

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

美國 1999 年 9 月 27 日 09/406,135 ☒有主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

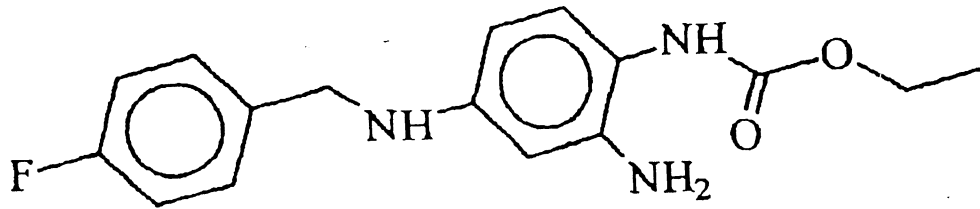
裝

訂

線

五、發明說明(1)

本發明係關於如下式 I 所示之 2 - 胺基 - 4 - (4 - 氟苄胺基) - 1 - 乙氧羰基苯



(INN : 瑞提加百 (Retigabine))

或其藥學上可接受之鹽類在預防或治療神經病變性疼痛上的用途。

神經病變性疼痛，例如異常性疼痛及痛覺過敏係描述一種特別型態之痛覺，它不同於疼痛刺激之一般知覺。患有痛覺過敏之病人感覺到之疼痛刺激要強於健康人員。異常性疼痛係指刺激知覺之現象為疼痛，該刺激本身並不造成疼痛的感覺，例如接觸或冷／熱，在某些場合中，感受到的知覺非常強烈且充滿著緊張。該修飾之疼痛感覺在德國及國際用法中，被多種術詞所涵蓋，此等術詞在某些場合中，在意義上有重疊，但總不能以同義字之方式加以使用。在德文用法中，Allodynie，Parästhesie，Hyperesthesie，Hyperalgesie及Phantomschmerz（對應於英文allodynia（異常性疼痛），paraesthesia（感覺異常），hyperaesthesia（感覺過敏），hyperalgesia（痛覺過敏）以及phantom pain（幻痛）為慣用者，而在英文用法中，除了異常性疼痛，痛覺過敏以及幻肢疼痛以外，術詞交感反射

五、發明說明(2)

性營養不良以及交感維護性疼痛（S M P）亦進一步予以應用（Rogers JN; Valley MA, Reflex sympathetic dystrophy; Clin Podiatr Med Surg. 1994 Jan.; 11(1): 73-83）。

異常性疼痛被認知係指對由熱式接觸所引起之刺激的疼痛知覺所呈現之加強的不愉快感，它係依據使針對該等刺激而來之痛覺閾降低而已。痛覺過敏係描述對本身造成疼痛之各種刺激的過度知覺，此亦因為痛覺閾降低的緣故。幻痛被認定為本身不存在之疼痛的知覺（未有疼痛現象，但卻有疼痛知覺），此乃因為，例如，疼痛之極限已被刪減之緣故。在科學文獻中，此類型態之疼痛通常係被包含在“中樞仲介之神經病變疼痛”之術詞下。如下所述者具有獨特性：真正之痛覺並非歸因於慣常之疼痛引發法刺激，而是隨著疼痛感知及疼痛傳遞系統之水平或反應之改變而產生，小像其他型態之疼痛者，神經病變性疼痛通常為慢性，且慣常上不能承受或僅能困難地受傳統鎮疼劑，例如類鴉片之治療。

失調症－在其內，疼痛感知及疼痛傳遞系統之受修飾水平可被觀察到者，可為：

1．持續性異常性疼痛被描述為帶狀疱疹感染之標準結果（見 Fields et al., 1998; Fields HL; Rowbotham M; Barons R, Posttherapeutic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. Neurobiol. Dis. 1998 Oct.; 5(4): 209-27）。

2．在愛滋病人之場合中，在失調症之各階段中發生之疼痛知覺乃屬於痛覺過敏型，且與傷害感受性（即，被

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (3)

疼痛法刺激所引發)疼痛相區別(見, Lefkowitz 1996; Lefkowitz M, Pain management for the AIDS patient. J Fla Med. Assoc. 1996 Dec.; 83(10): 701-4)。

3. 在受感染之身體的部份內, 燒傷乃導致神經病變性痛覺過敏, 雖然引發疼痛之原因(熱)不再存在, 燒傷處時時會覺得極度疼痛。

4. 經以高劑量之細胞生長抑制劑進行癌症治療後, 病人時常報告有疼痛的感覺(見 Brant 1998; Brant JM, Cancer-related neuropathic pain. Nurse Pract. Forum. 1998 Sep.; 9(3): 154-62)。Tanner 等人(Tanner KD; Reichling DB; Levine JD, Nociceptor hyper-responsiveness during vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. J. Neurosci. 1998 Aug. 15; 18(16): 6480-91)能證實: 因受長春新鹼治療而發生之疼痛係因為周圍疼痛受體之可刺激法增加而造成, 即因痛覺過敏而造成。

5. 腫瘤失調症本身亦能引起屬於痛覺過敏之神經病變性疼痛, 例如由腫瘤造成之慣性神經壓迫的結果(見 Brant 1998; Brant JM, Cancer-related neuropathic pain. Nurse Pract. Forum, 1998 Sep.; 9(3): 154-62)。

6. 三叉神經痛係廣佈型痛覺過敏, 它時常發生而不對神經造成肉眼可見之損害(見 Burchiel, 1993; Burchiel KJ, Trigeminal neuropathic pain. Acta Neurochir. Suppl. Wien. 1993; 58; 145-9)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明(4)

7 . 在糖尿病患者內，痛覺過敏時常於失調症過程中，以晚期損傷之型式發生，患者陳述具肢體高度疼痛，且皮膚之接觸敏感度同時減少（見 Bell 1991; Bell DS: Lower limb problems in diabetic patients. What are the causes? What are the remedies? Postgrad. Med. 1991 June; 89(8): 237-40, 234-4）。

8 . 發生在纖維肌痛內之瀰散性疼痛係在術詞異常性疼痛之名目下被涵蓋（見 Russel, 1998; Russell IJ, Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. Am. J. Med. Sci. 1998 June; 315(6): 377-84）。

9 . 進一步的徵候群－在其中，痛覺過敏及異常性疼痛等之症狀發生者一乃為外陰疼痛。該失調症之特徵在於有慢性身體不適（灼熱，針刺感，發癢）出現在外陰區而不能證明感染物係為造因（見 Bohl et al., 1998; Bohl TG, Vulvodynia and its differential diagnoses. Semin. Cutan. Med. Surg. 1998 Sep.; 17(3): 189-95）。

10 . 在患有慢性背痛之病人體內，脊髓神經根部的受壓迫時常可以發現。除了慢性疼痛以外，對神經根部之壓力損傷亦可於感知性身體不適（感覺異常）中被表露出來。即使以外科手術方法於此限制消除，大比例之患者仍會陳述有疼痛感覺。此等持久性感覺被描述為神經病變性疼痛，且可在診斷上，與其他型式（發炎性）疼痛劃分（見，Sorensen and Bengtsson, 1997; Sorensen J; Bengtsson M, Intravenous phentolamine test - an aid in the evaluation of

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (5)

patients with persistent pain after low-back surgery? Acta Anaesthesiol. Scand. 1997 May; 41(5): 581-5) 。

1 1 . 在 1 0 至 2 0 中患有脊髓損傷之病人中，非常嚴重之疼痛感覺在某些場合中會發生，此疼痛感覺係由於缺乏完整之脊髓而在腦內產生，且與會造成疼痛之刺激物無關聯，該疼痛被描述為中樞神經病變性疼痛（見 Eide 1998; Eide PK, Pathophysiological mechanisms of central neuropathic pain after spinal cord injury. Spinal cord. 1998 Sep.; 36(9): 601-12) 。

1 2 . 於截肢後發生之疼痛具有神經病變性疼痛之特徵（見 Hill 1999; Hill A, Phantom limb pain: a review of the literature on attributes and potential mechanisms. J. Pain Symptom Manage. 1999 Feb.; 17(2): 125-42) 。

1 3 . 內部器官亦可為痛覺過敏之來源（見 Mayer and Gephart, 1994; Mayer EA; Gebart G, Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia [see comments in; Gastroenterology 1995 Feb.; 180(2): 618] Gastroenterology. 1994 July; 107(1); 271-93) 。受病變之病人在胃腸道之各區域內患有生理反應之不適當感覺，例如飽脹感覺，胃痛或氣脹感覺，但適當之病理原因卻未存在。

如本說明書開頭所述及者，增加或經修飾之疼痛反應係各種失調症之症狀，而且標準之發病機制是否存在仍是疑問，上面所述者亦可見於下列之事實：經修飾之疼痛反應的天性可以非常不同。然而，對所有這些疼痛反應呈共

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明(6)

同性的是：當使用之劑量會造成非所欲之副作用時，嗎啡不是無活性，就是僅能生效。疼痛反應之觸發因子可予以改變。

在患有由疱疹引發之異常性疼痛的病人中，罈風即足以造成灼熱性疼痛。在這些病人中，待假設的是：病原體造成神經原之損害，該損害進而造成疼痛閾之下降。在患有糖尿病之病人中，由於微血管病造成血液及營養供於神經之量降低會導致慢性神經損害。此現象進而啓動再生過程，它乃由神經纖維之增生藥物證明。

在脊髓內及在脊髓周邊處發生之每組織過程被許多作者認為是痛覺過敏之可能原因（見，例如，Basbaum 1999; Basbaum AI, Spinal mechanisms of acute and persistent pain. Reg. Anesth. Pain Med. 1999 Jan. -Feb.; 24(1): 59-67）。神經受慢性壓縮之結果，神經會受損害但未完全被摧毀。急性壓縮之結果，局部之疼痛訊息固然被啓動，但在慢性壓迫內，轉錄因子之誘發卻發生在細胞體內（以及進而在骨髓內之壓迫區的外面），該壓迫現象持續數週之久，神經肽，例如物質 P 會活化神經纖維之增殖作用，且於此未受影響之相鄰的神經元。又，人們可以證實神經細胞體表現正腎上腺素受體至一端加之程度。

結果，神經元在不受外來激發下，自發性地變成活性，且自發性地啓動痛覺。

俟外來刺激後，整個放電齊發，而非個別之脈動乃傳遞至腦部（見 Herdegen and Zimmermann, 1995; Herdegen T:

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

像

五、發明說明 (7)

Zimmermann M: Immediate early genes (IEGs) encoding inducible transcription factors (ITFs) and neuropeptides in the nervous system: functional networks for long-term plasticity and pain. In: Nyberg F; Sharma HS; Weisenfeld-Hallin Z (Eds.): Neuropeptides in the spinal cord. Progress in Brain Research Vol. 104 Elsevier Publishers, Amsterdam 1995, pp. 299-321) 。

由於正腎上腺素受體（它為交感神經系統之傳遞物質）之參與，交感神經維護性疼痛亦被提及，蓋因這些神經原隨著交感神經系統之生理活化而被活化，在英文用法中，交感反射性營養不良（R S D）一同因而流傳廣遠（見 Rogers and Valley, 1994; Rogers JN; Valley MA, Reflex sympathetic dystrophy; Clin. Podiatr. Med. Surg. 1994 Jan; 11(1): 73-83）或交感神經維護性疼痛（S M P）。

細胞生長抑制劑，例如長春新鹼直接導致周圍疼痛之可興奮性的增加，而依此方式應當誘發痛覺過敏（見 Tanner et al. 1998; Tanner KD; Reichling DB; Levine JD, Nociceptor hyper-responsiveness during vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. J. Neurosci. 1998 Aug 15; 18(16); 6480-91）。

有人曾試圖於動物實驗內解釋痛覺過敏之基本共同機轉。假若，於鼠內，周圍可例如之嚴重性痛覺過敏係藉由對來自脊髓之神經分枝施以部份結紮而予以誘發，到神經元超活性部份於以異位上自發活性焦點之型式被發現出（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

像

五、發明說明(8)

見 Pan et al., 1999; Pan HL; Eisenach JC; Chen SR, Gabapentine suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats. J Pharmacol Exp Ther. 1999 Mar.; 288(3): 1026-30)。藉由加巴片丁 (gabapentine)，一種對神經病變性疼痛具有貼著作用之藥物之力，此等神經細胞焦點 (異位焦點) 可依劑量決定之方式予以抑制。在相同之劑量範圍內，周圍痛覺過敏亦被抑制。類似之實驗亦在另一模式內進行 (見 Häbler et al., 1998; Häbler HJ; Liu XG; Eschenfelder S; Jänig W. Is sympathetic-sensory coupling in L5 spinal nerve-injured rats direct? Soc. Neurosci. Abstr. 24, 2084)。假若脊髓神經被割斷，則個別神經纖維之自發性活力可於才 4 日開始，由神經殘餘部份衍生出而持續數週之久。該現象可能與幻痛有關聯。可能的是，於截斷後，這些神經纖維之自發性活力乃歸因於麩氨酸鹽受體之 N M D A 亞型之脫抑制作用 (見 Zhuo, 1998; Zhuo M, NMDA receptor-dependent long term hyperalgesia after tail amputation in mice. Eur. J. Pharmacol. 1998 May 22; 349 (2-3): 211-20)。

諸多研究一在其內，人們可能證實 N M D A 拮抗劑之氣管內投服會誘發疼痛一亦指出 N M D A 受體之涉及。扼言之，可以成立的事實是：涉及之神經的過度刺激條件扮演著痛覺過敏之原因或修飾之痛覺的原因，但另外之因子亦有可能帶來影響。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(9)

在這些失調症之治療中，於痛覺之症狀性治療以及失調症原因之神經細胞保護性治療等二者之間及係作出完全明白之區分（見 Mörz 1999, Mörz R; Schmerzbehandlung bei diabetischen Neuropathien (Pain treatment in diabetic neuropathies), Fortschritte der Medizin 1999, 13: 29-30）。

在患有與糖尿病相關聯之神經病變性疼痛的病人中，用以避免病情進一步進展量防止隨後之損害（例如足損傷）等之代謝水平的最適化係以基本規劃之方式予以指示，但該治療對於疼痛症狀本身並無效果。

又，失調症之原因，即神經變性神經損害以及隱藏之微小管病可藉由使由神經細胞保護性物質，例如 α - 類脂酸或其他抗氧化劑，例如維生素 E，與神經系統有關聯之維生素，例如維生素 B₁，B₆ 或 B₁₂ 等式藉由改良循環之系數，例如身體運動等予以治療。

此類型之治療量不急切地影響疼痛，然而，假若神經功能獲得改良，則可使痛覺緩和一段長時間。

真正之交感性疼痛治療，然而，必須訴諸其他藥物。既非中樞活性鎮痛劑，例如嗎啡衍生物，亦非一般周圍活性鎮痛劑，例如對位血弛摩（paracetamol）或乙羥基水楊酸為有效之藥物。然而，抗抑鬱劑，例如 amitriptyline，imipramine 或 paroxetine 或抗痙攣劑，例如 carbamazepine 或 gabapentine 乃被使用。身為一種類鴉片鎮疼劑，由於其對腎上腺素能系統之其他受體展現另外之作用，亦為有效者。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明(10)

在專利文獻內，舉例言之，topiramate (US 5 760 007) 及 moxonidine (EP 901 790)之使用於治療神經病變性疼痛已被所示。

此等專利之目的乃在於治療疼痛症狀本身而非在於處理原因。所述及之所有藥物，然而，僅在某些病人體內導致疼痛症狀之減輕而已。

在由疱疹所誘發之神經病變性疼痛內，藉由使用刺痛毒劑，在預防上，可保護神經細胞，使其於造成病因上見於在失調症時間內之任何早期點，遭受病毒之有害作用，由而減少神經病變性疼痛之表現，然而這些藥物，於急性感染緩和後在治療症狀並非有效。受染患之病人會藉由服用抗抑鬱劑，carbamazepine 或 gabapentine 而經歷症狀之減輕。

在與受壓迫有關聯之神經病變性疼痛中，人們可藉由依外科手術方式使狹窄部位放寬，而在例如腕管微候群內或在脊髓輾之受壓迫上，來消除失調症之初步原因。於早期投服時，具有神經保護性作用之藥物可延緩或停止神經受損害之進展。固然如此，但有高比例之這些病人仍受疼痛之苦，該疼痛對標準之鎮疼劑並未作出良好之反應，即使於運作後經一段長時期亦然。抗抑鬱劑及藥物，例如 carbamazepine 或 gabapentine 乃予以應用。

在由截斷所引起之疼痛的場合中，真正的原因，截斷，不能加以治療，職是之故，神經病變性疼痛必須僅在症狀上，以上述群體之藥物予以治療。然而，在系統性截肢

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

裝

五、發明說明(11)

之場合中，最近曾有人試圖藉由於進行截斷前，將待切斷之神經施以傳導性阻斷數日以抵消神經病變性疼痛之進展。雖然最先之特徵呈陽性，但在受控制之臨床研究內之效力尚未被清楚地證實。

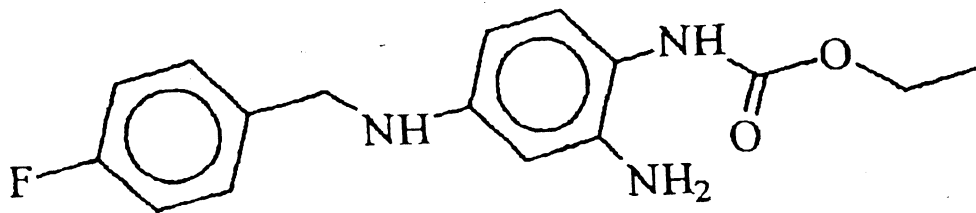
扼言之，可以確立的是：就神經病變性疼痛之症狀性治療而言，傳統鎮疼劑之效力低弱。應用之藥物，例如抗抑鬱劑，Carbamazepine 或 valproate 本身對非神經病變性疼痛無鎮疼作用。

對此等病人之治療，然而，時常不能令人滿意。

因此，能對神經病變性疼痛作出選擇性治療之新穎物質大為人們所需求。

本發明之一目的乃在於使能夠用於治療神經病變性疼痛症狀之物質可以獲得。

令人驚奇的是，如式 I 所示之瑞提加百 (retigabine)



被發現對於神經病變性疼痛展方有效之活力。如此，預防及治療神經病變性疼痛之嶄新可能性於焉現出。

瑞提加百及其裂污已被揭示 (DE 42 00 259)。

瑞提加百係非一類鴉片鎮疼劑 flupirtine 之衍生物，具抗痙攣作用及鎮疼作用已被證實。藉由著眼在使物質之所欲性質 (抗痙攣) 與非所欲作用 (鎮疼) 相分離的結構性最適化的手段，人們可藉由使用藥效基團造型術使該物質

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(12)

類屬中之抗痙攣性質與鎮疼作用相分離。瑞提加百（retigabine）所具有之抗痙攣作用強於 flupirtine，但在急性疼痛之模式內的鎮疼作用不再能測出（見 Rostock et al., 1996; Rostock A; Tober C; Rundfeldt C; Bartsch R; Engel J; Polymeropoulos EE; Kutscher B; Löscher W; Honack D; White HS; Wolf HH, D-23129: a new anticonvulsant with a broad spectrum activity in animal models of epileptic seizures. Epilepsy Res. 1996 Apr.; 23(3): 211-22）。

在癲癇發作之實驗模式內，瑞提加百展現廣譜性（廣效性）作用（見 Rostock et al., 1996; Tober et al., 1996; Tober C; Rostock A; Rundfeldt C; Bartsch R, D-23129: a potent anticonvulsant in the amygdala kindling model of complex partial seizures. Eur. J. Pharmacol. 1996 May 15; 303(3): 163-9）。，且正處在用於治療癲癇之臨床發展中。

此外，瑞提加百之應用於治療神經變性失調症被述及於 EP 857 065 內。

令人意想不到的是，本發明者等能確立：對於神經病變性疼痛，瑞提加百具有顯著之劑量－依賴性作用。然而，如所預料的是，如在早期之該模式內所見者，鎮疼作用僅低弱，且可與參考物質 gabapentine 相比喻。

藥理研究

在鼠福嗎啉模式內，痛覺過敏之抑制的研究

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明(13)

於此模式內，藉由皮下注射低百分率濃度之福嗎啉來誘發二相式防傷害行為反應（見 Field et al. 1997; Field MJ; Oles RJ; Lewis AS; McCleary S; Hughes J; Singh L; Gabapentine (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. Br. J. Pharmacol. 1997 Aug; 121(8): 1513-22）。

直至最晚才 10 分鐘之早期的特徵乃在於猛舐及猛咬。於注射 20 - 60 分鐘後，晚強直期以痛覺過敏過程階之方式發生。福嗎啉誘發之痛覺過敏包括經由脊髓之背側角內之神經元的敏感化作用而達成的中樞機轉，它以組織受損害或 C - 傳入纖維之增加活力的結果方式形成。

Field 等人（1997）能證實類鴉片在此模式內，對痛覺過敏行為反應之晚期不呈活性。另一方面，具抗痙攣作用之 gabapentine 在一劑量一依賴性方法內，能減少疼痛反應。

以瑞提加百進行之研究

方法

取體重 70 - 90 g 之雄性 Sprague Dawley 鼠，於進行實驗前，使之個別適應環境並予以觀察至少 15 分鐘。將 2.5% 甲醛之等張生理食鹽水溶液 0.05 ml，皮下注射於後足掌之蹠內，於焉引起劇烈立即反應，即，在數分鐘持續時間內會有舐及咬之反應，繼而於注射甲醛溶液後以迄 60 分鐘內之痛覺過敏晚期，仍有舐及咬之反應

五、發明說明(14)

，晚期（由注射 10 分鐘後開始）之咬及舐反應乃形成痛覺過敏反應之計量，於 40 分鐘之過程，每隔 5 分鐘即記錄這些反應。於注射福嗎啉（甲醛水液）前 60 分鐘，口服試驗物質，參考用物質為 gabapentine，每組使用 15 隻動物。

結果

於劑量一依賴性方法中，於口服 10 及 20 mg / kg 後，瑞提加百（retigabine）抑制了疼痛反應之晚期，即被描述為痛覺過敏或神經病變性疼痛者。口服 10 mg / kg 瑞提加百所帶來之作用大約相當於口服 60 mg / kg gabapentine 所帶來之效果（見表 1）。

至於使用 gabapentine，其對疼痛早期上之作用僅為輕微。因此，在對照組內之總共疼痛反應獲致高達 35 之行爲分數，而在晚期內則高達 30。藉由投服瑞提加百，依劑量一依賴性方式，在早期內之疼痛反應，被減低至 32，25 及 18，然而在晚期內，幾乎無疼痛反應可再度被測出，而在某些案例中，行爲分數低於 5。

早期內之疼痛反應被 gabapentine 降低至僅 27，然而在晚期內，低於 6 之值亦可被獲致。

五、發明說明 (15)

表 1
於口服後，瑞提加百對鼠身體上之痛覺過敏的效果

	處理 時間	劑量 mg/kg	於注射福嗎咻後 5 分鐘內所廣泛之平均行為分數之總和 (平均值±標準 偏差)									
			5	10	15	20	25	30	35	40		
1	賦形劑	-	35.3 ± 2.76	14.9 ± 7.00	24.0 ± 7.78	30.1 ± 3.91	28.9 ± 7.08	23.9 ± 7.90	23.8 ± 7.61	17.5 ± 11.40		
2	瑞提加 百	5.0	31.9 ± 5.46	5.33 ^{**} ± 6.43	9.9 ^{**} ± 8.51	26.4 ± 6.63	21.1 ± 6.15	20.6 ± 7.85	14.5 [*] ± 7.80	10.9 ± 8.98		
3	瑞提加 百	10.0	25.1 ^{**} ± 6.42	2.5 ^{**} ± 2.78	5.6 ^{**} ± 3.46	12.9 ^{**} ± 8.49	16.5 ^{**} ± 10.49	8.8 ^{**} ± 8.91	8.4 ^{**} ± 8.47	8.3 [*] ± 7.29		
4	瑞提加 百	20.0	17.6 ^{**} ± 8.52	0.9 [*] ± 1.81	5.4 ^{**} ± 8.47	12.5 ^{**} ± 8.83	9.3 ^{**} ± 9.18	9.0 ^{**} ± 8.70	7.9 ^{**} ± 5.91	2.9 ^{**} ± 3.36		
5	Gabapen tine	60.0	26.5 ⁺⁺ ± 6.12	4.6 ⁺⁺ ± 4.53	4.5 ⁺⁺ ± 5.76	12.4 ^{**} ± 7.11	11.5 ⁺⁺ ± 7.27	8.4 ⁺⁺ ± 7.76	6.8 ⁺⁺ ± 8.76	5.6 ⁺ ± 9.21		

在對瑞提加百作實驗時，藉由差異分析之力，使用下列 williams 試驗 ($p < 0.05$, $p^{**} < 0.01$) 。 經與受
賦形劑處理之組作比較來達成統計差異

在對瑞提加百作實驗時，藉由 Student 氏試驗 ($p < 0.05$, $p^{++} < 0.01$) 。 經與受賦形劑處理之組作比
較來達成統計差異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (16)

式 I 所示之瑞提加百可依已知方式予以轉化成藥用調合物，例如錠劑，膠囊劑，加衣錠，丸劑，顆粒劑，糖漿，乳化液，懸浮液及溶液等，假若適當的話，可應用藥學上適宜的賦形劑及／或佐劑來達成上述之目的。

在口服或胃腸外投服之場合中，式 I 化合物之每日劑量必須給為 50 - 500 mg。

合宜的是，在口服之場合中，投服之個別劑量為 30 - 60 mg，而在胃腸外投服之場合中，投服之劑量為 5 - 20 mg（在各場合中，劑量係依據游離鹼）。

若需要時，吾人可依照體重及特定型態投服途徑而使劑量脫離上述之範圍內。

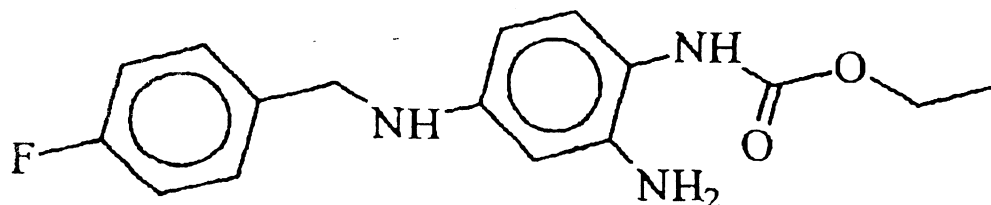
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

像

四、中文發明摘要 (發明之名稱：瑞提加百 (retigabine) 於治療神經病變疼痛上之用途)

本發明係關於如下式 I 所示之 2-胺基-4-(4-氟苄胺基)-1-乙氧羰胺基苯

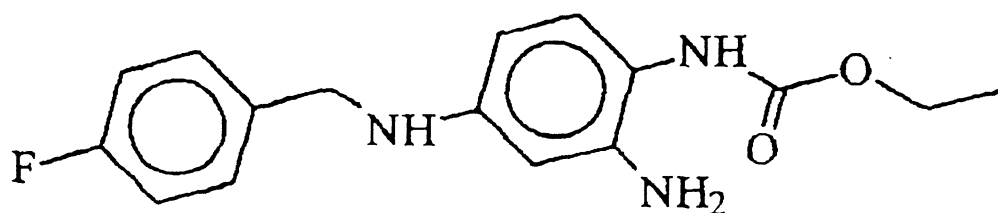


(INN: 瑞提加百 (Retigabine))

或其藥學上可利用之鹽類在預防或治療神經病變性疼痛上的用途。

英文發明摘要 (發明之名稱：Use of retigabine for the treatment of neuropathic pain)

The invention relates to the use of 2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-1-ethoxycarbonylaminobenzene of the formula I

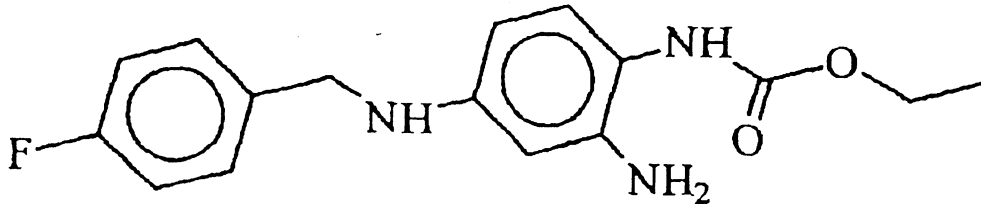


(INN: retigabine)

or its pharmaceutically utilizable salts for the prophylaxis and treatment of neuropathic pain.

六、申請專利範圍

1 . 用於預防及治療神經病變性疼痛之藥用組成物，
它包含一有效量之如式 I 所示的化合物



或其藥學上可接受之鹽類。

2 . 如申請專利範圍第 1 項之藥用組成物，它係用於
治療異常性疼痛。

3 . 如申請專利範圍第 1 項之藥用組成物，它係用於
治療痛覺過敏性疼痛。

4 . 如申請專利範圍第 1 項之藥用組成物，它係用於
治療幻痛性疼痛。

5 . 如申請專利範圍第 1 項之藥用組成物，它係用於
治療糖尿病性神經病變中之神經病變性疼痛。

6 . 如申請專利範圍第 1 項之藥用組成物，它係用於
治療偏頭痛中之神經病變性疼痛。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

修正

本年 月 日
補充 91.5.16

公告本

I257304

申請日期	89 年 9 月 21 日
案 號	89119495
類 別	A61K 31/325

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

民國 91 年 5 月修正

發 明 專 利 說 明 書
新 型

一、發明 新型名稱	中 文	瑞提加百 (retigabine) 於治療神經病變疼痛上之用途
	英 文	Use of retigabine for the treatment of neuropathic pain
二、發明 創作人	姓 名	(1) 克里斯·羅得費特 Rundfeldt, Chris (2) 藍尼·巴契 Bartsch, Reni (3) 安傑里卡·羅斯塔克 Rostock, Angelika
	國 籍	(1) 德國 (2) 德國 (3) 德國
	住、居所	(1) 德國寇司韋格曼倫松街十一號 Melanchthonstrasse 11, D-01640 Coswig, Germany (2) 德國歐登多夫歐克利拉維因堡街二十三號 Weinbergstrasse 23, 01458 Ottendorf- Okrilla, Germany (3) 德國瑞德布瑪卡蘭科街七號 Makarenkostrasse 7, 01445 Radebeul, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 維翠斯有限兩合公司 Viatrix GmbH & Co. KG
	國 籍	(1) 德國
	住、居所 (事務所)	(1) 德國法蘭克福緬因區衛斯慕勒街四十五號 Weismullerstrasse 45, D-60314 Frankfurt am Main, Germany
	代 表 人 姓 名	(1) 馬可斯·彼得森 Peterseim, Markus

裝

訂

線

申請日期	89 年 9 月 21 日
案 號	89119495
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

民國 91 年 5 月修正

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 新型名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 克里斯汀·托伯 Tober, Christine (5) 瑞塔·多斯特 Dost, Rita
	國 籍	(4) 德國 (5) 德國 (4) 德國維波拉寇斯雷其路十九號 Reichsstr. 24, 01689 Weinbohl, Germany
	住、居所	(5) 德國卓斯登蘇荷喜五十一號 Sudhohe 51, 01217 Dresden, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 名 姓 名	

裝 訂 線