



NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

Patentstyret

- (21) Øversettelse publisert 2014.12.22
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2014.07.30
- (86) Europeisk søknadsnr 08706056.2
- (86) Europeisk innleveringsdag 2008.02.11
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2009.11.25
- (30) Prioritet 2007.02.09, AU, 2007900682 P
- (84) Utpekte stater AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
- (73) Innehaver Alphapharm PTY LTD, 15 Garnet Street, Carole Park, QLD 4300, AU-Australia
- (72) Oppfinner BLUNDELL, Sandra, 11 Burnside Place, Forest Lake, Queensland 4078, AU-Australia
KERAMIDAS, Panagiotis, 10 Conda Place, Carindale, Queensland 4152, AU-Australia
MOONEY, Brett, Antony, 11 Becker Place, Mt Ommaney, Queensland 4074, AU-Australia
RUTHERFORD, Todd, James, 58 Colonsay Street, Middle Park, Queensland 4074, AU-Australia
- (74) Fullmektig Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

-
- (54) Benevnelse **EN DOSERINGSFORM SOM INNEHOLDER TO AKTIVE FARMASØYTISKE BESTANDDELER I FORSKJELLIGE FYSISKE FORMER**
- (56) Anførte publikasjoner WO-A1-02/055009
WO-A1-2004/112756
WO-A1-2005/011642
WO-A2-2004/062552
CA-A1- 1 209 474
US-A- 5 518 187
US-A- 5 948 441
US-A- 6 015 577
US-A1- 2003 212 060
WAINER I.W.: 'Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology', 1993, CRC PRESS, USA page 11, XP008113357

Beskrivelse

Teknisk område

5 [0001] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører formulering av to eller flere farmasøytiske sammensetninger i en doseringsform.

Kjent teknikk

10 [0002] Farmasøytiske sammensetninger er tilgjengelige og er basert på samtidig dosering av to eller flere aktive farmasøytiske bestanddeler (virkestoff(er)). Det har vært forskjellige metoder for å oppnå denne virkestoffmultippeldoseringen med atskilte doseringsformer for hvert virkestoff, inneholdt i en enkelt pakke, flere virkestoffer i en doseringsform, flere lag av forskjellige virkestoffer i en komprimert tablett.

15 [0003] Bestemmelsen av emballasje, slik som blisterpakninger med separate doseringsformer for hvert virkestoff er ikke foretrukket ettersom personen som administrerer virkestoffet, inkludert pasienten *per se*, kan forvirre de ulike legemidlene med påfølgende overdosering av ett virkestoff mens et andre virkestoff ikke doseres i det hele tatt. EP 1003503 offentliggjør en farmasøytisk sammensetning som inneholder amlodipin og atorvastatin som kan formuleres i en enkelt konvensjonell doseringsform eller som del av et sett som inneholder separate doseringsformer for hvert virkestoff.

20 [0004] US 2003/0212060 offentliggjør faste kombinasjoner av fluoksetin og olanzapin.

[0005] U.S. pat. nr. 6 417 191 offentliggjør kombinasjonen av abacavir med lamivudin og eventuelt også zidovudin gjennom enkel blanding av disse forbindelsene, og formulering med en egnet bærer. Imidlertid kan flere virkestoffer i en enkelt
25 doseringsform gi interaksjonsproblemer av ett virkestoff med et annet, ett virkestoff med en eksipiens og/eller forskjellige virkestoffer som trenger forskjellige frigjørings-egenskaper, slik som frigjøringshastighet eller nærhet av frigjøring i gastrointestinalkanalen, f.eks. i magen, tykk- eller tynntarmen, eller tykktarmen.

[0006] Mange virkestoffer oppviser en form for interaksjon med andre virkestoffer
30 og/eller med én eller flere av de mange vanlig anvendte farmasøytisk aksepterbare eksipiensene. En slik klassisk interaksjon er Maillard-reaksjonen mellom ett virkestoff inneholdende en primær aminogruppe og laktose, et meget vanlig anvendt fyllstoff. Denne interaksjonen danner en laktosidforbindelse som kanskje ikke oppviser noen terapeutisk effekt, kan føre til at produktet svikter eller enda verre, laktosidforbindelsen
35 kan være giftig og forårsake skadelige effekter. Denne interaksjonen med laktose kan sees med virkestoffer, slik som aminosyrer, aminofyllin, amfetamin og lisinopril.

[0007] En annen velkjent interaksjon er den til noen av de vanlige protonpumpehemmerforbindelsene og sure eksipiensene. Virkestoffer, slik som omeprazol, pantoprazol og lansoprazol er syrelabile forbindelser som er tilveiebrakt som

enterobelagte produkter for å omgå det sure miljøet i magen og frigjøre virkestoffet lenger nede i magetarmkanalen der pH-en er høyere og miljøet ikke vil forringe virkestoffet før det kan absorberes. Men de mest vanlige enteriske beleggspolymerene er også sure av natur. Derfor krever disse virkestoffene inneholdt i kjernen av tablett, pelleten eller kulen ekstra beskyttelse mot den sure enteriske belegningspolymeren.

[0008] Et eksempel på hvor vanskelig det kan være å formulere kombinerte produkter med hensyn til eksipiensvalget er vist der virkestoffet, olanzapin, har blitt funnet å samhandle med mikrokrystallinsk cellulose, et hyppig anvendt desintegreringsmiddel og fyllstoff. Dette produktet er også markedsført som en kombinert behandling med fluoksetin. Som nevnt ovenfor virker laktose sammen med primære aminer og fluoksetin er et primært amin, så det er potensiale for en samhandling mellom disse to bestanddelene. Dermed vil det være behov for et erstatningsfyllstoff for å formulere fluoksetinet til en tablett. Et annet fyllstoff som anvendes ofte er mikrokrystallinsk cellulose, men på grunn av dets interaksjon med olanzapinet kan det ikke anvendes i en enkelt doseringsform som inneholder både fluoksetin og olanzapin. Dermed blir det stadig mer vanskelig å formulere mer enn ett virkestoff i en enkelt doseringsform med aksepterbare eksipienser som ikke interagerer med én eller flere av virkestoffene eller andre eksipienser.

[0009] Andre problemer er assosiert med multilagdelte komprimerte tabletter ettersom spesialisert kompresjonsutstyr er nødvendig for fremstilling. Dessuten kan ikke de separate lagene eliminere interaksjonen mellom virkestoffer eller mellom virkestoff og eksipiens. Flere lag av et inert skillemateriale kan anvendes, men dette øker tiden, kostnaden og kompleksiteten av formuleringen av den komprimerte tablett. WO 2004/060355 offentliggjør et eksempel på en flerlagstablett omfattende et triptan i ett lag og naproksen i et annet lag. Det er eventuelt et separerende lag mellom de to lagene som inneholder virkestoffene. WO 01/35941 offentliggjør en kombinasjon av metforminhydroklorid og tiazolidindion ("glitazon") hvorved hvert virkestoff er dispergert i sin egen farmasøytisk akseptierbar bærer. I en foretrukket utførelsesform inneholdes hver av disse sammensetningene i separate soner i en enkelt doseringsform, f.eks. som komprimerte separate lag av flerlagstablett.

[0010] Alternativt kan en kjerne eventuelt inneholdende ett virkestoff sprøytes med et lag av virkestoffholdig, filmdannende polymer. Denne kan deretter sprayes med flere lag som omfatter den samme eller et annet virkestoff og/eller med en form for kosmetiske, beskyttende eller polymerbelegg som kontrollerer frigjøringshastigheten. Slike kosmetiske belegg kan være et fargebelegg for kosmetisk appell, forbedret produktpresentasjon, smaksmaskering og produktifferensiering. Det kan anvendes beskyttende belegg, slik som fuktighetsbarrierer eller beskyttelse mot sure miljøer. Belegg som kontrollerer frigjøringshastigheten kan være pH-løselighetsspesifikke, slik som enteriske belegg, pH-uløselige belegg som benyttes med et osmotisk pumpeystem

og et minutt hull i belegget for å kontrollere frigjørelsen av virkestoffet eller svellbare polymerer som kontrollerer frigjøringshastigheten av virkestoffet. Mange slike belegg er godt kjent i industrien for hver type belegg som er nevnt ovenfor. WO 2004/060355 offentliggjør også et eksempel hvorved sumatriptansuksinat er inkludert i et filmlag som er anbrakt på en kjerne som inneholder naproksennatrium. WO 2004/038428 offentliggjør en formulering som inneholder tramadolhydroklorid og acetaminofen for å gi kontrollert frigjøring av virkestoffet i kjernen og raskere frigjøring av virkestoffet i belegget. WO 98/06385 offentliggjør en lignende belagt kjerne hvorved både kjernen og belegget uavhengig av hverandre inneholder minst ett virkestoff, som er ulikt det andre.

[0011] Slike spraylagdelte produkter er tidkrevende å produsere og viser følgelig en høyere kostnad og kompleksitet for produksjon. I tillegg må mengden av virkestoff som anvendes i beleggsløsningen være større enn den mengden som er nødvendig ettersom noe av beleggsløsningen passerer gjennom tablettensengen og fanges utenfor beleggskaret. Ensartetheten av dosen er også vanskelig å oppnå med den etterfølgende statistiske variasjonskoeffisienten som potensielt er for stor til å være akseptert for frigjøring til markedet. U.S. pat. nr. 5,026,560 og 5,516,531 offentliggjør sukker/stivelseskuler som har en kjerne belagt med et bindemiddel og sprøytepulver som inneholder et legemiddel og lavt substituert hydroksypropylcellulose.

[0012] U.S. pat. nr. 6,015,577 offentliggjør pelleter av dipyridamol innkapslet med en acetylsalisylsyretablett. Acetylsalisylsyrekomponenten er ikke fri for eddiksyre, som dannes ved spaltningen av acetylsalisylsyre under lagring, og eddiksyre reagerer med dipyridamol for å danne hygroskopiske salter og estere, og derved nedbryte det. Derfor belegges tablettensengen med en beleggssuspensjon omfattende sukrose, gummiarabikum og talkum, hensikten er å skille de to virkestoffene, og dermed forhindre nedbrytning av dipyridamol over tid under lagring. U.S. pat. søkn. 2006/0062856 offentliggjør en kontrollert frigjøringsformulering omfattende partikler av galantamin der partiklene belegges av et membranbelegg som kontrollerer frigjøringshastigheten. Det offentliggjør videre en doseringsform der en del av galantaminet er til stede da denne kontrollerte frigjøringsformuleringen og en annen del er til stede i en umiddelbar frigjøringsform, fortrinnsvis som minitabletter. U.S. pat. nr. 6,514,531 offentliggjør en doseringsform med kontrollert frigjøring for å frigjøre zolpidem i henhold til en tofasert *in vitro*-oppløsningsprofil. De to fasene kan oppnås ved å benytte en doseringsform med kontrollert frigjøring omfattende pelleter spraybelagt med et lag av 20 % av massen av mikrokrySTALLinsk cellulose eller en belagt tablett og en doseringsform med umiddelbar frigjøring omfattende pelleter eller tabletter innført i en større tablett eller kapsel. Dette patentet offentliggjør også flerlagstabletter og multibelagte tabletter.

[0013] I tillegg til interaksjoner mellom bestanddeler, har det også vist seg at ett virkestoff eller én eller flere av eksipiensene som anvendes kan forstyrre testen av én

en av eller begge virkestoffene i analytiske testmetoder. Et eksempel på dette er sett ved høyttelsesvæskrokromatografi-(HPLC)-analyse der mer enn ett virkestoff, ett virkestoff og en eksipiens eller ett virkestoff og et relatert stoff fra et annet virkestoff koelueres samtidig og tillater dermed ikke nøyaktig kvantitativ bestemmelse av hvert enkelt stoff. Likeledes kan eksipienstopper forstyrre og/eller maskere viktige virkestofftopper i analytiske metoder, slik som ultratrykkesvæskrokromatografi (UPLC), infrarød spektroskopi (IR & FTIR), nær infrarød spektroskopi (NIR), røntgenpulverdiffraktometri (XRPD) eller Raman-spektroskopi. Tilsvarende baserte forstyrrelser kan sees med andre spektroskopiske eller kromatografiske analytiske metoder for andre virkestoffer og formuleringer.

[0014] Det er dermed et behov for å utvikle en doseringsform som kan overvinne vanskelighetene ved den kjente teknikken. Det er nærmere bestemt et behov for en enkel og kostnadseffektiv måte å fremstille en doseringsform som gir enkel laboratorietesting, og som begrenser potensialet for interaksjoner av ett virkestoff med ytterligere virkestoff(er), eller med én eller flere av eksipiensene som benyttes i formuleringen.

Oppsummering av oppfinnelsen

[0015] Oppfinnelsen vedrører en doseringsform for administrering av to aktive farmasøytiske bestanddeler til et individ, omfattende en første farmasøytisk sammensetning omfattende en første aktiv farmasøytisk bestanddel og eventuelt ett eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser i en første fysisk form valgt fra gruppen bestående av pulver-, korn-, pellet-, kule- eller minitablettform, og en andre farmasøytisk sammensetning som omfatter en andre aktiv farmasøytisk bestanddel og eventuelt én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser i en andre fysisk form valgt fra gruppen som består av korn, pelleter, kuler, minitabletter eller tablettform, der den første aktive farmasøytiske bestanddelen er fluoksetin eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav og den andre aktive farmasøytiske bestanddelen er olanzapin eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, og der de første og andre fysiske formene er valgt til å være forskjellige for å minimalisere interaksjonene mellom de første og andre farmasøytiske sammensetningene og for å tillate separasjon av de første og andre farmasøytiske sammensetningene for analyse på grunnlag av størrelsesforskjellen.

[0016] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en doseringsform inneholdende to virkestoffer i forskjellige fysiske former som er valgt fra pulverform, korn, pelleter, kuler, minitabletter og tabletter. Hvert virkestoff formuleres hver for seg inn i en atskilt farmasøytisk sammensetning og de atskilte farmasøytiske sammensetningene formuleres til en doseringsform. Denne forskjellige fysiske formen av de to sammensetningene tjener til å minimere interaksjoner mellom ett virkestoff og et annet, eller mellom ett virkestoff og en hvilken som helst av eksipiensene. Denne fremgangsmåten

gir større kontroll over hastigheter og/eller nærhet av frigjøring av virkestoffene og gir større kontroll av ensartetheten av dosen ettersom det benyttes atskilte farmasøytiske formuleringer. Dette står i motsetning til den tradisjonelle fremgangsmåten for å formulere et farmasøytisk kombinasjonsprodukt der den ene eller begge legemidlene er tilgjengelige som mono-terapier som innebærer å gjøre endringer i disse formuleringene for å innføre det andre virkestoffet eller den modifiserte fremstillingsmetoden. Den foreliggende oppfinnelsen muliggjør i det minste én formulering for å være den samme som den som allerede kan fremstilles, noe som fører til større produksjons- og kostnadseffektivitet, og tidsbesparelser. Videre tillater den foreliggende oppfinnelsen analytisk testing av produkter som inneholder to virkestoffer som kan lettes ved fysisk separering av de forskjellige virkestoffene før testing på grunnlag av den forskjellige størrelsen av enhetene som anvendes i doseringsformen. Denne separasjonen av virkestoffene betyr at analytisk testing kan finne sted på hvert enkelt virkestoff uten forstyrrelser fra andre virkestoffer, relaterte stoffer og/eller eksipienser.

[0017] I et første aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en doseringsform for administrering av to aktive farmasøytiske bestanddeler til et individ, omfattende en første farmasøytisk sammensetning omfattende en første aktiv farmasøytisk bestanddel og eventuelt én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser i en første fysisk form valgt fra gruppen bestående av pulver-, korn-, pellet-, kule- eller minitablettform, og minst én andre farmasøytisk sammensetning omfattende en andre aktiv farmasøytisk bestanddel og eventuelt én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser i en andre fysisk form valgt fra gruppen bestående av korn-, pellet-, kule-, minitablett- eller tablettform, der sammensetningen er kjennetegnet ved at de første og andre fysiske formene er valgt for å være forskjellige for å minimalisere interaksjoner mellom de første og andre farmasøytiske sammensetningene, og å tillate separasjon av de første og andre farmasøytiske sammensetningene for analyse på grunnlag av størrelsesforskjellen.

[0018] I et ytterligere aspekt er det tilveiebragt en doseringsform omfattende to virkestoffer hvorved doseringsformen inneholder en første sammensetning omfattende et første virkestoff og eventuelt ett eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser, og en andre sammensetning omfattende et andre virkestoff med én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser, der sammensetningen er videre karakterisert ved at de første og andre sammensetningene kan separeres lett.

[0019] I et ytterligere aspekt er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å formulere en doseringsform omfattende to aktive farmasøytiske bestanddeler, omfattende: å tilveiebringe en første farmasøytisk sammensetning omfattende en første aktiv farmasøytisk bestanddel og eventuelt én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser i en første fysisk form valgt fra gruppen bestående av pulver-, korn-, pellet-, kule- eller minitablettform; og å tilveiebringe en andre farmasøytisk sammensetning

omfattende en andre aktiv farmasøytisk bestanddel og eventuelt én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser i en andre fysisk form valgt fra gruppen bestående av korn-, pellet-, kule-minitablett- eller tablettform; å kombinere de første og andre farmasøytiske sammensetningene i doseringsformen; der de første og andre fysiske formene velges for å være forskjellige for å minimalisere interaksjoner mellom de første og andre farmasøytiske sammensetningene, og å tillate separasjon av de første og andre farmasøytiske sammensetningene for analyse på grunnlag av størrelsesforskjellen.

[0020] I nok et ytterligere aspekt er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for fremstilling av en doseringsform omfattende to aktive farmasøytiske bestanddeler for analyse av de aktive farmasøytiske bestanddelene, doseringsformen er omfattende en første farmasøytisk sammensetning omfattende en første aktiv farmasøytisk bestanddel og eventuelt én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser i en første fysisk form valgt fra gruppen bestående av pulver-, korn-, pellet-, kule- eller minitablettform, og minst én andre farmasøytisk sammensetning omfattende en andre aktiv farmasøytisk bestanddel og eventuelt én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser i en andre fysisk form valgt fra gruppen bestående av korn-, pellet-, kule-, minitablett- eller tablettform, der det foretas separering av de første og andre farmasøytiske sammensetningene for analyse på grunnlag av størrelsesforskjellen.

Detaljert beskrivelse av foretrukne utførelsesformer

[0021] Det vil være innlysende for fagpersonen at de separate sammensetningene omfattende en doseringsform i henhold til oppfinnelsen skal være av slike forskjellige partikkelstørrelser slik at separasjon derav ved fysiske eller andre midler for analytisk testing er en grei og enkel prosedyre. Et eksempel på en slik separasjon er ved å sikte produktet gjennom skjermer av riktig størrelse som tillater en form å passere gjennom og samtidig bevare den andre, manuell separering for hånd eller ved luftsepareringsmetoder, slik som luftrensing (eng.: winnowing). Andre separasjonsmetoder som er nyttige til å oppnå dette aspektet av oppfinnelsen er godt kjent.

[0022] I en spesielt foretrukket utførelsesform har den første og ytterligere sammensetning(er) klart forskjellige partikkelstørrelser.

[0023] I en ytterligere foretrukket utførelsesform er doseringsformen slik at den første sammensetningen som inneholder det første virkestoffet fremstilles som en pulver- eller kornsammensetning, mens de(n) sammensetningen(e) som inneholder ett eller flere virkestoffer er til stede som en pellet-, kule-, komprimert minitablett- eller konvensjonell tablett sammensetning.

[0024] Inkludering av ett virkestoff i en pulver-, korn-, pellet- eller kuleform gir god separasjon av det virkestoffet fra de(t) andre virkestoff(et) og eksipienser inkludert i kornet, pelletene, kulene, minitablettene eller tablettene. Denne separate presentasjons-

formen begrenser enhver interaksjon mellom det første virkestoffet med en hvilken som helst av eksipiensene eller andre virkestoff(er) i kornet, pelletene, kulene, minitablene eller tablettene ved lagring. Denne presentasjonen gir også mulighet for forskjellige hastigheter og/eller nærheter av frigjøring av hver av de forskjellige virkestoffene i doseringsformen ved anvendelse av forskjellige formuleringer i hver doseringsenhet.

[0025] I en spesielt foretrukket utførelsesform relateres oppfinnelsen til en farmasøytisk doseringsform som består av en farmasøytisk hard gelatinkapsel omfattende to virkestoffer hvorved kapselen inneholder et første virkestoff med ett eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser i en pulver-, korn-, pellet- eller kuleform og minst ett annet virkestoff med én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser i en korn-, pellet-, kule-, minitablen- eller tablettform. I ytterligere utførelsesformer er det første virkestoffet en pulver-, korn-, pellet- eller kuleform når det andre virkestoffet kun er i minitablen- eller tablettform.

[0026] I ytterligere utførelsesformer kan pulverne, kornene, pelletene, kulene, minitablene, tablettene ifølge oppfinnelsen også belegges ved konvensjonelle metoder. Det vil selvfølgelig forstås at belegget kan være av en hvilken som helst type, inkludert fargelakker, smaksmaskerende belegg eller belegg med modifisert frigjøring, slik som enteriske belegg og andre belegg av typen kontrollert frigjøring.

[0027] Begrepet "eksipiens" som anvendt i dette dokumentet refererer til terapeutisk inerte, farmasøytisk aksepterbare bestanddeler som tilsettes til en farmasøytisk formulering for å fungere som f.eks. fyllstoffer eller fortynningsmidler, bindemidler, desintegreringsmidler, flythjelpemidler eller glidemidler, smøremidler eller fuktemidler. Eksipienser som faller inn under disse og andre kategorier av eksipienser er godt kjent innen farmasøytisk formulering og fremstilling.

[0028] Begrepet "tablett" refererer til belagte eller ubelagte tabletter, ettlags- eller flerlagstabletter og hvilken som helst annen doseringsform som har gjennomgått en prosess for komprimering eller kompaktering for å danne en fast doseringsenhet. Selv om behovet for et barrierebelegg for å separere virkestoffer for å hindre interaksjoner er overvunnet kan belagte tabletter utgjøre en komponent av doseringsformen ifølge oppfinnelsen. Det vil forstås at segregering av slike sammensetninger fra et annet virkestoff i doseringsformen fremdeles gir fordelene med enkel separasjon av virkestoffene for analyse.

[0029] Begrepet "minitablen" refererer til en komprimert farmasøytisk formulering som har dimensjoner av lengde, bredde eller diameter som er lik eller mindre enn 5 mm.

[0030] Begrepet "pellet" eller "kule" refererer til en formulering som oppviser en diameter på rundt 2 mm eller mindre, som ikke er blitt komprimert, men er blitt fremstilt ved å legge lag på sukker/stivelseskulene eller ekstrudering eventuelt

etterfulgt av sfæronisering eller andre tilsvarende kjente metoder. Pelleter og kuler har generelt et mer sfærisk utseende enn minitabletter.

[0031] Begrepet "korn" refererer til en farmasøytisk formulering der bestanddelene er blitt blandet sammen for å intimt og jevnt spre virkestoffet innenfor noen av eller alle de andre bestanddelene og for å øke partikkelstørrelsen. Velkjente metoder er kjent i den farmasøytiske industrien, og kan velges fra våt eller tørr granulering.

[0032] Begrepet "sammensetning" som anvendt i dette dokumentet kan også inkludere preparater av virkestoff som ikke har noen farmasøytisk aksepterbare eksipienser, så vel som den tradisjonelt forståtte betydningen av en kompositt av virkestoff med farmasøytisk aksepterbare eksipienser.

[0033] Valget av virkestoffer i en kombinasjonsbehandling for inkludering i en kapsel som den endelige doseringspresentasjonen ifølge denne oppfinnelsen må vurderes nøye. Det er en fysisk grense for den totale mengden av begge formuleringene av det første virkestoffet og de(t) andre virkestoffet/ene. Dette oppstår fra en grense i størrelsen på kapselen som kan administreres og dette styrer den totale mengden av innholdet som kan innkapsles i en enkelt kapsel. Denne grensen varierer avhengig av dyret som produktene administreres til.

[0034] Generelt betegnes virkestoffet til stede i den høyere dosen som det første virkestoffet. Uten å være forbundet med noen spesiell teori antas det at formuleringen av dette virkestoffet som ett pulver, ett korn, en pellet eller en kule tillater større mulighet for å passe inn i en kapsel der den lavere dosen av virkestoffet er presentert som ett korn, en pellet, en kule, en minitablett eller en tablett. Jo mindre partikkelstørrelsen på disse dosepresentasjonsformene er og mangelen på kompresjonskreftene under fremstillingen betyr at disse formuleringene krever ingen eller reduserte mengder av eksipienser, slik som bindemiddel og desintegreringsmiddel. Dette betyr at av den totale formuleringen som benyttes kan en høyere andel være virkestoff og dermed er mengden som kreves for å innkapsles mye nærmere dosevekten av det involverte virkestoffet.

[0035] De(n) komprimerte minitabletten(e) eller konvensjonelle tabletten(e) som benyttes som en del av de andre eller etterfølgende virkestoffsammensetningene krever ytterligere eksipienser, slik som polymerer som kontrollerer frigjøringshastigheten, bindemidler, desintegreringsmidler, flythjelpemidler og smøremidler. Derfor egner disse komprimerte doseringspresentasjonsformene seg mer for den lavere APO-dosen der forholdet mellom virkestoffet mot eksipiens er mye lavere. Ikke desto mindre er det totale området som kreves for disse virkestoffene av lavere dose vesentlig lavere enn området til det første virkestoffet. Det vil naturligvis forstås at, til tross for det ovennevnte, kan den første virkestoffsammensetningen også omfatte en komprimert minitablett eller konvensjonell tablett.

[0036] For eksempel kan det første virkestoffet formuleres til en doseringsform med

umiddelbar frigjøring og det andre virkestoffet kan formuleres til en forlenget, vedvarende eller forsinket frigjøringsdoseringsform eller lignende.

[0037] De første og andre virkestoffene er fluoksetin og olanzapin eller farmasøytisk aksepterbare salter eller estere derav.

5 **[0038]** I en foretrukket utførelsesform er det første virkestoffet fortrinnsvis fluoksetinhydroklorid. Det andre virkestoffet er olanzapin.

[0039] Det første og andre virkestoffet er oppført i tabell 1.

Tabell 1 Liste over potensielle kombinasjoner av virkestoffer

Første virkestoff	Andre virkestoff(er)
Fluoksetinhydroklorid	Olanzapin

10

[0040] Laboratorieanalyser ble utført på en foreslått formel som inneholdt olanzapin og fluoksetinhydroklorid som et kombinasjonsprodukt, for å fastslå om det forekom noen interaksjoner mellom virkestoffene eller mellom ett virkestoff og en foreslått eksipiens. Virkestoffene alene og to innledende, konvensjonelle ferdige doserings-

15 former ble analysert under tre forskjellige lagringsforhold, dvs. lagring i kjølige rom, holdt i en ovn ved 60 °C i 7 dager og lagret i en inkubator holdt ved 40 °C/75 % relativ fuktighet i 6 dager. Blandingene av ett eller begge virkestoffene med en eksipiens ble analysert under to forskjellige lagringsforhold, dvs. holdt i en ovn ved 60 °C i 7 dager og lagret i en inkubator holdt ved 40 °C/75 % relativ fuktighet i 6 dager.

20 **[0041]** Listen over prøver er som følger:

- Fluoksetin-HCl alene
- Olanzapin alene
- Fluoksetin-HCl/Olanzapinkapsler
- Fluoksetin-HCl + MikrokrySTALLINSK cellulose

25

- Fluoksetin-HCl + Pregelatinisert maisstivelse
- Fluoksetin-HCl + Maisstivelse
- Fluoksetin-HCl + Magnesiumstearat
- Fluoksetin-HCl + Olanzapin
- Fluoksetin-HCl + Olanzapin + MikrokrySTALLINSK cellulose

30

- Fluoksetin-HCl + Olanzapin + Pregelatinisert maisstivelse
- Fluoksetin-HCl + Olanzapin + Maisstivelse
- Fluoksetin-HCl + Olanzapin + Magnesiumstearat
- Olanzapintabletter
- Olanzapin + Laktosemonohydrat

35

- Olanzapin + MikrokrySTALLINSK cellulose
- Olanzapin + Maisstivelse

- Olanzapin + Pregelatinisert maisstivelse
- Olanzapin + Crospovidone
- Olanzapin + Magnesiumstearat
- Olanzapin + Opadry® II-beleggsbestandtdeler

5

[0042] Fluoksetin HCl-/olanzapinkapslene ble fremstilt ved konvensjonelle metoder. De to virkestoffene ble intimt blandet med eksipiensene oppført nedenfor, og deretter innkapslet.

Bestandtdeler	Vekt/enhet (mg)
Fluoksetinhydroklorid	55,9
Olanzapin	6,0
Mikrokrystallinsk cellulose	266,0
Maisstivelse	40,0
Pregelatinisert maisstivelse	50,8
Magnesiumstearat	5,3

10

[0043] Olanzapintablettene ble fremstilt ved konvensjonelle metoder, slik som våtgranulering, tørking, knusing, blanding og komprimering ved hjelp av bestanddelene som er angitt nedenfor.

Bestandtdeler	Vekt/enhet (mg)
Olanzapin	2,5
Laktosemonohydrat	64,0
Mikrokrystallinsk cellulose	16,0
Maisstivelse	10,0
Pregelatinisert maisstivelse	2,5
Vann	QS
Crospovidone	4,0
Magnesiumstearat	1,0

15

[0044] Prøvene ble analysert etter den tilmålte tidsperioden og nivået av kjente og ukjente relaterte stoffer ble bestemt ved HPLC. Resultatene viste at den detekterte mengden av alle de kjente relaterte stoffene og flesteparten av de ukjente relaterte stoffene forble konstant. Men det var noen ukjente stoffer hvis oppdagede nivåer steg

betydelig over resultatene for virkestoff alene. Disse resultatene er fremsatt i tabell 2 og 3.

Tabell 2 - Resultater av relatert stofftesting på interaksjonsprøver

PRØVE + LAGRINGSFORHOLD		URENHET			
		1	2	3	4
Fluox-virkestoff	CR	0,034	0,068		
	Ovn	0,039	0,067		
	40/75	0,041	0,069		
Olanz-virkestoff	CR	0,018		0,012	0,021
	Ovn	0,022		0,014	0,019
	40/75	0,022		0,012	0,019
Fluox-/Olanz kaps	CR	0,105		0,008	0,055
	Ovn	0,096		0,011	0,064
	40/75	0,068		0,011	0,302
Fluox + MCC	Ovn	0,041	0,076		
	40/75	0,039	0,082		
Fluox + Pregel. maisstivelse	Ovn	0,041	0,074		
	40/75	0,035	0,082		
Fluox + Maisstivelse	Ovn	0,036	0,078		
	40/75	0,039	0,075		
Fluox + Mg-stearat	Ovn	0,035	0,075		
	40/75	0,038	0,075		
Fluox + Olanz	Ovn	0,182	0,082	0,019	0,019
	40/75	0,149	0,080	0,017	0,018
Fluox + Olanz + MCC	Ovn	0,175	0,107	0,057	0,024
	40/75	0,140	0,082	0,108	0,298
Fluox + Olanz + Pregel. maisstivelse	Ovn	0,175	0,082	0,016	0,023
	40/75	0,150	0,083	0,015	0,028
Fluox + Olanz + Maisstivelse	Ovn	0,166	0,085	0,019	0,026
	40/75	0,144	0,083	0,018	0,030
Fluox + Olanz + Mg-stearat	Ovn	0,180	0,080	0,023	0,032
	40/75	0,124	0,080	0,016	0,037

Tabell 3 - Resultater av relatert stofftesting på interaksjonsprøver

		URENHET
PRØVE + LAGRINGSFORHOLD		A
Olanz-virkestoff	CR	0,012
	Ovn	0,013
	40/75	0,012
Olanz-tab.	CR	0,133
	Ovn	0,166
	40/75	0,243
Olanz + Laktosemonohydrat	Ovn	0,014
	40/75	0,023
Olanz + MCC	Ovn	0,016
	40/75	0,053
Olanz + Maisstivelse	Ovn	0,018
	40/75	0,021
Olanz + Pregel. maisstivelse	Ovn	0,017
	40/75	0,020
Olanz + Crospovidone	Ovn	0,020
	40/75	0,020
Olanz + Mg-stearat	Ovn	0,025
	40/75	0,025
Olanz- + Opadry® II-belegg	Ovn	0,033
	40/75	0,027

[0045] Dermed ser det ut til å være en interaksjon mellom fluoksetinhydroklorid og olanzapin som får de ukjente urenheterne 1 og 2 til å øke. I tillegg viser olanzapin i kombinasjon med MCC, med og uten fluoksetinhydroklorid, en økning i de ukjente urenheterne 3, 4 & A.

Eksempler

[0046] De følgende eksemplene er bare for illustrerende formål og er ikke ment å begrense omfanget av oppfinnelsen. Mange endringer og modifikasjoner kan gjøres av fagfolk på området uten å fravike omfanget og ånden til den foreliggende oppfinnelsen.

5

Eksempel 1

[0047]

Bestanddel	Vekt/enhet (mg)
Del A (pulver)	
Fluoksetin-HCl	27,95
Maisstivelse	10,00
Pregelatinisert maisstivelse	85,725
Magnesiumstearat	1,325
Del B (minitablett)	
Olanzapin	6,00
Vannfri laktose	47,15
Maisstivelse	5,00
Pregelatinisert maisstivelse	1,25
Crospovidone	2,00
Magnesiumstearat	0,60
TOTALT	187,00

[0048] Bestanddelene i del A ble granulert og blandet som hensiktsmessig og godt kjent i den farmasøytiske formuleringsindustrien.

[0049] Bestanddelene i del B ble granulert og blandet som hensiktsmessig og godt kjent i den farmasøytiske formuleringsindustrien. Det etterfølgende kornet ble komprimert til tablett.

[0050] Den passende mengden av korn for å tilveiebringe den nødvendige styrken av fluoksetinhydroklorid ble fylt i en kapsel med passende størrelse og det ble tilsatt en olanzapintablett.

[0051] Ingen av de kjente eller ukjente urenheterne økte vesentlig under stabilitetslagringsforholdene på 25 °C/60 % relativ fuktighet eller 40 °C/75 % relativ fuktighet i 12 uker.

20

Eksempel 2 (referanse)**[0052]**

Bestanddel	Vekt/enhet (mg)
Del A (korn)	
Metformin-HCl:	502,51
Eudragit® RL/RS	50,00
Talkum	11,89
Vann	QS
Magnesiumstearat	5,60
Del B (minitablett)	
Pioglitazon-HCl	15,00
Laktose	22,125
MCC	7,375
Crospovidone	9,00
Magnesiumstearat	0,50
TOTALT	620,00

[0053] Bestanddelene i del A ble våtgranulert, tørket, knust og blandet som hensiktsmessig og godt kjent i den farmasøytiske formuleringsindustrien.

[0054] Bestanddelene i del B ble blandet som hensiktsmessig og godt kjent i den farmasøytiske formuleringsindustrien. Det etterfølgende kornet ble komprimert til tabletter.

[0055] Den passende mengden av korn for å tilveiebringe den nødvendige styrken fra del A ble fylt i en kapsel med passende størrelse og det ble tilsatt et hensiktsmessig antall minitabletter fra del B.

Eksempel 3 (referanse)**[0056]**

Bestanddel	Vekt/enhet (mg)
Del A (korn)	
Metformin-HCl:	502,51
Povidone K30	20,00

Bestanddel	Vekt/enhet (mg)
Del A (korn)	
Mikrokrystallinsk cellulose	105,00
Vann	QS
Magnesiumstearat	2,49
Del B (minitablett)	
Rosiglitazonmaleat	5,30
Laktose	110,20
Hypromellose E3	4,50
MCC	16,50
Natriumstivelseglykolat	12,00
Vann	QS
Magnesiumstearat	1,50
TOTALT	780,00

[0057] Bestanddelene i del A ble våtgranulert, tørket, knust og blandet som hensiktsmessig og godt kjent i den farmasøytiske formuleringsindustrien.

5 **[0058]** Bestanddelene i del B ble våtgranulert, tørket, knust og blandet som hensiktsmessig og godt kjent i den farmasøytiske formuleringsindustrien. Det etterfølgende kornet ble komprimert til tablett.

[0059] Den passende mengden av korn for å tilveiebringe den nødvendige styrken fra del A ble fylt i en kapsel med passende størrelse og det ble tilsatt et hensiktsmessig antall minitabletter fra del B.

10

Eksempel 4 (referanse)

[0060]

Bestanddel	Vekt/enhet (mg)
Del A (korn)	
Naproksennatrium	500,00
Povidone	20,00
Crospovidone	28,00
Vann	QS

Del B (minitablett)	
Sumatriptansuksinat	119,00
MCC 102	121,00
Crospovidone	20,00
Kolloidalt vannfri silika	8,00
Natriumlaurylsulfat	8,00
Magnesiumstearat	8,00
TOTALT	832,00

[0061] Bestanddelene i del A ble våtgranulert, tørket, knust og blandet som hensiktsmessig og godt kjent i den farmasøytiske formuleringsindustrien.

5 **[0062]** Bestanddelene i del B ble blandet som hensiktsmessig og godt kjent i den farmasøytiske formuleringsindustrien. Det etterfølgende kornet ble komprimert til tablett.

[0063] Den passende mengden av korn for å tilveiebringe den nødvendige styrken fra del A ble fylt i en kapsel med passende størrelse og det ble tilsatt et hensiktsmessig antall minitabletter fra del B.

10

Eksempel 5 (referanse)

[0064]

Bestanddel	Vekt/enhet (mg)
Del A (korn)	
Galantaminhydrobromid	5,128
Laktose	48,272
Crospovidone	5,00
Kolloidalt vannfri silika	1,00
Magnesiumstearat	0,60
Del B (minitablett)	
Galantaminhydrobromid	10,256
Kollidon [®] SR	32,244
Hydrogenert vegetabilsk olje	3,00
Povidone K90	2,00

Bestanddel	Vekt/enhet (mg)
Del A (korn)	
Magnesiumstearat	0,50
TOTALT	108,00

[0065] Bestanddelene i del A ble blandet som hensiktsmessig og godt kjent i den farmasøytiske formuleringsindustrien.

5 **[0066]** Bestanddelene i del B ble blandet som hensiktsmessig og godt kjent i den farmasøytiske formuleringsindustrien. Det etterfølgende kornet ble komprimert til tablett.

[0067] Den passende mengden av korn for å tilveiebringe den nødvendige styrken fra del A ble fylt i en kapsel med passende størrelse og det ble tilsatt et hensiktsmessig antall minitabletter fra del B.

10

Eksempel 6 (referanse)

[0068]

Bestanddel	Vekt/enhet (mg)
Del A (korn)	
Glimepirid	1,00
Laktose	52,90
MCC 101	7,70
Natriumstivelseglykolat	5,60
HPMC	2,10
Magnesiumstearat	0,70
Del B (minitablett)	
Rosiglitazonmaleat	5,30
Laktose	33,20
MCC 101	5,50
Natriumstivelseglykolat	4,00
HPMC	1,50
Magnesiumstearat	0,50
TOTALT	120,00

[0069] Bestanddelene i del A ble blandet som hensiktsmessig og godt kjent i den farmasøytiske formuleringsindustrien.

[0070] Bestanddelene i del B ble blandet som hensiktsmessig og godt kjent i den farmasøytiske formuleringsindustrien. Det etterfølgende kornet ble komprimert til
5 tabletter.

[0071] Den passende mengden av korn for å tilveiebringe den nødvendige styrken fra del A ble fylt i en kapsel med passende størrelse og det ble tilsatt et hensiktsmessig antall minitabletter fra del B.

[0072] I eksemplene ovenfor relateres del A til den første virkestoffsammensetningen
10 og del B til den andre virkestoffsammensetningen.

[0073] I de etterfølgende kravene og i den foregående beskrivelsen av oppfinnelsen, bortsett fra der sammenhengen krever noe annet på grunn av uttrykkelig språk eller nødvendig implikasjon anvendes ordet "omfatte" eller varianter, slik som "omfatter" eller "omfattende" i en inkluderende forstand, dvs. for å angi nærværet av de nevnte
15 funksjonene, men ikke for å inkludere nærværet eller tilsetningen av ytterligere trekk i forskjellige utførelsesformer av oppfinnelsen.

[0074] Det vil være klart forstått at, selv om en rekke tidligere kjente publikasjoner er referert til i dette dokumentet, utgjør ikke denne referansen en innrømmelse av at noen
20 av disse dokumentene danner del av den vanlig generelle kunnskapen innen teknikken, i Australia eller i et hvilket som helst annet land.

Patentkrav

1. Doseringsform for administrering av to aktive farmasøytiske bestanddeler til et individ, omfattende en første farmasøytisk sammensetning omfattende en første aktiv farmasøytisk bestanddel og eventuelt ett eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser i en første fysisk form valgt fra gruppen bestående av pulver-, korn-, pellet-, kule- eller minitablettform, og en andre farmasøytisk sammensetning omfattende en andre aktiv farmasøytisk bestanddel og eventuelt én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser i en andre fysisk form valgt fra gruppen som består av korn-, pellet-, kule-, minitablett- eller tablettform, der den første aktive farmasøytiske bestanddelen er fluoksetin eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav og den andre aktive farmasøytiske bestanddelen er olanzapin eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, og der de første og andre fysiske formene er valgt til å være forskjellige for å minimalisere interaksjonene mellom de første og andre farmasøytiske sammensetningene og for å tillate separasjon av de første og andre farmasøytiske sammensetningene for analyse på grunnlag av størrelsesforskjellen.
2. Doseringsformen ifølge krav 1, der den første farmasøytiske sammensetningen omfatter en umiddelbar frigjøringsformulering og den andre farmasøytiske sammensetningen omfatter en forlenget frigjøringsformulering.
3. Doseringsformen ifølge krav 1 eller 2 der fluoksetinet er fluoksetinhydroklorid.
4. Doseringsformen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, der olanzapin-sammensetningen ikke inneholder mikrokrystallinsk cellulose og fluoksetinsammensetningen ikke inneholder laktose.
5. Doseringsformen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, som er i form av en hard gelatinkapsel fylt med de første og andre farmasøytiske sammensetningene.
6. Doseringsformen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, der den første farmasøytiske sammensetningen eller den andre farmasøytiske sammensetningen belegges.
7. Doseringsformen ifølge krav 1, der doseringsformen består av (vekt/enhet (mg)):

Del A:	Korn
fluoksetinhydroklorid	27,95 mg
maisstivelse	10,00 mg
pregelatinisert maisstivelse	85,725 mg
magnesiumstearat	1,325 mg
Del B:	Minitablett
olanzapin	6,00 mg
vannfri laktose	47,15 mg
maisstivelse	5,00 mg
pregelatinisert maisstivelse	1,25 mg
krospovidon	2,00 mg
magnesiumstearat	0,60 mg

8. Fremgangsmåte for formulering av en doseringsform omfattende to aktive farmasøytiske bestanddeler, omfattende:

å tilveiebringe en første farmasøytisk sammensetning omfattende en første aktiv farmasøytisk bestanddel og eventuelt én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser i en første fysisk form valgt fra gruppen bestående av pulver-, korn-, pellet-, kule- eller minitablettform; og

å tilveiebringe en andre farmasøytisk sammensetning omfattende en andre aktiv farmasøytisk bestanddel og eventuelt én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser i en andre fysisk form valgt fra gruppen bestående av korn-, pellet-, kule-, minitablett- eller tablettform; og

å kombinere de første og andre farmasøytiske sammensetningene i doseringsformen; der den første aktive farmasøytiske bestanddelen er fluoksetinhydroklorid, og den andre aktive farmasøytiske bestanddelen er olanzapin eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, og

der de første og andre fysiske formene velges for å være forskjellige for å minimalisere interaksjoner mellom de første og andre farmasøytiske sammensetningene, og å tillate separasjon av de første og andre farmasøytiske sammensetningene for analyse på grunnlag av størrelsesforskjellen.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, omfattende fylling av en hard gelatinkapsel med den første farmasøytiske sammensetningen og tilsette den andre farmasøytiske sammensetningen.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 8, der doseringsformen består av (vekt/enhet (mg)):

Del A:	Korn
fluoksetinhydroklorid	27,95 mg
maisstivelse	10,00 mg
pregelatinisert maisstivelse	85,725 mg
magnesiumstearat	1,325 mg
Del B:	Minitablett
olanzapin	6,00 mg
vannfri laktose	47,15 mg
maisstivelse	5,00 mg
pregelatinisert maisstivelse	1,25 mg
krospovidon	2,00 mg
magnesiumstearat	0,60 mg

5 **11.** Fremgangsmåte for fremstilling av en doseringsform omfattende to aktive farmasøytiske bestanddeler for analyse av de aktive farmasøytiske bestanddelene, doseringsformen er omfattende en første farmasøytisk sammensetning omfattende en første aktiv farmasøytisk bestanddel der den første aktive farmasøytiske bestanddelen er fluoksetinhydroklorid og eventuelt én eller flere farmasøytisk aksepterbare

10 eksipienser i en første fysisk form valgt fra gruppen bestående av pulver-, korn-, pellet-, kule- eller minitablettform, og en andre farmasøytisk sammensetning omfattende en andre aktiv farmasøytisk bestanddel der den andre farmasøytisk aktive bestanddelen er olanzapin eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav og eventuelt én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser i en andre fysisk form valgt fra gruppen

15 bestående av korn-, pellet-, kule-, minitablett- eller tablettform, der det foretas separering av de første og andre farmasøytiske sammensetningene for analyse på grunnlag av størrelsesforskjellen.

20 **12.** Fremgangsmåten ifølge krav 11 omfattende sikting av de første og andre farmasøytiske sammensetningene for å skille dem fra hverandre.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 11 omfattende manuelt å velge den andre farmasøytiske sammensetningen fra den første farmasøytiske sammensetningen på grunnlag av visuell bedømmelse av størrelsen.