



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 09 152 T2 2006.08.03

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 423 168 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 09 152.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP02/08910

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 797 573.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/020273

(86) PCT-Anmeldetag: 09.08.2002

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 13.03.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 02.06.2004

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 08.02.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 03.08.2006

(51) Int Cl.⁸: A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

01121069 03.09.2001 EP

(73) Patentinhaber:

Newron Pharmaceuticals S.p.A., Bresso, IT

(74) Vertreter:

Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(72) Erfinder:

SALVATI, Patricia, I-20020 Arese, IT; VENERONI,
Orietta, I-20147 Milan, IT; MAJ, Roberto, I-21047
Saronno-(Va), IT; FARIELLO, Ruggero, I-21016
Luino-(Va), IT; BENATTI, Luca, I-20093 Cologno
Monzese (MI), IT

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG, UMFASSEND GABAPENTIN ODER EIN ANALOGON DAVON UND EIN ALPHA-AMINOAMID

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend Gabapentin oder ein Analogon davon und ein α -Aminoamid, und ihre Verwendung als Analgetikum. Diese Erfindung ist insbesondere auf eine pharmazeutische Zusammensetzung gerichtet, die Gabapentin oder Pregabalin und ein α -Aminoamid umfasst und in der Behandlung von Schmerzen verwendbar ist.

[0002] Schmerzen werden im Allgemeinen durch Verabreichung analgetischer Arzneimittel gelindert, welche unter Verringerung der Schmerzempfindung durch Erhöhung der Schmerzgrenze und/oder Veränderung ihrer Wahrnehmung wirken.

[0003] Obwohl eine ganze Reihe von Schmerzsyndromen durch verfügbare Therapien behandelt werden, wurde festgestellt, dass chronische neuropathische Schmerzsyndrome, die auf eine Schädigung von peripheren Nerven folgen, eine stark reduzierte Empfindlichkeit gegenüber den zwei Hauptklassen von Analgetika, Opiode und nicht-steroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAID), haben.

[0004] Bei der Suche nach alternativen Behandlungsformen kamen Antikonvulsiva als mögliche pharmakologische Interventionen auf (McQuay et al., "Anticonvulsant drugs for the management of pain: a systematic review", Br. Med. J., 311: 1047, 1995).

[0005] Bei der neuen Generation antiepileptischer Arzneimittel (AED), die für die Behandlung von neuropathischem Schmerz eingesetzt werden, nimmt 1-(Aminomethyl)cyclohexanessigsäure, auch als Gabapentin bekannt (im Folgenden GBP), eine Aminosäure, die strukturell mit γ -Aminobuttersäure (im Folgenden GABA) verwandt ist, zusammen mit ihren strukturellen Analoga, z.B. Pregabalin (Tremont et al., "Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanism of action and place in therapy", Drugs, 60 (5): 1029–52, 2000) und Tiagabine (Field et al., "Evaluation of Gabapentin and S-(+)-3-Isobutyrylgaba in a rat model of postoperative pain", J. Pharmacol. Exp. Ther.; 282 (3): 1242–4, 1997), bezüglich Verwendungshäufigkeit und Verwendungsbreite eine vorherrschende Position ein.

[0006] Es wurde beschrieben, dass GBP in verschiedenen Tiermodellen für Schmerz aktiv ist, wo es die späte tonische Phase der Schmerzwahrnehmung, induziert durch Formalin, blockiert, Allodynie von Ratten mit Neuropathie, induziert durch partielle Ligation des Ischiassnervs, umkehrt (Pan et al., "Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats", J. Pharmacol. Exp. Ther.; 288 (3): 1026–30, 1999), sowie klinisch aktiv ist, wo es neuropathische Schmerzen, diabetische Neuropathie und nach einem Herpes auftretende Neuralgie (Rosner et al., "Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states", Clin. J. Pain; 12 (1): 56–8, 1996) lindert.

[0007] Allerdings produziert GBP eine Gruppe von Nebenwirkungen bei Patienten, z.B. Ataxie, Dyspnoe ("dyspnea", Nausea und Sedierung, die seine Verwendbarkeit begrenzen (FDA-zugelassener Markierungs- text, NDA 21-216, NDA 20-235/5-015, NDA 20-882/5-002, NDA 21-129/5-005; Rowbotham et al., "Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized controlled trial", JAMA 280 (21): 1831–1836, 1998; Backonja et al., "Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. A randomized controlled trial", JAMA 280 (21): 1837–1842, 1998).

[0008] Vor diesem Hintergrund wäre es wünschenswert, andere Verbindungen mit antinozizeptivem Wirkmechanismus zu finden, der sich von dem von GBP oder seinen Analoga unterscheidet und/oder komplementär dazu ist, so dass niedrigere Dosen an GBP oder seinen Analoga verwendet werden könnten, was die bekannten Nebenwirkungen begrenzt, aber noch die Aufrechterhaltung seiner analgetischen Eigenschaften erlaubt oder noch besser diese verstärkt.

[0009] Obwohl GBP als ein strukturelles GABA-Analogon entwickelt wurde, scheint es weder eine direkte "GABA-erge" Wirkung zu haben, noch beeinträchtigt es die GABA-Aufnahme oder den GABA-Metabolismus. Um den hyperalgesischen Effekt von GBP zu erläutern, wird ein vorläufiger Beweis auf den möglichen Effekt von GBP auf die spannungsabhängigen Ca^{++} -Kanäle durch Wechselwirkung mit der $\alpha 2\delta$ -Untereinheit gerichtet. Ein experimenteller Beweis stützt die Involvierung von Ca^{++} -Kanälen bei der Pathophysiologie von Schmerzen. So kann die Wirkung von GBP auf diese Kanäle ein deutlicher Beitrag zu seinem antinozizeptiven Effekt sein.

[0010] Anticonvulsiva bzw. anticonvulsive Wirkstoffe, z.B. Gabapentin, wurden mit nicht-toxischen Blockern für den N-Methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptor kombiniert. Solche Zusammensetzungen wurden als bei der

Behandlung von neuropathischem Schmerz nützlich beschrieben. Beispielsweise offenbart WO 98/07447 die Kombination einer den neuropathischen Schmerz lindernden Menge eines Anticonvulsivums, einschließlich Gabapentin, Lamotrigin, Valproinsäure, Topiramat, Famotidin, Phenobarbital, Diphenylhydantoin, Phenytoin, Mephenytoin, Ethotoin, Mephobarbital, Primidon, Carbamazepin, Ethosuximid, Methylsuximid, Phensuximid, Trimethadion, Benzodiazepin, Phenacetin, Acetazolamid, Progabid, Clonazepam, Divalproex-Natrium, Magnesiumsulfat-Injektion, Metharbital, Paramethedion, Phenytoin-Natrium, Valproat-Natrium, Clobazam, Sultiam, Dilantin, Diphenylan oder L-5-Hydroxytryptophan, und einer Antikonvulsivum, das die Menge eines nicht-toxischen Blockers für den NMDA-Rezeptor potenziert. Diese Literaturstelle lehrt allerdings keinen synergistischen Effekt der offensichtlichen Zusammensetzungen.

[0011] Antikonvulsiva, kombiniert mit NSAIDs oder narkotischen Analgetika, wurden auch als in der Schmerzbehandlung einsetzbar beschrieben. WO 99/12537 offenbart eine Zusammensetzung der anticonvulsiven Verbindungen Gabapentin oder Pregabalin in Kombination mit dem NSAID-Naproxen oder mit narkotischen Analgetika. Kombinationen von Antikonvulsiva und anderen Arzneimitteln mit Opioid-Analgetika wurden vorgeschlagen (Donnadieu, S., et al., Pain Relief, Presse Medicale, 1998, 27/39, 2062–2069). Allerdings lehren diese Literaturstellen keinen synergistischen Effekt der offensichtlichen Zusammensetzungen.

[0012] Kombinationen von Antikonvulsiva, einschließlich GBP, mit dem zentral wirkenden Analgetikum Tramadol, d.h. (1R,2R oder 1S,2S)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-[3-methoxyphenyl]-cyclohexanol, werden in WO 01/13904 beschrieben.

[0013] WO 00/61188 offenbart eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen Natrium-Kanalblocker und Gabapentin oder Pregabalin oder Salze oder Kombinationen davon umfasst. Die Zusammensetzung ist bei der Behandlung, Prävention oder Verbesserung chronischer Schmerzen oder Konvulsionen wirksam. Unter den Natrium-Kanalblockern wird eine Zahl von Aminoamiden angeführt, z.B. diejenigen, die in US 5,449,692 (WO 94/22809), WO 97/05102, US 5,446,066 (WO 94/22808) und US 5,236,957 (WO 90/14334) offenbart sind, obwohl niemals eine Zusammensetzung, die sie umfasst, exemplarisch dargestellt wurde, wohingegen der synergistische anti-allodyne Effekt von Gabapentin und dem Natrium-Kanalblocker 4-(4'-Fluorophenoxy)benzaldehydsemicarbazone in dem Chung-Modell von neuropathischem Schmerz bei Ratten darin veranschaulicht wurde.

[0014] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung einer Zusammensetzung, umfassend ein Na^+ -Kanalblocker- α -Aminoamid und GBP oder Pregabalin, die verbesserte Eigenschaften zur Therapie von Schmerzen hat.

[0015] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht auch in der Bereitstellung einer Zusammensetzung, die ein α -Aminoamid und GBP oder Pregabalin umfasst, wobei die Kombination dieser Verbindungen einen synergistischen Effekt zeigt, während weniger von jeder der Verbindungen verwendet wird.

[0016] Darüber hinaus stellte der Anmelder fest, dass nicht alle Natrium-Kanalblocker in einem Modell für chronische Schmerzen mit Gabapentin synergisch sind.

[0017] Es wurde nun festgestellt, dass nur einige bekannte α -Aminoamide oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon, die mit analgetischer Aktivität ausgestattet sind, kombiniert mit GBP oder Pregabalin oder einem pharmazeutisch annehmbaren Derivat davon, die analgetischen oder antinozizeptiven Eigenschaften von GBP (oder Pregabalin) deutlich potenzieren, wodurch im Vergleich zu den jeweiligen Aktivitäten ein tatsächlicher synergistischer Effekt bereitgestellt wird und daher eine dramatische Begrenzung der Nebenwirkungen von GBP (oder Pregabalin) erreicht wird, indem ihre pharmazeutisch effektive Menge auf eine unerwartet niedrigere Dosierung reduziert wird.

[0018] Die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung umfasst eine Kombination eines α -Aminoamids und GBP (oder Pregabalin), wobei das α -Aminoamid und GBP (oder Pregabalin) in einem Verhältnis, basierend auf der Bruchzahl ihrer jeweiligen ED_{50} -Werte, vorliegen, das von 1:1 bis 30:1 oder von 1:1 bis 1:30; vorzugsweise von 1:1 bis 9:1 oder von 1:1 bis 1:9; am vorteilhaftesten von 1:1 bis 3:1 oder 1:1 bis 1:3 liegt.

[0019] Nach einem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, umfassend Gabapentin oder Pregabalin oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon und ein α -Aminoamid, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (S)-(+)-2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-propanamid (interner Code: NW-1029), (R)-(-)-2-[4-Benzyloxybenzylamino]-3-phenyl-N-methylpropana-

mid (interner Code: NW-1037) und (S)-(+)-2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)-benzylamino]-N-methyl-propanamid (interner Code: NW-1043), gegebenenfalls entweder als Einzelisomer oder als Gemisch derselben oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon; wobei das α -Aminoamid und Gabapentin oder Pregabalin oder die pharmazeutisch annehmbaren Derivate davon in einem Verhältnis, basierend auf der Bruchzahl ihrer jeweiligen ED_{50} -Werte, vorliegen, das im Bereich von 1:1 bis 30:1 bzw. 1:1 bis 1:30 liegt.

[0020] Vorzugsweise liegen das oben definierte α -Aminoamid und GBP (oder Pregabalin), die in der pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung enthalten sind, in einem Verhältnis, basierend auf der Bruchzahl ihrer jeweiligen ED_{50} -Werte, vor, das im Bereich von 1:1 bis 9:1 bzw. 1:1 bis 1:9 liegt; am vorteilhaftesten von 1:1 bis 3:1 bzw. 1:1 bis 1:3 liegt.

[0021] Ein zweiter Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung der oben definierten pharmazeutischen Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung eines Schmerzzustandes.

[0022] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf die Behandlung eines Schmerzzustandes bei einem Säuger, einschließlich Menschen, der sie benötigt, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis der oben definierten pharmazeutischen Zusammensetzung an den Säugern.

[0023] Dem Säuger, der diese Behandlung benötigt, wird insbesondere eine Dosis der pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht, die von 0,05 bis 50 mg/Tag/kg Körpergewicht reicht; die pharmazeutische Zusammensetzung umfasst Gabapentin und ein α -Aminoamid, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus (S)-(+)-2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]propanamid, (R)-(-)-2-[4-Benzyloxybenzylamino]-3-phenyl-N-methylpropanamid und (S)-(+)-2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-N-methylpropanamid, gegebenenfalls entweder als Einzelisomer oder als Gemisch derselben oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon in einem Verhältnis von Gabapentin und dem α -Aminoamid, basierend auf der Bruchzahl ihrer jeweiligen ED_{50} -Werte, von 1:1 bis 30:1 oder von 1:1 bis 1:30, bevorzugter von 1:1 bis 9:1 oder von 1:1 bis 1:9, am be vorzugtesten von 1:1 bis etwa 3:1 oder von 1:1 bis 1:3.

[0024] Auf diese Weise können neuropathische und chronische Schmerzzustände in einem Säuger, einschließlich Menschen, gelindert und behandelt werden. Beispiele für Zustände von Säugerschmerzen, die durch die Zusammensetzung der Erfindung behandelt werden können, umfassen zentral vermittelte Schmerzen, peripher vermittelte Schmerzen, mit einer Struktur- oder Bindegewebeverletzung einhergehende Schmerzen, Schmerzen, die mit einer fortschreitenden Krankheit in Beziehung stehen, und neuropathische Schmerzzustände, die alle akute Schmerzen, z.B. verursacht durch akute Verletzung, Trauma oder Operation, beinhalten.

[0025] Beispiele für Schmerzzustände, die durch die Zusammensetzung der Erfindung behandelt werden können, umfassen insbesondere periphere Neuropathien, z.B. Trigeminusneuralgie, nach einem Herpes auftretende Neuralgie, diabetische Neuropathie oder andere metabolische Neuropathien, Glossopharyngeusneuralgie, Radiculopathie, Zahnschmerzen, Cluster-Migräne und ein beliebiger Typ von Vaskulärkopfschmerz und Neuropathien nach metastatischer Infiltration, Adiposis dolorosa und Verbrennungsschmerz; zentrale Schmerzzustände nach Schlaganfall, Unfallverletzung oder chirurgisch oder in anderer Weise erzeugten Thalamus-Läsionen und multiple Sklerose. Beispiele für Entzündungsschmerzzustände, die durch die Zusammensetzung der Erfindung behandelt werden können, umfassen rheumatoide Arthritis, Ankylose-Spondylitis, Osteoarthritis, Bursitis, Tendinitis und akute Gichtarthritis.

[0026] Der Ausdruck "Behandlung", wie er hierin verwendet wird, deckt jede Behandlung eines Zustands in einem Säuger, insbesondere einem Menschen, ab und umfasst:

- (i) Verhindern des Auftretens der Krankheit bei einem Subjekt, das für die Krankheit prädisponiert ist, bei dem sie aber noch nicht diagnostiziert wurde;
- (ii) Inhibieren des Zustands, d.h. Anhalten seiner Entwicklung, oder
- (iii) Lindern des Zustands, d.h. eine Regression der Krankheit bewirken. Beide, GBP (oder Pregabalin) und die α -Aminoamide und die pharmazeutisch annehmbaren Derivate davon, werden in der vorliegenden Beschreibung als die "aktiven Verbindungen" bezeichnet.

[0027] Pharmazeutisch annehmbare Derivate der aktiven Verbindungen sind Säureadditionssalze mit anorganischen Säuren, z.B. Salpetersäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Perchlorsäure und Phosphorsäure und dergleichen, oder mit organischen Säuren, z.B. Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Oxasäure, Malonsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Bernsteinsäure, Benzoësäure,

Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und Salicylsäure und dergleichen.

[0028] Die α -Aminoamide, die in der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung enthalten sind und die analgetische Aktivität derselben, insbesondere gegen chronische und neuropathische Schmerzen bei Säugern, einschließlich Menschen, sind in WO 90/14334 bzw. WO 99/35125 offenbart und können entsprechend der dortigen Offenbarung hergestellt werden, soweit es den Erhalt der α -Aminoamide betrifft.

[0029] In einer pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung liegen ein α -Aminoamid, GBP (oder Pregabalin) in einem Verhältnis, basierend auf der Bruchzahl ihrer jeweiligen ED₅₀-Werte, vor, das von 1:1 bis 30:1 oder umgekehrt von 1:1 bis 1:30, vorzugsweise von 1:1 bis 9:1 oder von 1:1 bis 1:9 und bevorzugter von 1:1 bis 3:1 oder von 1:1 bis 1:3, in Abhängigkeit von dem gewünschten Resultat, variiert.

[0030] Der Experte auf dem Fachgebiet wird verstehen, dass, obgleich GBP vorzugsweise als eine der aktiven Verbindungen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung verwendet wird, Pregabalin anstelle von GBP in der Zusammensetzung verwendet werden kann, indem dieselben Konzepte und Ideen, die die Basis dieser Erfindung bilden, angewendet werden.

[0031] Die Zusammensetzung der Erfindung kann durch herkömmliche fachbekannte Verfahren hergestellt werden, z.B. indem die aktiven Verbindungen mit pharmazeutisch, therapeutisch inerten organischen und/oder anorganischen Trägermaterialien vermischt werden. Die Zusammensetzung der Erfindung kann in flüssiger Form, z.B. in Form einer Lösung, Suspension, Emulsion; oder in fester Form, z.B. Tabletten, Pastillen, Kapseln, vorliegen.

[0032] Geeignete pharmazeutisch, therapeutisch inerte organische und/oder anorganische Trägermaterialien, die in der Herstellung der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung nützlich sind, umfassen z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Lactose, Stärke, Cellulose, Magnesiumstearat, Talk, Pflanzenöle, Polyalkylen-glykole und dergleichen. Die pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung kann sterilisiert werden und kann weitere Komponenten, die dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannt sind, enthalten, z.B. Konservierungsstoffe, Stabilisatoren, Benetzungsmittel oder Emulgiermittel, z.B. Paraffinöl, Mannitmonooleat, Salze, um den osmotischen Druck einzustellen, Puffer und dergleichen.

[0033] Die pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung ist im Allgemeinen in der Form einer Dosiseinheit.

[0034] Optimale therapeutisch wirksame Dosen, die zu verabreichen sind, können von einem Fachmann in einfacher Weise bestimmt werden und werden mit der besonderen Kombination eines α -Aminoamids und GBP (oder Pregabalin), mit der Menge an aktiven Ingredienzien, die in einem synergistischen Verhältnis, basierend auf der Bruchzahl ihrer jeweiligen ED₅₀-Werte verwendet werden, mit der Stärke der Zubereitung, mit dem Verabreichungsmodus und mit dem Fortschreiten des Zustands oder der Krankheit, der/die zu behandeln ist, variieren. Außerdem werden Faktoren, die mit dem bestimmten Subjekt, das behandelt wird, verbunden sind, einschließlich Alter des Subjekts, Gewicht, Ernährung und Verabreichungszeit, in der Notwendigkeit resultieren, die Dosis auf einen geeigneten therapeutisch wirksamen Level einzustellen.

[0035] Im Allgemeinen kann eine Dosiseinheit der pharmazeutischen Zusammensetzung der Erfindung 0,2 bis 99,8, vorzugsweise 0,5 bis 99,5 Gew.-% jeder der aktiven Verbindungen in dem gesamten Gemisch der aktiven Verbindungen enthalten. Die Kombination der zwei aktiven Verbindungen kann im Allgemeinen einem Säugern, der Bedarf dafür hat, in einem weiten Dosisbereich von 0,05 bis 50 mg/Tag/kg Körpergewicht oder spezifischer einem menschlichen Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 70 kg in einer Dosis von 3,5 mg bis 3500 mg pro Tag verabreicht werden.

[0036] Außerdem liegt es auch im Rahmen der Erfindung, jede Verbindung der Zusammensetzung der Erfindung einzeln zu verabreichen. Demnach ist es auch möglich, jede der zwei aktiven Verbindungen in Übereinstimmung mit herkömmlichen Verfahren, die in dem Fachgebiet bekannt sind, in getrennte Dosierungsformen zu formulieren und sie entweder gleichzeitig oder nacheinander zu verabreichen.

[0037] Mit anderen Worten, die unerwartete analgetische Aktivität, die durch die Zusammensetzung der Erfindung erhalten wird, kann entweder durch gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Verabreichung der aktiven Verbindungen erreicht werden.

[0038] Verabreichungswege der Zusammensetzung der Erfindung sind der orale und parenterale Weg. Die

Zusammensetzung sollte wenigstens einmal am Tag oder nach Bedarf häufiger entsprechend der Schwere der Zustände des Patienten verabreicht werden. Der beobachtete analgetische Effekt ist signifikant größer als der, der aus dem additiven Effekt der getrennten aktiven Verbindungen resultieren würde. Die Vorteile der antinozizeptiven Potenzierung sind viele und umfassen eine Verringerung bei der Dosierung von GBP oder Pregabalin, die zur Erzeugung von Analgesie erforderlich ist, mit einer daraus resultierenden Verringerung bei den unerwünschten Nebenwirkungen.

[0039] Eine Einzeldosis einer Formulierung einer pharmazeutischen Zusammensetzung der Erfindung, die eine synergistische Aktivität zeigt, enthält daher eine therapeutisch wirksame Menge an aktivem Ingrediens, die im Allgemeinen von 3,5 mg bis 3500 mg einer Kombination aus einem α -Aminoamid und GBP (oder Pregabalin); vorzugsweise von 8 mg bis 400 mg; bevorzugter von 15 mg bis 250 mg und am vorteilhaftesten von 18 mg bis 90 mg, reicht. Beispielsweise wird eine 20 mg-Formulierung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die GBP ($ED_{50} = 12,40$ mg) und NW-1029 ($ED_{50} = 0,82$ mg) in einem 1:3-Verhältnis, basierend auf der Bruchzahl ihrer jeweiligen ED_{50} -Werte, umfasst, etwa 16,7 mg GBP und etwa 3,3 mg NW-1029 enthalten.

ALLGEMEINE METHODEN

[0040] Es wurde eine Co-Verabreichung von äquipotenten anti-nozizeptiven Dosen verschiedener der oben definierten α -Aminoamide (d.h. NW-1029, NW-1037 und NW-1043) und an GBP untersucht, um zu zeigen, dass die erfindungsgemäße Zusammensetzung einen synergistischen Effekt produziert, der größer ist als die Aktivität, die von jeder der obigen Verbindungen gezeigt wird, wenn diese allein gegeben wird, und größer als der ist, den man unter einfacher Addition der Aktivitäten jeder der aktiven Verbindungen erwarten würde, und zwar ohne gleichzeitige Erhöhung bei den damit verbundenen Nebenwirkungen. Wie bereits vorher in Erinnerung gerufen, sind typische Nebenwirkungen von GBP in Tieren eine motorische Verschlechterung und Ataxie.

[0041] Der synergistische Antiallodyn-Effekt der erfindungsgemäßen Zusammensetzung und ihre Wirkung auf die motorische Leistungsfähigkeit wurden bei Ratten unter Verwendung der folgenden Methoden beurteilt: Der Test auf Synergismus der aktiven Verbindungen der Zusammensetzung der Erfindung wurde nach dem Ansatz durchgeführt, der von Tallarida, R.J., 1992, Pain, 49: 93–97; Tallarida, R.J. et al., 1997, Life Sciences, Band 61, Nr. 26, 417–425; Przesmycki, K. et al., 1997, Eur. J. of Pharmacology, 337: 11–17 entwickelt wurde.

[0042] Dieses Verfahren involviert die Bestimmung der Gesamtmenge im Gemisch, die erforderlich ist, um einen spezifizierten synergistischen Antiallodyn-Effekt beim 50%-Dosislevel (ED_{50mix}) zu produzieren, und der entsprechenden Gesamtmenge, die unter einfacher Addition erwartet würde (ED_{50add}). Wenn ermittelt wird, dass $ED_{50mix} < ED_{50add}$ für ein spezifisches fixiertes Verhältnis ist, dann hat die Zusammensetzung einen synergistischen Antiallodyn-Effekt. Beide Mengen, ED_{50mix} und ED_{50add} , sind statistische Variable. ED_{50mix} wurde aus der Dosis-Antwort-Kurve für ein spezifisches fixiertes Verhältnis der Komponente bestimmt; ED_{50add} wurde aus den ED_{50} -Werten für die einzelnen Arzneimittel errechnet.

[0043] ED_{50mix} wurde dann statistisch mit ED_{50add} verglichen: in der vorliegenden Beschreibung soll "signifikant unter dem theoretischen additiven Wert" für (ED_{50add}) bedeuten, dass der experimentelle ED_{50} -Wert außerhalb der 95 %-Konfidenzintervalle (CI) von ED_{50add} liegt.

[0044] Mit anderen Worten, wenn der tatsächliche ED_{50mix} Wert innerhalb der C.I. des theoretischen additiven ED_{50add} -Wertes liegt, wäre der Effekt der Zusammensetzung additiv; wenn andererseits der Zusammensetzung- ED_{50mix} kleiner als der theoretische additive ED_{50add} -Wert ist (d.h. er fällt nicht in die theoretischen C.I.), tritt eine signifikante synergistische Wechselwirkung zwischen den aktiven Verbindungen auf.

[0045] Daher wurden die ED_{50} -Werte als signifikant ($P < 0,05$) von einander verschieden angesehen, wenn jeder ED_{50} -Wert außerhalb der 95 % C.I. des anderen war.

ALLGEMEINE METHODE A:

Verfahren zum Testen des Antiallodyn-Effekts der Zusammensetzung der Erfindung

[0046] Das Verfahren, das verwendet wurde, um den synergistischen Effekt der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung, für die es eine gute Korrelation mit humaner Wirksamkeit für die Behandlung von Schmerzen gibt, zu detektieren und zu vergleichen, ist das Verfahren für die Messung von Allodynie, die im monoarthritischen Rattenmodell für chronische Schmerzen, induziert durch Freunds komplettes Adjuvans (CFA), gefunden wird (Butler et al., "A limited arthritic model for chronic pain studies in the rat" Pain; 48: 73–81, 1992).

Tiere

[0047] Erwachsene männliche Wistar-Ratten (Körpergewicht 175–200 g, Harlan-Nossan, Italien) wurden in getrennten Käfigen bei freiem Zugang zu Wasser und Standard-Rattenfutter bei konstanter Temperatur (22 ± 0,5°C) und relativer Feuchtigkeit (60–70 %) bei einer Licht-Dunkel-Periode von 6.00 am bis 6.00 pm gehalten.

Monoarthritisches Modell

[0048] Die Entzündung wurde bei Ratten durch intraplantare Injektion von Freunds vollständigem Adjuvans (CFA, Sigma-100 µl), das Hitze-abgetötetes und getrocknetes *Mycobacterium tuberculosis* in einem Gemisch aus Paraffinöl und Mannitmonooleat als Emulgator enthielt, in die linke hintere Pfote induziert. Einer Gruppe von Kontrolltieren wurden 100 µl Mineralöl, Freunds unvollständiges Adjuvans (IFA, Sigma), injiziert. Die CFA-Injektion produzierte einen Bereich von lokalisiertem Ödem und Entzündung, beginnend 48 Stunden nach der Injektion mit fortschreitender Verringerung der mechanischen Zurückziehschwelle.

[0049] Bei jedem Tier wurde sich Arthritis über einen 8–9 Tageszeitraum entwickeln gelassen, bevor ein Test durchgeführt wurde.

Messung der mechanischen Allodynie

[0050] Ratten wurden in einzelnen Kunststoffboxen auf einem Metallgitterboden gehalten und für etwa 30 Minuten akklimatisieren gelassen. Eine Reihe von geeichten von Frey-Haaren mit logarithmisch zunehmender Steilheit (2,83 bis 5,88 × Log₁₀ der Biegekraft, g) wurden nach dem "up-down-Verfahren" an der Pfote angewendet. Jedes Haar wurde senkrecht gegen die Pfote präsentiert, und zwar mit ausreichender Kraft, um eine leichte Biegung zu bewirken und für etwa 2 bis 3 Sekunden gehalten. Es wurde das Filament aufgezeichnet, bei dem eine positive Reaktion bemerkt wurde (Rückziehen der Pfote, Lecken oder Schütteln).

[0051] Der Antiallodyn-Effekt wurde als % MPE (maximal möglicher Effekt) 2 h nach Dosierung ausgedrückt.

Dosierung bei Tieren

[0052] Die Ratten erhielten alle eine orale Dosis mit unterschiedlichen Dosen eines α-Aminoamids allein, GBP allein, kombinierten Dosen eines α-Aminoamids und GBP oder Vehikel. Das Dosierungsvolumen war 2 ml/kg. Die Dosierungsmaterialien wurden alle im Vehikel (destilliertes Wasser) hergestellt; Arzneimittelgewichte wurden als freie Base errechnet. Für die Zusammensetzung der Erfindung wurden das α-Aminoamid und GBP (oder Pregabalin) beide als freie Base im gewählten Verhältnis ihrer jeweiligen ED₅₀-Werte abgewogen und dann in dem geeigneten Volumen unter Erhalt der endgültigen Dosierungssuspension gelöst.

Analyse des Antiallodyn-Effekts

[0053] Die Daten sind als Mittelwert von 4/6 Tieren pro Gruppe/Dosis angegeben. Mehrfachdosen (typischerweise 4) jeder Verbindung allein wurden zur Bestimmung des ED₅₀-Werts untersucht. Der ED₅₀-Wert war als die Dosis definiert, die 50 % Umkehr mechanischer Hyperalgesie zum Zeitpunkt 2 h nach Behandlung produziert. Ein experimenteller ED₅₀-Wert und 95 % Konfidenzintervalle (CI) wurden für jede Verbindung allein aus den linearen Regressionen, die zu den experimentellen Daten nach der Gleichung y = a + bx passen, errechnet.

[0054] Die verschiedenen α-Aminoamide wurden dann mit GBP in verschiedenen Verhältnissen bezüglich ihrer jeweiligen vorher errechneten ED₅₀-Werte kombiniert (Beispiele für die Verhältnisse sind 1:1, 1:3, 1:9 bzw. Verhältnisse von 1:1, 3:1 und 9:1), um die Beurteilung des synergistischen Effekts durchzuführen.

[0055] Mehrere Dosen (typischerweise 4) für jedes ausgewählte Verhältnis wurden dann oral zur Beurteilung des synergistischen Effekts der Kombination untersucht.

[0056] Jede Ratte erhielt nur eine Behandlung.

ALLGEMEINES VERFAHREN B:

Ratten-Rotarod-Test

[0057] Der Rotarod-Test ist ein eingeführtes Verfahren, das als Prädiktor für mit CNS in Verbindung stehenden Nebenwirkungen bei Menschen und insbesondere für eine motorische Beeinträchtigung und Ataxie verwendet wird.

[0058] Ein neurologisches Defizit wurde durch die Unfähigkeit des Tiers, während der gesamten Testzeit auf der Rollvorrichtung zu bleiben, angezeigt (J. Of the American Pharmaceutical Association, 1957, 46(3), 208–209).

[0059] Mehrere (typischerweise 4–5) Dosen jeder Verbindung allein wurden zur Bestimmung des TD_{50} -Werts untersucht, d.h. der Dosis der getesteten Verbindung, die bewirkt, dass 50 % der Tiere von der Rolle fallen, berechnet durch Probit-Analyse). Dann wurden die verschiedenen α -Aminoamide mit GBP in verschiedenen Verhältnissen bezüglich ihres jeweiligen TD_{50} -Werts, der vorher errechnet worden war, kombiniert (ein nicht limitierendes Beispiel für die Verhältnisse ist das 1:1-Verhältnis), um bezüglich des möglichen synergistischen Effekts zu beurteilen. Daten sind als Mittelwert von 8/10 Tieren pro Gruppe/Dosis angegeben.

[0060] Der Test wurde 120 Minuten nach Arzneimittelverabreichung durchgeführt.

RESULTATE

[0061] Im "von Frey"-Test auf die Beurteilung der antialodynischen Aktivität war die mittlere Basislinie für die Pforten-Rückziehschwelle, die für die naiven Kontrolltiere erhalten wurde, $5,04 \pm 0,20 \log[10 \times \text{Kraft (mg)}]$; im Gegensatz dazu war die mittlere Ratten-Rückziehschwelle von CFA-behandelten Ratten deutlich niedriger: $3,11 \pm 0,11 \log[10 \times \text{Kraft (mg)}]$. Eine Vehikel (destilliertes Wasser)-Injektion hatte keine antihyperalgesische Wirkung in den entzündeten Pfoten.

[0062] Die α -Aminoamide, die allein und in Co-Verabreichung mit GBP gegeben wurden, waren NW-1029, NW-1037, NW-1043. Es wurden Gruppen aus 4/6 Tieren gemacht.

[0063] Alle Verbindungen, die allein gegeben wurden, produzierten einen deutlichen Dosis-abhängigen antialodynischen Effekt (Umkehr der mechanischen Hypersensitivität) bei entzündeten Pfoten.

[0064] Der ED_{50} -Wert, der für GBP allein 2 h nach Einzelverabreichung bestimmt wurde, war 12,40 (C.I.: 10,3–14,3) mg/kg (Tabelle 1).

[0065] Der ED_{50} -Wert, der für NW-1029, NW-1037 und NW-1043 allein 2 h nach Einzelverabreichung bestimmt wurde, war 0,82 (C.I.: 0,2–4,1), 3,45 (C.I.: 2,3–4,7) bzw. 7,05 (C.I.: 5,8–7,9) mg/kg (Tabelle 1).

[0066] Die ED_{50} -Werte, die experimentell ($ED_{50\text{mix}}$) aus der Dosis-Antwort-Kurve nach Co-Verabreichung von NW-1029, NW-1037 und NW-1043 mit GBP in festgelegten Verhältnissen erhalten worden waren, sind in Tabelle 1 zusammengefasst und auch mit den additiven $ED_{50\text{add}}$ -Werten verglichen. Die letzte Spalte von Tabelle 1 gibt die errechneten Mengen jedes Ingrediens der Zusammensetzung im experimentellen $ED_{50\text{mix}}$ an.

[0067] Die experimentellen Werte für $ED_{50\text{mix}}$, erhalten für die NW-1029 (GBP-Zusammensetzung der Erfindung), waren niedriger als die errechneten additiven $ED_{50\text{add}}$ -Werte, und zwar für alle festgelegten Dosisverhältnisse der Arzneimittel (siehe Tabelle 1). Ähnliche Daten wurden für die beiden anderen Verbindungen NW-1037 und NW-1043 in Kombination mit GBP bei dem festgelegten Dosisverhältnis von 1:1 erhalten.

[0068] Die gleichzeitige Verabreichung von GBP und den oben definierten aktiven α -Aminoamiden produziert in einem Tiermodell für Hyperalgesie einen antinozizeptiven Effekt, der über einem additiven Effekt ("super-additiv") liegt.

[0069] Dagegen sind die Effekte, die bei den motorischen Funktionen und Ataxie erhalten werden, nicht über dem additiven Effekt (nicht super-additiv), wie es durch die Resultate gezeigt wird, die im Rotarod-Test erhalten wurden (Tabelle 2). In der Tat sind die TD_{50} -Werte, die mit NW-1029 und GBP allein oder in der erfundungsähnlichen Zusammensetzung bei einem Verhältnis von 1:1, bezogen auf ihre eigenen TD_{50} -Werte, erhalten wurden, 470, 430 bzw. 480 mg/kg. Daher bestätigen die oben angegebenen und erläuterten Daten, dass die Zu-

sammensetzung der Erfindung es möglich macht, eine verringerte Dosis an GBP (oder Pregabalin) zu verabreichen, um eine wirksame antinozizeptive Aktivität zu erhalten, und Nebenwirkungen zu verringern.

TABELLE 1

	ED ₅₀ und (CI) p.o. nach 2 Stunden (mg/kg)		Arzneimittelkombination bei ED _{50 mix} (mg/kg)	
	ED _{50 add} (CI)	ED _{50 mix} (CI)	Testarznei- mittel	GBP
NW-1029	0,82 (0,2-4,1)			
NW-1037	3,45 (2,4-4,8)			
NW-1043	7,05 (5,8-7,9)			
GBP	12,40 (10,3-14,5)			
NW-1029:GBP (1:9)	11,24 (9,5-12,8)	5,65 (4,53-6,2)	0,041	5,61
NW-1029:GBP (1:3)	9,51 (9,0-11,2)	4,98 (2,5-6,9)	0,11.	4,87
NW-1029:GBP (1:1)	6,62 (4,7-7,3)	3,12 (1,9-4,2)	0,19	2,92
NW-1029:GBP (3: 1)	3,73 (1,9-4,8)	1,52 (0,8-1,7)	0,25	1,27
NW-1029:GBP (9: 1)	1,98 (1,7-2,4)	1,20 (0,7-1,6)	0,44	0,75
NW-1037:GBP (1:1)	7,92 (6,5-8,7)	4,03 (2,7-5,8)	0,87	3,17
NW-1043:GBP (1: 1)	9,72 (8,7-10,8)	7,76 (4,8-8,1)	2,81	4,95

ED_{50mix} = experimentell bestimmter ED₅₀-Wert; CI = 95 % Konfidenzintervalle; ED_{50add} = theoretisch errechneter ED₅₀-Wert der Additivität.

TABELLE 2

	TD ₅₀ p.o. nach 2 Stunden (mg/kg)		Arzneimittelkombination bei TD _{50 mix} (mg/kg)	
	TD _{50add} (CI)	TD _{50 mix} (CI)	Testarzneimittel	GBP
NW-1029	470			
GBP	430			
NW-1029:GBP (1:1)	450	480	250,6	229,4

TD_{50mix} = experimentell bestimmter TD₅₀-Wert; TD_{50add} = theoretisch berechneter TD₅₀-Wert von Additivität.

[0070] Die oben angegebenen Daten zeigen, dass die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung es ermöglicht, eine verringerte Dosis an GBP zu verabreichen, um eine wirksame antinozizeptive Aktivität zu erhalten, während gleichzeitig die Nebenwirkungen davon gesenkt werden. Die Verabreichung der erfundungsähnlichen Zusammensetzung kann daher als zur Herstellung eines antinozizeptiven Effekts im Tiermodell der Hyperalgesie beschrieben werden, wobei die Wirkung super-additiv ist, da die tatsächlichen ED_{50mix} Werte einer beliebigen der beispielhaft genannten Zusammensetzungen der Erfindung, nicht in die theoretischen C.I.-Be-

reiche fallen.

[0071] Nach dem selben experimentellen Protokoll, das oben erläutert wurde, wurde der ED₅₀-Wert von 4-(4'-Fluorphenoxy)benzaldehydsemicarbazon sowohl allein als auch in Kombination mit Gabapentin in einem 1:1-Verhältnis nach der Offenbarung der WO 00/61188 für eine orale Behandlung beurteilt.

[0072] Die ED₅₀-Werte für das genannte Semicarbazon allein (14,5 mg/kg – C.I.: 11,9–15,8) und in Kombination mit Gabapentin (13,2 mg/kg – C.I.: 12,1–15,3) wurden als nicht-signifikant unterschiedlich beurteilt.

[0073] In Anbetracht des Vorangehenden kann daher festgestellt werden, dass nicht alle Natrium-Kanalblocker, die in einem Modell chronischer Schmerzen aktiv sind, wie es durch die oben erläuterten Vergleichsdaten zu erkennen ist, mit GBP synergistisch sind, was im Gegensatz zu dem steht, was unerwarteter Weise und in signifikanter Weise für die α -Aminoamide NW-1029, NW-1037 und NW-1043, die in der Zusammensetzung der Erfindung enthalten sind, herausgefunden wurde.

[0074] Die folgenden erläuternden Beispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß der Erfindung werden durch Vermischen der unten angegebenen Ingredienzien unter Verwendung von Verfahren, die auf dem pharmazeutischen Gebiet üblich sind, hergestellt.

BEISPIEL 1 (α -Aminoamid:GBP-Verhältnis: 1:1)

Eine Kapsel enthält:

NW-1029	13,3 mg
GBP	204,4 mg
Talk	5,7 mg
Maisstärke	19,6 mg
Mikrokristalline Cellulose	52,0 mg
Magnesiumstearat	5,0 mg

BEISPIEL 2 (α -Aminoamid:GBP-Verhältnis: 1:3)

Eine Kapsel enthält:

NW-1029	7,7 mg
GBP	341,0 mg
Talk	5,3 mg
Maisstärke	20,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	23,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

BEISPIEL 3 (α -Aminoamid:GBP-Verhältnis: 9:1)

Eine Kapsel enthält:

NW-1029	31,0 mg
GBP	52,5 mg
Talk	3,5 mg
Maisstärke	15,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	45,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend Gabapentin oder Pregabalin oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon mit anorganischen oder organischen Säuren und ein α -Aminoamid, das aus der Gruppe bestehend aus (S)-(+)-2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]propanamid, (R)-(–)-2-[4-Benzyloxybenzylamino]-3-phenyl-N-methylpropanamid und (S)-(+)-2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-N-methylpropanamid ausgewählt ist, gegebenenfalls entweder als Einzelisomer oder als Gemisch derselben, oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz derselben mit anorganischen oder or-

ganischen Säuren;

wobei das α -Aminoamid und Gabapentin oder Pregabalin oder das pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalz derselben mit anorganischen oder organischen Säuren in einem Verhältnis, basierend auf der Bruchzahl ihrer jeweiligen ED_{50} -Werte, vorliegen, das im Bereich von 1:1 bis 30:1 bzw. 1:1 bis 1:30 liegt.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das α -Aminoamid und Gabapentin oder Pregabalin in einem Verhältnis, basierend auf der Bruchzahl ihrer jeweiligen ED_{50} -Werte, vorliegen, das im Bereich von 1:1 bis 9:1 bzw. 1:1 bis 1:9 liegt.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das α -Aminoamid und Gabapentin oder Pregabalin in einem Verhältnis, basierend auf der Bruchzahl ihrer jeweiligen ED_{50} -Werte, vorliegen, das im Bereich von 1:1 bis 3:1 bzw. 1:1 bis 1:3 liegt.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, die Gabapentin oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon mit anorganischen oder organischen Säuren und das α -Rminoamid oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon mit anorganischen oder organischen Säuren umfasst.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, die Gabapentin oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon mit anorganischen oder organischen Säuren umfasst und in der das α -Aminoamid (S)-(+)-2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]propanamid oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon mit anorganischen oder organischen Säuren ist.

6. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung eines Schmerzzustandes.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen