

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 106420 A
7(51) A 61 K 45/06
A 61 P 25/08

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 106420
(22) Заявено на 19.02.2002
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 150201 (32) 20.08.99 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 30.09.2002
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL INC.,
RARITAN, NJ (US)

(72) Изобретател(и):
Ellen E. Codd, Blue Bell, PA
Rebecca P. Martinez, Abington, PA
Kathryn E. Rogers, Audubon, PA (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

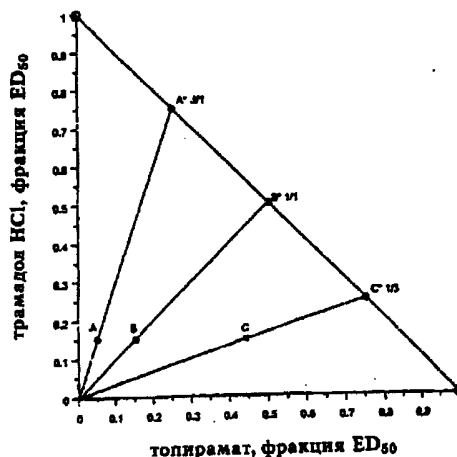
(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US00/21622, 09.08.2000

(87) № и дата на PCT публикация:
WO01/13904, 01.03.2001

(54) СЪСТАВ, ВКЛЮЧАВАЩ АКТИВЕН КОМПОНЕНТ ТРАМАДОЛ И АНТИКОНВУЛСАНТЕН
ЛЕКАРСТВЕН ПРЕПАРАТ

(57) Изобретението се отнася до фармацевтичен състав, включващ комбинация от активен компонент трамадол и антиконвулсантен лекарствен препарат, и до фармакологичното му използване при лечение на състояния на болка и неврологични или психични разстройства. Комбинацията има подобрени качества, предизвиква синергичен ефект и са необходими по-малки количества от всеки активен компонент.

66 претенции, 3 фигури



BG 106420 A

19.02.02

2078/02-РС

**СЪСТАВ, ВКЛЮЧВАЩ АКТИВЕН КОМПОНЕНТ
ТРАМАДОЛ И АНТИКОНВУЛСАНТЕН ЛЕКАРСТВЕН
ПРЕПАРАТ**

НИВО НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение е насочено към фармацевтичен състав, който се характеризира с това, че е полезен при лечение на болка. По-специално, това изобретение е насочено към фармацевтичен състав, който се характеризира с това, че включва комбинация от активен компонент трамадол и антиконвулсантен лекарствен препарат.

НИВО НА ТЕХНИКАТА

В това откритие са цитирани различни публикации и те са обхванати тук от справката, за да се опише по-изчерпателно състоянието на областта, към която спада това изобретение.

Американският Патент No. 3,652,589 открива клас аналгетични циклоалканол-заместени фенолни естери, които притежават базична аминоксис група в циклоалкилния пръстен. Съединението (1R,2R 1S,2S)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)циклохексанол, общо известно като трамадол, е специално показано там. Серия от статии, отнасящи се до фармакология, токсикология и клинични изследвания на

трамадол, се намират в *Azneim. Forsch.*, (Drug Res.), 1978, 28 (I), 114. Трамадол проявява аналгетичния си ефект посредством механизъм, който не е нито изцяло опиоден (наркотичен) механизъм, нито пък не-опиоден механизъм (Driessen, et al., *Arch. Pharmacol.*, 1990, 341, R104). Резюметата от VIth World Congress on Pain, April 1-6 (1990), показват, че трамадол хидрохлорид представлява едно перорално активно чисто агонистично опиодно аналгетично средство (чист опиоден агонист). Обаче, клиничната практика установява, че за трамадол не се проявяват много от типичните странични ефекти на опиодните аналгетици, например дихателна депресия (W.Vogel et al., *Arzneim. Forsch.*, (Drug Res.), 1978, 28(I), 183), запек (констипация) (I.Arend et al., *Azneim. Forsch.*, (Drug Res.), 1978, 28 (I), 199), развитие на толеранс (поносимост) (L. Flohe et al., *Azneim. Forsch.*, (Drug Res.), 1978, 28 (I), 213) и лекарствена зависимост (T. Yanagita, *Azneim. Forsch.*, (Drug Res.), 1978, 28 (I), 158). Когато трамадол се дава в доза от 50 mg чрез бързо i.v. инжектиране, той може да предизвика определени странични ефекти, характерни за него, включващи топли вълни (почервяване на кожата с усещане на прилив на топлина) и изпотяване. Въпреки тези странични ефекти, трамадолната "атипична" комбинация от не-опиодна и опиодна активност се оказва твърде уникален лекарствен препарат. Понастоящем трамадол се предлага на пазара като противоболково средство (аналгетик).

Наркотиците се използват от много години в качеството си като аналгетици при лечение на силни болки. Обаче, те предизвикват нежелани странични реакции и като

резултат, те не винаги може да се дават повторно или посредством високи дози. Проблемите със страничните реакции са добре документирани в литературата. Например, виж T. Reisine and G. Pasternak в "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics" 9th edition; Hardman et al., McGraw-Hill, New York, 1996; Глава 23; страници 521-555, където е показано, че морфинът и неговите сродни съединения, например кодеин, хидрокодон и оксикодон, са опиодни агонистични аналгетици, които проявяват странични реакции, като например дихателна депресия, запек (констипация), развитие на толеранс (поносимост) и лекарствена зависимост.

За да се редуцират проблемите на опиумите, свързани със страничните реакции, опиумите се комбинират с други лекарствени препарати, включително и не-опиодни аналгетични средства, които понижават количеството на опиума, необходимо за предизвикване на еквивалентната степен на нечувствителност към физическата болка (аналгия; аналгезия). Претендира се, че някои от тези комбинирани лекарствени продукти притежават също така и предимството на продукти, изискващи по-малко количество от всяка една от активната лекарствена съставка, като причиняват синергичен (самозасилващ се) аналгетичен ефект. Съставите, които обхващат комбинации от опиодни аналгетици с лекарствени препарати, които са различни от аналгетици, проявяват разнообразни ефекти, т.е. субадитивен (потискащ), адитивен или свръхадитивен (A. Takemori, *Annals New York Acad. Sci.*, 1976, 169, 281, 262).

Комбинацията от морфин и метадон, един друг опиоиден аналгетик, проявява адитивен ефект. (R. Taber, et al., *J. Pharm. Expt. Thera.*, 1969, 169, (1), 29). Американският Патент No. 4,571,400 показва, че комбинацията от дихидрокодеин, един опиоиден аналгетик, и ибупрофен, един не-опиоиден аналгетик, осигурява свръхадитивни ефекти, когато активните компоненти са в рамките на определени съотношения. Виж също така Американските Патенти No. 4,587,252 и 4,569,937, които откриват други опиумни комбинации на основата на ибупрофен. Съобщава се за свръхадитивна аналгезия, постигната с 1:125 смес от буторфанол:ацетаминофен (един опиоиден аналгетик, комбиниран с не-опиоиден аналгетик), докато сместа от 1:10 не показва никаква статистическа значима свръхадитивна аналгезия (A. Pircio, et al., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1978, 235, 116).

В качеството си на аналгетик, трамадол се комбинира , както с опиодни аналгетични лекарствени препарати, така и с не-опиодни аналгетични лекарствени препарати. Подобни състави проявяват синергични (самозасилващи се) аналгетични действия при лечение на болка, като се използва по-малко количество от всяка една от активната лекарствена съставка, за да се предизвика еквивалентната степен на нечувствителност към физическата болка (аналгезия). По-специално, Американският Патент No. 5,516,803 открива състав от трамадол и NSAID (нестероиден антивъзпалителен лекарствен препарат), специално ибупрофен. Американският Патент No. 5,468,744 открива състав от трамадол и всеки един от оксикодон, кодеин или хидрокодон и Американският

195.00.00

Патент No. 5,336,691 открива трамадол в комбинация с ацетаминофенон.

Като клас антиконвулсантните лекарствени препарати не са известни да са полезни при лечение на болка. Обаче, някои антиконвулсантни лекарствени препарати са установени да са полезни при лечение на невропатична болка. Американският Патент No. 4,513,006 открива клас антиконвулсантни лекарствени препарати, които включват сулфамати на 2,3,4,5-бис-О-(1-метилетилиден)- β -D-фруктопираноза, известни като топирамат. Американският Патент No. 5,760,007, който е обхванат тук от справката, допълнително открива топирамат като полезен при лечение на невропатична болка.

Освен това, антиконвулсантните лекарствени препарати се комбинират с не-токсични блокери на N-метил-d-аспартат (NMDA) рецептор. Такива състави се описват като полезни при лечение на невропатична болка. Например, WO 98/07447 показва изчерпателно комбинация на успокояващо невропатична болка количество от антиконвулсантен лекарствен препарат, включващ габапентин, ламотрижин, валпроинова киселина, топирамат, фамотидин, фенобарбитал, дифенилхидантоин, фенитоин, мефенитоин, етотоин, мефобарбитал, примидон, карбамазепин, етосуксимид, метсуксимид, фенсуксимид, триметадион, бензодиазепин, фенацемид, ацетазоламиде, прогабид, клоназепам, дивалпроекс натрий, инжекционен магнезиев сулфат, метарбитал, параметадион, фенитоин натрий, натриев валпроат, клобазам, султиам, дилантин, дифенилан или L-5-хидрокситритофан и на

19.02.02

антиконвулсантно действащо количество от не-токсичен блокатор на NMDA-рецептор. Обаче, тази справка не изследва синергичния състав от настоящото изобретение.

Антиконвулсантните лекарствени препарати, които се комбинират с NSAID (нестероидни антивъзпалителни лекарствени препарати) аналгетици или с наркотични аналгетици, се описват също така да са полезни при лечение на болка. WO 99/12537 показва състав, който включва антиконвулсантните съединения габапентин или прегаблин в комбинация с NSAID (нестероиден антивъзпалителен лекарствен препарат) напроксен или с наркотични аналгетици. Предлагат се комбинации на антиконвулсантни лекарствени препарати и други лекарствени препарати с опиодни антиконвулсантни лекарствени препарати (Donnadieu, S., et al., Pain Relief, *Presse Medicale*, 1998, 27/39, 2062-2069). Тези справки, обаче също така не изследват синергичния състав от настоящото изобретение.

До този момент никаква справка не описва фармацевтичен състав, който се характеризира с това, че включва комбинация от централно действащото аналгетично средство трамадол и от антиконвулсантен лекарствен препарат, като се показва, че такъв състав притежава синергичен ефект върху лечение на състояния на болка и неврологични или психиатрични разстройства при бозайници, като при това се използва по-малко количество от всеки един от лекарствено активните компоненти.

19.02.02

По този начин, обект на настоящото изобретение е да се произведе продукт, представляващ комбинация на лекарствено активната съставка трамадол, която притежава подобрени качества. Също така, обект на настоящото изобретение е да се произведе продукт, представляващ комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантен лекарствен препарат, характеризиращ се с това, че комбинацията проявява синергичен ефект, като при това се използва по-малко количество от всеки един от лекарствено активните компоненти. Друг обект на настоящото изобретение е да се произведе продукт, представляващ комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантен лекарствен препарат, който се избира от, но не се ограничава до, топирамат, габапентин, ламотрижин или RWJ-333369; характеризиращ се с това, че комбинацията проявява синергичен ефект, като при това се използва по-малко количество от всеки един от лекарствено активните компоненти. Допълнителен обект на настоящото изобретение е да се осигури метод за лечение на състояния на болка и неврологични или психиатрични разстройства при бозайници.

КРАТКО ИЗЛОЖЕНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Накратко, съгласно настоящото изобретение се осигурява фармацевтичен състав, включващ комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантен лекарствен препарат, характеризиращ се с това, че лекарствено активната съставка трамадол и антиконвулсантният лекарствен препарат присъстват в

1980.02

съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за 50% ефективна доза (ED_{50}), което съотношение е от около 1:1 до около 300:1 или от около 1:1 до около 1:300.

Един признак на фармацевтичния състав от настоящото изобретение обхваща комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантен лекарствен препарат, характеризиращ се с това, че лекарствено активната съставка трамадол и антиконвулсантният лекарствен препарат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 100:1 или от около 1:1 до около 1:100.

Един друг признак на фармацевтичния състав от настоящото изобретение включва комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантен лекарствен препарат, характеризиращ се с това, че лекарствено активната съставка трамадол и антиконвулсантният лекарствен препарат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 30:1 или от около 1:1 до около 1:30.

Фармацевтичният състав от настоящото изобретение се пояснява с комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантен лекарствен препарат, характеризиращ се с това, че лекарствено активната съставка трамадол и антиконвулсантният лекарствен препарат

19⁹00.00

присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 20:1.

Фармацевтичният състав от настоящото изобретение се пояснява също така с комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантния лекарствен препарат габапентин, характеризиращ се с това, че лекарствено активната съставка трамадол и габапентин присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 2:1 до около 20:1.

Фармацевтичният състав от настоящото изобретение се пояснява допълнително с комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантния лекарствен препарат ламотрижин, характеризиращ се с това, че лекарствено активната съставка трамадол и ламотрижин присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:2 до около 1:8.

Фармацевтичният състав от настоящото изобретение се пояснява допълнително още и с комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантния лекарствен препарат RWJ-333369, характеризиращ се с това, че лекарствено активната съставка трамадол и RWJ-333369 присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 20:1 или от около 1:1 до около 1:20.

Настоящото изобретение също така осигурява метод за лечение на състояние на болка и неврологично или психиатрично разстройство при бозайник, нуждаещ се от това лечение, който включва прием от бозайника на терапевтично ефективна доза от фармацевтичен състав за лечение на състояние на болка и неврологично или психиатрично разстройство, характеризиращ се с това, че включва комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантен лекарствен препарат, при което лекарствено активната съставка трамадол и антиконвулсантният лекарствен препарат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 300:1 или от около 1:1 до около 1:300.

Един признак на метода от настоящото изобретение включва прием на терапевтично ефективна доза от фармацевтичен състав за лечение на състояние на болка и неврологично или психиатрично разстройство, характеризиращ се с това, че включва комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантен лекарствен препарат, при което лекарствено активната съставка трамадол и антиконвулсантният лекарствен препарат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 100:1 или от около 1:1 до около 1:100.

Един друг признак на метода от настоящото изобретение включва прием на терапевтично ефективна доза от фармацевтичен състав за лечение на състояние на болка и

1910002

неврологично или психиатрично разстройство, характеризиращ се с това, че включва комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантен лекарствен препарат, при което лекарствено активната съставка трамадол и антиконвулсантния лекарствен препарат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 30:1 или от около 1:1 до около 1:30.

Методът от настоящото изобретение се пояснява с прием на терапевтично ефективна доза от фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантния лекарствен препарат топирамат, при което лекарствено активната съставка трамадол и топирамат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 20:1.

Методът от настоящото изобретение се пояснява също така и с прием на терапевтично ефективна доза от фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантния лекарствен препарат габапентин, при което лекарствено активната съставка трамадол и габапентин присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 2:1 до около 20:1.

19¹² 02 02

Методът от настоящото изобретение се пояснява допълнително и с прием на терапевтично ефективна доза от фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантния лекарствен препарат ламотрижин, при което лекарствено активната съставка трамадол и ламотрижин присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:2 до около 1:8.

Методът от настоящото изобретение се пояснява допълнително още и с прием на терапевтично ефективна доза от фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва комбинация на лекарствено активната съставка трамадол с антиконвулсантния лекарствен препарат RWJ-333369, при което лекарствено активната съставка трамадол и RWJ-333369 присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 20:1 или от около 1:1 до около 1:20.

КРАТКО ОПИСАНИЕ НА ФИГУРИТЕ

Фигура 1 представлява изоболограма, показваща антиалодиничния ефект от някои комбинации на трамадол хидрохлорид и топирамат при плъхове, като се използва модел на Chung. Нивото на дозиране на всеки един компонент от всяка една комбинация се изразява като фракция от неговата ED_{50} стойност.

Фигура 2 е изоболограма, която представя антиалодиничния ефект от някои комбинации на трамадол хидрохлорид и RWJ-333369 при плъхове, като се използва модел на Chung. Нивото на дозиране на всеки един компонент от всяка една комбинация се изразява като фракция от неговата ED₅₀ стойност.

Фигура 3 представя кривите на отговор от нивото на дозиране, които показват ефекта на потискане на чувствителността към болка от някои комбинации на трамадол хидрохлорид и топирамат при мишка, като се използва модел на Mouse Hot Plate.

ПОДРОБНО ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Лекарствено активната съставка трамадол е всяко едно съединение от (1R,2R или 1S,2S)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол (трамадол), неговото N-оксидно производно (“трамадол N-оксид”) и неговото O-дезметил производно (“O-дезметил трамадол”) или тяхна смес. Тя също така включва отделните стереоизомери, смесите от стереоизомерите, включително и рацематите, фармацевтично приемливите соли на амините, като хидрохлоридна сол, солвати и полиморфни форми на трамадол. Трамадол е търговски достъпен от Grunenthal или може да бъде получен посредством метода, описан в Американския Патент No. 3,652,589, който е включен тук от справката.

Трамадол N-оксид се получава чрез обработване на трамадол като свободна основа с окислител, например водороден пероксид (30%) в органичен разтворител, например метанол или изопропанол с, но за предпочитане без нагряване. Виж "Reagents For Organic Syntheses", 1, 471, Fieser & Fieser eds., Wiley N.Y.; (1987) и B. Kelentey et al., *Arzneim. Forsch.*, 1957, 7, 594. С нагряване реакцията продължава приблизително 1 час, докато без нагряване реакцията протича за около 3 дни. След окислението реакционната смес се обработва с реагент, например PtO₂ или за предпочитане с Pt/C в продължение на един ден, за да се разпадне излишния водороден пероксид. Сместа се филтрува, след това се изпарява филтратът и тогава остатъкът се прекристализира из смес от органични разтворители, например метилен хлорид/етил ацетат.

O-дезметил трамадол се получава посредством обработване на трамадол като свободна основа при условия за реакция на O-дезметилиране, например при взаимодействието му със силна основа, като NaOH или KOH, тиюфенол и диетилен гликол (DEG) при нагряване на обратен хладник (Wildes, et al., *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 721). Реакцията продължава около 1 час, след това се охлажда и тогава се прекъсва чрез прибавяне на вода към реакционната смес. Охладената смес се подкиселява, екстрахира се с органичен разтворител, като етилов етер, алкализира се и тогава се екстрахира с халогениран органичен разтворител, като например метилен хлорид. След това екстрактът се суши и разтворителят се изпарява, при което се получава O-дезметиловия продукт, който след това може да дестилира в

15.02.02

тесен интервал, да се превърне в съответна си сол, например да се обработи с подкиселен разтвор (HCl/етанол) и да прекристализира из смес от органични разтворители, например етанол/етилов етер.

Антиконвулсантните лекарствени препарати, съгласно областта на настоящото изобретение, са ефективни антиепилептични съединения, някои от които са описани като полезни при лечение на невропатична болка и включват, без ограничение топирамат, RWJ-333369, габапентин, ламотрижин, прегабалин, карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, мефенитоин, етоин, валпроинова киселина, фамотидин, фенобарбитал, мефобарбитал, метарбитал, дифенилхидантоин, примидон, етосуксимид, метсуксимид, фенсуксимид, триметадион, бензодиазепин, фенацемид, ацетазоламиде, прогабид, клоназепам, дивалпроекс натрий, инжекционен магнезиев сулфат, параметадион, фенитоин натрий, натриев валпроат, клобазам, султиам, дилантин, дифенилан или L-5-хидрокситритофан, техни соли, техни комплекси и смеси от всяко едно кое да е от гореспоменатите съединения.

Лекарствено активната съставка топирамат е всяко едно от сулфамати на 2,3,4,5-бис-О-(1-метилетилиден)- β -D-фруктопираноза, техни производни или техни смеси. Тя също така включва отделните стереоизомери, смесите от стереоизомерите, включително и рацематите, например различни структури вследствие на α и β свързване, т.е. структури, дължащи се на пространственото разположение на групите над или под равнината на 6-членната пръстенна

19¹⁶0002

структура, фармацевтично приемливите соли на амините, като хидрохлоридна сол, солвати и полиморфни форми на топирамат. Топирамат е търговски достъпен от Ortho Pharmaceutical Corporation или може да бъде получен посредством метода, описан в Американския Патент No. 4,513,006, който е включен тук от справката.

RWJ-33369 е открит в Американския Патент No. 5,698,588 и е описан като полезен при лечение на разстройства на централната нервна система, специално като антиконвулсанти, антиепилептични, невропротекционни средства и централно действащи мускулни релаксанти. RWJ-33369 допълнително е описан от Индекс Наименование 1,2-етандиол, 1-(2-хлорфенил)-, 2-карбамат, (S)- в Chemical Abstracts Service (CAS) и CAS Регистрационен Номер 194085-75-1.

Във фармацевтичния състав от настоящото изобретение, частта от състава, която е антиконвулсантен лекарствен препарат, може да бъде или топирамат, габапентин, ламотрижин, RWJ-33369, друго антиконвулсантно лекарствено средство или комбинация на топирамат и без ограничение един или повече от други антиконвулсанти лекарствени препарати. Подразбира се, че фармацевтичният състав, обхващащ комбинацията от лекарствено активната съставка трамадол и антиконвулсантен лекарствен препарат като активни компоненти в синергични съотношения въз основа на фракцията на техните относителни ED₅₀ стойности, както и

19.02.02

методите за получаване на настоящия състав са също така включени в рамките на настоящото изобретение.

Във фармацевтичния състав от настоящото изобретение, лекарствено активната съставка трамадол и антиконвулсантния лекарствен препарат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение може да се променя от около 1:1 до около 300:1 или обратно, от около 1:1 до около 1:300; за предпочитане от около 1:1 до около 100:1 или от около 1:1 до около 1:100; и за по-предпочитане от около 1:1 до около 30:1 или от около 1:1 до около 1:30, в зависимост от желания резултат. Настоящият състав може да включва, например комбинация от лекарствено активната съставка трамадол и антиконвулсантния лекарствен препарат топирамат, характеризираща се с това, че лекарствено активната съставка трамадол и топирамат, присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 20:1; за предпочитане от около 1.5:1 до около 10:1; и за по-предпочитане от около 3:1 до около 5:1. Настоящият състав също така може да включва комбинация от лекарствено активната съставка трамадол и антиконвулсантния лекарствен препарат габапентин, характеризираща се с това, че лекарствено активната съставка трамадол и габапентин, присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 2:1 до около 20:1; за предпочитане от около 9:1 до около 15:1. Настоящият състав допълнително може да включва комбинация от лекарствено активната съставка трамадол и

антиконвулсантия лекарствен препарат ламотрижин, характеризираща се с това, че лекарствено активната съставка трамадол и ламотрижин, присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:2 до около 1:8; за предпочитане около 1:3.

Настоящият състав може още допълнително да включва комбинация от лекарствено активната съставка трамадол и антиконвулсантия лекарствен препарат RWJ-333369, характеризираща се с това, че лекарствено активната съставка трамадол и RWJ-333369 присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 20:1 или от около 1:1 до около 1:20; за предпочитане от около 1:1 до около 10:1 или от около 1:1 до около 1:10; и за по-предпочитане от около 1:1 до около 4:1 или от около 1:1 до около 1:4. Съставите, включващи комбинации от лекарствено активната съставка трамадол и антиконвулсантия лекарствен препарат в рамките на тези отношения проявяват синергични ефекти. Фармацевтичният състав, съгласно настоящото изобретение включва терапевтично ефективна доза от лекарствено активната съставка трамадол при лечение на състояние на болка или неврологично или психиатрично разстройство при бозайник, нуждаещ се от това, в комбинация с антиконвулсантия лекарствен препарат. За предпочитане, настоящият състав включва комбинация от трамадол хидрохлорид и антиконвулсантия лекарствен препарат, който е избран от топирамат, габапентин, ламотрижин или RWJ-333369.

Фармацевтичните състави, включващи комбинация от трамадол и антиконвулсантен лекарствен препарат като лекарствено активни съставки в една цялостна смес с фармацевтичен носител може да бъдат получени, съгласно традиционните фармацевтични технологични методи на смесване. Носителят може да се избере от многообразни вещества в зависимост от лекарствената форма, изисквана за начина на прием, например интравенозен, перорален или парентерален. Съставът също така може да бъде приеман и посредством аерозолна форма. При производството на съставите в перорална лекарствена форма, всяка една от обичайните фармацевтични среди може да бъде използвана. Например, при случая на течните перорални лекарствени форми (като суспензии, еликсири и разтвор), вода, гликоли, масла, алкохоли, ароматизиращи помощни вещества, консерванти, оцветители и подобни може да бъдат използвани. При случая на твърдите перорални лекарствени форми (като, например прахове, капсули и таблетки), носители, като различен вид нишесте, захари, разредители, гранулиращи вещества, смазващи вещества, свързващи вещества, разпадащи вещества и подобни може да бъдат използвани. Поради лесния начин на прием, таблетките и капсулите представляват най-използваните перорални лекарствени форми, при които очевидно твърди фармацевтични носители се използват. Ако се желае, таблетките може да бъдат обвити със захар или да са чревно обвити посредством общоизвестни технологични методи. При случая на парентералните лекарствени форми, носителят ще включва в общия случай стерилна вода, въпреки че може да се включат и други активни компоненти,

1920.02.02

например за да се подпомогне разтворимостта или поради предпазни цели. Инжекционни суспензии може също така да се приготвят, при който случай подходящи течни носители, суспендиращи вещества и подобни може да бъдат използвани. При случая, когато един или повече други фармацевтично активни компоненти се прибавят към състав, представляващ комбинация от трамадол и антиконвулсантен лекарствен препарат, тези компоненти може да се прибавят в количества, които са известни в областта и може да бъдат предписани в дозировки, които са общоизвестни за тези компоненти. В общия случай, фармацевтичните състави от настоящото изобретение ще са под формата на дозирана единица, например, таблетка, капсула, прах, инжекция, пълна чаена лъжичка и подобни, при което предпочитаното количество на всеки един от активните компоненти, съдържащи се в тях, е определено от гореспоменатите съотношения.

Дозиращата единица се изчислява въз основа на количеството на лекарствено активната съставка, която може да се предпише на човешки индивид с тегловна маса 70 kg в еднократна доза. Настоящият фармацевтичен състав може да се дава в дневна доза от около 5 mg/ден до около 8000mg/ден. Обаче, ще се прецени, че точната терапевтично активна доза от лекарствено активните съставки ще се променя в зависимост от относителното количество от всеки един използван активен компонент, от специфичния лекарствено активен трамадол и антиконвулсантия лекарствен препарат, които се използват и от гореспоменатите синергични съотношения. Еднократната

19.02.02

доза от лекарствената форма на фармацевтичния състав, показващ синергична активност, следователно може да съдържа терапевтично ефективна доза от лекарствено активната съставка от около 20 mg до около 400 mg от комбинацията на лекарствено активния трамадол и антиконвулсантия лекарствен препарат; за предпочитане, от около 20 mg до около 200 mg; за по-предпочитане от около 20 mg до около 100 mg; и за най-предпочитане от около 20 mg до около 50 mg. По този начин, например 20 mg лекарствената форма на фармацевтичния състав, включващ синергична комбинацията на лекарствено активния трамадол и антиконвулсантия лекарствен препарат топирамат, характеризираща се с това, че лекарствено активната съставка трамадол и топирамат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е около 3:1, ще съдържа около 15 mg лекарствено активната съставка трамадол и около 5 mg топирамат. Освен това, лекарствено активният трамадол и антиконвулсантият лекарствен препарат не е нужно да присъстват в една и съща лекарствената форма, за да се постигнат описаните тук резултати. Те може да се приемат поотделно приблизително по едно и също време или с единична таблетка. Преимуществено, фармацевтичният състав от настоящото изобретение може да бъде приеман чрез еднократна дневна доза или цялата дневна доза може да бъде приемана чрез разделени дози за два, три или четири приема дневно. Оптимално терапевтично ефективните дози за прием, които може лесно да бъдат определени от опитните специалисти в областта, ще се променят в зависимост от отделната

комбинация от лекарствено активния трамадол и използвания антиконвулсантен лекарствен препарат, от количество на използваните активни компоненти при синергичното съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , от ефикасността на лекарствената форма, от начина на приема и от развитието на състоянието или на лекуваното разстройство. Освен това, факторите, свързани с отделния човешки индивид, който се лекува, включващи възраст на индивида, тегло, диета и време на прием, ще окажат влияние върху необходимостта да се адаптира дозата до подходящо терапевтично ефективно ниво.

Фармацевтичните състави от настоящото изобретение са полезни при лечение на състояния на болка и някои неврологични и психиатрични разстройства при бозайник, при което се приема състав, характеризиращ се с това, че включва комбинация на лекарствено активния трамадол с антиконвулсантен лекарствен препарат. Тези, които са опитни специалисти в областта на лечение на болка при бозайник, знаят, че видовете болки, изпитвани от бозайниците са разнообразни. Примерите за състояния на болка при бозайник включват, но не се ограничават до, централно медиаторна болка, периферно медиаторна болка, болка, свързана със структурно или леко тъкано нараняване, болка, свързана с прогресивно заболяване и невропатични болкови състояния, всички от които включват акутна (остра) болка, като предизвиканата от акутно нараняване (фрактура), травма или хирургия; хронична болка, като причинената от невропатични състояния, диабетично периферно нервно

заболяване, постхерпетична невралгия, невралгия на тригеминус (троичен нерв), болкови синдроми след мозъчен удар или тежко главоболие или мигрена; и болка, свързана със състояние на възпаление, като предизвиканата от остеоартрит, ревматоиден артрит или последствие от заболяване, фрактура или травма. Фармацевтичният състав от настоящото изобретение е също така полезен при лечение на някои неврологични и психиатрични разстройства, включващи, но не и ограничаващи се до, биполарно разстройство, психоза, следтравматично стресово разстройство, социална фобия, натрапчиво маниакално разстройство; разстройства на движението, като акатизия (неспособност да се стои неподвижен), синдром на забавената реакция, дискинезия (смушения в координацията) или централен тремор; нервна дегенерация при заболявания, като например, исхемия (остра, забавена, обратима) или дегенерация на клетките на нервната система, вследствие на болестта на Alzheimer, болестта на Parkinson или хирургия: специално при гръдна хирургия, и по-специално при клапа хирургия или бай-пас коронарна хирургия.

Експериментални Примери

Следните експериментални примери описват в по-голяма подробност състава, включващ комбинация на лекарствено активния трамадол с антиконвулсантен лекарствен препарат и са предназначени за пояснение, без при това да ограничават изобретението.

Общ Метод А

Процедура за изпитване на антиалодичния ефект на състава

Използваната процедура за установяване и сравняване на синергичния ефект на състава от настоящото изобретение, за който е намерена добра корелация с ефикасността при лечение на болка при човешки индивид, е процедурата за измерване на алодиния, установена при модела на Chung (Chaplan S.R., Bach F.W., Pogrel J.W., Chung J.M. and Yaksh T.L., Quantitative Assessment of Tactile Allodynia in the Rat Paw, *J. Neurosci. Meth.*, **1994**, 53, 55-63 и Kim S.H. and Chung J.M., An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat, *Pain*, **1992**, 50, 355-363). Антиалодичният ефект на състава от настоящото изобретение при модела на Chung се изразява в % MPE (Maximum Possible Effect; максимален възможен ефект).

Животни

Патогенно свободни мъжки албинос Sprague-Dawley плъхове, 200 g, са купени от Harlan Industries (Indianapolis, IN) и се поддържат на 12 часов цикъл светлина/тъмнина (светлината се включва в 06:00 часа) в климатично контролирана стая с храна и вода, които са достъпни *ad libitum*.

Хирургическа процедура и измерване на алодиния

Плъховете се анестезират с инфлуранова инхалационна анестезия. Левият лумбален гръбначен нерв на ниво L5 се лигира (4-0 копринено съшиване) крайно към дорзалния (задния) нервен възел (ганглий) и пред входа на седалищния нерв, както е описано от Kim и Chung. Разрезите се затварят и плъховете се оставят да се възстановят при описаните по-горе условия. Тази процедура има за резултат механична алодиния на задната лява лапичка. Симулираната операция, когато се извършва, се състои от подобна хирургическа процедура, при която отсъства само крайната лигатура на гръбначния нерв. Механичната (осезателната) алодиния се преценява от записа на налягането, при което засегнатата лапичка (ипсистерично разположена спрямо страната на нараняването на нерва) се привлича от качествен дразнител (von Frey нишки в областта от 4.0 до 148.1 mN), който е приложен перпендикулярно на плантарната (стъпалната) повърхност на лапичката (между възглавничките на ходилото) посредством телено мрежести клетки за наблюдаване. Прагът на степента на привличане на лапичката (PWT) се определя от последователното нарастване и намаляване на силата на дразнителя и анализиране на данните за привличане, като се използва непараметричният тест на Dixon (Chaplan, et al.). Нормалните плъхове, симулирано оперираните плъхове и противно разположената лапичка на L5 лигатираните плъхове издържат поне 148.1 mN (еквивалентни на 15 g) налягане без реакция на отговор. Гръбначно нервно лигатираните плъхове показват реакция на отговор толкова малко колкото 4.0 mN

(еквивалентни на 0.41 g) налягане върху засегнатата лапичка. В изследването са включени само тези плъхове, които не показват нарушена двигателна функция (влачеци се или падащи) и техните PWT са по-ниски от 39.2 mN (еквивалентни на 4.0 g).

***Приготвяне на лекарствени състави, включващи
лекарствено активен компонент трамадол и
антиконвулсантен лекарствен препарат***

Всички лекарствени форми се приготвят в инертен пълнител, който представлява 0.5% суспензия на хидроксипропил метилцелулоза в дестилирана вода; теглата на лекарствените средства се изчисляват като свободни основи. Най-напред се получава разтвора на трамадол и подходящ обем от този разтвор се прибавя към чисто количество на антиконвулсантния лекарствен препарат, за да се получи крайната лекарствена форма като суспензия. Теглата на лекарствените средства се изчисляват като свободни основи и използваните съотношения се използват въз основа на относителни стойности за ED₅₀ на трамадол и на антиконвулсантния лекарствен препарат. Необходимите дози за всяко едно съотношение се получават отделно и се дозират за перорален прием в обем от 10 mL/kg за плъх.

Дозиращ режим при животни

Всички плъхове модел Chung приемат перорално състав, включващ комбинация на трамадол хидрохлорид (изчислен като основа) и антиконвулсантния лекарствен

препарат (изчислен като основа) или състав на всеки един препарат отделно разтворен в дестилирана вода или разтворен в 0.5% суспензия на хидроксипропил метилцелулоза в дестилирана вода. Дозиращият обем е 10 mL/kg.

Плъховете се интубират с различни дози само с трамадол хидрохлорид, само с антиконвулсантия лекарствен препарат, с комбинирани дози на трамадол хидрохлорид с антиконвулсантия лекарствен препарат или инертен пълнител, като например дестилирана вода или 0.5% суспензия на хидроксипропил метилцелулоза в дестилирана вода.

Анализ на антиалодичния ефект

В рамките на известно време след пероралния прием само на трамадол хидрохлорид, само на антиконвулсантия лекарствен препарат, на комбинацията, включваща трамадол хидрохлорид и антиконвулсантия лекарствен препарат или само инертен пълнител, започва PWT теста. Всеки един плъх се използва при оценката единствено на съотношението между еднократните дози.

Анализът на възможния синергичен ефект от съставите се определя при всяко едно фиксирано отношение (R. J. Tallarida, et al., *Life Sci.*, 1989, 45, 947). Тази процедура обхваща определянето на общото количество в сместа, което се изисква, за да се предизвика специфичен синергичен антиалодичен ефект при 50 % ниво на дозата (т.е. ED₅₀ mix

или Z_{mix}) и съответното общо количество, което ще се очаква при проста адитивност ($ED_{50 \text{ mix}}$ или Z_{mix}). Когато се установи, че за дадено специфично фиксирано отношение $Z_{\text{mix}} < Z_{\text{add}}$, тогава този състав има синергичен антиалодиничен ефект. И двете величини $ED_{50 \text{ mix}}$ и $ED_{50 \text{ add}}$ са случайни променливи. $ED_{50 \text{ mix}}$ се определя от кривата доза-отговор за специфично фиксирано отношение между компонентите; $ED_{50 \text{ add}}$ се изчислява от ED_{50} стойностите за индивидуалните лекарствени препарати. След това Z_{mix} се сравнява с Z_{add} с помощта на Student t-теста.

Взаимодействието между трамадол хидрохлорид и антиконвулсанти лекарствен препарат се определя при точно съотношение между трамадол хидрохлорид и антиконвулсанти лекарствен препарат. Многократни (обикновено 4-6) кодирани дози от всяка една избрана комбинация се изследват за синергичен антиалодиничен ефект, като се използва експерименталния дизайн, който позволява пълна рандомизация на изпитваните отделни дозирани форми.

Пример А1

Синергичен ефект на състав, включващ трамадол/топирамат

Взаимодействията от избрани, точни съотношения, основаващи се на ED_{50} стойностите за трамадол хидрохлорид и топирамат за всяко едно съотношение между дозите при модела на Chung са представени в Таблица 1 и са илюстрирани на изоболограмата във Фигура 1.

Във Фигура 1, фракцията на ED_{50} стойностите само за самостоятелно използваните индивидуални лекарствени препарати лежи върху съответните техни оси. Например, ED_{50} стойността за самостоятелно използвания трамадол при 2-ия час след въвеждане на дозата е 94.47 mg/kg и се илюстрира във Фигура 1 при стойност 1. ED_{50} стойността за самостоятелно използвания топирамат при 2-ия час след въвеждане на дозата е 98.04 mg/kg и се илюстрира във Фигура 1 при стойност 1. Следователно, линията, съединяваща ED_{50} стойността на двата отделни лекарствени препарати представлява изчислената проста адитивност за антиалодиничния ефект при различни съотношения.

Съответно, за всяка една изследвана комбинация, точката при буквата със звезда (например, A^*) представлява теоритичната адитивна ED_{50} стойност (Z_{add}) за отделно определено съотношение между дозите. По-нататък, точките, означени с буквите А, В и С представят действителната, експериментално определена фракция от ED_{50} (Z_{mix}) стойностите за комбинациите на трамадол хидрохлорид и топирамат в съотношения от 3:1, 1:1 и 1:3, респективно.

Всяка една от изпитваните комбинации при фиксирано съотношение между компонентите проявява значителен антиалодиничен синергизъм (при използване на Student t-теста при точките А и В, 0.01 ниво и при точка С, 0.05 ниво). Следователно, синергизмът е ясно изразен (например, Z_{add}/Z_{mix} отношението за A^*/A е 4.87 и за C^*/C е 1.69) и се наблюдава за широка област от съотношенията между дозите.

19:00:02

Таблица 1

Данни за модел на Chung при Трамадол:Топирамат

Стойност на ED ₅₀ отношения (трамадол: топирамат)	Трамадол:Топирамат Лекарствени състави Доза (mg/kg, p.o.)			% MPE	ED ₅₀ (SEM ¹) или Z стойност (SEM) при 2-ия час	
	Трама-дол	Топир-амат	Обща доза		Z _{mix} (SEM)	Z _{add} (SEM)
Само трамадол	50			3.77	94.47 (5.27) ²	
	75			20.62		
	100			45.38		
	125			74.29		
	150			100		
0.75:0.25	8.86	3.06	11.92	30.54	19.6 (5.64)	95.36 (4.3)
	17.71	6.13	23.84	50.76		
	35.43	12.26	47.68	90.93		
	70.85	24.51	95.36	95.53		
	141.7	49.02	190.73	100		
0.52:0.48	6.13	5.90	12.03	23.84	28.50 (1.83)	96.2 (4.2)
	12.25	11.81	24.06	39.32		
	24.51	23.62	48.13	68.22		
	49.02	47.24	96.26	92.70		
0.25:0.75	1.48	4.60	6.07	4.97	57.4 (9.57)	97.15 (5.2)

19.02.02

	2.95	9.19	12.14	13.82		
	5.90	18.38	24.29	28.72		
	11.81	36.77	48.57	34.55		
	23.62	73.53	97.15	58.85		
	47.24	147.06	194.3	88.30		
Само		25		11.54	98.04 (6.75) ²	
топирамат		50		26.58		
		100		56.42		
		250		76.51		
		500		94.38		

¹ SEM = стандартно отклонение на средната стойност

² Представлява ED₅₀ стойността на самостоятелно
използвания лекарствен препарат

Пример А2***Синергичен ефект на състав, включващ
трамадол/габапентин***

Взаимодействията от избрани, точни съотношения, основаващи се на фракция на ED₅₀ стойностите за трамадол хидрохлорид и габапентин за всяко едно съотношение между дозите при модела на Chung са представени от данните в Таблица 2. Фиксираното съотношение 9:1 между компонентите в комбинацията показва значителен антиалодиничен синергизъм ($p < 0.05$).

Таблица 2

Данни за модел на Chung при Трамадол:Габапентин

Стойност на ED ₅₀ отношения (трамадол: габапентин)	Трамадол:Габапентин Лекарствени комбинации Доза (mg/kg, p.o.)			Данни за модел на Chung % MPE	ED ₅₀ (SEM ¹) или Z стойност (SEM) при 2-ия час	
	Трама- дол	Габапе- нтин	Обща доза		Z _{mix} (SEM) ³	Z _{add} (SEM) ³
Само трамадол	50			3.77	94.47 (5.27) ²	
	75			20.62		
	100			45.38		
	125			74.29		
	150			100		
0.9:0.1	10.63	5.49	16.12	8.13	66.05* (5.30)	127.5 (9.00)
	21.29	10.99	32.24	29.46		
	42.51	10.99	32.24	45.21		
	85.02	43.95	128.97	65.21		
	106.28	54.93	161.21	83.80		
0.50:0.50	2.95	13.73	16.68	0.00	Суб- адитивна	266.98
	5.90	27.47	33.37	1.19		
	11.80	54.94	66.74	2.26		
	23.62	109.87	133.49	4.70		
	47.24	219.74	266.98	11.62		

19.00.00³⁴

0.1:0.9	9.45	395.50	404.95	16.98	Суб- адитивна	404.95
Само габапентин		100		7.31	439.50 (60.50) ²	
		250		15.62		
		500		54.26		
		750		67.95		
		1000		85.34		

¹ SEM = стандартно отклонение на средната стойност

² Представлява ED₅₀ стойността на самостоятелно използвания лекарствен препарат

³ Определяне на общото количество в сместа, което се изисква, за да се предизвика специфичен синергичен антиалодиничен ефект при ниво на дозата 50% (т.е. ED_{50mix} или Z_{mix}) и на съответното общо количество, което би се очаквало при проста адитивност (ED_{50add} или Z_{add})

* Синергична комбинация

Пример A2***Синергичен ефект на състав, включващ
трамадол/ламотрижин***

Взаимодействията от избрани, точни съотношения, основаващи се на фракция на ED₅₀ стойностите за трамадол хидрохлорид и ламотрижин за всяко едно съотношение между дозите при модела на Chung са представени от данните в Таблица 3. Фиксираното съотношение 1:3 между компонентите в комбинацията показва значителен антиалодиничен синергизъм ($p < 0.05$).

Таблица 3

Данни за модел на Chung при Трамадол:Ламотрижин

Стойност на ED ₅₀ отношения (трамадол: ламотрижин)	Трамадол:Ламотрижин Лекарствени комбинации Доза (mg/kg, p.o.)			Данни за модел на Chung % MPE	ED ₅₀ (SEM ¹) или Z стойност (SEM) при 2-ия час	
	Трамадол	Ламотрижин	Обща доза		Z _{mix} (SEM) ³	Z _{add} (SEM) ³
Само трамадол	50			3.77	94.47 (5.27) ²	
	75			20.62		
	100			45.38		
	125			74.29		
	150			100		
0.50:0.50	2.95	2.36	5.31	1.50	128.08 (76.0)	83.79 (3.35)
	5.90	4.73	10.63	6.16		
	11.80	9.45	10.63	6.16		
	23.62	18.88	42.50	12.17		
	47.24	37.76	85.00	19.48		
0.25:0.75	2.95	7.08	10.03	11.69	48.44* (2.24)	79.40 (3.10)
	5.90	14.16	20.07	26.42		
	11.81	28.32	40.13	44.05		
	23.62	56.65	480.27	66.03		
	47.24	113.30	160.53	78.34		

19³⁷.00.00

0.1:0.9	1.18	8.50	9.68	5.53	138.6 (2.24)	77.0 (2.91)
	2.36	16.99	19.35	12.56		
	4.72	33.99	38.71	24.69		
	9.45	67.98	77.43	42.39		
	18.89	135.95	154.84	51.95		
Само ламотрижин		25		5.48	75.53 (4.90) ²	
		50		21.95		
		75		48.69		
		125		75.09		
		150		83.51		

¹ SEM = стандартно отклонение на средната стойност

² Представлява ED₅₀ стойността на самостоятелно използвания лекарствен препарат

³ Определяне на общото количество в сместа, което се изисква, за да се предизвика специфичен синергичен антиалодиничен ефект при ниво на дозата 50% (т.е. ED_{50mix} или Z_{mix}) и на съответното общо количество, което би се очаквало при проста адитивност (ED_{50add} или Z_{add})

* Синергична комбинация

Пример А4***Синергичен ефект на състав, включващ
трамадол/ RWJ-333369***

Взаимодействията от избрани, точни съотношения, основаващи се на ED_{50} стойностите за трамадол хидрохлорид и RWJ-333369 за всяко едно съотношение между дозите при модела на Chung са представени в Таблица 4 и са илюстрирани на изоболограмата във Фигура 2.

Във Фигура 1, фракцията на ED_{50} стойностите за самостоятелно използваните индивидуални лекарствени препарати лежи върху съответните техни оси. Например, ED_{50} стойността за самостоятелно използвания трамадол при 1-ия час след въвеждане на дозата е 48.56 mg/kg и се илюстрира във Фигура 2 при стойност 1. ED_{50} стойността за самостоятелно използвания RWJ-333369 при 1-ия час след въвеждане на дозата е 77.37 mg/kg и се илюстрира на Фигура 2 при стойност 1. Следователно, линията, съединяваща ED_{50} стойността на двата отделни лекарствени препарати представя изчислената проста адитивност за антиалодиничния ефект при различни съотношения.

Съответно, за всяка една изследвана комбинация, точката при буквата със звезда (например, A*) представя теоритичната адитивна ED_{50} стойност (Z_{add}) за отделно определено съотношение между дозите. По-нататък, точките, означени с буквите А, В и С представят действителната,

19³⁹ 00 00

експериментално определена фракция от ED_{50} (Z_{mix}) стойностите за комбинациите на трамадол хидрохлорид и RWJ-333369 в съотношения (от стойностите ED_{50}) от 4:1, 1:1 и 1:4, респективно.

Всяка една от изпитваните комбинации при фиксирано съотношение между компонентите проявява значителен антиалодиничен синергизъм (Student t-тест, $p < 0.05$). Следователно, синергизмът се наблюдава за широка област от съотношенията между дозите.

Таблица 4

Данни за модел на Chung при Трамадол:RWJ-333369

Стойност на ED ₅₀ отношения (трамадол: RWJ-333369 @ 1 час)	Трамадол:RWJ-333369 Лекарствени комбинации Доза (mg/kg, p.o.)			Данни за модел на Chung % MPE	ED ₅₀ (SEM ¹) или Z стойност (SEM) при 1-ия час	
	Трамадол @ 1 час	УКР-509 @ 1 час	Обща доза		Z _{mix} (SEM) ³	Z _{add} (SEM) ³
Само трамадол	10			16.79	48.56 (11.12) ²	
	30			25.70		
	60			40.96		
	90			73.61		
	120			84.05		
0.81:0.19	11.81	4.36	16.18	34.93	25.25 (1.09)	53.54 (6.01)
	23.62	8.75	32.37	58.17		
	47.24	17.50	64.74	82.11		
	94.47	35.00	129.47	100		
0.50:0.50	3.04	4.84	7.88	15.31	28.14 (4.04)	62.55 (7.39)
	6.07	9.67	15.74	27.47		
	12.14	19.34	31.48	45.77		
	24.28	38.69	62.97	81.96		
0.20:0.80	0.61	3.87	4.48	10.40	25.93 (0.615)	72.35 (8.88)

19.02.00

	1.21	7.74	8.95	24.77		
	2.43	15.48	17.90	40.01		
	4.86	30.95	35.81	58.42		
	9.71	61.90	71.61	74.13		
Само RWJ-333369		30		5.57	77.37 (5.09) ²	
		45		23.01		
		60		30.43		
		75		54.54		
		90		57.01		

¹ SEM = стандартно отклонение на средната стойност

² Представлява ED₅₀ стойността на самостоятелно използвания лекарствен препарат

³ Определяне на общото количество в сместа, което се изисква, за да се предизвика специфичен синергичен антиалодиничен ефект при ниво на дозата 50% (т.е. ED_{50mix} или Z_{mix}) и на съответното общо количество, което би се очаквало при проста адитивност (ED_{50add} или Z_{add})

Общ метод В

Процедура за тестване на ефекта на лекарствения състав при потискане на чувствителността към болка

Използваната процедура за установяване и сравняване на синергичния ефект на състава от настоящото изобретение, за който е намерена добра корелация с ефикасността при лечение на болка при човешки индивид, е процедурата, с незначителни изменения, за измерване на античувствителността към болка, установена при Модела на Mouse Hot Plate (Eddy and Leimbach, *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, **1953**, 107, 385-393; и O'Callaghan and Holtzman, *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, **1975**, 192, 497-505). Мишките се поставят върху нагрятата повърхност (48 °C) и интервалът от време (секунди) между поставянето и хващането, облизването или сгъването на задната лапичка се регистрира като отговор на предшестващата лекарственото средство латентност. Същата процедура се повтаря при различни времена след р.о. 10 mL/kg прием на изпитваното лекарственото средство.

В рамките на известно време след пероралния прием на трамадол хидрохлорид, топирамат или на комбинацията, включваща трамадол хидрохлорид и топирамат се извършва изпитването. Всяка една мишка се използва при оценката единствено на еднократната доза от съотношението между еднократните дози. 48 °C Mouse Hot Plate се използва при изчисляването на максималния възможен ефект (% MPE), съгласно формулата:

(% MPE) = [(Изпитвана латентност-Предшестваща
лекарственото средство латентност)/(Време, под което се
проявява отговора-Предшестваща лекарственото средство
латентност)]x100

Анализът на възможния синергичен ефект при всяко
едно фиксирано съотношение се определя, както е описано
по-горе, съгласно Tallarida, et al.,.

***Приготвяне на лекарствени състави, включващи
трамадол хидрохлорид и топирамат***

Всички лекарствени форми се приготвят в инертен
пълнител, който представлява 0.5% суспензия на
хидроксипропил метилцелулоза в дестилирана вода; теглата
на лекарствените средства се изчисляват като свободни
основи. Най-напред се получава разтвора на трамадол и
подходящ обем от този разтвор се прибавя към чисто
количество на антиконвулсантния лекарствен препарат, за да
се получи крайната лекарствена форма като суспензия.
Теглата на лекарствените средства се изчисляват като
свободни основи. Необходимите дози за всяко едно
съотношение се получават отделно и се дозират за перорален
прием в обем от 10 mL/kg за мишка.

Пример В 1***Синергичен ефект на състав, включващ
трамадол/топирамат***

Доза-отговор изследванията се провеждат за трамадол, топирамат и за комбинация, съдържаща 3:1 съотношение между трамадол и топирамат. Самостоятелно прилаганият трамадол и изпитваната комбинация проявяват ефект на потискане на чувствителността към болката, който е зависим от дозата (Таблица 5, Фигура 3). Пълният ефект на потискане на чувствителността към болката се наблюдава при повиши дози за трамадол и за комбинацията, съдържаща трамадол и топирамат. Перорално приетата комбинация, съдържаща трамадол и топирамат в съотношение 3:1, проявява синергизъм по отношение на предизвикването на ефекта на потискане на чувствителността към болка при 48 °C Mouse Hot Plate изпитване. Това изследване потвърждава широкия синергизъм на комбинациите, съдържащи трамадол и топирамат при болкови състояния.

19:00:02

Таблица 5

Данни за модел Mouse Hot Plate при Трамадол:Топирамат

Съотношения (трамадол: топирамат)	Трамадол:Топирамат Лекарствени състави Доза (mg/kg, p.o.)			% MPE	ED ₅₀ (SEM) ^a при 1.5 час
	Трама- дол	Топи- рамат	Обща доза		
Само трамадол	10		10	5.83	35.1 ^b (1.59)
	30		30	37.74	
	100		100	86.62	
	300		300	100	
0.75:0.25	1	0.3	1.3	2.40	9.54 (1.42)
	3	1.0	4.0	33.46	
	10	3.3	13.3	46.82	
	30	10.0	40.0	73.66	
	100	33.3	133.3	100	
Само топирамат		10	10	0.82	
		30	30	9.71	

^a SEM = стандартно отклонение на средната стойност^b Представява ED₅₀ стойността на самостоятелно използвания лекарствен препарат

1:46.00.00

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Фармацевтичен състав, който включва комбинация от лекарствено активния компонент трамадол и антиконвулсантен лекарствен препарат, характеризираща се с това, че лекарствено активният компонент трамадол и антиконвулсантният лекарствен препарат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 300:1 или от около 1:1 до около 1:300.
2. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 1, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол и антиконвулсантният лекарствен препарат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 100:1 или от около 1:1 до около 1:100.
3. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 1, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол и антиконвулсантният лекарствен препарат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 30:1 или от около 1:1 до около 1:30.
4. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 1, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол се избира от групата, състояща се от

(1R,2R)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол,
 (1S,2S)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол,
 рацемична смес от (1R,2R)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол и (1S,2S)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол,
 N-оксидно производно на (1R,2R)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол,
 N-оксидно производно на (1S,2S)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол,
 рацемична смес от N-оксидно производно на (1R,2R)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол и N-оксидно производно на (1S,2S)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол,
 O-деметилирано производно на (1R,2R)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол,
 O-деметилирано производно на (1S,2S)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол,
 рацемична смес от O-деметилирано производно на (1R,2R)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол и O-деметилирано производно на (1S,2S)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол,
 техни солвати, полиморфни форми и фармацевтично приемливи соли.

5. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 4, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол е трамадол хидрохлорид.

6. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 5, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол хидрохлорид е рацемат.
7. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 6, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол хидрохлорид е енантиомер.
8. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 4, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол е О-деметилян трамадол.
9. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 8, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент О-деметилян трамадол е рацемат.
10. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 9, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент О-деметилян трамадол е енантиомер.
11. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 1, който се характеризира с това, че антиконвулсантният лекарствен препарат поне е един член, избран от групата, която се състои от топирамат, RWJ-333369, габапентин, ламотрижин, прегабалин, карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, мефенитоин, етоин, валпроева киселина, фамотидин, фенотарбитал, метопарбитал, метарбитал, дифенилхидантоин, примидон, етосуксимид, метсуксимид, фенсуксимид, триметадон, бензодиазепин, фенацетид, ацетазоламиде, прогабид, клоназепам, дивалпрокс натрий,

инжекционен магнезиев сулфат, параметадион, фенитоин натрий, натриев валпроат, клобазам, султиам, дилантин, дифенилан или L-5-хидрокситритифан; техни соли, техни комплекси и смеси от всяко едно кое да е от гореспоменатите съединения.

12. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 11, който се характеризира с това, че антиконвулсантният лекарствен препарат е топирамат.

13. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 12, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол и топирамат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 20:1.

14. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 12, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол и топирамат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1.5:1 до около 10:1.

15. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 12, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол и топирамат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 3:1 до около 5:1.

16. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 11, който се характеризира с това, че антиконвулсантният лекарствен препарат е габапентин.

17. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 16, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол и габапентин присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED₅₀, което съотношение е от около 2:1 до около 20:1.
18. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 16, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол и габапентин присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED₅₀, което съотношение е от около 9:1 до около 15:1.
19. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 11, който се характеризира с това, че антиконвулсантният лекарствен препарат е ламотрижин.
20. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 19, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол и ламотрижин присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED₅₀, което съотношение е от около 1:2 до около 1:8.
21. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 19, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол и ламотрижин присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED₅₀, което съотношение е около 1:3.
22. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 11, който се характеризира с това, че антиконвулсантният лекарствен препарат е RWJ-333369.

23. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 22, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол и RWJ-333369 присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED₅₀, което съотношение е от около 1:1 до около 20:1 или от около 1:1 до около 1:20.

24. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 22, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол и RWJ-333369 присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED₅₀, което съотношение е от около 1:1 до около 10:1 или от около 1:1 до около 1:10.

25. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 22, който се характеризира с това, че лекарствено активният компонент трамадол и RWJ-333369 присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED₅₀, което съотношение е от около 1:1 до около 4:1 или от около 1:1 до около 1:4.

26. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 1, който се характеризира с това, че включва допълнително фармацевтично приемлив носител.

27. Метод за лечение на състояние на болка и неврологично или психиатрично разстройство при бозайник, нуждаещ се от това лечение, който включва прием от бозайника на терапевтично ефективна доза от фармацевтичен състав за лечение на състояние на болка и неврологично или психиатрично разстройство,

характеризиращ се с това, че включва комбинация на
лекарствено активната съставка трамадол с
антиконвулсантен лекарствен препарат, при което
лекарствено активната съставка трамадол и
антиконвулсантният лекарствен препарат присъстват в
съотношение, което се основава на фракция от техните
относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от
около 1:1 до около 300:1 или от около 1:1 до около 1:300.

28. Метод, съгласно претенция 27, при който лекарствено
активната съставка трамадол и антиконвулсантният
лекарствен препарат присъстват в съотношение, което се
основава на фракция от техните относителни стойности за
 ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 100:1 или от
около 1:1 до около 1:100.

29. Метод, съгласно претенция 27, при който лекарствено
активната съставка трамадол и антиконвулсантният
лекарствен препарат присъстват в съотношение, което се
основава на фракция от техните относителни стойности за
 ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 30:1 или от
около 1:1 до около 1:30.

30. Метод, съгласно претенция 27, при който лекарствено
активната съставка трамадол се избира от групата, състояща
се от (1R,2R)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-
циклохексанол, (1S,2S)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-
метоксифенил)-циклохексанол, рацемична смес от (1R,2R)-2-
[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол
и (1S,2S)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-

циклохексанол, N-оксидно производно на (1R,2R)-2-
 [(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол,
 N-оксидно производно на (1S,2S)-2-[(диметиламино)
 метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол,
 рацемична смес от N-оксидно производно на (1R,2R)-2-
 [(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)
 -циклохексанол и N-оксидно производно на (1S,2S)-2-
 [(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол,
 O-деметирирано производно на (1R,2R)-2-[(диметиламино)
 метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол,
 O-деметирирано производно на (1S,2S)-2-[(диметиламино)
 метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол,
 рацемична смес от O-деметирирано производно на (1R,2R)-
 2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-
 циклохексанол и O-деметирирано производно на (1S,2S)-2-
 [(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)-циклохексанол,
 техни солвати, полиморфни форми и фармацевтично
 приемливи соли.

31. Метод, съгласно претенция 30, при който лекарствено активната съставка трамадол е трамадол хидрохлорид.
32. Метод, съгласно претенция 31, при който лекарствено активната съставка трамадол хидрохлорид е рацемат.
33. Метод, съгласно претенция 32, при който лекарствено активната съставка трамадол хидрохлорид е енантиомер.
34. Метод, съгласно претенция 30, при който лекарствено активната съставка трамадол е O-деметириран трамадол.

35. Метод, съгласно претенция 34, при който лекарствено активната съставка О-деметилян трамадол е рацемат.

36. Метод, съгласно претенция 35, при който лекарствено активната съставка О-деметилян трамадол е енантиомер.

37. Метод, съгласно претенция 27, при който антиконвулсантният лекарствен препарат поне е един член, избран от групата, която се състои от топирамат, RWJ-333369, габапентин, ламотрижин, прегабалин, карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, мефенитоин, етотин, валпроева киселина, фамотидин, фенобарбитал, мефобарбитал, метарбитал, дифенилхидантоин, примидон, етосуксимид, метсуксимид, фенсуксимид, триметадион, бензодиазепин, фенацемид, ацетазоламиде, прогабид, клоназепам, дивалпроекс натрий, инжекционен магнезиев сулфат, параметадион, фенитоин натрий, натриев валпроат, клобазам, султиам, дилантин, дифенилан или L-5-хидрокситритофан; техни соли, техни комплекси и смеси от всяко едно кое да е от гореспоменатите съединения.

38. Метод, съгласно претенция 37, при който антиконвулсантният лекарствен препарат е топирамат.

39. Метод, съгласно претенция 38, при който лекарствено активният компонент трамадол и топирамат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED₅₀, което съотношение е от около 1:1 до около 20:1.

40. Метод, съгласно претенция 38, при който лекарствено активният компонент трамадол и топирамат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1.5:1 до около 10:1.
41. Метод, съгласно претенция 38, при който лекарствено активният компонент трамадол и топирамат присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 3:1 до около 5:1.
42. Метод, съгласно претенция 37, при който антиконвулсантният лекарствен препарат е габапентин.
43. Метод, съгласно претенция 42, при който лекарствено активният компонент трамадол и габапентин присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 2:1 до около 20:1.
44. Метод, съгласно претенция 42, при който лекарствено активният компонент трамадол и габапентин присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 9:1 до около 15:1.
45. Метод, съгласно претенция 37, при който антиконвулсантният лекарствен препарат е ламотрижин.

46. Метод, съгласно претенция 45, при който лекарствено активният компонент трамадол и ламотрижин присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:2 до около 1:8.
47. Метод, съгласно претенция 45, при който лекарствено активният компонент трамадол и ламотрижин присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е около 1:3.
48. Метод, съгласно претенция 37, при който антиконвулсантният лекарствен препарат е RWJ-333369.
49. Метод, съгласно претенция 48, при който лекарствено активният компонент трамадол и RWJ-333369 присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 20:1 или от около 1:1 до около 1:20.
50. Метод, съгласно претенция 48, при който лекарствено активният компонент трамадол и RWJ-333369 присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 10:1 или от около 1:1 до около 1:10.
51. Метод, съгласно претенция 48, при който лекарствено активният компонент трамадол и RWJ-333369 присъстват в съотношение, което се основава на фракция от техните

1957.02.02

относителни стойности за ED_{50} , което съотношение е от около 1:1 до около 4:1 или от около 1:1 до около 1:4.

52. Метод, съгласно претенция 27, при който терапевтично ефективната доза от фармацевтичния състав е от около 5 mg/ден до около 8000mg/ден.

53. Метод, съгласно претенция 27, при който лекарствено активният трамадол и антиконвулсантният лекарствен препарат се приемат поотделно приблизително по едно и също време.

54. Метод, съгласно претенция 27, при който антиконвулсантният лекарствен препарат допълнително включва поне два антиконвулсантни лекарствени препарати, съгласно претенция 13, които се приемат поотделно приблизително по едно и също време.

55. Метод, съгласно претенция 27, при който лекарствено активният трамадол и антиконвулсантният лекарствен препарат се приемат чрез единична таблетка.

56. Метод, съгласно претенция 27, при който лекарствено активният трамадол и антиконвулсантният лекарствен препарат, съгласно претенция 54 се приемат чрез единична таблетка.

57. Метод, съгласно претенция 27, при който състоянието на болка се избира от болка, която е централно медиатирана, болка, която е периферно медиатирана, невропатична болка,

болка, която е причинена от структурно тъкано нараняване, болка, причинена от леко тъкано нараняване или болка, причинена от прогресивно заболяване.

58. Метод, съгласно претенция 27, при който състоянието на болка се избира от акутна (остра) болка, хронична болка или болка, причинена от възпалително заболяване.

59. Метод, съгласно претенция 58, при който акутната болка се избира от болка, причинена от тежко нараняване, травма или хирургия.

60. Метод, съгласно претенция 58, при който хроничната болка се избира от болка, причинена от невропатични състояния, диабетично периферно нервно заболяване, постхерпетична невралгия, невралгия на тригеминус (троичен нерв), болкови синдроми след мозъчен удар или тежко главоболие или мигрена.

61. Метод, съгласно претенция 58, при който болка, причинена от състояние на възпаление, се избира от болката, предизвикана от остеоартрит, ревматоиден артрит или като последствие от заболяване, фрактура или травма.

62. Метод, съгласно претенция 27, при който неврологичното или психиатричното разстройство, се избира от биполарно разстройство, психоза, следтравматично стресово разстройство, социална фобия, натрапчиво маниакално разстройство, разстройство на движението или нервна дегенерация.

63. Метод, съгласно претенция 62, при който разстройство на движението се избира от акатизия (неспособност да се стои неподвижен), синдром на забавената реакция, дискинезия (смушения в координацията) или централен тремор.

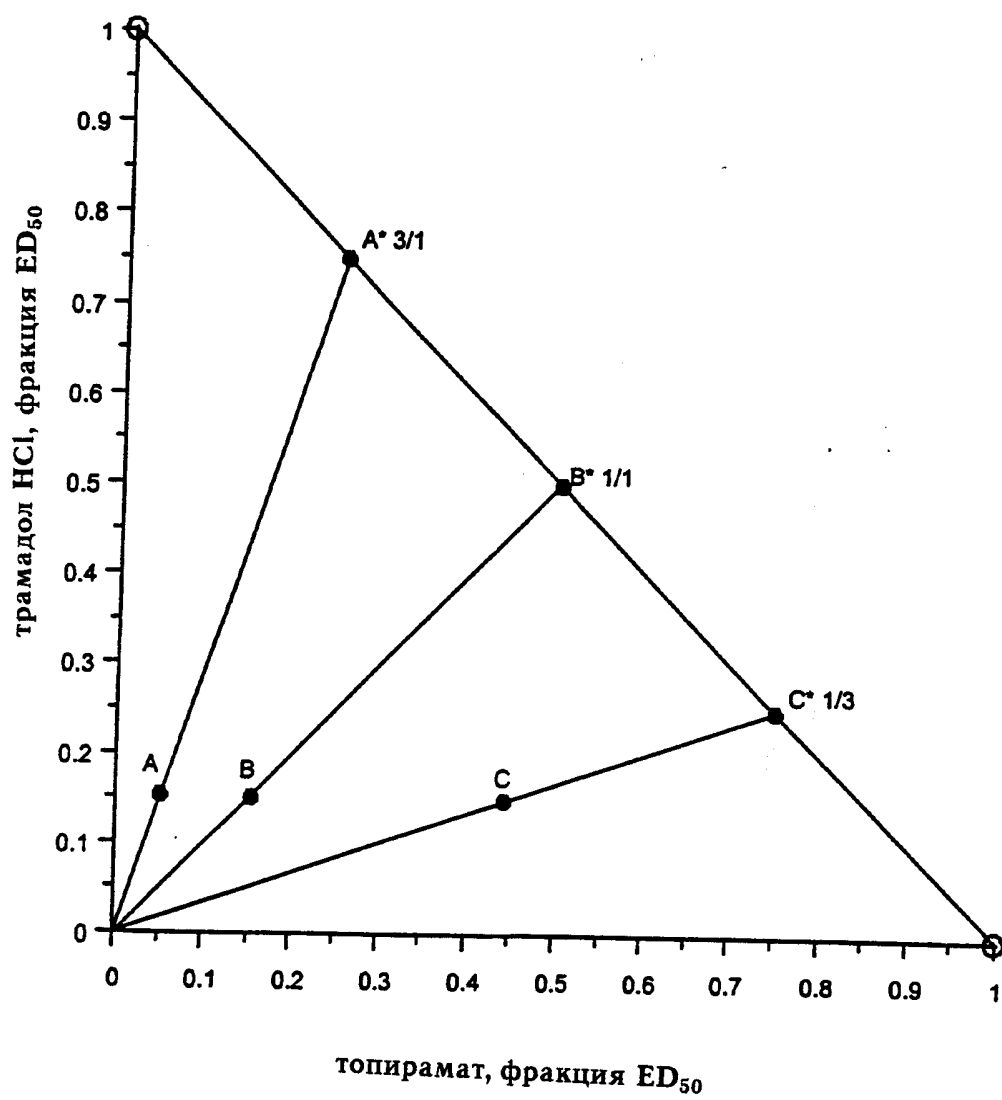
64. Метод, съгласно претенция 62, при който нервната дегенерация се избира от нервна дегенерация, дължаща се на остра исхемия, забавена исхемия, обратима исхемия или дегенерация на клетките на нервната система, вследствие на болестта на Alzheimer, болестта на Parkinson или хирургия.

65. Метод, съгласно претенция 64, при който хирургията е гръдна хирургия.

66. Метод, съгласно претенция 65, при който гръдната хирургия се избира от клапа хирургия или бай-пас коронарна хирургия.

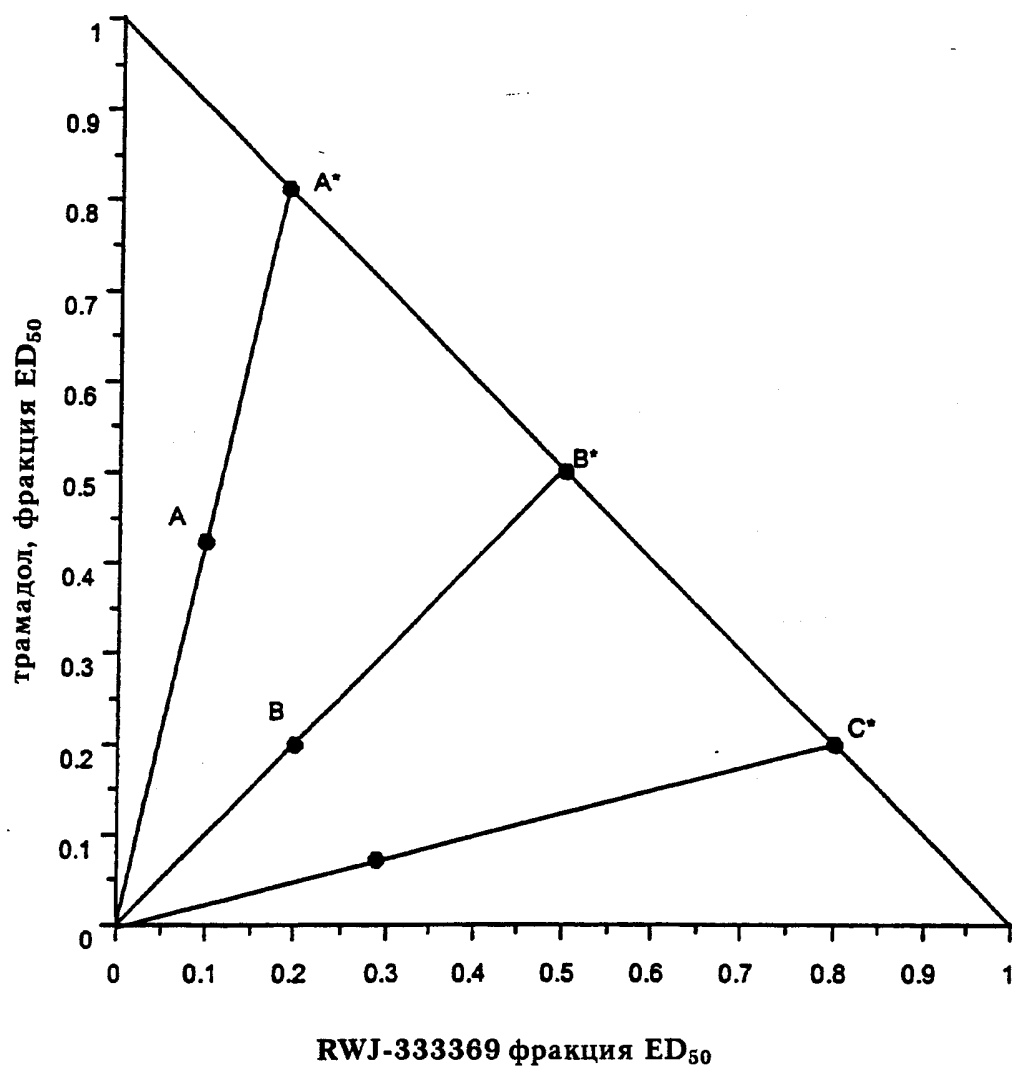
19.02.02

1/3
Фигура 1



19.02.02

2/3
Фигура 2



19.02.02

3/3
Фигура 3

