



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **302736**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ A 61 K 31/135, 31/19

Patentstyret

(21) Søknadsnr	924169	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	29.10.92	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	29.10.92	(30) Prioritet	30.10.91, US, 785137
(41) Alm. tilgj.	03.05.93		
(45) Meddelt dato	20.04.98		
(73) Patenthaver	McNeilab Inc, Welsh and McKean Roads, Spring House, PA 19477-0776, US		
(72) Oppfinner	Robert B. Raffa, Norristown, PA, US		
(74) Fullmektig	Lars Brevig, Bryns Patentkontor AS, 0106 Oslo		

(54) **Benevnelse** **Farmasøytisk preparat omfattende tramadol og ibuprofen**

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Preparat omfattende et tramadolmateriale og et ikke-steroid, antiinflammatorisk legemiddel, og dets anvendelse. Preparatene er farmakologisk nyttige ved behandling av smerte og tilstander med hoste. Preparatene er gjenstand for færre opioid-bivirkninger slik som misbrukstilbøyelighet, tilvenning, konstipasjon og åndedrettsundertrykkelse. Videre, når komponentene i preparatene foreligger innenfor visse forhold så er de farmakologiske effektene til preparatene superadditive (synergistiske).

Foreliggende oppfinnelse vedrører et farmasøytisk preparat omfattende tramadol og et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel, nemlig ibuprofen.

5 US patent 3.652.589 beskriver en klasse av analgetiske cykloalkanolsubstituerte fenolestere som har en basisk amingruppe i cykloalkylringen. Forbindelsen (1R, 2R eller 1S, 2S)-2-[(dimetylamino)-metyl]-1-(3-metoksyfenyl)cycloheksanol, vanlig kjent som tramadol, er spesielt beskrevet deri. En
10 rekke artikler angående farakologien, toksikologien og kliniske studier angående tramadol finnes i *Arzneim. Forsch. (Drug res.)* 28(I), 114 (1978). Driessen et al, *Arch Pharmacol.*, 341, R104 (1990) angir at tramadol produserer sin analgetiske effekt gjennom en mekanisme som hverken er helt
15 opioiddignende eller ikke-opioiddignende. Sammendragene fra den sjette verdens kongress om smerte 1 til 6 april (1990) angir at tramadolhydroklorid er et oralt aktivt rent agonistisk opioid-analgetikum. Klinisk erfaring viser imidlertid at tramadol mangler mange av de typiske bivirkningene til opioidagonister, for eksempel åndedrettsundertrykkelse (W. Vogel et al, *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 28(I), 183 (1978)), forstoppelse (I. Arend et al, *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 28(I), 199 (1978)), tilvenning (L. Flohe et al, *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 28(I), 213 (1978)), og
20 misbrukstilbøyelighet (T. Yanagita, *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 28(I), 158 (1978)). Ved inngivelse i en dose på 50 mg ved hurtig i.v. injeksjon kan tramadol gi visse bivirkninger som er unike for tramadol innbefattende hetetokter og svetting. Til tross for disse bivirkningene gjør tramadols
25 kombinasjon av ikke-opioid og opioid aktivitet tramadol til et helt enestående legemiddel. Tramadol blir for tiden markedsført av Grunenthal GmbH som et analgetikum.

35 Opioider har i mange år vært benyttet som analgetika for behandling av sterk smerte. De gir imidlertid uønskede bivirkninger og kan som et resultat ikke alltid bli gitt gjentatte ganger ved høye doser. Bivirkningsproblemene er

godt dokumentert i litteraturen, se for eksempel J. Jaffe i Goodman and Gilmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8. utg.; Gilman et al; Pergamon Press, New York, 1990, kapittel 22, sidene 522-573 hvor det angis at morfin og beslektede forbindelser, for eksempel kodein, hydrokodon og oksykodon, er opioide agonistanalgetika som utviser bivirkninger slik som respirasjonsundertrykkelse, forstoppelse, tilvenning og misbrukstilbøyelighet.

Som alternativer til anvendelse av opioider blir ikke-opioider slik som acetaminofen, aspirin og ibuprofen benyttet som analgetika. Ibuprofen gir i likhet med aspirin ikke tilvenning og andre ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (vanlig referert til som NSAID'er) er bare nyttig for lindring av smerte av moderat intensitet, mens de opioide analgetika er nyttige for lindring av mer intens smerte, se Woodbury, D. og Fingl, E. i "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 5. utg.; Goodman, L. og Gilman A., kapittel 15 (1975).

For å redusere bivirkningsproblemene til opioider, har opioider blitt kombinert med andre legemidler inkludert ikke-opioide analgetiske midler hvilket nedsetter mengden av opioid som skal til for å gi en ekvivalent grad av analgesi. Det har blitt hevdet at noen av disse kombinasjonsproduktene også har den fordel at de gir en synergistisk analgetisk effekt. For eksempel angir A. Takemori, Annals New York Acad. Sci., 281, 262 (1976) at preparater som innbefatter kombinasjoner av opioid-analgetika med legemidler andre enn analgetika, utviser en rekke forskjellige effekter, dvs. subadditive (inhiberende), additive eller superadditive. R. Taber et al, J. Pharm. Expt. Thera., 169(1), 29 (1969) angir at kombinasjonen av morfin og metadon, et annet opioid-analgetikum, utviser en additiv effekt. US patent 4.571.400 angir at kombinasjonen av dihydrokodein, et opioid-analgetikum, og ibuprofen, et ikke-opioid-analgetikum, gir superadditive effekter når komponentene foreligger innefor

visse forhold. Se også US patenter 4.587.252 og 4.569.937 som beskriver andre ibuprofen-opioid-kombinasjoner. A. Pircio et al, Arch. Int. Pharmacodyn., 235, 116 (1978) rapporterer superadditivanalgesi med en 1:125 blanding av butorfanol, et annet opioid-analgetikum, og acetaminofen, et ikke-opioid-analgetikum, mens en 1:10 blanding ikke viste noen statistisk signifikant, superadditiv analgesi.

Kombinasjoner av ikke-opioid-analgetika har blitt tilberedt for å unngå de bivirkninger som er forbundet med opioider og det noteres at kombinasjonene har den nyttevirkning at de krever mindre av hver bestanddel og gir superadditiv effekt. G. Stacher et al Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharmacy, 17, 250 (1979) rapporterer at kombinasjonen av ikke-opioid-analgetika, dvs tolmetin (et NSAID) og acetaminofen tillater en markert reduksjon i mengden av tolmetin som skal til for å gi analgesi. Dessuten beskriver US patent 4.260.629 at et oralt administrert preparat av acetaminofen og zomepirak, et ikke-opioid-analgetikum, i et spesielt vektforholdtområde gir en superadditiv lindring av smerte i pattedyr. Videre angis det i US patent 4.132.788 at 5-aryll-1-(lavere)alkylpyrrol-2-eddiksyrederivater, ikke-opioid-analgetika, ved kombinasjon med acetaminofen eller aspirin utviser superadditiv antiartritisk aktivitet. Det har imidlertid forekommet advarsler mot daglig forbruk av ikke-opioid-analgetiske blandinger og av forbruk av et enkelt ikke-opioid-analgetikum i store mengder over lengre tidsrom (se D. Woodbury og E. Fingl på side 349). I tillegg kan ibuprofen, aspirin og noen andre NSAID'er forårsake bivirkninger i mave/tarmkanalen, spesielt ved gjentatt anvendelse. Se for eksempel M.J.S. Langman Am. J. Med. 84 (Suppl. 2A): 15-19, 1988; P.A. Insel i "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8. utg.; Gilman, A.G. et al, kapittel 26, sidene 664-668, 1990.

Den tidligere teknikk angir imidlertid ikke at tramadol, et "atypisk" opioid-analgetikum, kan eller bør kombineres med et

annet analgetikum for å minske bivirkningene for hver av dem eller for å gi et preparat omfattende et tramadolmateriale og et annet analgetikum som utviser superadditiv analgesi.

5 Det har nå blitt funnet at tramadol kan kombineres med et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID), nemlig ibuprofen for frembringelse av analgesi. Kombinasjonen benytter mindre mengder av både tramadol og NSAID-materiale enn det som ville være nødvendig for å gi det samme omfang av
10 analgesi dersom ett av dem ble benyttet alene. Ved å anvende mindre mengder av begge legemidler reduseres bivirkningene som er forbundet med hvert materiale i antall og grad. Preparatet omfattende tramadol og ibuprofen har overraskende blitt funnet å utvise synergistisk analgetisk effekt ved
15 kombinasjon i visse forhold. Foreliggende preparat kan også anvendes for behandling av tilstander med hoste.

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det således tilveiebragt et farmasøytisk preparat, som er kjennetegnet ved at det
20 innbefatter tramadol og farmasøytisk akseptable salter derav, sammen med ibuprofen som ikke-steroid inflammatorisk legemiddel.

Figur 1 er isobologram som viser den analgetiske effekten til
25 et preparat av tramadolhydroklorid og ibuprofen på den acetylkolininduserte, abdominale konstriksjon hos mus.

Foreliggende oppfinnelse er altså rettet mot et preparat omfattende tramadol og ibuprofen. Tramadol er (1R, 2R eller
30 1S, 2S)-2-[(dimetylamino)metyl]-1-(3-metoksyfenyl)-cykloheksanol og innbefatter også de individuelle stereoisomerene, blandinger av stereoisomerer, inkludert racematene, farmasøytisk akseptable salter slik som hydrokloridsaltet. Tramadol er kommersielt tilgjengelig fra Grunenthal eller kan
35 fremstilles ved fremgangsmåten beskrevet i US patent 3.652.589. Ibuprofen er det generiske navnet for 2-(isobutylfenyl)propionsyre.

NSAID'er er en klasse legemidler hvor ibuprofen inngår og er ikke-opioid-analgetika som er kjennetegnet ved at de er ikke-steroide legemidler som virker som antiinflammatoriske, analgetiske og anti-pyretiske midler. Denne klassen av legemidler er velkjent innen teknikken. Se for eksempel Goodman, L. og Gilman, A. supra, i kapittel 26 (1990). Disse legemidlene deler visse terapeutiske aktiviteter og bivirkninger.

Ibuprofen og tramadol er generelt tilstede i et vektforhold for tramadol til ibuprofen fra 1:1 til 1:200. Visse forhold resulterer i et preparat som utviser synergistiske analgetiske effekter. For eksempel i et preparat omfattende tramadol og ibuprofen er forholdet for tramadol:ibuprofen fortrinnsvis fra 1:1 til 1:200; og mer foretrukket fra 1:2 til 1:200. De mest foretrukne forhold er fra 1:2 til 1:20. Preparater av tramadol og ibuprofen innenfor disse vektforhold har blitt vist å utvise synergistiske analgetiske effekter.

Det farmasøytiske preparatet omfattende tramadol og ibuprofen som de aktive bestanddeler i en intim blanding med en farmasøytisk bærer, kan fremstilles ifølge konvensjonelle farmasøytiske sammenblandingsteknikker. Bæreren kan ha en rekke forskjellige former avhengig av formen på preparatet som er ønsket for administrasjon, for eksempel intravenøs, oral eller parenteral. Preparatet kan også administreres ved hjelp av en aerosol. Ved tilberedning av foreliggende preparat i en oral doseringsform kan et hvilket som helst av de vanlige farmasøytiske mediene benyttes. For eksempel i tilfellet for orale flytende preparater (slik som suspensjoner, eleksirer og oppløsning), kan vann, glykoler, oljer, alkoholer, smaksstoffer, preservativer, fargestoffer og lignende benyttes. I tilfelle for orale faste preparater (slik som for eksempel pulvere, kapsler og tabletter), kan bærere slik som stivelses, sukkere, fortynningsmidler, granuleringsmidler, smøremidler, bindemidler, desintegrer-

ingsmidler og lignende benyttes. På grunn av deres lette administrasjon representerer tabletter og kapsler den mest fordelaktige orale doseringsenhetform, og i dette tilfellet benyttes åpenbart faste farmasøytiske bærere. Tabletter kan om ønsket sukkerbelegges eller enterisk belegges ved hjelp av standardteknikker. For parenterale preparater vil bæreren vanligvis omfatte sterilt vann, skjønt andre bestanddeler, for eksempel for å hjelpe oppløselighet eller for preserverende formål, kan inkluderes. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles og i dette tilfellet kan passende flytende bærere, suspensjonsmidler og lignende anvendes. De farmasøytiske preparatene vil vanligvis være i form av en doseringsenhet, for eksempel tablett, kapsel, pulver, injeksjon, teskjefull og lignende, inneholdene fra 0,1 til 800 mg/kg, og fortrinnsvis fra 0,3 til 200 mg/kg av de aktive bestanddelene.

Følgende eksperimentelle eksempler beskriver oppfinnelsen mer detaljert.

EKSEMPEL 1: Fremstilling av kombinerte doser av tramadol og ibuprofen.

Tilveiebringelsen av forskjellige forhold for en tramadol/-ibuprofen-kombinasjon ble foretatt ved tilberedning av oppløsninger med konsentrasjoner uttrykt i mg legemiddel pr 10 ml destillert vann. For eksempel ble 40 mg tramadol som den frie basen og 40 mg ibuprofen som den frie basen tilsatt til 10 ml vann med to dråper TWEEN 80, et farmakologisk dispergeringsmiddel, fremstilt av Fisher Scientific Company, for oppnåelse av den høyeste konsentrasjonen av tramadol/-ibuprofen 1:1 (40 mg:40 mg) -forholdet. Hver konsentrasjon av forholdet ble tilberedt separat på lignende måte og injisert i et volum av 10 ml/kg pr mus. Likeledes ble de andre forholdene for tramadol/ibuprofen som angitt i tabell 1 tilberedt ved de forskjellige konsentrasjonene.

EKSEMPEL 2 Analgetisk aktivitet.

CD1-hannmus (med vekt på 18-24 g) ble benyttet for å bestemme de analgetiske virkningene som er forbundet med foreliggende preparater. Musene ble alle dosert oralt med tramadolhydroklorid (beregnet som basen), som var fullstendig oppløst i destillert vann, og ibuprofen (beregnet som basen) som var fullstendig oppløst i destillert vann eller i destillert vann inneholdene 2 volum-% TWEEN 80 inneholdene 100 % polysorbat 80. Doseringvolumet var 10 ml/kg.

Prosedyren benyttet for detektering og sammenligning av den analgetiske aktiviteten til de forskjellige klassene av analgetiske legemidler for hvilke det er en god korrelasjon med human virkningsgrad, er hindringen av acetylkolinindusert abdominal konstriksjon hos mus (H. Collier et al, Br. J. Pharmacol. 32, 295 (1968)).

Mus, intubert med forskjellige doser av tramadolhydroklorid alene, ibuprofen alene, kombinerte doser av tramadolhydroklorid og ibuprofen, eller bærer slik som destillert vann, eller destillert vann inneholdene 2 volum-% TWEEN 80, ble injisert intraperitonealt med en testdose av acetylkolinbromid. Acetylkolinet ble fullstendig oppløst i destillert vann ved en konsentrasjon på 5,5 mg/kg og injisert i en mengde på 0,20 ml/20 g. For bedømmelsesformål ble en "abdominal konstriksjon" definert som en kontraksjon av abdominalmuskulaturen ledsaget av kromming av ryggen og utstrekning av lemmene. Musene ble observert i 10 minutter med henblikk på tilstedeværelse eller fravær av den abdominale konstriksjonsresponsen begynnende umiddelbart etter mottak av acetylkolindosen, hvilket var 30 minutter etter mottak av den orale administrasjon av tramadolhydroklorid, ibuprofen, kombinerte doser av tramadolhydroklorid og ibuprofen, eller bærer. Hver mus ble benyttet kun en gang.

Analysen av mulig superadditivitet for preparatene ved hvert fastsatte forhold ble bestemt som beskrevet av R.J. Tallarida et al, Life Sci., 45, 947 (1989). Denne metoden innebar bestemmelse av den totale mengde i blandingen som er nødvendig for å fremkalle et spesifikt effektnivå, slik som 50 % ($ED50_{\text{blanding}}$), og den tilsvarende totale mengde som ville være forventet under enkel additivitet ($ED50_{\text{add}}$). Der det ble fastslått at $ED50_{\text{blanding}} < ED50_{\text{add}}$ for et spesifikt fastsatt forhold så var det aktuelle preparatet superadditivt. Begge mengdene $ED50_{\text{blanding}}$ og $ED50_{\text{add}}$ var vilkårlige variable; $ED50_{\text{blanding}}$ ble bestemt utfra dose-responskurven for et spesielt fastsatt forhold; $ED50_{\text{add}}$ ble oppnådd ved kombinasjon av $ED50$ -estimatene for de to legemidlene under additivitet. $ED50_{\text{blanding}}$ ble deretter sammenlignet med $ED50_{\text{add}}$ via en Students t-test. $ED50$ -verdien for tramadolhydroklorid alene var 5,5 (4,8-6,4) mg/kg. $ED50$ -verdien for ibuprofen alene var 35,5 (24,1-46,5) mg/kg.

Samvirket mellom tramadol og ibuprofen ble bestemt ved nøyaktige doseringsforhold for tramadolhydroklorid og ibuprofen. Multiple (typisk 4-6) kodete doser av hver valgte kombinasjon ble studert med henblikk på analgetisk effektivitet etter 30 minutter ved anvendelse av en eksperimentell plan som tillot fullstendig randomisering av de separate, testede doseringsformene.

Samvirket for tramadolhydroklorid og ibuprofen på den acetylkolininduserte abdominale konstriksjon i mus er vist gjennom dataene i tabell I er vist i Loewe isobologram, figur 1 (se S. Loewe, Pharm. Rev., 9; 237 (1957) med hensyn til oppsetting og basis for et isobologram). På figur 1 representerer den diagonale linjen som forbinder $ED50$ -verdiene for de to legemidlene gitt separat den enkle additiviteten av effektene ved forskjellige komponentforhold. De prikkede linjene tilstøtende den diagonale linjen definerer 95 % konfidensintervallet. $ED50$ -verdiene som faller under kurven (mellom linjen og origo) indikerer superadditivitet, dvs.

uventet forbedring av effekter. De diagonale stiplede linjene som utgår fra origo representerer doseforholdene for ibuprofen til tramadolhydroklorid benyttet i mus som mottok de kombinerte legemiddeldosene. Stolpene gjennom ED50-
5 punktene for tramadol- og ibuprofenpreparatet representerer 95 % konfidensintervallene for ED50-verdien. De eksperimentelle data som angitt på figur 1 fastslår at preparater som har et forhold for tramadol til ibuprofen fra ca 1:1 til 1:200 (representert ved kurvelinjen) gir uventet forbedret
10 aktivitet fordi $ED50_{\text{blanding}}$ er mindre enn $ED50_{\text{add}}$.

15

20

25

30

35

TABELL I

TRAMADOL: IBUPROFEN

5	Legemiddelkombinasjoner <u>Tramadol:ibuprofen</u>	DOSE (mg/kg, p.o.)			ED ₅₀ ved 30 min (95 % KI'er)	
		<u>Tramadol</u>	<u>Ibuprofen</u>	<u>analgesi</u>	<u>Tramadol</u>	<u>Ibuprofen</u>
10	Kun tramadol	2	0	3/15	5.5 (4.8-6.49)	-
		3	0	4/15		
		4	0	14/45		
		6	0	20/45		
		8	0	40/60		
	10	10	0	15/15		
	16	0	14/15			
	2:1	2.5	1.25	2/15	4.8 (3.8-6.2)	2.4 (1.9-3.1)
		5	2.5	7/15		
		10	5	14/15		
15	1:1	1.25	1.25	2/15	4.4 (3.3-5.9)	4.4 (3.3-5.9)
		2.5	2.5	3/15		
		5	5	6/15		
		10	10	15/15		
20	1:2	1.25	2.5	1/15	2.5 (2.1-3.1)	5.1 (4.1-6.3)
		2.5	5	7/15		
		5	10	14/15		
		10	20	15/15		
25	1:20	0.15625	3.125	2/15	0.4 (0.3-0.6)	9.0 (6.3-12.8)
		0.3125	6.25	7/15		
		0.625	12.5	8/15		
		1.25	25	26/30		
		2.5	50	13/15		
		5	100	15/15		
30	1:200	0.05	10	3/15	0.1 (0.1-0.2)	25.8 (18.4-36.2)
		0.1	20	6/15		
		0.2	40	9/15		
		0.4	80	13/15		
		0.8	160	15/15		
		35	Kun ibuprofen	0		
0	20			4/15		
0	40			8/15		
0	80			13/15		
0	160			14/15		

P a t e n t k r a v

1.

5 Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det innbefatter tramadol og farmasøytisk akseptable salter derav, sammen med ibuprofen som ikke-steroid inflammatorisk legemiddel.

2.

10 Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at forholdet for tramadol til ibuprofen er et vektforhold fra 1:1 til 1:200.

3.

15 Farmasøytisk preparat ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at vektforholdet er fra 1:2 til 1:200.

4.

20 Farmasøytisk preparat ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at vektforholdet er fra 1:2 til 1:20.

25

30

35

FIGUR 1

