(12) **PATENT**

(19) NO (11) **332342** (13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.
***A61K 31/135 (2006.01)***
***A61K 31/195 (2006.01)***
***A61P 25/04 (2006.01)***

**Patentstyret**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| (21) | Søknadsnr | 20020728(332342) | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 2000.08.09 PCT/US2000/21622 |
| (22) | Inng.dag | 2002.02.13 | (85) | Videreføringsdag | 2002.02.13 |
| (24) | Løpedag | 2000.08.09 | (30) | Prioritet | 1999.08.20, US, 150201 |
| (41) | Alm.tilgj | 2002.04.05 | | | |
| (45) | Meddelt | 2012.09.03 | | | |

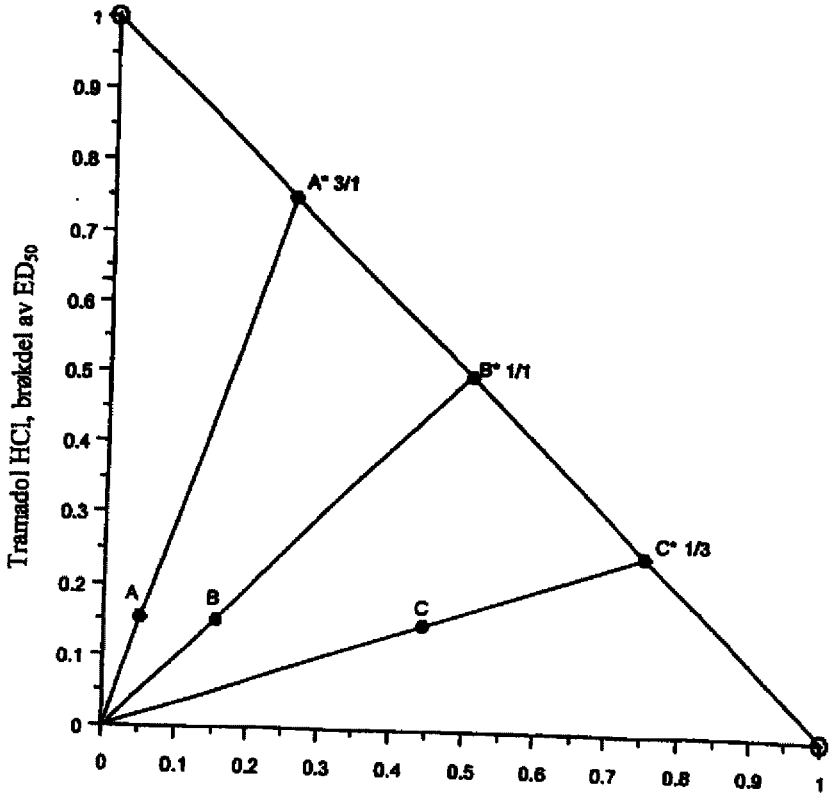
(73) Innehaver Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc, US Route #202, P O Box 300, US-NJ08869-0602 RARITAN, USA
(72) Oppfinner Ellen C Codd, 736 Cathcart Road, US-PA19422 BLUE BELL, USA
Rebecca P Martinez, Abington, PA, USA
Kathryn E Rogers, Audubon, PA, USA
(74) Fullmektig Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av tramadol materiale og et krampestillende medikament samt anvendelse derav**

(56) Anførte publikasjoner KRALINSKY, K et al. TRAMAL in the treatment of pain in children with malignancies.KALINKA ONKOLOGIE. Nr. 6, 1994. Sammendrag, GROND, S. et al. Weak opioids -an educational substitute for morphine?. Current Opinion in Anaesthesiology. 1998, Vol. 11, s. 559-565.

(57) Sammendrag

Oppfinnelsen vedrører et farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av tramadol materiale og et krampestillende medikament og den farmakologiske anvendelse av preparatet for behandling av smertetilstander og neurologiske eller psykiatriske forstyrrelser. Preparatet produserer et kombinasjonsprodukt med forbedrede egenskaper, som krever mindre av hver ingrediens og som produserer en synergistisk virkning.



Den foreliggende oppfinnelse er rettet mot et farmasøytisk preparat nyttig for behandlingen av smerte. Mer presist er denne oppfinnelsen rettet mot et farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av et tramadolmateriale og et krampestillende medikament.

US Patent nr. 3,652,589 angir en klasse av analgetiske sykloalanol-substituerte fenol-estere med en basisk amingruppe i sykloalkylringen. Forbindelsen (1R,2R eller 1S,2S)-2-[(dimetylamino)metyl]-1-(3-metoksyfenyl)sykloheksanol, vanligvis kjent som tramadol, er spesifikt angitt deri. En serie av artikler vedrørende de farmakologiske, toksikologiske og kliniske studier av tramadol finnes i Arzneim. Forsch. (Drug Res.), **1978**, 28(1), 114. Tramadol produserer den analgetiske virkning gjennom en mekanisme som er hverken fullstendig opioid-lignende eller ikke-opioid-lignende (Driessen et al, Arch. Pharmacol., **1990,** 341, R104). Abstraktene til VI$^{th}$ World Congress on Pain, April 1-6 (1990), angir at tramadol hydroklorid er et oralt aktivt rent agonist opioid anagletisk middel. Imidlertid indikerer kliniske eksperimenter at tramadol mangler mange av de typiske bivirkningene til opioide agonister for eksempel undertrykkelse av depresjon (W. Vogel et al., Arznheim. Forsch., (Drug Res.), **1978**, 28(1), 183), konstipasjon (I. Arend et al., Arznheim. Forsch., (Drug Res.), **1978**, 28(1), 199), toleranse (L. Flohe et al., Arznheim. Forsch., (Drug Res.), **1978**, 28(1), 213), og ansvar for misbruk (T. Yanagita, Arznheim. Forsch., (Drug Res.), **1978**, 28(1), 158). Når gitt som en dose på 50 mg ved hurtig i.v. injeksjon kan tramadol frembringe bestemte bivirkninger unike for tramadol inlusiv heteanfall og svetting. På tross av disse bivirkninger gjør tramadols atypiske kombinasjon av ikke-opioid og opioid virkning tramadol til et meget unikt medikament. Tramadol markedsføres i dag som et analgetikum.

Opioider har i mange år blitt anvendt som analgetika for behandling av sterke smerter. De produserer imidlertid uønskede bivirkninger og som et resultat herav kan de ikke alltid gis gjentatte ganger eller i høye doser. Bivirkningsproblemene er vel dokumentert i litteraturen. Se for eksempel T. Reisine og G. Pasternak i "Goodman and Gilman's, the Pharmacological Basis of Therapeutics", 9$^{th}$ edition; Hardman et al., McGraw-Hill, New York, 1996; chapter 23; pages 521-555, hvor det er angitt at morfin og det like ("congeners") for eksempel kodein, hydrokodon og oksykodon er opioid agonist analgetika som utøver bivirkninger slik som respirasjonsundertrykkelse, konstipasjon, toleranse og ansvarlighet for misbruk.

For å redusere bivirkningsproblemene til opioider er opioider blitt kombinert med andre medikamenter inklusiv ikke-opioid-analgetiske midler som senker mengden av opioid som kreves for å frembringe en ekvivalent grad av analesi. Det er blitt påstått at noen av disse kombinasjonsprodukter også har den fordelen at de krever mindre av hver ingrediens mens de frembringer en synergetisk analgetisk effekt. Preparater omfattende kombinasjoner av opioidanalgetika med medikamenter andre enn analgetika utviser et flertall av virkninger, dvs. subadditive (inhiberende), additive eller superadditive (A. Takemori, Annals New York Acad. Sci., **1976,** 281, 262). En kombinasjon av morfin og metadon, et annet opioid analgetikum utviser en additiv effekt (R. Taber et al., J. Pharm. Expt. Thear., **1996,** 169(1), 29). US Patent nr. 4,571,400 angir at kombinasjonen av dihydrokodein, et opioid analgetika og ibuprofen, et ikke- opioid analgetika, tilveiebringer superadditive virkninger når forbindelsene er innenfor bestemte forhold. Se også US Patent nr. 4,587,252 og 4,569,937 som angir andre ibuprofen opioid kombinasjoner. Superadditive analgetika med en 1:125 blanding av butofanol:acetaminofen (et opioid analgetikum kombinert med et ikke- opioid analgetikum) er blitt beskrevet, mens en 1:10 blanding ikke viste noen statistisk signifikant superadditiv analgesia (A. Pircio, et al., Arch Int. Pharmacodyn., **1978**, 235, 116).

Som et analgetikum er tramadol blitt kombinert med både opioid og ikke- opioide analgetika medikamenter. Slike sammensetninger har utvist synergistiske virkninger ved behandling av smerte ved anvendelse av mindre av hver ingrediens for å fremstille en ekvivalent grad av analgesi. Spesifikt angir US Patent nr. 5,516,803 kombinasjon av tramadol og et NSAID, spesielt ibuprofen. US Patent nr. 5,468,744 angir tramadol pluss et hvilket som helst oksykodon, kodein eller hydrokodon og US Patent nr. 5,336,691 angir tramadol i kombinasjon med acetaminofen.

Som en klasse er anti-konvulvise medikamenter (krampestillende medikamenter) ikke kjent å være nyttige i behandling av smerte. Imidlertid er bestemte krampestillende medikamenter funnet å være nyttige i behandlingen av neuropatisk smerte. US Patent nr. 4,513,006 angir en klasse av krampestillende medikamenter inklusiv 2,3,4,5-bis-O-(1-metyletyliden)-β-D-fruktopyranose sulfamater kjent som topiramat. US Patent nr. 5,760,007 angir videre topiramat som nyttig for behandling av neuropatisk smerte. I tillegg har krampestillende medikamenter blitt kombinert med ikke-toksiske blokkere for N-metyl-d- aspartat (NMDA) reseptor. Slike sammensetninger er blitt beskrevet som nyttig i behandlingen av neuropatisk smerte. For eksempel angir WO 98/07447 bred kombinasjon av en neuropatisk smertelindrende mengde av et krampestillende

medikament inklusiv gabapentin, lamotrigin, valproinsyre, topiramat, famotidin, fenobarbital, difenylhydantoin, fenytoin, mefenytoin, etotoin, mefabarbital, primidon, karbamezepin, etosuksimid, metsuksimid, fensuksimid, trimetyladion, benzodiazepin, fenacemid, acetazolamid, progabid, klonazepam, divalproex natrium, magenesium sulfat injeksjon, metarbital, parametadion, fenytoin natrium, valproat natrium, klobazam, sultiam, dilantin, difenylan eller L-5-hydroksytrytofan og en krampestillende potensiell mengde av en ikke-toksisk blokker for NMDA reseptoren. Denne referansen beskriver imidlertid ikke den synergistiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse.

Krampestillende medikamenter kombinert med NSAIDS eller narkotiske analgetika er også blitt beskrevet som nyttige i behandlingen av smerte. WO 99/12537 angir en kombinasjon av de krampestillende forbindelsene gabapentin eller pregabalin i kombinasjon med NSAID naproksenet eller med narkotiske analgetika. Kombinasjonene av krampestillende midler og andre medikamenter med opioid analgetika er blitt foreslått (Donnadieu, S., et al., Pain Relief, Presse Medicale, **1998**, 27/39, 2062-2069). Disse referansene beskriver imidlertid heller ikke den synergistiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse.

Hittil er derfor ingen referanse angitt for farmasøytisk sammensetning omfattende en kombinasjon av det sentralt virkende analgetikum tramadol og et krampestillende medikament som demonstrerer at en slik sammensetning har en synergistisk virkning ved anvendelse av mindre av hver ingrediens for behandling av smertetilstander og neurologiske eller psykiatriske forstyrrelser i pattedyr.

Derfor er det et formål med den foreliggende oppfinnelsen å tilveiebringe et kombinasjonsprodukt med et tramadolmateriale som har forbedrede egenskaper. Det er videre et formål med den foreliggende oppfinnelsen å fremstille et kombinasjonsprodukt med tramadolmateriale og et krampestillende medikament hvor kombinasjonen har en synergistisk virkning ved anvendelse av mindre av hver ingrediens. Foreliggende oppfinnelsen fremstiller et kombinasjonsprodukt med tramadol hydroklorid og et krampestillende medikament; gabapentin, hvor kombinasjonen har en synergistisk virkning ved anvendelse av mindre av hver ingrediens.

Foreliggende oppfinnelse omfatter farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av et tramadol materiale hvor nevnte materiale er én av (1R, 2R eller 1S, 2S)-2-[(dimetylamino)metyl]-1-(3-metoxyfenyl)-cyclohexanol (tramadol), dets N-oxid derivat (tramadol N-oxid) og dets O-desmetyl derivat (O-desmetyl tramadol) og det krampestillende medikamentet gabapentin.

Foreliggende oppfinnelse omfatter også anvendelse av en kombinasjon omfattende et tramadol materiale og det krampestillende medikamentet gabapentin for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en smertetilstand eller en neurologisk eller psykiatrisk forstyrrelse i et pattedyr.

Kort fortalt tilveiebringes det ifølge den foreliggende oppfinnelsen et farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av et tramadol materiale og et krampestillende medikament hvor tramadol materialet og det krampestillende medikamentet er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive 50% effektive dose ($ED_{50}$) verdier, hvilket forhold er fra omkring 2:1 til omkring 20:1 eller fra omkring 9:1 til omkring 15:1.

Det farmasøytiske preparatet kan også omfatte en kombinasjon av et tramadol materiale og et krampestillende medikament hvor tramadol materialet og det krampestillende medikamentet er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 1:1 til omkring 100:1 eller fra omkring 1:1 til omkring 1:100.

Videre kan det farmasøytiske preparatet omfatte en kombinasjon av et tramadol materiale og et krampestillende medikament hvor tramadol materialet og det krampestillende medikamentet er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 1:1 til omkring 30:1 eller fra omkring 1:1 til omkring 1:30.

Det farmasøytiske preparatet er eksemplifisert ved en mulig kombinasjon av et tramadol materiale og det krampestillende medikamentet topiramat, hvor tramadol materialet og topiramat er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 1:1 til omkring 20:1.

Det farmasøytiske preparatet er også eksemplifisert ved en mulig kombinasjon av et tramadol materiale og det krampestillende medikamentet gabepentin, hvor tramadol

materialet og gabapentin er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 2:1 til omkring 20:1.

Det farmasøytiske preparatet er også eksemplifisert ved en mulig kombinasjon av et tramadol materiale og det krampestillende medikamentet lamotrigin, hvor tramadol materialet og lamotrigin er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 1:2 til omkring 1:8.

Det farmasøytiske preparatet er videre eksemplifisert ved en mulig kombinasjon av et tramadol materiale og det krampestillende medikamentet RWJ-333369, hvor tramadol materialet og RWJ-333369 er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 1:1 til omkring 20:1 eller fra omkring 1:1 til omkring 1:20.

Det er også mulig å tilveiebringe en fremgangsmåte for behandling av en smertetilstand eller en neurologisk eller psykiatrisk forstyrrelse i et pattedyr som har behov for det, omfattende administrering til pattedyret en terapeutisk effektiv dose av et farmasøytisk preparat for behandling av smertetilstanden eller den neurologiske eller psykiatriske forstyrrelsen, omfattende en kombinasjon av et tramadol materiale og et krampestillende medikament, hvor tramadol materialet og det krampestillende medikamentet er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 1:1 til omkring 300:1 eller fra omkring 1:1 til omkring 1:300.

Fremgangsmåten kan omfatte administrering av en terapeutisk effektiv dose av et farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av et tramadolmateriale og et krampestillende medikament, hvor tramadol-materialet og det krampestillende medikamentet er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 1:1 til omkring 100:1, eller fra omkring 1:1 til omkring 1:100.

Fremgangsmåten kan videre omfatte administrering av en terapeutisk effektiv dose av et farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av et tramadolmateriale og et krampestillende medikament, hvor tramadolmaterialet og det krampestillende medikamentet er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 1:1 til omkring 30:1, eller fra omkring 1:1 til omkring 1:30.

Fremgangsmåten kan videre eksemplifises ved administreringen av en terapeutisk effektiv dose av det farmasøytiske preparatet omfattende en kombinasjon av et tramadol materiale og det krampestillende medikamentet topiramat, hvor tramadol materialet og topiramat er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 1:1 til omkring 20:1.

Fremgangsmåten er eksemplifisert ved administreringen av en terapeutisk effektiv dose av det farmasøytiske preparatet omfattende en kombinasjon av et tramadol materiale og det krampestillende medikamentet gabapentin, hvor tramadol materialet og gabapentin er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 2:1 til omkring 20:1.

Fremgangsmåten kan videre eksemplifiseres ved administreringen av en terapeutisk effektiv dose av det farmasøytiske preparatet omfattende en kombinasjon av et tramadol materiale og det krampestillende medikamentet lamotrigin, hvor tramadol materialet og lamotrigin er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 1:2 til omkring 1:8.

Fremgangsmåten kan videre eksemplifiseres ved administreringen av en terapeutisk effektiv dose av det farmasøytiske preparatet omfattende en kombinasjon av et tramadol materiale og det krampestillende medikamentet RWJ-333369, hvor tramadol materialet og RWJ-333369 er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 1:1 til omkring 20:1 eller fra omkring 1:1 til omkring 1:20.

Figur 1 er et isobologram som viser den antiallodyniske virkningen av bestemte kombinasjoner av tramadol hydroklorid og topiramat i rotter ved å anvende Chung-modellen. Dosenivået for hver komponent i hver kombinasjon er uttrykt som brøkdelen av dens $ED_{50}$-verdi.

Figur 2 er et isobologram som viser den antiallodyniske virkningen av bestemte kombinasjoner av tramadol hydroklorid og RWJ-333369 i rotter ved å anvende Chung-modellen. Dosenivået for hver komponent i hver kombinasjon er uttrykt som brøkdelen av dens $ED_{50}$-verdi.

Figur 3 er doseresponskurver som viser den antinosiseptive virkningen av bestemte kombinasjoner av tramadol hydroklorid og topiramat i mus ved å anvende "Mouse Hot Plate Model".

Tramadolmaterialet er et hvilket som helst av (1R,2R eller 1S,2S)-2-[(dimetylamino)metyl]-1-(3-metoksyfenyl)-sykloheksanol (tramadol), dets N-oksid derivat ("tramadol N-oksid"), og dets O-desmetylderivat ("O-desmetyl tramadol") eller blandinger derav. Det omfatter også de individuelle stereoisomerene, blandinger av stereoisomerene, inklusiv rasematene, farmasøytisk akseptable salter av aminene slik som hydrokloridsalter, solvater og polymorfe stoffer av tramadol materialet. Tramadol er kommersielt tilgjengelig fra Grunenthal eller kan fremstilles ved fremgangsmåten beskrevet i US Patent nr. 3,652,589.

Tramadol-N-oksid fremstilles ved behandling av tramadol som en fri base med oksideringsmiddel, for eksempel hydrogen peroksid (30%), i et organisk løsemiddel for eksempel metanol eller isopropanol, med, men fortrinnsvis uten oppvarming. Se "Reagents For Organic Synthesis", 1,471, Fieser & Fieser eds., Wiley N.Y; (1987) og B. Kelentey et al., Arzneim. Forsch., **1957**, 7, 594. Med oppvarming tar reaksjonen omkring 1 time, mens uten oppvarming tar reaksjonen omkring 3 dager. Etter oksidasjonen behandles blandingen med et middel for eksempel $PtO_2$ eller fortrinnsvis Pt/C i omkring 1 dag for å destruere overskuddet av hydrogenperoksid. Blandingen filtreres, etterfulgt av inndampning av filtratet og deretter rekrystalliseres resten fra en organisk løsemiddelblanding for eksempel metylenklorid/etylacetat.

O-desmetyl tramadol fremstilles ved behandling av tramadol som en fri base under O-demetyleringsreaksjonsbetingelser for eksempel ved at den reagerer med en sterk base slik som NaOH eller KOH, tiofenol og dietylen glykol (DEG) med oppvarming til tilbakeløp (Wildes et al., J. Org. Chem., **1971**, 36, 721). Reaksjonen tar omkring 1 time, etterfulgt av avkjøling og deretter quenching i vann av reaksjonsblandingen. Den quenchede blandingen gjøres sur, ekstraheres med organisk løsemiddel slik som etyl eter, gjøres basisk og ekstraheres deretter med et halogenert organisk løsemiddel slik som metylenklorid. Ekstraktet tørkes deretter og løsemidlet fordampes for å oppnå O-desmetyl produktet, som deretter kan bli kort-vei destillert, omdannet til et tilsvarende salt, for eksempel behandlet med en surgjort (HCl/etanol) løsning, og rekrystallisert fra en organisk løsemiddel blanding, for eksempel etanol/etyl eter.

Krampestillende medikamenter er effektive anti-epileptiske forbindelser, noen av disse er blitt beskrevet som nyttige for behandling av neuropatisk smerte og omfatter: topiramat, RWJ-333369, gabapentin, lamotrigin, pregabalin, karbamezepin, fenytoin, mefenytoin, etotoin, mefabarbital, valproinsyre, famotidin, fenobarbital, mefobarbital, metarbital, difenylhydantioin, primidon, etosuksimid, metsuksimid, fensuksimid, trimetadion, benzodiazepin, fenacemid, acetazolamid, progabid, klonazepam, divalproex natrium, magenesium sulfat injeksjon, metarbital, parametadion, fenytoin natrium, valproat natrium, klobazam, sultiam, dilantin, difenylan eller L-5-hydroksytrytofan, salter herav, komplekser herav og blandinger av en hvilken som helst av de foregående.

Det krampestillende medikamentet topiramat er et hvilket som helst av 2,3,4,5-bis-O-(1-metyletyliden)-β-D-fruktopyranose sulfamater, dets derivater eller blandinger herav. Det omfatter også de individuelle stereoisomerene, blandinger av stereoisomerer, inklusive rasemater herav for eksempel de forskjellige α og β vedheftninger, dvs. over eller under planet til den 6-leddede ringstrukturen, farmasøytisk akseptable salter slik som hydrokloridsalt, solvater og polymorfe forbindelser av topiramatmaterialet. Topiramat er kommersielt tilgjengelig fra Ortho Pharmaceutical Corporation eller kan fremstilles ved fremgangsmåtene beskrevet i US Patent nr. 4,513,006.

RWJ-333369 er beskrevet i US Patent nr. 5,698,588 og beskrevet som nyttig ved behandlingen av sentranervesystemforstyrrelser, spesielt som krampestillende-, antiepileptiske midler, neuroprotektive midler og sentralt virkende muskelavslappende midler. RWJ-333369 er videre beskrevet av Chemical Abstracts Service (CAS) Index Navn 1,2-etandiol, 1-(2-klorfenyl)-, 2-karbamat, (S)- og CAS Registreringsnummer 194085-75-1.

I det farmasøytiske preparatet kan den andel av preparatet som er et krampestillende medikament være enten topiramat, gabapentin, lamotrigin, RWJ-333369, et annet krampestillende medikament eller en kombinasjon av topiramat og en eller flere andre krampestillende medikamenter. Det er tiltenkt at et farmasøytisk preparat omfatter en kombinasjon av et tramadol materiale og et krampestillende medikament som de aktive ingrediensene i synergetiske forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$ verdier er omfattet av den foreliggende oppfinnelsen.

I et farmasøytisk preparat kan et tramadolmateriale og et krampestillende medikament være tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres resepektive $ED_{50}$-verdier, hvilket

forhold kan variere fra omkring 1:1 til omkring 300:1 eller motsatt fra omkring 1:1 til omkring 1:300; fortrinnsvis fra omkring 1:1 til omkring 100:1 eller fra omkring 1:1 til omkring 1:100 og mer foretrukket fra omkring 1:1 til omkring 30:1 eller fra omkring 1:1 til omkring 1:30, avhengig av det ønskede resultat. Et hurtig ("instant") preparat kan omfatte for eksempel en kombinasjon av et tramadol materiale og det krampestillende medikamentet topiramat, hvor tramadol materialet og topiramat er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 1:1 til omkring 20; fortrinnsvis fra omkring 1,5:1 til omkring 10:1, og mer foretrukket fra omkring 3:1 til omkring 5:1.

En hurtig sammensetning i følge foreliggende oppfinnelse omfatter en kombinasjon av tramadol materialer og det krampestillende medikamentet gabapentin, hvor tramadol materialet og gabapentin er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 2:1 til omkring 20:1 og fortrinnsvis fra omkring 9:1 til omkring 15:1. En hurtig sammensetning kan videre omfatte en kombinasjon av et tramadol materiale og det krampestillende medikamentet lamotrigin, hvor tramadol materialet og lamotrigin er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 1:2 til omkring 1:8 og fortrinnsvis omkring 1:3. En hurtig sammensetning kan enda videre omfatte en kombinasjon av et tramadol materiale og det krampestillende medikamentet RWJ-333369, hvor tramadol materialet og RWJ-333369 er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 1:1 til omkring 20:1 eller fra omkring 1:1 til omkring 1:20, fortrinnsvis fra omkring 1:1 til omkring 10:1 eller fra omkring 1:1 til omkring 1:10 og mest foretrukket fra omkring 1:1 til omkring 4:1 eller fra omkring 1:1 til omkring 1:4. Preparater omfattende en kombinasjon av tramadol materialet og et krampestillende middel innenfor disse forhold utviser synergistiske virkninger. Et farmasøytisk preparat ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfatter en terapeutisk effektiv dose et tramadol materiale for behandling av en smertetilstand eller en neurologisk eller psykiatrisk forstyrrelse i pattedyr som har behov for behandling i kombinasjon med et krampestillende medikament. Dette hurtige preparatet kan være en kombinasjon av tramadol hydroklorid og et krampestillende medikament valgt blant topiramat, gabapentin, lamotrigin eller RWJ-333369.

Farmasøytiske preparater omfattende en kombinasjon av tramadol materiale og det krampestillende medikamentet som de aktive ingrediensene i en "intimate" blanding med en farmasøytisk bærer kan fremstilles ifølge konvensjonelle farmasøytiske sammensetningsteknikker. Bæreren kan få en rekke forskjellige former avhengig av

preparatformen som ønskes for administrering for eksempel intravenøst, oral eller parenteral. Preparatet kan også administreres ved hjelp av en aerosol. Ved fremstilling av preparatene i en oral doseform kan en hvilken som helst av de vanlige farmasøytiske medier anvendes. For eksempel i tilfellet med orale flytende preparater (slik som suspensjoner, eleksirer og løsninger), kan vann, glykoler, oljer, alkoholer, smaksmidler, konserveringsmidler, fargestoffer, og lignende anvendes. I tilfellet med faste orale preparater (slik som for eksempel pulver, kapsler og tabletter) kan bærere slike som stivelser, sukker, tilsetningsstoffer, granuleringsmidler, smøremidler, bindemidler, sprengmidler og lignende anvendes. På grunn av deres lette administrering representerer tabletter og kapsler de mest fordelaktige orale dose enhetsformene i hvilket tilfelle fase farmasøytiske bærere naturligvis anvendes. Hvis ønsket kan tabletter være sukkerbelagte eller enterisk belagte ved standard teknikker. For parenterale midler vil bæreren vanligvis omfatte sterilt vann, selv om andre ingredienser for eksempel for å hjelpe til med oppløsningen eller for konserveringsformål kan inkluderes. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles der egnede flytende bærere, suspensjonsmidler og lignende kan anvendes. I tilfellet hvor et eller flere andre farmasøytiske aktive stoffer tilsettes til preparatet som kombinerer et tramadol materiale og et krampestillende medikament kan disse forbindelsene tilsettes i mengder kjent innenfor teknikken og de kan gis i konvensjonelle doser for slike forbindelser. De farmasøytiske preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelsen vil generelt være i form av en dose enhet, for eksempel tablett, kapsel, pulver, injeksjon, teskjefull, og lignende, hvor den foretrukne mengden av hver av de aktive ingrediensene som er inneholdt deri er bestemt av de før nevnte forholdene.

Dose enheten beregnes basert på mengden av aktiv ingrediens som kan gis til et menneske på 70 kg i en enkel dose. Et hurtig farmasøytisk preparat kan gis ved en daglig dose på fra omkring 5 mg/dag til omkring 8.000 mg/dag. Imidlertid vil det blir verdsatt at den presise terapeutisk effektive dosen av de aktive ingrediensene vil variere avhengig av den relative mengden av hver aktiv komponent som anvendes, det spesielle tramadol materialet og det krampestillende medikamentet som anvendes og av de før nevnte synergistiske forhold. En enkel dose av en formulering av et farmasøytisk preparat som demonstrerer synergistisk aktivitet kan derfor inneholde en terapeutisk effektiv dose av en aktiv ingrediens i fra omkring 20 mg til omkring 400 mg av en kombinasjon av et tramadol materiale og et krampestillende medikament, fortrinnsvis fra omkring 20 mg til omkring 200 mg, mer foretrukket fra omkring 20 mg til omkring 100 mg og helt spesielt foretrukket fra omkring 20 mg til omkring 50 mg. Således kan for eksempel en 20 mg formulering av et farmasøytisk preparat omfattende en

synergistisk kombinasjon av et tramadol materiale og det krampestillende medikamentet topiramat, hvor tramadol materialet og topiramat er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektiv $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er på omkring 3:1 som inneholder omkring 15 mg av et tramadol materiale og omkring 5 mg topiramat.

Videre må tramadol materialet og et krampestillende medikament ikke være tilstede i den samme formuleringen for å oppnå resultatene beskrevet heri. De kan administreres individuelt nesten samtidig eller i en enkelt tablett. Fordelaktig kan et farmasøytisk preparat ifølge den foreliggende oppfinnelse administreres i en enkel daglig dose eller den totale daglige dosen kan administreres i oppdelte doser på 2, 3 eller 4 ganger daglig. Optimalt kan terapeutisk effektive doser som skal administreres lett bestemmes av fagfolk innen fagområdet og vil variere med den bestemte kombinasjonen av et tramadol materiale og et krampestillende medikament som anvendes, mengden av aktive ingredienser anvendt i et synergistisk forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, styrken av preparater, administreringsmåten og utbredelsen av tilstanden eller forstyrrelsen som skal behandles. I tillegg vil faktorer forbundet med det bestemte individet som behandles inklusiv individets alder, vekt, diett og tiden for administreringen, resultere i behovet for tilpasning av dosen til et passende terapeutisk virkningsnivå.

De farmasøytiske preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er nyttig for behandling av smertetilstander og bestemte neurologiske og psykiatriske forstyrrelser i pattedyr ved administrering av et preparat omfattende en kombinasjon av et tramadol materiale og et krampestillende medikament. Fagfolk innen fagfeltet for behandling av pattedyrsmerte ved at typene av smerte som oppleves av pattedyr kan variere. Eksempler på tilstander av pattedyrsmerte omfatter, men er ikke begrenset til, sentralt formidlet smerte, perifert formidlet smerte, strukturelle eller mykvev skaderelatert smerte, progressiv sykdomsrelatert smerte og neuropatisk smertetilstander, alle disse vil omfatte akutt smerte slik som forårsaket av akutt skade, trauma eller operasjon; kronisk smerte slik som forårsaket av neuropatiske tilstander, diabetisk perifer neuropati, post-herpetisk neuralgi, trigmenal neuralgi, etter-slag smertesyndromer eller cluster eller migrene hodepine; og inflammatorisk smertetilstand slik som forårsaket av osteoartritt, rheumatoid artritt eller som følgesyndrom til sykdom, akutt skade eller trauma. Preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse er også nyttig i behandlingen av bestemte neurologiske og psykiatriske forstyrrelser inklusiv, disse kan være: bipolar forstyrrelse, psykose, "post-traumatic stress disorder", sosial fobi, obsessiv-kompulsiv forstyrrelse, bevegelsesforstyrrelser slik som akatisi, hvileløse bensyndrom, tardiv dyskinesi eller

sentral tremor, neurodegenerasjon i sykdommer slik som iskemi (akutt, forsinket, bedring) eller degenerasjon av nervesystemceller på grunn av Alzheimer's sykdom, Parkinson's sykdom eller kirurgi, spesielt åpen brystkasse kirurgi, og mer presist åpen-hjerte eller bypass kirurgi.

**Eksperimentelle eksempler**

Følgende eksempler og referanseeksempler beskriver oppfinnelsen mer detaljert.

**Generell fremgangsmåte A**

*Fremgangsmåte for testing av den antiallodyniske virkningen av preparatet*

Den anvendte fremgangsmåten for bestemmelse og sammenligning av den synergistiske virkningen av preparat ifølge den foreliggende oppfinnelsen for hvilken det er en god korrelasjon med human virkning for behandling av smerte er fremgangsmåten for målingen av allodyni funnet i Chung modellen (Chaplan S.R., Bach F.W., Progrel J.W., Cung J.M. og Yaksh T.L., Quantitative Assessment of Tactile Allodynia in the Rat Paw, *J. Neurosci. Meth.*, **1994**, 53, 55-63 og Kim S.H. og Chung J.M., An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat, *Pain,* **1992**, 50, 355-363). Den antiallodyniske virkningen av preparatet ifølge oppfinnelsen i Chung Modellen uttrykkes i % MPE (maksimal mulig effekt).

*Dyr*

Sykdomsfrie, hann albino Sprague-Dawley rotter, 200 g, ble innkjøpt fra Harlan Industries (Indianapolis, IN) og holdt på en 12-h lys/mørke-syklus (lys på kl. 06.00) i et klimakontrollert rom med mat og drikke tilgjengelig *ad libitum*.

*Kirurgisk prosedyre og måling av allodyni*

Rottene ble anestesert med isofluoran inhalert anestesi. Den venstre lumbal spinal nerven ved nivået til L5 ble bundet om tett (4-0 silkesutur) distal til den dorsale rot-ganglion og før inngangen inn i hoftenerven som beskrevet av Kimog Chung. Innsnittene ble lukket og rottene fikk lov til å komme seg ved betingelsene beskrevet over. Denne fremgangsmåten resulterte i mekanisk allodyni i den venstre bakpoten. Imitasjonsoperasjonen når utført besto av en tilsvarende kirurgisk fremgangsmåte kun manglende den endelige ombinding av spinalnerven. Mekanisk (taktil) allodyni ble analysert ved opptak av trykket ved hvilket den affekterte poten (ipsilateral til posisjonen for nerveskaden) ble trukket tilbake fra gradert stimuli (von Frey filamenter varierende fra 4,0 til 148,1 mN) påført perpendikulært til fotsåleflaten til poten (mellom fotputene) gjennom tråd-gitter observasjonsbur. En pote tilbaketrekningsgrenseverdi

(PWT) ble bestemt ved sekvensiell økning og minskning av stimulusstyrken og analysering av tilbaketrekningsdata ved å anvende en Dixon ikke-parametrisk test (Chaplan et al.). Normale rotter, skinopererte rotter, og den kontralaterale poten til L5 ligerte rotter motsto minst 148,1 mN (ekvivalent til 15 g) trykk uten reaksjon. Spinalnerve ombundne rotter reagerte til så lite som 4,0 mN (ekvivalent til 0,41 g) trykk på den affekterte poten. Rottene ble inkludert i studiet kun hvis de ikke utviste motorisk dysfunksjon (for eksempel potetrekning eller nedfall) og deres PWT var under 39,2 mN (tilsvarende 4,0 g).

*Fremstilling av et tramadol materiale og et krampestillende medikament*
Doseringsmaterialene ble alle fremstilt i bindemiddelet ("vehicle"), en suspensjon av 0,5% hydroksy-propylmetylcellulose i destillert vann, medikament vekter ble beregnet som den frie basen. Tramadoloppløsningen ble fremstilt først og det passende volum av denne løsningen ble tilsatt til en ren mengde av det krampestillende medikamentet for å oppnå den endelige doseringssuspensjonen. Vekten av medikamentene ble beregnet som den frie basen og det anvendte forholdet var basert på de respektive $ED_{50}$-verdiene til tramadol og det krampestillende medikamentet. Den nødvendige dosen for hvert forhold ble fremstilt separat og dosert oralt i et volum på 10 ml/kg pr. rotte.

*Dosering til dyr*
Chung modell rottene ble alle dosert oralt med preparatet omfattende en kombinasjon av tramadol hydroklorid (beregnet som basen) og det krampestillende medikamentet (beregnet som basen) eller preparatet for hvert middel separat oppløst i destillert vann eller oppløst i en suspensjon av 0,5% hydroksypropyl metylcellulose i destillert vann. Doseringsvolumet var 10 ml/kg.

Rottene ble intubert med forskjellige doser tramadol hydroklorid alene, krampestillende medikament alene, kombinerte doser av tramadol hydroklorid og krampestillende medikament eller bindemiddel slik som destillert vann eller en suspensjon av 0,5% hydroksypropyl metylcellulose i destillert vann.

*Analyse av antiallodynisk virkning*
Innenfor en bestemt tid etter den orale administrering av tramadol hydroklorid alene, det krampestillende medikamentet alene, preparatet omfattende en kombinasjon av tramadol hydroklorid og det krampestillende medikamentet eller bindemiddelet alene ble PWT-testen utført. Hver rotte ble anvendt i fordelingen av kun et enkelt dose-forhold.

Analysene av mulige synergistiske virkninger for preparatene ved hvert faste forhold ble bestemt (R.J. Tallarida, et al., *Life Sci.*, **1989,** 45, 947). Denne fremgangsmåten involverer bestemmelsen av totalmengden i blandingen som er nødvendig for å frembringe en spesifikk synergistisk antiallodynisk virkning ved 50% dosenivået (det vil si, $ED_{50mix}$ eller $Z_{mix}$) og den tilsvarende totale mengde som vil forventes under simpel tilsetning ($ED_{50add}$ eller $Z_{add}$). Når det gjelder at $Z_{mix} < Z_{add}$ for et spesifikt fast-forhold, da har dette preparat en synergistisk antiallodynisk virkning. Begge verdiene $ED_{50mix}$ og $ED_{50add}$ er tilfeldig variabler. $ED_{50mix}$ ble bestemt ut fra dose-reaksjonskurven for et bestemt fast forhold for komponentene, $ED_{50add}$ ble beregnet fra $ED_{50}$-verdier for de individuelle medikamentene. $Z_{mix}$ ble deretter sammenlignet med $Z_{add}$ via en Student's t-test.

Interaksjonen mellom tramadol hydroklorid og det krampestillende medikamentet ble bestemt ved presise forhold av tramadol hydroklorid og det krampestillende medikamentet. Multiple (typisk 4-6) kodede doser av hver utvalgte kombinasjon ble studert for synergistisk antiallodynisk virkning ved å anvende et eksperimentert design som tillot den fullstendige randomisering av de testede separate doseformene.

**Eksempel A1**

*Synergistisk virkning av tramadol/topiramat preparat*

Interaksjonen for utvalgte, presise forhold basert på en brøkdel av $ED_{50}$-verdiene til tramadol hydroklorid og topiramat for hvert forhold dosert i Chung-modellen er vist ved dataene i tabell 1 og illustrert på isobologrammet på figur 1.

I figur 1 ligger brøkdelen av $ED_{50}$-verdiene for de individuelle medikamentene alene på deres respektive akser. For eksempel var $ED_{50}$-verdiene for tramadol alene ved 2 timer etter-dosering 94,47 mg/kg og er illustrert i figur 1 ved verdien 1. $ED_{50}$-verdien for topiramat alene ved 2 timer etter dosering var 98,04 mg/kg og er illustrert i figur 1 ved verdien til 1. Derfor representerer linjen som forbinder $ED_{50}$-verdiene for de to separate medikamentene den beregnede simple additivitet for den antiallodyniske virkningen ved forskjellige forhold.

Ifølge hver av de studerte kombinasjonene representerer punktet ved den stjerne-merkede bokstav (for eksempel A*) den teoretiske additive $ED_{50}$-verdi ($Z_{add}$) for et bestemt doseforhold. Videre representerer punktene merket A, B og C den faktiske

eksperimentelle bestemte brøkdel av $ED_{50}$-verdiene ($Z_{mix}$) for tramadol hydroklorid og topiramat kombinasjonene i de respektive forholdene 3:1, 1:1 og 1:3.

Hver av de testede fastsatte ratiokombinasjonene viste signifikant antiallodynisk synergi (ved å anvende Student's t-test ved punktene A og B, 0,01 nivå og ved punkt C, 0,05 nivå). Således er synergien tydelig (for eksempel $Z_{add}/Z_{mix}$-forholdet for A*/A var 4,87 og for C*/C var 1,69) og ble observert over et bredt område av doseforhold.

**Tabell 1**

**Tramadol: Topiramat Chung Modelldata**

| $ED_{50}$-verdi forhold (tramadol: topiramat) | Tramadol:Topiramat medikament kombinasjoner Dose (mg/kg p.o) | | | % MPE | $ED_{50}$ ($SEM_1$) eller Z verdi (SEM) etter 2 timer | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tramadol | Topiramat | Total dose | | $Z_{mix}$ (SEM) | $Z_{add}$ (SEM) |
| Bare tramadol | 50 | | | 3,77 | 94,47 (5,27)[2] | |
| | 75 | | | 20,62 | | |
| | 100 | | | 45,38 | | |
| | 125 | | | 74,29 | | |
| | 150 | | | 100 | | |
| 0,75:0,25 | 8,86 | 3,06 | 11,92 | 30,54 | 19,6 (5,64) | 95,36 (4,3) |
| | 17,71 | 6,13 | 23,84 | 50,76 | | |
| | 35,43 | 12,26 | 47,68 | 90,93 | | |
| | 70,85 | 24,51 | 95,36 | 95,53 | | |
| | 141,7 | 49,02 | 190,73 | 100 | | |
| 0,52:0,48 | 6,13 | 5,90 | 12,03 | 23,84 | 28,50 (1,83) | 96,2 (4,2) |
| | 12,25 | 11,81 | 24,06 | 39,32 | | |
| | 24,51 | 23,62 | 48,13 | 68,22 | | |
| | 49,02 | 47,24 | 96,26 | 92,70 | | |
| 0,25:0,75 | 1,48 | 4,60 | 6,07 | 4,97 | 57,4 (9,57) | 97,15 (5,2) |
| | 2,95 | 9,19 | 12,14 | 13,82 | | |
| | 5,90 | 18,38 | 24,29 | 28,72 | | |
| | 11,81 | 36,77 | 48,57 | 34,55 | | |
| | 23,62 | 73,53 | 97,15 | 58,85 | | |
| | 47,24 | 147,06 | 194,3 | 88,30 | | |
| Bare Topiramat | | 25 | | 11,54 | 98,04 (6,75)[2] | |
| | | 50 | | 26,58 | | |
| | | 100 | | 56,42 | | |
| | | 250 | | 76,51 | | |
| | | 500 | | 94,38 | | |

[1]SEM = Standardavvik på gjennomsnittet

[2]Representerer $ED_{50}$-verdi for medikament alene

**Eksempel A2**

*Synergistisk virkning av tramadol/gabapentin preparat*

Interaksjonen av utvalgte, presise forhold basert på en fraksjon av $ED_{50}$-verdiene til tramadol hydroklorid og gabapentin for hvert dosert forhold i Chung modellen er vist som data i tabell 2. Den faste forhold kombinasjonen i 9:1 avslørte signifikant antiallodynisk synergi ($p < 0,05$).

**Tabell 2**

**Tramadol: Gabapentin Chung Modelldata**

| $ED_{50}$-verdi forhold (tramadol: gabapentin) | Tramadol:Gabapentin medikament kombinasjoner Dose (mg/kg p.o) | | | Chung modell Data % MPE | $ED_{50}$ ($SEM_1$) eller Z verdi (SEM) ved 2 timer | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tramadol | Gabapentin | Total dose | | $Z_{mix}$ (SEM)[3] | $Z_{add}$ (SEM)[3] |
| Bare tramadol | 50 | | | 3,77 | 94,47 (5,27)[2] | |
| | 75 | | | 20,62 | | |
| | 100 | | | 45,38 | | |
| | 125 | | | 74,29 | | |
| | 150 | | | 100 | | |
| 0,9:0,1 | 10,63 | 5,49 | 16,12 | 8,13 | 66,05* (5,30) | 127,50 (9,00) |
| | 21,26 | 10,99 | 32,24 | 29,46 | | |
| | 42,51 | 21,97 | 64,49 | 45,41 | | |
| | 85,02 | 43,95 | 128,97 | 65,21 | | |
| | 106,28 | 54,93 | 161,21 | 83,80 | | |
| 0,500:0,50 | 2,95 | 13,73 | 16,68 | 0,00 | Sub-additiv | 266,98 |
| | 5,90 | 27,47 | 33,37 | 1,19 | | |
| | 11,80 | 54,94 | 66,74 | 2,26 | | |
| | 23,62 | 109,87 | 133,49 | 4,70 | | |
| | 47,24 | 219,74 | 266,98 | 11,62 | | |
| 0,1:0,9 | 9,45 | 395,50 | 404,95 | 16,98 | Sub-additiv | 404,95 |
| Bare gabepentin | | 100 | | 7,31 | | |
| | | 250 | | 15,62 | | |
| | | 500 | | 54,26 | | |
| | | 750 | | 67,95 | | |
| | | 1000 | | 85,34 | | |

[1]SEM = Standardavvik av gjennomsnitt

[2]Representerer $ED_{50}$-verdi for medikament alene

[3]Bestemmelse av totalmengden i blandingen som er krevet for å fremstille en spesifisert

synergistisk antiallodynisk virkning ved 50% dosenivå (dvs. $ED_{50mix}$ eller $Z_{mix}$) og den korresponderende totalmengden som ville være ventet under enkel tilsetning ($ED_{50add}$ eller $Z_{add}$).
* Synergistisk kombinasjon

**Generell fremgangsmåte B**

*Fremgangsmåte for testing av antinosiseptiv virkning av preparatet*

Fremgangsmåten anvendt for å bestemme og sammenligne den synergistiske virkningen av preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelsen for hvilken det er en bra korrelasjon med human virkning for behandling av smerte er fremgangsmåten, med mindre modifikasjoner, for målingen av antinosisepsjon funnet i mus varmplate modellen (Eddy og Leimbach, J. Pharmacol. Exp. Ther., **1953,** 107, 385-393, og O'Callaghan og Holtzman, J. Pharmcol. Exp. Ther., **1975,** 192, 497-505). Mus ble anbragt på en oppvarmet overflate (48°C) og tidsintervallet (sekunder) mellom anbringelse og rysting, slikking eller bortgjemming av bakpoten ble registrert som premedikament latensreaksjonen. Den samme fremgangsmåte ble gjentatt på forskjellige tidspunkter etter at testmedikamentet var administrert p.o., 10 ml/kg.

Innenfor en bestemt tid etter den orale administrering av tramadol hydroklorid, topiramat eller en kombinasjon av tramadol hydroklorid og topiramat ble testingen utført. Hver mus ble kun anvendt i evalueringen av en enkelt dose av et enkelt dose-forhold. 48°C muse varmplaten ble anvendt for å beregne % maksimal mulig effekt (% MPE) ifølge formelen:

$$\% \text{ MPE} = \frac{[(\text{Testlatens} - \text{førmedikament latens})]}{(\text{Avrytelsestid} - \text{førmedikament latens})} \times 100$$

Analysen av mulig synergistisk virkning ved hvert fast forhold ble bestemt som beskrevet av Tallarida et al., ovenfor.

*Fremstillingen av preparatdoser av tramadol hydroklorid og topiramat*

Doseringsmaterialene ble alle fremstilt i bindemidlet, en suspensjon av 0,5% hydroksypropyl metylcellulose i destillert vann, og medikament vektene ble beregnet som den frie basen. Tramadolløsningen ble fremstilt først og det passende volum av denne løsning ble tilsatt til en ren mengde topiramat for å oppnå den ferdige doserings-suspensjonen. Medikamentvekter ble beregnet som den frie basen. De nødvendige dosene ble fremstilt separat og dosert oralt i et volum på 10 ml/kg pr. mus.

**Eksempel B1**

*Synergistisk virkning på tramadol/topiramat preparatet*

Dose-respons studier ble utført for tramadol, for topiramat og for et 3:1 forhold av tramadol:topiramat kombinert. Tramadol alene og den kombinerte testen utviste en dose-avhengig antinosiseptiv virkning (tabell 5, figur 3). Full antinosiseptiv virkning ble observert for høyere doser for tramadol og kombinasjonen tramadol:topiramat. Ved et 3:1 forhold utviste kombinasjonen av tramadol og topiramat administrert oralt synergi i frembringelsen av en antinosiseptiv virkning i 48°C mus varmplatetesten. Dette studiet bekrefter den brede synergien av tramadol:krampestillende medikament kombinasjoner i smertefulle tilstander.

**Tabell 5**

**Tramadol:Topiramat mus varmplate modelldata**

| Forhold (Tramadol: Topiramat) | Tramadol:Topiramat Medikament kombinasjoner Dose (mg/kg p.o.) | | | % Maksimal mulig virkning | $ED_{50}$ (SEM) ved 1,5 timer |
|---|---|---|---|---|---|
| | Tramadol | Topiramat | Total dose | | |
| Bare tramadol | 10 | | 10 | 5,83 | 35,1[b] (1,59) |
| | 30 | | 30 | 37,74 | |
| | 100 | | 100 | 86,62 | |
| | 300 | | 300 | 100 | |
| 0,75:0,25 | 1 | 0,3 | 1,3 | 2,40 | 9,54 (1,42) |
| | 3 | 1,0 | 4,0 | 33,46 | |
| | 10 | 3,3 | 13,3 | 46,82 | |
| | 30 | 10,0 | 40,0 | 73,66 | |
| | 100 | 33,3 | 133,3 | 100 | |
| Bare topiramat | | 10 | 10 | 0,82 | |
| | | 30 | 30 | 9,71 | |

[a] SEM = standardavvik av gjennomsnitt

[b] Representerer $ED^{50}$-verdi av medikament alene

P a t e n t k r a v

1.
Farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av et tramadol materiale hvor nevnte materiale er én av (1R, 2R eller 1S, 2S)-2-[(dimetylamino)metyl]-1-(3-metoxyfenyl)-cyclohexanol (tramadol), dets N-oxid derivat (tramadol N-oxid) og dets O-desmetyl derivat (O-desmetyl tramadol) og det krampestillende medikamentet gabapentin.

2.
Farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2, hvor tramadol materialet og gabapentin er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 2:1 til omkring 20:1.

3.
Anvendelse av en kombinasjon omfattende et tramadol materiale og det krampestillende medikamentet gabapentin for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en smertetilstand eller en neurologisk eller psykiatrisk forstyrrelse i et pattedyr.

4.
Anvendelse ifølge krav 3, hvor tramadol materialet og det krampestillende medikamentet gabapentin, er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 2:1 til omkring 20:1.

5.
Anvendelse i følge et hvilket som helst av kravene 3-4, hvor tramadolmaterialet og det krampestillende medikamentet gabapentin er tilstede i et forhold basert på en brøkdel av deres respektive $ED_{50}$-verdier, hvilket forhold er fra omkring 9:1 til omkring 15:1.