eine Matrix für verzögerte Freisetzung auch geeignete Mengen anderer Materialien enthalten, so z. B. Streckmittel, Schmiermittel, Bindemittel, Granulierungshilfen, Farbstoffe, Aromen, und Gleitmittel, die in der Pharmazie bekannt sind. Die Mengen dieser zusätzlichen Materialien sollen so groß sein, dass sie die gewünschte Wirkung auf das gewünschte Präparat haben.

[0131] Zusätzlich zu den oben genannten Zutaten kann eine Matrix für verzögerte Freisetzung mit schmelzextrudierten Multipartikeln darin auch geeignete Mengen anderer Materialien enthalten, so z. B. Streckmittel, Schmiermittel, Bindemittel, Granulierungshilfen, Farbstoffe, Aromen, und Gleitmittel, die in der Pharmazie bekannt sind, in Mengen von bis zu 50% (Gewichtsprozent) des Partikulates, sofern erwünscht.

[0132] Spezielle Beispiele pharmazeutisch akzeptabler Träger und Zusatzstoffe, die benutzt werden können um Darreichungsformen für orale Verabreichung zu formulieren, sind im Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986) beschrieben.

Schmelzextrusions-Multipartikel

[0133] Die Zubereitung einer geeigneten schmelzextrudierten Matrix entsprechend der vorliegenden Erfindung kann z. B. Schritte enthalten, um das opioide Analgetikum zusammen mit mindestens einem hydrophoben Material und vorzugsweise dem zusätzlichen hydrophoben Material zu vermischen, um eine homogene Mischung zu erhalten. Die homogene Mischung wird dann auf eine Temperatur erhitzt, bei der die Mischung mindestens so weich gemacht wird, dass sie extrudiert werden kann. Die resultierende homogene Mischung wird dann extrudiert um Stränge zu bilden. Vorzugsweise wird das Strangmaterial abgekühlt und mittels eines der bekannten Verfahren in Multipartikel zerschnitten. Die Multipartikel werden dann in Einheitsdosen aufgeteilt. Das Strangmaterial hat vorzugsweise einen Durchmesser von etwa 0,1 bis etwa 5 mm und ermöglicht eine verzögerte Freisetzung des therapeutisch aktiven Stoffes für einen Zeitraum von etwa 8 bis etwa 24 Stunden.

[0134] Ein optionales Verfahren für die Herstellung von Schmelz-Strangpressungen der vorliegenden Erfindung beinhaltet die direkte Zugabe eines hydrophoben Materials, eines therapeutisch aktiven Stoffes und ggf. eines Bindemittels in einen Extruder; Aufheizen der homogenen Mischung; extrudieren der homogenen Mischung um dadurch Stränge zu formen; Kühlung der Stränge, welche die homogene Mischung enthalten; Schneiden der Stränge in Partikel, die eine Größe von etwa 0,1 mm bis etwa 12 mm haben; Verteilen der genannten Partikel in Einheitsdosen. In diesem Aspekt der Erfindung wird ein relativ kontinuierlicher Herstellungsprozess realisiert.

[0135] Der Durchmesser der Extruderdüse oder der Austrittsöffnung kann auch angepasst werden, um die Dicke der Stränge zu verändern. Darüber hinaus braucht die Ausgangsöffnung des Extruders nicht rund zu sein; sie kann länglich, rechteckig etc. sein. Die austretenden Stränge können zu Partikeln reduziert werden mit Hilfe eines Heißdraht-Schneiders, einer Guillotine etc.

[0136] Das schmelzextrudierte Multipartikel-System kann z. B. die Form von Granulat, Sphäroiden oder Pellets haben, je nach Form der Extruder-Düse. Für Zwecke der vorliegenden Erfindung beziehen sich die Ausdrücke „schmelzextrudierte Multipartikel“ und „schmelzextrudierte Multipartikel -Systeme“ und „schmelzextrudierte Partikel“ auf eine Mehrheit von Einheiten, vorzugsweise innerhalb eines Bereichs ähnlicher Größe und/oder Form und beinhaltend einen oder mehrere aktive Stoffe und einen oder mehrere Zusatzstoffe, vorzugsweise beinhaltend ein hydrophobes Material so wie es hierin beschrieben ist. In dieser Hinsicht werden die schmelzextrudierten Multipartikel im Bereich von 0,1 bis 12 mm lang sein und einen Durchmesser von etwa 0,1 bis 5 mm haben. Zusätzlich ist klar, dass die schmelzextrudierten Multipartikel innerhalb dieses Größenbereiches jede beliebige Form haben können. Alternativ kann das Strangprofil einfach in gewünschte Länge geschnitten und in Dosier-Einheiten des therapeutisch aktiven Stoffes aufgeteilt werden ohne die Notwendigkeit eines Sphäronisierungs-Schrittes.

[0137] In einer bevorzugten Ausführung sind die oralen Darreichungsformen so zubereitet, dass sie eine wirksame Menge der schmelzextrudierten Multipartikel in einer Kapsel beinhalten. Beispielsweise kann eine Vielzahl schmelzextrudierter Multipartikel in eine Gelatine-Kapsel platziert werden und zwar in einer Menge, die eine wirksame verzögerte Freisetzung bei der Einnahme und bei Kontakt mit der gastrischen Flüssigkeit liefert.

[0138] In einer anderen bevorzugten Ausführung wird eine geeignete Menge des Multipartikel-Extrudats in eine orale Tablette komprimiert, wobei die Tablette mit normaler Tablettierausrüstung hergestellt wird. Techniken und Zusammensetzungen zur Tablettenherstellung (komprimiert und geformt), Kapseln (Hart- und Weichgelatine) und Pillen sind auch in Remington's Pharmaceutical Sciences (Artur Osol, Editor) 1553–1593 (1980) beschrieben.

[0139] In wiederum einer weiteren Ausführungsform kann das Extrudat in Tabletten geformt werden, wie im U.S. Patent Nr. 4,957,681 (Klimsch, et al.) zusätzlich oben im Detail beschrieben.

[0140] Optional können schmelzextrudierte Multipartikel -Systeme oder Tabletten für verzögerte Freisetzung beschichtet werden, oder die Gelatine-Kapsel kann weiter beschichtet werden und zwar mit einer Beschichtung für verzögerte Freisetzung wie die Beschichtungen für verzögerte Freisetzung, die oben beschrieben sind. Solche Beschichtungen beinhalten vorzugsweise eine genügend große Menge an hydrophobem Material um einen Gewichtszuwachs zu um etwa 2 bis zu 30% zu erreichen, obgleich die Beschichtung dicker sein kann je nach physikalischen Eigenschaften des speziellen opioiden analgetischen Stoffes der verwendet wird, je nach gewünschter Freisetzungsgeschwindigkeit und anderem.

[0141] Die schmelzextrudierten Dosis-Einheiten der vorliegenden Erfindung können außerdem Kombinationen schmelzextrudierter oder Multipartikel von einem oder mehreren therapeutisch aktiver, oben genannter, Stoffe enthalten, bevor sie in eine Kapsel eingebettet werden. Weiterhin können Einheits-Darreichungsformen auch, um eine prompte therapeutische Wirkung zu erzielen, eine Menge eines therapeutisch wirksamen Stoffes für sofortige Freisetzung beinhalten. Der therapeutisch wirksame Stoff für sofortige Freisetzung kann inkorporiert werden z. B. als separate Pellets in einer Gelatine-Kapsel oder kann auf die Oberfläche der Multipartikel nach Zubereitung der Darreichungsform daraufbeschichtet werden (d. h. kontrollierte Freisetzung-Beschichtung oder Matrix-basiert.). Die Dosis-Einheiten der vorliegenden Erfindung können auch eine Kombination von Perlen für verzögerte Freisetzung und Matrix-Multipartikel enthalten um den gewünschten Effekt zu erzielen.

[0142] Die Formulierungen für verzögerte Freisetzung der vorliegenden Erfindung setzen den therapeutisch wirksamen Stoff vorzugsweise langsam frei, d. h. bei der Einnahme und wenn er zunächst der gastrischen, später der Darmflüssigkeit ausgesetzt wird. Das Profil für verzögerte Freisetzung der schmelzextrudierten Präparate der Erfindung kann verändert werden, z. B. durch Veränderung der Menge des Verzögerungsmittels, d. h. des hydrophoben Materials, durch Veränderung der Weichmachermenge relativ zum hydrophoben Material und durch Einschluss zusätzlicher Bestandteile oder Zusatzstoffe, durch Veränderung der Herstellungsmethode etc.

[0143] In anderen Ausführungen der Erfindung wird das schmelzextrudierte Material ohne den Einschluss des therapeutisch wirksamen Stoffes hergestellt, der dann anschließend dem Extrudat beigefügt wird. Solche Präparate haben typischerweise den therapeutisch wirksamen Stoff zusammengemischt mit dem extrudierten

Matrix-Material und dann kann die Mischung tablettiert werden um ein Präparat für langsame Freisetzung zu liefern. Solche Formulierungen können vorteilhaft sein, z. B. wenn der therapeutisch wirksame Stoff der in das Präparat eingebaut wird, empfindlich gegenüber Temperaturen ist, wie sie für das Erweichen des hydrophoben Materials und/oder des verzögernden Materials notwendig sind.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG BEVORZUGTER AUSFÜHRUNGEN

[0144] Die folgenden Beispiele veranschaulichen verschiedene Aspekte der vorliegenden Erfindung

BEISPIELE 1–2

Bewertung der Kombination von Morphin und Nabumeton (Beispiel 1) und Morphin und Meloxicam (Beispiel 2)

[0145] Im Beispiel 1–2 wurde die COX-2 Inhibitor-Opiat-Synergie untersucht, indem Nabumeton (Beispiel 1) und Meloxicam (Beispiel 2) in einem Phenylchinon (PPQ) Streck-Test (Krümm-)Test untersucht wurden. Nabumeton ist nicht intrinsisch COX-2-selektiv, aber wird hier bewertet, da sein Einsatz mit einer extrem niedrigen Ulcerogenese verbunden ist. Nabumeton ist ein „prodrug“, das den tatsächlichen COX-2 Inhibitor, 6-Methoxy-2-naphthylelessigsäure (6-MNA) (siehe Tabelle 1) freisetzt. Das niedrige ulcerogenetische Potential von Nabumeton kann zurückzuführen sein auf die pH-abhängige Bildung des 6-MNA. Dies geschieht nicht bei niedrigen pH Werten wie sie in der Magenschleimhaut gefunden werden. Folglich scheint die COX-2 Selektivität funktional zu sein. In klinischen Tests wurde herausgefunden, dass Nabumeton bei extrem geringer Neigung zur Ulcerogenese ziemlich wirksam ist. Bei Versuchen mit Patienten mit Osteoarthritis wurde Nabumeton mit Diclofenac verglichen. Es wurde gefunden, dass es ebenso wirksam ist wie Diclofenac (es ist äußerst schwach wirksam und erfordert täglich 1500 mg), jedoch keiner der 382 Patienten der mit Nabumeton behandelt wurde, erlitt eine gastrointestinale Toxizität. (S. H. Roth et al. J. Rheumatol. 21: 1118, 1994). In einem Bericht nach einem Jahr follow-up an Patienten, die mit Nabumeton behandelt waren, traten Geschwüre nur in 0,5% auf (PDR 1995, p. 2396)

[0146] Verfahren: Isobolographische Analyse der Medikamenten-Wechselwirkung wurde an männlichen ICR Mäusen durchgeführt. Zum Zeitpunkt 0 wurde Meloxicam oder Nabumeton oder ein Träger p. o. verabreicht. Zum Zeitpunkt (T) = 9 Minuten wurde Morphin oder ein Träger p. o. verabreicht. Zum Zeitpunkt T = 29 Minuten wurde PPQ (Phenyl-p-benzylchinon), 2 mg/kg, i. p. injiziert. Zum Zeitpunkt T = 36 Minuten, wurde die Anzahl der abdominalen Streckungen bei jeder Maus eine Minute lang gezählt. Zum Zeitpunkt T = 40 Minuten wurden die Streckungen wiederum eine Minute lang gezählt. Es waren 6–8 Mäuse pro Dosis.

[0147] Die Morphin-Konzentrationen, die für die response-Dosis benutzt wurden, betragen 0,5, 1,2, und 5 mg/kg. Die Konzentrationen von Nabumeton, die für die response-Dosis benutzt wurden, waren 20, 50, 100, und 300 mg/kg. Die Konzentrationen von Meloxicam, die für die response-Dosis benutzt wurden, waren 1, 3, 10, und 50 mg/kg.

[0148] Die prozentuale Inhibition des PPQ Streck(Krümm)-Tests wurde wie folgt berechnet:

$$= 1 - \left\{ \frac{\text{[gesamte \# Streckungen bei zwei Zählungen mit Medikament]}}{\text{[gesamte Streckungen bei zwei Zählungen mit Träger]}} \right\} \times 100$$

[0149] Die ED50 (die Dosis des Medikaments die eine 50%ige Inhibition verursachte) wurde bestimmt durch nicht-lineare Regression. Wenn die Kombination von Morphin und Meloxicam oder Nabumeton verabreicht wurden, wurde das Verhältnis immer auf 1 : 10 bzw. 1 : 1000 festgesetzt. Für die Kombinations-Studien wurden Folgende benutzt: Morphin/Nabumeton 0,036/36, 0,072/72, 0,1/100 und 0,144/144 mg/kg, Morphin/Meloxicam 0,18/1,8, 0,36/3,6, 0,72/7,2, und 1,44/14,4 mg/kg. Die ED50 für jedes Medikament in der Kombination wurde bestimmt mittels einfacher Berechnung der jeweiligen Menge in der Kombination bei der ED50 Kombinations-Dosis. Die ED50 Ergebnisse für Beispiel 1 (Nabumeton) gegen Morphin sind unten aufgeführt.
 Nabumeton: Morphin ED50 = 1,86 mg/kg po (Vertrauensintervall 1,39–2,5)
 Nabumeton ED50 92,1 mg/kg po (leichte Extrapolation)
 Mit Kombination response-Dosis bei Morphin : Nabumeton 1 : 1000
 ED50 Morphin = 0,06 (Vertrauensintervall 0,02–0,17)
 ED50 Nabumeton = 64,5

[0150] Wie aus den ED50 Resultaten ersichtlich, erhöhte Nabumeton die Potenz des Morphins signifikant. Während Morphin die Potenz des Nabumeton nicht in statistisch signifikanter Weise beeinflusste, verschob es die ED50 Ergebnisse in einem Maß, das annehmen lässt, dass die Erhöhung des Verhältnisses Nabumeton

zu Morphin in einer Zwei-Weg Synergie resultieren könnte. Angesichts dieses Ergebnisses wird die Kombination eines viel potenteren COX-2 Inhibitors wie z. B. Celecoxib eine statistisch signifikante Zwei-Weg Synergie liefern. In einer solchen Kombination wird man sehen, dass das Opioid signifikant die analgetische Wirksamkeit des Celecoxibs potenziert.

[0151] Die ED50 Resultate für Beispiel 2 (Meloxicam) sind unten aufgeführt:

Meloxicam: Morphin ED50 = 1,86 mg/kg po

Meloxicam ED50 15,2 mg/kg po (leichte Extrapolierung)

Mit Kombinations-response-Dosis unter Verwendung von Morphin : Meloxcam 1 : 10

ED50 Morphin = 0,62

ED50 Meloxicam = 6,22.

[0152] Wie aus den ED50 Ergebnissen ersichtlich, verstärkte Meloxicam die Potenz des Morphins signifikant, wogegen Morphin die Potenz des Meloxicam nicht beeinflusste. Morphin erlaubt jedoch dem Meloxicam eine bessere Wirksamkeit – 72% vs 45% Inhibition – zu erreichen.

[0153] Die Daten aus den Beispielen 1–2 sind weiterhin in [Abb. 1](#) dargestellt, die eine Graphik der prozentualen Inhibition (ED50) gegenüber der Dosis (mg/kg) zeichnet. [Abb. 1](#) beinhaltet Plots der Ansprechdosis für Nabumeton, Meloxicam und Morphin alleine sowie für Kombinationen aus Nabumeton + Morphin und Meloxicam + Morphin. Wie aus den in [Abb.](#) gezeigten Ergebnissen ersichtlich, hat Morphin die Ansprechdosis für Nabumeton oder Meloxicam nicht verschoben. Jedoch hat Nabumeton wie auch Meloxicam die Ansprechdosis für Morphin verschoben (angedeutet durch Pfeile).

[0154] Die Wechselwirkung von Morphin und Flosulid kann anhand eines Isobogramms gezeigt werden. (Siehe e. g. S. Loewe, Pharm. Rev. 9; 237 (1957) betreffend die Vorbereitung und Basis eines Isobogramms).

[0155] [Abb. 2](#) ist ein Isobogramm für Nabumeton in Interaktion mit Morphin (eingeschlossen sind 95% Vertrauensintervall). Die diagonale Linie, welche die ED50 Werte der beiden Medikamente – separat gegeben – verbindet, repräsentiert die einfache Addition der Effekte bei unterschiedlichen Komponenten-Verhältnissen. ED50 Werte, die unter die Kurve fallen (zwischen Linie und Ursprung) deuten eine Super-Additivität an. Wie aus [Abb. 2](#) ersichtlich, zeigt die Kombination von Nabumeton und Morphin einen Synergie, welche die Verhältnisse der in Tabelle 11 dargestellten Kombinationen dieser Medikamente stützt.

[0156] [Abb. 3](#) ist ein Isobogramm für Meloxicam in Wechselwirkung mit Morphin (einschließlich 95% Vertrauensintervall). Wie aus [Abb. 3](#) ersichtlich, zeigte die Kombination von Nabumeton und Morphin eine Synergie, welche die Verhältnisse der Kombinationen dieser Medikamente unterstützt, wie sie in Tabelle II aufgeführt sind.

[0157] Es ist in Fachkreisen bekannt, dass die Daten für die Maus, so wie im Isobogramm dargestellt, übertragen werden können auf andere Spezies, wo die orale, wirksame Dosis der Einzelkomponenten bekannt ist oder abgeschätzt werden kann. Daher wird ein auf diesem Gebiet kundiger Fachmann anerkennen, dass diese grundlegende Korrelation für analgetische Eigenschaften die Abschätzung des Bereichs der Wirksamkeit beim Menschen ermöglicht.

Patentansprüche

1. Eine einzelne pharmazeutische Darreichungsform, umfassend eine analgetische Kombination, welche (a) mindestens einen COX-2-Inhibitor und/oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, und (b) Oxycodon oder Morphin und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon enthält; wobei der COX-2-Inhibitor eine mindestens 9fach größere Spezifität für COX-2 als für COX-1 in-vivo (wie mit ED50-Messungen bestimmt) und/oder in-vitro (wie mit IC50-Messungen bestimmt) aufweist.

2. Die pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1, wobei die analgetische Kombination im wesentlichen aus jenem mindestens einem COX-2-Inhibitor und/oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon, und (b) Oxycodon oder Morphin und/oder mindestens einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon besteht.

3. Die pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei Oxycodon oder Morphin und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon und mindestens ein COX-2-Inhibitor und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon in einer Form für eine Verabreichung peror-

ral, mittels Implantat, parenteral, sublingual, rektal, topisch oder mittels Inhalation vorliegt.

4. Die pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2 in Form einer Tablette; einer mehrteiligen Formulierung für perorale Verabreichung; einer Lösung, einer Suspension oder eines Elixiers für perorale Verabreichung, einer injizierbaren Formulierung, einer implantierbaren Vorrichtung, einer topischen Zubereitung, eines Suppositoriums, einer Buccaltablette oder einer Inhalationsformulierung.

5. Die pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, welche eine feste perorale Darreichungsform ist, formuliert als Tablette oder als Kapsel.

6. Die pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei jener COX-2-Inhibitor ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Celecoxib, 5-Bromo-s-(4-fluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]thiophen, Flosulid, Meloxicam, Rofecoxib, 6-Methoxy-2 naphthylelessigsäure, Nabumeton, Nimesulid, N-[2-(Cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl]methansulfonamid, 1-Fluoro-4-[2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-cyclopenten-1-yl]benzol, 5-(4-Fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol, N-[3-(Formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methansulfonamid, Mischungen davon und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

7. Die pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei jener COX-2-Inhibitor ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Celecoxib, Flosulid, Meloxicam, Nabumeton, Nimesulid, N-[3-(Formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methansulfonamid, Rofecoxib und pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, in einem Verhältnis zu Oxycodon oder Morphin und/oder einer äquivalenten Menge von mindestens einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon, wie in Tabelle 1 aufgeführt.

8. Die pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 5, wobei die perorale feste Darreichungsform einen Träger für verzögerte Freisetzung umfasst.

9. Die pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, umfassend von 2,5 mg bis 800 mg Oxycodon oder Morphin und/oder einer äquivalenten Menge von mindestens einem pharmazeutischen Salz davon, in einer peroralen Darreichungsform zur verzögerten Freisetzung.

10. Die pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, umfassend 40 mg Oxycodon oder eine äquivalente Menge eines pharmazeutisch akzeptablen Salz davon und 4 mg Nimesulid in einer peroralen Darreichungsform.

11. Die Verwendung eines COX-2-Inhibitors zur Herstellung einer einzelnen pharmazeutischen Darreichungsform zur Behandlung von Schmerz, umfassend eine analgetische Kombination, welche mindestens einen COX-2-Inhibitor umfasst und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, und Oxycodon oder Morphin und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei der COX-2-Inhibitor eine COX-2-Inhibitor-Aktivität mit einer mindestens 9fach größeren Spezifität für COX-2 als für COX-1 in-vivo (wie mit ED50-Messungen bestimmt) und/oder in-vitro (wie mit IC50-Messungen bestimmt) besitzt.

12. Die Verwendung von Oxycodon oder Morphin und/oder mindestens einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon zur Herstellung einer einzelnen pharmazeutischen Darreichungsform zur Behandlung von Schmerz, umfassend eine analgetische Kombination, welche mindestens einen COX-2-Inhibitor und/oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon umfasst, und Oxycodon oder Morphin und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei der COX-2-Inhibitor eine COX-2-Inhibitor-Aktivität mit einer mindestens 9fach größeren Spezifität für COX-2 als für COX-1 in-vivo (wie mit ED50-Messungen bestimmt) und/oder in-vitro (wie mit IC50-Messungen bestimmt) besitzt.

13. Die Verwendung gemäß Anspruch 11 oder 12, wobei die analgetische Kombination im wesentlichen aus mindestens einem COX-2-Inhibitor und/oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon besteht und (b) Oxycodon oder Morphin und/oder mindestens einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon.

14. Die Verwendung gemäß Anspruch 11, 12 oder 13, wobei die perorale feste Darreichungsform einen Träger für verzögerte Freisetzung umfasst.

15. Die Verwendung gemäß einem der Ansprüche 11 bis 14, wobei die pharmazeutische Zubereitung zur peroralen Verabreichung zur Verfügung gestellt wird.

16. Die Verwendung der pharmazeutischen Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, um eine einzelne Darreichungsform herzustellen, die dafür entworfen wurde, ein effektives Schmerzmanagement beim Menschen zur Verfügung zu stellen.

17. Die pharmazeutische Darreichungsform von Anspruch 1 oder 2, wobei der COX-2-Inhibitor Rofecoxib und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

18. Die pharmazeutische Darreichungsform von Anspruch 1 oder 2, wobei der COX-2-Inhibitor Celecoxib und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

19. Die pharmazeutische Darreichungsform von Anspruch 1 oder 2, wobei der COX-2-Inhibitor Meloxicam und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

20. Die pharmazeutische Darreichungsform von Anspruch 1 oder 2, wobei der COX-2-Inhibitor Nimesulid und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz ist.

21. Die pharmazeutische Darreichungsform von Anspruch 1 oder 2, wobei der COX-2-Inhibitor Nabumeton und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

22. Die pharmazeutische Darreichungsform von Anspruch 1 oder 2, wobei der COX-2-Inhibitor 5-(4-Fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

23. Die pharmazeutische Darreichungsform von Anspruch 1 oder 2, wobei der COX-2-Inhibitor N-[3-(Formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methansulfonamid und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

24. Die Verwendung von Anspruch 11, 12 oder 13, wobei der COX-2-Inhibitor Rofecoxib und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

25. Die Verwendung von Anspruch 11, 12 oder 13, wobei der COX-2-Inhibitor Celecoxib und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

26. Die Verwendung von Anspruch 11, 12 oder 13, wobei der COX-2-Inhibitor Meloxicam und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

27. Die Verwendung von Anspruch 11, 12 oder 13, wobei der COX-2-Inhibitor Nimesulid und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

28. Die Verwendung von Anspruch 11, 12 oder 13, wobei der COX-2-Inhibitor Nabumeton und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

29. Die Verwendung von Anspruch 11, 12 oder 13, wobei der COX-2-Inhibitor 5-(4-Fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

30. Die Verwendung von Anspruch 11, 12 oder 13, wobei der COX-2-Inhibitor N-[3-(Formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methansulfonamid und/oder mindestens ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIGUR 1

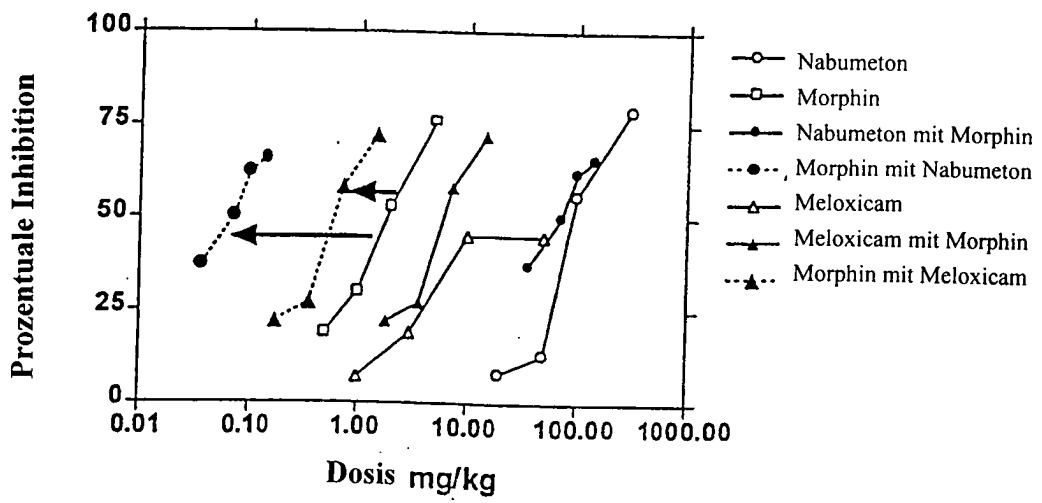


FIG. 2

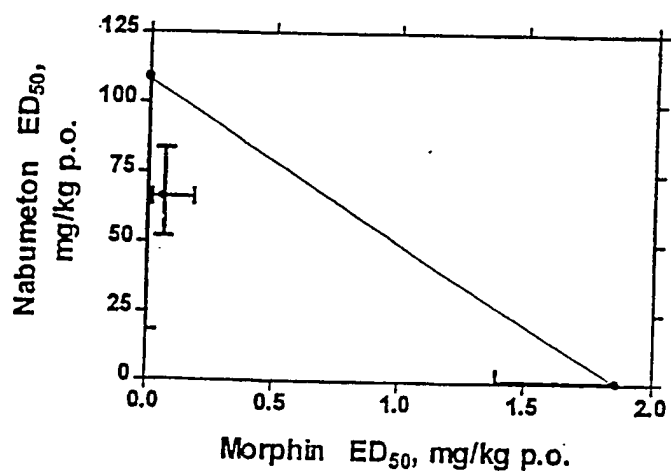


FIG. 3

