



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2488170 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.05.26
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.01.22
(86)	Europeisk søknadsnr	10765762.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.10.15
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.08.22
(30)	Prioritet	2009.10.16, EP, 09384004
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Laboratorios del. Dr. Esteve, S.A., Avda Mare de Deu de Montserrat 221, 08041 Barcelona, ES-Spania
(72)	Oppfinner	PORTILLO SALIDO, Enrique, C/ Santa Ana 27, 4° 1a, 08002 Barcelona, ES-Spania VIDELA CES, Sebastià, C/Turó 11, 08017 Barcelona, ES-Spania
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	SAMMENSETNINGER OMFATTENDE TRAMADOL OG CELECOXIB I BEHANDLINGEN AV SMERTE
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-00/51685 US-A1- 2005 090 517 US-A1- 2008 031 950 CHANDRAN P ET AL: "Pharmacological modulation of movement-evoked pain in a rat model of osteoarthritis", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER BV, NL, vol. 613, no. 1-3, 24 June 2009 (2009-06-24), pages 39-45, XP026140494, ISSN: 0014-2999 [retrieved on 2009-04-16] HERSH ET AL: "Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents", CLINICAL THERAPEUTICS, EXCERPTA MEDICA, PRINCETON, NJ, US, vol. 29, no. 11, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 2477-2497, XP022402527, ISSN: 0149-2918 GRAHAM R EVANS ET AL: "Development of Highly Efficient Resolutions of Racemic Tramadol Using Mandelic Acid", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, CAMBRIDGE, GB, vol. 6, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 729-737, XP002427088,

SAMMENSETNINGER OMFATTENDE TRAMADOL OG CELECOXIB I BEHANDLINGEN AV SMERTE

5 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører farmasøytiske sammensetninger omfattende tramadol og celecoxib og deres anvendelser som medikamenter eller analgetika, nærmere bestemt for behandling av kraftig til moderat smerte.

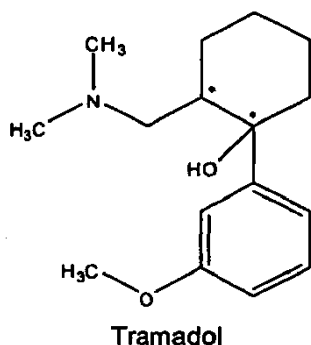
10 Smerte er en kompleks respons som funksjonelt har vært kategorisert i sensoriske, autonome, motoriske og affektive komponenter. Det sensoriske aspektet inkluderer informasjon om stimuluslokasjon og intensitet, mens den adaptive komponenten kan anses som å være aktiveringen av endogen smertemodulering og motorisk planlegging for fluktresponser. Den affektive komponenten synes å inkludere evaluering av smerteubehag og stimulustrussel samt negative følelser utløst av minne og kontekst for den smertefulle
15 stimulusen.

Generelt kan smertetilstander deles inn i kroniske og akutte. Kronisk smerte inkluderer nevropatisk smerte og kronisk inflammatorisk smerte, for eksempel artritt, eller smerte av ukjent opprinnelse, som fibromyalgi. Akutt smerte følger
20 vanligvis ikke-nevral vevsskade, for eksempel vevsskade fra kirurgi eller inflammasjon, eller migrene. Smerte kan også deles inn i ulike intensitetsgrader, fra kraftig til moderat og lett smerte.

Det er mange legemidler som er kjent for å være nyttige i behandlingen eller
25 håndteringen av smerte. Opioider er ofte brukt som analgetika ved smerte. Derivater av morfin er indikert for behandling av moderat til akutt smerte hos mennesker. Den analgetiske effekten oppnås gjennom deres virkning på morfinreseptorer, foretrukket μ -reseptorene. Blant disse derivatene av morfin kan nevnes morfin, kodein, petidin, dekstropropoksyfenmetadon, lenefopan.

30 Ett av morfinderivatene som har vist svært gode resultater ved oral administrering, og som er ekstensivt markedsført, er tramadol, også tilgjengelig som et fysiologisk akseptabelt salt, spesielt som et klorhydrat. Tramadol er et sentralt virkende analgetisk legemiddel som utøver sine effekter ved å aktivere
35 opioidreseptorer og forsterke nevronenes monoaminsynaptiske konsentrasjon.

Tramadol, hvis kjemiske navn er 2-(dimetylaminometyl)-1-(3-metoksyfenyl)sykloheksanol, har følgende formel:



5 Denne strukturen viser to ulike kirale sentere, og således kan molekylet eksistere i ulike diastereoisomerer blant hvilke tramadole er *cis*-diastereoisomerene. Enantiomerene (1*R*,2*R*), eller (1*S*,2*S*), er også kjent som (+)-tramadol og (-)-tramadol der begge bidrar på ulike måter til den totale aktiviteten til rasemisk tramadol.

10

"(rac)" er ifølge denne oppfinnelsen definert som forkortelse for "racemat" og således betyr "(rac)-tramadol" eller "(rac)tramadol" rasemisk tramadol (*cis*-diastereoisomerene) som beskrevet i avsnittet ovenfor.

15

Følgelig er "(rac)-tramadol·HCl" eller "(rac)tramadol·HCl" definert som hydrokloridsaltet av rasemisk tramadol (*cis*-diastereoisomerene) som beskrevet ovenfor.

20

Fra teknikken synes det at denne forbindelsen verken er fullt opioid-lignende eller ikke-opioid-lignende. Noen studier har vist at tramadol er en opioid agonist, mens klinisk erfaring indikerer at det mangler mange av de typiske bivirkningene til opioide agonister, for eksempel respiratorisk depresjon, forstoppelse eller toleranse.

25

På grunn av deres ulemper kan ikke alltid opioider som anvendes som analgetika for å behandle smerte, gis gjentatte ganger eller i høyere doser. Effektene til opioider er for eksempel gjennomgått av J. Jaffe i "Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8. utgave; Gilman et al.; Pergamon Press, New York, 1990, kapittel 22, side 522-573.

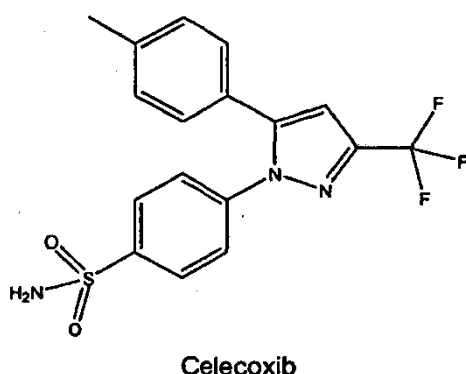
30

Som følge er det foreslått å kombinere opioider med andre legemidler som ikke er opioide analgetiske midler, for å senke mengden opioider som trengs for å frembringe en tilsvarende grad av analgesi. Blant disse kombinasjonene har assosiasjonen av tramadol med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er) blitt rapportert å være av særlig interesse (EP-0 546 676).

US 5,516,803 beskriver kombinasjon av tramadol med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er), spesifikt ibuprofen, og beskriver kombinasjonen av tramadol-HCl med ikke-steroide antiinflammatorier, slik som for eksempel ibuprofen, i et sammensetningsforhold på 1:1 til 1:200 som frembringer en synergistisk forsterket analgetisk virkning og reduserer de uønskede medfølgende symptomene

Patentet US 6,558,701 beskriver kombinasjon av tramadol med diklofenak og "for behandling av moderat til kraftig smerte anbefaler Verdens helseorganisasjon (WHO) å kombinere opioide analgetika med ikke-steroide analgetika for å frembringe en mer effektiv smertelindring og muligens redusere mengdene analgetika som er nødvendig å administrere".

Én interessant NSAID som kan kombineres med tramadol, er det markedsførte legemiddelet celecoxib, hvis kjemiske navn er 4-[5-(4-metylphenyl)-3-(trifluormetyl)-pyrazol-1-yl]-benzensulfonamid. Celecoxib er et antiinflammatorisk og smertestillende legemiddel, og det er en av de mest anvendte behandlingene for kroniske inflammatoriske muskel- og skjelettlidelser. Det har en empirisk formel $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$.



Celecoxib er en oral, svært selektiv syklooksigenase-2 (COX-2)-inhibitor, og det er indikert for behandling av symptomatisk lindring i behandlingen av

osteoartritt, revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt (Goldenberg MM. Celecoxib, en selektiv syklooksygenase-2-inhibitor for behandling av revmatoid artritt og osteoartritt. Clin. Ther. 1999, 21, 1497-513). Denne høye selektiviteten tillater celecoxib og andre COX-2-inhibitorer å redusere inflammasjon (og smerte) og samtidig minimere gastrointestinale negative legemiddelreaksjoner (f.eks. magesår) som er vanlige med ikke-selektive NSAID-er.

Syklooksygenase er ansvarlig for generering av prostaglandiner. To isoformer, COX-1 og COX-2, er identifisert. COX-2 er isoformen til enzymet som er vist å induseres av proinflammatoriske stimuli, og er postulert å være hovedansvarlig for syntesen av prostanoide mediatorer av smerte, inflammasjon og feber. COX-2 er også involvert i ovulasjon, implantering og lukking av ductus arteriosus, regulering av nyrefunksjon og sentralnervesystemfunksjoner (feberinduksjon, smertepersepsjon og kognitiv funksjon). Det kan også spille en rolle i sårheling. COX-2 er identifisert i vev rundt magesår hos mennesker, men dets relevans for sårheling er ikke fastslått.

WO00/51685 beskriver farmasøytisk sammensetning omfattende på den ene siden et tramadolmateriale valgt fra:

(+)- og (-)-tramadol, rasemisk tramadol, N-oksiden av tramadol og O-desmetyl-tramadol (begge som isolerte stereoisomerer eller blandinger derav inkludert deres racemater) enten som fri base eller som et salt, solvat eller polymorf;

og på den andre siden en selektiv COX-2-inhibitor med celecoxib oppført blant COX-2-inhibitorlegemidlene. Søknadens fokus er på den eksemplifiserte kombinasjonen av tramadol og JT-522.

Søkeren har nå funnet at tramadol, spesielt (rac)-tramadol-hydrokloridsaltet, med den opioide virkningen, og celecoxib (spesielt i sin nøytrale form) kan kombineres i én farmasøytisk sammensetning og oppnå en tilleggseffekt, spesielt i behandlingen av kraftig til moderat smerte, spesielt ved smerte med et inflammatorisk element.

Således er den foreliggende oppfinnelsens formål en farmasøytisk sammensetning omfattende en kombinasjon av (rac)tramadol-HCl og celecoxib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav.

Generelt har hvert separate aktive prinsipp i den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen, tramadole og celecoxib, sine egne ulemper når de anvendes alene.

5 Således viser tramadol-hydroklorid, som ofte anvendes oralt, en svært bitter smak, som ofte gjør legemiddelet vanskelig å svelge og reduserer pasientens etterlevelse av behandlingen. I tillegg, som angitt tidligere, begrenser ulempene forbundet med opioider – deres bivirkninger – deres anvendelse, slik at de må gis i lavere doser og ofte sjeldnere enn deres anvendelse som analgetika for å

10 behandle smerte normalt krever. På den andre siden er celecoxib velkjent for å være bare litt løselig i vann, og dette begrenser dets anvendelse i farmasøytiske formuleringer ytterligere.

15 Den foreliggende oppfinnelsens formål er å tilveiebringe en farmasøytisk sammensetning omfattende et opioid som tramadol og en NSAID som celecoxib, som har et effektnivå lignende det som kan oppnås av hver aktive substans anvendt alene, men:

- med en bedre sikkerhetsprofil ved høyere doser og/eller
- ved å vise en synergistisk effekt - å tillate en dosereduksjon mens den fortsatt

20 leverer den ønskede virkningen ved å anvende mindre av hver ingrediens og, derfor, redusere bivirkningene assosiert med hvert aktive prinsipp; og/eller

- tilveiebringe en ny, mer effektiv fremgangsmåte for å behandle akutt eller kraftig til moderat smerte, spesielt ved smerte med en inflammatorisk komponent.

25 Andre ønskelige forbedringer/fordeler ved den nye farmasøytiske sammensetningen inkluderer å være virksom ved sykdommer eller symptomer som er eller er relatert til smerte og dens undertyper, spesielt de der gjeldende behandling ikke er tilstrekkelig, som isjias eller frozen shoulder eller smerte

30 relatert til sentral sensibilisering (sentralt smertesyndrom).

Mest ønskelig skal den farmasøytiske sammensetningen kombinere mer enn én, mest foretrukket alle disse fordelene.

Denne farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen viser forbedrede egenskaper hvis den sammenlignes med et hvilket som helst av de aktive prinsippene alene.

- 5 I én foretrukket utførelsesform av den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen er celecoxibet i sin nøytrale form.

10 Siden celecoxib er svakt sur med en pKa på 11,1, defineres dens "nøytrale form" ifølge oppfinnelsen derfor som formen der celecoxib er fri (ikke i form av et salt), men avhenger av pH-en – nøytral eller belastet.

15 I én ytterligere utførelsesform av den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen er forholdet mellom (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib et vektforhold på fra ca. 1:1 til ca. 1:300 eller fra ca. 1:1 til ca. 300:1.

I én ytterligere utførelsesform av den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen er forholdet mellom (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib et molforhold på fra ca. 1:1 til ca. 1:300 eller fra ca. 1:1 til ca. 300:1.

20 I én ytterligere utførelsesform av den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen er molekylforholdet mellom (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib et vektforhold på fra ca. 1:1 til ca. 1:30 eller fra ca. 1:1 til ca. 30:1.

25 I én ytterligere utførelsesform av den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen er molekylforholdet mellom (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib et molforhold på fra ca. 1:1 til ca. 1:30 eller fra ca. 1:1 til ca. 30:1.

30 I én ytterligere utførelsesform av den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen er molekylforholdet mellom (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib et molforhold på fra ca. 1:1 til ca. 1:5 eller fra ca. 1:1 til ca. 5:1.

35 En annen fordel er at assosiasjonen av de to aktive prinsippene inn i en unik specie synes å gi en bedre farmakokinetisk/farmakodynamisk (PKPD) inkludert også en bedre penetrering av blod-hjerne-barrieren, noe som hjelper i behandlingen av smerte.

Begge deler av den farmasøytiske sammensetningen er velkjente legemidler som er anvendt i lang tid verden over. På grunn av den terapeutiske interessen for tramadol i behandlingen av smertesyntomer og de velkjente egenskapene til celecoxib på dette området av medisinsk indikasjon er et ytterligere formål med den foreliggende oppfinnelsen et medikament som inneholder en farmasøytisk sammensetning omfattende (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib.

Således vedrører oppfinnelsen også et medikament som inneholder en farmasøytisk sammensetning omfattende (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor og eventuelt én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter.

Medikamentet eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan være i en hvilken som helst form som er egnet for anvendelse på mennesker og/eller dyr, foretrukket mennesker inkludert spedbarn, barn og voksne og kan fremstilles ved hjelp av standard fremgangsmåter kjent av fagmannen. Medikamentet kan fremstilles ved hjelp av standard fremgangsmåter kjent av fagmannen, f.eks. fra innholdsfortegnelsen i "Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms", andre utgave, Aulton, M.E. (ED. Churchill Livingstone, Edinburgh (2002); "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", andre utgave, Swarbrick, J. og Boylan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. New York (2002); "Modern Pharmaceutics", fjerde utgave, Banker G.S. og Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. New York 2002 og "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L., Lieberman H. og Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Philadelphia (1986). De respektive beskrivelsene inkorporeres herved ved referanse og danner en del av beskrivelsen. Medikamentets sammensetning kan variere avhengig av administreringsveien.

Medikamentet eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan for eksempel administreres parenteralt i kombinasjon med konvensjonelle injiserbare væskebærere, slik som vann eller egnede alkoholer. Konvensjonelle farmasøytiske eksipienter for injisering, slik som stabiliseringsmidler, løsningshjelpemidler og buffere, kan være inkludert i slike injiserbare sammensetninger. Disse medikamentene eller farmasøytiske sammensetningene kan for eksempel injiseres intramuskulært, intraperitonealt eller intravenøst.

Medikamenter eller farmasøytiske sammensetninger ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan også være formulert i oralt administrerbare sammensetninger som inneholder én eller flere fysiologisk kompatible bærere eller eksipienter, i fast eller flytende form. Disse sammensetningene kan inneholde konvensjonelle ingredienser slik som bindemidler, fyllstoffer, smøremidler og akseptable fuktemidler. Sammensetningene kan ta en hvilken som helst praktisk form, slik som tabletter, pelleter, granuler, kapsler, sugetabletter, vandige eller oljeholdige løsninger, suspensjoner, emulsjoner eller tørre pulverformer egnet for rekonstitusjon med vann eller annet egnet væskemedium før anvendelse, for umiddelbar eller kontrollert frisetting. Multipartikulatformene, slik som pelleter eller granuler, kan f.eks. fylles i en kapsel, presses til tabletter eller suspenderes i en egnet væske.

Egnede formuleringer for kontrollert frisetting, materialer og fremgangsmåter for deres fremstilling er kjent fra kjent teknikk, f.eks. fra innholdsfortegnelsen i "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, M.J. Hadgraft, J. og Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York, (2000); "Controlled Drug Delivery", Vol, I, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRD Press Inc., Boca Raton (1983) og de Takada, K. og Yoshikawa, H., "Oral Drug Delivery", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine and colon", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 698-728.

Medikamenter eller farmasøytiske sammensetninger ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan også omfatte et enterisk overtrekk, slik at deres oppløsning avhenger av pH-verdi. På grunn av overtrekket kan medikamentet passere gjennom magen uoppløst og den respektive farmasøytiske sammensetningen og dens komponenter frigis i tarmkanalen. Foretrukket er det enteriske overtrekket løselig ved en pH-verdi på 5 til 7,5. Egnede materialer og fremgangsmåter for fremstillingen er kjent fra kjent teknikk.

Medikamentene eller de farmasøytiske sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan typisk inneholde 1–60 vekt-% av kombinasjonen

av (*rac*)-tramadol-HCl og celecoxib som definert heri og 40–99 vekt-% av ett eller flere tilleggsstoffer (additiver/eksipienter).

5 Sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan også administreres topisk eller via en stikkpille.

Den daglige dosen for mennesker og dyr kan variere avhengig av faktorer som har sitt grunnlag i de respektive speciene eller andre faktorer, slik som alder, kjønn, vekt eller sykdomsgrad og så videre. Den daglige dosen for mennesker er foretrukket i området 10 til 2000 milligram aktivt stoff som skal administreres i løpet av én eller flere inntak per dag.

15 Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen vedrører en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen omfattende kombinasjonen av (*rac*)-tramadol-HCl og celecoxib ifølge oppfinnelsen for anvendelse som et analgetika for behandling av smerte, foretrukket akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, hyperalgesi, allodyni eller cancersmerte, inkludert diabetisk nevropati og osteoartritt; samt kraftig til moderat smerte; inkludert også revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, isjias og frozen shoulder. Anvendelsen av den farmasøytiske sammensetningen kan spesielt trekkes til behandlingen av kraftig til moderat smerte med en inflammatorisk komponent som f.eks. revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, isjias og frozen shoulder.

25 Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen vedrører en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen omfattende kombinasjonen av (*rac*)-tramadol-HCl og celecoxib ifølge oppfinnelsen for anvendelse som et analgetika eller for behandling av smerte, foretrukket akutt smerte, kronisk smerte (akutt og kronisk smerte), nevropatisk smerte, nociseptiv smerte (visceral og/eller somatisk smerte), mild og kraftig til moderat smerte, hyperalgesi, smerte relatert til sentral sensibilisering, allodyni eller cancersmerte, inkludert diabetisk nevropati eller diabetisk perifer nevropati og osteoartritt, fibromyalgi; revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, frozen shoulder eller isjias. Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen vedrører en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen omfattende kombinasjonen av (*rac*)-tramadol-HCl og celecoxib ifølge oppfinnelsen for behandling av smerte, foretrukket akutt smerte, eller foretrukket akutt smerte, kronisk smerte (akutt og kronisk smerte), nevropatisk smerte, nociseptiv smerte (visceral og/eller somatisk smerte), mild

og kraftig til moderat smerte, hyperalgesi, smerte relatert til sentral sensibilisering, allodyn timer cancersmerte, inkludert diabetisk nevropati eller diabetisk perifer al nevropati og osteoartritt, fibromyalgi; revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, frozen shoulder eller isjias. Oppfinnelsen vedrører således også anvendelsen av et kokrystall ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor i fremstillingen av et medikament for behandling av smerte, foretrukket akutt smerte, kronisk smerte (akutt og kronisk smerte), nevropatisk smerte, nociseptiv smerte (visceral og/eller somatisk smerte), mild og kraftig til moderat smerte, hyperalgesi, smerte relatert til sentral sensibilisering, allodyn timer cancersmerte, inkludert diabetisk nevropati eller diabetisk perifer al nevropati og osteoartritt, fibromyalgi; revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, frozen shoulder eller isjias.

Et relatert ytterligere aspekt ved oppfinnelsen er rettet mot anvendelsen av en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor i fremstillingen av et medikament for behandling av smerte, foretrukket akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, hyperalgesi, allodyn timer cancersmerte, inkludert diabetisk nevropati, fibromyalgi eller osteoartritt; samt kraftig til moderat smerte; inkludert også revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, isjias og frozen shoulder. Foretrukket er det tilveiebrakt for denne anvendelsen i form av et medikament eller en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor. Dette medikamentet kan spesielt trekkes til behandlingen av kraftig til moderat smerte med en inflammatorisk komponent som f.eks. revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, isjias og frozen shoulder. Et annet relatert ytterligere aspekt ved oppfinnelsen er rettet mot anvendelsen av en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor i fremstillingen av et medikament for behandling av smerte, foretrukket akutt smerte, kronisk smerte (akutt og kronisk smerte), nevropatisk smerte, nociseptiv smerte (visceral og/eller somatisk smerte), mild og kraftig til moderat smerte, hyperalgesi, smerte relatert til sentral sensibilisering, allodyn timer cancersmerte, inkludert diabetisk nevropati eller diabetisk perifer al nevropati og osteoartritt, fibromyalgi; revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, frozen shoulder eller isjias.

Et annet formål ved den foreliggende oppfinnelsen er en fremgangsmåte for behandling av smerte, foretrukket akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, hyperalgesi, allodyn timer cancersmerte, inkludert diabetisk nevropati,

fibromyalgi eller osteoartritt; samt kraftig til moderat smerte; inkludert også revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, isjias og frozen shoulder, ved å tilveiebringe til en pasient med behov derav en tilstrekkelig mengde av den farmasøytiske sammensetningen omfattende kombinasjonen av (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor. Denne fremgangsmåten for behandling kan spesielt være relevant for behandlingen av kraftig til moderat smerte med en inflammatorisk komponent som f.eks. revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, isjias og frozen shoulder. Et annet relatert formål ved oppfinnelsen er rettet mot en fremgangsmåte for behandling av smerte, foretrukket akutt smerte, kronisk smerte (akutt og kronisk smerte), nevropatisk smerte, nociseptiv smerte (visceral og/eller somatisk smerte), mild og kraftig til moderat smerte, hyperalgesi, smerte relatert til sentral sensibilisering, allodyn timer eller cancersmerte, inkludert diabetisk nevropati eller diabetisk periferale nevropati og osteoartritt, fibromyalgi; revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, frozen shoulder eller isjias ved å tilveiebringe til en pasient med behov derav en tilstrekkelig mengde av den farmasøytiske sammensetningen omfattende kombinasjonen av (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor.

"Smerte" er definert av International Association for the Study of Pain (IASP) som "en ubehagelig sensorisk eller følelsesmessig opplevelse assosiert med faktisk eller potensiell vevsskade, eller beskrevet i former for slik skade (IASP, Classification of chronic pain, 2. utgave, IASP Press (2002), 210). Selv om smerte alltid er subjektiv, kan dens årsaker eller syndromer klassifiseres. Én klassifikasjon for å betegne undertyper av smerte vil være å dele det generelle smertesyndromet inn i undertypene akutt og kronisk smerte, eller – i henhold til smerteintensiteten – i mild, moderat og kraftig smerte. I andre definisjoner deles det generelle smertesyndromet også inn i "nociseptiv" (forårsaket av aktivering av nociseptorer), "nevropatisk" (forårsaket av skade på eller funksjonssvikt i nervesystemet) og smerte relatert til sentral sensibilisering (sentralt smertesyndrom).

"Isjias" eller "sciatic neuritis" er definert heri som et sett med symptomer inkludert smerte som kommer fra irritasjon av isjiasnerven eller dens røtter,

"Frozen shoulder" eller "adhesiv kapsulitt" er definert heri som et symptom hvori bindevevet som omgir skulderleddet eller selve skulderkapselen, forårsaker kronisk smerte, blir betent og stivt.

5 "Ankyloserende spondylitt" eller "Morbus Bekhterev" er en kronisk, inflammatorisk artritt og autoimmun sykdom. Den rammer hovedsakelig ledd i ryggraden og sacroilium i bekkenet, og forårsaker til slutt sammenvoksing av ryggstølen.

10 "Smerte relatert til sentral sensibilisering" / "sentralt smertesyndrom" er definert i denne søknaden som en nevrologisk tilstand forårsaket av skade på eller funksjonssvikt i sentralnervesystemet (CNS), som inkluderer hjernen, hjernestammen og ryggmargen. Dette syndromet kan blant annet forårsakes av slag, multippel sklerose, tumorer, epilepsi, hjerne- eller ryggmargstraume eller
15 Parkinsons sykdom.

"Nociseptiv smerte" er definert som en type smerte som forårsakes av aktivering av nociseptorer. Den kan deles inn i somatisk og visceral smerte. "Visceral smerte" er smerte som generelt har sin opprinnelse i organene, mens "(dyp)
20 somatisk smerte" har sin opprinnelse i ligamenter, sener, ben, blodårer, fascier og muskler.

Kort beskrivelse av figurene:

25 **Figur 1:**

A: Dose-responskurver av anti-hyperalgesiske effekter av tramadol, celecoxib og ulike kombinasjoner av rasemisk tramadol-hydroklorid med celecoxib i ulike forhold (1:1, 1:3 og 3:1) i rottepote-innsnittmodellen for postoperativ smerte.

B: Isobologramanalyse som viser signifikant ($p < 0,01$) synergistisk interaksjon på termal hyperalgesi. Alle data er presentert som gjennomsnitt $\pm$ SEM ($n=10-13$ per dosegruppe).
30

Den foreliggende oppfinnelsen er illustrert nedenfor med hjelp av de følgende eksemplene. Disse illustrasjonene er gitt utelukkende som eksempel og
35 begrenser ikke oppfinnelsen.

EKSEMPEL**Eksempel 1**

5

Fremstilling av sammensetningsdoser av tramadol-hydroklorid og celecoxib

10

Kombinasjoner av rasemisk tramadol-hydroklorid og celecoxib ble fremstilt ved ulike molforhold av (*rac*)-tramadol-HCl:celecoxib (1:1, 1:3 og 3:1). Alle legemidler og kombinasjoner ble oppløst i 0,5 % hydroksypropyl-metylcellulose i destillert vann og administrert i et volum på 10 ml/kg per rotte gjennom den intraperitoneale (i.p.) veien. I tabell 1 er det oppført ulike forhold fremstilt ved de ulike konsentrasjonene,

15

Tabell 1. Korresponderende doser av hvert legemiddel eller kombinasjoner administrert intraperitonealt.

	Doser (mg/kg)				
Tramadol	2,5	10	40		
Celecoxib	0,625	2,5	10	40	
Forhold 1:1	0,3130	0,625	2,5	10	40
Forhold 1:3	2,5	10	40		
Forhold 3:1	0,625	2,5	10	40	

Effekter på termal hyperalgesi i en postoperativ smertemodell hos rotte

20

Målet med denne studien var å evaluere den analgetiske effekten og potensen til sammensetninger omfattende en kombinasjon av tramadol/celecoxib, spesielt en kombinasjon av rasemisk tramadol-hydroklorid med celecoxib i ulike molforhold (1:1, 1:3 og 3:1) i en rottemodell for postoperativ smerte etter poteinnsnitt. For å vurdere påliteligheten av effekten og potensen til de testede forbindelsene ble det utført termal hypersensitivitet (hyperalgesi) ved å anvende plantartest-assayet (Hargreaves et al., Pain 1988, 32, 77).

25

Eksperimentell utforming:**Dyr**

5

Wistar-hannrotter (120–160 g, Harlan, Italia) ble plassert i et klimakontrollert rom i minst 5 dager før testing. Mat og vann var tilgjengelig *ad libitum* frem til testtidspunkt.

10

Dyredosering

Alle rottene ble dosert intraperitonealt med sammensetninger omfattende en kombinasjon av rasemisk tramadol-hydroklorid og celecoxib i ulike forhold, oppløst i en suspensjon av 0,5 % hydroksypropyl-metylcellulose i destillert vann. Doseringsvolumet var 10 ml/kg. Dyrenes anti-hyperalgesiske respons ble deretter evaluert 60 min. etter administrering av sammensetninger.

15

Kirurgi

20

Rotter ble bedøvet med 3 % isofluoran, og et 1 cm langsgående innsnitt ble gjort gjennom hud og fascia på potens plantaroverflate, begynnende 0,5 cm fra hælens proksimale kant og mot tærne. Både overfladiske (hud) og dype (muskel) vev og nerver ble skadet. Til slutt ble huden på poten sydd med et sutursting med flettet silke (3,0).

25

Vurdering av analgetisk aktivitet ved postoperativ smerte hos rotter

Legemidlene ble testet 4 timer etter operasjonen (plantarinnsnitt); 60 minutter etter administrering av produktet,

30

Vurdering av termal hypersensitivitet (hyperalgesi) ved postoperativ smerte hos rotter

Termal hypersensitivitet eller hyperalgesi ble vurdert ved å måle en respons på
 en termal stimulus ved å anvende en Hargreaves-anordning (Ugo Basile
 plantartest) som selektivt øker temperaturen på en enkelt pote (Dirig, et al., J
 5 Neurosci Methods, 1997, 76, 183). Dyr ble plassert i anordningens
 metakrylatbur, som har et krystallgulv. Akklimeringsperioden i burene var ca.
 10 minutter. Den termale stimulusen kom fra en lampe som beveget seg under
 krystallgulvet, og som ble anvendt på begge potene, med et minste intervall på
 1 minutt mellom begge stimuleringene for å unngå lært atferd. Rotten kan fritt
 10 trekke poten tilbake når den føler ubehag (smerte) frembragt av varmen fra
 lampen; da slås den av, og latenstiden til tilbaketrekkingresponsen registreres i
 sekunder. For å unngå å skade dyrets pote ble lampen automatisk slått av etter
 32 sekunder. Hyperalgesi er definert som en økt respons på en smertefull
 stimulus, og den analgetiske effekten av testforbindelsen ses som en (delvis)
 15 gjenoppretting av latensen i retning normal (Dirig, et al., J. Pharmacol Expt
 Therap. 1998, 285, 1031).

Analyse av synergistisk effekt

20 Den synergistiske interaksjonen mellom tramadol og celecoxib ble bestemt ved
 isobologramanalyse som beskrevet av R. J. Tallarida, et al., Life Sci., 1989, 45,
 947. Denne fremgangsmåten involverer bestemmelsen av den totale mengden i
 blandingen som kreves for å frembringe en spesifisert synergistisk anti-
 hyperalgesisk effekt ved 50 % dosenivå (det vil si ED_{50} eller Z_t), og den
 25 korresponderende totale mengden som ville vært forventet under enkel
 additivitet (ED_{50} add eller Z_{add}). Der det fastslås at $Z_t < Z_{add}$ for et spesifikt
 fast forhold, har den sammensetningen en synergistisk anti-hyperalgesisk effekt.
 Både ED_{50} t- og ED_{50} add-verdier er tilfeldige variabler. ED_{50} t bestemmes fra
 dose-responskurven for et spesifikt fast forhold mellom komponentene; ED_{50} add
 30 beregnes fra ED_{50} -verdiene for de individuelle legemidlene. Z_t sammenlignes så
 med Z_{add} via en Students t-test.

Resultater:

I denne studien ble dose-responskurver for sammensetninger omfattende en kombinasjon av rasemisk tramadol-hydroklorid og celecoxib i ulike forhold (1:1, 1:3 og 3:1) oppnådd (se figur 1A). Alle legemidler induserte full effekt da termal hypersensitivitet ble evaluert.

5

Alle kombinasjonsforhold mellom rasemisk tramadol-hydroklorid og celecoxib resulterte i å virke synergistisk og inhibere termal hyperalgesi hos rotter med postoperativ smerte. Forholdene 1:1 og 3:1 forbedret de antihyperalgesiske effektene signifikant rundt 4 ganger. Forholdet 1:3 forbedret de antihyperalgesiske effektene rundt 1 gang (se tabell 2 og figur 1 B).

10

Tabell 2. Statistisk komparativ analyse av Zt (eksperimentell) versus Zadd (additiv) ved å anvende en students t-test.

Kombinasjonsforhold	Zt	Zadd	Forhold
1:1	2,26±0,48**	9,41±1,49	4,16
3:1	1,81±0,41**	7,97±1,2	4,40
1:3	11,07±1,25	13,59±1,67	1,23

15

Konklusjon

Sammensetninger omfattende en kombinasjon av rasemisk tramadol-hydroklorid og celecoxib viser synergistisk interaksjon for å inhibere termal hyperalgesi i modellen med postoperativ rottepoteinnsnitt-smerte.

20

Patentkrav

- 5 **1.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en kombinasjon av (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav, hvori molekylforholdet mellom (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib er et molforhold på fra 1:1 til 1:5 eller fra 1:1 til 5:1.
- 2.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 hvori celecoxibet er i nøytral form.
- 10 **3.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 hvori molekylforholdet mellom (*rac*)-tramadol·HCl og celecoxib er et molforhold på 1:1.
- 15 **4.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 3 for anvendelse som et analgetika eller for anvendelse i behandling av smerte, foretrukket akutt smerte, kronisk smerte, nevropatisk smerte, nociseptiv smerte, mild og kraftig til moderat smerte, hyperalgesi, smerte relatert til sentral sensibilisering, allodynii eller cancersmerte, inkludert diabetisk nevropati eller diabetisk periferale nevropati og osteoartritt, fibromyalgi; revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, frozen shoulder eller isjias.

Figure 1

