(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave: HR P20020286A A2

HR P20020286A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.[7]: **A 61 K 31/195**
A 61 K 31/404
A 61 P 25/02
A 61 P 25/04
A 61 K 31/40
A 61 K 45/06

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 04.04.2002.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.08.2003.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP00/09858
Datum podnošenja međunarodne prijave 05.10.2000.
(87) Broj međunarodne objave: WO 01/24792
Datum međunarodne objave 12.04.2001.

(31) Broj prve prijave: 60/158,271 (32) Datum podnošenja prve prijave: 07.10.1999. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave: **Warner-Lambert Company, 201, Tabor Road,, Morris Plains, 07950 NJ, US**

(72) Izumitelji: **John Hughes, The Mill House, Mill Lane, Swaffham Bulbeck, Cambridgeshire CB5 0NF, GB**
Singh Lakhbir, 4, Low Road, Queen Adelaide, Ely, Cambridgeshire CB7 3SP, GB

(74) Punomoćnik: Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **UPOTREBA SINERGISTIČKIH KOMBINACIJA ANTAGONISTA NK_1 RECEPTORA I GABA ANALOGA**

(57) Sažetak: Ovaj izum omogućava postupak liječenja korištenjem sinergističkih kombinacija jednog antagonista NK_1 receptora i GABA analoga, i farmaceutskih pripravaka i proizvoda koji sadrže antagonist NK_1 receptora i GABA analog. Ovaj izum omogućava upotrebu antagonista NK_1 receptora i GABA analoga za proizvodnju lijeka za liječenje i sprečavanje kronične boli.

HR P20020286A A2

OPIS IZUMA

Ovaj izum se odnosi na postupak za sprečavanje i liječenje kronične boli kroz primjenu djelotvornih količina sinergističkih kombinacija antagonista NK_1 receptora/GABA analoga i na farmaceutske pripravke korisne u navedenom liječenju.

Stanje tehnike

Antagonisti neurokininskog 1 (NK_1) receptora razvijaju se za liječenje brojnih fizioloških poremećaja povezanih s suviškom ili neravnotežom tahikinina, naročito supstance P, važnog neurotransmitera u prijenosu boli.

Pokazano je da kod štakora selektivni antagonist NK_1 receptora benzofuran-2-ilmetil ester [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline blokira održavanje streptozocinom inducirane statičke alodinije (Field et al., (1998) J. Pharmacol. Exp. Ther. **285**: 1226-1232).

Gabapentin (1-(aminometil)cikloheksan ocetna kiselina) je antiepileptički lijek. Na animalnim modelima pokazano je da taj strukturni analog γ-amniobutirne kiseline (GABA) ima antihiperalgezično djelovanje na upalne i neuropatske boli a naročito na blokiranje održavanja streptozocinom inducirane statičke alodinije (Field et al., (1997) J. Pharmacol. Exp. Ther. **282**: 1242-1246).

Kronična bolna stanja, u različitim oblicima, pogađaju znatan broj ljudi uključujući, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, 4 milijuna bolesnika od raka, koji, širom svijeta, pate zbog nedostatka odgovarajuće njege. Postoje brojna druga stanja, kao što je muskuloskeletalna ili vertebralna bol, neurološka bol, glavobolje ili vaskularna bol. Za neuropatsku bol, kronično bolno stanje koje se događa nastankom oštećenja živčanog sustava ili oštećenja tkiva, svojstveni su neobični senzorni doživljaji (alodinija, hiperalgezija) i abnormalna obrada boli u središnjem i perifernom živčanom sustavu; liječenje neuropatske boli je teško. Bolna dijabetička neuropatija je jedna od najčešćih komplikacija dijabetesa kod ljudi, post-herpesna neuralgija razvija se kod 10-30% oboljelih nakon herpesa zoster, fantomska bol udova i patrljka je česta posljedica amputacije. Kronična bol može biti uzrokovana ozljedom, neuropatijom izazvanom uklještenjem (tj. sindrom karaplnog tunela), multiplom sklerozom ili polineuropatijom povezanom s AIDS-om, alkoholizmom, hipotiroidizmom ili terapijom za liječenje raka.

Uobičajena liječenja boli dijele se u dvije kategorije: 1.) nesteroidni anti-upalni lijekovi (nonsteridal anti-inflamatory drugs (NSAIDs)), koji se koriste za liječenje blage boli, ali čija upotreba je ograničena zbog neželjenih djelovanja na GI sustav; 2.) morfij i srodni opioidi, koji se koriste za liječenje srednje do teške boli ali čija terapijska upotreba je ograničena zbog nepoželjnih popratnih pojava koje uključuju respiratornu depresiju, navikavanje i mogućnost zloupotrebe. Ipak, konvencionalni analgetici, bilo opijati ili NSAIDs-i, u liječenju sindroma kronične boli imaju ograničenu terapijsku vrijednost. To je dovelo do primjene pomoćnih analgetika za svladavanje tih stanja. Na primjer, triciklički antidepresivi su trenutno prvi izbor u liječenju bolne dijabetičke neuropatije (Galer, 1995; James i Page, 1994). Ipak niti jedno sredstvo nije potpuno djelotvorno kod svih pacijenata i učestale su neželjene popratne pojave (Galer, 1995; James i Page, 1994).

U pogledu više organa koji su zahvaćeni kod raka, AIDS-a, multiple skleroze ili dijabetesa, koji zahtijevaju višestruke lijekove, liječenje prateće kronične boli zahtijeva da se obrati brižljiva pažnja u odnosu na popratne pojave, kontraindikacije i interakcije lijekova.

Do današnjeg dana, zbog toga liječenje kronične boli postoji kao velik problem, rješavanje kojeg je bilo nezadovoljavajuće. Naročito, postoji potreba za lijekovima koji mogu ublažiti kroničnu bol bez nepoželjnih popratnih pojava, i za kombinirano liječenje s analgetičkim sredstvima koji imaju određene mehanizme djelovanja, djeluju na sinergistički način.

Bit izuma

Sada je otkriveno da kombinirana terapija s antagonistom NK_1 receptora i GABA analogom dovodi do dramatičnog poboljšanja kontrole kronične boli. Kad se daju zajedno, antagonist NK_1 receptora i GABA analog u kontroli kronične boli međusobno djeluju na sinergistički način. Ova neočekivana sinergija omogućava smanjivanje potrebne doze svakog od spojeva, čime dovodi do smanjenja popratnih pojava i povećanja kliničke upotrebljivosti od tih spojeva.

Prema tome, ovaj izum omogućava postupak za sprečavanje ili liječenje kronične boli koji se sastoji od davanja subjektu kojem je potrebno liječenje djelotvorne količine sinergističke kombinacije antagonista NK_1 receptora i GABA analoga.

Poželjno, stanje koje se liječi izabrano je između kauzalgije, neuropatske boli, dijabetičke neuropatije, post-operativne ili traumatske neuropatije, post-herpetičke neuralgije, periferne neuropatije, neuropatije zbog uklještenja, fantomske boli udova ili patrljka, neuropatije uzrokovane alkoholizmom, HIV infekcijom, multiplom sklerozom, hipotiroidizmom ili terapijom za liječenje raka.

Ovaj izum također se bavi farmaceutskim pripravcima koji uključuju sinergistički djelotvorne količine antagonista NK_1 receptora i GABA analoga.

Ovaj izum također se bavi korištenjem pripravaka koji uključuju sinergistički djelotvorne količine antagonista NK_1 receptora i GABA analoga ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, za pripremu lijeka korisnog za sprečavanje ili liječenje kronične boli.

Kratki opis crteža

SLIKA 1a. Djelovanje benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline (CI-1021) na savladavanje statičke alodinije izazvane dijabetesom.

SLIKA 1b. Djelovanje gabapentina na savladavanje statičke alodinije izazvane dijabetesom.
Rezultati su prikazani kao srednji prag povlačenja šape (paw withdrawal treshold, PWT) mjeren do 4 h poslije p.o. davanja lijeka (vertikalne oznake prikazuju prvi i treći kvartil) kod 8 do 10 životinja po grupi. *: $P < 0,05$ **: $P < 0,01$ ***: $P < 0,001$u svakom trenutku značajno se razlikuju od skupine liječene medijem (nosačem).

SLIKA 2a.: Djelovanje doze 1 sat nakon davanja gabapentina i benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline (CI-1021) na savladavanje statičke alodinije izazvane dijabetesom.

SLIKA 2b.: Djelovanje doze 1 sat nakon davanja kombinacije gabapentina i (CI-1021) u točno određenom omjeru 1:1 na savladavanje statičke alodinije izazvane dijabetesom.

SLIKA 2c.: Djelovanje doze 1 sat nakon davanja kombinacije gabapentina i (CI-1021) u točno određenom omjeru 10:1 na savladavanje statičke alodinije izazvane dijabetesom.

SLIKA 2d.: Djelovanje doze 1 sat nakon davanja kombinacije gabapentina i (CI-1021) u točno određenom omjeru 20:1 na savladavanje statičke alodinije izazvane dijabetesom.

SLIKA 2e.: Djelovanje doze 1 sat nakon davanja kombinacije gabapentina i (CI-1021) u točno određenom omjeru 40:1 na savladavanje statičke alodinije izazvane dijabetesom.

SLIKA 2f.: Djelovanje doze 1 sat nakon davanja kombinacije gabapentina i (CI-1021) u točno određenom omjeru 60:1 na savladavanje statičke alodinije izazvane dijabetesom.

SLIKA 3a.: Djelovanje doze 1 sat nakon davanja gabapentina i (2-metoksi-benzil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina na savladavanje statičke alodinije izazvane dijabetesom.

SLIKA 3b.: Djelovanje doze 1 sat nakon davanja gabapentina i (2-metoksi-benzil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina (CP-99994) u točno određenom omjeru 20:1 na savladavanje statičke alodinije izazvane dijabetesom.

SLIKA 4a.: Djelovanje gabapentina na savladavanje statičke alodinije izazvane s CCI.

SLIKA 4b.: Djelovanje benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline (CI-1021) na savladavanje statičke alodinije izazvane s CCI.

SLIKA 5a.: Djelovanje doze 2 sata nakon davanja gabapentina i benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline (CI-1021) na savladavanje statičke alodinije izazvane s CCI.

SLIKA 5b.: Djelovanje doze 2 sata nakon davanja kombinacije gabapentina i (CI-1021) u točno određenom omjeru 5:1.

SLIKA 5c.: Djelovanje doze 2 sata nakon davanja kombinacije gabapentina i (CI-1021) u točno određenom omjeru 10:1.

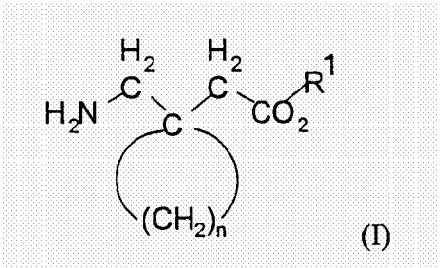
SLIKA 6.: Djelovanje doze 30 minuta nakon davanja benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline (CI-1021) na vokalizacijski model anksioznosti inducirane izolacijom kod mladunca morskog praseta. Rezultati su prikazani kao % smanjenja ± SGM kao broja poziva prema osnovnim mjerenjima provedenim prije liječenja.
*: $P < 0,05$ prema skupini medija; #: $P < 0,05$ prema vlastitim medijima (koje radi jasnoće nisu uključene u graf) ; nakon Kruskall-Wallis testa proveden je Mann-Whitney
test.

Detaljni opis izuma

Prema ovom izumu, antagonist NK_1 receptora se koristi u kombinaciji s GABA analogom za liječenje kronične boli kod pacijenta kojem je potrebno takvo liječenje. Spojevi se mogu koristiti pojedinačno ili se mogu spojiti u jedan pripravak, na primjer u obliku tablete, kapsule, sirupa, otopine, kao i u obliku pripravaka s kontroliranim otpuštanjem aktivne supstance. U poželjnom sklopu antagonist NK_1 receptora i GABA analog su pojedinačni pripravci i daju na isti način koji se normalno koristi u klinici, ali s smanjenom količinom svakog od njih..

U tome se može za liječenje bolne komponente primijeniti antagonist NK_1 receptora kao što je kapsaicin. Pojedini antagonisti NK_1 receptora koji se mogu ovdje koristiti opisani su u U. S. Patentima br.: 3,862,114, 3,912,711, 4,472,305, 4,481,139, 4,680,283, 4,839,465, 5,102,667, 5,162,339, 5,164,372, 5,166,136 ,5,232,929, 5,242,944, 5,300,648 ,5,310,743, 5,338,845, 5,340,822, 5,378,803, 5,410,019, 5,411,971, 5,420,297, 5,422,354, 5,446,052, 5,451,586, 5,525,712, 5,527,811, 5,536,737, 5,541,195, 5,594,022, 5,561,113, 5,576,317, 5,604,247, 5,624,950, i 5,635,510; u Svjetskim patentnim prijavama (World Patent Application) br. WO 90/05525, WO 91/09844, WO 91/12266, WO 92/06079, WO 92/12151, WO 92/15585, WO 92/20661, WO 92/20676, WO 92/21677, WO 92/22569, WO 93/00330, WO 93/00331, WO 93/01159, WO 93/01160, WO 93/01165, WO 93/01169, WO 93/01170, WO 93/06099, WO 93/10073, WO 93/14084, WO 93/19064, WO 93/21155, WO 94/04496, WO 94/08997, WO 94/29309, WO 95/11895, WO 95/14017; WO 97/19942, WO 97/24356; WO 97/38692, WO 98/02158, i WO 98/07694; u Europskim patentnim prijavama (European Patent Application) br: 284942, 327009, 333174, 336230, 360390, 394989, 428434, 429366, 443132, 446706, 484719, 499313, 512901, 512902, 514273, 514275, 515240, 520555, 522808, 528495, 532456, i 591040.
Poželjni antagonisti NK_1 receptora koji se mogu ovdje koristiti opisani su u U. S. Patentu br. 5,594,022; između tih, a poželjniji antagonist NK_1 receptora je benzofuran-2-ilmetil ester [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline.

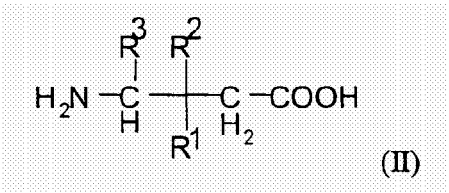
Ovdje se mogu koristiti GABA analozi za liječenje boli ili poremećaja koji ima bolnu komponentu. Pojedini GABA analozi koji se mogu ovdje koristiti opisani su u U. S. Patentima br. 4,024,175 i 5,563,175, koji su ovdje navedeni kao reference. Poželjni GABA analozi uključuju spojeve s strukturom cikličke amino kiseline s Formulom I:



(I)

gdje je R^1 je atom vodika ili niža alkilna skupina i n je cijeli broj od 4 do 6, i njihove farmaceutski prihvatljive soli. Naročito poželjan sklop koristi GABA analog s Formulom I gdje je R^1 je atom vodika i n je 5, taj spoj ima generički naziv gabapentin. Drugi poželjni GABA analozi imaju Formulu I gdje je ciklički prsten supstituiran, na primjer s alkilnom skupinom kao što je metilna skupina ili etilna skupina. Tipični takvi spojevi uključuju (1-aminometil-3-metilcikloheksil) ocetnu kiselinu, (1-aminometil-3-metilciklopentil) ocetnu kiselinu i (1-aminometil-3-4-dimetilciklopentil) ocetnu kiselinu.

U drugom sklopu, postupak za sprečavanje i liječenje kronične boli iz ovog izuma kao GABA analog koristi spoj s Formulom II :



(II)

ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, gdje je
R^1 ravnolančana ili razgranata alkilna skupina s 1 do 6 ugljikovih atoma, fenilna, ili cikloalkilna skupina s 3 do 6 ugljikovih atoma;
R^2 je atom vodika ili metilna skupina; i
R^3 je atom vodika, metilna, ili karboksilna skupina. Diastereoizomeri i enantiomeri spojeva s Formulom II mogu se koristiti u ovom izumu. Naročito poželjan postupak iz ovog izuma upotrebljava kao GABA analog spoj s Formulom II u kojemu su i R^2 i R^3 atomi vodika a R^1 je $-(CH_2)_{0-2}-iC_4H_9$ kao (R), (S), ili (R, S) izomer. Poželjniji sklop iz ovog izuma upotrebljava, kao GABA analog, 3-aminometil-5-metil-heksanoičnu kiselinu, i to naročito (S)-3-aminometil-5-metil-heksanoičnu kiselinu, čiji je generički naziv pregabalin. Drugi poželjni spoj s Formulom II je 3-(1-aminoetil)-5-metil-heptanoična kiselina.

Doza svakog sredstava ovisit će o težini bolesti, učestalosti davanja, samim tim sredstvima i njihovim kombinacijama koje se koriste, te o drugim faktorima koje uobičajeno razmatra medicinsko osoblje. Antagonist NK_1 receptora uobičajeno se daje u dnevnoj dozi od oko 0,25 mg do oko 500 mg, uobičajeno oko 3 mg do oko 250 mg. GABA analog uobičajeno se daje u dozi od oko 5 mg do oko 2500 mg na dan, i uobičajenije oko 50 mg do oko 1500 mg na dan. Poželjni GABA analog je gabapentin, i koristi se u dozama od oko 100 mg do oko 1000 mg na dan.

Antagonisti NK_1 receptora koji se koriste prema ovom izumu uključuje solvate, hidrate, farmaceutski prihvatljive soli, i polimorfe (deskriptore različitih kristalnih rešetki) antagonista NK_1 receptora.

GABA analog koji se koristi prema ovom izumu uključuje solvate, hidrate, farmaceutski prihvatljive soli, i polimorfe (deskriptore različitih kristalnih rešetki) GABA analoga.

Kada je pogodno napraviti sol antagonista NK_1 receptora ili GABA analoga, farmaceutski prihvatljive soli uključuju acetat, benzensulfonat, benzoat, bitartrat, kalcij acetat, kamsilat, karbonat, citrat, edetat, edisilat, estolat, esilat, fumarat, gluceptat, glukonate, glutamat, glikoloilarsanilat, heksilresorcinat, hidrabamin, hidrobromid, hidroklorid, hidrogenkarbonat, hidroksinaftoat, jodid, izetionat, laktat, laktobionat, malat, maleat, mandelat, mesilat, metilnitrat, metilsulfat, mukat, napsilat, nitrat, pamoat (embonat), pantotenat, fosfat/difosfat, poligalakturonat, salicilat, stearat, subacetat, sukcinat ili hemi-sukcinat, sulfat ili hemi-sulfat, tanat, tartrat ili hemi-tartrat, teoklat, trietjodid, benzatin, kloroprokain, kolin, dietanolamin, etilendiamin, meglumin, prokain, aluminij, amonij, tetrametil amonij, kalcij, litij, magnezij, kalij, natrij, i cink. (Vidjeti također "Farmaceutske soli" ("Pharmaceutical salts") Berge S. M. et al. (1997) J. Pharm. Sci. **66**: 1-19, koji je ovdje naveden kao referenca).

Namjena izraza "pacijent" i "subjekt" je da uključe sisavca, naročito ljudsko biće.

Sve što je potrebno da bi se primijenio postupak za sprečavanje i liječenje kronične boli prema ovom izumu je dati sinergističku kombinaciju NK_1-GABA analog u količini koja je djelotvorna da se spriječi ili liječi stanje oštećenja, tj. da se kontrolira kronična bol.

U daljnjim aspektima ovog izuma nalaze se farmaceutski pripravci za liječenje ili sprečavanje kronične boli koja uključuje sinergističku kombinaciju NK_1-GABA analog. Pripravljanje aktivnih komponenti kombinacije u jedinične dozirne oblike s najmanje jednim farmaceutski prihvatljivim nosačem ili ekscipijensom daje farmaceutski pripravak čiji je sastav prema ovom izumu. Za pripremu farmaceutskih pripravaka iz spojeva koji se koriste prema ovom izumu, inertni farmaceutski prihvatljivi nosači mogu biti čvrsti ili tekući.

Čvrsti dozirni oblici za oralno davanje uključuju kapsule, tablete, pilule, prahove, i granule. One poželjno sadržavaju 5% do oko 70% (mase) aktivnih komponenti kombinacije. U takvim čvrstim dozirnim oblicima, aktivne komponente su pomiješane s najmanje jednim inertnim uobičajenim ekscipijensom (ili nosačem) kao što je natrij citrat ili dikalcij fosfat ili (a) punilima ili ekstenderima, kao što su na primjer, škrobovi, laktoza, sukroza, glukoza, manitol, i silicijska kiselina, (b) sredstvima za vezanje, kao što je na primjer, karboksimetilceluloza, alginati, želatina, polivinilpirolidon, sukroza, i akacija, (c) sredstvima za održavanje vlage, kao što je na primjer, glicerol, (d) sredstvima za dezintegraciju, kao što je na primjer, agar-agar, kalcij karbonat, škrob od krumpira ili tapioke, alginske kiseline, određeni kompleksni silikati, i natrij karbonat, (e) sredstvima za odgađanje otapanja, kao što je na primjer parafin, (f) sredstvima za ubrzavanje

apsorpcije, kao što su na primjer, kvarterni amonijevi spojevi, (g) sredstvima za vlaženje, kao što su na primjer, cetil alkohol i glicerol monostearat, (h) adsorbensima, kao što su na primjer, kaolin i bentonit, i (i) sredstvima za podmazivanje, kao što su na primjer, talk, kalcij stearat, magnezij stearat, čvrsti polietilen glikoli, natrij lauril sulfat, ili njihove smjese. U slučaju kapsula, tableta, i pilula, dozirni oblici mogu uključivati također i sredstva za puferiranje.

Čvrsti pripravci sličnog tipa također se mogu koristiti kao punila u mekim i tvrdo punjenim želatinskim kapsulama uz korištenje takvih ekscipijensa kao što je laktoza kao i polietilen glikoli visoke molekularne mase i slično.

Čvrsti dozirni oblici kao što su tablete, dražeje, kapsule, pilule, i granule mogu se prirediti s premazima i ovojnicama, kao što su enterički premazi i drugi poznati onima upoznatim s tehnikom. Oni također mogu biti takvog sastava da otpuste aktivne komponente u određeni dio intestinalnog trakta uz odgađanje. Primjeri pripravaka za ugradnju koji se mogu koristiti su polimerne supstance i voskovi. Aktivni sastojci kombinacije također mogu biti u mikroenkapsuliranom obliku, ako to odgovara, s jednim ili više gore navedenih ekscipijensa.

Tekući dozirni oblici za oralno davanje uključuju farmaceutski prihvatljive emulzije, otopine, suspenzije, sirupe, i eliksire. Uz aktivne komponente kombinacije, tekući dozirni oblici mogu sadržavati inertna sredstva za razrjeđivanje uobičajena u tehnici, kao što je voda ili druga otapala, sredstva za poboljšanje topljivosti i emulgatore, kao što je na primjer, etil alkohol, izopropil alkohol, etil karbonat, etil acetat, benzil alkohol, i slično.

Suspenzije, uz aktivne komponente, mogu sadržavati agense za suspendiranje, kao što su na primjer, etoksilirani izostearil alkoholi, polioksietilen sorbitol i sorbitan esteri, mikrokristalnu celulozu, aluminij metahidrokside, bentonit, agar-agar i tragakant, ili smjesu supstanci, i slično.

Pripravci za rektalno davanje poželjno su supozitoriji koji se mogu prirediti miješanjem aktivnih komponenti kombinacije s pogodnim ne-iritirajućim ekscipijensima ili nosačima kao što je kakao putar, polietilenglikol ili vosak za supozitorije, koji su na uobičajenim temperaturama čvrsti, ali na tjelesnoj temperaturi tekući pa se stoga tope u rektumu i otpuštaju aktivne komponente kombinacije.

Pripravci pogodni za parenteralne injekcije mogu sadržavati fiziološki prihvatljive sterilne vodene i nevodene otopine, disperzije, suspenzije ili emulzije aktivnih komponenti kombinacije, i također, sterilne prahove za ponovno pretvaranje u sterilne otopine ili disperzije za injekcije. Primjeri pogodnih tekućih nosača, sredstava za razrjeđivanje, otapala ili medija uključuju vodu, etanol, poliole (propilenglikol, polietilenglikol, glicerol, i slično), i njihove odgovarajuće smjese.

Ovi pripravci mogu također sadržavati pomoćna sredstva kao što su, konzervansi, sredstva za vlaženje, emulgatore i sredstva za dispergiranje. Različita antibakterijska i fungicidna sredstva, na primjer, parabeni, klorobutanol, fenol, sorbinska kiselina, i slična mogu osigurati zaštitu od djelovanja mikroorganizama. Također može biti poželjno dodati izotonična sredstva, na primjer šećere, natrij klorid i slično.

Poželjno, farmaceutski preparat je u jediničnom dozirnom obliku. U takvom obliku, preparat se podijeli u jedinične doze koje sadrže odgovarajuće količine aktivnih komponenata kombinacije. Jedinični dozirni oblici mogu biti pakirani preparat, pakiranja sadržavaju određene količine preparata, na primjer pakirane tablete, kapsule, i prahovi u fijalama ili ampulama. Jedinični dozirni oblik može također biti kapsula, vrećica, ili tableta kao takva ili to može biti odgovarajući broj bilo kojeg od toga u pakiranju. Neki primjeri jediničnih dozirnih oblika su tablete, kapsule, pilule, prahovi, supozitoriji, vodene i nevodene oralne otopine i suspenzije, i parenteralne otopine pakirane u ambalaži koja sadrži ili jedan ili neki veći broj jediničnih dozirnih jedinica i koji se mogu podijeliti u pojedinačne doze.

Postotak aktivne komponente u prije navedenim pripravcima može se mijenjati u širokim rasponima, ali za praktičnu primjenu poželjno je prisutan u koncentraciji od najmanje 10 % u čvrstom pripravku i najmanje 2 % u primarnom tekućem pripravku. Najviše su zadovoljavajući pripravci oni u kojima je udio aktivnih komponenti mnogo veći, na primjer 10 težinskih % do težinskih 90 %.

Putevi davanja aktivnih komponenti kombinacije ili odgovarajućih soli su parenteralni ili, poželjno, oralni. Na primjer, upotrebljiva oralna doza je između 20 i 800 mg, izražena kao masa GABA analoga, a upotrebljiva intravenozna doza je između 5 i 50 mg. Doze su u doznom rasponu koji se koristi u liječenju kronične boli, ili kao što određuju potrebe pacijenta kako ih je opisao liječnik.

Ovaj izum omogućava pripravke antagonista NK_1 receptora i GABA analoga, i postupak liječenja kronične boli koji se sastoji i od davanja pacijentu kojemu je potrebno liječenje djelotvorne količine antagonista NK_1 receptora i djelotvorne količine GABA analoga. Prema ovom izumu svaki antagonist NK_1 receptora može se kombinirati sa svakim GABA

analogom. Poželjni GABA analozi za upotrebu su spojevi s Formulama I i II, naročito gabapentin i pregabalin. Poželjni antagonist NK_1 receptora za upotrebu u pripravku su
(2-metoksi-benzil)-((2S, 3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amin, i
benzofuran-2-ilmetil ester [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline.

Kad se GABA analog i antagonist NK_1 receptora pripravljaju zajedno, pripravak sadrži od oko 1 do oko 1000 masenih udjela GABA analoga, i od oko 1000 do oko 1 masenih udjela antagonista NK_1 receptora. Poželjni rasponi odnosa ta dva aktivna principa, izraženi kao maseni udjeli GABA analoga prema masenim udjelima antagonista NK_1 receptora su 50 : 1 do 1 : 1. Najpoželjniji raspon odnosa ta dva aktivna principa je 20 : 1. Na primjer, uobičajeni pripravak gabapentina i benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1- (1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline sadrži od oko 400 mg gabapentina i oko 20 mg antagonista NK_1 receptora. Takva kombinacija se daje odraslom pacijentu oko dva puta dnevno kako bi se postigla sinergistička kontrola kronične boli. Pripravak može sadržavati uobičajene farmaceutske ekscipijense kao što su gore opisani.

Prednosti upotrebe kombinacije antagonista NK_1 receptora i GABA analoga trenutnog izuma uključuju selektivno djelovanje kombinacije na kroničnu bol, relativno netoksičnu prirodu kombinacije, jednostavnost pripreme, činjenicu da se kombinacija dobro podnosi i lakoću i.v. a naročito oralnog davanja kombinacije.

Sposobnost sinergističke kombinacije antagonista NK_1 receptora i GABA analoga da spriječe ili liječe kroničnu bol utvrđena je na nekoliko animalnih modela.

PRIMJER 1
sinergistička interakcija između antagonista NK_1 receptora i GABA analoga u animalnim modelima kronične boli

Streptozicin je selektivni toksin koji djeluje na β-stanice pankreasa, koji je korišten da izazove eksperimentalni dijabetes kod eksperimentalnih životinja (Tomlison K.C. *et al.*, 1992, Phamacol. Rev. 44: 103-150). Nastali gubitak endogenog inzulina induciran streptozicinom oponaša svojstva dijabetesa tipa I ili inzulin ovisnog dijabetesa. Streptozicinom induciran dijabetes nedavno je bio opisan kao model za kroničnu bol kod štakora. Izvješteno je da davanje streptozicina dovodi do mehaničke, termičke i kemijske hiperalgezije kao i mehaničke hipersenzitivnosti (Courteix C. *et al.*, 1993, Pain **53**: 81-88; Calcutt N.A. et al., 1996, Pain **68**: 293-299). Čini se da je najčešći simptom dijabetičke neuropatije spontana pekuća bol i mehanička hipersenzitivnost u stopalima ili donjim udovima.

Oštećenja živaca nastala kroničnom konstrikcijskom ozljedom (chronic constriction injury, CCI) shijatičkog živca kod štakora stvara slične simptome kakvi se viđaju u klinici, imitirajući neuropatiju uklještenja, kao što je sindrom karpalnog tunela s simptomima koji podsjećaju na spontanu bol kao što je kausalgija. Razvija se povećana osjetljivost na štetne stimuluse (hiperalgezija), zajedno s abnormalnim osjetima boli uzrokovanim prethodno neškodljivim stimulusima (alodinija) (Bennet G.J. i Xie Y.-K., 1988, Pain **33**: 87-107; Kim S.H. i Chung J.M., 1992 Pain **50**: 355-363).

Postupci:

Muški Sprague Dawley štakori bili su smješteni u grupama po 6. Sve životinje su držane pod 12 satnim svjetlo/mrak ciklusima (svjetla su se palila u 07:00 ujutro) s hranom i vodom *ad libitum*. Svi eksperimente su izvodio je promatrača koji nije bio upoznat s davanjem lijekova.

Razvoj dijabetesa kod štakora:

Dijabetes je kod štakora (250-300 g) bio je induciran jednom *i.p.* injekcijom streptozicina (50 mg/kg) kao što je prije opisano (Courteix C. *et al.*, 1993). Kontrolne životinje primile su slično davanje izotonične slane otopine.

Induciranje kronične konstrikcijske ozljede kod štakora

Kronična konstrikcijska ozljeda (CCI) bila je inducirana kao što su opisali Bennet i Xie, (1988). Štakori su bili anestezirani s natrij pentobarbitalom (60 mg/kg *i.p.*). Obični lijevi shiatični živac bio je izložen na visini sredine bedra tupom disekcijom kroz biceps femoris, i proksimalno shiatičkoj trifurkaciji, 4 podveza su bila labavo vezana oko živca s oko 1 mm prostora. Mišić je bio zatvoren u slojevima i (4,0 prepletenom svilom) dvije kvačice za ranu su bile postavljene kako bi se zatvorila kožna incizija. Oštećenje živca izazvano kroničnom kompresijom razvilo se unutar 24 h.

Određivanje statičke alodinije

Mehanička hipersenzitivnost bila je mjerena korištenjem Semmes-Weinstein von Frey niti. Životinje su bile smještene u kaveze sa dnom od žičanog sita koje je omogućavalo pristup donjoj strani njihovih šapa. Životinje su se priviknule na okolinu prije početka eksperimenta. Mehanička hipersenzitivnost mjerena je dodirivanjem plantarne površine zadnje desne šape s von Freyevim nitima s uzlaznim nizom sile (0,7, 1,2, 1,5, 2, 3,6, 5,5, 8,5, 11,8, 15,1, i 29 g) kroz do 6 s. Kad je utvrđeno povlačenje, šapa je bila ponovno testirana von Freyevom niti silazno dok se odgovor nije prestao pojavljivati. Najveća sila od 29 g uz izvlačenje odgovora dovodila je do podizanja šape, tako predstavljajući završnu točku. Prag povlačenja šape (paw withdrawal treshold, PWT) definiran je kao najmanja sila (u gramima) potrebna da se dobije odgovor.

Korišteni lijekovi

Benzofuran-2-ilmetil ester [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1- (1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline [R-(R*,S*)], bio je otopljen u zasićenim poliglikoliziranim glikozidima (Gelucire™) pri temperaturi 65 °C i, kad je bio otopljen držan je pri 45 °C. Gabapentin, koji je (1-aminometil)cikloheksan ocetna kiselina, i (2-metoksi-benzil)-((2S,3S)-2fenil-piperidin-3-il)-amin bili su otopljeni u vodi. Streptozicin je bio otopljen u 0,9 t/v % NaCl vodenoj otopini. Lijekovi su davani u volumenu od 1ml/kg.

Rezultati:

sinergistička interakcija gabapentina i benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1- (1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline na streptozicinom induciranu statičku alodiniju

Oralno davanje 1 h prije testiranja bilo benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1- (1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline (1 - 30 mg/kg) (Slika 1a) ili gabapentina (10 - 100 mg/kg) (Slika 1b) ovisno o dozi blokiralo je održavanje statičke alodinije, s odgovarajućim minimalnim djelotvornim dozama (minimum effective doses, MED) od 3 i 10 mg/kg.

Benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline i gabapentin su bili davani u točno određenim omjerima doza od 1:1, 10:1, 20:1, 40:1 i 60:1. Dozni odgovor za oba spoja korišten je da se odrede teorijske aditivne linije (slike 2b do 2f) kao što je opisao Berenbaum M.C., 1989 Pharmacol Rev **41**: 93-141. Zbog korištenja različitih medija, benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline davan je odmah nakon gabapentina. Pri fiksnom doznom omjeru 1:1, kombinacija benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline i gabapentina blokirali su razvoj statičke alodinije s potpunom blokadom kod doze 10:10 mg/kg (Slika 2b). Podaci su vrlo bliski teorijskoj aditivnoj liniji ukazujući na aditivnu interakciju (Slika 2b). Ipak, prateći točne omjere doza 10:1, 20:1 i 40:1, statička alodinija bila je potpuno blokirana kod doze 10 mg/kg. Treba uočiti da kod te doze niti jedan od spojeva sam za sebe u ovom modelu nije pokazao djelovanje (Slika 2a). Omjer 20:1 je otprilike 10 puta snažniji od teorijske aditivne linije (Slika 2d) ukazujući na sinergiju pri tom doznom omjeru.

sinergistička interakcija gabapentina i (2-metoksi-benzil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina na streptozicinom induciranu statičku alodiniju

Oralno davanje 1 h prije testiranja bilo (2-metoksi-benzil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina (1 - 30 mg/kg) ili gabapentina (10 - 100 mg/kg) blokiralo je održavanje statičke alodinije ovisno o dozi (Slika 3a).

(2-metoksi-benzil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amin i gabapentin su bili davani u točno određenom omjeru doza 20:1. Dozni odgovor za oba spoja korišten je da se odredi teorijska aditivna linija (Slika 3b). Kod štakora koji su dobili kombinaciju u točno određenom omjeru doza 20:1, statička alodinija blokirana je s dozom 10 mg/kg. Ponovo, kod te

doze niti jedan od spojeva sam za sebe nije u ovom modelu pokazao djelovanje. Omjer 20:1 bio je otprilike 3 puta snažniji od teorijske aditivne linije ukazujući na sinergiju pri tom doznom omjeru.

sinergistička interakcija benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1- (1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline i gabapentina na statičku alodiniju induciranu s CCI

Oralno davanje (10 - 100 mg/kg) bilo gabapentina (Slika 4a) ili benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1- (1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline (Slika 4b) također je blokiralo održavanje statičke alodinije inducirane s CCI ovisno o dozi, s MED od 30 mg/kg. Najveća doza (100 mg/kg) gabapentina, ali ne i benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1- (1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline potpuno je blokirala statičku alodiniju.

Benzofuran-2-ilmetil ester [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline i gabapentin su bili davani u točno određenim omjerima doza od 5:1 i 10:1 . Dozni odgovori za oba spoja korišteni su da se odrede teorijske aditivne linije (slike 2b do 2f) kao što je opisao Berenbaum, *ibidem* (slike 5b, 5c). Zbog korištenja različitih medija, benzofuran-2-ilmetil ester [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline davan je odmah nakon gabapentina. Dva sata nakon davanja fiksnog doznog omjera 5:1, kombinacije benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline i gabapentina blokirale su razvoj statičke alodinije pokazujući potpunu blokadu pri dozi 30:6 mg/kg (Slika 5b). Pri tom nivou doze, gabapentin sam pokazuje značajno djelovanje ali ne postiže potpunu blokadu dok benzofuran-2-ilmetil ester [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline nema djelovanja (Slika 5a). Omjer 5:1 je otprilike 3 puta snažniji od teorijske aditivne linije (Slika 5b) ukazujući na osrednju sinergiju pri tom doznom omjeru. Ipak, nakon fiksnog doznog omjera 10:1 statička alodinija bila je potpuno blokirana 2 h nakon davanja doza od 10:1 mg/kg (Slika 5c). Treba zapaziti da pri tim dozama nijedan od spojeva sam za sebe ne pokazuje djelovanje u ovom modelu (Slika 5a). Omjer 10:1 je otprilike 10 puta snažniji od teorijske aditivne linije (Slika 5c) ukazujući na sinergiju pri tom doznom omjeru.

Stoga gabapentin ili benzofuran-2-ilmetil ester [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline mogu sami blokirati održavanje statičke alodinije uzrokovane streptozicinom i s CCI. Ipak, kad se daju zajedno u kombinacijskom omjeru 10:1, 20:1 ili 40:1, ta dva spoja mogu međusobno djelovati u blokiranju boli na sinergistički način u oba modela neuropatske boli. Sinergija također postoji između gabapentina i drugih antagonista NK_1 receptora kao što je (2-metoksi-benzil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amin. Smanjenje potrebne doze svakog od spojeva dovest će do smanjenja popratnih pojava i poboljšati kliničko korištenje tih spojeva.

PRIMJER 2

sinergistička interakcija između antagonista NK_1 receptora i GABA analoga pri izolacijom izazvanoj vokalizaciji mladunaca morskog praseta

Postupci:

Vokalizacija mladunaca morskog praseta (starih 2-14 dana) koji pati bila je kvantificirana u 5 minutnom periodu izolacije nakon kojeg su ponovo ujedinjeni sa svojim majkama i leglom. Kavez za testiranje sastojao se od kutije za prigušivanje zvuka s bijelim osvjetljenjem. Vokalizacija je snimana pomoću mikrofona i uređenja za snimanje na digitalnu audio traku (DAT). Mladunci su prvo bili selektirani prema kriteriju da odašilju najmanje 500 glasanja u tri prethodna testa u tri uzastopna dana. Na dan testiranja mladunci su podvrgnuti mjerenju prije postupka (bazno mjerenje). Svaki mladunac je tada dobio oralno davanje spoja koji se testirao i bio vraćen u kućni kavez na 30 minuta prije odvajanja od majke. Grupama životinja (n= 9-10 po grupi) davane su različite kombinacije doza. Za svaki omjer ispitane se najmanje tri ukupne doze. Razlika između broja odaslanih poziva prije i poslije postupka bila je analizirana uz korištenje Spike2 software-a; postotak smanjenja broja poziva bio je analiziran korištenjem Kruskall-Wallis testa nakon kojeg je slijedio Mann-Whitney test između medija i različitih postupaka. Na primjer, oralno davanje benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline (0,01 - 10,0 mg/kg p. o., u Gelucire™ mediju 30 min prije testa) ovisno dozi blokiralo je vokalizaciju s MED od 1,0 mg/kg (Slika 6). S različitim omjerima kombinacija doza antagonista NK_1 receptora i GABA analoga, smatralo se da je sinergistička interakcija nastupila kad je postignut značajan pomak na lijevo od aditivne linije.

Slijedeći primjeri ilustriraju tipične pripravke koji se nalaze u ovom izumu.

PRIMJER 3
Formulacija za tablete

sastojak	količina (mg)
benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil) -etil]-karbamične kiseline [R-(R*,S*)]	5
Gabapentin	100
laktoza	95
kukuruzni škrob (za mješavinu)	20
kukuruzni škrob (pasta)	20
magnezij stearat (1%)	10
Ukupno	250

Benzofuranil-metil ester, gabapentin, laktoza, i kukuruzni škrob (za mješavinu) bili su jednolično pomiješani. Kukuruzni škrob (za pastu) bio je suspendiran u 400 ml vode i zagrijan uz miješanje da nastane pasta. Pasta se koristi da bi se pomiješani prahovi granulirali. Vlažne granule bile su propuštene kroz ručno sito br. 8 i osušene. Suhe granule bile su podmazane s 1% magnezij stearatom i prešane u tablete. Takve tablete se mogu davati jedan do četiri puta ljudskom biću kojem je potrebno liječenje od kronične boli.

PRIMJER 4
Pripravak za oralnu otopinu

sastojak	količina
benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil) -etil]-karbamične kiseline [R-(R*,S*)]	20 mg
Pregabalin	400 mg
Otopina sobitola (70% **N.F.**)	40 ml
natrij benzoat	20 mg
saharin	5 mg
crvena boja	10 mg
aroma višnje	20 mg
destilirana voda	100 ml

Otopini sorbitola bila je dodana u 40 ml destilirane vode, u tome su otopljeni i pregabalin i benzofuranilmetil ester. Saharin, natrij benzoat, aroma i boja bili su dodani i otopljeni. Volumen je dopunjen do 100 m s destiliranom vodom.

PRIMJER 5
Parenteralna Otopina

U otopinu od 700 ml propilen glikola i 200 ml vode za injekcije bilo je dodano 0,5 g benzofuran-2-ilmetil estera [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline [R- (R*,S*)] i 10 g pregabalina. pH je bio podešen na 6,5, a volumen dopunjen do 1000 ml s vodom za injekcije. Pripravak je bio steriliziran, napunjen u ampule od 5,0 ml od kojih je svaka sadržavala 2,0 ml i zataljene koje su bile pod dušikom.

PATENTNI ZAHTJEVI

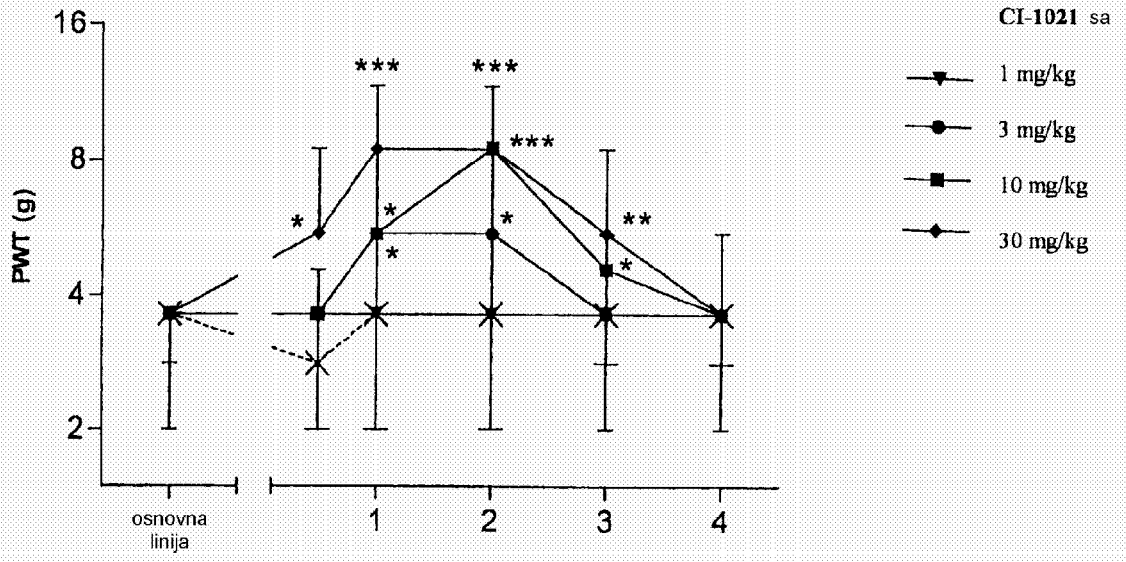
1. Postupak za sprečavanje i liječenje kronične boli **naznačen time** da se sastoji od davanja pacijentu kojem je potrebno liječenje djelotvorne količine sinergističke kombinacije antagonista NK_1 receptora i GABA analoga.
2. Postupak iz zahtjeva 1 **naznačen time** da je omjer GABA analoga relativno prema antagonistu NK_1 receptora je između 50:1 do 1:1 izražen u težinskim djelovima.
3. Postupak iz zahtjeva 1 **naznačen time** da je omjer GABA analoga relativno prema antagonistu NK_1 receptora je 20:1 izražen u težinskim djelovima.
4. Postupak iz zahtjeva 1 **naznačen time** da je antagonist NK_1 receptora benzofuran-2-ilmetil ester (1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline [R-(R*,S*)].
5. Postupak iz zahtjeva 1 **naznačen time** da je GABA analog gabapentin.
6. Postupak iz zahtjeva 1 **naznačen time** da je GABA analog pregabalin.
7. Postupak iz zahtjeva 1 **naznačen time** da se koristi benzofuran-2-ilmetil ester (1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline [R-(R*,S*)] i gabapentin.

8. Postupak iz zahtjeva 1 **naznačen time** da se koristi benzofuran-2-ilmetil ester (1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline [R-(R*,S*)] i pregabalin.
9. Postupak iz zahtjeva 1 do 8 **naznačen time** da je liječeno stanje odabran između kauzalgije, neuropatske boli, dijabetičke neuropatije, post-operativne ili traumatske neuropatije, post-herpetičke neuralgije, periferne neuropatije, neuropatije zbog uklještenja, fantomske boli udova ili batrljka, neuropatije uzrokovane alkoholizmom, HIV infekcijom, multiplom sklerozom, hipotiroidizmom ili terapijom za liječenje raka.
10. Farmaceutski pripravak **naznačen time** da se sastoji od sinergističko djelotvorne količine antagonista NK_1 receptora i GABA analoga.
11. Postupak iz zahtjeva 10 **naznačen time** da je omjer GABA analoga relativno prema antagonistu NK_1 receptora između 50:1 do 1:1 izražen u težinskim djelovima.
12. Postupak iz zahtjeva 10 **naznačen time** da je omjer GABA analoga relativno prema antagonistu NK_1 receptora je 20:1 izražen u težinskim djelovima.
13. Postupak iz zahtjeva 10 **naznačen time** da je antagonist NK_1 receptora benzofuran-2-ilmetil ester (1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline [R-(R*,S*)].
14. Postupak iz zahtjeva 10 **naznačen time** da je GABA analog gabapentin.
15. Postupak iz zahtjeva 10 **naznačen time** da je GABA analog pregabalin.
16. Postupak iz zahtjeva 10 **naznačen time** da se koristi benzofuran-2-ilmetil ester (1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline [R-(R*,S*)] i gabapentin.
17. Postupak iz zahtjeva 10 **naznačen time** da se koristi benzofuran-2-ilmetil ester (1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilkarbamoil)-etil]-karbamične kiseline [R-(R*,S*)] i pregabalin.
18. Korištenje pripravka **naznačeno time** da se sastoji od davanja sinergistički djelotvornih količina antagonista NK_1 receptora i GABA analoga ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli, za pripremu lijeka upotrebljivog za sprečavanje i liječenje kronične boli.

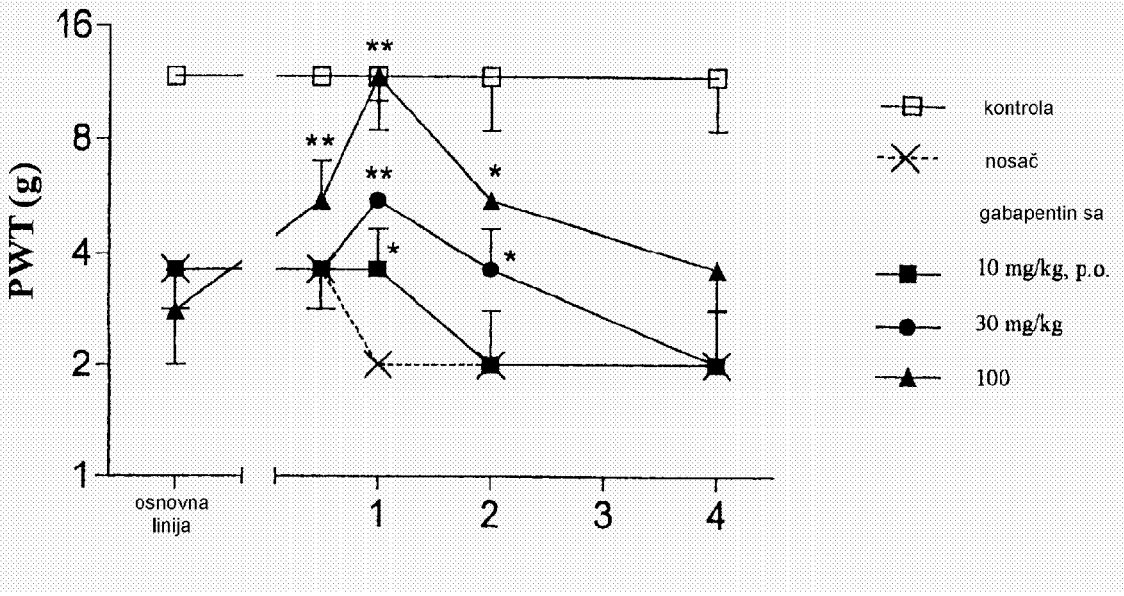
SAŽETAK

Ovaj izum omogućava postupak liječenja korištenjem sinergističkih kombinacija jednog antagonista NK_1 receptora i GABA analoga, i farmaceutskih pripravaka i proizvoda koji sadrže antagonist NK_1 receptora i GABA analog. Ovaj izum omogućava upotrebu antagonista NK_1 receptora i GABA analoga za proizvodnju lijeka za liječenje i sprečavanje kronične boli.

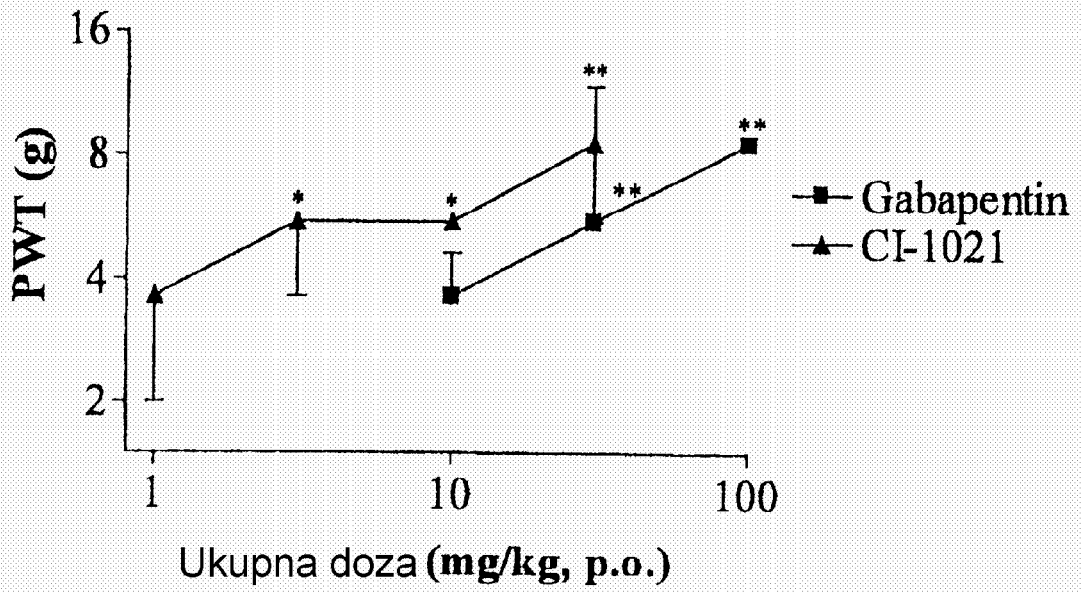
Slika 1A: Vrijeme u satima nakon CI-1021



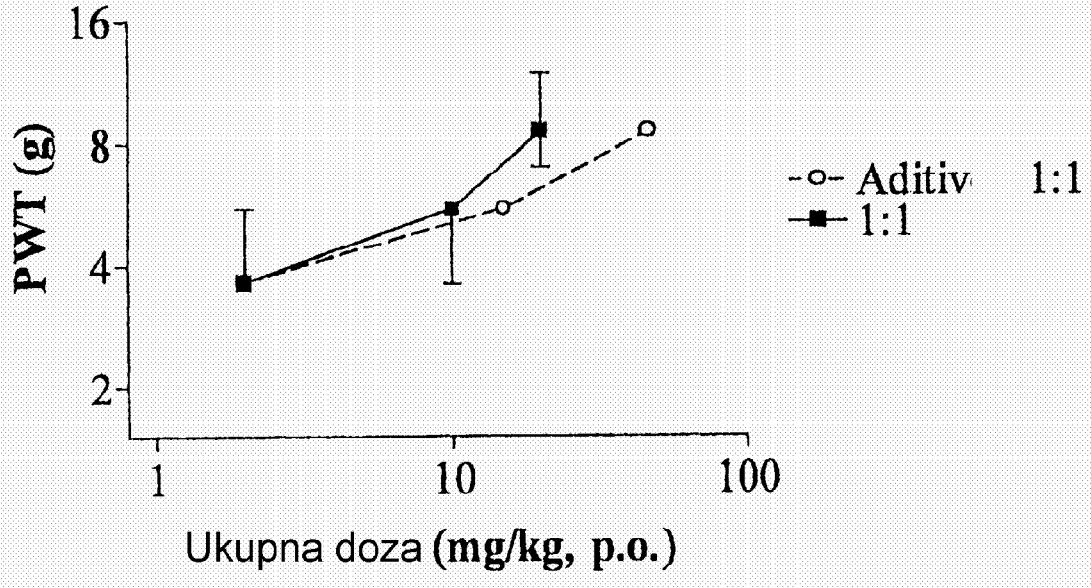
Slika 1B: Vrijeme u satima nakon uzimanja gabapentina



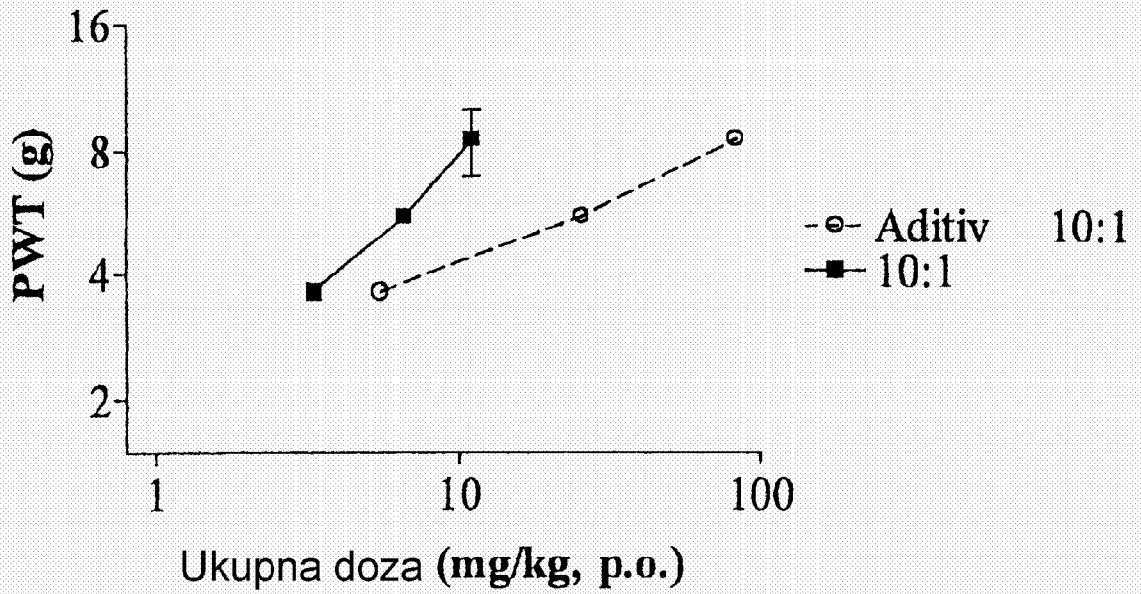
Slika 2A: Odgovor na doze gabapentin/CI-1021 (1h)



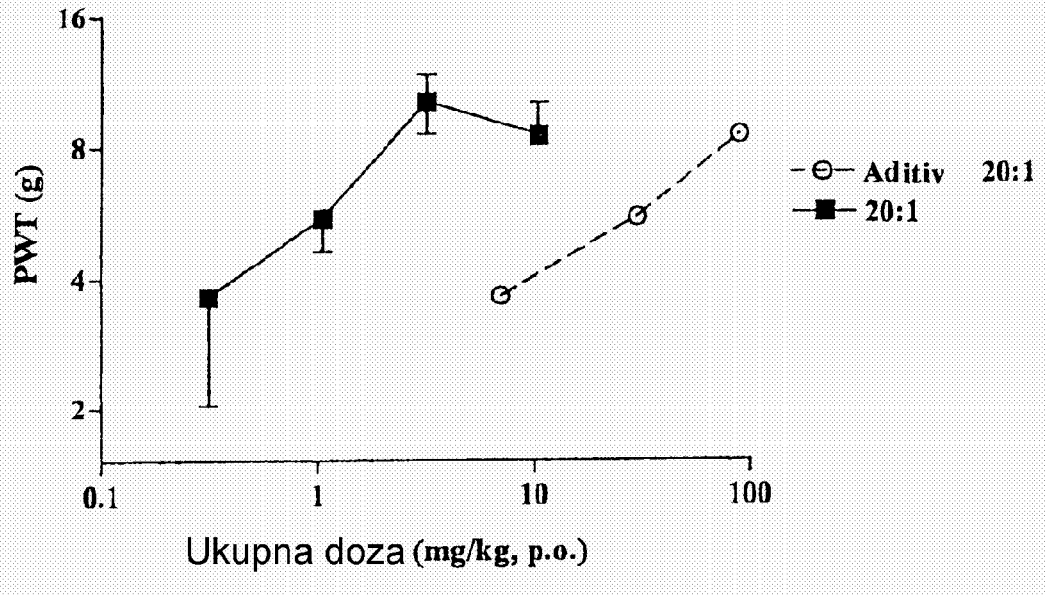
Slika 2B: 1:1 gabapentin/CI-1021 (1h)



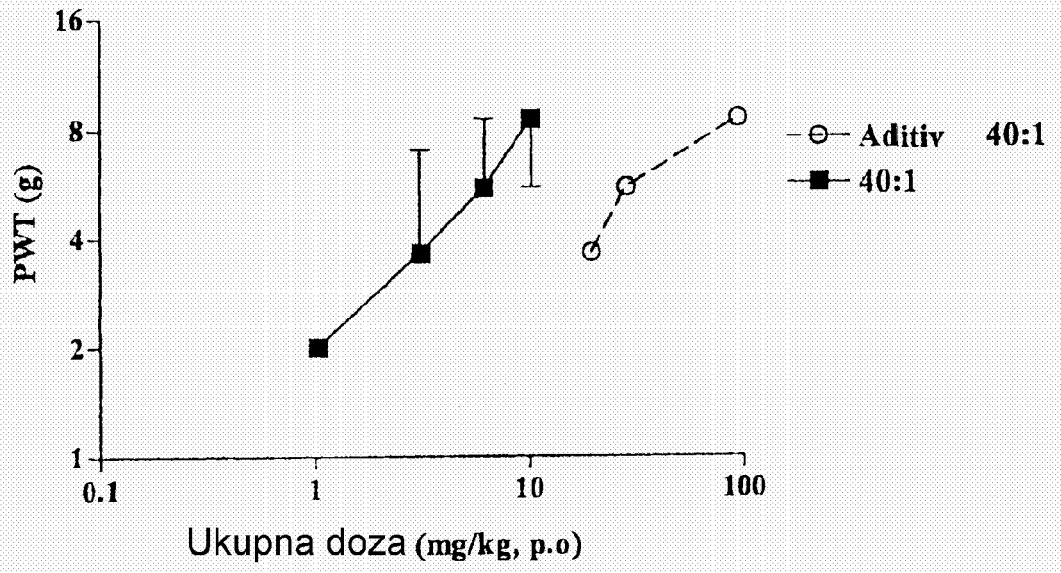
Slika 2C: 10:1 gabapentin/CI-1021 (1 h)



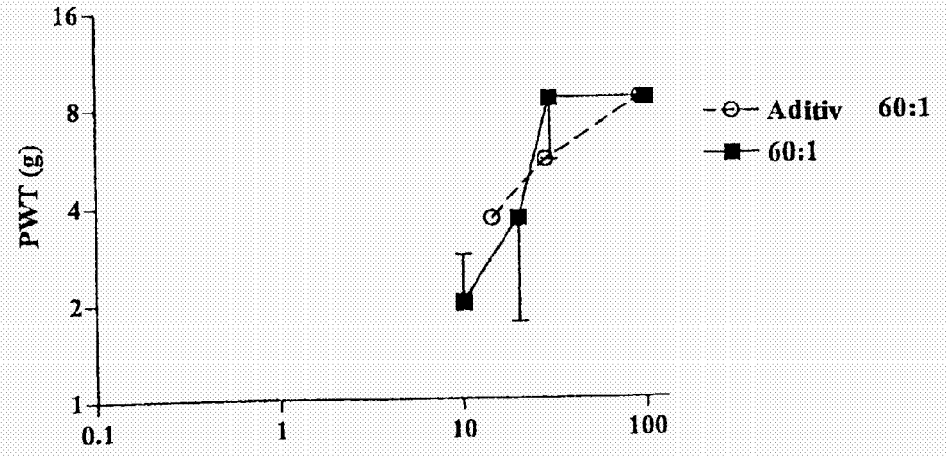
Slika 2D: 20:1 gabapentin/CI-1021 (1 h)



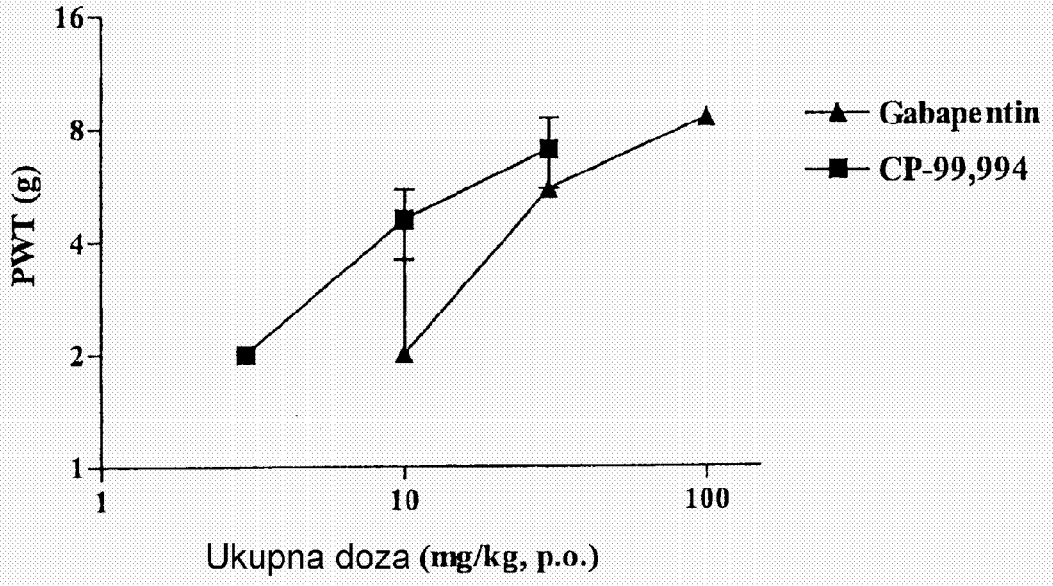
Slika 2E: 40:1 gabapentin/CI-1021 (1 h)



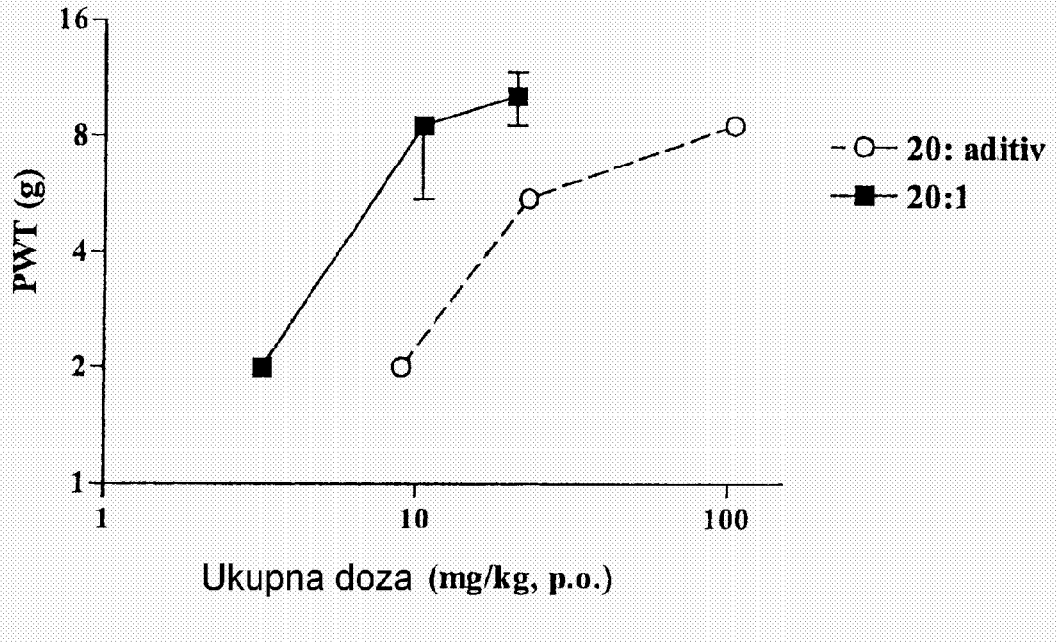
Slika 2F: 60:1 gabapentin/CI-1021 (1 h)



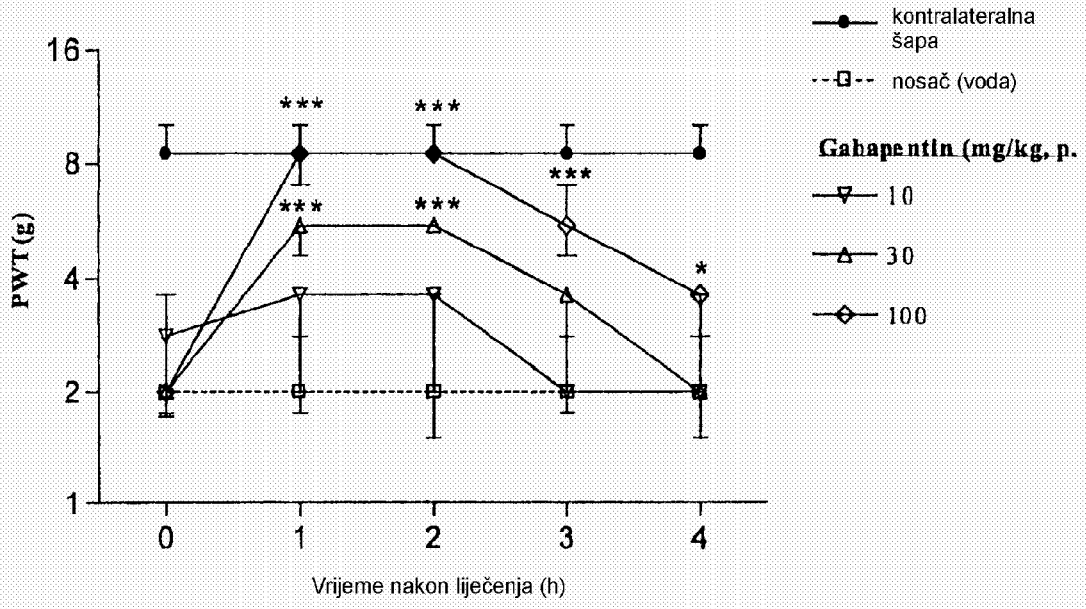
Slika 3A: Odgovor na doze za gabapentin i CP-99,994



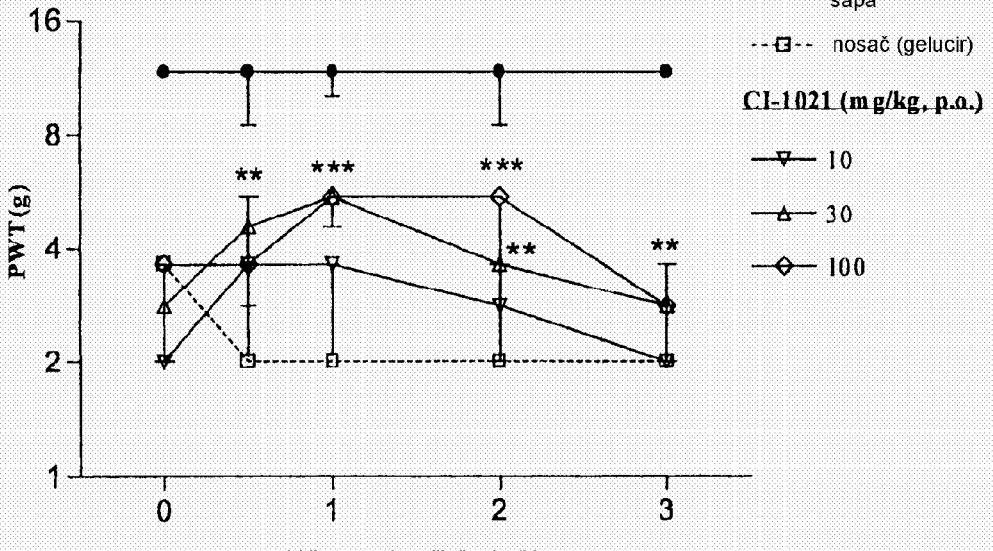
Slika 3B: 20:1 gabapentin/CP-99,9994 (1 h)



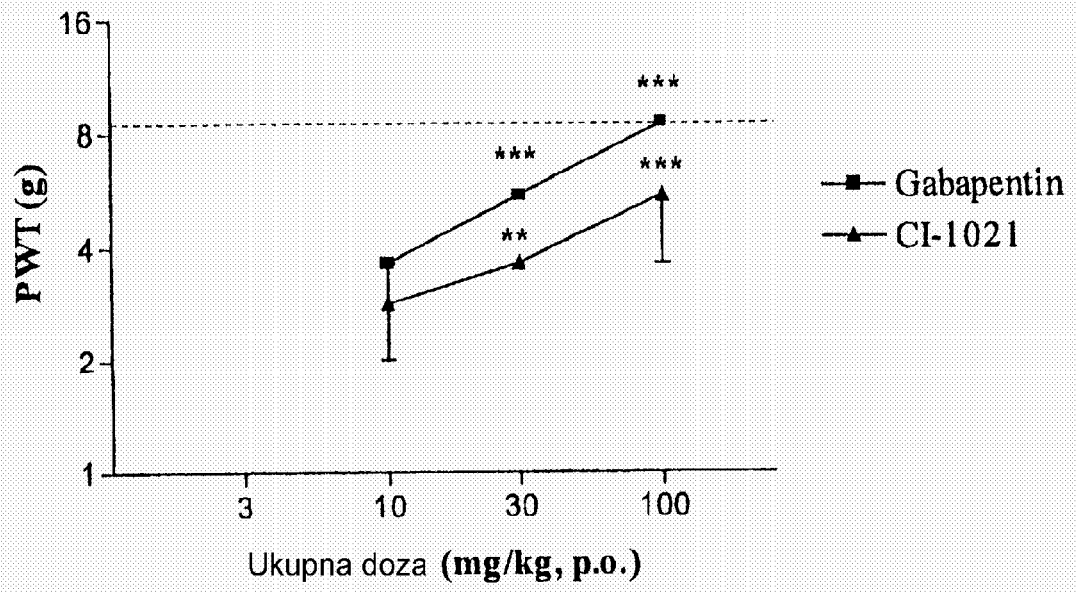
Slika 4A



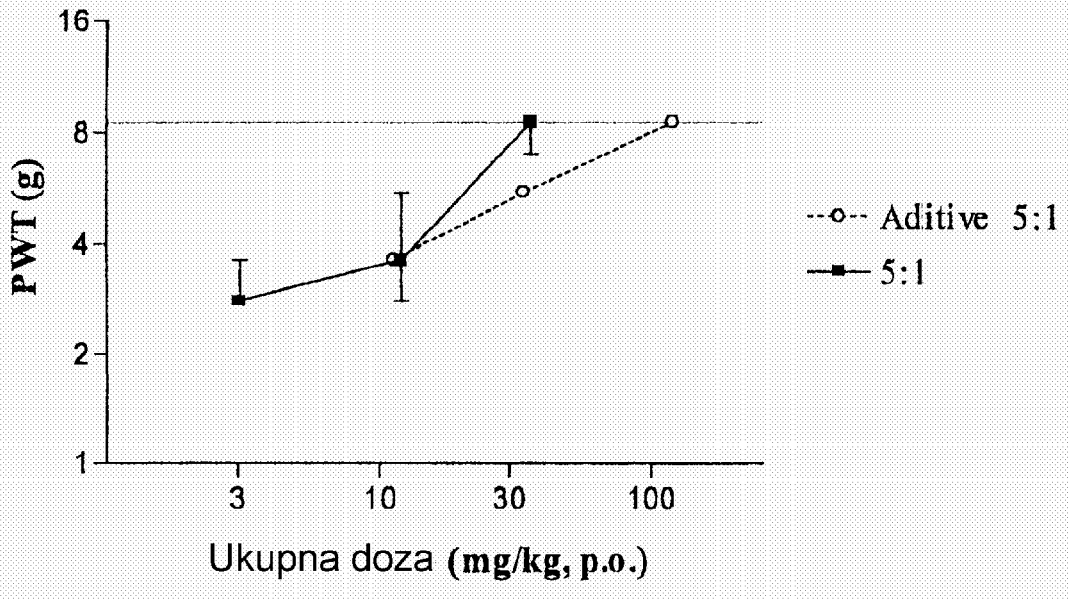
Slika 4B:



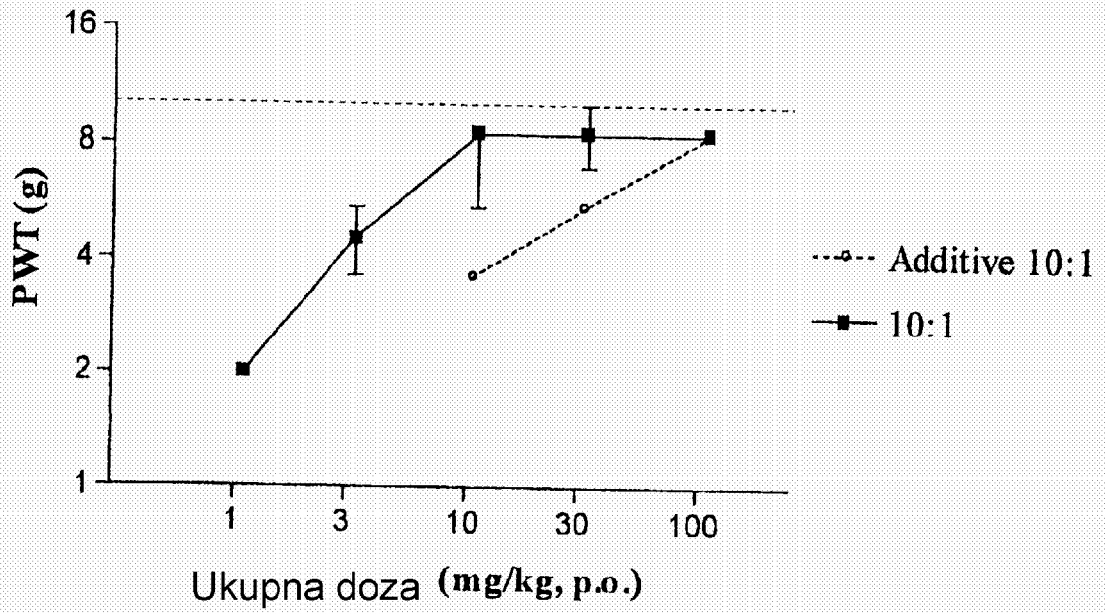
Slika 5A: Odgovor na dozu za gabapentin i CI-1021 (2 h)



Slika 5B 5:1 gabapentin/CI-1021 (2 h)



Slika 5C: 10:1 gabapentin/CI-1021 (2 h)



Slika 6

