



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2125019 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.09.15
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.04.09
(86)	Europeisk søknadsnr	08709412.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.02.15
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.12.02
(30)	Prioritet	2007.03.01, GB, 0703966
(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	RB Pharmaceuticals Limited, 103-105 Bath Road Slough, Berkshire SL1 3UH, GB-Storbritannia
(72)	Oppfinner	CHAPLEO, Christopher, Bourne, Reckitt Benckiser Healthcare (UK) LimitedDansom Lane, Hull HU8 7DS, GB-Storbritannia HYDE, Neil, Reckitt Benckiser Healthcare (UK) LimitedDansom Lane, Hull HU8 7DS, GB-Storbritannia
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	FORBEDREDE MEDISINSKE SAMMENSETNINGER OMFATTENDE BURPENOFRIN OG NALTREKSON
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 0 319 243 US-A- 572 149 US-A1- 2003 004 178 US-A1- 2005 191 340 US-A1- 2005 192 309

FORBEDREDE MEDISINSKE SAMMENSETNINGER OMFATTENDE BURPENOFRIN OG NALTREKSON

Beskrivelse

5

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen vedrøre medisinske sammensetninger inneholdende buprenorfin i kombinasjon med naltrekson, så vel som deres anvendelse i fremstillingen av slike sammensetninger og i klinisk praksis, som analgetika.

10

[0002] Selv om opioider er særlig effektive i håndteringen av moderate til kraftige smerter, er deres anvendelse begrenset av ubehagelige og potensielt farlige bivirkninger. Slike bivirkninger kan inkludere sedasjon, hypoventilasjon, kvalme og gastrointestinale plager. Av den grunn er det gjort seriøse forsøk på å minimere bivirkninger.

15

[0003] De finnes mange opioider, og noen fremkaller mer signifikante bivirkninger enn andre. Følgelig kan nøye utvelgelse av opioidet som benyttes i en analgetisk sammensetning, i seg selv redusere forekomsten og alvorligheten av bivirkninger. Ett særlig egnet opioid er buprenorfin, som har vist seg å ha både agonist- (morfinlignende) og antagonistegenskaper uten å fremkalle signifikant fysisk avhengighet.

20

[0004] Buprenorfin (internasjonalt ikke-navnebeskyttet navn på N-syklopropylmetyl-7[alfa]-[1-(S)-hydroksy-1,2,2-trimetylpropyl]6,14-endoetan-6,7,8,14-tetrahydonororipavin) er et potent partiell opiatagonist-analgetikum som mangler de psykomimetiske effektene funnet med andre opiatanalgetika. Buprenorfin lider imidlertid under bivirkninger som er typiske for opiatagonister, så som kvalme og oppkast, forstoppelse og hypoventilasjon hos noen pasienter, selv om det er et tak på dets effekter på hypoventilasjon som en direkte konsekvens av sine partielle agonistegenskaper.

30

[0005] Det er også gjort forsøk på å forsterke den analgetiske effekten av opioider samtidig som forekomsten og alvorligheten av bivirkninger minimeres ved å kombinere opioidbehandling med andre legemiddel.

35

[0006] Én tilnærmingsmåte er tilsetningen av et ikke-opioid analgetikum til opioidbehandlingen. Den logiske begrunnelsen her er at det vil kreves lavere opioidnivåer for å oppnå antinocisepsjon og at det således vil være en reduksjon av bivirkninger.

[0007] En annen tilnærmingstype er samtidig administrering av en opioidagonist og lave doser av en opioidantagonist. Én slik antagonist er naltrekson (internasjonalt ikke-navnebeskyttet navn på 1-N-syklopropylmetyl-14-hydroksynordihydromorfinon) som er en ren opiatantagonist. Naltrekson er også kjent for oral administrering (50 mg/dag) som et vedlikeholdslegemiddel for opiatavhengige, for å blokkere effektene av egenadministrerte opiater og bidra til opphør av stoffsug.

[0008] I GB 2167663A er det beskrevet en analgetisk sammensetning i parenteral eller sublingval form omfattende og en mengde naltrekson som er tilstrekkelig til å frastøte en narkoman ved parenteral administrasjon, men utilstrekkelig til å sette buprenorfinets analgetiske virkning på spill. Den parenterale doseringsformen kan inneholde buprenorfin og naltrekson i vektforholdet 12:1 til 3:1 og den sublingvale formen kan inneholde buprenorfin og naltrekson i forholdet 4:1 til 1:1. Testingen i GB-A-2167663A ble gjort på rotter.

[0009] I EP 1242087A er det beskrevet at parenterale og sublingvale doseringsformer av buprenorfin potensiéres og forsterkes av lave doser av naltrekson. Basert på forsøk på rotter er det oppgitt et egnet vektforhold mellom buprenorfin og naltrekson på 12,5:1 til 22.5:1, foretrukket 15:1 til 20:1.

[0010] Studier på mennesker er nå gjennomfórt og har generert nye funn for den kombinerte anvendelsen av buprenorfin, som opioidagonist, og naltrekson, som opioidantagonist. Disse nye funnene utvider vår forståelse av de terapeutiske dosene som vil gi effektiv analgesi hos mennesker.

[0011] Ifølge et første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en analgetisk sammensetning, i parenteral doseenhetsform eller i en doseenhetsform som er egnet for levering via slimhinnene eller lærhuden, hvor sammensetningen omfatter buprenorfin og en mengde naltrekson i et forhold på 120:1 til 1000:1, slik at vektforholdet mellom buprenorfin og naltrekson som leveres til eller når plasmaen til en pasient, er i området 100:1 til 5000:1 hvori mengden buprenorfin i doseenhetsformen er fra 10 µg til 1 mg.

[0012] Det antas at den analgetiske virkningen av buprenorfin potensiéres av det relativt lille nivået av naltrekson.

[0013] Det skal forstås at termene buprenorfin og naltrekson som anvendt heri, er ment å dekke enkle, relaterte farmasøytiske sammensetninger, så som estere, baser og salter, for eksempel syreaddisjonssalter. Særlig foretrukne salter er hydroklorider.

Forholdene og vektene henvist til heri henviser imidlertid til buprenorfin og naltrekson

5 per se, ikke salter, baser eller estere.

[0014] Termen parenteral er ment å innbefatte administrering av sammensetningene på en hvilken som helst annen måte enn gjennom fordøyelseskanalen. Termen slimhinne eller slimhinne- er ment å innbefatte en hvilken som helst slimhinne og inkluderer oral

10 slimhinne, rektal slimhinne, vaginal slimhinne og nasal slimhinne. Termen dermal betegner hud som ikke er slimhinne.

[0015] Administrering kan ta noen få minutter. Den finner foretrukket sted i løpet av et tidsrom på minst ett minutt, foretrukket minst to minutter, foretrukket minst tre

15 minutter. Den finner foretrukket sted i løpet av et tidsrom på opptil ti minutter, foretrukket opptil sju minutter, foretrukket opptil fem minutter. Doseenhetsformen for administrering gjennom slimhinnene eller huden kan for eksempel være en tablett, film, spray, et plaster, en sammensetning som smøres inn eller en sugetablett. Administrering som vil bli videre beskrevet i det andre aspektet, kan omfatte levering av et legemiddel
20 omfattende buprenorfin og naltrekson, foretrukket i en slik form.

[0016] Transdermal administrering kan innbefatte en hvilken som helst administrasjonsmåte gjennom lærhuden. Administrering kan innbefatte en hvilken som helst administrasjonsmåte gjennom slimhinnene, og administrasjonssteder kan for
25 eksempel inkludere vaginal og rektal slimhinne og foretrukket slimhinner i munn- og nesehulen, for eksempel, nasale steder, steder i halsen, bukkale og sublingvale steder. Nasal og sublingval administrering er spesielt foretrukket.

[0017] Det definerte forholdet mellom buprenorfin og naltrekson oppnås foretrukket
30 innen seksti minutter etter administrering betyr heri innen seksti minutter etter at administrering er fullført, det vil si at på et tidspunkt innen seksti minutter etter at administrering er fullført oppnås det definerte legemiddelforholdet i plasma.

[0018] Foretrukne sammensetninger omfatter buprenorfin og naltrekson slik at det
35 tilveiebrakte vektforholdet mellom buprenorfin og naltrekson levert til eller som når pasientens plasma, er minst X:1 (X til 1) hvor X er 120, foretrukket 140, foretrukket 160.

[0019] Foretrukne sammensetninger omfatter buprenorfin og naltrekson slik at vektforholdet mellom buprenorfin og naltrekson levert til eller som når pasientens plasma, ikke er større enn Y:1 (Y til 1) hvor Y er 1000, foretrukket 500, foretrukket 180.

5 **[0020]** Sammensetningen kan omfatte en parental doseenhetsform, og forholdet mellom buprenorfin og naltrekson i den parenterale sammensetningen kan være i det vesentlige det samme som det som det som frembringes i plasmaen til en pasient etter anvendelse. Således kan den parenterale doseringsformen omfatte buprenorfin og naltrekson i hvilke som helst av vektforholdene oppgitt ovenfor for vektforholdene i
10 plasma.

[0021] Hos et menneske, som oppgitt i EP 1242087B er doser på omtrent 40 µg buprenorfin per kilogram kroppsvekt hensiktsmessig nødvendig for å oppnå tilfredsstillende smertelindring i fravær av potensiering. Således, for typiske
15 kroppsvekter på 50 til 80 kg, vil buprenorfindosen være fra 2 mg til 3,2 mg buprenorfin per dag. Denne vil praktisk bli administrert som fire enhetsdoser.

[0022] Mengdene buprenorfin som kreves for å være effektiv i sammensetningene ifølge oppfinnelsen, er mindre enn mengdene som kreves for være effektiv i fravær av
20 de potensierende effektene av naltrekson.

[0023] Først og fremst, når like doser av buprenorfin med og uten den potensierende effekten av naltrekson sammenlignes, er styrkegraden og varigheten av analgesi oppnådd av de tidligere sammensetningene (dvs. også inneholdende naltrekson),
25 markert økt. Derfor kan den samme analgetiske ytelsen oppnås med en lavere buprenorfindose ved kombinasjon med naltrekson. Det foreslås at en økt analgetisk effekt kan oppnås og/eller redusert konsentrasjon av buprenorfin kan anvendes, innenfor eller på tvers av det terapeutiske området.

30 **[0024]** Doseenheter av sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen (inneholdende naltrekson) inneholder buprenorfin i en mengde som er under den som kreves for å oppnå tilsvarende smertelindring i en doseenhets buprenorfin uten naltrekson.

35 **[0025]** Sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfatter hensiktsmessig minst 10 µg buprenorfin per doseenhets foretrukket minst 15 µg, foretrukket minst 20 µg, foretrukket minst 30 µg, og mest foretrukket minst 40 µg.

Disse verdiene reflekterer nytten av oppfinnelsen med hensyn til å oppnå analgesi ved lave doser.

- [0026]** Sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan hensiktsmessig inneholde en hvilken som helst mengde buprenorfin, opptil den øvre enden av konvensjonell klinisk praksis. De kan hensiktsmessig inneholde opptil 1 mg, foretrukket opptil 600 µg, foretrukket opptil 400 µg, foretrukket opptil 200 µg, foretrukket opptil 160 µg, foretrukket opptil 100 µg.
- 5
- [0027]** I samsvar med den foreliggende oppfinnelsen får en pasient administrert minst 0,25 µg buprenorfin per kg (kroppsvekt) per døgn. Mengden er foretrukket minst 0,5 µg, foretrukket minst 1 µg, foretrukket minst 1,5 µg og mest foretrukket minst 2 µg.
- 10
- [0028]** I samsvar med den foreliggende oppfinnelsen får en pasient administrert opptil 640 µg buprenorfin per kg per døgn. Mengden er foretrukket opptil 320 µg, foretrukket opptil 160 µg, foretrukket opptil 80 µg, foretrukket opptil 40 µg, foretrukket opptil 20 µg, foretrukket opptil 16 µg, og foretrukket opptil 12 µg. Mengden er foretrukket ikke større enn 8 µg.
- 15
- [0029]** Ved hjelp av sammensetninger ifølge den foreliggende oppfinnelsen er mengden buprenorfin som administreres til en pasient med det formål å oppnå lindring av smerte, hensiktsmessig minst 40 µg per døgn, foretrukket minst 60 µg, foretrukket minst 80 µg, foretrukket minst 120 µg, og mest foretrukket minst 160 µg.
- 20
- [0030]** Ved hjelp av sammensetninger ifølge den foreliggende oppfinnelsen er mengden buprenorfin som administreres til en pasient med det formål å oppnå lindring av smerte, hensiktsmessig opptil 1 mg per døgn, foretrukket opptil 800 µg, foretrukket opptil 600 µg, foretrukket opptil 400 µg, foretrukket opptil 200 µg, foretrukket opptil 160 µg, foretrukket opptil 100 µg.
- 25
- [0031]** En sammensetning inneholdende naltrekson omfatter hensiktsmessig fra 0,01 til 4 µg naltrekson per doseenheter, foretrukket 0,05 til 1,2 µg, mest foretrukket 0,1 til 0,6 µg.
- 30
- [0032]** Mengden naltrekson som administreres til en pasient, er foretrukket mellom 0,001 og 0,2 µg per kg kroppsvikt per døgn. Mengden er foretrukket minst 0,002 µg, og foretrukket minst 0,004 µg, per kg kroppsvikt per døgn. Mengden er foretrukket ikke større enn 0,1 µg, foretrukket ikke større enn 0,05 µg, foretrukket 0,03 µg, foretrukket
- 35

ikke større enn 0,015 µg, og mest foretrukket ikke større enn 0,007 µg per kg kroppsvekt per døgn.

[0033] Mengden naltrekson som administreres til en pasient er hensiktsmessig i

5 området fra 0,1 µg til 12 µg per døgn, foretrukket 0,2 til 5 µg, foretrukket 0,35 til 2,4 µg, og mest foretrukket 0,5 til 1,5 µg.

[0034] Henvisninger ovenfor til mengdene av forbindelser som kan administreres til en pasient, er med henvisning til en voksen pasient.

10

[0035] Uansett hvilke absolutte mengder buprenorfin og naltrekson som administreres, må definisjonen(-e) av forholdet mellom buprenorfin og naltrekson være oppfylt.

[0036] Det er foretrukket å formulere sammensetningene i doseenhetsformer, dvs.

15 fysisk atskilte enheter inneholdende de riktige mengdene av buprenorfin og naltrekson, sammen med farmasøytisk akseptable fortynningsmiddel og/eller bærestoffer. Slike doseenhetsformer for parenteral administrering har hensiktsmessig form av ampuller. For levering gjennom slimhinnene kan for eksempel ha form av sublingvale tabletter, filmer, eller sugetabletter.

20

[0037] Sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan inneholde et buffersystem, for eksempel en organisk syre og et salt derav, så som sitronsyre og natriumsitrat.

[0038] Sammensetninger i form av sublingvale doseringsformer inneholder

25 hensiktsmessig oppløselige hjelpestoffer valgt fra materialer så som laktose, mannitol, dekstrose, sukrose eller blandinger derav. De inneholder hensiktsmessig også granuleringsmiddel valgt fra materialer så som stivelse, bindemiddel så som povidon eller hydroksypropylmetylcellulose og smøremiddel så som magnesiumstearat.

30 **[0039]** Sammensetninger ment for parenteral administrering kan omfatte en isotonisk løsning av buprenorfin og naltrekson i sterilt vann. Løsningen kan praktisk gjøres isotonisk ved hjelp av dekstrose, og steriliseres ved autoklaving eller ved filtrering gjennom et membranfilter. Sammensetningene kan administreres intramuskulært, intradermalt, intraperitonealt, intravenøst, intraarterielt, subkutant eller på epidural
35 måte.

[0040] Sammensetningene for parenteral administrering, eller for levering via slimhinnene, så som ved sublingval administrering, som detaljert skildret ovenfor, kan fremstilles ved fremstillingsteknikker som er velkjente for fagmannen.

5 **[0041]** Ifølge et tredje aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes anvendelse av buprenorfin og naltrekson i et forholdt på 120:1 til 1000:1 i fremstillingen av et legemiddel for behandling av smerter, hvori buprenorfinet og naltreksonet anvendes i en mengde slik at legemiddelet leveres til en pasient ved eller, i plasmaen til en pasient, når et vektforhold i området 100:1 til 5000:1, buprenorfin:naltrekson, hvori
10 mengden buprenorfin i doseenhetsformen er fra 10 µg to 1 mg.

[0042] Dette aspektet omfatter hensiktsmessig anvendelsen av buprenorfin og av naltrekson i fremstillingen av et legemiddel for behandling av smerter, hvori buprenorfin anvendes for sin analgetiske effekt, men ved et lavere nivå enn det som ville vært
15 nødvendig, for en gitt analgetisk effekt mot en gitt smerte hos en gitt pasient, i fravær av naltrekson. Således potensiører naltrekson den analgetiske effekten av buprenorfin. Videre gjør det legemiddelet mindre attraktivt for stoffmisbrukere.

[0043] Anvendelsen av buprenorfin og av naltrekson i fremstillingen av et legemiddel
20 ifølge det tredje aspektet kan omfatte et hvilket som helst trekk som beskrevet i forbindelse med det første eller andre aspektet. Anvendelsen av buprenorfin og av naltrekson i fremstillingen av et legemiddel omfatter hensiktsmessig fremstillingen av et legemiddel omfattende en sammensetning ifølge det første aspektet. Anvendelsen av buprenorfin og av naltrekson i fremstillingen av et legemiddel som har to doseenheter,
25 inneholdende henholdsvis buprenorfin og naltrekson, er imidlertid ikke ekskludert.

[0044] Den foreliggende oppfinnelsen vil nå bli illustrert gjennom eksempel med henvisning til de medfølgende tegningene i hvilke:

Figur 1 omfatter grafer som viser smertetoleranse for buprenorfin og
30 kombinasjoner med naltrekson;
Figur 2 omfatter grafer som viser smertetoleranse for buprenorfin og kombinasjoner med naltrekson;
Figur 3 omfatter komparative grafer; og
Figur 4 er en komparativ graf.

35

Fremgangsmåter

Nociseptiv testing

[0045] Kuldetest (cold pressor, CP) ble anvendt for å vurdere antinocisepsjon av buprenorfin og buprenorfin- og naltreksonkombinasjoner. Forbindelsesformene var buprenorfin som HCl-salt og naltrekson som HCl-salt. CP-testen benyttet to sylindriske plastbeholdere, hvorav én ble fylt med varmt vann og den andre med en kombinasjon av vann og knust is, for å oppnå en "slapset" konsistens. Individet senket den ikke-dominante underarmen ned i det varme vannet i nøyaktig to minutter. Ved 1 minutt og 45 sekunder ble en blodtrykksmansjett på den nedsenkede armen pumpet opp til et trykk som var 20 mm Hg under det diastoliske blodtrykket. Blodtrykksmansjetten minimerte blodstrømmens rolle i bestemmelsen av reaksjonen på kulde. Etter nøyaktig 2 minutter ble underarmen overført fra det varme til det kalde vannbadet. Individets øyne ble dekket under hele prosedyren for å minimere distraksjon og antydninger om tid. Etter nedsenking av lemmet i det kalde vannbadet, ble individene bedt om å angi når de først opplevde smerte (smerteterskel, (pain threshold, CPTHR)), deretter ble de bedt om å la armen ligge under vann til de ikke lenger kunne tåle smerten (smertetoleranse, (pain tolerance, CPTOL)). Smerteterskel og toleransetider ble registrert i sekunder fra nedsenking i kulde. Det ble satt en ubeskrevet grense på 180 sekunder, etter hvilken tid smertetoleransen ikke lenger kan vurderes nøyaktig på grunn av nummenhet. Smertetoleranse (CPTOL) er den rapporterte smerteresponsparameteren i de aktuelle undersøkelsene.

[0046] For de foreliggende testene ble nociseptiv testing utført i det samme miljøet, med minst mulig bakgrunnsstøy, hørbare stemmer og ingen klokke med hørbar tikking. Omgivende romtemperatur og belysning var jevn. Eksperimentatoren drøftet ikke på noe tidspunkt individets ytelse i testen med ham/henne på noe tidspunkt; og svarte ikke på noen spørsmål vedrørende den gjennomsnittlige smertetoleransetiden eller tidligere resultater.

Screening

[0047] Før testing ble individene screenet ifølge inklusjons- og eksklusjonskriterer basert på faktorer som tidligere medisinske tilstander og stoffmisbruk.

Testprosedyre

[0048] Egnede screenede individer ble testet ifølge følgende prosedyre. Individene tilveiebrakte en urinprøve etter ankomst på testdagen, som ble testet for legemiddelmisbruk (opioider, cannabinoider, benzodiazepiner og sympatomimetiske

aminer) og, for kvinnelige individer, graviditet. Et intravenøst venekateter av kaliber 22 ble satt inn i den beste tilgjengelige underarmsvenen på hver arm (over CP-nedsenkingslinjen for den ikke-dominante armen). Et injeksjonssted med adapter til hann-luerlås ble festet til hvert kateter. Ett kateter ble anvendt til blodprøvetaking gjennom hele testdagen, og det andre til infusjoner. Deltakeren ble deretter koblet til en skjerm, som ble satt til å overvåke fysiologiske parametre kontinuerlig gjennom testøktens varighet.

[0049] Hver testdag fikk individene en 30 minutter lang ublindet, intravenøs infusjon av saltløsning, etterfulgt av én eller flere 30 minutter lange infusjoner med legemiddel (eller placebo). Formålet med den innledende saltløsningsinfusjonen var todelt: å etablere hvorvidt det ville forekomme endringer i smerte eller fysiologiske parametre som en respons på selve infusjonsprosessen, og å sørge for at det ikke var noen obstruksjon i venetilgang via kateteret og at infusjonspumpen fungerte riktig.

[0050] Infusjonene ble administrert ved hjelp av en sprøytepumpe. Legemiddel og saltløsning ble tilberedt i 30 ml BD Plastipak-sprøyter. Infusjoner ble kjørt ved en hastighet på 20 ml per time i 30 minutter. Hver sprøyte ble festet til et forlengelsessett for minimalt volum (150 cm slange, hunn-luerlås, hann-luerlås, 0,5 ml / 30 cm). Hann-luerlåsen ble festet til en kanyler med klemlås. Forlengelsessettet ble primet med legemiddelet/saltløsningen, og satt inn på injeksjonsstedet. I studier av buprenorfin:antagonist-forhold ble BUP og antagonist administrert samtidig. For samtidig infusjon av to legemiddel (via én kanyler), ble et kateterforlengelsessett av Y-typen med to injeksjonssteder festet til kateteret, og kanylene med klemlås (forbundet via forlengelsessettet for minimalt volum til hver sprøyte) ble satt inn på hvert av injeksjonsstedene.

[0051] Testøkter ble utført ved tallrike anledninger i løpet av hver testdag. Hver testøkt besto av følgende målinger i opplistet rekkefølge: registrering av kvalme og sedasjon, blodprøvetaking, registrering av fysiologiske parametre (puls, oksygenmetning og blodtrykk), fullføring av nociceptiv testing (som detaljert skildret ovenfor) og registrering av pust (telling av åndedrag per minutt i ett helt minutt under varmtvannsdelen av CP).

[0052] Testøkter ble utført ved fastsatte intervaller gjennom hver testdag. Disse var som følger: 1. Før begynnelsen av infusjoner; 2. Tjue minutter etter begynnelsen av den 30 minutter lange infusjonen med saltløsning; 3. Tjue minutter etter begynnelsen av den 30 minutter lange infusjonen med saltløsning, og hver time etter avslutning av (den siste) legemiddelinfusjonen. Dette henvises til som utvaskingsstidsrommet. Formålet med

å utføre testøkten 20 minutter etter begynnelsen av hver 30 minutter lange infusjon var å ha tid til å fullføre testingen før oppstart av den påfølgende infusjonen.

Sammenligning av resultater

5

[0053] Ettersom grunnlinjeverdier var ulike for tilstandene, ble CPTOL-data uttrykt som prosentvis endring fra grunnlinjen, for å sammenligne effekten forbundet med ulike legemiddelkombinasjoner. Hver deltakers respons på hvert tidspunkt for hver tilstand ble uttrykt som en prosentvis endring fra respons ved grunnlinjen, ifølge ligningen nedenfor.

10 Data er uttrykt som gjennomsnittet ($\pm$ SEM) av disse verdiene ved hver testøkt etter legemiddel, for hver tilstand.

$$\frac{\text{Post-drug latency} - \text{baseline latency}}{\text{baseline latency}} \cdot 100$$

[0054] Dette tilveiebrakte en verdi for prosentvis CPTOL-endring.

15

Eksempel

Eksempel 1

20 **[0055]** Fire friske, kaukasiske deltakere (to menn, to kvinner) i en alder fra 21 til 33 år (gjennomsnittlig $\pm$ SEM, 26,0 $\pm$ 5,3 år) ble inkludert i studien. Gjennomsnittlig kroppsvekt var 74 kg ($\pm$ 13,3, område 57–89 kg) og gjennomsnittlig CPTOL ved screening var 30,7 sekunder ($\pm$ 6,9, område 25–39 sekunder). Det var ingen signifikante forskjeller mellom menn og kvinner med hensyn til alder ($p = 0,782$) eller CPTOL ved screening

25 ($p = 0,792$).

[0056] Individuer ble administrert buprenorfin og naltrekson i et forhold på 100:1 ved IV infusjon med buprenorfin administrert ved en dose på 0,5 μ g/kg kroppsvekt.

30 Overvåkingen av utvaskingen ble utført i et tidsrom på 4 timer. CPTOL-resultatene er presentert i figur 1. Det ble ikke notert bivirkninger som vekket bekymring.

Eksempel 2 – komparativt

35 **[0057]** Som et komparativt eksempel fikk de samme individene fra eksempel 1, en annen dag, administrert buprenorfin og saltløsning (senere henvist til som "kun BUP") ved IV infusjon. Buprenorfin ble igjen administrert ved en dose på 5 μ g/kg kroppsvekt,

og overvåkningen av utvaskingen ble utført i 4 timer. CPTOL-resultatene er presentert i figur 1.

Eksempel 3

5

[0058] De samme individene fra eksempel 1 fikk, en annen dag, administrert buprenorfin og naltrekson i et forhold på 133:1 ved IV infusjon med buprenorfin administrert ved en dose på 0,5 µg/kg kroppsvekt. Overvåkingen av utvaskingen ble utført i et tidsrom på 4 timer. CPTOL-resultatene er presentert i figur 1. Det ble ikke

10

Eksempel 4

[0059] De samme individene fra eksempel 1 fikk, en annen dag, administrert buprenorfin og naltrekson i et forhold på 166:1 ved IV infusjon med buprenorfin administrert ved en dose på 0,5 µg/kg kroppsvekt. Overvåkingen av utvaskingen ble utført i et tidsrom på 4 timer. CPTOL-resultatene er presentert i figur 1. Det ble ikke notert bivirkninger som vekket bekymring.

15

20

Eksempel 5

[0060] De samme individene fra eksempel 1 fikk, en annen dag, administrert buprenorfin og naltrekson i et forhold på 200:1 ved IV infusjon med buprenorfin administrert ved en dose på 0,5 µg/kg kroppsvekt. Overvåkingen av utvaskingen ble utført i et tidsrom på 4 timer. CPTOL-resultatene er presentert i figur 1. Det ble ikke notert bivirkninger som vekket bekymring.

25

Eksempel 6

[0061] Fire friske, kaukasiske frivillige (to menn, to kvinner) deltok i studien. Deltakernes gjennomsnittsalder var 23,3 (1,89, område 18–27), og CPTOL ved screening var i området fra 27 til 37' sekunder (32,3 ±2,5 sekunder). Gjennomsnittlig kroppsvekt var 76,0 kg (±10,7, område 59–107 kg). Det var ingen signifikant forskjell mellom mannlige og kvinnelige individer med hensyn til alder ($p = 0,312$), CPTOL ved screening var imidlertid høyere blant kvinnene (36 og 37 sekunder) sammenlignet med mennene (27 og 29 sekunder) ($p = 0,037$).

30

35

[0062] Individer ble administrert buprenorfin og naltrekson i et forhold på 200:1 ved IV infusjon med buprenorfin administrert ved en dose på 0,5 µg/kg kroppsvekt. Overvåkingen av utvaskingen ble utført i et tidsrom på 4 timer. CPTOL-resultatene er presentert i figur 2. Det ble ikke notert bivirkninger som vekket bekymring.

5

Eksempel 7 – komparativt

[0063] Som et komparativt eksempel fikk de samme individene fra eksempel 6, en annen dag, administrert buprenorfin og saltløsning (senere henvist til som "kun BUP") ved IV infusjon. Buprenorfin ble igjen administrert ved en dose på 5 µg/kg kroppsvekt, og overvåkingen av utvaskingen ble utført i 4 timer. CPTOL-resultatene er presentert i figur 2.

10

Eksempel 8

[0064] De samme individene fra eksempel 6 fikk, en annen dag, administrert buprenorfin og naltrekson i et forhold på 500:1 ved IV infusjon med buprenorfin administrert ved en dose på 0,5 µg/kg kroppsvekt. Overvåkingen av utvaskingen ble utført i et tidsrom på 4 timer. CPTOL-resultatene er presentert i figur 2. Det ble ikke notert bivirkninger som vekket bekymring.

15

20

Eksempel 9

[0065] De samme individene fra eksempel 6 fikk, en annen dag, administrert buprenorfin og naltrekson i et forhold på 1000:1 ved IV infusjon med buprenorfin administrert ved en dose på 0,5 µg/kg kroppsvekt. Overvåkingen av utvaskingen ble utført i et tidsrom på 4 timer. CPTOL-resultatene er presentert i figur 2. Det ble ikke notert bivirkninger som vekket bekymring.

25

30

Eksempel 10

[0066] De samme individene fra eksempel 6 fikk, en annen dag, administrert buprenorfin og naltrekson i et forhold på 5000:1 ved IV infusjon med buprenorfin administrert ved en dose på 0,5 µg/kg kroppsvekt. Overvåkingen av utvaskingen ble utført i et tidsrom på 4 timer. CPTOL-resultatene er presentert i figur 2. Det ble ikke notert bivirkninger som vekket bekymring.

35

Sammenligning av eksempel 1–10

[0067] Den prosentvise endringen for CPTOL fra grunnlinje ble beregnet for eksempel 2, 4 og 5, og resultatene er presentert i figur 3. Det kan ses at det fantes en nytte av kombinasjoner av buprenorfin og naltrekson sammenlignet med buprenorfin alene.

5

[0068] Den prosentvise endringen for CPTOL fra grunnlinje ble beregnet for eksempel 7 og 9, og resultatene er presentert i figur 4. Det kan ses at det fantes en markert nytte, særlig tidlig, av buprenorfin- og naltreksonkombinasjonen sammenlignet med buprenorfin alene.

10

Eksempel 11 – parenteral sammensetning av buprenorfin/naltrekson
parenteral sammensetning

[0069] En parenteral formulering med følgende sammensetning:

	mg/ml.
Buprenorfin som HCl-salt	0,1
Naltrekson som HCl-salt	0,0006
Vannfri dekstrose	50,0
Hydrokloridsyre	til pH 4,0
Injeksjonsvann	til 1,0 ml

15 ble fremstilt ved å oppløse dekstrose, buprenorfinhydroklorid og naltreksonhydroklorid i den rekkefølgen med omrøring i omtrent 95 % batchvolum injeksjonsvann. Løsningens surhet ble justert til pH 4,0 ved tilsetning av 0,1M hydrokloridsyre, og løsningen ble tilberedt til volum med injeksjonsvann. Løsningen ble filtrert gjennom et membranfilter og overført til steriliserte 2 ml glassampuller inneholdende 2 ml av løsningen. Ampullene
 20 ble forseglet og produktet sterilisert ved autoklaving.

Patentkrav

1. Analgetisk sammensetning, i parenteral doseenhetsform eller i en doseenhetsform som er egnet for levering via slimhinnene eller lærhuden, hvor sammensetningen

- 5 omfatter buprenorfin og en mengde naltrekson i et forhold på 120:1 til 1000:1, slik at vektforholdet mellom buprenorfin og naltrekson som leveres til eller når plasmaen til en pasient, er i området 100:1 til 5000:1 hvori mengden buprenorfin i doseenhetsformen er fra 10 µg til 1 mg.

2. Anvendelse av buprenorfin og naltrekson i fremstillingen av et legemiddel for

- 10 behandling av smerter, hvori buprenorfin og naltrekson anvendes i en mengde slik at legemiddelet leveres til en pasient ved eller, i plasmaen til en pasient, når et vektforhold i området: 100:1 til 5000:1, buprenorfin:naltrekson.

3. Anvendelse ifølge krav 2 hvori administreringen av buprenorfin er i området 0,25 til 640 µg per kg kroppsvekt per døgn.

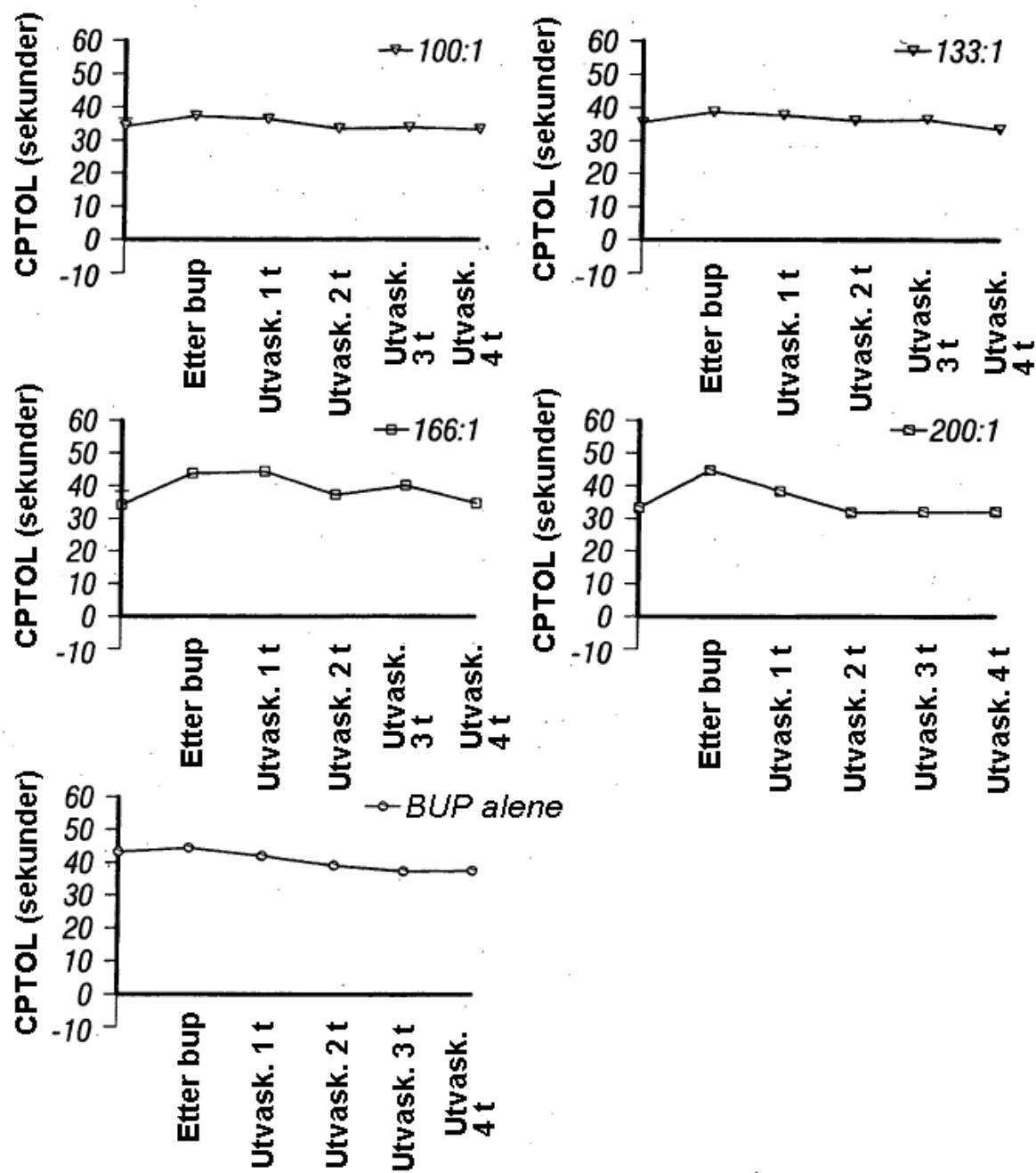


FIG. 1

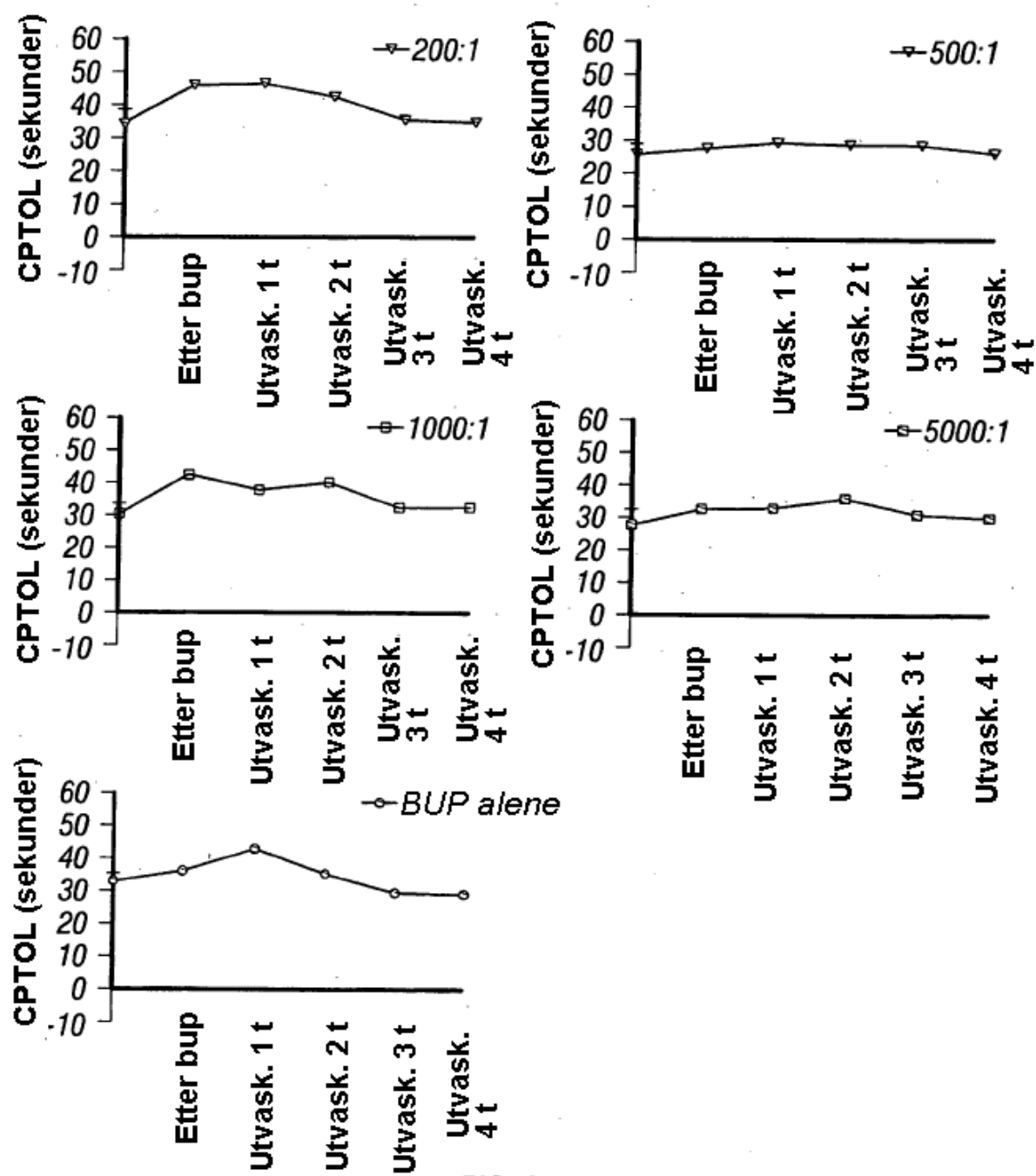
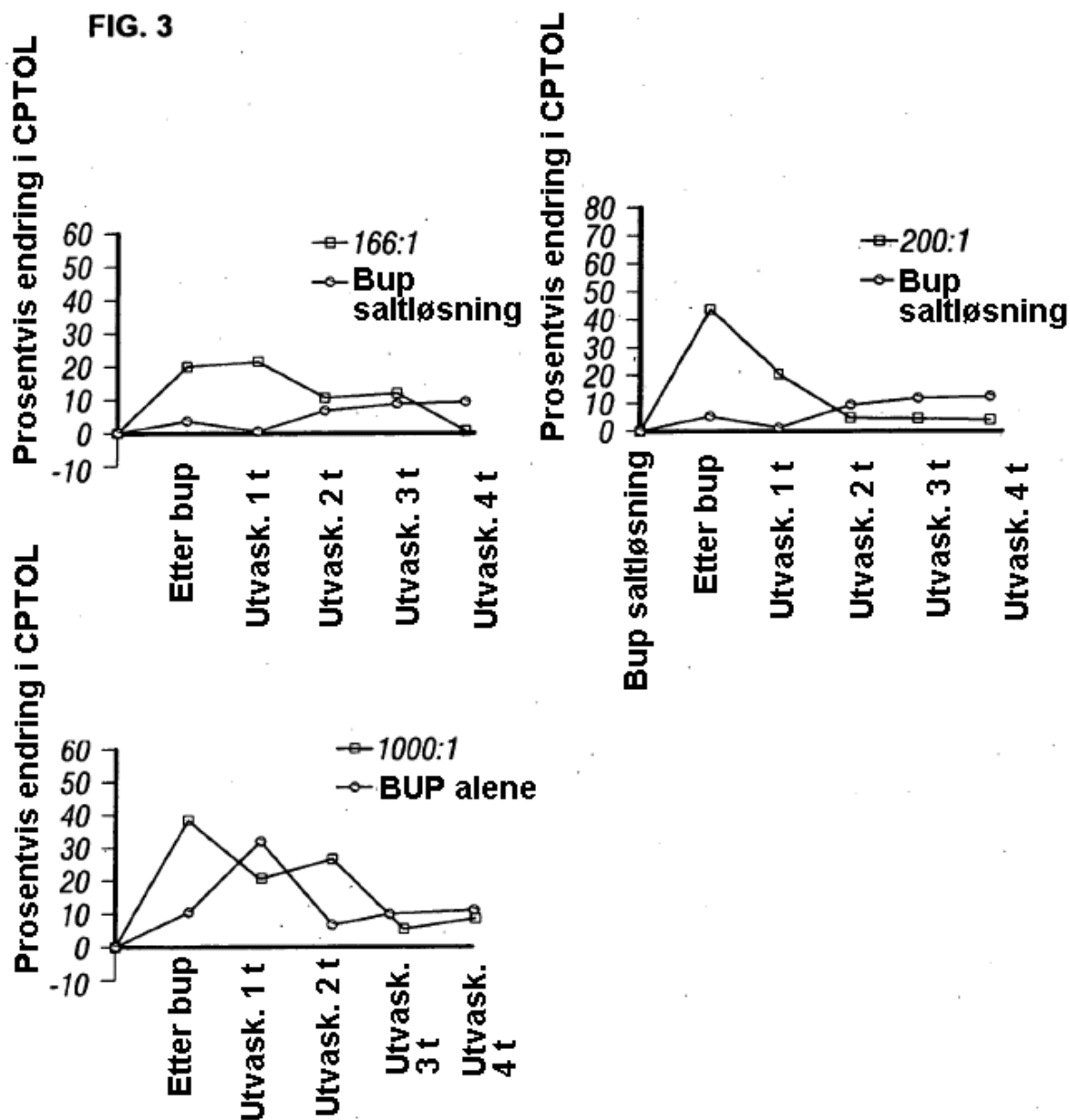


FIG. 2

**FIG. 4**