



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020234A A2

HR P20020234A A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **A 61 K 31/325**  
**A 61 P 29/02**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 18.03.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2003.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP00/09284

Datum podnošenja međunarodne prijave 22.09.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/22953

Datum međunarodne objave 05.04.2001.

(31) Broj prve prijave: 09/406, 135

(32) Datum podnošenja prve prijave: 27.09.1999.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

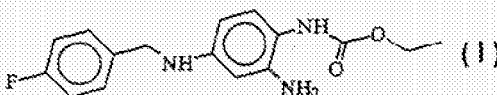
**Viatrix GmbH & Co. KG, Weismuellerstrasse 45, 60314 Frankfurt, DE**  
**Chris Rundfeldt, Melanchthonstr. 11, 01640 Coswig, DE**  
**Reni Bartsch, Weinbergstrasse 23, 01458 Ottendorf-Okrilla, DE**  
**Angelika Rostock, Makarenko Str. 7, 01445 Radebeul, DE**  
**Christine Tober, Reichsstrasse 24, 01689 Weinböhla, DE**  
**Rita Dost, Südhöhe 51, 01217 Dresden, DE**

(74) Punomoćnik:

Dina KORPER ŽEMVA, Zagreb, HR  
Zdenko HARAMIJA, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **UPOTREBA RETIGABINA ZA TRETIRANJE NEUROPATSKIH BOLOVA**

(57) Sažetak: Izum se odnosi na uporabu 2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-1-etoksikarbonilaminobenzena formule I

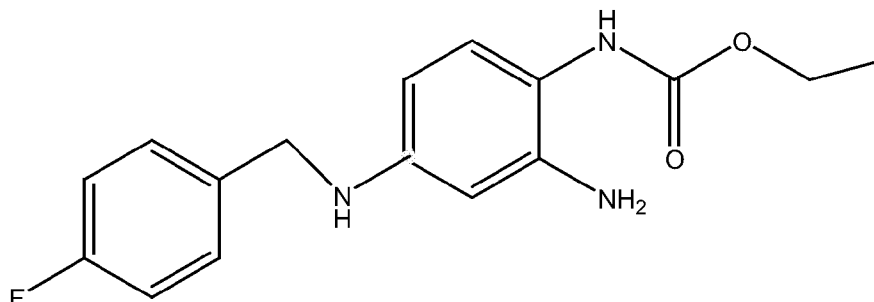


ili njegovih farmaceutski iskoristivih soli za profilaksu i tretiranje neuropatske boli.

HR P20020234A A2

## OPIS IZUMA

Izum se odnosi na uporabu 2-amino-4-(4-fluorbenzilamino)-1-etoksikarbonilaminobenzena formule I



(INN: retigabin)

ili njegove farmaceutski uporabive soli za profilaksu i tretiranje neuropatskog bola.

Neuropatska bol kao što je alodinja i hiperalgezija opisuje posebnu vrstu osjeta boli koja se razlikuje od uobičajene percepcije bolne stimulacije. Pacijenti koji pate od hiperalgestičkih bolova osjećaju bolni podražaj jače od zdravih ljudi. Pojam alodinja opisuje fenomen percepcije podražaja koji nije bolni sam po sebi, kao što je dodir ili toplo/hladno, kao bol. U nekim slučajevima fizički osjet je vrlo jak i stresan. Za ovaj modificiran osjećaj boli u Njemačkoj i u međunarodnoj su uporabi različiti pojmovi koji se u nekim slučajevima preklapaju u svom značenju ali ne mogu uvijek biti upotrebljeni istovremeno. U njemačkom jeziku se uobičajeno rabe pojmovi Allodynie, Parästhesie, Hypersthesie, Hyperalgesie and Phantomschmerz, u engleskom se jeziku uz izraze allodynia, hyperalgesia i phantom limb pain, pojmovi reflex sympathetic dystrophy (refleksna simpatička distrofija) (RSD) (Rogers and Valley, 1994) i sympathetically maintained pain (simpatički podražavana bol) (SMP) su nadalje u uporabi (Rogers JN; Valley MA, Reflex sympathetic dystrophy; Clin Podiatr Med Surg. 1994 Jan.; 11(1) : 73-83).

Pod pojmom Alodinja se podrazumijeva pojačane neugodna do bolna percepcija podražaja izazvanog toplinom ili dodirrom, koja se temelji na snižavanju praga boli samo za taj podražaj. Hiperalgezija opisuje pretjeran osjet svih vrsta koje su bolne same po sebi, opet zbog snižavanja praga boli. Fantomaska bol je osjećaj boli koja nije prisutna, jer je, na primjer, bolni ud uklonjen. U znanstvenoj literaturi ova vrst osjeta boli je često smještena pod pojam središnje neuropatske boli. Ovdje je značajno da aktualni osjećaj bola nije pripisan uobičajenom podražaju koji izaziva bol, nego potječe od perifernog ili središnjeg živčanog sustava, jer je razina reakcije na bol osjetljivog i bol prijenosnog sustava izmjenjena. Različito od ostalih oblika boli, neuropatska bol je obično kronična i obično se ne može tretirati ili se samo može tretirati uz poteškoće s uobičajenom analgeticima kao što su opiodi.

Poremećaji u kojima je opažena promijenjena razina reakcije na bol osjetljivog i bol prijenosnog sustava mogu biti:

1. Dugotrajna alodinja je opisana kao klasična posljedica zaraze s herpes zoster (crveni osip kože na struku) (Fields i ostali., 1998.; Fields HL; Rowbotham M; Barons R, Posttherapeutic neuralgia. Neurobiol. Dis. 1998 Oct.; 5(4) : 209-27).
2. U slučaju pacijenata s AIDSom, u različitim stupnjevima bolesti pojavljuje se poremećeni osjet boli koji pripada vrsti hiperalgezije i jasno se razlikuje od nociceptivne (to jest inducirane bolnim podražajem) boli (Lefkowitz 1996.; Lefkowitz M, Pain management for the AIDS patient. J. Fla. Med. Assoc. 1996 Dec.; 83(10) : 701-4).

U dijelovima tijela koji su opečeni opekline uzrokuju neuropatsku hiperalgeziju. Premda uzrok bola (toplina) nije više nazočna, opekline su često izuzetno bolne.

Nakon terapije s visokim dozama citostatika za tretiranje raka, pacijenti često također spominju osjećaje boli (Brant 1998; Brant JM, Cancer-related neuropathic pain. Nurse Pract. Forum. 1998 Sep.; 9(3): 154-62). 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) su bili sposobni pokazati da bol koja se pojavljuje u svezi s tretiranjem s vinkristinom je uzrokovana povećanom stimulacijom perifernih receptora bola, to jest od hiperalgezijom.

Tumorski poremećaj sam po sebi može također uzrokovati neuropatsku bol (na primjer kao rezultat kroničnog pritiskanja živca od strane tumora) koja pripada vrsti hiperalgezije (Brant 1998; Brant JM, Cancer-related neuropathic pain. Nurse Pract. Forum, 1998 Sep.; 9(3): 154-62).

Trigeminalna neuralgija je rašireni oblik hiperalgezije koji se često pojavljuje bez vidljivog oštećenja živaca (Burchiel, 1993; Burchiel KJ, Trigeminal neuropathic pain. Acta Neurochir. Suppl. Wien. 1993; 58; 145-9).

Kod pacijenata s dijabetesom, hiperalgezija se često pojavljuje tijekom bolesti kao oblik kasnog oštećenja. Pacijenti se žale na visokobolne udove s istovremenim smanjenim osjetom dodira kože (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).

- 5 Difuzna bol koja se pojavljuje kod fibromialgije je smještena pod pojam alodinija (Russel, 1998; Russel IJ, Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. Am. J. Med. Sci. 1998 June; 315(6): 377-84).

10 Daljnji sindrom kod kojeg se pojavljuju hiperalgezija i alodinija je vulvodinija. Ovaj poremećaj je naznačen kroničnom nelagodnom (žarenje, probadanje, svrbež) u području vulve bez pravog dokaza da su uzrok zarazna sredstva (Bohl i ostali., 1998; Bohl TG, Vulvodinia and its differential diagnoses. Semin. Cutan. Med. Surg. 1998 Sep.; 17(3): 189-95).

15 Kod pacijenata s kroničnom boli u leđima se često može opaziti uklještenje živčanih završetakaleadne moždine. Neovisno od kronične boli, ovo tlačno oštećenje živčanih završetaka se također pokazuje kao osjetilna nelagoda (paraesthesias). Ukoliko se uzrok pritiska ukloni kirurški, uprkos toga veliki dio pacijenata se dodatno žali na osjećaje boli. Ovi postojani osjećaji su opisani kao neuropatska bol i mogu se dijagnostički razlikovati od drugih (upalnih) oblika boli (Sorensen i Bengtsson, 1997; Sorensen J; Bengtsson M, Intravenous phentolamine test – an aid in the evaluation of patients with persistent pain after low-back surgery? Acta Anaesthesiol. Scand. 1997 May; 41(5): 581-5).

20 Kod 10 do 20% pacijenata s povredama leđne moždine javlja se u nekim slučajevima veoma jak osjećaj boli rezultira koji nastaje u mozgu radi nedostatka nedirnuti leđne moždine i ne podnosi se na bolni podražaj. Ova bol je opisana kao središnja neuropatska bol (Eide 1998; Eide PK, Pathophysiological mechanisms of central neuropathic pain after spinal cord injury. Spinal cord. 1998 Sep.; 36(9): 601-12).

25 Bol koja se javlja nakon amputacije ima osobine neuropatske boli (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).

30 Unutrašnji organi također mogu biti izvor hiperalgezije (Mayer i Gephart, 1994.; Mayer EA; Gebart G, Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia [ vidi komentare u; Gastroenterology 1995. Feb.; 180(2): 618] Gastroenterology. 1994. July; 107(1): 271-93). Oboljeli pacijenti pate od neodgovarajućih osjećaja fizioloških reakcija u različitim područjima gastrointestinalnog trakta, kao što su, na primjer, osjećaj punoće, želučane boli ili osjećaj nadutosti, bez odgovarajućeg postojećeg patofiziološkog uzroka.

35 Kako je spomenuto u početku, povećana ili promijenjena reakcija na bol je simptom različitih poremećaja i pojavljuje se upitno da li postoji standardna patogeneza. To se također vidi u činjenici što priroda promijenjene reakcije na bol može biti različita. Uobičajeno je za sve te reakcije na bol, međutim, da su morfini ili nedjelotvorni ili djeluju samo kada se koriste doze koje uzrokuju neželjene pokrajne učinke. Poticajni čimbenici za reakciju boli mogu biti različiti.

40 Kod pacijenata s alodinijom induciranom herpesom može propuh biti dovoljan da uzrokuje žareću bol. Kod tih pacijenata se mora pretpostaviti da nastala sredstva uzrokuju oštećenje neurona, što smanjuje prag osjeta boli. Kod pacijenata s dijabetesom se sumnja da niska opskrba živaca s krvlju i hranjivim tvarima zbog mikroangiopatije vodi kroničnom oštećenju živaca. To zatim potiče postupak obnove koji se manifestira kao proliferacija živčanih vlakana.

45 Procesi preostroja leđne moždine i također periferno se smatraju mogućim uzrokom hiperalgezije prema različitim autorima (vidi, na primjer, Basbaum 1999.; Basbaum AI, Spinal mechanisms of acute and persistent pain. Reg. Anesth. Pain Med. 1999. Jan.-Feb.; 24(1): 59-67). Kao rezultat kroničnog uklještenja živaca, oni su oštećeni bez da su potpuno uništeni. Dok se kao rezultat akutnog uklještenja javljaju lokalni signali boli, kod kroničnog uklještenja se pojavljuje indukcija transkripcijskih faktora u tijelu stanice (i stoga izvan područja uklještenja u moždini), koja traje tjednima. Neuropeptidi kao što je tvar P aktiviraju proliferaciju živčanih vlakana i aktivaciju nenapadnutih susjednih neurona. Štoviše, moguće je pokazati da živčana stanična tijela pojačano ekspresiraju noradrenalinske receptore. Kao rezultat,

50 neuroni mogu postati aktivni spontano bez vanjske pobude i spontano izazvati osjećaje boli. Nakon vanjskog podražaja, cijela otpuštena bujica signala se prenosi u mozak umjesto pojedinih impulsa (Herdegen i Zimmermann, 1995.; Herdegen T; 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. U: Nyberg F; Sharma HS; Weisenfeld-Hallin Z (izdavači): Neuropeptides in the spinal cord. Progress in Brain Research Vol. 104 Elsevier Publishers, Amsterdam 1995, str. 299-321).

60 Na račun učestvovanja noradrenalinskih receptora, transmitterske tvari simpatetičkog sustava, pozivanje je također načinjeno na simpatetički podržavanu bol, stoga što su ovi neuroni aktivirani fiziološkom aktivacijom simpatetičkog sustava. U engleskom jeziku pojam reflex symphathetic dystrophy (RSD) je stoga raširen (Rogers i Valley, 1994.; Rogers JN; Valley MA, Reflex symphathetic dystrophy; Clin. Podiatr. Med. Surg. 1994. Jan.; 11(1): 73-83) ili symphathetically maintained pain (SMP).

Citostatici kao što je vincristin vode izravno povećanju pobuđenja receptora perifernog bola i na taj način mogu inducirati hiperalgeziju (Tanner i ostali, 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).

5 Pokušano je pokusima na životinjama procijeniti temeljne jednostavne mehanizme hiperalgezije. Ako je, kod štakora, periferno detektirana hiperalgezija inducirana djelomičnim povezivanjem živčanih završetaka ledne moždine, tada se superaktivne skupine neurona moraju pronaći u lednoj moždini kao ektopikalno spontano djelotvorna središta (Pan i ostali, 1999.; Pan HL; Eisenach JC; Chen SR, Gabapentine suppress ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats. *J. Pharmacol Exp Ther.* 1999. Mar.; 288(3): 1026-30). Uz pomoć gabapentina, lijeka koji ima značajno  
10 djelovanje kod neuropatske boli, spontano djelovanje tih središta živčane stanice (ectopic foci) se može potisnuti na način ovisnosti o dozi. U istom rasponu doze, periferna hiperalgezija je također potisnuta. Slični pokusi su također provedeni u drugom modelu (Häbler i ostali, 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). Ukoliko je spinalni živac bio oštećen, tada je neočekivano bilo moguće dobiti spontano djelovanje pojedinih živčanih vlakana od živčanog debla  
15 počevši od četvrtog dana kroz nekoliko tjedana. Ovaj fenomen je moguće povezan s fantomskom boli. Moguće, spontano djelovanje ovih živčanih vlakana nakon amputacije bi se trebalo propisati disinhibiciji NMDA podvrste glutamatnog receptora (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). Istraživanje u kojem je bilo moguće pokazati da je intratekalno davanje NMDA antagonista bilo u stanju smanjiti bol također ukazuje na uključenost NMDA receptora.  
20 U zbiru se može ustanoviti da prekomjerna stimulacija uključenih živaca može biti uzrok hiperalgezije ili promijenjenog osjećaja boli, ali je utjecaj daljnjih čimbenika vjerojatan.

Kod terapije ovih poremećaja mora se jasno razlikovati simptomatsko tretiranje osjećaja boli i zaštitno tretiranje živčane stanice od uzroka poremećaja (Mörz 1999., Mörz R; Schmerzbehandlung bei diabetischen Neuropathien (Tretiranje boli kod dijabetičkih neuropatija), *Fortschritte der Medizin* 1999., 13: 29-30).

Kod pacijenata s neuropatskom boli povezanom s dijabetesom, optimalizacija metaboličkih razina radi spriječavanja daljnjeg napredovanja i spriječavanja daljnjeg oštećenja kao što je oštećenje stopala je naznačeno kao temeljni program, ali ovo tretiranje nema učinka na simptome boli same po sebi.

30 Nadalje, uzrok poremećaja, to jest neurodegenerativno oštećenje živca i s njim povezane mikroangiopatije se može tretirati uporabom tvari koje štite živčanu stanicu (neuroprotektivi) kao što je  $\alpha$ -liponska kiselina ili drugi antioksidansi kao što je vitamin E, vitamini važni za živčani sustav, kao što je vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> ili B<sub>12</sub> ili mjerama koje poboljšavaju cirkulaciju, kao što su fizikalne vježbe.

35 Ova vrsta tretiranja ne utječe stvarno na bol; ukoliko se, međutim, postigne poboljšanje djelovanja živca, moguće je da osjećaji boli budu potisnuti dugoročno.

Aktualna terapija simptomatske boli, međutim, mora biti usklađena s ostalim lijekovima. Niti su središnje djelotvorni analgetici kao što su derivati morfina niti su uobičajeni periferno djelotvorni analgetici kao što su paracetamol ili acetilsalicilna kiselina djelotvorni. Međutim, primjenjuju se antidepresivi kao što je amitriptilin, imipramin ili paroksentin ili antikonvulsanti kao što je karbamazepin ili gabapentin. Tramadol, kao neki opioidni analgetik je također djelotvoran na račun svojih daljnjih djelovanja na druge receptore adrenergičkog sustava.

45 U patentnoj literaturi, na primjer, uporaba topiramata (US 5 760 007) i moksonidina (EP 901 790) je iskazana za tretiranje neuropatske boli.

Ovdje je cilj tretiranje simptoma boli same po sebi a ne uzroka. Svi spomenuti lijekovi, međutim, vode samo ublažavanju simptoma boli kod nekih pacijenata.

50 Kod neuropatske boli uzrokovane herpesom, moguće je profilatički uporabom virostatika zaštititi živčanu stanicu posljedično od oštećujućeg djelovanja virusa u ranom stupnju poremećaja i tako smanjiti ekspresiju neuropatske boli; ovi lijekovi nisu, međutim, djelotvorni simptomatično nakon što je akutna zaraza prošla. Oboljeli pacijenti mogu doživjeti ublažavanje simptoma uzimajući antidepresante, karbamazepin ili gabapentin.

55 Kod neuropatske boli povezane s uklještenjem moguće je ukloniti primarni uzrok poremećaja, na primjer, kod uklještenja središnjeg živca u zapešću (engl. carpal tunnel syndrome) ili kod uklještenja živčanih završetaka ledne moždine kirurškim proširenjem uskih mjesta. Kod ranog davanja lijekovi koji imaju neurozaštitno djelovanje mogu odgoditi ili zaustaviti napredak oštećenja živaca. Uprkos tome veliki postotak takvih pacijenata još pati od boli, koja, ne reagira dobro na klasične analgetike, čak i nakon dužeg vremena poslije operacije. Rabe se antidepresivi i lijekovi kao što je karbamazepin ili gabapentin.

60

U slučaju amputacijske boli, pravi uzrok, amputacija, se ne može tretirati, tako da se ta neuropatska bol mora tretirati samo simptomatički s gore spomenutim skupinama lijekova. Međutim, nedavno je bilo pokušaja u slučaju sustavnih amputacija zaustavljanja razvoja neuropatske boli s primjenom blokade živaca koji bi se oštetili kroz nekoliko dana prije amputiranja. Premda su prve indikacije pozitivne, jasna demonstracija djelotvornosti u nadziranim kliničkim proučavanjima još nije okončana.

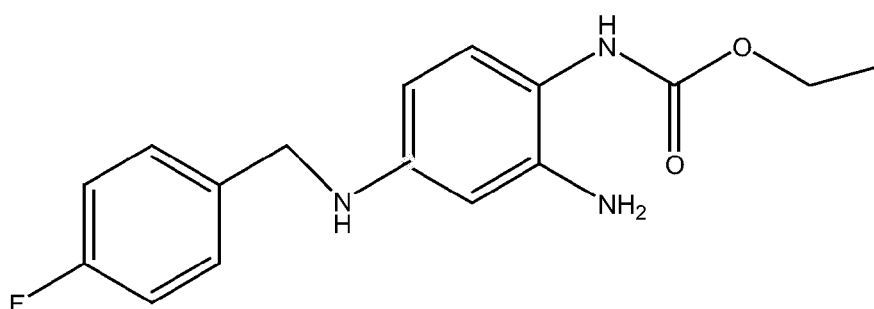
Sve u svemu se može utvrditi da za simptomatsko tretiranje neuropatske boli konvencionalni analgetici imaju nisku učinkovitost. Lijekovi kao antidepresivi, karbamazepin ili valproat se uporabljaju, koji samo po sebi nemaju analgetsko djelovanje na neuropatske oblike boli.

Tretiranje ovih pacijenata nije, međutim, često zadovoljavajuće.

Stoga postoji velika potreba za nove tvari za selektivno tretiranje neuropatskih oblika boli.

Cilj ovog izuma je je načiniti dostupnim tvari s kojima se simptomi boli neuropatske boli mogu tretirati.

Iznenadujuće je sada pronađeno da retigabin formule I



posjeduje značajnu aktivnost protiv neuropatske boli. Stoga se otvaraju potpuno nove mogućnosti za profilaksu i tretiranje neuropatskih boli.

Retigabine i postupak za njegovu pripravu je otkriven (DE 42 00 259).

Retigabine je derivat neopioidnog analgetika flupirtina, za kojeg je također pokazano antikonvulzivno djelovanje dodatno uz njegovo analgetsko djelovanje. Uz pomoć strukturalne optimalizacije uz pomoć boljeg odijeljivanja od željenih (antikonvulzant) svojstava od neželjenih (analgetičkih) djelovanja, bilo je moguće uporabom farmakofornog modeliranja odijeliti antikonvulzant od analgetičkog djelovanja u ovoj klasi spojeva.

Retigabine ima jače konvulzantsko djelovanje nego flupirtin, ali analgetsko djelovanje u modelima akutne boli nije više odredivo (Rostock i ostali, 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): 211-23).

Retigabine ima široki spektar djelovanja u eksperimentalnim modelima epileptičkih napadaja (Rostock i ostali, 1996.; Tober i ostali, 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) i nalazi se u kliničkom istraživanju za tretiranje padavice.

Dodatno, uporaba retigabina za tretiranje neurodegenerativnih poremećaja je opisana u EP 857 065.

Neočekivano, mi smo sposobni ustvrditi da retigabine ima značajno o dozi ovisno djelovanje protiv neuropatske boli. Kao što se očekivalo, međutim, analgetsko djelovanje, kako je vidljivo u ovom modelu u ranom stupnju, bilo je samo nisko i uporedivo s referentnom tvari gabapentinom.

### **Farmakološka istraživanja**

#### Istraživanje inhibicije hiperalgezije s formalinskim testom na štakoru

U ovom modelu je dvofazna nocifensivna reakcija ponašanja inducirana potkožnom injekcijom formalina niskog postotka (Field i ostali, 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). Rana faza do najmanje 10 minuta je naznačena intenzivnim lizanjem i ujedanjem. Kasna tonična faza se pojavljuje 20-60 minuta nakon injektiranja kao stanje procesa hiperalgezije. Formalinom inducirana hiperalgezija uključuje središnji mehanizam preko senzitivacije neurona u stražnjem rogu hrptenog živca leđne moždine, što rezultira kao posljedica oštećenja tkiva ili povećane aktivacije C-afherentnih vlakana.

5

Field i ostali (1997.) su bili u stanju pokazati da su opiodi nedjelotvorni u ovom modelu protiv posljednje faze reakcija hiperalgezijskog ponašanja. S druge strane, antikonvulzant gabapentin je smanjio bolne reakcije štakora na o dozi ovisan način.

## 10 Istraživanja s retigabinom

### Način:

Muški Sprague Dawley štakori, težine 70-90 grama, su smješteni zasebno i promatrani kroz najmanje 15 minuta prije početka pokusa. Dano je 0.05 mL 2,5%-tnog formaldehida u izotoničnoj otopini soli u taban potkožnom injekcijom u stražnju šapu je odmah izazvalo jaku reakciju lizanja i ujedanja u trajanju nekoliko minuta i nakon toga kasnu fazu hiperalgezije koja slijedi do 60 minuta nakon injekcije formalina. Reakcije lizanja i ujedanja kasne faze (počevši od 10 minuta) oblikuju mjeru reakcija hiperalgezije. Ove reakcije su snimljene u 5 minutnim razmacima kroz raspon od 40 minuta. Tvari koje se ispituju su davane oralno 60 minuta prije injekcije formalina. Referentna tvar je bio gabapentin. Korišteno je 15 životinja po skupini.

20

### Rezultati:

Retigabin je inhibirao kasnu fazu reakcija boli, koja će se opisati kao hiperalgezija ili neuropatska bol, na način ovisan o dozi nakon 5, 10 i 20 mg/kg oralno. Djelovanje 10 mg/kg retigabina odgovara približno učinku 60 mg/kg oralnog gabapentina (vidi Tablicu 1).

25

Kao s gabapentinom, djelovanje na ranu fazu boli, to jest analgetičko djelovanje, je bilo slabo. Stoga, zbrojene reakcije boli u nadzornoj skupini u ranoj fazi su postigle rezultat ponašanja do 35 a u kasnoj fazi do 30. Uz pomoć retigabina je reakcija boli u ranoj fazi smanjena na način ovisan o dozi na 32, 25 i 18, dok u kasnoj fazi skoro uopće se reakcija boli nije mogla zapaziti s rezultatom ponašanja u nekim slučajevima ispod 5.

30

Bolna reakcija u ranoj fazi je također smanjena samo na 27 s gabapentinom, dok su kasnoj fazi također postignute vrijednosti ispod 6.

### **Tablica 1**

Učinak retigabina na hiperalgezijsku štakora nakon oralnog davanja

35

Zbroj rezultata prosječnog ponašanja preko 5 min. nakon davanja formalina (prosječna vrijednost ± standardna devijacija)

Tretman		Doza mg/kg	5	10	15	20	25	30	35	40
1	Sredstvo	-	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	Retigabin	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	Retigabin	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	Retigabin	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	gabapentin	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

40 Statističke razlike u usporedbi prema sa sredstvom tretirane skupine su provedena za retigabin uz pomoć promjenljive analize uporabom Williamsovog testa (\*p<0.05, \*\*p<0.01)

Statističke razlike u usporedbi prema sa sredstvom tretirane skupine su provedena za retigabin uz pomoć variance analize uporabom Student t testa (\*p<0.05, \*\*p<0.01).

45

Retigabin formule I se može prevesti na poznati način u farmaceutske pripravke kao što su tablete, kapsule, prevučene tablete, pilule, zrnca, sirupe, emulzije, suspenzije i otopine, ukoliko je odgovarajuće upotrebljavati farmaceutski pogodna sredstva i/ili inertne nosače.

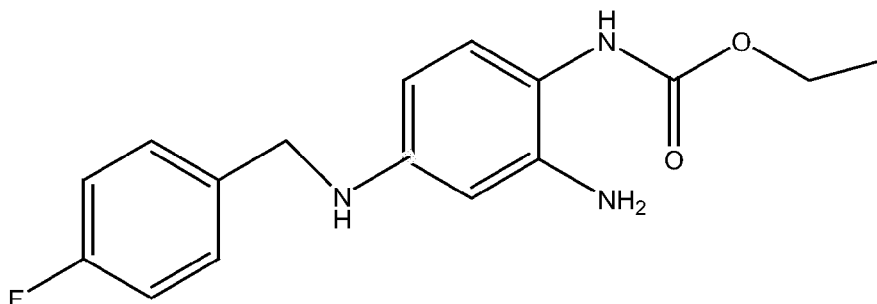
U slučaju oralnog ili parenteralnog davanja, dnevna doza spoja formule I bi trebala biti 50-500 mg.

5 Poželjno, pojedinačne doze od 30-60 mg se daju u slučaju oralnog davanja i 5-20 mg u slučaju parenteralnog davanja (količine su u svakom slučaju temeljene na slobodnoj bazi).

Ukoliko je neophodno, moguće je odstupati od spomenutih količina, što uglavnom ovisi o tjelesnoj težini i vrsti davanja.

## 10 PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule I

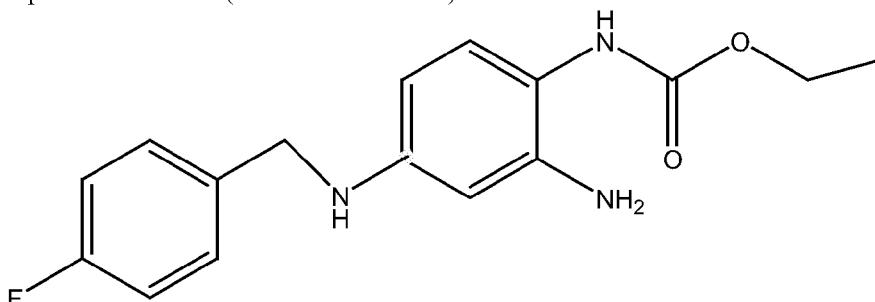


ili njegove farmaceutski korisne soli, **naznačen time**, što se upotrebljava za profilaksu i tretiranje neuropatske boli.

- 15 2. Spoj formule I prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što se upotrebljava za tretiranje alodinije.  
 3. Spoj formule I prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što se upotrebljava za tretiranje hiperalgezije.  
 4. Spoj formule I prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što se upotrebljava za tretiranje fantomske boli.  
 5. Spoj formule I prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što se upotrebljava za tretiranje neuropatske boli kod dijabetijske neuropatije.  
 20 6. Spoj formule I prema Zahtjevu 1, **naznačen time**, što se upotrebljava za tretiranje neuropatske boli kod migrene.

## SAŽETAK

25 Izum se odnosi na uporabu 2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-1-etoksikarbonilaminobenzena formule I



(INN: retigabin)

ili njegovih farmaceutski iskoristivih soli za profilaksu i tretiranje neuropatske boli.