



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **324122**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20001175	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.08.18 PCT/US98/17083
(22)	Inng.dag	2000.03.07	(85)	Videreføringsdag	2000.03.07
(24)	Løpedag	1998.08.18	(30)	Prioritet	1997.09.08, US, 58207
(41)	Alm.tilgj	2000.03.07			
(45)	Meddelt	2007.08.27			
(73)	Innehaver	Warner-Lambert Company LLC, 201 Tabor Road, NJ07950 MORRIS PLAINS, US			
(72)	Oppfinner	Leslie Magnus-Miller, Livingston, NJ, US Douglas A. Saltel, Summit, NJ, US			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			

(54)	Benevnelse	Smertestillende kombinasjoner omfattende anti-epileptiske forbindelser.			
(56)	Anførte publikasjoner	GB 2255279 K. Sakai et al., JP 54110334, 1979 WO 2255279 WO 8905642			
(57)	Sammendrag				

Det er beskrevet nye kombinasjoner av anti-epileptiske forbindelser som demonstrerer smertelindrende egenskaper inneholdende forbindelser valgt fra gruppen bestående analgetika, NMDA-reseptor-antagonister og NSAID og farmasøytiske blandinger som inneholder disse. Det er blitt oppdaget at administrering av anti-epileptiske forbindelser som demonstrerer smertelindring i disse nye kombinasjonene resulterer i en forbedret reduksjon av frekvens av smerten og hvor alvorlig denne er. Det antas også at forekomst av uønskede bivirkninger kan reduseres med disse nye kombinasjonene sammenlignet med anvendelse av høyere doser av et enkelt middel ved behandling for å oppnå en lignende terapeutisk effekt. Det er også beskrevet fremgangsmåter for anvendelse av effektive mengder av de nye farmasøytiske blandingene for å behandle smerte i pattedyr.

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye kombinasjoner av anti-epileptiske forbindelser som demonstrerer smertelindrende egenskaper, idet forbindelsene er valgt fra gruppen bestående av analgetika, N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptor-antagonister og ikke-steroidale anti-inflammatoriske medikamenter (NSAID'er) og farmasøytiske blandinger som inneholder disse. Det er blitt oppdaget at administrering av anti-epileptiske forbindelser som demonstrerer smertelindrende egenskaper i disse nye kombinasjonene resulterer i en forbedret reduksjon i frekvens og alvorlighet av smerten. Det antas også at forekomst av uønskede bivirkninger kan bli redusert av disse nye kombinasjonene sammenlignet med anvendelse av høyere doser av behandling med enkeltmiddel for å oppnå en lignende terapeutisk effekt.

Et antall behandlinger som innbefatter administrering av enkeltmedikamenter er for tiden anbefalt for lindring av smerte. Enkeltadministrering av narkotiske og ikke-narkotiske analgetika og NSAID er blitt vist å utvise smertelindrende egenskaper. Noen anti-epileptiske midler, så som gabapentin og pregabalin, har også demonstrert smertelindrende egenskaper.

Til tross for fordelene oppnådd ut i fra gjeldende regimer for smertelindring med enkeltmedikament, har disse regimene visse ulemper. Et område med bekymring vedrører forekomst av uønskede bivirkninger forårsaket av mange smertebehandlingsregimer som i dag er tilgjengelige. Narkotiske analgetika, så som morfin, blir lite foreskrevet for smerte på grunn av de velkjente vanedannende effektene og betydelige bivirkninger i sentralnervesystemet (CNS) og mage-tarm-bivirkninger som er et resultat av enkeltadministrering derav. En annen klasse medikamenter som ofte blir anvendt alene for behandling av smerte, ikke-steroidale anti-inflammatoriske medikamenter, som ibuprofen og naproksen, er kritisert for deres irritasjon av mage-tarm-kanalen.

En annen bekymring ved gjeldende regime for smertebehandling gjelder deres effektivitet. Mange enkeltaktive ingredienser anvendt i gjeldende regimer for smertelindring kan ikke oppnå tilstrekkelig smertelindring selv ved deres maksimalt terapeutiske godkjente doser i noen alvorlig smertetilstander. I tillegg til å ikke oppnå tilstrekkelig smertelindring, kan økende medikamentdoser produsere en økning i uønskede bivirkninger så som reduksjon av hukommelse, kvalme og konstipasjon. I lys av disse bekymringene er det klart at det er et behov for et farmasøytisk middel som tilveiebringer en forbedret terapeutisk fordel (dvs. redusert alvorlighet og/eller

frekvens av smerte) og/eller reduserer forekomsten av uønskede bivirkninger som blir forårsaket av mange gjeldende regimer.

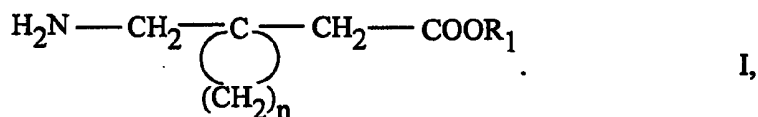
GB 2255279 beskriver en farmasøytisk sammensetning som kan avendes for behandling av hodepine, migrene og smerter i ledd. Sammensetningen består av et
 5 etylmorfin, fenobarbital, koffein, aminopyrin og dipyrone der etylmorfin, aminopyrin og dipyrone er smertelindrende virkestoffer.

WO 8701036 beskriver sammensetninger for kontroll av anfall og krampe bestående av dextrometorfan (NMDA reseptorantagonist) og andre ikke-narkotiske, ikke-avhengighetsskapende og lavtoksisitetsforbindelser som bindes til det samme
 10 sete i sentralnervesystemet som dextrometorfan.

WO 8905642 beskriver en farmasøytisk sammensetning bestående av et medikament mot krampe i kombinasjon med forskjellige dextrometorfan metabolitter som potensierte virkningen av det førstnevnte medikamentet.

JP 54110334 beskriver en kombinasjon av analgetiske og anti-
 15 inflammatoriske forbindelser bestående av indometacin og benzodiazepin derivater. Kombinasjonen av indometacin og diazepam i et 5:1 forhold ga høyest virkning, mens alle de testede kombinasjonene var mer potente enn indometacin alene.

Oppfinnerne har nå overraskende oppdaget at anti-epileptiske forbindelser med smertelindrende egenskaper resulterer, når de blir ko-administrert med NSAID, i
 20 uventet forbedret smertelindring. Foreliggende oppfinnelse er rettet mot nye kombinasjoner for lindring av smerte idet kombinasjonen omfatter en effektiv mengde av en anti-epileptisk forbindelse med formel I



25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en effektiv mengde av en NSAID, hvor i formel I: R₁ er hydrogen eller en lavere alkyl; n er et tall fra 4 til 6; og den cycliske ringen er eventuelt substituert. Det antas også at forekomst av uønskede bivirkninger kan bli redusert ved ko-administrering av disse forbindelsene med anti-
 30 epileptiske forbindelser som har smertelindrende egenskaper sammenlignet med anvendelse av høyere doser av en enkelt-middel behandling for å oppnå lignende terapeutisk effekt.

Foreliggende oppfinnelse er også kjennetegnet ved at den anti-epileptiske forbindelsen med formel I er gabapentin. De aktive ingrediensene blir kombinert med minst én farmasøytisk akseptabel bærer. Nye farmasøytiske blandinger blir fremstilt i en rekke forskjellige farmasøytiske leveringssystemer kjent for fagfolk innenfor dette området, fortrinnsvis i orale og parenterale doseringsformer.

Foreliggende oppfinnelse er også kjennetegnet ved at NSAID er naproksen eller naproksen natrium eller en selektiv cyklooksigenase 2 inhibitor.

Kort beskrivelse av figurene

Figur 1 viser anti-hyperalgesiske virkninger av bestemte 1:1 (1 vektdel gabapentin til 1 vektdel naproksen natrium) kombinasjoner av gabapentin og naproksen natrium ved forskjellige doseringer.

Figur 2 viser anti-hyperalgesiske virkninger til bestemte 50:1 (50 vektdeler gabapentin til 1 vektdel naproksen natrium) kombinasjoner av gabapentin og naproksen natrium i forskjellige doseringer.

Det er nå uventet blitt oppdaget i henhold til foreliggende oppfinnelse at analgesiske effekter kan bli forsterket ved ko-administrering av anti-epileptiske forbindelser som demonstrerer smertelindrende egenskaper sammen med NSAID. Som anvendt heri angir betegnelsen "ko-administrering" administrering av anti-epileptiske forbindelser, før, i løpet av eller etter administrering av NSAID.

En fordel ved anvendelse av nye kombinasjoner beskrevet heri er redusert alvorlighet og/eller sekvens av smerte. En annen potensiell fordel er de totale forbedringer i smertekontroll som kan innbefatte en reduksjon i dosering og uønskede bivirkninger.

Analgetika anvendt i foreliggende oppfinnelse kan for eksempel være ikke-narkotiske analgetika eller narkotiske analgesi-forbindelser. Ikke-narkotiske analgetika er generelt definert å være de forbindelsene som lindrer smerte uten å være vanedannende. Et ikke-begrensende eksempel på et ikke-narkotisk analgetika innbefatter acetaminofen.

Narkotiske analgetika er generelt definert å være de forbindelsene som er vanedannende når administrert for å behandle et pattedyr for smerte. Ikke-begrensende eksempler på narkotiske analgetika innbefatter opiater, opiatderivater, opioider, og deres farmasøytisk akseptable salter. Spesifikke ikke-begrensende

eksempler på narkotiske analgetika innbefatter alfentanyl, alfaprodin, anileridin, bezitramid, kodein, dihydrokodein, difenoksyilat, etylmorfine, fentanyl, heroin, hydrokodon, hydromorfon, ismetadon, levometorfan, morfin, niperidin, fenomorfan, fenoperidin, piritradid, folkodin, proheptazoin, properidin, propiran, racemoramid, tebacon, trimeperidin og farmasøytisk akseptable salter derav.

Betegnelsen "NSAID", som anvendt for å beskrive andre forbindelser nyttige i den nye kombinasjonen heri, er ment å være en ikke-steroidal anti-inflammatorisk forbindelse. NSAID er kategorisert i kraft av deres evne til å inhibere cyklooksygenase. Cyklooksygenase 1 og cyklooksygenase 2 er de to vesentlige iso-formene av cyklooksygenase, og standard NSAID er blandede inhibitorer av de iso-formene. De mest vanlige NSAID faller inn under én av følgende fem strukturelle kategorier: (1) propionsyrederivater, så som ibuprofen, naproxen, naprosyn, diclofenac, og ketoprofen; (2) eddiksyrederivater, så som tolmetin og sulindac; (3) fenaminsyrederivater, så som mefenaminsyre og meclofenaminsyre; (4) bifenylyl-karboksylysyrederivater, så som diflunisal og (5) oksicam, så som piroksim, sudoksicam og isoxican. Andre nyttige NSAID innbefatter aspirin.

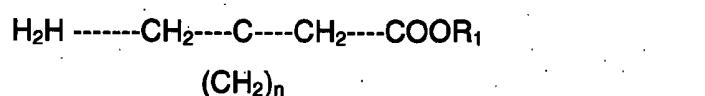
En annen klasse NSAID er nylig blitt beskrevet som selektivt inhiberer cyklooksygenase 2. Disse forbindelsene reduserer smerte og inhiberer den inflammatoriske responsen uten å skade mage-slimhinnen som er en vanlig toksisitet observert med blandede inhibitorer. (Z)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroksyfenyl]metylen]-2-imino-4-tiazolidinon metansulfonat (1:1), celecoxib, meloxicam, og deres farmasøytisk akseptable salter er eksempler på selektive cyklooksygenase 2 inhibitorer.

Betegnelsen "anti-epileptisk forbindelse" er generelt definert å være en farmasøytisk akseptabel aktiv ingrediens som behandler forstyrrelser kjennetegnet ved tilbakevendende angrep på bevegelse, sensoriske eller psykiske feilfunksjoner med eller uten bevisstløshet eller sammentrekkende bevegelser. Ikke-begrensede eksempler på anti-epileptiske forbindelser med analgesi-aktivitet innbefatter gabapentin, pregabalin, carbamazepin, lamotrigin, fenytoin, fosfenytoin og analoger derav.

Betegnelsen "smertelindrende egenskaper" er generelt definert heri å innbefatte uttrykkene "smerte-undertrykking", "smerte-reduisering" og "smerte-inhibering", idet oppfinnelsen kan anvendes for å lindre eksisterende smerte samt

undertrykke eller inhibere smerte som ellers ville komme frem fra spesielle smerte-forårsakende hendelser.

I en foretrukket utførelsesform vedrører følgende foreliggende oppfinnelse anti-epileptiske forbindelser med smertelindrende egenskaper som innbefatter de som har følgende Formel I:

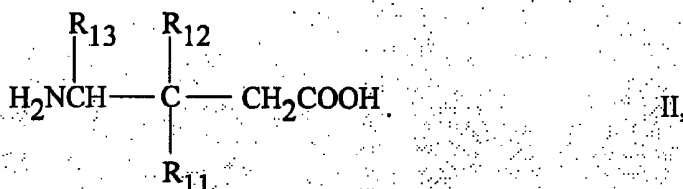


Betegnelsen lavere alkyl innbefatter lineære eller forgrenete alkylgrupper med opp til 8 karbonatomer. En spesielt foretrukket utførelsesform anvender en forbindelse ifølge formel I hvori R_1 er hydrogen og n er 5, idet forbindelsen er 1-(aminometyl)-cykloheksaneddiksyre, kjent generisk som gabapentin.

Andre foretrukne forbindelser ifølge Formel I angitt ovenfor innbefatter etyl 1-aminometyl-1-cykloheksan-acetat, 1-aminometyl-1-cyklo-heptan-eddikssyre, 1-aminometyl-1-cyklopentaneddiksyre, metyl-1-aminometyl-1-cykloheksan-acetat, n-butyl-1-aminometyl-1-cykloheksan-acetat, metyl-1-amino-metyl-1-cykloheptan-acetat, n-butyl-1-aminometyl-1-cykloheptan-acetat, toluen-sulfonat, 1-aminometyl-1-cyklopentan-acetat, benzensulfonat og n-butyl-1-amino-metyl-1-cyklopentan-acetat.

Andre foretrukne forbindelser ifølge Formel I angitt ovenfor, hvori den cykliske ringen er substituert for eksempel med alkyl, så som metyl eller etyl, inkluderer, men er ikke begrenset til, (1-aminometyl-3-metylcykloheksyl)eddiksyre, (1-aminometyl-3-metylcyklopentyl)eddiksyre og (1-aminometyl-3,4-dimetylcyklopentyl)eddiksyre.

En annen foretrukket utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter en kombinasjon, kjennetegnet ved at den omfatter en effektiv mengde av en anti-epileptisk forbindelse med formel II



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og den effektive mengde av en NSAID, hvori formel II; R_{11} er en lineær eller forgrenet alkyl med fra 1 til 6 karbonatomer, fenyl eller cykloalkyl med fra 3 til 6 karbonatomer; R_{12} er hydrogen eller metyl; og R_{13} er hydrogen, metyl.

Den mest foretrukne forbindelsen ifølge Formel II er hvor R_{12} og R_{13} begge er hydrogen, og R_{11} er $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{iC}_4\text{H}_9$ som en (R), (S), eller (R,S) isomer. En mer foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen anvender 3-aminometyl-5-metylheksansyre, og spesielt (S)-3-(aminometyl)-5-metylheksansyre, nå generisk kjent som pregabalin. En annen foretrukket forbindelse er 3-(1-aminoetyl)-5-metylheksansyre.

I tillegg til de smertelindrende egenskapene, er gabapentin ekstremt godt tolerert og er blitt demonstrert å være vesentlig fri for medikamentinteraksjoner. De unike egenskapene og virkningsmekanismen til anti-epileptiske forbindelser som gabapentin, som demonstrerer smertelindrende egenskaper, vil muliggjøre anvendelse derav i kombinasjoner beskrevet ovenfor med den fordelen å tilveiebringe bedre smertelindring enn om den ble anvendt ikke i kombinasjon. En ytterligere fordel ved anvendelse av kombinasjonen vil være å anvende reduserte mengder av medisiner og derved potensielt redusere de negative hendelsene for pasienten.

Mengden av aktive ingredienser i kombinasjonene vil variere avhengig av pattedyret hvortil kombinasjonene blir administrert, type smerte som blir behandlet, andre aktive ingredienser som er tilstede osv. Generelt kan mengden av anti-epileptisk forbindelse(r) og annen aktiv forbindelse for en gitt blanding- og doseringsform lett bli bestemt ved anvendelse av rutinemessige prosedyrer.

Det er mulig å behandle pattedyr for å lindre smerte ved ko-administrering av anti-epileptiske forbindelser som har smertelindrende egenskaper og NSAID. Typer av smerte som kan behandles omfatter sentralt mediert smerte, perifert mediert smerte, strukturell eller bløtvevs-skade-relatert smerte, progressiv sykdomsrelatert smerte (dvs. onkologi) og neuropatiske smertetilstander som alle innbefatter både akutt (dvs. akutt skade eller traume, pre- og post-kirurgisk hodepine så som migrene), kronisk (dvs. neuropatiske smertetilstander så som diabetisk perifer neuropati og post-herpatisk neuroalgi) og inflammatoriske tilstander (dvs. osteo- eller leddgikt, sequela til akutt skade eller traume) smertetilstander.

Farmasøytiske blandinger inneholdende kombinasjonen ifølge foreliggende oppfinnelse eller salter derav, blir produsert ved formulering av den aktive forbindelsen i doseringsenhetsform med en farmasøytisk bærer. Noen eksempler på egnede doseringsenhetsformer er tabletter, kapsler, piller, pulvere, vandige og ikke-vandige orale løsninger og suspensjoner, og parenterale løsninger pakket i beholdere inneholdende enten én eller noe større antall doseringsenheter og som har evne til å bli inndelt i individuelle doser. Noen eksempler på egnede farmasøytiske bærere innbefatter farmasøytiske fortynningsmidler, gelatinkapsler; sukkere så som laktose og sukrose; stivelse så som maisstivelse og potetstivelse; cellulosederivater så som natrium, karboksymetylcellulose, etylcellulose, metylcellulose og celluloseacetatftalat; gelatin; talk; stearinsyre; magnesiumstearat; vegetabiliske oljer så som peanøttolje, bomullsfrøolje, sesamolje, olivenolje, maisolje og oljer fra teobroma; propylenglycol, glycerin, sorbitol; polyetylenglycol, vann, agar, alginsyre; isotonisk saltvann og fosfatbufrede løsninger; samt andre kompatible forbindelser som normalt blir anvendt i farmasøytiske formuleringer. Blandingene kan også inneholde andre forbindelser så som fargemidler, smaksmidler og/eller konserveringsmidler. Disse materialene blir vanligvis, dersom de er tilstede, anvendt i relativt små mengder. Blandingene kan om ønskelig også inneholde andre egnede farmakologisk aktive komponenter.

Foretrukne administrasjonsveier av gjeldende kombinasjoner er oralt eller parenteralt. Doseringen vil variere avhengig av pattedyret og et antall andre faktorer.

EKSEMPLER

Eksempel 1

Formålet med dette eksperimentet var å karakterisere de antinosisепtive og antiinflammatoriske effektene av gabapentin administrert i kombinasjon med et prototypisk NSAID i rotter. I dette eksemplet ble gabapentin, naproksen natrium og kombinasjonen av gabapentin og naproksen natrium vurdert i en standard termisk hyperalgesi-analyse i rotte carrageenan fotblad. Denne analysen anvender et ekstrakt av tang (carrageenan) som, når injisert i fotbladet til forsøksdyr, forårsaker en steril inflammasjon som derved reduserer smerteterskelen. Anti-epileptiske midler med smertestillende egenskaper, så som gabapentin, øker smerteterskelen tilbake til det normale og muliggjør derved at dyret tolererer en ytre smertekilde i lengre tidsperioder i forhold til ubehandlede kontrolldyr.

Som vist i Figur 1, ble gabapentin og naproksen natrium gitt alene (gabapentin 120 min. etter dosering; naproksen natrium ved 120 min. etter dosering). Hvert datapunkt representerer gjennomsnitt og standardfeil av gjennomsnittet. Data for hvert medikament ble tilpasset ved minste kvadrat lineær regresjon til en lineær linje. Teoretisk dose-additiv linje for et 1:1 doseforhold ble bestemt (stiplet linje) som beskrevet (Tallarida, 1992). Den eksperimentelle bestemmelse av et 1:1 doseforhold ble bestemt (gabapentin-naproksen-natriumblanding 1:1) og ble funnet å være betydelig forskjellige fra den teoretiske dose-additive linje. En supra-additiv effekt ble følgelig bestemt for kombinasjonen av de to behandlingene gitt samtidig. Som vist i Figur 2, ble eksperimentet utført som beskrevet i Figur 1 og likeledes ble en supra-additiv effekt bestemt for kombinasjonen av de to behandlingene gitt samtidig, med unntagelse av at den teoretiske dose-additive linjen (stiplede linje) og eksperimentelle data (åpne bokser) ble begge bestemt for et 50:1 forhold av gabapentindose til naproksen-natriumdose.

For å oppsummere, viste data at både gabapentin (3-100 mg/kg PO) og naproksen natrium (0,3-30 mg/kg PO) forårsaket anti-hyperalgetiske virkninger i rotte-carrageenan fotblad modellen (Hargreaves test). Kombinasjonene i et blandet forhold (1 mg gabapentin/1 mg naproksen natrium eller 1:1 forhold) var anti-hyperalgetisk og produserte en betydelig supra-additiv effekt (synergistisk virkning). For eksempel med et 1:1 doseforhold, doseringer av naproksen natrium (0,05 mg/kg)

pluss gabapentin (0,05 mg/kg) som begge var mindre enn 1/10 del av ED₅₀ dosen til de respektive forbindelser alene produserte maksimale anti-hyperalgetiske effekter når gitt i kombinasjon (se Tabell 1). Kombinasjonene i et bestemt forhold (50 mg gabapentin/1 mg naproksen natrium) var også anti-hyperalgetiske, med en betydelig tendens mot en høyere enn additiv effekt.

Dataene viste at kombinasjonen av gabapentin og naproksen natrium er synergistisk i dets evne til å lindre akutt og kronisk smerte. Dataene viste også at den mest foretrukne kombinasjon av gabapentin pluss naproksen natrium er i en fiks-forhold kombinasjon nær 1:1 (innenfor en viss grense).

**TABELL 1 ED₅₀ VERDIER BESTEMT FOR GABAPENTIN, NAPROKSEN OG TO
BESTEMT-FORHOLD KOMBINASJONER I CARRAGEENAN
ROTTEFOTBLAD TERMISK HYPERALGETISK TEST**

Medikamentbehandling	ED ₅₀ +
Gabapentin	17 mg/kg (2,4-46 mg/kg) +
Naproxen natrium	0,36 mg/kg (0,007 – 1,26 mg/kg)+
Teoretisk 1:1 (gabapentin:naproxen)	0,7 mg/kg kombinert totalt [0,35 mg/kg gabapentin pluss 0,35 mg/kg naproxen]
Eksperimentelt 1:1 (gabapentin:naproxen)	0,00022 mg/kg kombinert totalt (n.d. – 0,0020) + [0,00011 mg/kg gabapentin pluss 0,00011 mg/kg naproxen]**
Teoretisk 50:1 (gabapentin:naproxen)	9,0 mg/kg kombinert totalt [8,8 mg/kg gabapentin pluss 0,18 mg/kg naproxen]
Eksperimentelt 50:1 (gabapentin:naproxen)	0,77 mg/kg kombinert totalt (0,06 – 3,18 mg/kg) + [0,75 mg/kg gabapentin pluss 0,015 mg/kg naproxen] *

+ 95% sikkerhetsgrense til eksperimentelle ED₅₀ verdier er vist i paranteser.

* Betydelig mindre enn additiv teoretisk kombinert ED₅₀, $p < 0,05$.

** Betydelig mindre enn additiv teoretisk kombinert ED₅₀, $p < 0,001$.

n.d. Ikke bestemt

FREM GANGSMÅTER

Dyr

Hann-Sprague-Dawley-rotter (200-250 g, Sasco Laboratories) ble anvendt. Rottene ble huset gruppert 5/bur i en 12-time lys:mørke syklus med fri adgang til mat og vann. Rottene mottok bare én dose av et medikament eller en medikament-kombinasjon. Alle medikamentene ble administrert oralt ved gavage.

Eksperimentelt oppsett

Dose-effekt-kurver ble først bestemt for (1) gabapentin alene og (2) en prototypisk NSAID (for eksempel naproksen) alene. ED₅₀ verdien og 95% sikkerhetesgrenser for hvert middel ble bestemt, og det ble også tidspunkt til topp effekt. Etter bestemmelse av disse verdiene, ble doseeffektkurver generert for gabapentin administrert i et bestemt doseforhold med NSAID; medikamentene ble administrert slik at deres toppeffekter var samsvarende. ED₅₀ verdiene og 95% samsvarsgrenser ble deretter bestemt for medikamentene i kombinasjon.

Målinger av antinocicepsjon

Carrageenan-indusert termisk hyperalgetika: Rottene ble akklimatisert til et forsøksrom hvor glassgulvet ble opprettholdt ved 25°C. Tredve minutter senere ble en lysstråle med høy intensitet fokusert gjennom glasset på ventraloverflaten til hver bakpote, og latens til refleksjerning av poten fra lysstrålen ble målt til nærmeste 0,1 sekund. Denne latensen ble betegnet pote "flikk" latens (PFL). To målinger av PFL med 20 minutters mellomrom ble utført for hver pote, og den andre målingen ble satt som grunnlinjeresponslatens. Etter bestemmelse av grunnlinje PFL, ble 100 µl 2% lambda-carrageenan injisert i plantaroverflaten til en bakpote og dyret ble tilbakeført til forsøksburet. To timer senere, når termisk hyperalgetika var maksimal og stabil, ble enten bærer, gabapentin, naproksen eller gabapentin og naproksen administrert ved gavage. Responslatens for ipsilaterale og kontralaterale bakpoter ble deretter på ny bestemt 15, 30, 45, 60, 90 og 120 minutter senere. Data for ytterligere analyser ble tatt 120 minutter etter oral dosering.

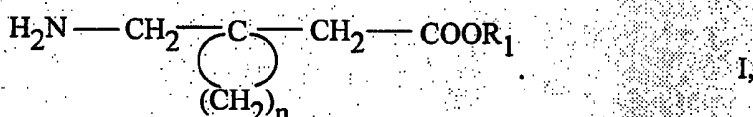
Statistiske analyser

Data ble uttrykt som gjennomsnitt $\pm$ SEM. To-veis analyser av forskjeller for gjentatte målinger ble anvendt for å sammenligne effekter av medikamentet med de til bæreren. Dose-effektlinje for gabapentin og NSAID ble konstruert ved anvendelse av individuelle data og tilpasset med minste kvadrat lineær regresjonsanalyse for å bestemme ED₅₀ verdier og 95% samsvarsgrenser. En lignende analyse ble utført for medikamentene i kombinasjon ved anvendelse av den totale administrerte dosen. På grunn av at parallelle dose-effektlinjer ble oppnådd for gabapentin, naproksen, og kombinasjonen av gabapentin og naproksen, ble en parallell linjeanalyse utført som beskrevet av Tallaride (Tallaride, 1992, Tallaride, et al; 1989). Denne analysen sammenlignet posisjonen av eksperimentelt-avledet dose-effektlinje for kombinasjonen til posisjonen av teoretisk dose-additivlinje. Et signifikant skift til venstre eller høyre av den teoretiske dose-additive linjen indikerte at medikamentene reagerte henholdsvis på en supra-additiv (synergistisk) eller en infra-additiv måte (antagonistisk).

Eksemplene ovenfor er presentert for at foreliggende oppfinnelse skal bli lettere forstått.

Patentkrav

1. Kombinasjon, karakterisert ved at den omfatter en effektiv mengde av en anti-epileptisk forbindelse med formel I



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en effektiv mengde av en NSAID, hvor i formel I: R_1 er hydrogen eller en lavere alkyl; n er et tall fra 4 til 6; og den

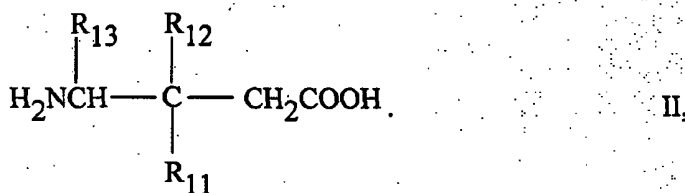
2. Kombinasjon ifølge krav 1, karakterisert ved at den anti-epileptiske forbindelsen med formel I er gabapentin.

3. Kombinasjon ifølge krav 2, karakterisert ved at NSAID er naproksen eller naproksen natrium.

4. Kombinasjon ifølge krav 2, karakterisert ved at NSAID er en selektiv cyklooksigenase 2 inhibitor.

5. Kombinasjon ifølge krav 4, karakterisert ved at den selektive cyklooksigenase 2 inhibitoren er celekoksib.

6. Kombinasjon, karakterisert ved at den omfatter en effektiv mengde av en anti-epileptisk forbindelse med formel II



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og den effektive mengde av en NSAID, hvori formel II; R_{11} er en lineær eller forgrenet alkyl med fra 1 til 6 karbonatomer, fenyli eller sykloalkyl med fra 3 til 6 karbonatomer; R_{12} er hydrogen eller metyl; og R_{13} er hydrogen, metyl.

5

7. Kombinasyon ifølge krav 6, karakterisert ved at den anti-epileptiske forbindelsen er pregabalin.

10

8. Kombinasyon ifølge krav 7, karakterisert ved at NSAID er naproksen eller naproksen natrium.

9. Kombinasyonen ifølge krav 7, karakterisert ved at NSAID er en selektiv syklooksygenase 2 inhibitor.

15

10. Kombinasyon ifølge krav 9, karakterisert ved at den selektive syklooksygenase 2 inhibitoren er celekoksib.

FIG-1

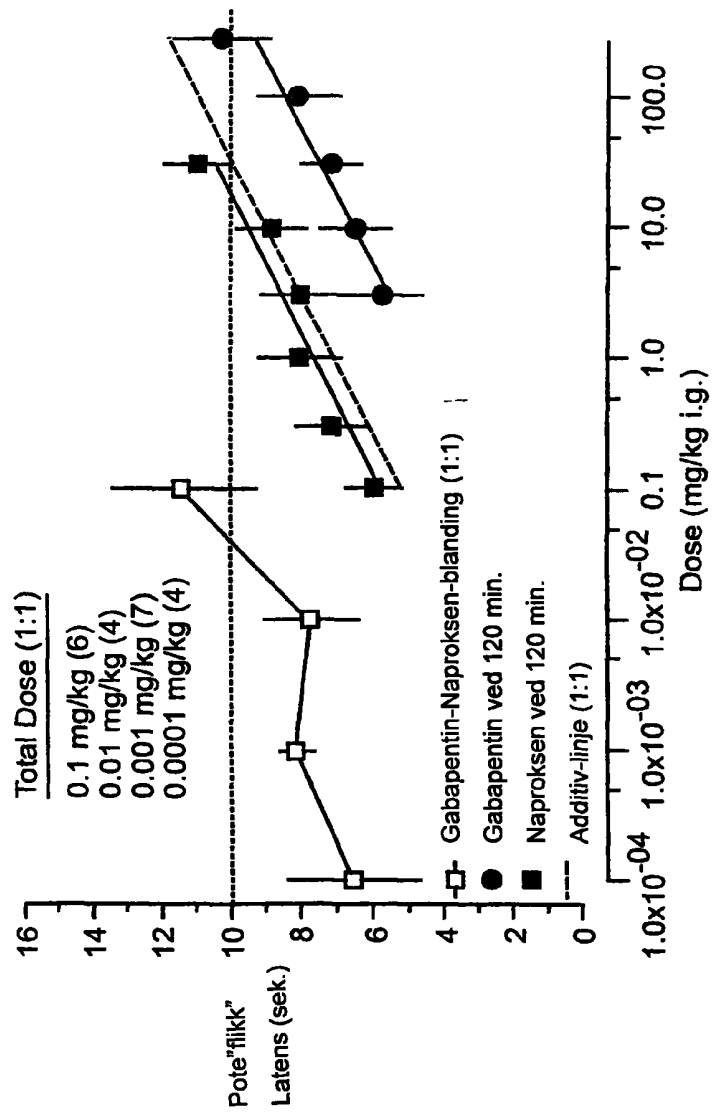


FIG-2

