

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID  
Abogado  
MARIA ANGELICA RODRIGUEZ R.  
Abogada  
CARLOS ENRIQUE TAMAYO R.  
Ingeniero Industrial  
SANDRA CORDENAS  
Química Farmacéutica



*Rodriguez Madrid & Asociados*  
NIT. 830.038.010-1

107 ~~107~~ ✓  
PATENTES PATENTS  
MARCAS TRADEMARKS  
DERECHOS DE AUTOR COPYRIGHTS  
LICENCIAS DE USO LICENSING  
SOFTWARE SOFTWARE PROTECTION  
REGISTROS SANITARIOS SANITARY PERMITS  
NOMBRES DE DOMINIO DOMAIN NAME

Señores  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO  
Radicación : 200076105 00000002  
Fecha (R.D.): 2000-12-04 16:48:06  
Trámite : 002 PATENTES D : 00000001 200 OCT-1999  
Paseaduría: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF : EXPEDIENTE No.000-76105 de Octubre 6 de 2000  
PATENTE : "COMBINACIONES SINTETICAS DE UN ANTAGONISTA DE  
RECEPTOR DE NK1 Y UN ANALOGO ESTRUCTURAL DE GABA

Estimados señores :

Damos alcance al expediente citado en la referencia, para reivindicar Prioridad de la Patente solicitada, con fundamento jurídico en lo establecido en el Artículo 12 de la Decisión 344 de la comisión del Acuerdo de Cartagena y el Artículo 4 Lit. F del Decreto 117/94 referente a la fuente normativa de reciprocidad, esta se basa en :

- a.- El artículo 4 del Convenio de París, aprobado mediante Ley 178/94, declarado exequible por la Corte Constitucional en Sentencia del 18 de Enero/96.
- b.- Ley 170/94 en la cual Colombia aprobó el Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC) suscrito en Marrakech (Marruecos) el 15 de Abril de 1994, y sus Acuerdos multilaterales, los cuales incluyen los aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio; mejor conocido como el Trip'. Dicha Ley 170 de 1997 fue declarada exequible por la Corte Constitucional el 28 de Marzo de 1995.

El Artículo 2, Ord.1, del Trip's establece que la propiedad en el Mundo será reconocida, que los países miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París. A su vez, el artículo 4 del Convenio de París (es decir, uno de los artículos de cumplimiento obligatorio bajo Trip's) establece que la prioridad sobre la primera solicitud en el mundo será reconocida.

Por lo tanto anexamos:

- 1.- Copia de la Prioridad No.60/158,271 de Octubre 7 de 1999 Debidamente Legalizada por el Ministerio de Relaciones Exteriores

*Transversal 6a. No. 27-10 "Edificio Antares - Port House" \*Teléfono: 283 09 42 \*Tel. 334 72 84 - 341 7003  
e-mail: rodriguez@andinet.com \*Santafé de Bogotá, D.C.*

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID  
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.  
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.  
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS  
Química Farmacéutica



*Rodríguez Madrid & Asociados*

NIT. 830.038.010-1

PATENTES

MARKAS

DERECHOS DE AUTOR

LICENCIAS DE USO

SOFTWARE

REGISTROS SANITARIOS

NOMBRES DE DOMINIO

PATENTS

TRADEMARKS

COPYRIGHTS

LICENSING

SOFTWARE PROTECTION

SANITARY PERMITS

DOMAIN NAME

2.- Traducción de las reivindicaciones de la primera solicitud de Patente efectuadas por Traductor Oficial avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores

En consecuencia, ruego a ustedes una vez finalizada esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

Atentamente,

  
RODOLFO RODRIGUEZ MADRID  
C.C. No. 3'792.584-Cartagena  
T.P. No. 59.363 del C.S.J

Anexo.- Lo anunciado.

Transversal 6a. No. 27-10 \*Edificio Antares - Pent House\* \*Teléfax: 283 09 42\* \*Tel. 334 72 84 - 341 7003\*  
e-mail: rod@rscs@andinet.com \*Santafé de Bogotá, D. C.



# CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA



109

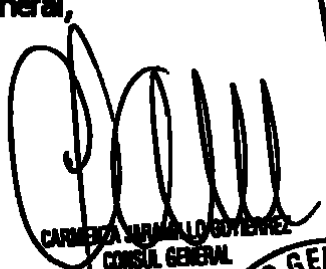
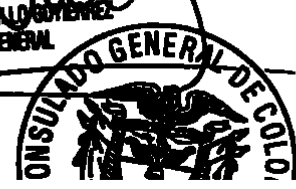
Miami, 24 Octubre 2000

AUTENTICACION No. 6677

El Cónsul General CERTIFICA que el(la) señor(a) **KATHERINE HARRIS** \*\*\*  
que autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente en la fecha allí expresada  
las funciones de **SECRETARIO ESTADO** y que la firma y sello que aparecen  
en el documento como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.  
**El Consulado no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.**

Por el Cónsul General,

DERECHOS: Timbre US\$ 7.00  
Fondo Rot. US\$ 15.00

  
CARMENZA SARMIENTO GAITANERI  
CONSUL GENERAL  


MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

395944

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 NOV 28 A 9:48

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

# STATE OF FLORIDA DEPARTMENT OF STATE

110

## Notary Commissions and Certification Section

I, Katherine Harris, Secretary of State, do hereby certify that:

***Araceli Matus-Silva***

was commissioned as a Notary Public in and for the State of Florida:

Commission number: CC576335

Term beginning: October 27, 1996

Term expiring: October 26, 2000



as shown by the records of this office.

### Legal Qualifications and Authority of a Florida Notary Public

A Florida Notary Public is not licensed to practice law in the State of Florida, and may not give legal advice or accept fees for legal advice.

**Legal Qualifications of a Florida Notary Public:** A Florida Notary Public shall be at least 18 years of age and a legal resident of Florida. A Florida Notary Public must be able to read, write, and understand the English language.

**Legal Authority of a Florida Notary Public:** A Notary Public may administer an oath and make a certificate thereof when it is necessary for the execution of any writing or document to be published under the seal of a Notary Public. A Notary Public is authorized to take the acknowledgments of deeds and other instruments of writing for record. A Notary Public is authorized to solemnize the rites of matrimony. A Notary Public may supervise the making of a photocopy of an original document and attest to the trueness of the copy.

Given under my hand and the Great Seal of the  
State of Florida, at Tallahassee, the Capital, this  
the Sixth day of October, A.D., 2000.



*Katherine Harris*

Secretary of State

DSDE 99 (1-99)

This document contains an artificial watermark on REVERSE. Hold at 45°. DO NOT ACCEPT UNLESS VIEWED.

PA 301705

*Beloukup*  
*#*  
*III*

# THE UNITED STATES OF AMERICA

**TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:**

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE**

**United States Patent and Trademark Office**

**September 21, 2000**

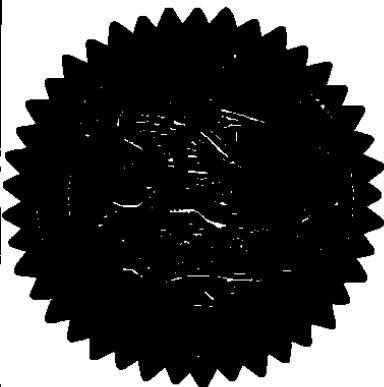
**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

**APPLICATION NUMBER: 60/158,271**

**FILING DATE: October 07, 1999**



*[Signature]*  
**Araceli Matus-Silva**  
**COMMISSION**  
**No. CC576335**  
**Expires October 26, 2000**



**By Authority of the**  
**COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

*[Signature]*

**M. LEE**  
**Certifying Officer**

Please type a plus sign (+) inside this box → ☐

713 U.S. PTO



10/07/99

Doclet Number: A00000001.1-01BD

# PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c).

| INVENTOR(S)/APPLICANT(S)                                                                                                                             |                 |                                            |              |                                                      |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------|------------------------|
| Given Name (first and middle if any)                                                                                                                 |                 | Family Name or Surname                     |              | Residence (City and either State or Foreign Country) |                        |
| John                                                                                                                                                 |                 | Hughes                                     |              | The Mill House, Mill Lane, Swaffham Bulbeck,         |                        |
| Ladbroke                                                                                                                                             |                 | Slough                                     |              | Cambridgeshire CB8 9NF, United Kingdom               |                        |
|                                                                                                                                                      |                 |                                            |              | 23 Hinton View, Haddenham, Cambridgeshire CB8 8SP    |                        |
|                                                                                                                                                      |                 |                                            |              | United Kingdom                                       |                        |
| <input type="checkbox"/> Additional inventors are being named on page 2 attached hereto                                                              |                 |                                            |              |                                                      |                        |
| TITLE OF THE INVENTION (250 characters max)                                                                                                          |                 |                                            |              |                                                      |                        |
| SYNERGISTIC COMBINATIONS OF A NK1 RECEPTOR ANTAGONIST AND A GABA ANALOG                                                                              |                 |                                            |              |                                                      |                        |
| CORRESPONDENCE ADDRESS                                                                                                                               |                 |                                            |              |                                                      |                        |
| Direct all correspondence to:                                                                                                                        |                 |                                            |              |                                                      |                        |
| <input type="checkbox"/> Customer Number <input type="text"/> → <div>Place Customer Number Bar Code Label here</div>                                 |                 |                                            |              |                                                      |                        |
| OR                                                                                                                                                   |                 |                                            |              |                                                      |                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> Firm or Individual Name                                                                                          |                 | Elizabeth M. Anderson                      |              |                                                      |                        |
| Address                                                                                                                                              |                 | Warner-Lambert Company                     |              |                                                      |                        |
| Address                                                                                                                                              |                 | 2808 Plymouth Road                         |              |                                                      |                        |
| City                                                                                                                                                 |                 | Ann Arbor                                  |              | State                                                | Michigan               |
| Country                                                                                                                                              |                 | USA                                        |              | ZIP                                                  | 48106                  |
|                                                                                                                                                      |                 | Telephone                                  | 734-622-7304 | Fax                                                  | 734-622-1843           |
| ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)                                                                                                    |                 |                                            |              |                                                      |                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                  | Specification   | Number of Pages                            | 21           |                                                      |                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                  | Drawing(s)      | Number of Sheets                           | 16           |                                                      |                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                  | Other (specify) | 18 claims on 3 pages<br>abstract on 1 page |              |                                                      |                        |
| METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)                                                             |                 |                                            |              |                                                      |                        |
| <input type="checkbox"/> A check or money order is enclosed to cover the filing fees                                                                 |                 |                                            |              |                                                      |                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number: |                 |                                            |              |                                                      |                        |
|                                                                                                                                                      |                 |                                            |              | 23-0455                                              | FILING FEE AMOUNT (\$) |
|                                                                                                                                                      |                 |                                            |              |                                                      | \$150.00               |
| The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.              |                 |                                            |              |                                                      |                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> No.                                                                                                              |                 |                                            |              |                                                      |                        |
| <input type="checkbox"/> Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:                                         |                 |                                            |              |                                                      |                        |

Respectfully submitted,

SIGNATURE Elizabeth M. Anderson

DATE October 7, 1999

TYPED or PRINTED NAME Elizabeth M. Anderson

REGISTRATION NO. 31,585  
(if appropriate)

TELEPHONE 734-622-7304

## USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

A/PROG  
112  
EXPRESS MAIL NO. EJ881686265US  
10/07/99

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

#  
113

| INVENTOR(S)/APPLICANT(S)             |                        |                                                      |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------|
| Given Name (first and middle if any) | Family Name or Surname | Residence (city and either State or Foreign Country) |
|                                      |                        |                                                      |

60158271-100799

Certificate of Mailing by Express Mail

|                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I certify that this application and enclosed fee is being deposited on October 7, 1999 with the U.S. Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231. |
| <i>Cindy Malocha</i>                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Signature of Person Mailing Correspondence                                                                                                                                                                                                                                   |
| Cindy Malocha                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Typed or Printed Name of Person Mailing Correspondence                                                                                                                                                                                                                       |
| EJ881686265US                                                                                                                                                                                                                                                                |
| "Express Mail" Mailing Label Number                                                                                                                                                                                                                                          |

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT  
SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

114

~~120~~  
~~120~~  
~~120~~

EXPRESS MAIL NO. EJ881686265US

A0000005L1-01BD

60158271-100799

SYNERGISTIC COMBINATIONS OF  
A NK<sub>1</sub> RECEPTOR ANTAGONIST AND A GABA ANALOG

127  
127 115

SYNERGISTIC COMBINATIONS OF  
A NK<sub>1</sub> RECEPTOR ANTAGONIST AND A GABA ANALOG

FIELD OF THE INVENTION

5 This invention relates to a method for preventing and for treating chronic pain through the use of effective amounts of synergistic NK<sub>1</sub> receptor antagonist/GABA analog combinations, and to pharmaceutical compositions useful in said treatment.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>) receptor antagonists are being developed for the treatment of a number of physiological disorders associated with an excess or imbalance of tachykinins, and in particular of substance P, an important neurotransmitter in the transmission of pain.

15 A selective NK<sub>1</sub> receptor antagonist, [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenylethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester, has been shown in the rat to block the maintenance of streptozocin-induced static allodynia (Field *et al.*, (1998) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 285: 1226-1232).

20 Gabapentin (1-(aminomethyl)cyclohexane acetic acid) is an antiepileptic drug. This  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) structural analogue has been shown to possess antihyperalgesic actions in animal models of inflammatory and neuropathic pains, and in particular to block the maintenance of streptozocin-induced static allodynia in the rat (Field *et al.*, (1997) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282: 1242-1246).

25 Chronic painful conditions, in various forms, affect a considerable number of people including, according to the World Health Organization, 4 million cancer sufferers who, worldwide, suffer as a result of a lack of suitable care. There are a number of other conditions, such as musculoskeletal or vertebral pain, neurological pain, headaches or vascular pain. Neuropathic pain, a chronic pain condition

50158271-100799

occurring in the setting of nervous system injury or tissue injury, is characterized by unusual sensory experiences (allodynia, hyperalgesia) and abnormal pain processing in the central and peripheral nervous systems; treatment of neuropathic pain is difficult. Painful diabetic neuropathy is one of the most frequent complications of diabetes in humans, post-herpetic neuralgia develops in 10-30 % of patients after herpes zoster, phantom limb and stump pain is a common sequela of amputation. Chronic pain may also be caused by a trauma, an entrapment neuropathy (e.g. carpal tunnel syndrome), multiple sclerosis or a polyneuropathy associated with AIDS, alcohol, hypothyroidism, or anticancer chemotherapy.

Conventional treatments of pain fall into two categories: 1) nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), used to treat mild pain, but whose therapeutic use is limited by GI adverse effects; 2) morphine and related opioids, used to treat moderate to severe pain but whose therapeutic use is limited by undesirable side effects including respiratory depression, tolerance, and abuse potential. However, conventional analgesics, whether opiates or NSAIDs, have limited therapeutic value in the management of chronic pain syndromes. This has led to the use of adjuvant analgesics for the management of these conditions. For example, tricyclic antidepressants are currently the first choice in the treatment of painful diabetic neuropathy (Galer, 1995; James and Page, 1994). However, no agent is fully effective in all patients and undesirable side effects are common (Galer, 1995; James and Page, 1994).

In view of the multiple organs involved in the presentation of cancer, AIDS, multiple sclerosis, or diabetes, requiring multiple drugs, the treatment of the associated chronic pain warrants careful attention to side effects, contraindications and drug interaction.

To this day, a major problem therefore exists, the resolution of which has been unsatisfactory, for the treatment of chronic pain. In particular, there is a need for drugs that can alleviate chronic pain without undesirable side effects, and for combination therapy with analgesic agents having distinct mechanisms of action, acting in a synergistic manner.

117 123  
119

# SUMMARY OF THE INVENTION

It has now been discovered that combination therapy with a NK<sub>1</sub> receptor antagonist and a GABA analog results in dramatic improvement in chronic pain control. When administered together, the NK<sub>1</sub> receptor antagonist and the GABA analog can interact in a synergistic manner to control chronic pain. This unexpected synergy allows a reduction in the dose required of each compound, leading to a reduction in the side effects, and enhancement of the clinical utility of the compounds.

Accordingly, this invention provides a method for preventing or treating chronic pain comprising administering to a subject in need of treatment an effective amount of a synergistic combination of a NK<sub>1</sub> receptor antagonist and a GABA analog.

Preferably, the condition treated is selected from causalgia, neuropathic pain, diabetic neuropathy, post-surgery or traumatic neuropathy, postherpetic neuralgia, peripheral neuropathy, entrapment neuropathy, phantom limb and stump pain, neuropathy caused by alcohol abuse, HIV infection, multiple sclerosis, hypothyroidism or anticancer chemotherapy

The invention also concerns a pharmaceutical composition comprising synergistic effective amounts of a NK<sub>1</sub> receptor antagonist and a GABA analog.

The invention also concerns the use of a composition comprising synergistic effective amounts of a NK<sub>1</sub> receptor antagonist and a GABA analog, or pharmaceutically acceptable salts thereof, for the preparation of a medicament useful for preventing or treating chronic pain.

50158271-100799

118 124 120/2

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIGURE 1a. Effect of [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester (CI-1021) on the maintenance of diabetes-induced static allodynia.

5 FIGURE 1b. Effect of gabapentin on the maintenance of diabetes-induced static allodynia.

Results are shown as median paw withdrawal thresholds (PWT) measured up to 4 h post *p.o.* drug (vertical bars represent 1st and 3rd quartiles) in 8-10 animals per group.

10 \*:  $P < 0.05$  \*\*:  $P < 0.01$  \*\*\*:  $P < 0.001$  significantly different from vehicle treated group at each time point.

FIGURE 2a. Dose response 1 h after drug for gabapentin and [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester (CI-1021) on the maintenance of diabetes-induced static allodynia.

15 FIGURE 2b. Dose response 1 h after drug for gabapentin and CI-1021 combinations at the fixed dose ratio of 1:1 on the maintenance of diabetes-induced static allodynia.

FIGURE 2c. Dose response 1 h after drug for gabapentin and CI-1021 combinations at the fixed dose ratio of 10:1 on the maintenance of diabetes-induced static allodynia.

20 FIGURE 2d. Dose response 1 h after drug for gabapentin and CI-1021 combinations at the fixed dose ratio of 20:1 on the maintenance of diabetes-induced static allodynia.

25 FIGURE 2e. Dose response 1 h after drug for gabapentin and CI-1021 combinations at the fixed dose ratio of 40:1 on the maintenance of diabetes-induced static allodynia.

FIGURE 2f. Dose response 1 h after drug for gabapentin and CI-1021 combinations at the fixed dose ratio of 60:1 on the maintenance of diabetes-induced static allodynia.

60158271-100799

119 125 13  
+21

-5-

FIGURE 3a. Dose response 1 h after drug for gabapentin and (2-methoxybenzyl)-((2S,3S)-2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine on the maintenance of diabetes-induced static allodynia.

5  
FIGURE 3b. Dose response 1 h after drug for gabapentin and (2-methoxybenzyl)-((2S,3S)-2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine (CP-99994) combinations at the fixed dose ratio of 20:1 on the maintenance of diabetes-induced static allodynia.

FIGURE 4a. Effect of gabapentin on the maintenance of CCI-induced static allodynia.

10  
FIGURE 4b. Effect of [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethyl carbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester (CI-1021) on the maintenance of CCI-induced static allodynia.

15  
FIGURE 5a. Dose response 2 h after drug for gabapentin and for [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester (CI-1021) on the maintenance of CCI-induced static allodynia.

FIGURE 5b. Dose response 2 h after drug for gabapentin and CI-1021 combinations at the fixed dose ratio of 5:1.

20  
FIGURE 5c. Dose response 2 h after drug for gabapentin and CI-1021 combinations at the fixed dose ratio of 10:1.

25  
FIGURE 6. Dose response 30 min post drug for [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester (CI-1021) in the isolation-induced vocalization model of anxiety in the guinea pig pup. Results are shown as mean % reduction  $\pm$  SEM in the number of calls vs. baseline measurements taken before the treatment.

\*:  $P < 0.05$  vs vehicle group; #:  $P < 0.05$  vs their own vehicles (not included in the graph for clarity); Kruskal-Wallis test followed by Mann-Whitney test.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

30

50158271-100799

120 120 122

According to this invention, a NK<sub>1</sub> receptor antagonist is used in combination with a GABA analog to treat chronic pain in patients in need of such treatment. The compounds can be employed individually or can be combined in a single formulation, for example as a tablet, capsule, syrup, solution, as well as controlled release formulations. In a preferred embodiment, the NK<sub>1</sub> receptor antagonist and GABA analog are formulated individually and administered in the same manner that each is normally used clinically, but with reduced amounts of each.

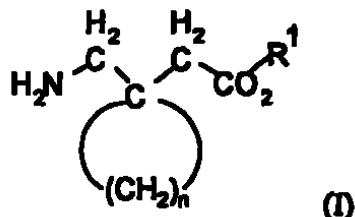
The NK<sub>1</sub> receptor antagonists, such as capsaicin, heretofore used to treat pain or a disorder exhibiting a pain component can be used herein. Specific NK<sub>1</sub> receptor antagonists that can be used herein are disclosed in U.S. Patent Nos. 3,862,114, 3,912,711, 4,472,305, 4,481,139, 4,680,283, 4,839,465, 5,102,667, 5,162,339, 5,164,372, 5,166,136, 5,232,929, 5,242,944, 5,300,648, 5,310,743, 5,338,845, 5,340,822, 5,378,803, 5,410,019, 5,411,971, 5,420,297, 5,422,354, 5,446,052, 5,451,586, 5,525,712, 5,527,811, 5,536,737, 5,541,195, 5,594,022, 5,561,113, 5,576,317, 5,604,247, 5,624,950, and 5,635,510; World Patent Application Nos. WO 90/05525, WO 91/09844, WO 91/12266, WO 92/06079, WO 92/12151, WO 92/15585, WO 92/20661, WO 92/20676, WO 92/21677, WO 92/22569, WO 93/00330, WO 93/00331, WO 93/01159, WO 93/01160, WO 93/01165, WO 93/01169, WO 93/01170, WO 93/06099, WO 93/10073, WO 93/14084, WO 93/19064, WO 93/21155, WO 94/04496, WO 94/08997, WO 94/29309, WO 95/11895, WO 95/14017, WO 97/19942, WO 97/24356, WO 97/38692, WO 98/02158, and WO 98/07694; European Patent Application Nos. 284942, 327009, 333174, 336230, 360390, 394989, 428434, 429366, 443132, 446706, 484719, 499313, 512901, 512902, 514273, 514275, 515240, 520555, 522808, 528495, 532456, and 591040. Preferred NK<sub>1</sub> receptor antagonists that can be used herein are disclosed in U.S. Patent No. 5,594,022; among these, a more preferred NK<sub>1</sub> receptor antagonist is [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester.

The GABA analogs heretofore used to treat pain or a disorder exhibiting a pain component can be used herein. Specific GABA analogs that can be used herein are disclosed in U.S. Patent Nos. 4,024,175 and 5,563,175, which are

60158271-100799

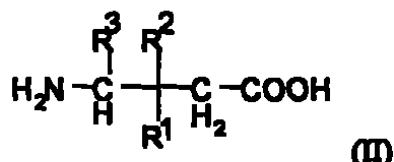
121 ~~127~~  
~~123~~

incorporated herein by reference. Preferred GABA analogs include a cyclic amino acid compound of Formula I:



wherein  $\text{R}^1$  is hydrogen or lower alkyl and  $n$  is an integer of from 4 to 6, and the  
5 pharmaceutically acceptable salts thereof. An especially preferred embodiment  
utilizes a GABA analog of Formula I where  $\text{R}^1$  is hydrogen and  $n$  is 5, which  
compound is generically known as gabapentin. Other preferred GABA analogs  
have Formula I wherein the cyclic ring is substituted, for example with alkyl such  
as methyl or ethyl. Typical of such compounds include (1-aminomethyl-3-  
10 methylcyclohexyl) acetic acid, (1-aminomethyl-3-methylcyclopentyl) acetic acid  
and (1-aminomethyl-3-4-dimethylcyclopentyl) acetic acid.

In another embodiment, the method for preventing and treating chronic pain  
of the invention utilizes as a GABA analog a compound of Formula II:



15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein  
 $\text{R}^1$  is straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms, phenyl, or cycloalkyl  
of from 3 to 6 carbon atoms;  
 $\text{R}^2$  is hydrogen or methyl; and  
 $\text{R}^3$  is hydrogen, methyl, or carboxyl. Diastereoisomers and enantiomers of  
20 compounds of Formula II can be utilized in the invention. An especially preferred  
method of the invention employs as GABA analog a compound of Formula II  
where  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  are both hydrogen, and  $\text{R}^1$  is  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-i\text{C}_4\text{H}_9$  as an (R), (S), or  
(R,S) isomer. A more preferred embodiment of the invention employs, as GABA  
analog, 3-aminomethyl-5-methyl-hexanoic acid, and especially (S)-3-aminomethyl-

EO158271-100799

5-methyl-hexanoic acid, known generically as pregabalin. Another preferred compound of Formula II is 3-(1-aminoethyl)-5-methyl-heptanoic acid.

The dosage of each agent will vary depending upon the severity of the disease, the frequency of administration, the particular agents, and combinations utilized, and other factors routinely considered by an attending medical practitioner. The NK<sub>1</sub> receptor antagonist is normally administered at a daily dose of from about 0.25 mg to about 500 mg, typically about 3 mg to about 250 mg. The GABA analog is normally administered at doses from about 5 mg to about 2500 mg per day, and more typically from about 50 mg to about 1500 mg per day. A preferred GABA analog is gabapentin, and it is employed at doses from about 100 mg to about 1000 mg per day.

A NK<sub>1</sub> receptor antagonist utilized in the present invention includes solvates, hydrates, pharmaceutically acceptable salts, and polymorphs (different crystalline lattice descriptors) of the NK<sub>1</sub> receptor antagonist.

A GABA analog utilized in the present invention includes solvates, hydrates, pharmaceutically acceptable salts, and polymorphs (different crystalline lattice descriptors) of the GABA analog.

Where it is appropriate to form a salt of the NK<sub>1</sub> receptor antagonist or of the GABA analog, the pharmaceutically acceptable salts include acetate, benzene-sulfonate, benzoate, bitartrate, calcium acetate, camsylate, carbonate, citrate, edetate, edisylate, estolate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycolylarsanilate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromide, hydrochloride, hydrogencarbonate, hydroxynaphthoate, iodide, isethionate, lactate, lactobionate, malate, maleate, mandelate, mesylate, methylnitrate, methylsulfate, mucate, napsylate, nitrate, pamoate (embonate), pantothenate, phosphate/diphosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, subacetate, succinate or hemi-succinate, sulfate or hemi-sulfate, tannate, tartrate or hemi-tartrate, theoclate, triethiodide, benzathine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine, procaine, aluminum, ammonium, tetramethyl ammonium, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium, and zinc. (See also "Pharmaceutical salts" by

60158271-100799

128  
122 129

Berge S.M. *et al.* (1997) J. Pharm. Sci. 66: 1-19, which is incorporated herein by reference.)

The terms "patient" and "subject" are intended to include a mammal, especially a human.

5 All that is required to practice the method of preventing and treating chronic pain according to the present invention is to administer a synergistic NK<sub>1</sub>-GABA analog combination in an amount that is effective to prevent or treat the damaged condition, i.e. to control chronic pain.

10 In a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of chronic pain comprising the synergistic NK<sub>1</sub> antagonist - GABA analog combination. Formulating the active components of the combination in dosage unit form with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient produces pharmaceutical formulations of the composition according to the present invention. For preparing  
15 pharmaceutical formulations from the compounds used in this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid.

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders, and granules. They preferably contain 5% to about 70% of the active components of the combination. In such solid dosage forms, the active components  
20 are admixed with at least one inert customary excipient (or carrier) such as sodium citrate or dicalcium phosphate or (a) fillers or extenders, as for example, starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and silicic acid, (b) binders, as for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, and acacia, (c) humectants, as for example, glycerol, (d) disintegrating agents, as for  
25 example, agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates, and sodium carbonate, (e) solution retarders, as for example paraffin, (f) absorption accelerators, as for example, quaternary ammonium compounds, (g) wetting agents, as for example, cetyl alcohol, and glycerol monostearate, (h) adsorbents, as for example, kaolin and bentonite, and (i)  
30 lubricants, as for example, talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid

50158271-100799

129  
128  
123

130/18  
124 126

polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, or mixtures thereof. In the case of capsules, tablets, and pills, the dosage forms may also comprise buffering agents.

5 Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose as well as high molecular weight polyethyleneglycols, and the like.

10 Solid dosage forms such as tablets, dragées, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and others well known in the art. They can also be of such composition that they release the active components in a certain part of the intestinal tract in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used are polymeric substances and waxes. The active components of the combination can also be in microencapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned excipients.

15 Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs. In addition to the active components of the combination, the liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art, such as water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, as for example, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, and the like.

20 Suspensions, in addition to the active components, may contain suspending agents, as for example, ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar and tragacanth, or mixtures of these substances, and the like.

25 Compositions for rectal administrations are preferably suppositories which can be prepared by mixing the active components of the combination of the present invention with suitable non-irritating excipients or carriers such as cocoa butter, polyethyleneglycol or a suppository wax, which are solid at ordinary temperatures but liquid at body temperature, and therefore melt in the rectum and release the active components of the combination.

30 Compositions suitable for parenteral injection may comprise physiologically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions of the active components of the combination, and also sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions. Examples of

50158271-100799

suitable liquid carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols (propyleneglycol, polyethyleneglycol, glycerol, and the like), and suitable mixtures thereof.

These compositions may also contain adjuvants such as preserving, wetting, emulsifying, and dispersing agents. Various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like can ensure prevention of the action of microorganisms. It may also be desirable to include isotonic agents, for example sugars, sodium chloride, and the like.

Preferably the pharmaceutical preparation is in unit dosage form. In such form, the preparation is divided into unit doses containing appropriate quantities of the active components of the combination. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of the preparation, for example, packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. The unit dosage form can also be a capsule, cachet, or tablet itself, or it can be the appropriate number of any of these packaged forms. Some examples of dosage unit forms are tablets, capsules, pills, powders, suppositories, aqueous and nonaqueous oral solutions and suspensions, and parenteral solutions packaged in containers containing either one or some larger number of dosage units and capable of being subdivided into individual doses.

The percentage of the active components in the foregoing compositions can be varied within wide limits, but for practical purposes it is preferably present in a concentration of at least 10 % in a solid composition and at least 2 % in a primary liquid composition. The most satisfactory compositions are those in which a much higher proportion of the active components is present, for example, from 10 % to 90 % by weight.

Routes of administration of the active components of the combination or their respective salts are parenteral or, preferably, oral. For example, a useful oral dosage is between 20 and 800 mg, expressed as the mass of the GABA analog, and a useful intravenous dose is between 5 and 50 mg. The dosage is within the dosing range used in treatment of pain, or as would be dictated by the needs of the patient as described by the physician.

131 78  
125  
127

60158271-100799

13720  
128  
126

The invention provides compositions of a NK<sub>1</sub> receptor antagonist and a GABA analog, and a method of treating chronic pain comprising administering to a patient in need of treatment an effective amount of a NK<sub>1</sub> receptor antagonist and an effective amount of a GABA analog. Any NK<sub>1</sub> receptor antagonist can be combined with any GABA analog according to this invention. Preferred GABA analogs to be employed are the compounds of Formula I and II, especially gabapentin and pregabalin. Preferred NK<sub>1</sub> receptor antagonists to be employed in the compositions include (2-methoxy-benzyl)-((2S,3S)-2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine, and [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester.

When the GABA analog and the NK<sub>1</sub> receptor antagonist are formulated together, the composition contains about 1 to about 1000 parts by weight of GABA analog, and about 1000 to about 1 part by weight NK<sub>1</sub> receptor antagonist. Preferred ranges for the ratio of the two active principles, expressed as parts by weight of the GABA analog relative to parts of the NK<sub>1</sub> receptor antagonist, are 50:1 to 1:1. A most preferred range for the ratio of the two active principles is 20:1. For example a typical composition of gabapentin and [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester contains about 400 mg of gabapentin and about 20 mg of the NK<sub>1</sub> receptor antagonist. Such combination is administered to an adult patient about twice a day to achieve a synergistic control of chronic pain. The compositions may contain common pharmaceutical excipients such as those described above.

The advantages of using the combination of a NK<sub>1</sub> receptor antagonist and a GABA analog of the instant invention include the selective activity of the combination on chronic pain, the relatively nontoxic nature of the combination, the ease of preparation, the fact that the combination is well tolerated, and the ease of *i.v.* and, in particular, oral administration of the combination.

The ability of synergistic NK<sub>1</sub>-receptor antagonist-GABA analog combinations to prevent or treat chronic pain has been established in several animal models.

EXAMPLE 1

Synergistic interaction between a NK<sub>1</sub>-receptor antagonist and a GABA analog in animal models of chronic pain

Streptozocin is a selective pancreatic  $\beta$ -cell toxin, which has been used to induce experimental diabetes in laboratory animals (Tomlinson K.C. *et al.*, 1992, Pharmacol Rev 44: 103-150). The resultant loss of endogenous insulin induced by streptozocin mimics the characteristics of type I, or insulin-dependent, diabetes. Streptozocin-induced diabetes has recently been described as a model of chronic pain in rats. It has been reported that streptozocin administration leads to mechanical, thermal, and chemical hyperalgesia as well as mechanical hypersensitivity (Courteix C. *et al.*, 1993, Pain 53: 81-88; Calcutt N.A. *et al.*, 1996, Pain 68: 293-299). The most common symptoms of diabetic neuropathy appear to be spontaneous burning pain and mechanical hypersensitivity in the feet or lower limbs.

The nerve damage induced by chronic constriction injury (CCI) of the sciatic nerve in the rat produces symptoms similar to those displayed in the clinic, mimicking an entrapment neuropathy, such as the carpal tunnel syndrome, with symptoms also evocative of spontaneous pain, like causalgia. An increased sensitivity to a noxious stimulus (hyperalgesia) develops, together with abnormal pain sensations from previously innocuous stimuli (allodynia) (Bennett G.J. and Xie Y.-K., 1988, Pain 33: 87-107; Kim S.H. and Chung J.M., 1992, Pain 50: 355-363).

Methods:

Male Sprague Dawley rats were housed in groups of 6. All animals were kept under a 12-h light/dark cycle (lights on at 07:00 AM) with food and water *ad libitum*. All experiments were carried out by an observer blind to drug treatments.

132/25  
130  
128

#### Development of diabetes in the rat

Diabetes was induced in rats (250–300 g) by a single *i.p.* injection of streptozocin (50 mg/kg) as described previously (Courteix *et al.*, 1993). Control animals received a similar administration of isotonic saline.

#### Induction of chronic constriction injury in the rat

The chronic constriction injury (CCI) was induced as described by Bennett and Xie (1988). Rats were anaesthetized with sodium pentobarbital (60 mg/kg, *i.p.*). The common left sciatic nerve was exposed at the level of the middle of the thigh by blunt dissection through *biceps femoris*, and, proximal to the sciatic's trifurcation, four ligatures (4.0 braided silk) were tied loosely around the nerve with about 1 mm spacing. The muscle was closed in layers, and two wound clips were applied to close the skin incision. The nerve damage due to chronic compression develops within 24 h.

#### Evaluation of static allodynia

Mechanical hypersensitivity was measured using Semmes-Weinstein von Frey hairs. Animals were placed into wire mesh bottom cages allowing access to the underside of their paws. Animals were habituated to this environment prior to the start of the experiment. Mechanical hypersensitivity was tested by touching the plantar surface of the animals right hind paw with von Frey hairs in ascending order of force (0.7, 1.2, 1.5, 2, 3.6, 5.5, 8.5, 11.8, 15.1 and 29 g) for up to 6 s. Once a withdrawal response was established, the paw was re-tested, starting with the next descending von Frey hair until no response occurred. The highest force of 29 g lifted the paw as well as eliciting a response, thus represented the cut off point. The paw withdrawal threshold (PWT) was defined as the lowest force (in grams) required to elicit a response.

#### Drugs used

[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester [R-(R\*,S\*)], was dissolved in saturated polyglycolysed glycerides (Gelucire™) at a temperature of 65 °C and, once dissolved, maintained at 45 °C. Gabapentin, which is 1-(aminomethyl)cyclohexane acetic acid, and (2-methoxybenzyl)-((2*S*,3*S*)-2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine were dissolved in water.

60158271-100789

135 25  
129 101

Streptozocin was dissolved in 0.9% w/v NaCl aqueous solution. Drugs were administered under a volume of 1 ml/kg.

**Results:**

**Synergistic interaction of gabapentin and [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester on streptozocin-induced static allodynia**

Oral administration 1 h before test of either [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester (1 - 30 mg/kg) (Figure 1a) or gabapentin (10 - 100 mg/kg) (Figure 1b) dose-dependently blocked the maintenance of static allodynia, with respective minimum effective doses (MED) of 3 and 10 mg/kg.

[2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester and gabapentin were administered at fixed dose ratios of 1:1, 10:1, 20:1, 40:1, and 60:1. The dose response data for both compounds were used to determine theoretical additive lines (Figures 2b to 2f), as described by Berenbaum M.C., 1989, *Pharmacol Rev* 41: 93-141. Due to the different vehicle used, [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester was administered directly after gabapentin. At a fixed dose ratio of 1:1, combinations of [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester and gabapentin blocked the development of static allodynia, with a complete blockade at the dose of 10:10 mg/kg (Figure 2b). The data was very close to the theoretical additive line indicating an additive interaction (Figure 2b). However, following a fixed dose ratio of 10:1, 20:1 and 40:1, static allodynia was completely blocked by the 10 mg/kg doses. It should be noted that at this dose, neither of the compounds alone showed activity in this model (Figure 2a). The 20:1 ratio was approximately 10 fold more potent than the theoretical additive line (Figure 2d) indicating synergy at this dose ratio.

**Synergistic interaction of gabapentin and (2-methoxy-benzyl)-((2*S*,3*S*)-2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine on streptozocin-induced static allodynia**

50158271-100799

136 24  
130 132

Oral administration 1 h before test of either (2-methoxy-benzyl)-((2S,3S)-2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine (3 - 30 mg/kg) or gabapentin (10 - 100 mg/kg) dose-dependently blocked the maintenance of static allodynia (Figure 3a).

(2-Methoxy-benzyl)-((2S,3S)-2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine and gabapentin were administered at the fixed dose ratio of 20:1. The dose response data for both compounds were used to determine the theoretical additive line (Figure 3b). In rats given the combination at the fixed dose ratio of 20:1, static allodynia was completely blocked by the 10-mg/kg dose. Again at this dose, neither of the compounds alone showed such activity in this model. The 20:1 ratio was approximately 3 fold more potent than the theoretical additive line, indicating synergy at this dose ratio.

Synergistic interaction of [2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester and gabapentin on CCI-induced static allodynia

Oral administration (10-100 mg/kg) of either gabapentin (Figure 4a) or [2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester (Figure 4b) also dose-dependently blocked the maintenance of CCI-induced static allodynia with MEDs of 30 mg/kg. The highest dose (100 mg/kg) of gabapentin, but not of [2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester, completely blocked static allodynia.

[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester and gabapentin were administered at fixed dose ratios of 5:1 and 10:1. The dose response data for both compounds were used to determine theoretical additive lines as described by Berenbaum, *Ibidem* (Figure 5b, 5c). Due to the different vehicle used, [2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester was administered directly after gabapentin. Two hours after administration as a fixed dose ratio of 5:1, combinations of [2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester and gabapentin blocked the development of static allodynia, showing a complete blockade at the

50158271-100799

137 35  
131 132

dose of 30:6 mg/kg (Figure 5b). At this dose level, gabapentin alone shows a significant effect but does not produce total blockade, while [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester has no effect (Figure 5a). The 5:1 ratio was approximately 3 fold more potent than the theoretical additive line (Figure 5b) indicating modest synergy at this dose ratio. However, following a fixed dose ratio of 10:1 static allodynia was completely blocked 2 h after administration at the doses 10:1 mg/kg (Figure 5c). It should be noted that at these doses neither of the compounds alone showed activity in this model (Figure 5a). The 10:1 ratio was approximately 10 fold more potent than the theoretical additive line (Figure 5c) indicating synergy at this dose ratio.

Therefore, gabapentin or [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester can block the maintenance of streptozocin- and CCI-induced static allodynia when administered alone. However, when administered together at a combination ratio of 10:1, 20:1 or 40:1, the two compounds can interact in a synergistic manner to block pain, in both neuropathic pain models. The synergy also exists between gabapentin and others NK<sub>1</sub> receptor antagonists such as (2-methoxy-benzyl)-((2*S*,3*S*)-2-phenylpiperidin-3-yl)-amine. The reduction in dose required of each compound will lead to a reduction in the side effects, and enhance the clinical utility of the compounds.

## EXAMPLE 2

### Synergistic interaction between a NK<sub>1</sub>-receptor antagonist and a GABA analog in isolation-induced vocalizations of guinea-pig pups

#### Methods:

Distress vocalizations of guinea-pig pups (2-14 days old) are quantified in a 5-min isolation period, after which they are reunited with their mothers and littermates. The test cage consists of a sound-attenuating box with a white interior and white illumination. The vocalizations are recorded by means of a microphone and a digital audio tape (DAT) recorder. Pups are first selected using the criterion of emitting a minimum of 500 vocalizations after three pre-tests on three consecutive days. On the day of the test, pups are submitted to a pre-treatment (baseline)

60158271-100799

138 2  
132 134

measurement. Each pup then receives oral administration of test compounds and is returned to the home cage for 30 min before maternal separation.

Different ratios of combinations of doses are administered to groups of animals (n= 9-10 per group). A minimum of 3 total doses for each ratio of combination is examined. The difference in the number of calls emitted before and after treatment is counted using Spike2 software; percentage of reduction in the number of calls is analyzed using a Kruskal-Wallis test followed by Mann-Whitney test between vehicle and different treatments. For example, the oral administration of [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester (0.01-10.0 mg/kg *p.o.*, in Gelucire™ vehicle 30 min before the test) dose-dependently blocked vocalizations with a MED of 1.0 mg/kg (Figure 6). With different ratios of combinations of doses of a NK<sub>1</sub> receptor antagonist and a GABA analog, a synergistic interaction is considered when a significant shift to the left from the additive line is achieved.

The following examples illustrate typical formulations provided by the invention.

EXAMPLE 3

Tablet Formulation

| Ingredient                                                                                                                    | Amount (mg) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| [2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester [R-(R*,S*)] | 5           |
| Gabapentin                                                                                                                    | 100         |
| Lactose                                                                                                                       | 95          |
| Corn starch (for mix)                                                                                                         | 20          |
| Corn starch (paste)                                                                                                           | 20          |
| Magnesium stearate (1%)                                                                                                       | 10          |
| Total                                                                                                                         | 250         |

134  
133 135 137

The benzofuranyl-methyl ester, gabapentin, lactose, and corn starch (for mix) are blended to uniformity. The corn starch (for paste) is suspended in 400 mL of water and heated with stirring to form a paste. The paste is used to granulate the mixed powders. The wet granules are passed through a No. 8 hand screen and dried. The dry granules are lubricated with the 1 % magnesium stearate and pressed into a tablet. Such tablets can be administered to a human from one to four times a day for treatment of chronic pain.

EXAMPLE 4

Preparation for Oral Solution

| Ingredient                                                                                                           | Amount |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| [2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester [R-(R*,S*)] | 20 mg  |
| Pregabalin                                                                                                           | 400 mg |
| Sorbitol solution (70% N.F.)                                                                                         | 40 mL  |
| Sodium benzoate                                                                                                      | 20 mg  |
| Saccharin                                                                                                            | 5 mg   |
| Red dye                                                                                                              | 10 mg  |
| Cherry flavor                                                                                                        | 20 mg  |
| Distilled water q.s.                                                                                                 | 100 mL |

The sorbitol solution is added to 40 mL of distilled water, and pregabalin and the benzofuranylmethyl ester are dissolved therein. The saccharin, sodium benzoate, flavor, and dye are added and dissolved. The volume is adjusted to 100 mL with distilled water.

EXAMPLE 5

Parenteral Solution

140 88  
134 136

In a solution of 700 mL of propylene glycol and 200 mL of water for injection is added 0.5 g of [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester [R-(R\*,S\*)] and 10 g of pregabalin. The pH is adjusted to 6.5, and the volume is made up to 1000 mL with water for injection. The formulation is sterilized, filled into 5.0 mL ampoules each containing 2.0 mL, and sealed under nitrogen.

60158271-100799

141 29  
107  
135

What is claimed is:

1. A method for preventing or for treating chronic pain comprising administering to a patient in need of treatment an effective amount of a synergistic combination of a NK<sub>1</sub> receptor antagonist and a GABA analog.
2. A method of Claim 1 wherein the ratio of the GABA analog relative to the NK<sub>1</sub> receptor antagonist is from 50:1 to 1:1 expressed as parts by weight.
3. A method of Claim 1 wherein the ratio of the GABA analog relative to the NK<sub>1</sub> receptor antagonist is 20:1 expressed as parts by weight.
4. A method according to Claim 1 wherein the NK<sub>1</sub> receptor antagonist is [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester [R-(R\*,S\*)].
5. A method according to Claim 1 wherein the GABA analog is gabapentin.
6. A method according to Claim 1 wherein the GABA analog is pregabalin.
7. A method according to Claim 1 employing [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester [R-(R\*,S\*)] and gabapentin.
8. A method according to Claim 1 employing [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester [R-(R\*,S\*)] and pregabalin.
9. A method according to Claim 1 wherein the condition treated is selected from causalgia, neuropathic pain, diabetic neuropathy, post-surgery or

60158271-100799

147 30  
136 + 38

traumatic neuropathy, postherpetic neuralgia, peripheral neuropathy, entrapment neuropathy, phantom limb and stump pain, neuropathy caused by alcohol abuse, HIV infection, multiple sclerosis, hypothyroidism or anticancer chemotherapy

50158271-100799

- 5      10.    A pharmaceutical composition comprising synergistic effective amounts of a NK<sub>1</sub> receptor antagonist and a GABA analog.
11.    A composition of Claim 10 wherein the ratio of the GABA analog relative to the NK<sub>1</sub> receptor antagonist is from 50:1 to 1:1 expressed as parts by weight.
- 10      12.    A composition of Claim 10 wherein the ratio of the GABA analog relative to the NK<sub>1</sub> receptor antagonist is 20:1 expressed as parts by weight.
13.    A composition of Claim 10 wherein the NK<sub>1</sub> receptor antagonist is [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester [R-(R\*,S\*)].
- 15      14.    A composition of Claim 10 wherein the GABA analog is gabapentin.
15.    A composition of Claim 10 wherein the GABA analog is pregabalin.
16.    A composition of Claim 10 employing [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester [R-(R\*,S\*)] and gabapentin.
- 20      17.    A composition of Claim 1 employing [2-(1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-1-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid benzofuran-2-ylmethyl ester [R-(R\*,S\*)] and pregabalin.

143 37  
137 ~~139~~

18. The use of a composition comprising synergistic effective amounts of a NK<sub>1</sub> receptor antagonist and a GABA analog, or pharmaceutically acceptable salts thereof, for the preparation of a medicament useful for preventing or treating chronic pain.

5

60158271-100789

1127 32  
138 140

**SYNERGISTIC COMBINATIONS OF  
A NK<sub>1</sub> RECEPTOR ANTAGONIST AND A GABA ANALOG**

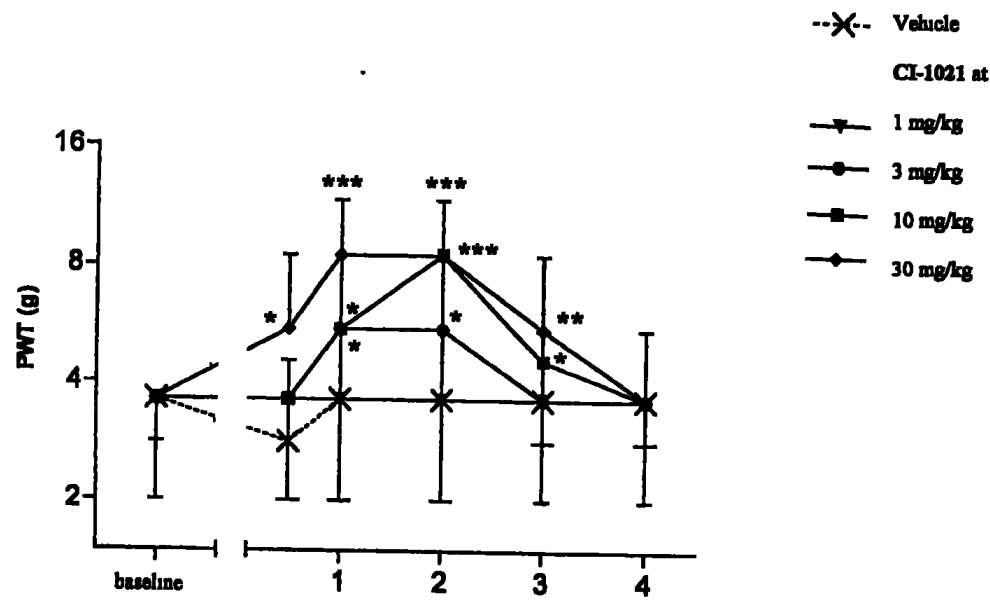
**ABSTRACT**

5 The present invention provides methods of treatment using synergistic combinations of a NK<sub>1</sub> receptor antagonist and a GABA analog, and pharmaceutical compositions and products containing the NK<sub>1</sub> receptor antagonist and GABA analog.

10 The present invention also provides the use of a NK<sub>1</sub> receptor antagonist and a GABA analog for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of chronic pain,

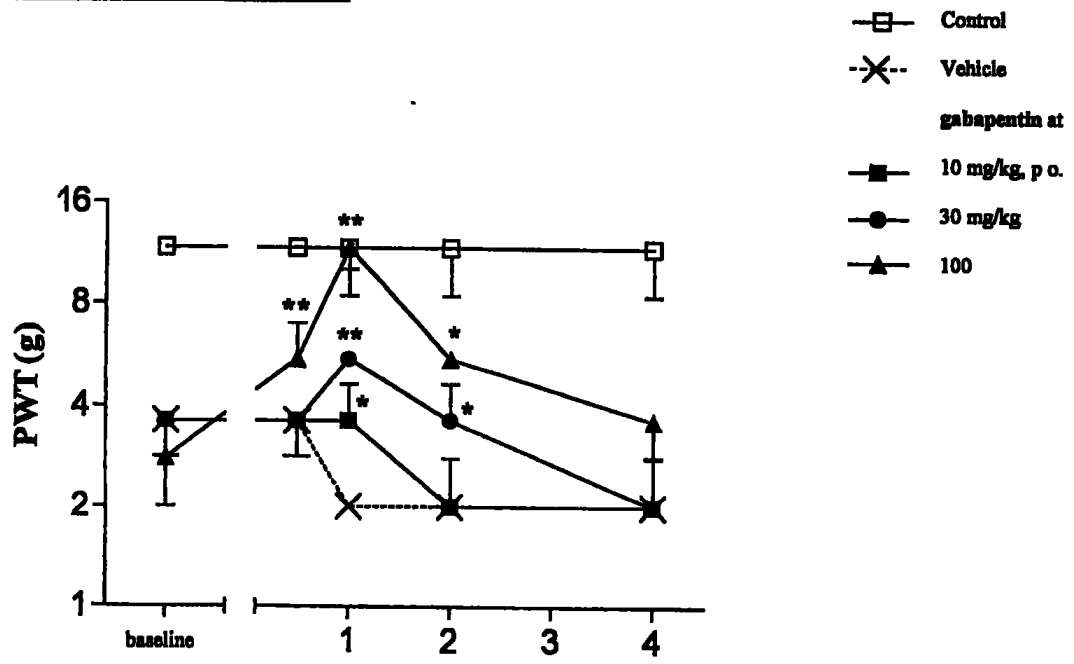
50158271-100799

Fig. 1a : Time after CI-1021 (h)



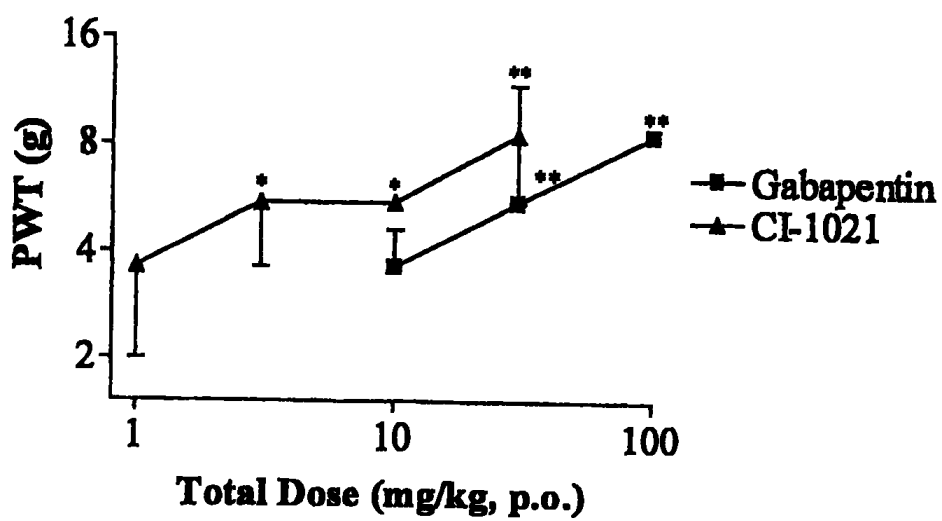
14/11/17  
139

Fig. 1b : Time after gabapentin (h)



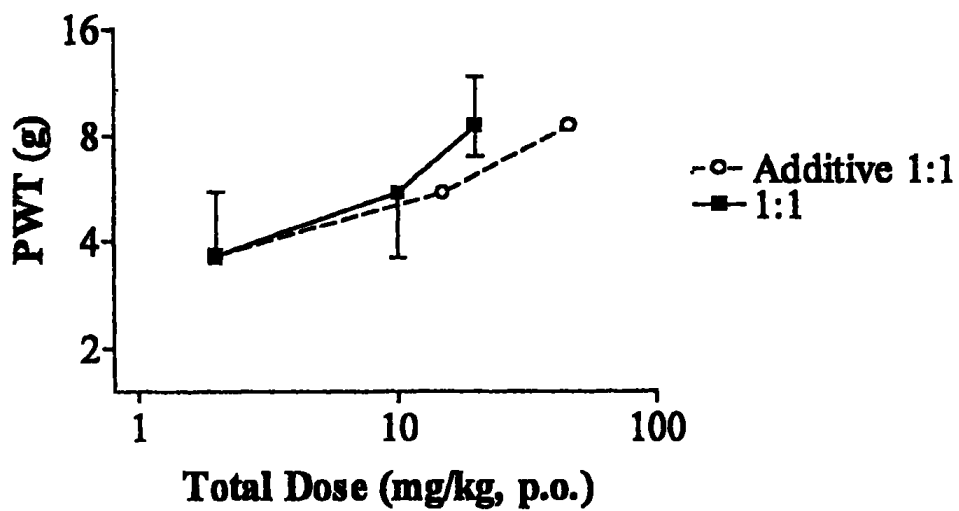
~~14/10/20~~  
~~24/10/20~~

**Fig. 2a :** Dose responses for gabapentin/CI-1021 (1 h)



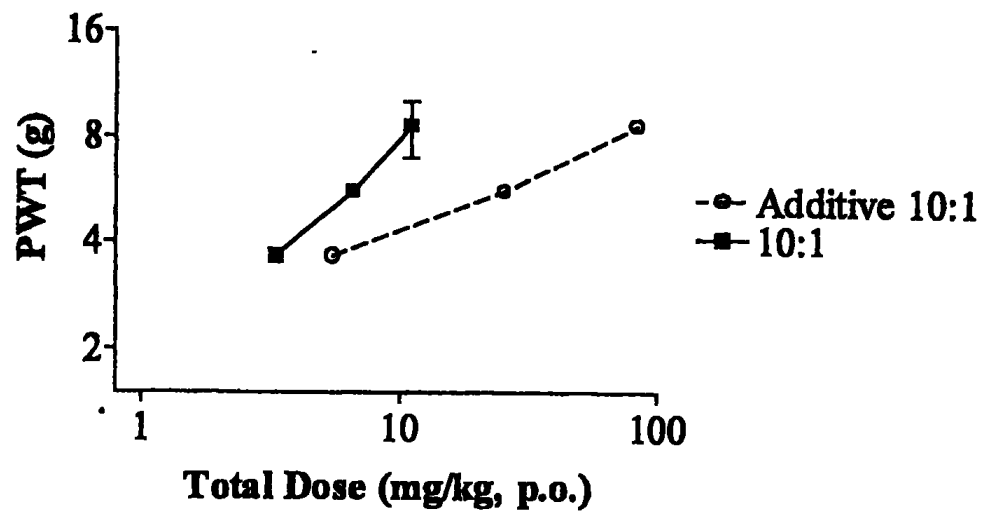
*Handwritten signature/initials*

**Fig. 2b : 1:1 gabapentin/CI-1021 (1 h)**



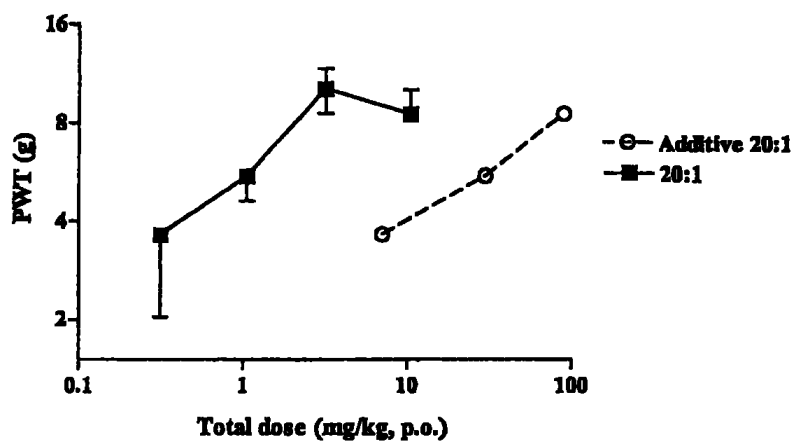
~~11/11~~  
~~2/2~~

Fig. 2c : 10:1 gabapentin/CI-1021 (1 h)



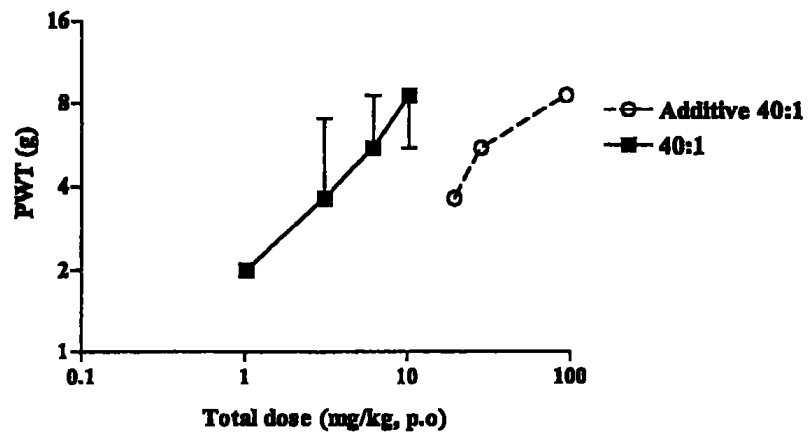
143  
143  
143

Fig. 2d : 20:1 gabapentin/CI-1021 (1 h)



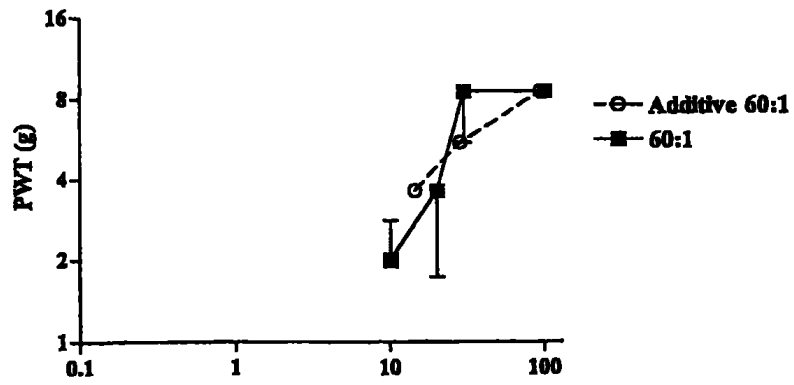
144  
20:1

**Fig. 2e: 40:1 gabapentin/CI-1021 (1 h)**



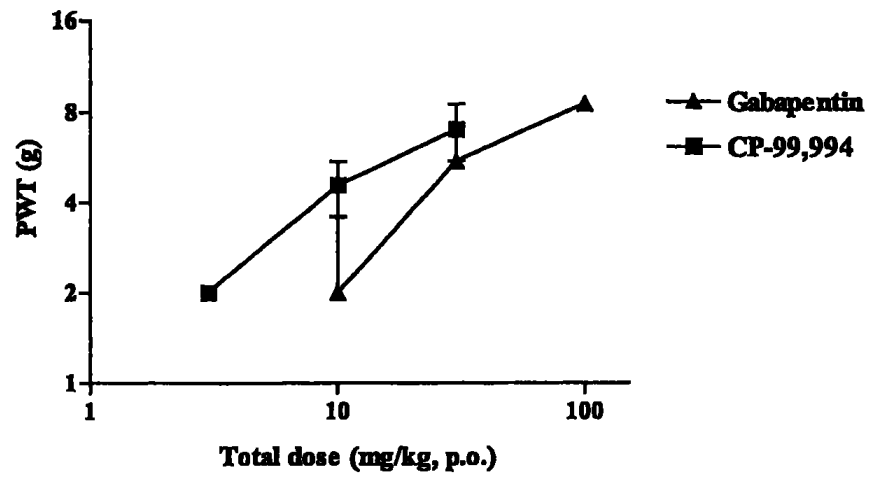
~~145~~  
~~145~~  
~~145~~  
~~145~~

Fig. 2f: 60:1 gabapentin/CI-1021 (1 h)



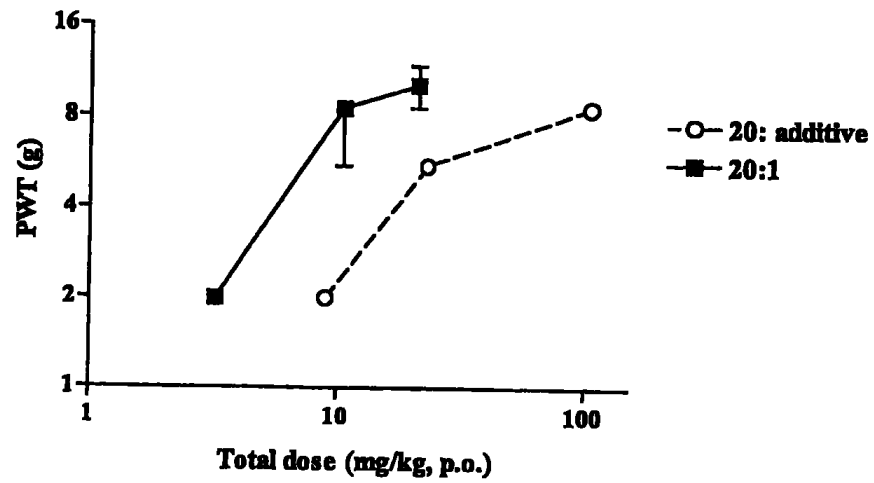
146  
12/28/09  
12/28/09

**Fig. 3a : Dose responses for gabapentin and CP-99,994**

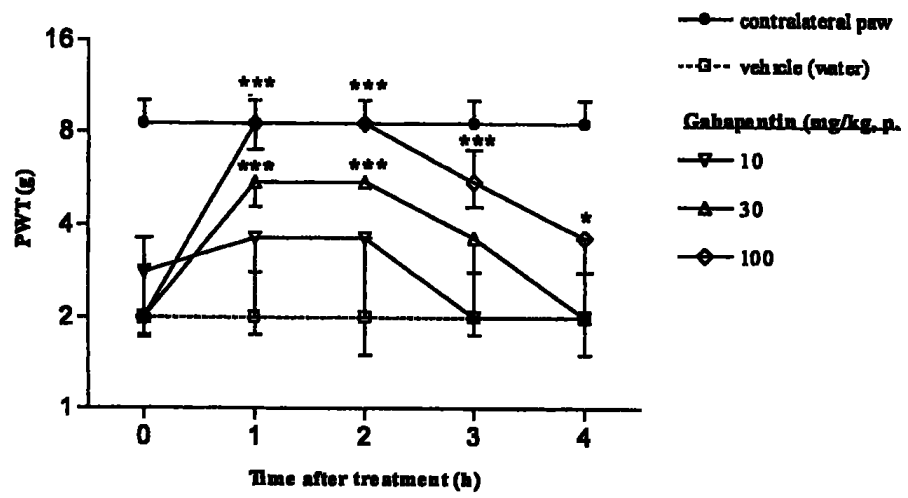


153/10/10

**Fig. 3b : 20:1 gabapentin/CP-99,994 (1 h)**

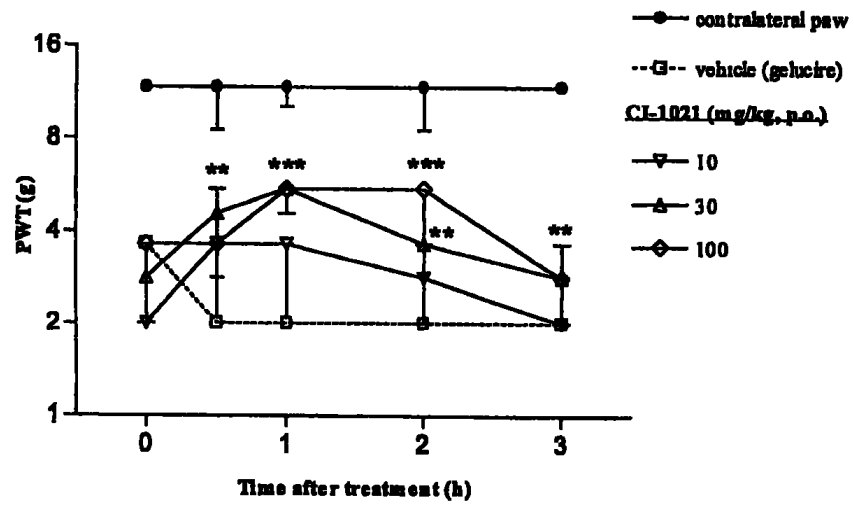


13/11/2019

**Fig. 4a :**

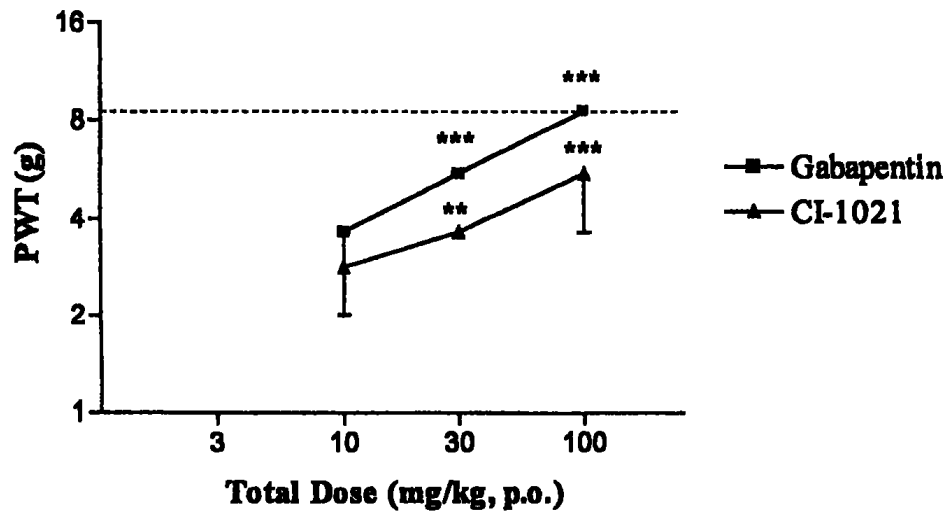
15/11/15

**Fig. 4b :**



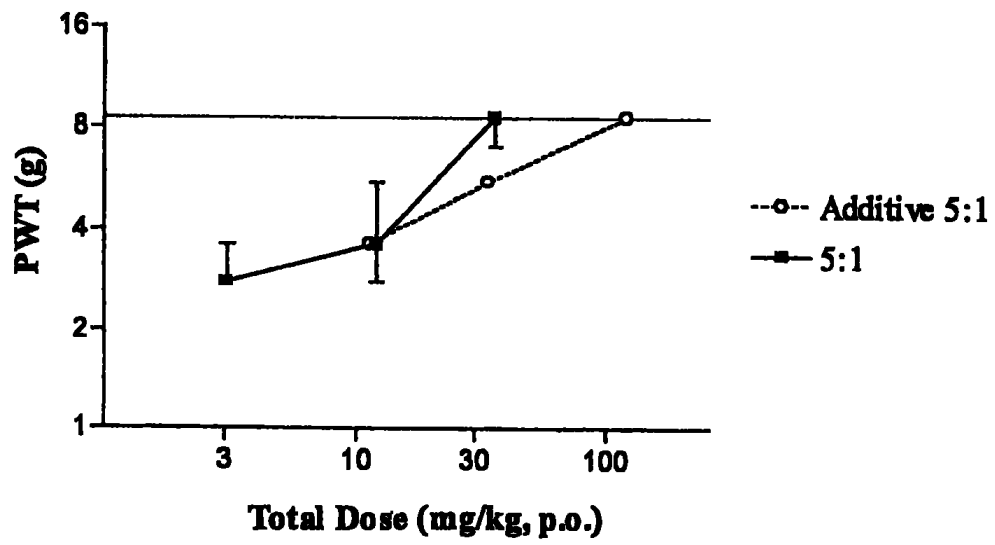
25/10/15

**Fig. 5a :**      **Dose responses for gabapentin and CI-1021 (2 h)**



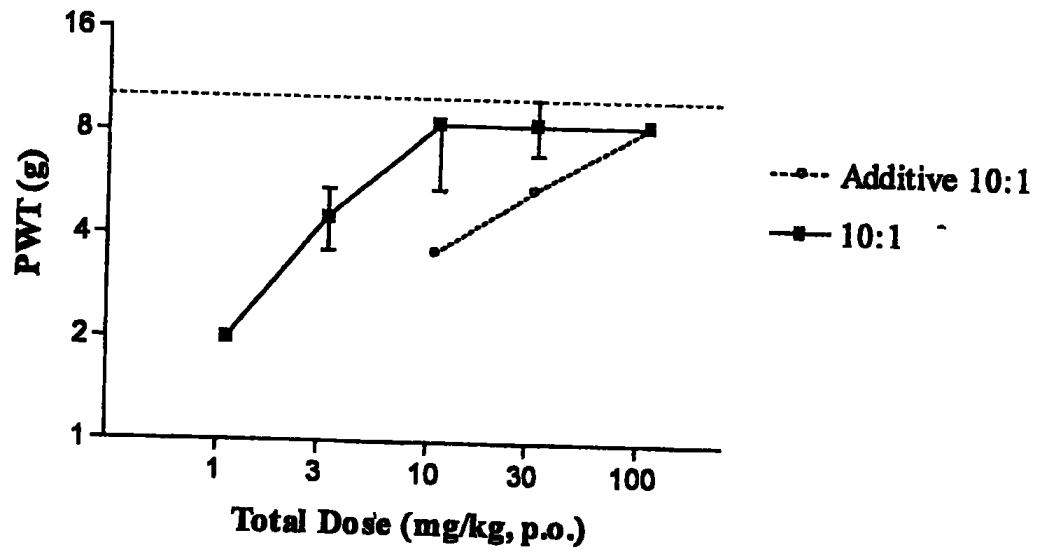
Handwritten signature/initials.

**Fig. 5b : 5:1 gabapentin/CI-1021 (2 h)**

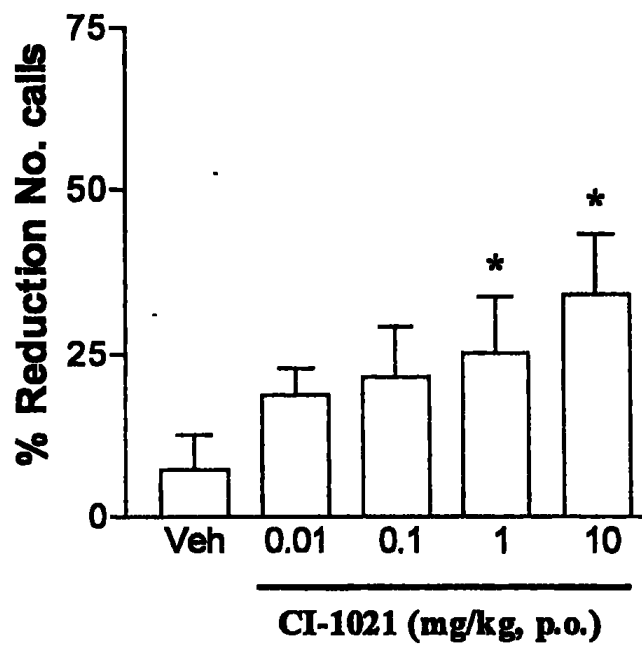


7/5/15  
2/8/15

Fig. 5c: 10:1 gabapentin/CI-1021 (2 h)



15/10/20

**Fig.6:**

154  
2009

16250  
158  
155

TRADUCCION.-----  
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.-----  
A TODOS AQUELLOS A QUIENES CORRESPONDA:-----  
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.-  
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE  
AMERICA -----  
21 de septiembre de 2000.-----  
EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE EL ADJUNTO ES COPIA FIEL  
OBTENIDA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE MARCAS Y  
PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA DE LOS DOCUMENTOS  
DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MÁS ADELANTE QUE  
CUMPLE CON LOS REQUISITOS A FIN DE QUE SE OTORQUE UNA FECHA  
DE PRESENTACIÓN EN VIRTUD DEL TITULO 35 DEL USC 111.-----  
SOLICITUD NÚMERO. 60/158,271.-----  
FECHA DE PRESENTACIÓN 07 de octubre de 1999.-----  
[Sigue una oblea que reza OFICINA DE MARCAS Y PATENTES.  
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA ] Por Autorización del COMISARIO  
DE MARCAS Y PATENTES.-----  
[Sigue firma ilegible y debajo reza.]M. LEE.-----  
Funcionario Certificador.-----  
[En el margen superior izquierdo aparece un código de  
barras y debajo reza: 10/07/99].-----  
Escribir a máquina un signo más (+) dentro del casillero  
[+].Caso Número. A0000005L1-01BD.-----

1635  
159  
156

**CARATULA DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (GRAN EMPRESA).**-----

Este es un requisito para presentar la SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE en virtud del Título 37 del CFR Artículo 1.53(c).-----

**INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s).**-----

[Siguen tres columnas que de izquierda a derecha rezan:]

**NOMBRE** (primero y segundo [si lo hubiera]). **APELLIDO.**

**DOMICILIO (CIUDAD Y ESTADO O PAIS EXTRANJERO).**-----

John. Hughes. The Mill House, Mill Lane, Swaffham Bulbeck, Cambridgeshire CB5 0NF, Reino Unido.-----

Lakhbir. Singh. 23 Hinton View, Haddenham, Cambridgeshire CB6 5SP, Reino Unido.-----

[ ] Los inventores adicionales se nombran en la página 2 adjunta al presente.-----

**TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres).**-----

COMBINACIONES SINTÉTICAS DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE NK1 Y UN ANÁLOGO ESTRUCTURAL DE GABA.-----

**DOMICILIO PARA CORRESPONDENCIA.**-----

*Dirigir toda la correspondencia a:*-----

[ ] Número de Cliente [en blanco] [Sigue un espacio que reza:] Colocar la Etiqueta del Código de Barra del Número de Cliente en este lugar.-----

0-----

16452  
168  
159

[x] Firma del nombre individual: Elizabeth M. Anderson.-----  
Domicilio: Warner-Lambert Company, 2800 Plymouth Road.-----  
Ciudad: Ann Arbor. Estado: Michigan. ZIP: 48105.-----  
País: ESTADOS UNIDOS. Teléfono: 734-622-7304. Fax: 734-622-  
1553.-----

ADJUNTOS DE LA SOLICITUD (marcar todo lo que corresponda).-

[x] Memoria descriptiva: Número de Páginas: 21.-----

[x] Dibujo(s): Número de Páginas: [16].-----

[x] Otro (especificar): 18 Reivindicaciones en 3 páginas.  
Resumen en 1 página.-----

FORMA DE PAGO DE LOS ARANCELES DE PRESENTACIÓN PARA ESTA  
SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (marcar uno).-----

[ ] Se adjunta orden de cheque o dinero para cubrir los  
aranceles de presentación.-----

[x] Por el presente el Comisario está autorizado a cargar  
los aranceles de presentación o acreditar cualquier pago  
excesivo a la Cuenta de Depósito Número: 23-0455. MONTO DE  
LOS ARANCELES DE PRESENTACION : \$ 150,00.-----

La invención fue realizada por una entidad del Gobierno de  
los Estados Unidos o en virtud de un contrato con una  
entidad del Gobierno de los Estados Unidos. [x] No. [ ] Si,  
el nombre de la entidad del Gobierno de los Estados Unidos  
y el número de contrato del Gobierno son: [en blanco].-----

Presentado con todo respeto.-----

165 53  
161  
158

FIRMA [ilegible]. Fecha: 7 de octubre de 1999.-----

NOMBRE IMPRESO O ESCRITO A MAQUINA: Elizabeth M. Anderson.-

REGISTRO N° (si fuera apropiado): 31,585.-----

TELEFONO: 734-622-7304.-----

USAR SOLAMENTE PARA LA PRESENTACION DE LA SOLICITUD  
PROVISIONAL DE PATENTE .-----

ENVIAR A: Casilla de Solicitud Provisional de Patente;  
Subcomisario de Patentes, Washington, D.C. 20231.-----

CARATULA DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (GRAN  
EMPRESA).-----

INVENTOR(ES) / SOLICITANTE(S)-----

[Siguen tres columnas que de izquierda a derecha rezan:]

NOMBRE (primero y segundo [si lo hubiera]). APELLIDO.

DOMICILIO (CIUDAD Y ESTADO O PAIS EXTRANJERO): [en blanco]-

Certificado de envío por correo expreso.-----

Por el presente certifico que esta carátula de solicitud  
provisional de patente, la solicitud provisional de patente  
y el arancel serán depositados el 7 de octubre de 1999 en  
el Servicio Postal de los Estados Unidos como servicio de  
"Correo Expreso al Destinatario" bajo el 37 C.F.R. 1.10 y  
está dirigido al Subcomisario de Patentes, Washington, D.C.  
20231. [Sigue firma ilegible y debajo reza:] Firma de la  
persona que envía la correspondencia].-----

166-54  
162  
159

Nombre impreso de la persona que envía la correspondencia:

Cindy Malocha.-----

C1

Número de Etiqueta de Envío por "Correo Expreso":

3807

EJ88168265US.-----

USAR SOLAMENTE PARA LA PRESENTACION DE LA SOLICITUD

PROVISIONAL DE PATENTE .-----

ENVIAR A: Casilla de Solicitud Provisional de Patente;

Subcomisario de Patentes, Washington, D.C. 20231.-----

[En el margen superior derecho reza:] A0000005L1-01BD.-----

COMBINACIONES SINTÉTICAS DE UN ANTAGONISTA DE RECEPTOR NK1

Y UN ANÁLOGO ESTRUCTURAL DE GABA.-----

16755  
H63  
160

**COMBINACIONES SINTÉTICAS DE UN ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE NK<sub>1</sub> Y  
UN ANÁLOGO ESTRUCTURAL DE GABA**

**CAMPO DE LA INVENCION**

Esta invención se relaciona con un método para prevenir y para tratar el dolor crónico a través del uso de cantidades efectivas de combinaciones de un antagonista de receptor de NK<sub>1</sub>/ un análogo de GABA, y con composiciones farmacéuticas útiles en dicho tratamiento.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los antagonistas de receptor de Neurocina 1 (NK<sub>1</sub>) se están desarrollando para el tratamiento de trastornos físicos asociados con un exceso o desequilibrio de las taquicininas, y en particular de la sustancia P, un importante neurotransmisor en la transmisión del dolor.

Se ha demostrado que un antagonista de receptor de NK<sub>1</sub>, el benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico, en la rata bloquea el mantenimiento de la alodinia estática inducida por la estreptozocina (Field et al, (1998), J.Pharmacol. Exp. Ther., 285: 1226-1232).

16856  
164  
161

La gabapentina (ácido 1-(aminometil)ciclohexano acético) es una droga antiepiléptica. Se ha demostrado que este análogo estructural del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) posee acciones antihiperalgésicas en modelos animales de dolores inflamatorios y neuropáticos, y en particular que bloquea el mantenimiento de la alodinia estática inducida por la estreptozocina en la rata (Field et al, (1997), J.Pharmacol.Exp.Ther., 282:1242-1246).

Las condiciones dolorosas crónicas, en diversas formas, afectan a un considerable número de personas que incluyen, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, 4.000.000 de personas que sufren de cáncer que, en todo el mundo, sufren como resultado de la falta de un cuidado adecuado. Hay otras numerosas condiciones, tales como el dolor musculoesquelético o vertebral, el dolor neurológico, los dolores de cabeza o el dolor vascular. El dolor neuropático, una condición de dolor crónico que ocurre al comienzo de una lesión del sistema nervioso o una lesión de un tejido, se caracteriza por experiencias sensoriales inusuales (alodinia, hiperalgesia) y el proceso de dolor anormal en los sistemas nerviosos central y periférico; el tratamiento del dolor neuropático es difícil. La neuropatía diabética dolorosa es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes en los seres humanos, la neuralgia post-hepática se desarrolla en el 10%-30% de los

169-57  
~~165~~  
162

pacientes después del herpes zoster, el dolor del miembro fantasma y el dolor de muñón es una secuela común de la amputación. El dolor crónico puede también ser causado por un trauma, una neuropatía (síndrome del túnel del carpo), esclerosis múltiple o una polineuropatía asociada con el SIDA, el alcohol, el hipotiroidismo o la quimioterapia contra el cáncer.

Los tratamientos convencionales del dolor fallan en dos categorías: 1) drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAID), usadas para tratar el dolor suave, pero cuyo uso terapéutico está limitado por efectos adversos de GI; 2) morfina y opioides relacionados, usados para tratar el dolor moderado a severo pero cuyo uso terapéutico es limitado por efectos colaterales indeseables que incluyen la depresión respiratoria, la tolerancia y el potencial de abuso. Sin embargo, los analgésicos convencionales, opiáceos o NSAID, tienen valor terapéutico limitado en el manejo de los síndromes de dolor crónico. Esto ha conducido al uso de analgésicos coadyuvantes para el manejo de estas condiciones. Por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos son corrientemente la primera opción en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa (Galer, 1995; James and Page, 1994). Sin embargo, ningún agente es totalmente efectivo en todos los pacientes y

17058  
~~166~~  
163

los efectos colaterales indeseables son comunes (Galer, 1995; James y Page, 1994).

En vista de los múltiples órganos involucrados en la presentación del cáncer, el SIDA, la esclerosis múltiple, o la diabetes, que requieren múltiples drogas, el tratamiento del dolor crónico asociado impide la atención cuidadosa de los efectos colaterales, las contraindicaciones y la interacción de drogas.

Hasta la fecha, existe entonces un problema principal, cuya resolución ha sido insatisfactoria, para el tratamiento del dolor crónico. En particular, existe una necesidad de drogas que puedan aliviar el dolor crónico sin efectos colaterales indeseables y de una terapia de combinación con agentes analgésicos que tienen mecanismos de acción distinguibles, que actúen en una forma sinérgica.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

Se ha descubierto ahora que la terapia de combinación con un antagonista de receptor de  $NK_1$  y un análogo de GABA deriva en un dramático mejoramiento en el control del dolor crónico. Cuando se administran juntos, el antagonista de receptor de  $NK_1$  y el análogo de GABA pueden interactuar en una forma

171-59  
162  
164

sinérgica para controlar el dolor crónico. Esta sinergia inesperada permite una reducción en la dosis requerida de cada compuesto, llevando a una reducción en los efectos colaterales, y a un mejoramiento de la utilidad clínica de los compuestos.

Por consiguiente, la invención proporciona un método para impedir o tratar el dolor crónico administrando a un sujeto que necesita el tratamiento, una cantidad efectiva de una combinación sinérgica de un antagonista de receptor de  $NK_1$  y un análogo de GABA.

Preferentemente, la condición tratada se selecciona del grupo seleccionado de causalgia, dolor neuropático, neuropatía diabética, neuropatía postquirúrgica o traumática, neuropatía periférica, neuropatía, dolor de miembro fantasma o de muñón, neuropatía causada por el abuso de alcohol, la infección con el HIV, la esclerosis múltiple, el hipotiroidismo o la quimioterapia contra el cáncer.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende cantidades efectivas sinérgicas de un antagonista de receptor de  $NK_1$  y un análogo de GABA.

17260  
168  
165

La invención también se relaciona con el uso de una composición que comprende una cantidad efectiva sinérgica de un antagonista de receptor de  $NK_1$  y un análogo de GABA, o sales farmacéuticamente aceptables de ellos, para la preparación de un medicamento útil para impedir o tratar el dolor crónico.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIGURA 1a. Efecto del benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico (CI-1021) sobre el mantenimiento de la alodinia estática inducida por la diabetes.

FIGURA 1b. Efecto de la gabapentina sobre el mantenimiento de la alodinia estática inducida por la diabetes.

Los resultados se muestran como umbrales de retiro de pata mediano (PWT) medido hasta 4 h después de la droga vía oral (las barras verticales representan el 1er y 3er cuartiles) en 8-10 animales por grupo.

\*:  $P < 0,05$  \*\*:  $P < 0,01$  \*\*\*:  $P < 0,001$  significativamente diferente del grupo tratado con el vehículo en cada punto de tiempo.

173  
~~164~~  
166

FIGURA 2a. Respuesta a la dosis 1 h después de la droga para la gabapentina y el benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico (CI-1021) sobre el mantenimiento de la alodinia estática inducida por la diabetes.

FIGURA 2b. Respuesta a la dosis 1 h después de la droga para las combinaciones de gabapentina y CI-1021 a la razón de dosis fija de 1:1 sobre el mantenimiento de la alodinia estática inducida por la diabetes.

FIGURA 2c. Respuesta a la dosis 1 h después de la droga para combinaciones de gabapentina y CI-1021 a la razón de dosis fija de 10:1 sobre el mantenimiento de la alodinia estática inducida por la diabetes.

FIGURA 2d. Respuesta a la dosis 1 h después de la droga para las combinaciones de gabapentina y CI-1021 a la razón de dosis fija de 20:1 sobre el mantenimiento de la alodinia estática inducida por diabetes.

FIGURA 2e. Respuesta a la dosis 1 h después de la droga para las combinaciones de gabapentina y CI-1021 a la razón de dosis fija de 40:1 sobre el mantenimiento de la alodinia estática inducida por la diabetes.

17462  
~~170~~  
167

FIGURA 2f. Respuesta a la dosis 1 h después de la droga para las combinaciones de gabapentina y CI-1021 a la razón de dosis fija de 60:1 sobre el mantenimiento de la alodinia estática inducida por la diabetes.

FIGURA 3a. Respuesta a la dosis 1 h después de la droga para la gabapentina y al (2-metoxi-bencil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina sobre el mantenimiento de la alodinia estática inducida por la diabetes.

FIGURA 3b. Respuesta la dosis 1 h después de la droga para combinaciones de gabapentina y (1-metoxi-bencil)-(2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina (CP-99994) a la razón de dosis fija de 20:1 sobre el mantenimiento de la alodinia estática inducida por la diabetes.

FIGURA 4a. Efecto de la gabapentina sobre el mantenimiento de la alodinia estática inducida por CCI.

FIGURA 4b. Efecto del benzofuran-2-il-éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-(1-fenil-etil carbamoil)-etil]-carbámico (CI-1021) sobre el mantenimiento de la alodinia estática inducida por CCI.

174 3  
168

FIGURA 5a. Respuesta a la dosis 2 h después de la droga para la gabapentina y para el benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico (CI-1021) sobre el mantenimiento de la alodinia estática inducida por CCI.

FIGURA 5b. Respuesta a la dosis 2 h después de la droga para combinaciones de gabapentina y CI-1021 a la razón de dosis fija de 10:1.

FIGURA 6. Respuesta a la dosis 30 minutos después de la droga para el benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico (CI-1021) en el modelo de vocalización de la ansiedad inducida por el aislamiento en cachorros de conejillos de Indias. Los resultados se muestran como % de reducción medio  $\pm$  SEM en el número de llamadas contra las medidas de referencia tomadas antes del tratamiento.

\*:  $P < 0,05$  contra el grupo vehículo; #:  $P < 0,05$  contra sus propios vehículos (no incluidos en el gráfico para dar mayor claridad); ensayo de Kruskal-Wallis seguido por el ensayo de Mann-Whitney.

~~1785~~  
169

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De acuerdo con esta invención, se usa un antagonista de receptor de NK<sub>1</sub> en combinación con un análogo de GABA para tratar el dolor crónico en pacientes que necesitan tal tratamiento. Los compuestos pueden emplearse individualmente o pueden combinarse en una sola formulación, por ejemplo una tableta, cápsula, jarabe, solución, así como formulaciones de liberación controlada. En una realización preferida, el antagonista de receptor de NK<sub>1</sub> y un análogo de GABA se formulan individualmente y se administran en la misma forma en que cada uno clínicamente en forma normal, pero con cantidades reducidas de cada uno de ellos.

Los antagonistas de receptor de NK<sub>1</sub>, tales como capsaicina, hasta ahora usada para tratar el dolor o un trastorno que presenta un componente de dolor, pueden usarse aquí. Los antagonistas de receptor de NK<sub>1</sub> que pueden usarse en la presente invención se revelan en las patentes estadounidenses

|            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| 3.862.114, | 3.912.711, | 4.472.305, | 4.481.139, | 4.680.283, |
| 4.839.465, | 5.102.667, | 5.162.339, | 5.164.372, | 5.166.136, |
| 5.232.929. | 5.242.944, | 5.300.648, | 5.310.743, | 5.338.845, |
| 5.340.822. | 5.378.803, | 5.410.019, | 3.411.971, | 5.420.297, |
| 5.422.354. | 5.446.057, | 5.451.586, | 5.525.712, | 5.527.811, |
| 3.536.737, | 5.541.195, | 5.594.022, | 5.561.113, | 5.576.317, |

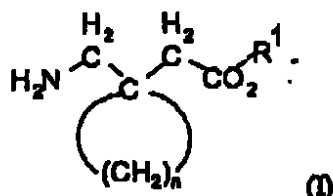
17865  
170

5.604.247, 5.624.950, y 5.635.510; Solicitudes de Patentes Mundiales Nos. WO 90/05525, WO 91/09844, WO 91/12266, WO 92/06079, WO 92/12151, WO 92/15585, WO 92/20661, WO 92/20676, WO 92/21677, WO 92/22569, WO 93/00330, WO 93/00331, WQ 93/01159, WO 93/01160, WO 93/01165, WQ 93/01169, WO 93/01170, WQ 93/06099, WO 93/10073, WO 93/14084, WO 93/19064, WO 93/21155, WO 94/04496, WO 94/08997, WQ 94/29309, WO 95/11895, WO 95/14017; WO 97/19942, WO 97/24356, WO 97/38692, WO 98/02158, y WO 98/07694, Solicitudes de Patentes Europeas Nos. 284942, 327009, 333174, 336230, 360390, 394989, 428434, 429366, 443132, 446706, 484719, 499313, 512901, 512902, 514273, 514275, 515240, 520555, 522808, 528495, 532456, y 591040, Los antagonistas de receptor de NK<sub>1</sub> preferidos que pueden usarse en la presente invención también se revelan en la Patente Estadounidense No. 5.594.022; entre éstos, un antagonista de receptor de NK<sub>1</sub> preferido es el benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico.

Los análogos de GABA usados hasta ahora para tratar el dolor o un trastorno que presenta un componente de dolor pueden usarse en la presente invención. Los análogos de GABA específicos que pueden usarse en la presente invención se revelan en las Patentes Estadounidenses Nos. 4.024.175 y 5.563.175, que se incorporan en la presente invención como referencia. Los

~~171~~ 171

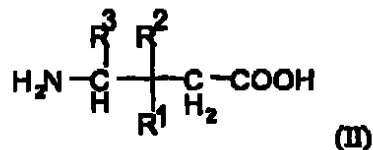
análogos de GABA preferidos incluyen. un compuesto de aminoácido cíclico de la Fórmula I:



en donde  $\text{R}^1$  es hidrógeno o alquilo inferior y  $n$  es un número entero de 4 a 6, y las sales farmacéuticamente aceptables de ellos. Una realización especialmente preferida utiliza un análogo de GABA de la Fórmula I en donde  $\text{R}^1$  es hidrógeno y  $n$  es 5, cuyo compuesto es genéricamente conocido como gabapentina. Otros análogos de GABA preferidos tiene la Fórmula I en donde el anillo cíclico es sustituye, por ejemplo con alquilo tal como metilo o etilo. Los compuestos típicos incluyen el ácido (1-aminometil-3-metilciclohexil) acético, ácido (1-aminometil-3-metilciclopentil) acético y el ácido (1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil) acético.

En otra realización, el método para impedir y tratar el dolor crónico de la invención utiliza como un análogo de GABA, un compuesto de la Fórmula II:

~~17562~~  
172



o una sal farmacéuticamente aceptable de él, en donde:

R<sup>1</sup> es un alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo; y

R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo o carboxilo. Los diastereómeros y enantiómeros de compuestos de la Fórmula II pueden utilizarse en la invención. Un método especialmente preferido de la invención emplea como un análogo de GABA, un compuesto de la Fórmula II en donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos hidrógeno, y R<sup>1</sup> es - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-iC<sub>4</sub>H<sub>9</sub> como un isómero (R), (S), o (R,S). Una realización más preferida de la invención emplea, como análogo de GABA, ácido 3-aminometil-5-metil-hexanoico, y especialmente ácido (S)-3-amino-metil-5-metil-hexanoico, conocido genéricamente como pregabalina. Otro compuesto preferido de la Fórmula II es el ácido 3-(1-aminoetil)-5-metil-heptanoico.

La dosificación de cada agente varía según la severidad de la enfermedad, la frecuencia de administración, los agentes particulares, y las combinaciones analizadas, y otros factores considerados rutinariamente por un practicante médico que atiende al paciente. El antagonista de receptor de NK<sub>1</sub>

~~18069~~  
~~176~~  
173

normalmente se administra en una dosis diaria de 0,25 mg a 500 mg, típicamente de 3 mg a 250 mg. El análogo de GABA normalmente se administra en dosis de 5 mg a 2.500 mg por día, y más típicamente de 50 mg a 1.500 mg por día. Un análogo de GABA preferido es la gabapentina, y se emplea en dosis de 100 mg a 1.000 mg por día.

Un antagonista de receptor de  $NK_1$  utilizado en la presente invención incluye solvatos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos (descriptores de reticulado cristalino diferentes) del antagonista de receptor de  $NK_1$ .

Un análogo de GABA utilizado en la presente invención incluye solvatos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables de ellos, y polimorfos (descriptores de reticulado cristalino diferentes) del análogo de GABA.

Cuando es apropiado formar una sal del antagonista de receptor de  $NK_1$  o del análogo de GABA, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen bencensulfonato, benzoato, bitartrato, acetato de calcio, camsilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicololarsinilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, carbonato de hidrógeno, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato,

178/69  
177  
174

malato, maleato, mandelato, mesilato, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato o hemisuccinato, sulfato o hemisulfato, tanato, tartrato o hemitartrato, teoc lato, trietyoduro, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, amonio, tetrametilamonio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. (Ver también "Sales Farmacéuticas", por Berge S.M. et al (1997) J.Pharm.Sci. 66: 1-19, que se incorpora en la presente invención como referencia.

Los términos "paciente" y "sujeto" están destinados a incluir un mamífero, especialmente un ser humano.

Lo único que se requiere para poner en práctica el método para impedir y tratar el dolor crónico de acuerdo con la presente invención es administrar una combinación sinérgica de NK<sub>1</sub>-análogo de GABA en una cantidad que es efectiva para impedir o tratar la condición dañada, es decir controlar el dolor crónico.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención del dolor crónico que comprende una combinación sinérgica de

18270  
175 178

antagonista de  $NK_1$ -análogo de GABA. La formulación de los componentes activos de la combinación en forma de unidad de dosificación con al menos un portador o excipiente aceptable farmacéuticamente produce formulaciones de la composición de acuerdo con la presente invención. Para preparar formulaciones farmacéuticas a partir de los compuestos usados en esta invención, los portadores farmacéuticamente aceptables, inertes pueden ser sólidos o líquidos.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. Preferentemente contienen del 5% al 7% de los componentes activos de la combinación. En tales formas de dosificación sólidas, los componentes activos se mezclan con al menos un excipiente (o portador) inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico o (a) rellenos o extensores, como por ejemplo, almidones, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sucrosa, y acacia, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes desintegrantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, y carbonato de calcio, (e) retardadores de la solución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humidificadores, como por ejemplo, alcohol cetílico y

183  
176 + 77

monoestearato de glicerol, (h) absorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita e (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, o mezclas de ellos. En el caso de las cápsulas, las tabletas, y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tampones.

Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden también emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa así como polietilenglicoles de peso molecular alto, y similares.

Las formas de dosificación sólidas tales como tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cápsulas, tales como recubrimientos entéricos y otros conocidos en el arte. También pueden ser de una composición tal que liberen los componentes activos en cierta parte del tracto intestinal en una forma retardada. Ejemplos de composiciones encapsuladoras que pueden usarse son las sustancias poliméricas y ceras. Los componentes activos de la combinación pueden también estar en forma microencapsulada, si corresponde, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

1021  
1021  
177

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los componentes activos de la combinación, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes comúnmente usados en el arte, tales como agua u otros solventes, agentes de solubilización y emulsionadores, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico y similares.

Las suspensiones, además de los componentes activos, pueden contener ciertos agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para administraciones rectales son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los componentes activos de la combinación de la presente invención con excipientes o portadores no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que es sólida a temperaturas ordinarias pero líquida a la temperatura corporal, y por lo tanto se funde en el recto y libera los componentes activos de la combinación.

~~188~~  
178

Las composiciones adecuadas para la inyección parenteral pueden comprender soluciones acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones fisiológicamente aceptables de los componentes activos de la combinación, y también polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de tales portadores, diluyentes o vehículos líquidos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares) y mezclas adecuadas de ellos.

Estas composiciones también pueden contener coadyuvantes como agentes conservantes, humidificadores, emulsionadores y dispersantes. Diveros agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares pueden garantizar la prevención de la acción de microorganismos. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares.

Preferentemente, la preparación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos de la combinación. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, el paquete contiene cantidades discretas de la preparación,



por ejemplo, tabletas empaquetadas, cápsulas, y polvos en tubos o ampollas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una cápsula, o la propia tableta, o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de estas formas empaquetadas. Algunos ejemplos de formas de dosificación unitaria son tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, supositorios, soluciones orales acuosas y no acuosas y suspensiones, y soluciones parenterales empaquetadas en recipientes que contienen uno o un número mayor de unidades de dosificación y son capaces de ser subdivididos en dosis individuales.

El porcentaje de los componentes activos en las composiciones anteriores puede variarse dentro de límites amplios, pero para propósitos prácticos preferentemente está presente en una concentración de por lo menos el 10% en una composición sólida y al menos el 12% en una composición líquida primaria. Las composiciones más satisfactorias son aquellas en las cuales está presente una proporción mucho más alta de los componentes activos, por ejemplo, del 10% al 90% en peso.

Las vías de administración de los componentes activos de la combinación o sus sales respectivas son parenterales, o preferentemente, orales. Por ejemplo, una dosificación oral útil es entre 20 mg y 800 mg, expresada como la masa del análogo de GABA y una dosis intravenosa útil es entre 5 mg y

~~183~~  
180

500 mg. La dosificación está dentro de la gama de dosificaciones usadas para el tratamiento del dolor, o como lo indiquen las necesidades del paciente descriptas por el médico.

La invención proporciona composiciones de un antagonista de receptor de  $NK_1$  y un análogo de GABA, y un método de tratamiento del dolor crónico que comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento una cantidad efectiva de un antagonista de receptor de  $NK_1$  y una cantidad efectiva de un análogo de GABA. Cualquier antagonista de receptor de  $NK_1$  puede ser combinado con cualquier análogo de GABA de acuerdo con esta invención. Los análogos de GABA que se han de emplear son los compuestos de la Fórmula I y II, especialmente gabapentina y pregabalina. Los antagonistas de receptor de  $NK_1$  preferidos que se han de emplear en las composiciones incluyen la (2-metoxi-bencil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina, y el benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indil-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico.

Cuando el análogo de GABA y el antagonista de receptor de  $NK_1$  se formulan juntos, la composición contiene de 1 parte a 1.000 partes en peso de un análogo de GABA, y de 1.000 partes a 1 parte en peso del antagonista de receptor de  $NK_1$ . Las gamas preferidas para la razón de los dos principios activos,

~~181~~  
181

expresadas en partes en peso del análogo de GABA en relación con las partes del antagonista de receptor de  $NK_1$ , son de 50:1 a 1:1. La gama más preferida para la razón de los dos principios activos es de 20:1. Por ejemplo, una composición típica de gabapentina y benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico contiene 400 mg de gabapentina y 20 mg del antagonista de receptor de  $NK_1$ . Tal combinación se administra a un paciente adulto dos veces por día para lograr un control sinérgico del dolor crónico. Las composiciones pueden contener excipientes farmacéuticos comunes tales como aquellos descritos anteriormente.

Las ventajas de usar la combinación de un antagonista de receptor de  $NK_1$  y un análogo de GABA de la presente invención incluyen la actividad selectiva de la combinación sobre el dolor crónico, la naturaleza relativamente no tóxica de la combinación, la facilidad de preparación, el hecho de que la combinación es bien tolerada, y la facilidad de la administración intravenosa, en particular oral, de la combinación.

La capacidad de la combinación sinérgica de antagonista de receptor de  $NK_1$  - análogo de GABA de impedir o tratar el dolor crónico ha sido establecida en varios modelos animales.



## EJEMPLO 1

Interacción Sinérgica entre un antagonista de receptor de NK<sub>1</sub> y un análogo de GABA en modelos animales del dolor crónico

La estreptozocina es una toxina selectiva de las células  $\beta$  pancreáticas, que se ha usado para inducir la diabetes experimental en animales de laboratorio (Tomlinson K.C. et al, 1992, Pharmacol. Rev 44: 103-150). La pérdida de insulina endógena resultante inducida por la estreptozocina imita las características de la diabetes de tipo I, o insulino-dependiente. La diabetes inducida por la estreptozocina ha sido descrita recientemente como un modelo de dolor crónico en ratas. Se ha informado que la administración de estreptozocina causa la hiperalgesia mecánica, térmica y química así como a la hipersensibilidad mecánica (Courteix C. et al, 1993, Dolor 53: 81-88; Calcutt N.A. et al, 1996, Dolor 68: 293-299). Los síntomas más comunes de la neuropatía diabética parecen ser el dolor ardoroso espontáneo y la hipersensibilidad mecánica en los pies y los miembros inferiores.

Las lesiones nerviosas inducidas por la lesión de constricción crónica (CCI) del nervio ciático en las ratas producen síntomas similares a aquellos mostrados en la neuropatía clínica que imita una neuropatía, tal como el síndrome del

~~180~~  
183

túnel del carpo, con síntomas que también recuerdan al dolor espontáneo, como la causalgia. Una sensibilidad aumentada a un estímulo nocivo (hiperalgesia) se desarrolla, junto con sensaciones de dolor anormal a partir de estímulos previamente inocuos (Bennett G.J. y Xie Y.-K., 1988, Dolor 33: 87-107; Kim S.H. y Chung J.M., 1992, Dolor 50: 355-363).

#### Métodos:

Ratas Sprague Dawley machos fueron alojadas en grupos de 6. Todos los animales fueron mantenidos en un ciclo de luz y sombra de 12 h (se encendieron las luces a las 7:00 de la mañana) con alimento y agua sin límite. Todos los experimentos fueron llevados a cabo por un observador que no podía ver los tratamientos con droga.

#### Desarrollo de la diabetes en la rata

La diabetes fue inducida en ratas (250 g - 300 g) por una sola inyección intraperitoneal de estreptozocina (50 mg/kg) descrita anteriormente (Courteix et al, 1993). Los animales de control recibieron una administración similar de solución salina isotónica.

#### Inducción de la lesión de constricción crónica en la rata

~~184~~  
184

La lesión de constricción crónica (CCI) se indujo como lo describieron Bennett y Xie (1988). Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital de sodio (60 mg/kg, intraperitoneal). El nervio ciático izquierdo común fue expuesto al nivel de la mitad del muslo mediante disección directa a través del bíceps femoral, y cerca de la trifurcación del ciático, se ataron flojas cuatro ligaduras (seda trenzada de 4,0) alrededor del nervio con 1 mm de separación. El músculo fue cerrado en capas, y se aplicaron dos grapas arrolladas para cerrar la incisión en la piel. La lesión nerviosa debido a la compresión crónica se desarrolla dentro de las 24 h.

#### Evaluación de la alodinia estática

La hipersensibilidad mecánica se midió usando, cabellos de Semmes-Weinstein von Frey. Los animales fueron colocados en jaulas de alambre con base de malla metálica permitiendo el acceso a la planta de las patas. Los animales fueron habituados a este ambiente antes del inicio del experimento. La hipersensibilidad mecánica fue ensayada tocando la superficie plantar de la pata posterior derecha con cabellos von Frey en orden ascendente de fuerza (0,7, 1,2, 1,5, 2, 3,6, 5,5, 8,5, 11,8, 15,1 y 29 g) durante hasta 6 segundos. Una vez que se estableció una respuesta de retiro, se ensayó

1980  
185

nuevamente la pata, comenzando con el. cabello von Frey descendente siguiente hasta que no hubo ninguna respuesta. La fuerza máxima de 29 g levantó la pata y también produjo una respuesta, y por lo tanto representó el punto de corte. El umbral de retiro de pata (PWT) se definió como la fuerza mínima (en gramos) requerida para producir una respuesta.

#### Drogas usadas

El benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico [R-(R\*,S\*)], se disolvió en glicéridos poliglicolisados insaturados (Gelucire®) a una temperatura de 65°C y, una vez disuelto, se mantuvo a 45°C. La gabapentina, que es ácido 1-(aminometil)ciclohexano acético, y la (2-metoxi-bencil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina se disolvieron en agua. La estreptozocina se disolvió en 0,5% p/v de solución acuosa de NaCl. Las drogas se administraron bajo un volumen de 1 ml/kg.

#### Resultados:

Interacción sinérgica de gabapentina y benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico en la alodinia estática inducida por la estreptozocina

193  
186

La administración oral 1 h antes del ensayo del benzofuran-2-il éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico (1 mg/kg a 30 mg/kg) (Figura 1a) o gabapentina (10 mg/kg a 100 mg/kg) (Figura 1b) bloqueó en forma dependiente de la dosis el mantenimiento de la alodinia estática, con dosis efectivas máximas respectivas (MED) de 3 mg/kg y 10 mg/kg.

El benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico y gabapentina se administraron en razones de dosis fijas de 1:1, 10:1, 20:1, 40:1 y 60:1. Los datos de respuesta a las dosis para ambos compuestos se usaron para determinar las líneas de aditivos teóricas (Figuras 2b y 2f) descriptas por Berenbaum M.C., 1989, Pharmacol Rev. 41: 93-141. Debido al vehículo diferente usado, el benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico se administró directamente después de la gabapentina. En una razón de dosis fija de 1:1, las combinaciones del benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico y la gabapentina bloquearon el desarrollo de la alodinia estática, con un bloqueo completo a la dosis de 10:10 mg/kg (Figura 2b). Los datos estuvieron muy cerca de la línea de aditivos teórica, lo cual indica una interacción de aditivos (Figura 2b). Sin

194  
187  
110

embargo, después de una razón de dosis fija de 10:1, 20:1 y 40:1, la alodinia estática fue completamente bloqueada por las dosis de 10 mg/kg. Debe hacerse notar que a esta dosis, ninguno de los compuestos solos mostró actividad en este modelo (Figura 2a). La razón de 20:1 fue aproximadamente 10 veces más potente que la línea de aditivos teórica (Figura 2d) lo que indica sinergia en esta razón de dosis.

Interacción Sinérgica de gabapentina y (2-metoxi-bencil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina en la alodinia estática inducida por la estreptozocina

La administración oral 1 h antes del ensayo de (2-metoxi-bencil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina (3 mg/kg a 30 mg/kg) o gabapentina (10 mg/kg a 100 mg/kg) bloqueó en forma dependiente de la dosis el mantenimiento de la alodinia estática (Figura 3a).

La (2-metoxi-bencil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina y la gabapentina se administraron en una razón de dosis fija de 20:1. Los datos de respuesta a la dosis para ambos compuestos se usaron para determinar la línea de aditivos teórica (Figura 3b). En ratas a las que se les dio la combinación a la razón de dosis fija de 20:1, la alodinia estática fue completamente bloqueada por la dosis de 10 mg/kg. Nuevamente a esta dosis,

19/11/88

ninguno de los compuestos solo mostró tal actividad en este modelo. La razón de 20:1 fue aproximadamente 3 veces más potente que la línea de aditivos teórica, lo que indica sinergia en esta razón de dosis.

Interacción Sinérgica del benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico y la gabapentina en la alodinia estática inducida por CCI

La administración oral (10 mg/kg a 100 mg/kg) de gabapentina (Figura 4a) o el benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico (Figura 4b) también bloqueó en forma dependiente de la dosis el mantenimiento de la alodinia estática inducida por CCI con MED de 30 mg/kg. La dosis máxima (100 mg/kg) de gabapentina, pero no del benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etil-carbamoil)-etil]-carbámico, bloqueó completamente la alodinia estática.

El benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico y la gabapentina fueron administrados en razones de dosis fijas de 5:1 y 10:1. Los datos de respuesta a las dosis para ambos compuestos se usaron para determinar las líneas de aditivos

189  
196  
192

teóricas descritas por Berenbaum, Ibidem (Figura 5b, 5c). Debido al vehículo diferente utilizado, el benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico se administró directamente después de la gabapentina. Dos horas después de la administración en una razón de dosis fija de 5:1, las combinaciones del benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico y la gabapentina, bloquearon el desarrollo de la alodinia estática, mostrando un bloqueo completo en la razón de dosis de 30:6 mg/kg (Figura 5b). A este nivel de dosis, la gabapentina sola muestra un efecto significativo pero no produce un bloqueo total, mientras que el benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico no tiene ningún efecto (Figura 5). La razón de 5:1 fue aproximadamente 3 veces más potente que la línea de aditivos teórica (Figura 5b) lo que indica una sinergia modesta en esta razón de dosis. Sin embargo, después de una razón de dosis fija de 10:1, la alodinia estática fue completamente bloqueada 2 h después de la administración a las dosis de 10:1 mg/kg (Figura 5c). Debe hacerse notar que a estas dosis ninguno de los compuestos solo mostró actividad en este modelo (Figura 5a). La razón de 10:1 fue aproximadamente 10 veces más potente que la línea de

190  
197  
193

aditivos teórica (Figura 5c) lo que indicó que sinergia en esta razón de dosis.

En consecuencia, la gabapentina o el benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico pueden bloquear el mantenimiento de la alodinia estática inducida por estreptozocina cuando se administran solos. Sin embargo, cuando se administran juntos en una razón de combinación de 10:1, 20:1 o 40:1, los dos compuestos pueden interactuar en una forma sinérgica para bloquear el dolor, en ambos modelos de dolor neuropático. La sinergia también existe entre la gabapentina y otros antagonistas de receptor de NK<sub>1</sub> tales como la (2-metoxi-bencil)-((2S,3S)-2-fenil-piperidin-3-il)-amina. La reducción en la dosis requerida de cada compuesto conduce a una reducción en los efectos colaterales, y al mejoramiento de la utilidad clínica de los compuestos.

#### EJEMPLO 2

Interacción sinérgica entre un antagonista de receptor de NK<sub>1</sub> y un análogo de GABA en las vocalizaciones inducidas por el aislamiento de cachorros de conejillos Indias

#### Métodos:

191 ~~48~~  
~~44~~

Las vocalizaciones de malestar de cachorros de conejillos de Indias (de 2 a 14 días de edad) se cuantificaron en un período de aislamiento de 5 minutos, después de lo cual se los reunió con sus madres y con sus compañeros. La jaula de ensayo está compuesta por una caja que atenúa el sonido con un interior blanco e iluminación blanca. Las vocalizaciones se registraron por medio de un micrófono y un grabador digital (DAT). Los cachorros son seleccionados primero usando el criterio de emitir un mínimo de 500 vocalizaciones después de tres preensayos en tres días consecutivos. El día del ensayo, los cachorros son sometidos a una medición de pretratamiento (referencia). Cada cachorro luego recibe la administración oral de compuestos de ensayo y se lo devuelve a la jaula hogar durante 30 minutos antes de la separación maternal.

Se administran diferentes razones de combinaciones de dosis a grupos de animales (n=9-10 por grupo). Se examina un mínimo de 3 dosis totales para cada razón de combinación. La diferencia ---- en el número de llamadas emitidas antes y después del tratamiento se cuenta usando el software Spike; el porcentaje reducción en el número de llamadas se analiza usando un ensayo de Kruskall-Wallis seguido por el ensayo de Mann-Whitney entre el vehículo y diferentes tratamientos. Por ejemplo, la administración oral del benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-

192  
199  
198

carbámico (0,01 mg/kg a 10,0 mg/kg, vía oral, en el vehículo de Gelucire® 30 minutos antes del ensayo) bloqueó en forma dependiente de la dosis las vocalizaciones con un MED de 1,0 mg/kg (Figura 6). Con diferentes razones de combinaciones de dosis de un antagonista de receptor de NK<sub>1</sub> y un análogo de GABA, una interacción sinérgica se considera cuando se logra un desplazamiento significativo hacia la izquierda desde la línea de aditivos.

Los siguientes ejemplos ilustran formulaciones típicas provistas por la invención.

EJEMPLO 3

Formulación de las Tabletas

| <u>Ingrediente</u>                                                                                                    | <u>Cantidad (mg)</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico [R-(R*,S*)] | 5                    |
| Gabapentina                                                                                                           | 100                  |
| Lactosa                                                                                                               | 95                   |
| Almidón de maíz (para mezcla)                                                                                         | 20                   |
| Almidón de maíz (pasta)                                                                                               | 20                   |
| Estearato de magnesio (1%)                                                                                            | 10                   |
| Total                                                                                                                 | 250                  |

193  
2008  
14/6

El benzofuran-metil éster, la gabapentina, la lactosa y el almidón de maíz (para la mezcla) se mezclan hasta lograr la uniformidad. El almidón de maíz (para la pasta) se suspende en 400 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. La pasta se usa para granular los polvos mezclados. Los gránulos húmedos se pasan a través de un tamiz No. 8 y se secan. Los gránulos secos se lubrican con 1% de estearato de magnesio y se prensan en una tableta. Tales tabletas pueden administrarse a un ser humano de una a cuatro veces por día para el tratamiento del dolor crónico.

## EJEMPLO 4

Preparación para una Solución Oral

| <u>Ingrediente</u>                                                                                                    | <u>Cantidad</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico [R-(R*,S*)] | 20 mg           |
| Pregabalina                                                                                                           | 400 mg          |
| Solución de sorbitol (70% N.F.)                                                                                       | 40 ml           |
| Benzoato de sodio                                                                                                     | 20 mg           |
| Sacarina                                                                                                              | 5 mg            |
| Color rojo                                                                                                            | 10 mg           |
| Sabor a cereza                                                                                                        | 20 mg           |
| Agua destilada, cantidad suficiente                                                                                   | 100 ml          |

~~20/80~~  
194 147

La solución de sorbitol se agrega a 40 ml de agua destilada, y pregabalina y el benfuranmetil éster se disuelve en ella. La sacarina, el benzoato de sodio, el sabor y el color se agregan y se disuelven. El volumen se ajusta en 100 ml con agua destilada.

En una solución de 700 ml de propilenglicol y 200 ml de agua para la inyección se agregan a 0,5 g de benzofuran-2-metil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico [R-(R\*,S\*)] y 10 g de pregabalina. El pH se ajusta a 6,5, y el volumen se hace de 1.000 ml con agua para la inyección. La formulación se esterilizó, se llenaron con ella ampollas de 5,0 ml que contenían cada una 2,0 ml y se las selló bajo nitrógeno.

20790  
195-148

## REIVINDICACIONES .

Habiendo descripto y determinado la naturaleza y alcance de la presente invención y la manera en que la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara que lo que reivindica como invención y de propiedad exclusiva es:

1. Un método para impedir o para tratar el dolor crónico, caracterizado porque comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento, una cantidad efectiva de una combinación sinérgica de un antagonista de receptor de  $NK_1$  y un análogo de GABA.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la razón del análogo de GABA al antagonista de receptor de  $NK_1$  es de 50:1 a 1:1 expresado como partes en peso.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la razón del análogo de GABA al antagonista de receptor de  $NK_1$  es de 20:1 expresado como partes en peso.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de receptor de  $NK_1$  es el benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico [R-(R\*,S\*)].

  
SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA  
Traductor Oficial  
Resol. No. 2839 Mijusticia 1.991

203 91  
196 199

5. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el análogo de GABA es gabapentina.

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el análogo de GABA es pregabalina.

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque emplea benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico [R-(R\*,S\*)] y gabapentina.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque emplea benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico y pregabalina.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la condición tratada se selecciona de causalgia, dolor neuropático, neuropatía diabética, neuropatía post-quirúrgica o post-traumática, neuralgia posthepática, neuropatía periférica, neuropatía, dolor de miembro fantasma y de muñón, neuropatía causada por el abuso de alcohol, la infección con HIV, la esclerosis múltiple, el hipotiroidismo o la quimioterapia contra el cáncer.



SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA  
Traductor e intérprete Oficial  
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.981

~~204~~  
~~200~~ 72  
197

10. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende cantidades efectivas sinérgicas de un antagonista de receptor de NK<sub>1</sub> y un análogo de GABA.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque la razón del análogo de GABA al antagonista de receptor de NK<sub>1</sub> es de 50:1 a 1:1 expresada como partes en peso.

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque la razón del análogo de GABA al antagonista de receptor de NK<sub>1</sub> es de 20:1 expresada en partes en peso.

13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque el antagonista de receptor de NK<sub>1</sub> es benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico [R-(R\*,S\*)]. . .

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque el análogo de GABA es gabapentina.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque el análogo de GABA es pregabalina.

  
ELEUTERIO LATORRE MENDOZA  
Reductor e Intérprete Oficial  
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

~~208~~ 83  
~~201~~ 198

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque emplea benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico [R-(R\*,S\*)] y gabapentina.

17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque emplea benzofuran-2-ilmetil éster del ácido [2-(1H-indol-3-il)-1-metil-1-(1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico [R-(R\*,S)] y pregabalina.

18. El uso de una composición, caracterizada porque comprende cantidades efectivas sinérgicas de un antagonista de receptor de NK<sub>1</sub> y un análogo de GABA, o sales farmacéuticamente aceptables de ellos, para la preparación de un medicamento útil para impedir o tratar el dolor crónico.

EL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL HA REVISADO LA TRADUCCION DE LAS REIVINDICACIONES DE ESTE DOCUMENTO Y ESTA CORRECTA

ESTE DOCUMENTO FUE LEGALIZADO BAJO EL No. 395944 DE NOVIEMBRE 28 DEL 2000 ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

  
SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA  
Traductor e Intérprete Oficial  
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

HA APARECIDO EN  
DOCUMENTO QUE EMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES  
574703  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO QUE EMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
2300 DEC -1 A 8:48  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

206-94  
202  
199

COMBINACIONES SINTÉTICAS DE UN ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE  
NK<sub>1</sub> Y UN ANÁLOGO ESTRUCTURAL DE GABA

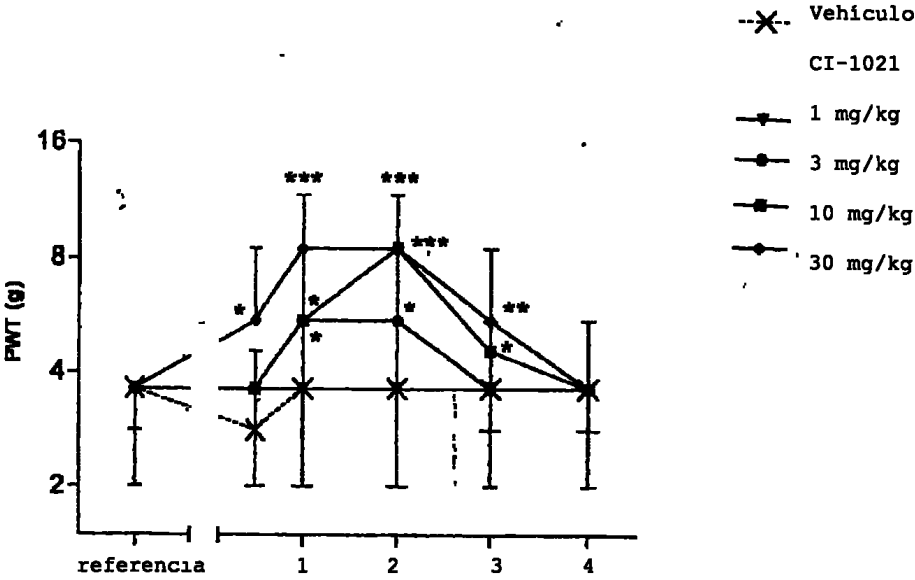
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona métodos de tratamiento usando combinaciones sinérgicas de un antagonista de receptor de NK<sub>1</sub> y un análogo de GABA, y composiciones farmacéuticas y productos que contienen el antagonista de receptor de NK<sub>1</sub> y el análogo de GABA.

La presente invención también proporciona el uso de un antagonista de receptor de NK<sub>1</sub> y un análogo de GABA para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del dolor crónico.

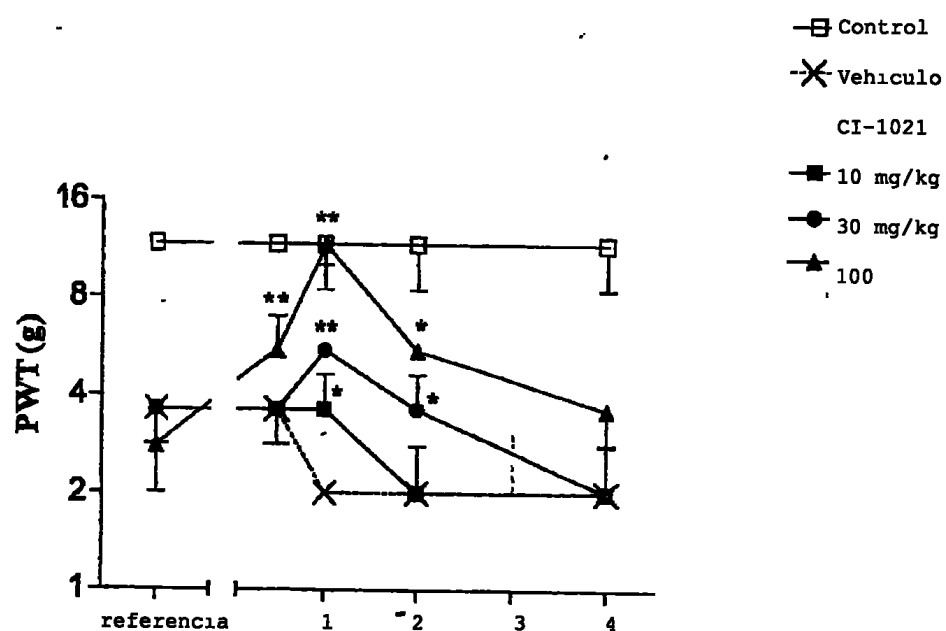
[Siguen dieciséis páginas con figuras numeradas del 1 al 6].

Figura 1a Tiempo después de CI-1021 (h)



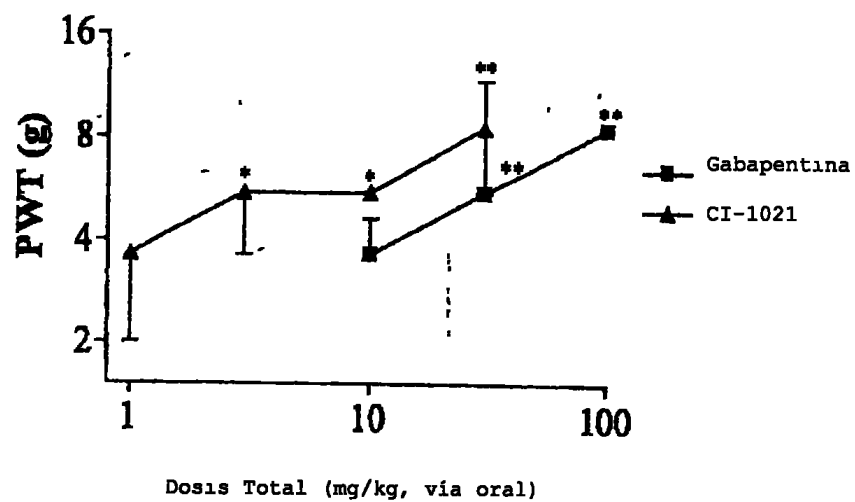
202  
45

Figura 1b Tiempo después de la gabapentina (h)



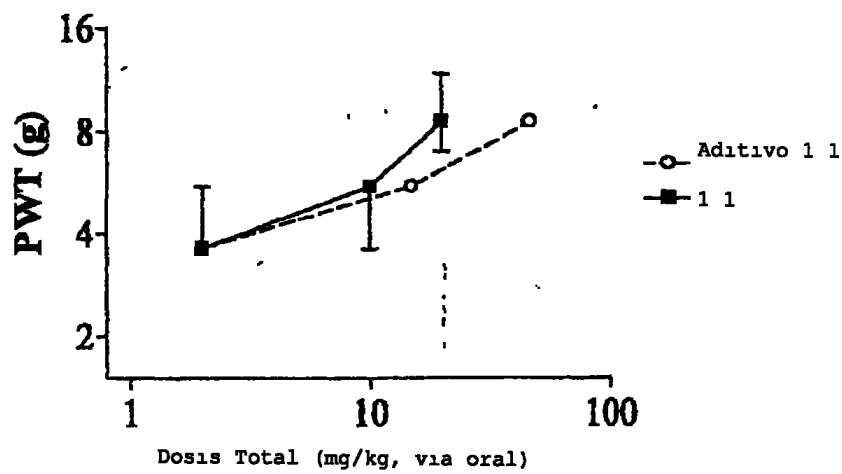
208  
204  
206

Figura 2a. Respuestas a las dosis para gabapentina/CI-1021 (1 h)



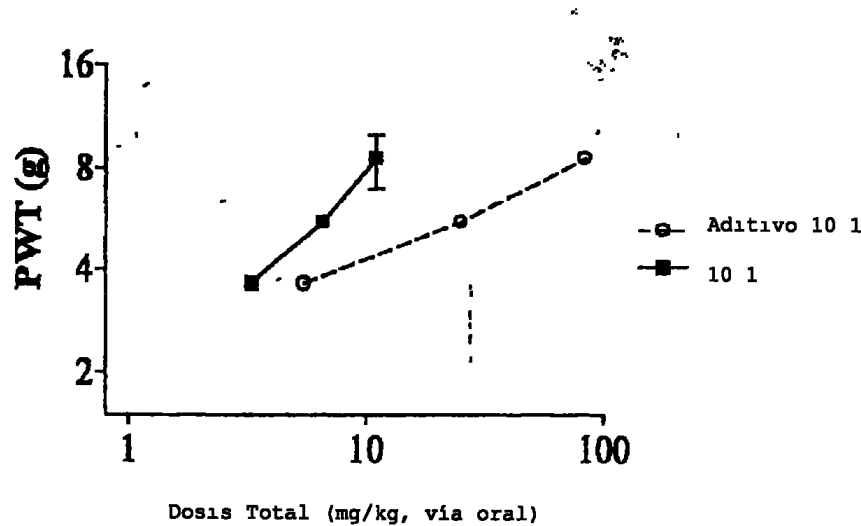
204 27  
985

Figura 2b Gabapentina/CI-1021 a 1 1 (1 h)



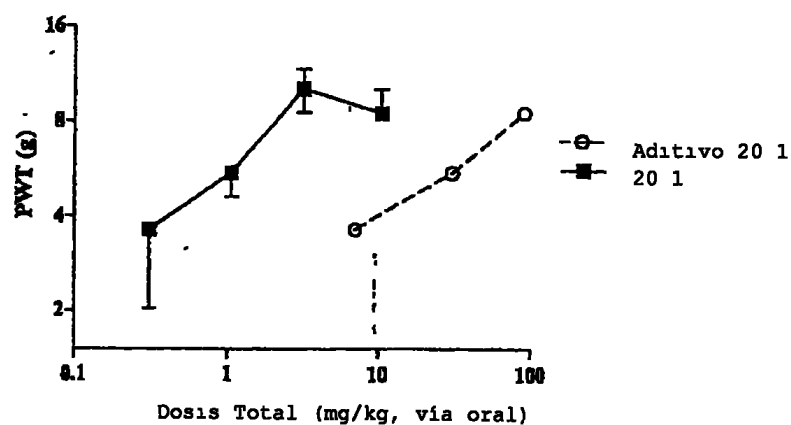
203  
203  
203

Figura 2c Gabapentina/CI-1021 a 10.1 (1 h)



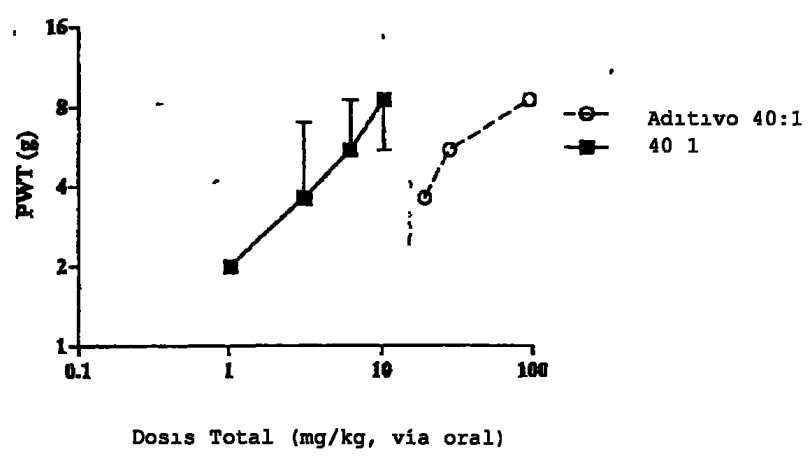
#86  
21/12  
6/0

Figura 2d Gabapentina/CI-1021 a 20 1 (1 h)



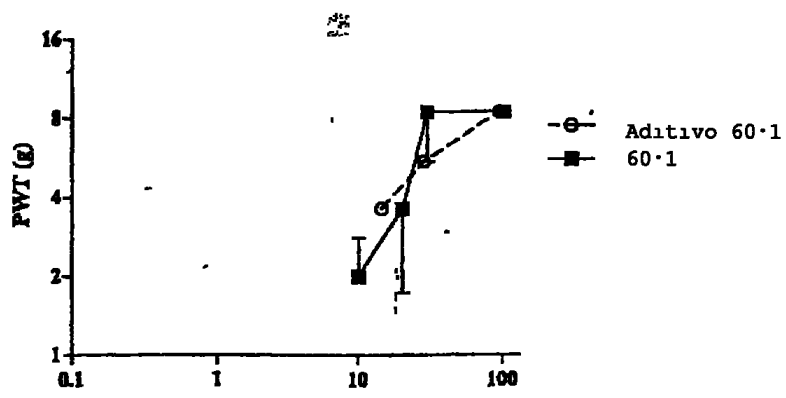
212-100  
205

Figura 2e Gabapentina/CI-1021 a 40:1 (1 h)



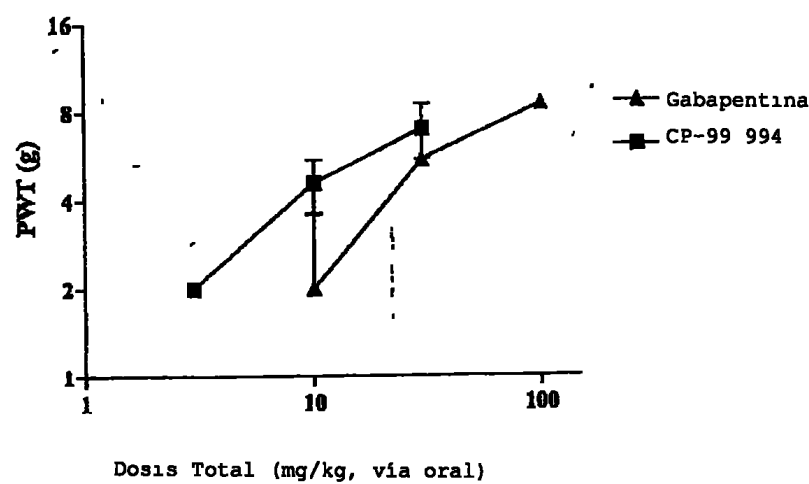
213  
209  
201

Figura 2f Gabapentina/CI-1021 a 60:1 (1 h)



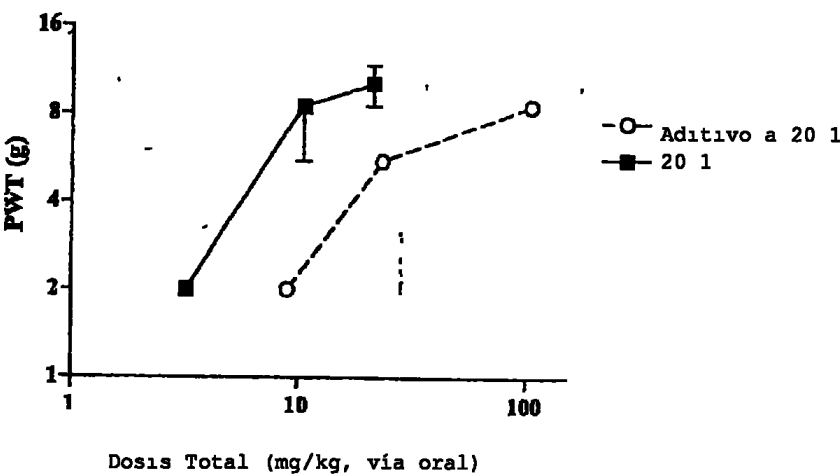
244-772

Figura 3a Respuestas a Dosis para gabapentina y CP-99.994



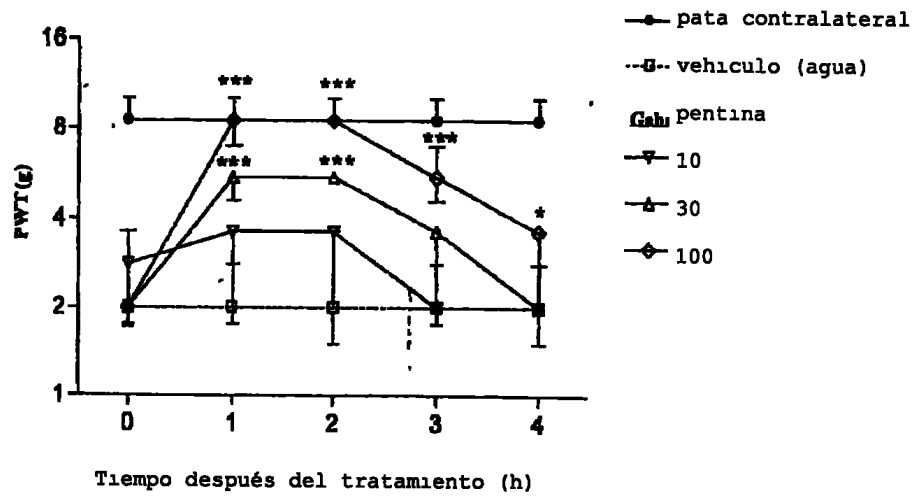
215/5/2  
off

Figura 3b Gabapentina/CP-99 994 a 20:1 (1 h)



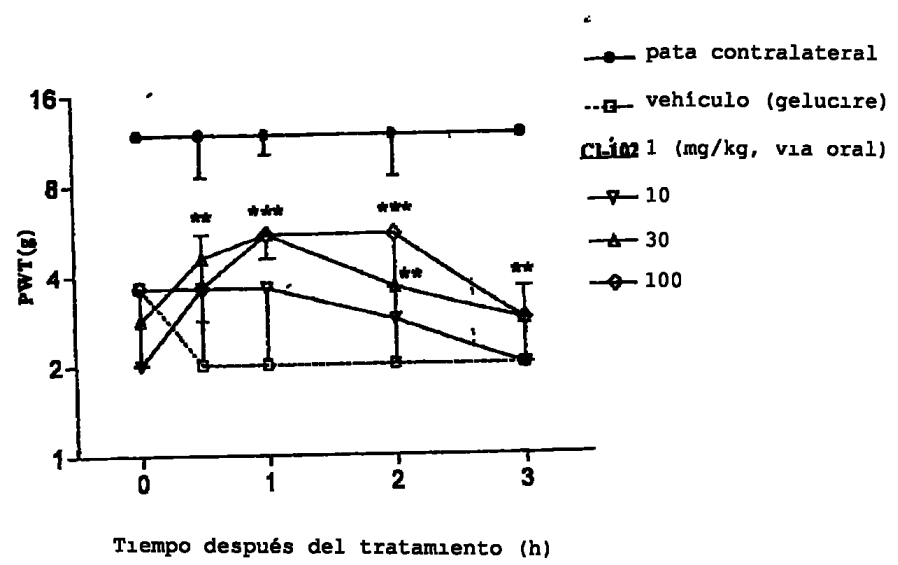
~~216~~ 216  
207 9/2

Figura 4a



27/105

Figura 4b



218  
218

Figura 5a. Respuestas a Dosis para gabapentina y CI-1021 (2 h)

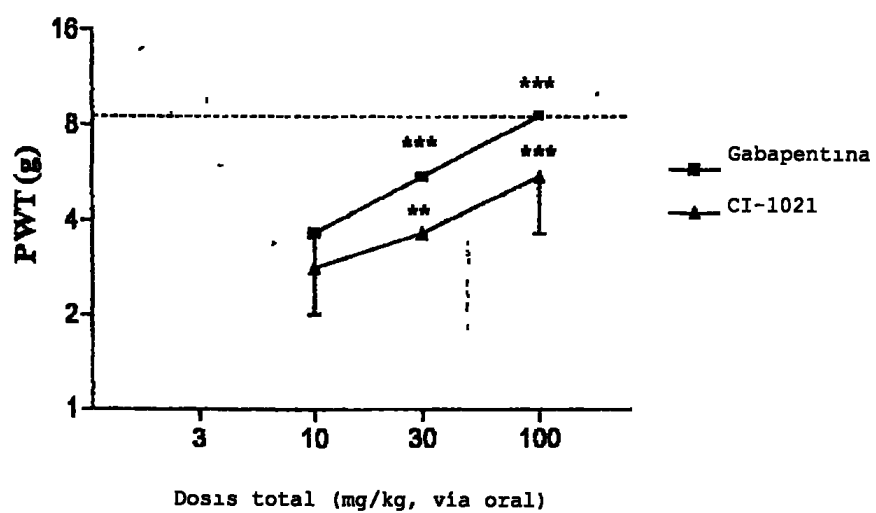
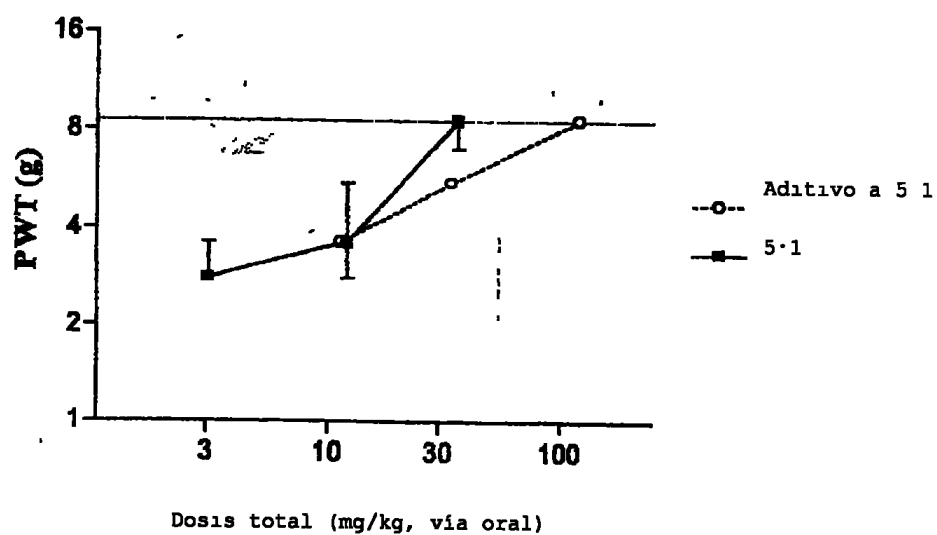
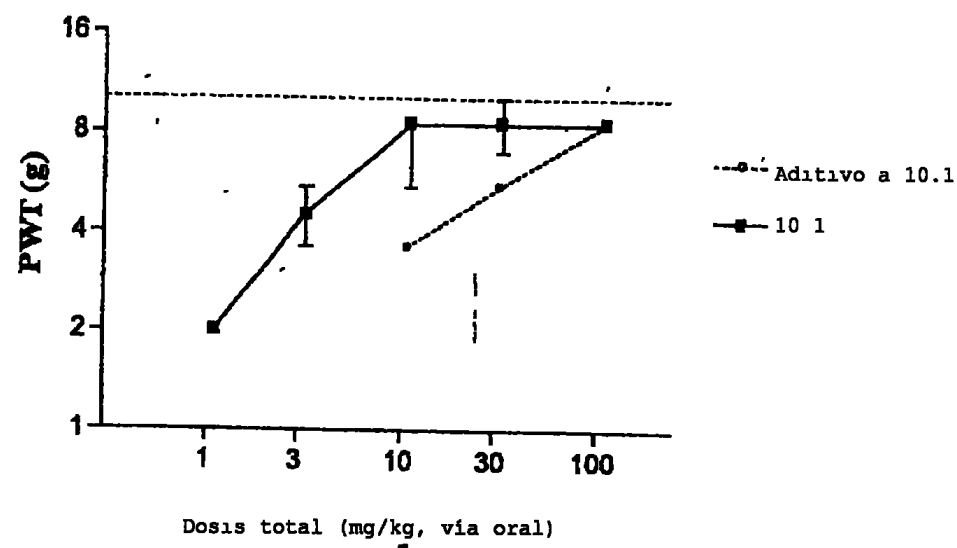
2/9 2/5  
10/2

Figura 5b Gabapentina y CI-1021 a 5:1 (2 h)



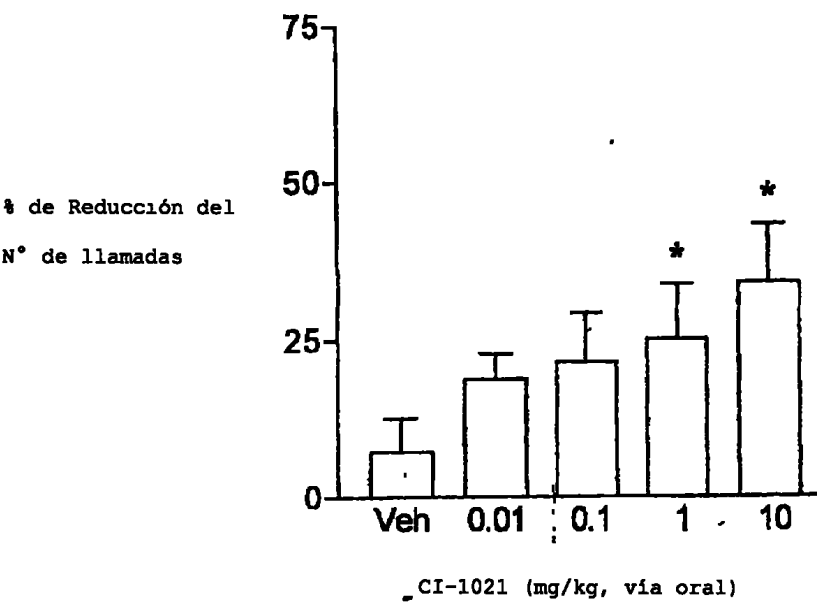
9/13  
Box 22

Figura 5b Gabapentina/CI-1021 a 10 1 (2 h)



22-109  
27

Figura 6



222  
222  
110