(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 32 285 T2** 2004.09.23

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 778 770 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 32 285.0**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US95/10994**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 931 016.0**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/007412**
(86) PCT-Anmeldetag: **29.08.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **14.03.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.06.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **10.12.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.09.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 31/485**

(30) Unionspriorität:

300736	**02.09.1994**	**US**
382063	**01.02.1995**	**US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Virginia Commonwealth University, Richmond, Va., US

(72) Erfinder:
MAYER, J., David, Richmond, US; PRICE, D., Donald, Richmond, US; MAO, Jianren, Richmond, US; LYLE, W., John, Belmar, US

(74) Vertreter:
HOFFMANN · EITLE, 81925 München

(54) Bezeichnung: **ZUSAMMENSETZUNG ZUR VERMINDERUNG VON SCHMERZEN, DIE EIN NICHT NARKOTISCHES ANALGETIKA UND EIN ANALGETIKABEKRÄFTIGER ENTHÄLT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft eine schmerzlindernde Zusammensetzung. Insbesondere betrifft die Erfindung eine Zusammensetzung zur Linderung von Schmerzen, z. B. von arthritischen Schmerzen, lumbosakralen Schmerzen, muskuloskeletalen Schmerzen, Halsentzündungsschmerzen und dgl., wobei man einem Säugetier, das einer Schmerzlinderung bedarf, ein nicht-narkotisches Analgetikum, z. B. ein sogenanntes Kohleteer-Analgetikum, wie Acetaminophen, oder einen nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneistoff (NSAID), wie Aspirin oder Ibuprofen, und als Analgesie-Verstärker einen nicht-toxischen Antagonisten des N-Methyl-D-aspartat-Rezeptors, z. B. ein Morphinan, wie Dextromethorphan oder Dextrorphan, oder eine nicht-toxische Substanz, die eine hauptsächliche intrazelluläre Folge der N-Methyl-D-aspartat-Rezeptoraktivierung blockiert, z. B. ein Gangliosid, wie Gangliosid GM_1 oder Gangliosid GT_{1b}, verabreicht.

[0002] Die nicht-narkotischen Analgetika, z. B. die NSAIDs, eine breite Gruppe von Arzneistoffen, zu denen Ibuprofen, Flurbiprofen und dgl. gehören, sind für ihre analgetischen und entzündungshemmenden Eigenschaften bekannt. Jedoch weisen sämtliche NSAIDs die Tendenz zu gastrointestinalen Nebenwirkungen auf, die von relativ schwachen Wirkungen (Dyspepsie und Sodbrennen) zu recht schweren Nebenwirkungen (Geschwürbildung im Magen und Duodenum) reichen. Acetaminophen ist ein übliches Haushaltsanalgetikum. Jedoch ist bekannt, daß eine starke Überdosierung dieses Arzneistoffes zu fatalen Leberschädigungen führen kann. Die Gefahr dieser nachteiligen Wirkungen und deren Schwere kann sich bei Langzeitverabreichung erheblich verstärken. Dies ist insbesondere bei arthritischen Schmerzen der Fall, bei denen möglicherweise eine längere Analgesiedauer erforderlich ist. Könnte man die analgetische Wirkung eines nicht-narkotischen Analgetikums, wie NSAID oder Acetaminophen, erheblich verstärken, so könnten die Konzentrationen dieser Arzneistoffe vermindert und dadurch ihre Sicherheit verbessert werden, ohne daß ein Verlust an analgetischer Wirksamkeit eintreten würde.

[0003] Dextromethorphan ist das d-Isomere des Codein-Analogen von Levorphanoh. Im Gegensatz zum 1-Isomeren werden für Dextromethorphan keine analgetischen oder süchtigmachenden Eigenschaften angegeben (Goodman and Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", B. Auflage, McGraw-Hill, Inc. (1990), S. 518). Die antitussive Aktivität von Dextromethorphan hat dazu geführt, daß es in verschiedenen freiverkäuflichen, oral verabreichten, therapeutischen Zusammensetzungen (Tabletten, Sirups) zur Linderung von Erkältungen, Grippe und/oder Husten verabreicht wird. Zahlreiche (wenn nicht die meisten) dieser Therapeutika enthalten auch ein nicht-narkotisches Analgetikum, z. B. ein NSAID. So beschreibt beispielsweise das US-Patent 5 164 398 verschiedene orale Dosierungsformen einer therapeutischen Zusammensetzung mit einem Gehalt an (S)-Ibuprofen in Form seines (S)-Lysinsalzes als analgetische Komponente und Dextromethorphan in Form seines Hydrobromidsalzes als antitussive Komponente sowie die Verwendung der Zusammensetzung zur Behandlung von Schmerzen und/oder Entzündungen bei Personen mit Erkältungen, Grippe und/oder Husten.

[0004] Das US-Patent 4 446 140 beschreibt ein Verfahren zur Behandlung von Schmerzen im Mund, d. h. Schmerzen oder Beschwerden in der Mundhöhle, den Zähnen, dem Zahnfleisch und anderen Schleimhautoberflächen von Lippen, Zunge und Mund, aufgrund von Zahnschmerzen, Zahnreizungen, Lippengeschwüren, Reizungen in Verbindung mit entzündeten Zahnfleisch, orthodontischen Zahnbehandlungen und Geräten, oralen chirurgischen Eingriffen und dgl., wobei Dextromethorphan allein oder zusammen mit einem herkömmlichen Analgetikum, wie Acetaminophen, Indomethacin, Ibuprofen oder Naproxen, oder ein herkömmliches Anästhetikum, wie Benzocain oder Butacain, verabreicht werden.

[0005] EP-A-0 081 823 beschreibt ein Verfahren zur zeitweiligen Verringerung von Schmerzen und Beschwerden in Verbindung mit Dysmenorrhoe durch Verabreichung von Dextromethorphan allein oder in Kombination mit einem oder mehreren zusätzlichen Arzneistoffen, z. B. einem Analgetikum, wie Acetaminophen, Indomethacin, Ibuprofen oder Naproxen.

[0006] Bisher wurde nicht erkannt, daß die analgetische Wirkung eines NSAID oder von Acetaminophen in merklichem Umfang durch Verabreichung eines NSAID oder von Acetaminophen vor, zusammen mit oder im Anschluß an die Verabreichung einer die Analgesie-verbessernden Menge an Dextromethorphan verstärkt werden kann. Somit beschreiben die US-Patente 5 164 398 und 4 446 140 sowie EP-A-0 081 823 jeweils Dosierungsmengen an Dextromethorphan, die keine Steigerung der analgetischen Wirksamkeit irgendeines der dort erwähnten Analgetika hervorrufen würden. Obgleich diese Veröffentlichungen auch Dosiskonzentrationen von Dextromethorphan beschreiben, die, wie nunmehr festgestellt wurde, zu einer verstärkten Wirksamkeit von NSAID oder Acetaminophen führen würden, ist ein derartiges Ergebnis vollkommen unbeabsichtigt und zufällig.

Zusammenfassende Darstellung der Erfindung

[0007] Erfindungsgemäß wird eine Zusammensetzung zur Verwendung bei einem Verfahren zur Linderung von Schmerzen bereitgestellt, das die Verabreichung von (a) einer Analgesie induzierenden Menge eines nicht-narkotischen Analgetikums, wie ein NSAID, oder von Acetaminophen und (b) einer die Analgesie verbessernden Menge mindestens eines Analgesie-Verstärkers, der aus der Gruppe der nicht-toxischen Antagonisten für den N-Methyl-D-aspartat-Rezeptor und der nicht-toxischen Substanzen, die eine hauptsächliche intrazelluläre Folgeerscheinung der N-Methyl-D-aspartat-Rezeptoraktivierung blockieren, ausgewählt ist, an ein Schmerzen empfindendes Säugetier umfaßt, wobei (a) vor, gleichzeitig mit und im Anschluß an die Verabreichung von (b) verabreicht wird.

[0008] Die therapeutische Zusammensetzung ist für die Behandlung sämtlicher Arten von Schmerzen anwendbar und nicht wie im Stand der Technik nur auf Schmerzen in Verbindung mit Erkältung, Grippe, Husten, oralen Schmerzzuständen und/oder Dysmenorrhoe beschränkt. Somit läßt sich bei einem Säugetier, das einer Schmerzlinderung bedarf, aber keinen der vorerwähnten Zustände aufweist, ein verstärkter Grad an Analgesie bei einer gleichwertigen Dosierung eines nichtnarkotischen Analgetikums oder ein gleichwertiger Grad an Analgesie bei einer verringerten Dosierung eines nichtnarkotischen Analgetikums erreichen, wenn das nichtnarkotische Analgetikum vor, gleichzeitig mit oder im Anschluß an die Verabreichung des Analgesie-Verstärkers verabreicht wird. Ferner ergeben das erfindungsgemäße Verfahren zur Schmerzlinderung und die in der Praxis verwendete therapeutische Zusammensetzung eine wirksame Analgesie bei einer Anzahl von Schmerzzuständen, wobei sich hierfür im Stand der Technik keinerlei Hinweis findet. Somit wird erfindungsgemäß beispielsweise eine erheblich stärkere Schmerzlinderung bei einer gegebenen Dosierung eines nichtnarkotischen Analgetikums erzielt, verglichen mit der Wirkung eines derartigen Analgetikums allein, und zwar bei Schmerzzuständen, wie arthritischen Schmerzen, lumbosakralen Schmerzen, muskuloskeletalen Schmerzen, Halsschmerzen und dgl., bei denen jeweils eine aktive Entzündungsstelle vorliegt.

[0009] Der Ausdruck "N-Methyl-D-aspartat-Rezeptor" bezieht sich auf alle Unterkategorien von Bindungsstellen in Verbindung mit dem NMDA-Rezeptor, z. B. mit der Glycin-Bindungsstelle, der Phenylcyclidin (PCP)-Bindungsstelle und dgl. sowie dem NMDA-Kanal. Somit kommt erfindungsgemäß die Verwendung von nichttoxischen Substanzen in Betracht, die eine NMDA-Rezeptorbindungsstelle blockieren, z. B. Dextrorphan oder den NMDA-Kanal, z. B. eine Quelle für Magnesium, wie Magnesiumsulfat.

[0010] Der hier verwendete Ausdruck "nicht-toxisch" ist relativ zu verstehen und soll beliebige Substanzen bezeichnen, die von der United States Food and Drug Administration ("FDA") zur Verabreichung an Menschen zugelassen sind oder für die unter Berücksichtigung anerkannter Regeln und Praktiken eine Zulassung durch das FDA für die Verabreichung an Menschen zu erwarten ist. Der Ausdruck "nicht-toxisch" wird hier auch verwendet, um die NMDA-Rezeptor-Antagonisten oder -Blocker, die für die erfindungsgemäße Praxis geeignet sind, von NMDA-Rezeptor-Antagonisten, wie MK 801 (5-Methyl-10,11-dihydro-SHdibenz [a,d] cyclohepten-5, 10-imin) , CPP (3-[2-CarboxYPiperazin-4-yl]-propyl-1-phosphonsäure) und PCP(1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin), deren Toxizitäten ihre therapeutische Anwendung tatsächlich ausschließen, zu unterscheiden.

[0011] Der Ausdruck "schmerzlindernd" bezieht sich auf die Ausdrücke "Schmerzunterdrückung" und "Schmerzhemmung", da die Erfindung auf die Linderung von vorhandenen Schmerzen sowie zur Unterdrückung oder Hemmung von Schmerzen, die sich ansonsten aufgrund eines drohenden, Schmerzen verursachenden Ereignisses ergeben würden, anwendbar ist.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0012] **Fig.** 1 ist ein Balkendiagramm zum Vergleich der unterschiedlichen Bewertungen auf mechanische Hyperalgesie, einen Indikator von arthritischen Schmerzen, die bei Labortieren mit induzierter Arthritis vor und nach Verabreichung der einzelnen Testsubstanzen durch perkutane Injektion beobachtet werden.

[0013] **Fig.** 2 ist ein Balkendiagramm zum Vergleich der spontanen, schmerzbezogenen Verhaltensbewertung (Dauer des Anhebens der betroffenen Pfote), einem weiteren Indikator für arthritische Schmerzen, bei Versuchstieren vor und im Anschluß an die Injektion der einzelnen Testsubstanzen.

[0014] **Fig.** 3 ist ein Balkendiagramm, in dem der Median der Gelenksteifheitsbewertung, einem weiteren Indikator für arthritische Schmerzen, bei den Tieren vor und nach Injektion der einzelnen Testsubstanzen verglichen wird.

[0015] **Fig.** 4 ist ein Balkendiagramm, bei dem die Bewertungsunterschiede bei den Tieren in bezug auf eine mechanische Hyperalgesie sowohl vor als auch während einer oralen Verabreichung der einzelnen Testsubstanzen verglichen werden.

[0016] **Fig.** 5 ist ein Balkendiagramm, in dem die spontanen, schmerzbezogenen Verhaltensbewertungen für Tiere vor und nach oraler Verabreichung der einzelnen Testsubstanzen verglichen werden.

[0017] **Fig.** 6 ist ein Balkendiagramm, in dem der Median der Gelenksteifheitsbewertungen bei den Tieren vor und nach oraler Verabreichung der einzelnen Testsubstanzen verglichen wird.

[0018] **Fig.** 7 ist ein Balkendiagramm, in dem die Bewertungsunterschiede für mechanische Hyperalgesie bei Labortieren mit induzierter Arthritis vor und nach oraler Verabreichung mehrerer zusätzlicher Testsubstanzen verglichen werden.
[0019] **Fig.** 8 ist ein Balkendiagramm, in dem die spontanen, schmerzbezogenen Verhaltensbewertungen für die Tiere vor und nach oraler Verabreichung einzelner zusätzlicher Testsubstanzen verglichen werden.
[0020] **Fig.** 9 ist ein Balkendiagramm, in dem der Median der Gelenksteifheitsbewertungen bei den Tieren vor und nach oraler Verabreichung einzelner zusätzlicher Testsubtanzen verglichen wird.

Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0021] Es können beliebige nicht-narkotische Analgetika verwendet werden. Wie bereits erwähnt, stellen NSAIDs eine Klasse von wertvollen nicht-narkotischen Analgetika dar, die hier verwendet werden können. Bezüglich einer ausführlichen Auflistung von NSAIDs wird beispielsweise auf Goodman and Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", B. Auflage, McGraw-Hill, Inc. (1990), S. 638–670; "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17. Auflage, Mack Publishing Company (1985), S. 1116–1122; und US-Patent 4 777 174, verwiesen. Zu speziellen NSAIDs, die hier verwendet werden können, gehören Diclofenac, Diflusinal, Etodolac, Fenbufen, Fenoprofen, Flufenisal, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Ketorolac, Meclofenaminsäure, Mefenaminsäure, Nabumeton, Naproxen, Oxaprozin, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulindac, Tolmetin, Zomepirac, Gemische davon und pharmazeutisch verträgliche Salze davon. Kohleteer-Analgetika, insbesondere Acetaminophen, stellen eine weitere Klasse von nichtnarkotischen Analgetika dar, die hier verwendet werden können.
[0022] Unter den nicht-toxischen Substanzen, die den NMDA-Rezeptor blockieren und die sich hier als Analgesie-Verstärker für NSAID oder Acetaminophen eignen, gehören Dextromethorphan ((+)-3-Hydroxy-N-methylmorphinan) und dessen Metabolit Dextrorphan ((+)-3-Hydroxy-N-methylmorphinan), Gemische davon und pharmazeutisch verträgliche Salze davon. Zu weiteren wertvollen nicht-toxischen Substanzen, die den NMDA-Rezeptor blockieren, gehören Memantin, Pyrrolochinolinchinon und cis-4-(Phosphonomethyl)-2-piperidincarbonsäure. Von dem NMDA-Rezeptor-Antagonisten wird Dextromethorphan in Form seines Hydrobromidsalzes zur erfindungsgemäßen Verwendung bevorzugt, und zwar aufgrund seiner erwiesenen hochgradigen Sicherheit und seiner leichten Verfügbarkeit. Während Dextrorphan und dessen pharmakologisch verträgliche Salze ebenfalls zu hervorragenden Ergebnissen führen, ist derzeit eine gewerbliche Herstellung dieser Verbindung nicht bekannt.
[0023] Zusätzlich oder anstelle eines Blockers für den NMDA-Rezeptor kann hier als Analgesie-Verstärker mindestens eine nichttoxische Substanz verwendet werden, die eine hauptsächliche intrazelluläre Folgeerscheinung der NMDA-Rezeptoraktivierung blockiert. Eine Aktivierung des NMDA-Rezeptors, eines Untertyps von exzitatorischen Aminosäure-Rezeptoren, induziert eine Anzahl von Veränderungen in der funktionellen Aktivität von Nervenzellen und insbesondere von deren Fähigkeit, in Gegenwart einer süchtigmachenden Substanz über einen Anstieg der intrazellulären Ca^{++}-Konzentration angeregt oder gehemmt zu werden. Zu den hauptsächlichen Folgeerscheinungen der NMDA-Rezeptoraktivierung gehören die nachstehenden Sequenzen oder Kaskaden von Ereignissen, die innerhalb von Nervenzellen ablaufen:

a) Translokation und Aktivierung von Protein-kinasen, wie Protein-kinase C → Phosphorylierung von Substratproteinen, wie Cytosolenzymen, Kanalproteinen, Rezeptorproteinen und dgl. → Veränderungen der funktionellen Aktivität;

b) Initiation des frühen Gens (c-fos, c-jun, zif-268 und dgl.), Expression entweder durch erhöhtes intrazelluläres Ca^{++} oder Ca^{++}-aktivierte Protein-kinasen → Expression von funktionellen Genen, die für die Bildung von zellulären Enzymen (z. B. Protein-kinasen), Rezeptorproteinen (wie dem NMDA-Rezeptor), Ionenkanalproteinen (wie den K^+-, Na^+-, Ca^{++}-Kanälen), Neuropeptiden (wie Dynorphin) und dgl. verantwortlich sind → Veränderungen der funktionellen Aktivität;

c) durch Ca^{++}/Calmodulin (oder andere Ca^{++}-bindende Proteine) induzierte Aktivierung von Enzymen und anderen zellulären Komponenten → Aktivierung von Ca^{++}/Calmodulin-Protein-kinase-Systemen wie Ca^{++}/Calmodulin-kinase II → Autophosphorylierung von Enzymen (z. B. Ca^{++}/Calmodulinkinase II) oder anderen funktionellen Proteinen → Veränderungen der funktionellen Aktivität;

d) durch Ca++/Calmodulin induzierte Aktivierung von konstitutiver Stickstoffoxid-synthase sowie Induktion von induzierbarer Stickstoffoxid-synthase → Bildung von Stickstoffoxid → i) Bildung von cyclischem Guanosinmonophosphat über Aktivierung von Guanosin-cyclase unter Aktivierung von Protein-kinasen und früher Genexpression;

ii) direkte Proteinmodifikation, z. B. von Enzymen, Rezeptoren und/oder Kanalproteinen; iii) Lipidmembran-Modifikation und/oder Nukleinsäure-Modifikation über den Einfang von freien Radikalen; iv) Induktion von Neurotoxizität bei höheren Stickstoffoxid-Konzentrationen; v) retrograde Wirkungen in benachbarten Neuronen oder glialen Zellen, wie eine Erleichterung der Glutamat-Freisetzung/NMDA-Rezeptoraktivierung und/oder Hemmung von postsynaptischen NMDA-Rezeptoren → Veränderungen der funktionellen Aktivität;

e) Wechselwirkungen mit dem cyclischen Adenosinmonophosphat/Protein-kinase A-System, dem Phospholipase-C-Inosit-triphosphat-Ca^{++}/Diacylglycerin-Protein-kinase-System, dem Phospholipase A2-Arachidonsäure/Prostanoide/Leuktriene-System → Veränderungen der funktionellen Aktivität, induziert durch ein zweites Messenger-System, die von NMDA-Rezeptor/Ca^{++}/Ca^{++}-Calmodulin/Protein-kinase-Systemen abweichen; und

f) Wechselwirkungen mit anderen exzitatorischen Aminosäurerezeptor-Subtypen, einschließlich Nicht-NMDA-Rezeptoren und metabotrope Rezeptoren sowie intrazelluläre Ereignisse im Anschluß an die Aktivierung dieser exzitatorischen Aminosäurerezeptor-Subtypen → Veränderungen der funktionellen Aktivität, induziert durch die Nicht-NMDAund metabotrope Rezeptoraktivierung.

[0024] Eine Substanz, die den NMDA-Rezeptor blockiert, verhindert in wirksamer Weise das Ablaufen sämtlicher vorstehender hauptsächlicher intrazellulärer Abfolgen von Ereignissen. Jedoch ist es bei Aktivierung des NMDA-Rezeptors immer noch möglich, Schmerzen erfindungsgemäß durch Verabreichung des nicht-narkotischen Analgetikums und einer Substanz, die mindestens eine der vorstehenden hauptsächlichen intrazellulären Abfolgen von Ereignissen blockiert, zu behandeln. Somit eignet sich für die erfindungsgemäße Praxis beispielsweise eine Substanz, die die Translokation und Aktivierung von Protein-kinase C oder die durch Calmodulin induzierte Aktivierung von konstitutiver Stickstoffoxidsynthase sowie die Induktion von induzierbarer Stickstoffoxid-synthase beeinträchtigt.

[0025] Nicht-toxische Substanzen, die eine hauptsächliche intrazelluläre Folge der NMDA-Rezeptoraktivierung blockieren und sich daher für die erfindungsgemäße Praxis eignen, umfassen Inhibitoren von Protein-kinase C, z. B. Ganglioside, wie Gangliosid GM_1 (Monosialogangliosid) und Gangliosid GT_{1b} (Trisialogangliosid); amphipathische langkettige Basen, wie Sphingosin, N,N,N-Trimethylsphingosin, Sphinganin und Psychosin; Chinolyloxazol-2-one, wie 4-Methyl-5-(3-chinolinyl)-2-(3H)-oxazolon und Phenyl-5-(2-chinolinyl)-2-3(3H)-oxazolon; 1,4-Bis-(aminohydroxyalkylamino)anthrachinone, wie 1,4-Bis-(3-propylamino-2-hydroxypropylamino)-9,10-anthracendion und 1,4-Bis-(3-benzylamino-2-hydroxypropylamino)-9,10-anthracendion; sowie Gemische und pharmazeutisch verträgliche Salze der vorstehenden Verbindungen.

[0026] Zu weiteren nicht-toxischen Substanzen, die eine hauptsächliche intrazelluläre Abfolge der NMDA-Rezeptoraktivierung blockieren und als solche für die erfindungsgemäße Praxis geeignet sind, gehören Inhibitoren von Calmodulin, wie Phenothiazine, insbesondere Chlorpromazin, Chlorpromazinsulfoxid, Prochlorperazindimaleat, Perphenazin, Trifluoperazin, Fluphenazin, Fluphenazinönanthat, Fluphenazindecanoat, Thioridazin, Mesoridazinbesylat, Piperacetazin, Acetophenazindimaleat, Carphenazindimaleat, Butaperazindimaleat und Phenothiazinsulfoxid; Naphthalinsulfonamide, wie N-(6-Aminohexyl)-5-chlor-1-naphthalinsulfonamid, N-(6-Aminohexyl)-5-chlor-2-naphthalinsulfonamid und N-(6-Aminohexyl)-5-brom-2-naphthalinsulfonamid; 4-substituierte 4H,6H-Pyrrolo[1,2-a][4,1]benzoxazepine, wie 1,3-Dihydro-1-{1-[(4-methyl-4H,6H-pyrrolo[1,2-a][4,1]benzoxazepin-4-yl)-methyl]-4-piperidinyl}-2H-benzimidazol-2-on; Benzhydryle, wie N-[2](Diphenylmethylthioethyl]-2-(trifluormethyl) – benzolethanamin, N-[2-(Bis-(4-fluorphenyl)-methylthio)ethyl]-2-(trifluormethyl)-benzolethanamin und N-[2-(Bis-(4-fluorophenyl)-methylthio)-ethyl]-3-(trifluormethyl)benzolethanamin; tricyclische antidepressive Arzneistoffe wie Imipramin, 2-Chlorimipramin und Amitriptylin; Penfluridol; Haloperidol; Pimozid; Clozapin; Calmidazolin; und Gemische und pharmazeutisch verträgliche Salze der vorstehenden Verbindungen.

[0027] Von den beiden Gruppen von Analgesie-Verstärkern werden die NMDA-Rezeptor-Antagonisten bevorzugt und darunter wird aus den vorstehend angegebenen Gründen Dextromethorphan bevorzugt.

[0028] Um seine die analgetische Aktivität verstärkende Wirkung zu entfalten, müssen der nicht-toxische NMDA-Rezeptor-Antagonist und/oder die Substanz, die eine hauptsächliche intrazelluläre Folge der NMDA-Rezeptoraktivierung blockiert, in einer die Analgesie verstärkenden Menge vorhanden sein. Diese Menge läßt sich experimentell vom Fachmann für eine gegebene Substanz dieses Typs durch routinemäßige Dosisbestimmungsverfahren unter Berücksichtigung der hier vorgelegten experimentellen Daten festlegen. Im Fall des NMDA-Rezeptor-Antagonisten Dextromethorphan beträgt eine übliche empfohlene Dosis für erwachsene Personen mindestens etwa 15 mg und vorzugsweise mindestens etwa 20 mg. Einheitsdosen können selbstverständlich weniger als diese Mengen an Dextromethorphan enthalten, wobei ausreichende Mehrfache der Einheitsdosen zu einem Zeitpunkt verabreicht werden, um die vorerwähnte minimale Dosis an Dextromethorphan bereitzustellen. Somit können beispielsweise eine oder zwei Tabletten, die jeweils 325 mg Aspirin oder Acetaminophen (oder ein anderes nicht-narkotisches Analgetikum) und 15 mg Dextromethorphan enthalten, zu einem Zeitpunkt (bis zu 4-mal täglich innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden) verabreicht werden, um eine erfindungsgemäße verstärkte Analgesie zu erreichen.

[0029] Die Dosierungen für das nicht-narkotische Analgetikum sind selbstverständlich ausreichend, um einen wirksamen Grad an Analgesie herbeizuführen. Somit können beispielsweise bei erwachsenen Personen typische Einheitsdosen 125 bis etwa 500 mg Diflunisal, 25 bis etwa 100 mg Zomepiracnatrium, 50 bis etwa 400 mg Ibuprofen, 125 bis etwa 500 mg Naproxen, 25 bis etwa 50 mg Flurbiprofen, 60 bis etwa 200 mg Fenoprofen, 10 bis etwa 20 mg Piroxicam, 125 bis etwa 250 mg Mefanaminsäure, 100 bis 400 mg Fenbufen, 25 bis etwa

50 mg Ketoprofen und 50 bis etwa 650 mg Acetaminophen betragen. Dosierungen für das nicht-narkotische Analgetikum, die darüber oder darunter liegen, können selbstverständlich gegebenenfalls angewandt werden.

[0030] Das nicht-narkotische Analgetikum und der Analgesie-Verstärker müssen zwar nicht gemeinsam verabreicht werden, müssen aber beide im Patienten gleichzeitig in wirksamen Konzentrationen vorliegen. Obgleich es unter den Umfang der Erfindung fällt, die Analgetika und den Analgesie-Verstärker aus Zweckmäßigkeitsgründen getrennt zu verabreichen, ist es bevorzugt, sie gemeinsam in einer einzigen therapesutischen Zusammensetzung zu verabreichen. Es kommen sämtliche Verabreichungsarten in Betracht, z. B. kann die Verabreichung oral oder rektal oder durch intravenöse, intramuskuläre, subkutane, intrathekale, epidurale oder intrazerebroventrikuläre Injektion erfolgen.

[0031] Die therapeutische Zusammensetzung, die das nicht-narkotische Analgetikum und den Analgesie-Verstärker enthält, wird üblicherweise mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Bestandteilen gemäß bekannter und eingeführter Praxis zubereitet. Somit kann die Zusammensetzung als Flüssigkeit, Pulver, Elixier, injizierbare Lösung und dgl. zubereitet werden. Zubereitungen für die orale Verwendung können in Form von Tabletten oder harten Kapseln bereitgestellt werden, wobei die pharmakologischen Wirkstoffe mit einem inerten festen Verdünnungsmittel, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin, vermischt werden, oder als weiche Gelatinekapseln, wobei die Wirkstoffe mit einem ölartigen Medium, z. B. flüssigem Paraffin oder Olivenöl, vermischt werden.

[0032] Wäßrige Suspensionen können pharmazeutisch verträgliche Trägerstoffe umfassen, wie Suspendiermittel, z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon. Tragacanth-Gummi und Gummi arabicum; Dispergier- oder Netzmittel, wie natürlich vorkommende Phosphatide, z. B. Lecithin, oder Kondensationsprodukte eines Alkylenoxids mit Fettsäuren, z. B. Polyoxyethylenstearat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit langkettigen aliphatischen Alkoholen, z. B. Heptadecaethylenoxycetanol, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit partiellen Estern, die sich von Fettsäuren und einem Hexit ableiten, z. B. Polyoxyethylensorbitmonooleat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit partiellen Estern, die sich von Fettsäuren und Hexitanhydriden ableiten, z. B. Polyoxyethylensorbitanmonooleat. Die wäßrigen Suspensionen können auch einen oder mehrere Konservierungsmittel, z. B. Ethyl- oder n-Propyl-p-hydroxybenzoat, ein oder mehr farbgebende Mittel, einen oder mehrere Aromastoffe und eines oder mehrere Süßungsmittel, wie Saccharose, Saccharin oder Natrium- oder Calciumcyclamat, enthalten.

[0033] Die erfindungsgemäße schmerzlindernde therapeutische Zusammensetzung wird vorzugsweise in einer Dosierungsform mit verzögerter Wirkstoffabgabe bereitgestellt. Zahlreiche derartige Dosierungsformen sind bekannt und beispielsweise in folgenden US-Patenten beschrieben: 4 788 055, 4 816 264, 4 828 836, 4 834 965, 4 834 985, 4 996 047, 5 071 646 und 5 133 974. Zusätzlich zum nicht-narkotischen Analgetikum (a) und Analgesie-Verstärker (b) kann die hier beschriebene therapeutische Zusammensetzung mindestens einen weiteren pharmakologischen Wirkstoff (c), z. B. ein narkotisches Analgetikum, wie Codein oder ein Lokalanästhetikum, wie Lidocain, Dibucain oder Bupivicain (sofern die Zusammensetzung als injizierbares Präparat bereitgestellt wird), enthalten.

[0034] Nachstehend sind typische Einheitsdosisformen der erfindungsgemäßen therapeutischen Zusammensetzung aufgeführt.

Einheits-dosis-form	Nicht-narkotisches Analgetikum	mg	Analgesie-Verstärker	mg	Anzahl der Einheitsdosen pro Verabreichung
Tablette	Diflusinal	250	Dextromethorphan-HBr	15	2
Tablette	Diflusinal	500	Dextromethorphan-HBr	30	1 (Aufrechterhaltungsdosis) oder 2 (Anfangsdosis)
Tablette	Phenylbutazon	100	Dextromethorphan-HBr	30	1
Kapsel	Phenylbutazon	100	Dextromethorphan-HBr	30	1
Kapsel	Indomethacin	25	Dextromethorphan-HBr	15	2
Kapsel	Indomethacin	50	Dextromethorphan-HBr	30	1
Suppositorium	Indomethacin	50	Dextromethorphan-HBr	30	1
oral	Indomethacin	25/5 ml	Dextromethorphan-HBr	15	2
Suspension					
Tablette	Sulindac	150	Dextromethorphan-HBr	30	1
Tablette	Sulindac	200	Dextromethorphan-HBr	30	1

Einheits-dosis-form	Nicht-narkotisches Analgetikum	mg	Analgesie-Verstärker	mg	Anzahl der Einheitsdosen pro Verabreichung
Kapsel	Mefenaminsäure	250	Dextromethorphan-HBr	30	1 (Aufrechterhaltungsdosis) oder 2 (Anfangsdosis)
Kapsel	Meclofenamatnatrium	50	Dextromethorphan-HBr	30	1
Tablette	Tolmetinnatrium	200	Dextromethorphan-HBr	30	1
Tablette	Ibuprofen	200	Dextromethorphan-HBr	15	2
Tablette	Ibuprofen	800	Dextromethorphan-HBr	30	1
Tablette	Ibuprofen	800	Dextromethorphan-HBr	40	1
Tablette	Naproxen	250	Dextromethorphan-HBr	15	2
Tablette	Naproxen	250	Dextromethorphan-HBr	30	1
oral	Naproxen	125/5 ml	Dextromethorphan-HBr	15	2
Suspension					
Tablette	Naproxennatrium	275	Dextromethorphan-HBr	30	1
Kapsel	Fenaprofencalcium	200	Dextromethorphan-HBr	2	

Einheits-dosis-form	Nicht-narkotisches Analgetikum	mg	Analgesie-Verstärker	mg	Anzahl der Einheitsdosen pro Verabreichung
Kapsel	Ketoprofen	25	Dextromethorphan-HBr	15	2
Kapsel	Ketoprofen	75	Dextromethorphan-HBr	30	1
Tablette	Flurbiprofen	100	Dextromethorphan-HBr	15	2
Tablette	Flurbiprofen	10	Dextromethorphan-HBr	30	1
Kapsel	Piroxicam	20	Dextromethorphan-HBr	30	1
Kapsel	Piroxicam	25	Dextromethorphan-HBr	30	1
Tablette	Diclofenac-natrium	25	Dextromethorphan-HBr	15	2
Tablette	Diclofenac-natrium	75	Dextromethorphan-HBr	30	1

[0035] Die nachstehenden Beispiele erläutern das Verfahren und die Zusammensetzung der Erfindung zur Linderung von bei Sprague-Dawley-Ratten induzierten arthritischen Schmerzen.

A. Testverfahren

[0036] Arthritische Schmerzen (Monoarthritis) wurden bei Ratten durch intrakapsuläre Injektion von komplettem Adjuvans (Butler et al., Pain, Bd. 48 (1992), S. 73–81) induziert. Das komplette Adjuvans wurde aus 60 mg abgetötetem Mycobacterium butyricum in einem Gemisch aus Paraffinöl (6 ml), 0,9% NaCl (4 ml) und Tween 80 (1 ml) zubereitet. Die Ratten wurden kurz mit Isofluran, das in einem Mischgas aus N_2O/O_2 verabreicht wurde, betäubt. Ein Tropfen komplettes Adjuvans (etwa 0,05 ml) wurde in das (tarsotibiale) Knöchelgelenk mit einer Nadel Nr. 26 injiziert. Monoarthritische Schmerzen entwickeln sich innerhalb von etwa 7 Tagen nach der Injektion. Spitzenwerte werden nach etwa zwei Wochen erreicht (Butler et al., a. a. O.).
[0037] Die folgenden Verhaltenstests bezüglich arthritischer Schmerzen wurden 12 Tage nach der Injektion von komplettem Adjuvans durchgeführt, um für jeden Test gemäß den Literaturangaben Grundlinienbewertungen aufzustellen (Butler et al., a. a. O.; Perrot et al., Pain, Bd. 52 (1993), S. 41– 47).

(1) Mechanische Hyperalgesie

[0038] Der Randall-Selitto-Test wurde zur Prüfung der mechanischen Hyperalgesie herangezogen (Butler et al., a. a. O.; Perrot et al., a. a. O.). Eine abgestufte mechanische Kraft (in Gramm), die über die Randall-Selitto-Vorrichtung ausgeübt wurde, wurde auf die betroffenen und nicht-betroffenen Gelenkbereiche ausgeübt. Bei Erreichen der Schmerzschwelle zog die Ratte die Hinterpfote zurück oder stieß einen Schrei aus. Diese Kraft wurde als Maß für den Grad der mechanischen Hyperalgesie aufgezeichnet.

(2) Spontanes schmerzbezogenes Verhalten (Anheben der Pfote)

[0039] Man ließ die Ratten ohne Beschränkungen sich frei in einem oben offenen Plexiglaszylinder (Durch-

messer 19 cm × Höhe 30 cm) bewegen, wobei die Tiere sich 5 min vor der Beobachtung im Zylinder befanden. Innerhalb einer 10-minütigen Beobachtungsperiode wurde die Gesamtdauer (in Sekunden), während der eine Ratte die arthritische Pfote anhob, aufgezeichnet.

(3) Bewertung der Gelenksteifigkeit

[0040] Eine Einschränkung des vollständigen Flexions- oder Extensionsbereiches des injizierten Gelenks wurde geprüft. Das injizierte Gelenk wurde vorsichtig bis zu dem Punkt gebogen oder gestreckt, bei dem sich die Ratte einer weiteren Bewegung des Testgelenks widersetzte. Bei einer arthritischen Ratte beträgt die maximale Bewertung der Gelenksteifigkeit zwei Punkte, wenn eine Einschränkung des vollständigen Bewegungsbereiches sowohl der Flexion als auch der Extension des betroffenen Gelenks vorliegt.

Beispiel 1

[0041] Nach Bestimmung der Grundlinienbewertungen für jeden dieser drei Tests erhielten die einzelnen Ratten eine intraperitoneale oder orale einzige Verabreichung einer der folgenden Testsubstanzen: (1) Ibuprofen allein, (2) Dextromethorphan-HBr allein, (3) eine Kombination aus Ibuprofen und Dextromethorphan-HBr oder (4) Kochsalzlösung (Kontrolle) allein. Nach einer Stunde (intraperitoneal) oder zwei Stunden (oral) im Anschluß an die Verabreichung wurden die vorstehend beschriebenen Verhaltenstests wiederholt, um die Einflüsse der einzelnen Testsubstanzen auf die arthritischen Schmerzen zu prüfen.

B. Testergebnisse

[0042] In den **Fig.** 1 bis 6 sind die Ergebnisse der vorstehenden Tests aufgeführt. Die **Fig.** 1 bis 3 und 4 bis 6 geben die Ergebnisse einer intraperitonealen Injektion bzw, einer oralen Verabreichung wieder (n = 5–6/Gruppe).

Fig. 1: Mechanische Hyperalgesie – intraperitoneale Verabreichung

[0043] Die Bewertungsdifferenzen (nicht betroffene Hinterpfote minus betroffene Hinterpfote), die die auf den Knöchelgelenkbereich ausgeübte Kraft (Gramm) widerspiegeln, die einen Schrei und eine Entfernung der Pfote hervorruft, wurden zur Angabe des Grades der mechanischen Hyperalgesie herangezogen. Die Bewertungsdifferenzen unterschieden sich vor der Verabreichung der Testsubstanzen unter den Gruppen nicht. Beim Test eine Stunde nach Verabreichung der Testsubstanzen waren die Bewertungsdifferenzen bei Ratten mit einer einzigen intraperitonealen Injektion von 25 mg/kg Ibuprofen oder 25 mg/kg Dextromethorphan-HBr im Vergleich zu den Kochsalzkontrollen zuverlässig verringert. Eine kombinierte intraperitoneale Injektion von Ibuprofen und Dextromethorphan-HBr (jeweils 25 mg/kg) bewirkte eine signifikant größere Verringerung der Bewertungsdifferenzen als nach alleiniger Verabreichung von Ibuprofen oder Dextromethorphan-HBr, was auf einen signifikant verstärkten therapeutischen Effekt für die Kombination aus Ibuprofen und Dextromethorphan-HBr spricht. * = P < 0,05, Waller-Duncan-K-Verhältnis-t-Test ("SAS Procedures Guide", Version 6, 34. Auflage, SAS Institute Inc., Cary, NC (1990), S. 705 ff., Mao et al., Brain Res., Bd. 576 (1997), S. 254–262) im Vergleich zu den Kochsalzkontrollen. (*) = P < 0,05, Waller-Duncan-K-Verhältnis-t-Test, verglichen mit der Gruppe mit Ibuprofen allein oder Dextromethorphan-HBr allein und den Kochsalzkontrollen.

Fig. 2: Spontanes, schmerzbezogenes Verhalten – intraperitoneale Verabreichung

[0044] Die Dauer (in Sekunden) des Anhebens der betroffenen und der nicht-betroffenen Hinterpfote von der Oberfläche innerhalb einer 10-minütigen Beobachtungsperiode wurde aufgezeichnet.

[0045] Sie ist ein Maß für das Vorliegen von spontanen arthritischen Schmerzen. Während die getesteten Ratten während der Beobachtungsdauer, die nicht-betroffene Hinterpfote nicht anhoben, hoben sie die betroffene Hinterpfote vor der Arzneistoffverabreichung häufig an. Eine kombinierte intraperitoneale Injektion von Ibuprofen und Dextromethorphan-HBr (jeweils 25 mg/kg) verringerte signifikant die Dauer des Anhebens der betroffenen Hinterpfote bei Beobachtung eine Stunde nach der Verabreichung, während dies bei getrennter Verabreichung der beiden Substanzen (jeweils 25 mg/kg) nicht der Fall war. * = P < 0,05, Waller-Duncan K-Verhältnis-t-Test, verglichen mit der Gruppe mit alleiniger Verabreichung von Ibuprofen oder Dextromethorphan-HBr und mit den Kochsalzkontrollen.

Fig. 3: Gelenksteifigkeit – intraperitoneale Verabreichung

[0046] Die Einschränkung des vollen Bereiches der Flexion oder Extension des betroffenen Gelenkes wurde

als ein Punkt bewertet. Bei einer arthritischen Ratte wurde die maximale Gelenksteifigkeit mit zwei Punkten bewertet, wenn eine Einschränkung des vollen Bewegungsbereiches sowohl der Flexion als auch der Extension des betroffenen Gelenks vorlag. Der Median dieser Bewertungen ist in **Fig.** 3 dargestellt. Eine Gelenksteifigkeit wurde vor der Arzneistoffbehandlung sowohl während der Flexion als auch während der Extension der betroffenen Hinterpfote festgestellt. Eine kombinierte intraperitoneale Injektion von Ibuprofen und Dextromethorphan-HBr (jeweils 25 mg/kg) verringerte in signifikanter weise die Bewertung der Gelenksteifigkeit beim Test eine Stunde nach Verabreichung (jedoch nicht bei getrennter Verabreichung der beiden Substanzen (jeweils 25 mg/kg)), was eine signifikante Verringerung der Gelenksteifigkeit im betroffenen Gelenk bedeutet. * = P < 0,05, Mann-Whitney U-Test ("SAS Procedures Guide", a. a. O.; Mao et al., a. a. O.), verglichen mit der Gruppe mit alleiniger Verabreichung von Ibuprofen oder Dextromethorphan-HBr und den Kochsalzkontrollen.

Fig. 4: Mechanische Hyperalgesie – orale Verabreichung

[0047] Die Bewertungsdifferenzen waren unter sämtlichen Gruppen vor Verabreichung der Testsubstanzen nicht signifikant. Eine kombinierte einzelne orale Verabreichung von Ibuprofen und Dextromethorphan-HBr (jeweils 50 mg/kg) (jedoch nicht der beiden getrennt verabreichten Substanzen (jeweils 50 mg/kg)) führte zu einer signifikanten Verringerung der Bewertungsdifferenzen beim Test zwei Stunden nach Verabreichung, was für einen signifikant verstärkten Analgesiegrad für die Kombination von Ibuprofen und Dextromethorphan-HBr, verglichen mit den übrigen Testsubstanzen spricht. * = P < 0,05, Waller-Duncan K-Verhältnis-t-Test, verglichen mit den Kochsalzkontrollen.

Fig. 5: Spontanes, schmerzbezogenes Verhalten – orale Verabreichung

[0048] Während die getesteten Ratten während der Beobachtungsdauer die nicht-betroffene Hinterpfote nicht anhoben, hoben sie vor der Arzneistoffverabreichung häufig die betroffene Hinterpfote an. Eine kombinierte einzelne Verabreichung von Ibuprofen und Dextromethorphan-HBr (jeweils 50 mg/kg) (jedoch nicht der beiden getrennt verabreichten Substanzen (jeweils 50 mg/kg) verringerte in signifikanter Weise die Dauer des Anhebens der betroffenen Hinterpfote zwei Stunden nach der Verabreichung. * = P < 0,05, Waller-Duncan K-Verhältnis-t-Test, verglichen mit den Kochsalzkontrollen.

Fig. 6: Gelenksteifigkeit – orale Verabreichung

[0049] Der Median dieser Bewertungen ist in **Fig.** 6 dargestellt. Die Gelenksteifigkeit zeigt sich sowohl während der Flexion als auch der Extension der betroffenen Hinterpfote vor Verabreichung der Testsubstanzen. Eine kombinierte einzelne orale Verabreichung von Ibuprofen und Dextromethorphan-HBr (jeweils 50 mg/kg) (jedoch nicht der beiden getrennt verabreichten Substanzen (jeweils 50 mg/kg)) verringerte in signifikanter Weise die Bewertungen der Gelenksteifigkeit zwei Stunden nach der Verabreichung, was für eine signifikante Verringerung der Gelenksteifigkeit im betroffenen Gelenk spricht. * = P < 0,05, Mann-Whitney-U-Test, verglichen mit der Gruppe mit alleiniger Verabreichung von Ibuprofen oder Dextromethorphan und den Kochsalzkontrollen.

Beispiel 2

[0050] Nach Bestimmung der Basislinienbewertungen für die einzelnen drei Tests A (1)–(3) gemäß den vorstehenden Angaben 14 Tage nach der Injektion des Adjuvans erhielten die einzelnen Ratten eine orale Dosis der folgenden Testsubstanzen: (1) Acetaminophen (ACE) allein in verschiedenen Mengen; (2) Dextromethorphan-HBr (DM) allein in einer Menge von 50 mg/kg; (3) verschiedene Kombinationen von ACE und DM; (4) Kochsalzlösung allein (Kontrolle). 1,5 Stunden nach den jeweiligen Verabreichungen wurden die vorstehend beschriebenen Verhaltenstests wiederholt, um die Einflüsse der einzelnen Testsubstanzen auf arthritische Schmerzen zu prüfen.

B. Testergebnisse

[0051] Die Ergebnisse der vorstehenden Tests sind in den **Fig.** 7 bis 9 dargestellt.

Fig. 7: Mechanische Hyperalgesie

[0052] Die prozentuale Veränderung der Schwellenwerte für das Wegziehen der Pfote vor und nach Verabreichung der einzelnen Testsubstanzen wurde herangezogen, um den Grad der mechanischen Hyperalgesie auszudrücken. Beim Test 1,5 Stunden nach Verabreichung der Testsubstanzen verringerten sich die Schwel-

lenwerte für das Wegziehen der Pfote bei Ratten, die eine einzelne orale Verabreichung von 50–400 mg/kg Acetaminophen oder 50 mg/kg Dextromethorphan-HBr erhalten hatten, im Vergleich zu den Kochsalzkontrollen nicht. Eine kombinierte orale Verabreichung von Acetaminophen (400 mg/kg) und Dextromethorphan-HBr (50 mg/kg) führte zu einem signifikanten Anstieg der Schwellenwerte für das Wegziehen der Pfote, was für eine signifikant verstärkte therapeutische Wirkung der Kombination aus Acetaminophen und Dextromethorphan-HBr spricht. * = P < 0,05, Waller-Duncan-K-Verhältnis-t-Test ("SAS Procedures Guide", Version 6, 34. Auflage, SAS Institute Inc., Cary, NC (1990), S. 705 ff.; Mao et al., Brain Res., Bd. 576 (1997), S. 254–262, verglichen mit den Kochsalzlösungskontrollen).

Fig. 8: Spontanes schmerzbezogenes Verhalten

[0053] Die Dauer (in Sekunden) des Anhebens sowohl von betroffenen als auch von nicht-betroffenen Hinterpfoten von der Oberfläche während einer 10-minütigen Beobachtungsperiode wurde aufgezeichnet. Sie stellt einen Hinweis auf das Vorliegen von spontanen arthritischen Schmerzen dar. Während die getesteten Ratten während der Beobachtungsdauer die nicht-betroffene Hinterpfote nicht anhoben, hoben sie vor der Arzneistoffverabreichung häufig die betroffene Hinterpfote an. Eine kombinierte orale Verabreichung von Acetaminophen (400 mg/kg) und Dextromethorphan-HBr (50 mg/kg) (jedoch nicht der beiden getrennt verabreichten Substanzen) verringerte in signifikanter Weise die Dauer des Anhebens der betroffenen Hinterpfote 1,5 Stunden nach der Verabreichung. * = P < 0,05, Waller-Duncan K-Verhältnis-t-Test, verglichen mit der Gruppe mit alleiniger Verabreichung von Acetaminophen oder Dextromethorphan-HBr und den Kochsalzkontrollen.

Fig. 9: Gelenksteifigkeit

[0054] Die Einschränkung des vollen Bereiches, entweder der Flexion oder der Extension des betroffenen Gelenks wurde mit einem Punkt bewertet. Bei einer arthritischen Ratte wurde die maximale Gelenksteifigkeit mit zwei bewertet, wenn eine Einschränkung des vollständigen Bewegungsbereiches sowohl der Flexion als auch der Extension des betroffenen Gelenks vorlag. Der Median dieser Bewertungen ist in **Fig.** 9 dargestellt. Eine Gelenksteifigkeit ergab sich sowohl in bezug auf die Flexion als auch auf die Extension der betroffenen Hinterpfote vor der Arzneistoffbehandlung. Eine kombinierte orale Verabreichung von Acetaminophen (400 mg/kg) und Dextromethorphan-HBr (50 mg/kg) (jedoch nicht eine getrennte Verabreichung der beiden Substanzen) verringerte in signifikanter Weise die Bewertungen der Gelenksteifigkeit 1,5 Stunden nach der Verabreichung, was für eine signifikante Verringerung der Gelenksteifigkeit im betroffenen Gelenk spricht. * = P < 0,05, Mann-Whitney U-Test ("SAS Procedures Guide", a. a. O.; Mao et al., a. a. O.), verglichen mit Acetaminophen oder Dextromethorphan-HBr allein und den Kochsalzlösungskontrollen.

Patentansprüche

1. Therapeutische Zusammensetzung, umfassend:
(a) eine Analgesie induzierende Menge mindestens eines nicht-narkotischen Analgetikums, das ein steroidfreies, entzündungshemmendes Medikament (NSAID), ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diclofenac, Difusinal, Etodolac, Fenbufen, Fenoprofen, Flufenisal, Flurbiprofen, Ketoprofen, Ketorolac, Meclofenaminsäure, Mefenaminsäure, Nabumetone, Oxaprozin, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulindac, Tolmetin, Zomepirac, und pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon ist,
(b) eine Analgesie verbessernde Menge mindestens von Dextromethorphan, Dextrophan und einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon, das die schmerzlindernde Wirkung des nicht-narkotischen Analgetikums (a) potenziert.

2. Therapeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens ungefähr 20 mg von (a) Dextromethorphan, Dextrophan oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon.

3. Therapeutische Zusammensetzung nach Ansprüchen 1 oder 2, vorausgesetzt, daß eine Dosierungsform zur verlangsamten Freisetzung bereitgestellt wird.

4. Verwendung
(a) einer Analgesie induzierenden Menge mindestens eines nicht-narkotischen Analgetikums, das ein steroidfreies, entzündungshemmendes Medikament (NSAID), ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diclofenac, Difusinal, Etodolac, Fenbufen, Fenoprofen, Flufenisal, Flurbiprofen, Ketoprofen, Ketorolac, Meclofenamidsäure, Mefenaminsäure, Nabumetone, Oxaprozin, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulindac, Tolmetin, Zomepirac, und pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon ist,
(b) einer Analgesie verbessernden Menge mindestens von Dextromethorphan, Dextrophan und einem phar-

mazeutisch annehmbaren Salz davon, das die schmerzlindernde Wirkung des nicht-narkotischen Analgetikums (a) potenziert,
zur Formulierung einer Zusammensetzung zur Vermeidung von Schmerzen bei einem Säuger, der einem Schmerzzustand ausgesetzt ist aber keine Erkältung, Grippe, Husten, Mundschmerz und/oder schmerzhafte Menstruation hat.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei das NSAID und/oder Acetaminophen (a) und der Verbesserer (b) zusammen formuliert werden als Dosierungsform zur verlangsamten Freisetzung.

6. Verwendung nach Anspruch 4 oder 5, wobei mindestens ungefähr 15 mg/Dosis von (b) verabreicht wird.

7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei mindestens ungefähr 20 mg/Dosis von (b) verabreicht wird.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 4 bis 7, wobei der Schmerz mit einer aktiven Entzündungsstelle verbunden ist.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 4 bis 8, wobei der Schmerz Arthritisschmerz, lumbosakraler Schmerz, muskuloskeletaler Schmerz ist oder von einer Halsentzündung ist.

10. Verwendung nach einem der Ansprüche 4 bis 9, wobei (a) vor, mit oder nach der Verabreichung von(b) verabreicht wird.

Es folgen 9 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

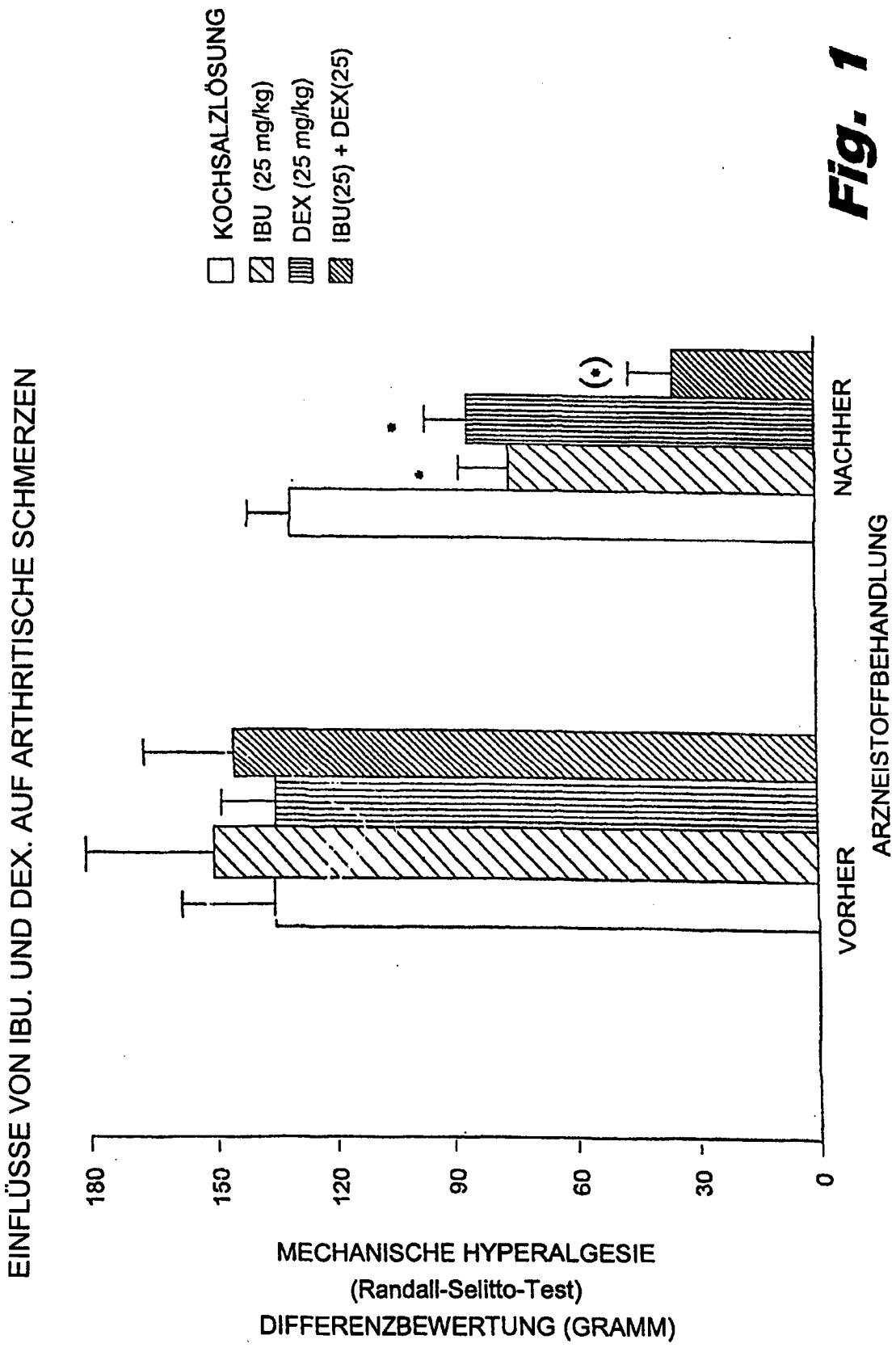

Fig. 1

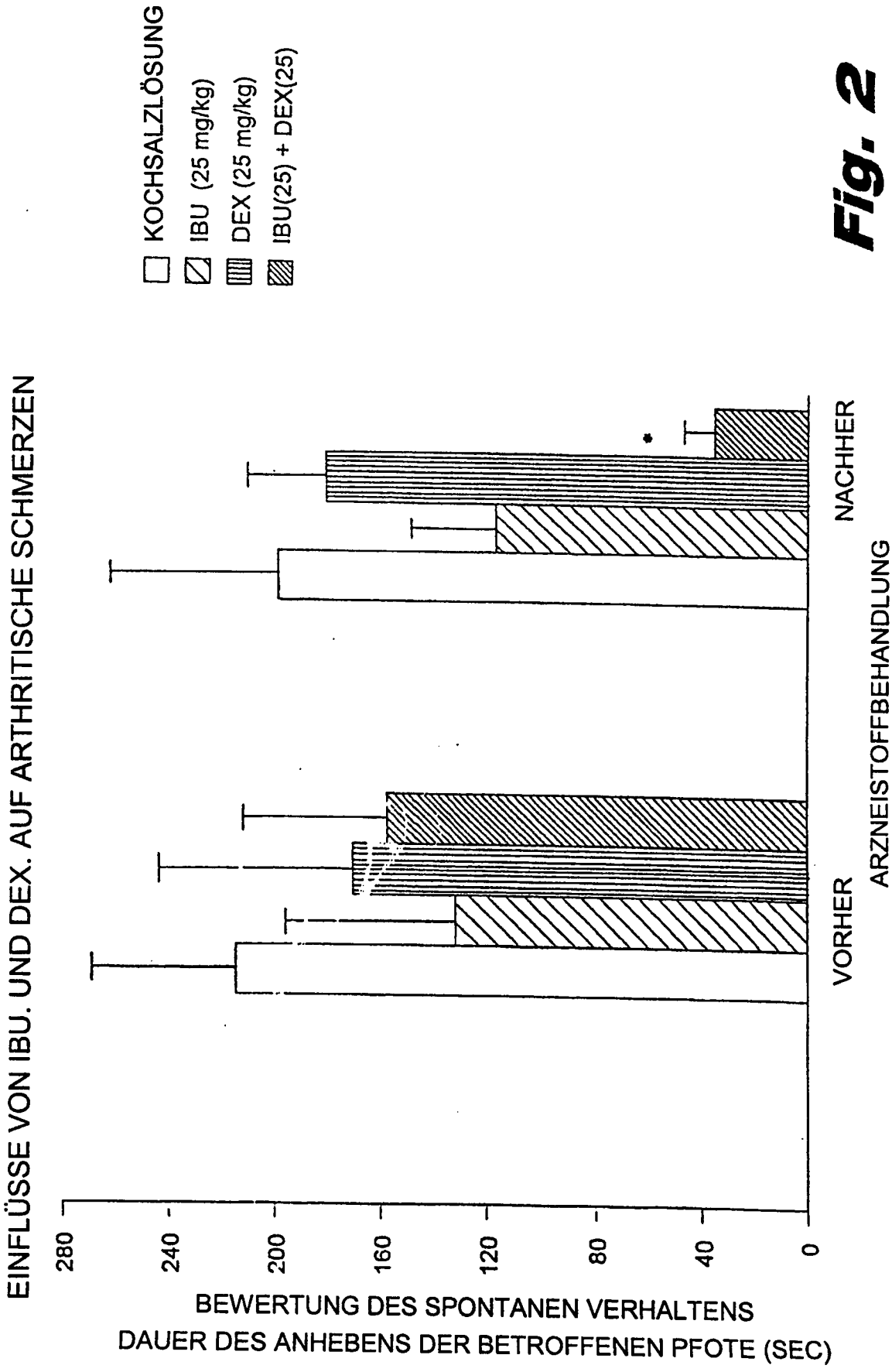
EINFLÜSSE VON IBU. UND DEX. AUF ARTHRITISCHE SCHMERZEN
KOCHSALZLÖSUNG
IBU (25 mg/kg)
DEX (25 mg/kg)
IBU(25) + DEX(25)
280
240
200
160
120
80
40
0
BEWERTUNG DES SPONTANEN VERHALTENS
DAUER DES ANHEBENS DER BETROFFENEN PFOTE (SEC)
VORHER
NACHHER
ARZNEISTOFFBEHANDLUNG

Fig. 2

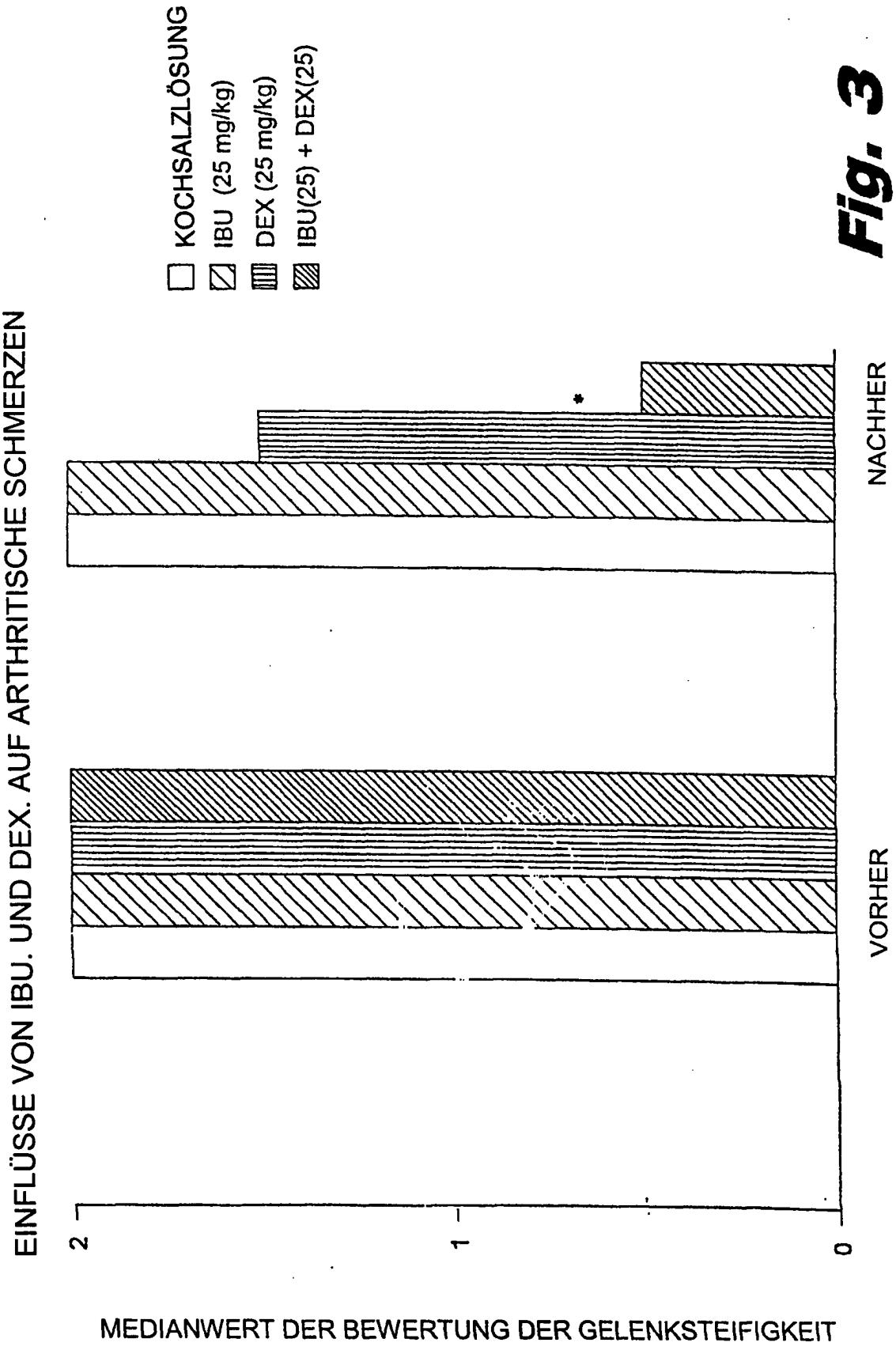
EINFLÜSSE VON IBU. UND DEX. AUF ARTHRITISCHE SCHMERZEN
KOCHSALZLÖSUNG
IBU (25 mg/kg)
DEX (25 mg/kg)
IBU(25) + DEX(25)
*
2
1
0
MEDIANWERT DER BEWERTUNG DER GELENKSTEIFIGKEIT
VORHER
NACHHER
ARZNEISTOFFBEHANDLUNG

Fig. 3

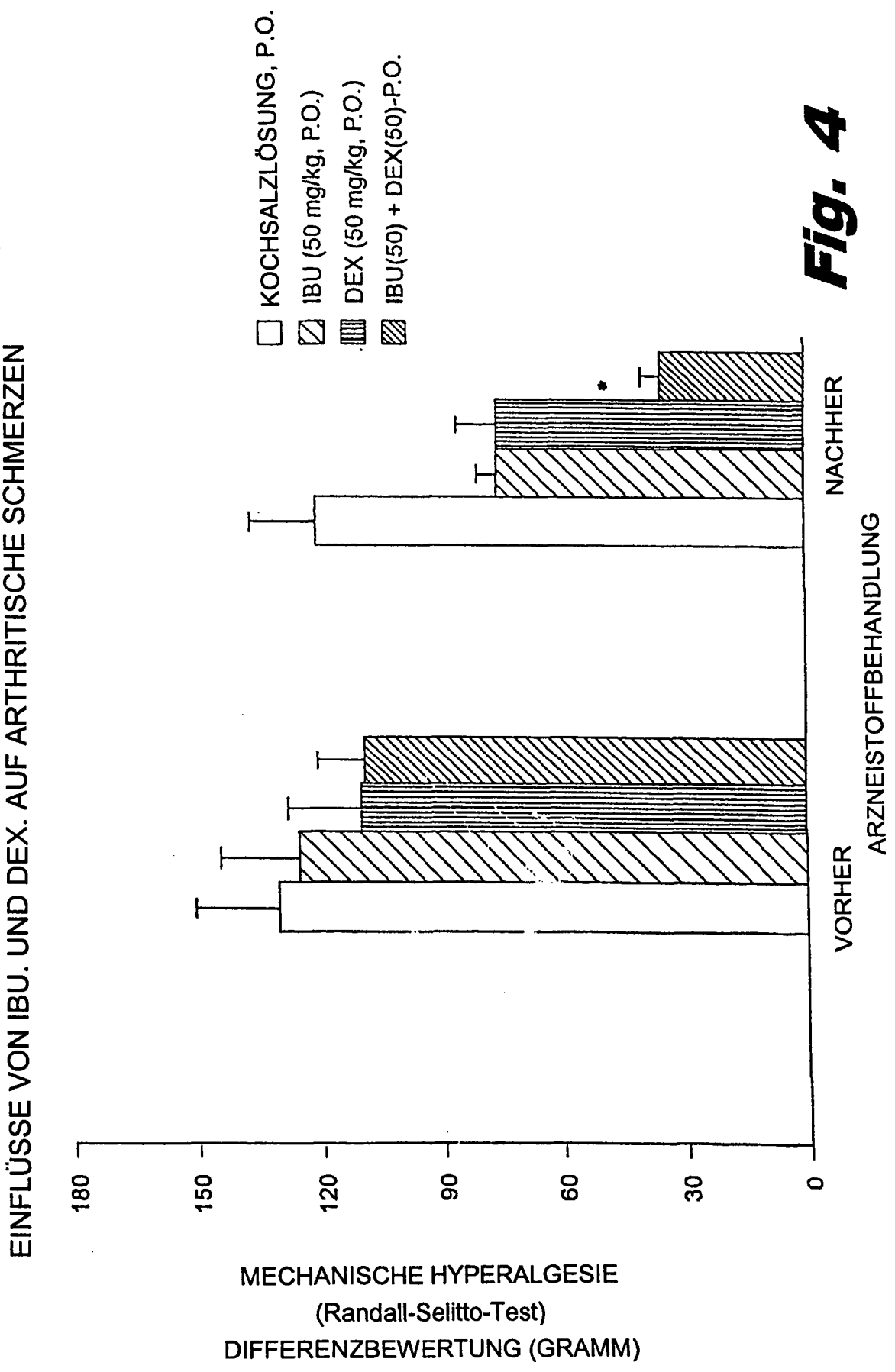
EINFLÜSSE VON IBU. UND DEX. AUF ARTHRITISCHE SCHMERZEN
KOCHSALZLÖSUNG, P.O.
IBU (50 mg/kg, P.O.)
DEX (50 mg/kg, P.O.)
IBU(50) + DEX(50)-P.O.
*
180
150
120
90
60
30
0
VORHER
NACHHER
ARZNEISTOFFBEHANDLUNG
MECHANISCHE HYPERALGESIE
(Randall-Selitto-Test)
DIFFERENZBEWERTUNG (GRAMM)

Fig. 4

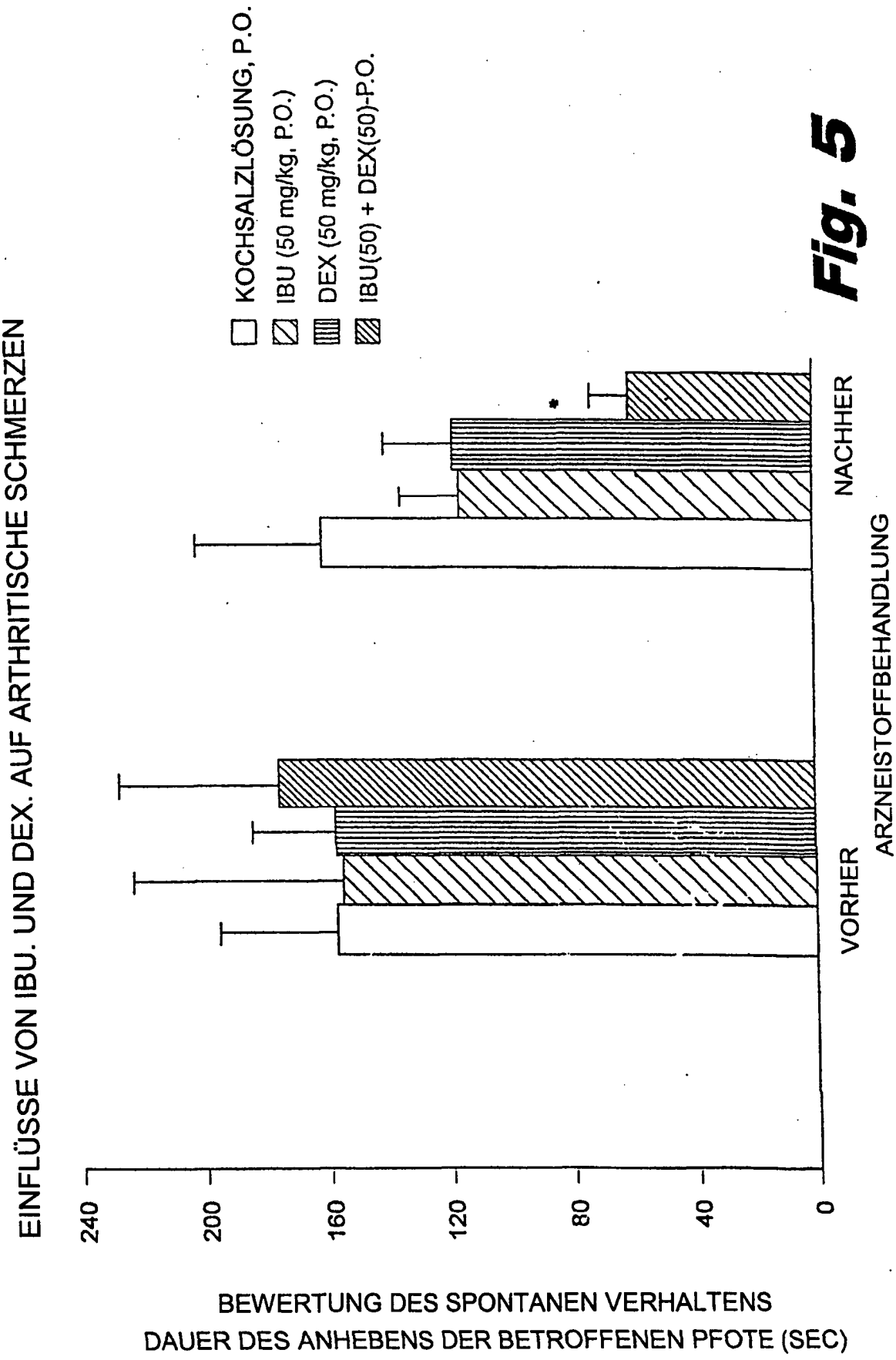
EINFLÜSSE VON IBU. UND DEX. AUF ARTHRITISCHE SCHMERZEN
KOCHSALZLÖSUNG, P.O.
IBU (50 mg/kg, P.O.)
DEX (50 mg/kg, P.O.)
IBU(50) + DEX(50)-P.O.
240
200
160
120
80
40
0
VORHER
NACHHER
ARZNEISTOFFBEHANDLUNG
BEWERTUNG DES SPONTANEN VERHALTENS
DAUER DES ANHEBENS DER BETROFFENEN PFOTE (SEC)

Fig. 5

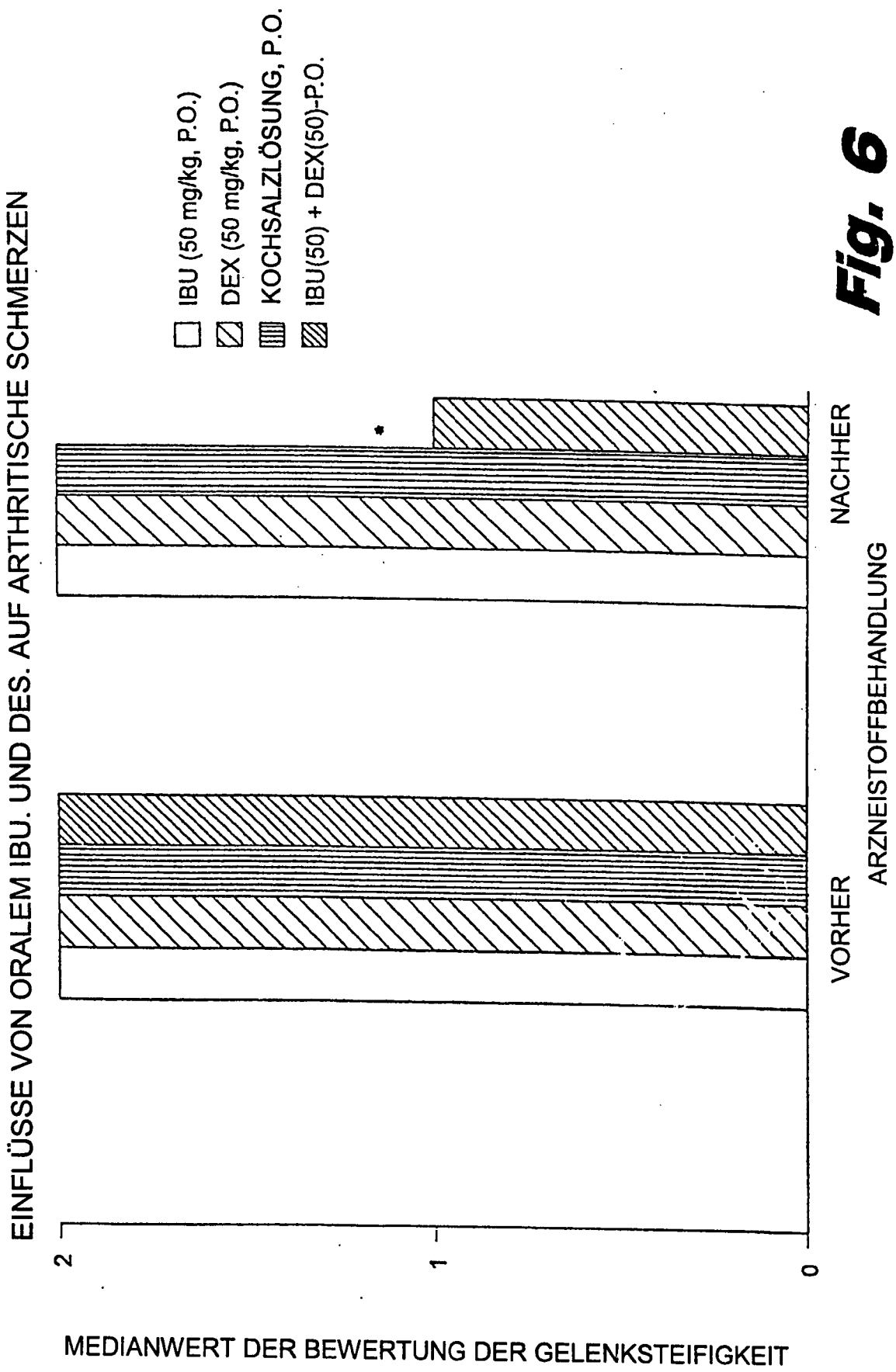
EINFLÜSSE VON ORALEM IBU. UND DES. AUF ARTHRITISCHE SCHMERZEN
IBU (50 mg/kg, P.O.)
DEX (50 mg/kg, P.O.)
KOCHSALZLÖSUNG, P.O.
IBU(50) + DEX(50)-P.O.
2
1
0
MEDIANWERT DER BEWERTUNG DER GELENKSTEIFIGKEIT
VORHER
NACHHER
ARZNEISTOFFBEHANDLUNG

Fig. 6

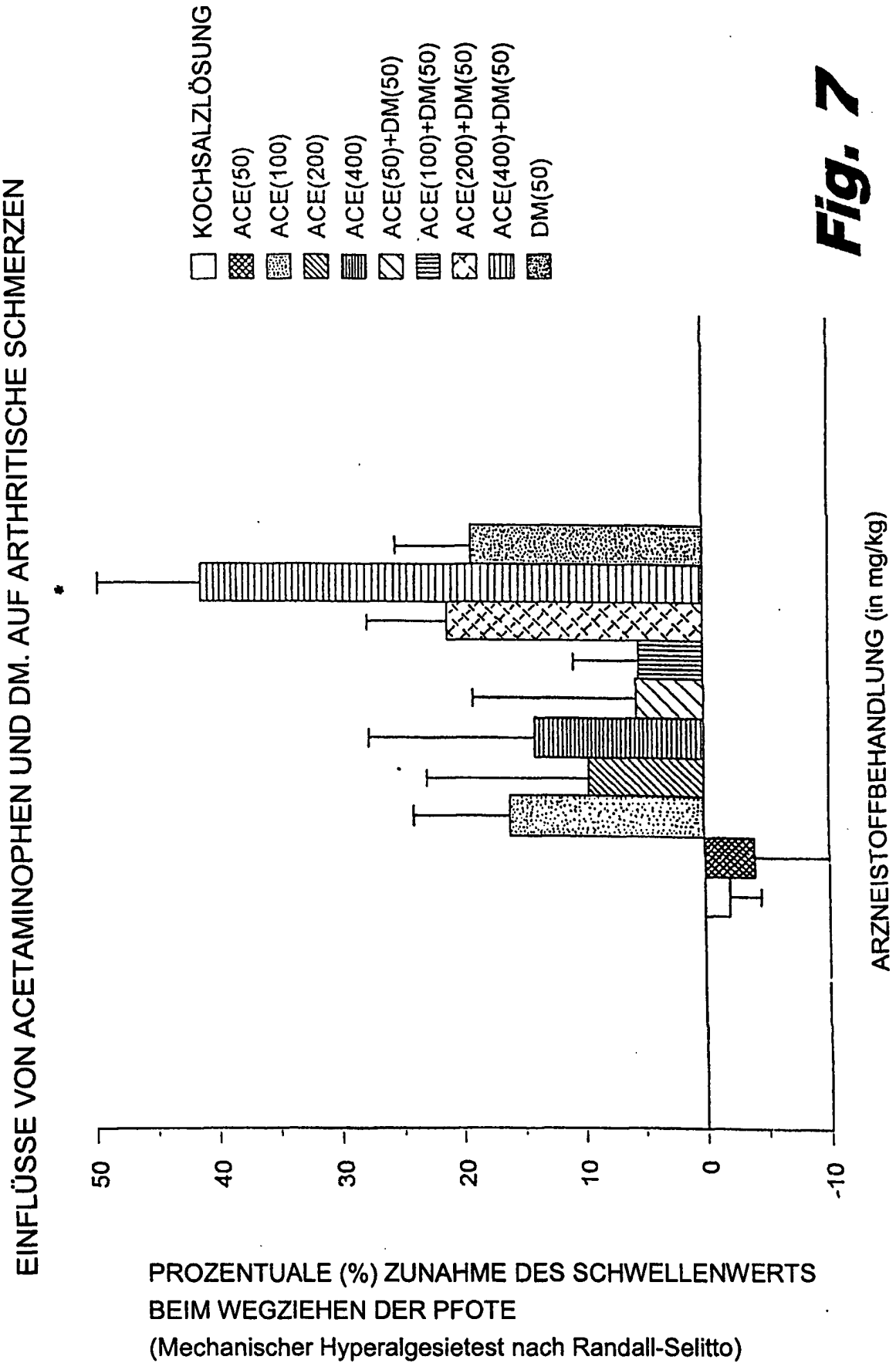
EINFLÜSSE VON ACETAMINOPHEN UND DM. AUF ARTHRITISCHE SCHMERZEN
KOCHSALZLÖSUNG
ACE(50)
ACE(100)
ACE(200)
ACE(400)
ACE(50)+DM(50)
ACE(100)+DM(50)
ACE(200)+DM(50)
ACE(400)+DM(50)
DM(50)
50
40
30
20
10
0
-10
ARZNEISTOFFBEHANDLUNG (in mg/kg)
PROZENTUALE (%) ZUNAHME DES SCHWELLENWERTS
BEIM WEGZIEHEN DER PFOTE
(Mechanischer Hyperalgesietest nach Randall-Selitto)

Fig. 7

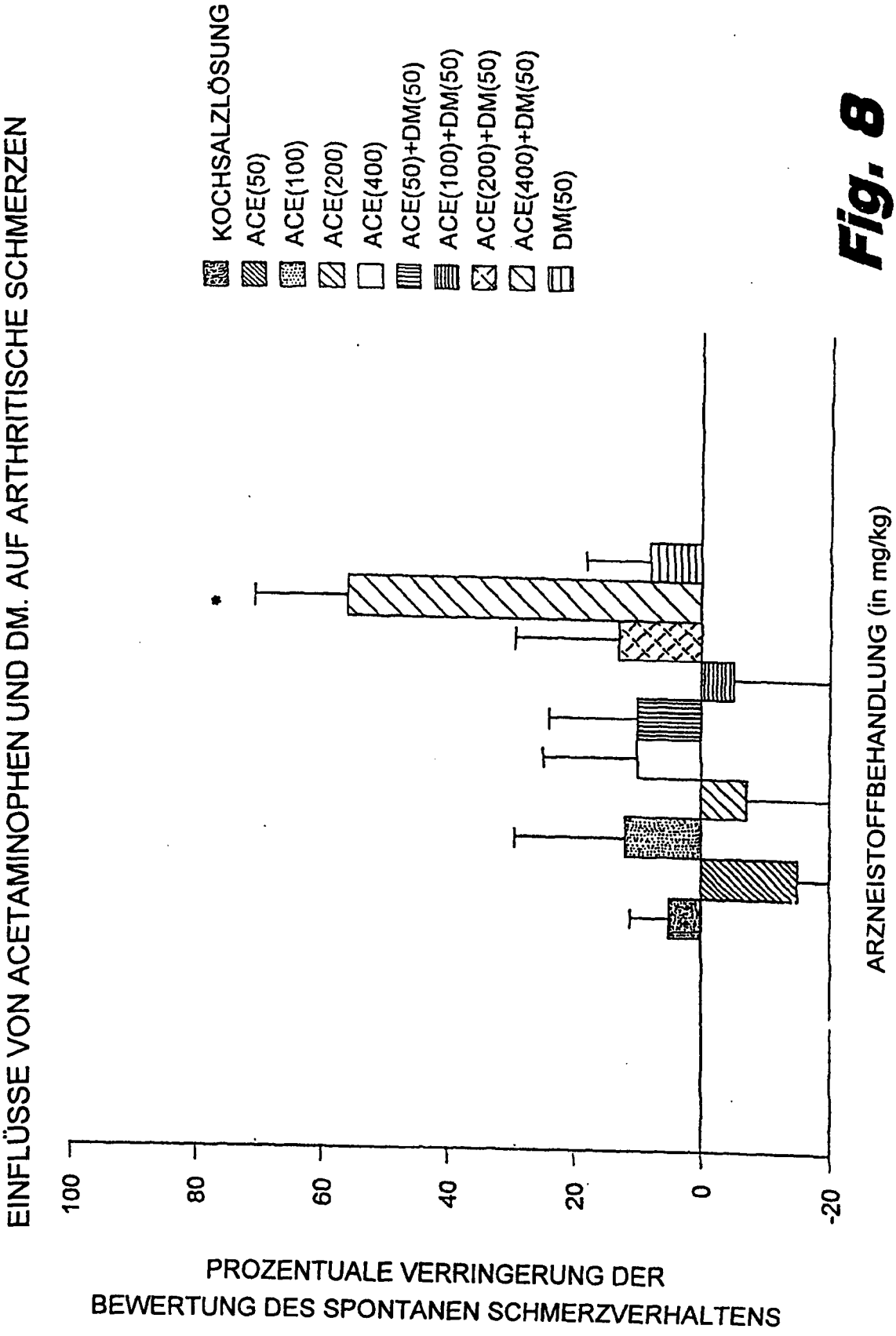
EINFLÜSSE VON ACETAMINOPHEN UND DM. AUF ARTHRITISCHE SCHMERZEN
KOCHSALZLÖSUNG
ACE(50)
ACE(100)
ACE(200)
ACE(400)
ACE(50)+DM(50)
ACE(100)+DM(50)
ACE(200)+DM(50)
ACE(400)+DM(50)
DM(50)
*
100
80
60
40
20
0
-20
PROZENTUALE VERRINGERUNG DER
BEWERTUNG DES SPONTANEN SCHMERZVERHALTENS
ARZNEISTOFFBEHANDLUNG (in mg/kg)

Fig. 8

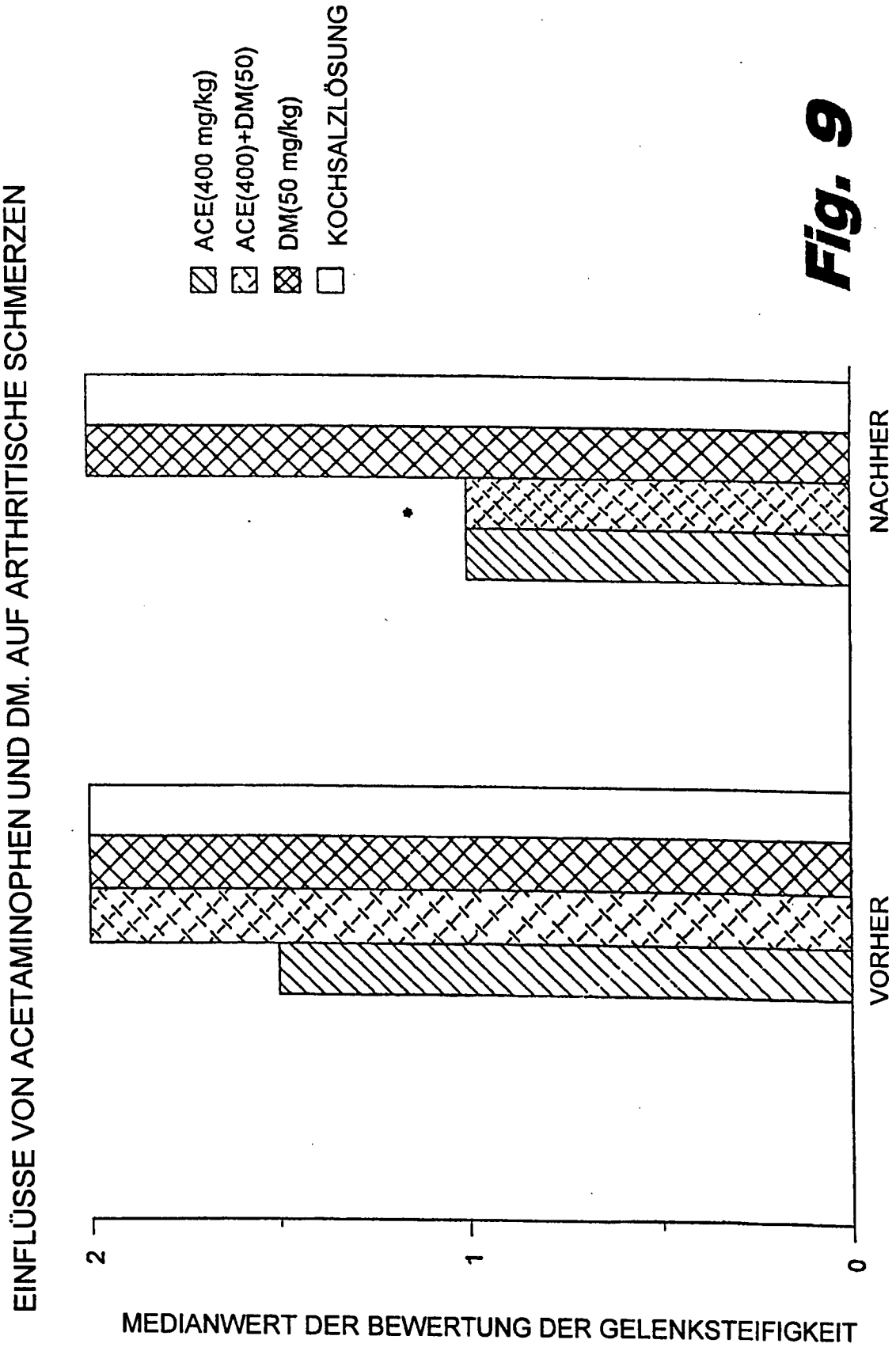
EINFLÜSSE VON ACETAMINOPHEN UND DM. AUF ARTHRITISCHE SCHMERZEN
ACE(400 mg/kg)
ACE(400)+DM(50)
DM(50 mg/kg)
KOCHSALZLÖSUNG
NACHHER
VORHER
2
1
0
MEDIANWERT DER BEWERTUNG DER GELENKSTEIFIGKEIT

Fig. 9