

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2002 - 411**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.07.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **03.08.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/147033**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.03.2003**

**(Věstník č. 3/2003)**

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/07356**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/008682**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**A 61 K 31/44**

**A 61 P 19/02**

(71) Přihlašovatel:

AWD. PHARMA GMBH & CO. KG, Dresden, DE;  
BAYER AG, Leverkusen, DE;

(72) Původce:

Endler Gabriele, Coswig, DE;  
Lehmann Holger, Köln, DE;  
Lobisch Michael, Reichelsheim, DE;  
Szelenyi Istvan, Schwaig, DE;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek pro léčení bolesti  
stejně jako prevenci chronických bolestí při  
degenerativních chorobách kloubů u psů a koček**

(57) Anotace:

Je popsáno použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem.

CZ 2002 - 411 A3

Farmaceutický prostředek pro léčení bolesti stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček

### Oblast techniky

Tento vynález se týká použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolesti stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem.

### Dosavadní stav techniky

Degenerativními chorobami kloubů se rozumějí nezánettivé choroby kloubů. V anglicky hovořících zemích jsou tato onemocnění označována jako "degenerative joint diseases" (DJD). Degenerativní choroby kloubů se vyskytují obzvláště u psů a také u mnohých starých koček. Pomalu pokračující ztrátou kloubní chrupavky dochází k narůstajícímu a bolestmi doprovázenému omezení pohyblivosti postiženého kloubu. Za předstupeň této kloubní choroby se u psů a koček považuje například dysplasie kyčelní chrupavky (porucha růstu) nebo luxace česky (vymknutí česky). Tyto předstupně degenerativních kloubních chorob jsou rovněž bolestivé, i když není zjevné žádné poškození chrupavky. U psů se často vyskytuje natažení vazů, roztržení vazů (například roztržení křížového vazů) nebo poškození menisku, která jsou doprovázena bolestmi a přispívají k dalším obnoveným vymknutím česky.

Degenerativní choroby kloubů jsou v zásadě doprovázena bolestmi. Příležitostně se vyskytují akutní zánětlivé příhody. V této souvislosti je zde však mezi

člověkem a psem rozdíl, protože tyto zánětlivé reakce probíhají u psů zřetelně mírnější formou (např. u psa nejsou skoro žádné zjistitelné otoky, velmi výrazné otoky u lidí). U zvířat existují další bolestivá onemocnění, která částečně doprovázejí degenerativní změny kloubů. Sem patří například trpaslictví nebo syndrom cauda-equina. V posledně uvedeném případě jde o tzv. „syndrom koňské oháňky,“ který se převážně vyskytuje u psů vyšších ras (jako je ovčácký pes). Příčina bolesti spočívá ve zúžení páteřního kanálu částečným postižením páteřní chrupavky. Rovněž při nestabilitě lumbosakrálního skloubení se vykytují bolesti, jejichž příčina se vysvětluje natažením vazů.

Při léčení chronických bolestí se používají léčiva s různými mechanismy účinku. Tak se také používají kortikosteroidy, které i u zvířat vyvolávají jejich mechanismu účinku odpovídající těžké vedlejší účinky. Nejčastěji se však používají nesteroidní protizánětlivá léčiva (non-steroidal anti-inflammatory drugs = NSAIDs) a tzv. chondroprotektiva. K chondroprotektivním látkám patří polysulfátované glykosaminoglykany a kombinace chondroitinu a glukosaminu. Polysulfátované glykosaminoglykany se podávají intramuskulárně nebo intrartikulárně (přímo do kloubu).

Účinnost těchto směsí není sporná jen v literatuře humánního lékařství, ale i v literatuře lékařství veterinárního (Deal, C.L., Moskowitz, R.W., Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. - The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. Rheumatic Disease Clinics of North America, 25, 379 až 782 (1999), DeHaan, J.J., Goring, R.L., Beale, B.S., a v Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan for the

treatment of hip dysplasia in dogs, *Vet. Surg.*, 23, 177 až 181 (1994)).

Chondroitin a glukosmain se používají orálně buď jako samotná látka (glukosamin) nebo v kombinaci. Jejich účinnost nebyla dosud v žádné kontrolované klinické studii ani na lidech, ani na zvířatech doložena (Leffler, C. T., Philippi, A. F., Leffler, S. G., Mosure, J. C., Kim, P. D., *Glucosmaine, chondroitin, and magnesium ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study, Military Medicine*, 164, 85 až 91 (1999)). Rovněž tak když chondroprotektivní látky v in vitro podmínkách vykazují z terapeutického hlediska příznivé účinky, nebyly tyto účinky prokázány za terapeutických (in vivo) podmínek (Bassler, C., Rovati, L., Franchimont, P., *Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro, Osteoarthritis & Cartilage*, 6, 427 až 434 (1998)).

V současnosti neexistuje žádné léčivo, které by mohlo zabránit destrukci chrupavky. V budoucnosti budou destruktivní procesy léčeny takovými látkami, které se kauzálně účastní patogeneze osteoartrózy a tak mohou zastavit postup destrukce chrupavky a kostí. Četné experimentální pokusy ukazují na to, že TNF $\alpha$  (faktor nekrózy tumoru  $\alpha$ ) hraje centrální roli při vzniku degenerativních změn kloubů. Osteoartróza je vždy doprovázena destrukcí chrupavky a kostí. Při osteoartróze se pohybují zmnožené neutrofilní granulocyty, které uvolňují TNF $\alpha$ , do kloubu. Dále pod vlivem TNF $\alpha$  probíhá zmnožená tvorba nových cév. V důsledku toho se podporuje

růst poškozených chrupavčitých resp. kostních tkání (Paleolog, E., Target effector role of vascular endothelium in the inflammatory response: insights from the clinical trial of anti-TNF $\alpha$  antibody in rheumatoid arthritis, *Mol. Pathol.*, 50, 225 až 233 (1997)). V klinických studiích bylo jednoznačně prokázáno, že neutralizace TNF $\alpha$  buď prostřednictvím monoklonálních protilátek proti TNF $\alpha$  (anti-TNF $\alpha$  mABS) nebo prostřednictvím použití rozpustných receptorů pro TNF $\alpha$  (soluble TNF receptor fusion proteins: sTNFR-IgGs) potlačí nikoli pouze akutní symptomy (např. otok kloubu), ale také může být potlačena pokračující destrukce chrupavky a kosti (Fenner, H., Immunopharmakologisches Profil und therapeutische Perspektiven von anti-TNF $\alpha$  - Therapien, *Zeitschrift. Rheumatol.*, 57, 294 až 297 (1998), Moreland, L. W., Soluble tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (Enbel) as a therapy for rheumatoid arthritis, *Rheum. Dis. Clin. N. A.*, 24, 579 až 591 (1998)). V důsledku toho je tudíž představitelné, že vývoj destruktivních změn chrupavky a kosti by mohl být potlačen nasazením anti-TNF mBAS a sTNFR-IgGs.

Ve veterinárním lékařství jsou k léčení chronických bolestí předepisovány převážně nesteroidní protizánětlivá léčiva. Nyní jsou k použití obzvláště následující účinné látky: aspirin, karprofen, ketoprofen, piroxikam, naproxen a meklofenamik (Papich, G. M., Hardie, E. M., Management of chronic pain). Existují však četné náznaky o tom, že nesteroidní protizánětlivá léčiva sice mohou zmírnit bolest, avšak destrukci chrupavky spíše posilují (Wang, B., Yao, Y-Y., Chen M-Z., Effects of indometacin on joint damage in rat and rabbit, *Acta Pharmacol. Sinica*, 19, 70 až 73 (1998), Rainsdorf, K. D., Ying, C., Smith, F. C., Effects of maloxicam, compared with

07.05.02

other NSAIDs, on cartilage proteoglycan metabolism, synovial prostaglandin E2, and production of interleukins 1, 6 and 8, in human and porcine explants in organ culture, J. Pharm. Pharmacol., 49, 991 až 998 (1997), van der Berg, W. B., Impact of NSAID and steroids on cartilage destruction in murine antigen induced arthritis, J. Rheumatol., 27 (Suppl.), 122 až 123 (1991), Brandt, K. D., Slowman-Kovacs, S., Nonsteroidal antiinflammatory drugs in treatment of osteoarthritis, Clin. Orthopaed. Relat. Dis, 213, 84 až 91 (1986), Palmowski, M. J., Brandt, K. D., Aspirin aggravates the degeneration of canine joint cartilage caused by immobilization, Arthritis Rheum., 25, 1333 až 1342 (1982)).

Jak je známo, způsobují nesteroidní protizánětlivá léčiva jako inhibitory cyklooxygenázy prostřednictvím zásahu do metabolismu kyseliny arašídové zmnožení leukotrienů, které mohou degenerativní procesy posílit (Brune, K., Aehringhaus, U., Peskar, B. A., Pharmacological control of leukotriene and prostaglandin production from mouse peritoneal macrophages, Agents Actions, 14, 729 až 734 (1984), Achterrath-Tuckermann, U., Simmet Th., Luck, W., Szelenyi, I., Peskar, B. A., Inhibition of cysteinyl-leukotriene production by azelastine and its biological significance, Agents Actions, 24, 217 až 223 (1988)).

Kromě toho způsobují nesteroidní protizánětlivá léčiva těžké gastrointestinální a jiné, za jistých okolností životu nebezpečné, vedlejší účinky (Forsyth, S. F., Guildford, W. G., Haslett, S. J., Godfrey, J., Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs, J. Small Animal Practice, 39, 421 až 424 (1998)).

V minulých letech byly nalezeny dva podtypy cyklooxygenázy (COX): COX-1 a COX-2. Enzym COX-1 je tzv. „house-keeping“ enzymem, jehož úkolem mezi jiným je ochrana gastrointestinální sliznice, stejně jako péče o udržování řádného prokrvení ledvin a udržování dostatečné cirkulace krve. Oproti tomu se enzym COX-2 indukuje prostřednictvím různých faktorů a je odpovědný za zánětlivé odpovědi. Jelikož všechna dosud známá nesteroidní protizánětlivá léčiva nevykazují žádnou terapeuticky relevantní selektivitu vůči COX-2, avšak inhibují oba enzymy přibližně stejně, není se třeba divit tomu, že i nově zavedená nesteroidní protizánětlivá léčiva vykazují gastrointestinální vedlejší účinky. Selektivní inhibitory COX-2, které neinhibují tzv. „house-keeping“ enzym COX-1 a tím syntézu prostaglandinů v gastrointestinálním traktu, nevedou ke gastrointestinálnímu poškození. Nesteroidní protizánětlivá léčiva jako kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, karprofen, diklofenak, kyselina meklofenamová, piroxikam a meloxikam však nejsou žádnými selektivními inhibitory COX-2. Podle některých výzkumů by měl COX-2 selektivně inhibovat meloxikam (Churchill, L., Graham, A. G., Shih, C. K., Selective inhibition of human cyclooxygenase-2 by meloxicam, *Inflammopharmacol.*, 4, 125 až 135 (1996)).

Proti selektivitě hovoří však klinické výsledky, protože i při použití meloxikamu se vyskytují typické reakce nesnášenlivosti spjaté s nesteroidními protizánětlivými léčivy, jako jsou gastrointestinální a renální poruchy (Committee on Safety of Medicine/Medicines Control Agency. Meloxicam (Mobic): gastrointestinal and skin reactions. *Current Problems*, 24, 13 (1998) Gaßner, G. I.,

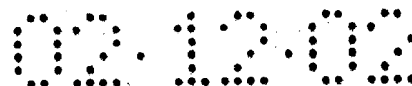
Stephan, I., Schütt-Mast, I., Beobachtungen zu Nebenwirkungen nach Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika beim Hund, Tierärztl. Prax., 26(K), 119 až 123 (1998)). Další nesteroidní protizánětlivá léčiva jako karprofen inhibují dva podtypy COX stejnou měrou (Vane, J. R., Botting, R. M., New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs, Inflamm. Res., 44, 1 až 10 (1995)). V důsledku toho se mohou při použití nesteroidních protizánětlivých léčiv tohoto druhu vyskytnout docela gastrointestinální vedlejší účinky (Forsyth, S. F., Guildford, W. G., Haslett, S. J., Godfrey, J., Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs, J. Small Animal Pract., 39, 421 až 424 (1998), Tjalve, H., Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 1991-1995, J. Vet. Pharmacol. Therap., 20, 105 až 110 (1997)). V případě karprofenu bylo žádoucí kdyby se pokud možno co nejvíce změnily nežádoucí účinky, a muselo by se upozornit i na možné gastro-intestinální nesnášenlivosti (krvácení, tvorba vředu). V novém příbalovém letáku karprofenu také muselo být uvedeno možné zhoršení renálních funkcí, což je typický vedlejší účinek nesteroidních protizánětlivých léčiv (Veterinary reporting results in product labeling change, USP Quality Review č. 63, květen 1998).

U mnohých analgetik se mohou vedle klasických gastrointestinálních a renálních vedlejších účinků vyskytnout i jiné nežádoucí reakce, které nelze vysvětlit inhibicí enzymů COX. Jsou látkově specifické a vyskytují se u jistých léčiv. Tak bylo například u diklofenaku, naproxenu, nimesulidu a piroxikamu příležitostně pozorováno poškození jater (Helfgott, S. M. a kol., Diclofenac-associated hepatotoxicity, JAMA, 264, 2660 až 2662 (1990),

Andrejak, M. a kol., Cross hepatotoxicity between non-steroidal anti-inflammatory drugs, Br. Med. J., 295, 180 až 181 (1987), McCormick, P. A. a kol., COX-2 inhibitor and fulminant hepatic failure, Lancet, 353, 40 až 41 (1990), Paterson, D. a kol., Piroxicam induced submassive necrosis of the liver, Gut, 33, 1456 až 1458 (1992)).

Rovněž u derivátu kyseliny arylpropionové, karprofenu, existují zprávy o hepatotoxicitě, přičemž mohla být prokázána i kauzalita, protože po vysazení léčení karprofenem u většiny psů došlo k úplné normalizaci jaterních hodnot (MacPhail, C. M., Lappin, M. R., Meyer, D. J., Smith, S. G., Webster, C. R. L., Armstrong, P. J., Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs, JVMA, 212, 1895 až 1901 (1998)). Na základě tohoto zjištění musel tento vedlejší účinek nespecifický v závislosti na COX rovněž být zahrnut do nového příbalového letáku (Veterinary reporting results in product labeling change, USP Quality Review č. 63, květen 1998).

Mnohá nesteroidní protizánětlivá léčiva jsou racemické směsi. S výjimkou naproxenu jsou všechny deriváty kyseliny arylpropionové směsami tohoto typu, což znamená, že v komerčních obchodovaných prostředcích je přítomen jak R-, tak také S-isomer. Farmakologicko-terapeutickou účinnost mají však pouze S- isomery. V organismu se však metaboli-zují oba isomery a oba isomery musejí být z těla vyloučeny. Tato další metabolizace a vylučování farmakodynamicky inaktivních isomerů představují pro organismus značnou zátěž. Při terapeutickém použití racemických směsí je organismus zatížen 50 % balastních látek. Dále mohou inaktivní isomery za jistých podmínek



příspěť k lékovým interakcím (Szelenyi, I., Geisslinger, G., Polymeropoulos, E., Paul, W., Herbst M., Brune, K., The real Gordian knot: racemic mixtures versus pure enantiomers, Drug News & Perspectives, 11, 139 až 160 (1998)).

Je rovněž známo, že nesteroidní protizánětlivá léčiva, jako jsou diklofenak a aspirin jsou při léčení lidí mnohem lépe snášeny, než u psů. Výzkumy ukázaly, že léčení psů diklofenakem muselo být přerušeno, protože se vyskytla nevolnost a zvracení (Wigger a kol., Plasma and tissue kinetics of diclofenac in the dog, Arch. Pharmacol., 357, č. 4, suppl., R5 (1998)).

Léčení bolesti stejně jako prevence chronické bolesti při degenerativních chorobách kloubů psů a koček nabývá na významu. Obzvláště zde vedle dobré analgetické účinnosti nasazených účinných látek musí být malý potenciál k vedlejším účinkům.

Odpovídající farmaceutické prostředky zde musí být předloženy ve formě snadno požitelné a chutné pro psy a kočky.

#### Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem.

Přítomný vynález bude podrobněji vysvětlen dále a to

- 9a -

v širších souvislostech.

Předmětný vynález je založen na překvapivém zjištění, že flupirtin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli mohou být použity k léčení bolestí, stejně jako k prevenci chronické bolesti při degenerativních chorobách kloubů u psů a koček s malým potenciálem k vedlejším účinkům.

Flupirtin nebyl dosud ve veterinárním lékařství použit.

Flupirtin je derivátem triaminopyridinu, s chemickým názvem 2-amino-3-ethoxykarbonylamino-6-(p-fluorbenzylamino)pyridin.

Jde o centrálně působící analgetikum, avšak bez potenciálu k navození závislosti a také bez vedlejších účinků typických pro jiná centrální analgetika, jako jsou zácpy, dechová deprese, vznik tolerance a abstinenční příznaky. Z literatury je známo, že flupirtin lze použít v humánním lékařství k léčení různých chorob.

Flupitrin má svalově relaxační vlastnosti, takže jej lze použít také při léčení svalového napětí nebo při onemocněních, která spočívají ve svalovém napětí (DE 40 22 442, US patent č. 5 162 346, US patent č. 5 284 861).

Dále bylo při pokusech svalově relaxačního působení flupirtinu na krysách nalezeno, že flupirtin je vhodný k léčení nemocí centrálního nervového systému zprostředkovaných NMDA, jako je například mozková ischemie, neurodegenerativní choroby a epilepsie (DE 43 27 516, US patent č. 5 721 258).

V dokumentu WO 97/17072 je popsáno použití flupirtinu k léčení onemocnění krvinek buněčných systémů, jako je AIDS.

Stejně tak lze prokázat, že flupirtin lze použít k léčení onemocnění, která jsou doprovázena nefyziologicky vysokou měrou odumírání buněk (WO 97/49398).

Syntéza flupirtinu a jeho farmaceuticky přijatelných solí je popsána v patentech DE 17 95 858, DE 31 33 519 a DE 34 16 609.

Pokud jde o mechanismus účinku flupirtinu, existuje více mechanismů, které vysvětlují jeho analgetické působení:

- 1) flupirtin aktivuje noradrenergí sestupné cesty v míše (Nickel, B., Engel, J., Szelenyi, I., Possible involvement of noradrenergic descending pain-modulating pathways in the mode of antinociceptive action of flupirtine, a novel non-opioid analgesic, Agents Actions, 23, 112 až 116 (1988), Szelenyi, I., Nickel, B., Borbe, H. O., Brune, K., Mode of action of flupirtine in the rat, Br. J. Pharmacol., 97, 835 až 842 (1989)),
- 2) flupirtin zesiluje antinocicepční GABAergní mechanismy (Weiser, T., Wienrich, M., Szelenyi, I., The amplification of the GABA<sub>A</sub>-response by flupirtine is mediated via the steroid binding site, Arch. Pharmacol., 349 (Suppl.), R 383 (1994)),
- 3) v literatuře existují četné poukazy na to, že otevření draslíkových kanálů senzitivních na ATP vede k analgetickému účinku (Asano, T., Iida, H., Dohi, S., Masue, T., Shimonaka, H., Nicorandil, as ATP-senzitive K<sup>+</sup> channel opener, potentiated morphine analgesie, Jap. J. Anesth., 45, 1342 až 1346 (1996), Robles, L. I., Barrios, M., Del Pozo, E., Dordal, A., Baeyens, J. M.,

Effects of K<sup>+</sup> channel blockers and openers on antinociception induced by agonists of 5-HT<sub>1A</sub> receptors, Eur. J. Pharmacol., 295, 181 až 188 (1996)). Některé výzkumy ukazují na to, že účinná látka flupirtin otevírá jisté draslíkové kanály a tímto způsobem vyvolává svůj analgetický účinek.

- 4) Podle nejnovějších výzkumů otevírá flupirtin také tzv. draslíkové kanály nezávislé na napětí v centrálním nervovém systému.

Na základě tohoto mechanismu účinku je flupirtin s to zabránit chronicizaci bolesti (Kornhuber, J., Ein Schmerzmittel, das sich von allen bekannten Analgetika unterscheidet, Med. Woche, 64, 10 (1999)).

S velkou pravděpodobností se analgetický účinek flupirtinu uskutečňuje kombinací výše uvedených účinků. Tak je například ukázáno, že otevření centrálního draslíkového kanálu závislého na ATP nepůsobí samo o sobě pouze antinociceptivně, ale že také v páteři aktivuje noradrenergní sestupné cesty modulující bolest (Narita, M., Takamori, K., Kawashima, N., Funada M., Kamei, J., Suzuki, T., Misawa, M., Nasage, H., Activation of central ATP-sensitive potassium channels produces the antinociception and spinal noradrenaline turnover-enhancing effect in mice, Psychopharmacol., 113, 11 až 14 (1993)).

Mechanismus účinku flupirtinu se tím jednoznačně liší od tzv. periferních analgetik, jako je aspirin, ibuprofen a diklofenak, jejichž analgetický účinek je zprostředkován inhibicí cyklooxygenázy. Skutečnost, že flupirtin neinhibuje syntézu prostaglandinů umožňuje to, že nedochází k žádnému poškození gastrointestinálních sliznic.

Rovněž renální funkce nejsou flupirtinem ovlivněny. Při chronických toxikologických výzkumech (6 až 12 měsíců) nebyly nalezeny žádné důkazy účinků škodlivých pro játra.

Analgetický účinek flupirtinu se experimentálně zkoumá na psech. V narkóze se zvířatům do zubní dřeně (2. molár) vloží a upevní stříbrný drát. Nakonec se zvíře trénuje, aby si zvyklo na personál. 1 týden po implantaci stříbrného drátu se zvíře pojme do pokusu. Stříbrný drát se stimuluje generátorem impulsů, s jehož pomocí se může kontinuálně regulovat intenzita proudu. Flupirtin se psům podává v kapsli. Po 30 minutách se intenzita proudu kontinuální rychlostí zvyšuje. Při prvních známkách bolesti se generátor proudu ihned odpojí. Intenzita proudu, při níž se pozorují první známky bolesti, se považuje za práh bolesti. Za známky bolesti se považují symptomy jako salivace, olizování pysků a záškuby obličejových svalů. Pokud se flupirtin podává intravenózně, probíhá měření prahu bolesti 10 minut po podání látky.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Látka	ID <sub>50</sub> v mg/kg po orálním podání	ID <sub>50</sub> v mg/kg po intravenózním podání
flupirtin	3,5	0,7
ibuprofen	18	nezkoumáno
diklofenak	7,8	nezkoumáno
buprenorfin	1,2	0,08

07.05.03

Účinnost flupirtinu je u psů zjevně vyšší než účinnost ibuprofenu, stejně jako diklofenaku. Buprenorfin je velmi silně působící analgetikum s velmi malou orální biologickou dostupností a patří ke klasickým derivátům morfinu. Proto není překvapující, že buprenorfin po intravenózním podání působí výrazně silněji, než flupirtin. Avšak po orálním podání je analgetický účinek flupirtinu srovnatelný s účinkem buprenorfinu.

Souhrnně lze říci, že flupirtin má u psů velmi silný analgetický potenciál. Na základě mechanismu účinku a předložených toxikologických výsledků se neočekává gastrointestinální, renální nebo jaterní poškození při akutním nebo dlouhodobém užívání.

Flupirtin může být podán k léčení bolestí při degenerativních onemocněních psů a koček, s výhodou orálně, rektálně nebo parenterálně. Vlastními formami podání mohou být granulát, pelety, kapsle, mikrokapsle, dražé, filmem potažené tablety, žvýkací tablety, retardované tablety, dvouvrstvé tablety, retardované kapsle, bolus, prášek, čípky nebo injekční roztoky.

Výhodně zde mohou být tabletovými prostředky tablety s jednoduchou nebo zdvojenou dělicí rýhou, aby zvířeti mohlo být lépe aplikováno individuálně potřebné množství.

Ke zvýšenému přijetí orálních prostředků pro psy a kočky mohou být přidány příchutě, jako je Trigarl Digest P (Haarman & Reimer GmbH) nebo umělé látky s příchutí masa, například sestávající z rostlinných proteinů a oleje ze

07.05.02

sójových bobů a práškových sušených vepřových jater v podílu od 5 do 10 % tabletového granulátu.

U orálních prostředků může být například použita jednotková dávka maleátu flupirtinu od 0,1 do 20 mg/kg, výhodně od 1 do 5 mg/kg. Tak mohou být kapsle obsahující 100 mg maleátu flupirtinu podány 2- až 3-krát denně. Maximální denní dávka 600 mg by zde neměla být překročena.

Čípky mohou být podány jako jednotková dávka od 0,1 do 30 mg/kg, výhodně od 2,5 do 7,5 mg/kg maleátu flupirtinu. Například mohou být podány čípky s dávkou od 100 do 300 mg maleátu flupirtinu 2- až 3-krát denně. Maximální denní dávka 900 mg by zde neměla být překročena.

Parenterálně podávané prostředky, výhodně injekční roztoky k intramuskulární aplikaci, obsahují výhodně od 1,5 do 5 mg/kg glukonátu flupirtinu kvůli lepší lokální snášenlivosti). Například mohou být podány ampule s 164,5 mg glukonátu flupirtinu ve 3 ml roztoku podány jednou denně.

#### Příklady provedení vynálezu

Tableta flupirtinu se dvěma dělicími rýhami pro dělení

10 kg maleátu 2-amino-3-ethoxykarbonylamino-6-(4-fluorbenzylamino)pyridinu se smísí se 2,5 kg hydrogenfosforečnanu vápenatého a 2,5 kg kukuřičného škrobu a směs se známým způsobem granuluje s roztokem 1 kg polyvinylpyrrolidonu ve 4 kg demineralizované vody. Po přimíchání 1,3 kg kukuřičného škrobu, 2 kg mikrokrytalické celulózy, 0,6 kg stearátu hořečnatého, 0,1 kg vysoce disperzního

07.05.02

oxidu křemičitého a 1,5 kg příchutě Trigazol Digest P se vylisují tablety se dvěma dělicími rýhami s hmotností 200 mg o průměru 9 mm a poloměrem zakřivení 10 mm.

Pevnost tablet je od 80 do 100 N (rychlý tester pevnosti). Čas rozpadu podle německého lékopisu 8 je 5 minut. Každá tableta obsahuje 100 mg účinné látky.

#### Kapsle flupirtinu

Náplň kapslí se vyrobí analogicky podle výše popsaného postupu pro tablety, která se naplní do tvrdých želatinových kapslí příslušné velikosti. Množství náplně na kapsli: 200 mg. Jedna kapsle obsahuje 100 mg účinné látky.

#### Injekční roztok flupirtinu

Výrobní postup platí pro nálož pro 20 litrů (= 6500 ampulí).

#### Postup výroby

1. 10,0 litrů vody se ohřeje na teplotu 70 °C a po přidání 1562,0 g delta laktonu kyseliny glukonové se roztok nechá 1 hodinu při teplotě 70 °C. Roztok se přitom probublává dusíkem.
2. Do roztoku z bodu 1 se zavede 8000,0 g polyethylenglykolu s molekulovou hmotností od 380 do 420 a roztok se zahřívá na teplotu 70 °C, přičemž se probublává dusíkem.
3. V 500,0 ml vody probublávané dusíkem se rozpustí 30,0 g disiřičitanu sodného.
4. Roztok z bodu 3 se přidá k roztoku z bodu 2.

5. Přes síto s velikostí ok 0,3 mm se proseje 666,6 g báze flupirtinu a rozpustí se v roztoku z bodu 4 za intenzivního probublávání dusíkem.
6. Roztok z bodu 5 se ochladí a doplní se vodou probublávanou dusíkem na objem 20 litrů.
7. Roztok z bodu 6 se sterilizuje filtrací přes membránový filtr s velikostí pórů 0,2  $\mu\text{m}$  s předfiltrem ze skleněných vláken.
8. Kontrola během způsobu: Měření obsahu kyslíku v roztoku z bodu 7 pomocí kyslíkové elektrody. Měření hodnoty pH roztoku z bodu 7.

Roztok z bodu 7 se plní za aseptických podmínek, stejně jako za probublávání dusíkem do bezbarvých ampulí o obsahu 3 ml.

Jedna ampule obsahuje 164,5 mg glukonátu flupirtinu ve 3 ml roztoku.

Podle předloženého vynálezu může být flupirtin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli použít k léčení bolesti při degenerativních chorobách kloubů psů a koček rovněž v kombinaci s jinými účinnými látkami.

Zde mohou být výhodně použity následující kombinace:

- flupirtin v kombinaci s prostředky proti zánětu, obzvláště se selektivními inhibitory COX-2, jako je celekoxib, rofekoxib, valdekokxib a parekokxib k dosažení potenciace účinku,

- flupirtin v kombinaci s dalšími centrálně působícími analgetiky, jako je nefopam, tramadol, nalbufin a dextropropoxyfen,
- flupirtin v kombinaci s metamizolem,
- flupirtin v kombinaci s chlorochinem, hydroxychlorochinem, methotrexatem, penicilaminem, ademetioninem, sulfasalazinem,  $\beta$ -sitoserinem, thiaminem, kyanokobalaminem a pyridoxinem,
- flupirtin v kombinaci se steroidy, jako je prednizolon a methylprednizolon,
- flupirtin v kombinaci s chondroprotektivními látkami, jako je chondroitin, glukosamin a polysulfatovaný glykosaminglykan,
- flupirtin v kombinaci s receptory  $\text{TNF}\alpha$ ,
- flupirtin v kombinaci s rostlinnými extrakty, jako je *Phyteum spicatum*, listy kopřivy, guajakolové dřevo, vrbová kůra a arnika.s

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem.

2. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolesti kyčelního kloubu u psů a koček.

3. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí při luxaci česky u psů a koček.

4. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí při trpaslictví u psů a koček.

5. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí při syndromu cauda-equina u psů a koček.

6. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem, kde prostředek vedle flupirtinu obsahuje obvyklé farmaceutické nosiče a/nebo pomocné látky.



7. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí podle nároku 6, pro výrobu orálního farmaceutického prostředku s obsahem příchuti, pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem.

8. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí podle nároků 6 a 7, pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem, přičemž prostředek je ve formě granulátu, tablety, kapsle, bolusu, prášku, čípku nebo roztoku pro injekci.

9. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí podle nároku 8, pro výrobu farmaceutického prostředku ve formě tablety, pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem, přičemž tableta je ve formě filmem potažené tablety, žvýkácí tablety, dvouvrstvé tablety nebo retardované tablety.

10. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí podle nároku 8, pro výrobu farmaceutického prostředku ve formě tablety, pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem, přičemž tableta výhodně obsahuje zdvojenou nebo jednoduchou dělicí rýhu.

11. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při



degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem, přičemž flupirtin nebo jeho terapeuticky přijatelná sůl je v kombinaci s léčivem proti zánětu, zvláště se selektivním inhibitorem COX-2, jako je celekoxib, rofekoxib, valdekokxib a parekokxib.

12. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem, přičemž flupirtin nebo jeho terapeuticky přijatelná sůl je v kombinaci s dalším centrálně působícím analgetikem, jako je nefopam, tramadol, nalbufin nebo dextropropoxyfen.

13. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem, přičemž flupirtin nebo jeho terapeuticky přijatelná sůl je v kombinaci s metamizolem.

14. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem, přičemž flupirtin nebo jeho terapeuticky přijatelná sůl je v kombinaci s antirevmatikem, jako je chlorochin, hydroxychlorochin, methotrexat, penicilamin, ademetonin, sulfasalazin nebo  $\beta$ -sitoserin.

15. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro

léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem, přičemž flupirtin nebo jeho terapeuticky přijatelná sůl je v kombinaci s vitaminem B, jako je thiamin, kyanokobalamin nebo pyridoxin.

16. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem, přičemž flupirtin nebo jeho terapeuticky přijatelná sůl je v kombinaci se steroidem, jako je prednizolon.

17. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem, přičemž flupirtin nebo jeho terapeuticky přijatelná sůl je v kombinaci s chondroportektivní látkou, jako je chondroitin, glukosamin a polysulfatovaný glykosaminoglykan.

18. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při degenerativních chorobách kloubů psů a koček, které mohou být doprovázeny zánětem, přičemž flupirtin nebo jeho terapeuticky přijatelná sůl je v kombinaci s receptory TNF  $\alpha$ .

19. Použití flupirtinu nebo jeho terapeuticky přijatelných solí podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení bolestí stejně jako prevenci chronických bolestí při