



(12) **Oversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2229943 B1**

**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 31/357 (2006.01)**  
**A61K 31/36 (2006.01)**  
**A61K 45/06 (2006.01)**  
**A61P 25/02 (2006.01)**

**Patentstyret**

---

|      |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Oversettelse publisert                                                        | 2012.11.19                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet | 2012.07.04                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (86) | Europeisk søknadsnr                                                           | 10305260.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (86) | Europeisk innleveringsdag                                                     | 2010.03.16                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato                                     | 2010.09.22                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (30) | Prioritet                                                                     | 2009.03.19, FR, 0951766                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (84) | Utpekte stater                                                                | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR<br>HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL<br>PT RO SE SI SK SM TR                                                                                                                                                                                               |
| (73) | Innehaver                                                                     | Biocodex, 7, avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Frankrike                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (72) | Oppfinner                                                                     | Le Guern, Marie-Emmanuelle, 26, rue Hippolyte Bottier, 60200 Compiègne, Frankrike<br>Verleye, Marc, 159, rue du Tour de Ville, 60190 Remy, Frankrike<br>Gillardin, Jean-Marie, 14, rue de la Clé des Champs, 60680 Jonquieres, Frankrike<br>Hublot, Bernard, 3, rue des Pommerelles, 60200 Compiègne, Frankrike |
| (74) | Fullmektig                                                                    | Håmsø Patentbyrå ANS, Postboks 171, 4302 SANDNES, Norge                                                                                                                                                                                                                                                         |

---

|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Benevnelse            | <b>Forbindelser for behandling av perifer neuropati</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (56) | Anførte publikasjoner | WO-A2-2009/132119<br>APFEL STUART C: "Neurotrophic factors and diabetic peripheral neuropathy" EUROPEAN NEUROLOGY, vol. 41, no. SUPPL. 1, février 1999 (1999-02), pages 27-34, XP008110124 ISSN: 0014-3022<br>CHIRON CATHERINE: "Stiripentol." EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS JUL 2005, vol. 14, no. 7, juillet 2005 (2005-07), pages 905-911, XP002541844 ISSN: 1744-7658<br>Oudard S: "Progrès en urologie", vol. 12, pages 19-30,<br>STOJKOVIC, T; DONZÉ, C: "Neuropathies peripheriques. Le point sur les traitements symptomatiques" NEUROLOGIES, vol. 3, septembre 2001 (2001-09), pages 291-301, XP007909522 |

## FORBINDELSER FOR BEHANDLING AV PERIFER NEUROPATI

### Beskrivelse

Foreliggende oppfinnelse angår en forbindelse for anvendelse ved behandling av perifere neuropatier.

- 5    Perifere neuropatier, likeledes kjent under betegnelsen perifere neuritter, angår totaliteten av sykdommer i de perifere nerver. Man skiller mellom asymmetriske perifere neuropatier, som omfatter unike eller multiple mononeuropatier, og symmetriske, perifere neuropatier eller polyneuropatier.

10   Som det er sagt i syntesen av profesjonelle anbefalinger når det gjelder diagnose av perifere neuropatier, utgitt av Haute Autorité de Santé (HAS, Frankrike), i mai 2007, kan perifere neuropatier erkjennes ved:

- Sensitive symptomer: parestesi, dysestesi, hypoestesi, smerte, likevektsvanskeligheter, subjektive distansesyntomer;
- Motoriske symptomer: svekkelser, særlig i de antero-eksterne rom i beina, en 15    proksimal eller diffus svekkelse, muskulære kramper ved hvile eller i muskelbunter, eller
- Neurovegetative symptomer: ortostatisk eller postprandiale sykdommer, sudasjonsvanskeligheter, vanskeligheter ved urinlating, vanskeligheter ved ereksjon og ejakulasjon, motorisk diaré, en følelse av gastrisk metthet, trofiske 20    symptomer, opptreden av en hyperkeratose og deretter en indolørsår dannelse på anleggsflatene av fotsålene.

Hos barn kan omstendighetene ved opptreden være spesielle: skriveproblemer, arefleksisk hypotoni (hos diebarn), forsinkelse av motorisk opptreden og utadvendt plattfot (hos barn mindre enn 4 år).

- 25    Generelt er spekteret av perifer neuropati sensitiv motorisk og symmetrisk.

Den hyppigste etiologien for perifere neuropatier omfatter særlig diabetes under be-

handlingen, et regulært eller et for stort alkoholforbruk, samt en kronisk renal utilstrekkelighet. Det kan likeledes dreie seg om infeksjøs neuropatier (særlig på grunn av helvedesild), radiale neuropatier, neuropatier forbundet med en inflammatorisk prosess, neuropatier som utgjør en følge av posttraumatiske eller postkirurgiske lesjoner (for eksempel postsciatiske slike), neuropatier forbundet med eventuelle familiære arvelige neuropatier og neuropatier forbundet med inntak av visse medikamenter og særlig fra de følgende klasser: antimitotika, antibiotika, antiviralika, antiarytmika, antireumatika, immunosuppressorer, antipsykotika, antiepileptika, antilepralika eller antituberkulika.

10 Når det særlig dreier seg om perifere neuropatier som induseres av inntak av visse medikamenter skjer inntreden særlig under anti-cancerøse kjemoterapier. Således induserer tallrike medikamenter, særlig med cytostatisk eller antimitotisk aktivitet, som benyttes ved disse terapier, en perifer neuropati som manifesteres generelt ved sensitive symptomer.

15 Således har cisplatin som benyttes ved behandling av forskjellige typer kreft, som hovedbivirkning en induksjon av opptreden av sensitive, perifere neuropatier, særlig tap av følelsen i de distale ekstremiteter assosiert med en aksonal degenerering av de sensitive neuroner (Thompson et al. (1984) Cancer 54:1269-1275).

Hovedresponsen består i å redusere dosene som administreres av disse medikamenter eller å avbryte behandlingen, noe som imidlertid reduserer den terapeutiske effektivitet.

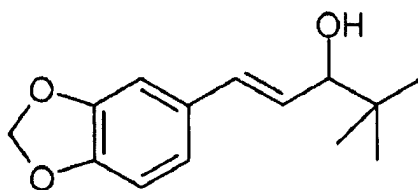
Det er således nødvendig å ha til disposisjon neurobeskyttende forbindelser som er i stand til å forhindre eller å behandle de perifere neuropatier, særlig forbundet med inntak av medikamenter.

25 I denne forbindelse er «Nerve Growth Factor» (NGF, nervevekstfaktor) den forbindelse som benyttes for behandling av perifere neuropatier for hvilken de fleste data er tilgjengelige. Det er således påvist *in vitro* at NGF motvirker reduksjonen forbundet med cisplatin og veksten av neurittene av de dorsale ryggmargsganglioner hos rotter (Konnings et al. (1994) Brain Res. 640:195-204), og *in vivo*, hos mus, at NGF favoriserer  
30 helbredelsen av en perifer neuropati induert av cisplatin (Aloe et al. (2000) Auton Neurosci. 86:84-93). Imidlertid er de forskjellige kliniske forsøk som er foretatt på mennesker med NGF ikke konkluderende, særlig på grunn av det faktum at bivirkningene forbundet med anvendelsen fører til å ta sikte på administreringsmåter basert på genoverføring (Chattopadhyay et al. (2004) Brain 127:929-939), der gjennomfø-

ringsvanskeligheten er velkjent.

Det er således tatt sikte på å finne en forbindelse som alternativ til NGF for behandling av perifere neuropatier og som er i stand til å kunne administrere på enkel måte til mennesker.

- 5 Stiripentol (Diacomit) eller 4,4-dimetyl-1-[(3,4-metylendioksy)-fenyl]-1-penten-3-ol er et antiepileptikum indikert ved alvorlig myoklonisk epilepsi hos diebarn, i tillegg til assosiasjonen av natriumvalproat og clobazam, når disse viser seg utilstrekkelige for å kontrollere kriser (Chiron et al. (2000) Lancet 356:1638-1642).



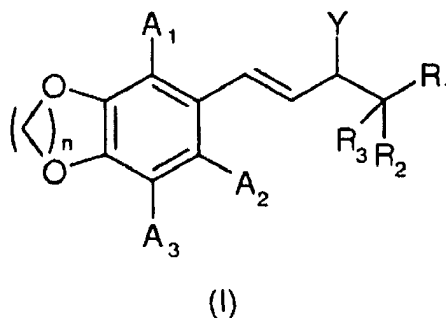
Stiripentol

- 10 Blant hovedeffektene inhiberer stiripentol gjenfanging av  $\gamma$ -amino-smørsyre (GABA) og er videre en inhibitor av tallrike isoenzymer av cytokrom P450, særlig CYP1A2 og CYP3A4 (Tran et al. (1997) Clin. Pharmacol. Ther. 62:490-504).

### Oppsummering av oppfinnelsen

- 15 Foreliggende oppfinnelse oppstår fra den overraskende oppdagelsen at stiripentol oppviser en neuroprotektorstyrking som ekvivalent med den til NGF i en *in vitro* modell av perifer neuropati.

Således angår foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel (I):



der:

- n er 1 eller 2;
- $A_1$ ,  $A_2$  og  $A_3$  er like eller forskjellige og er et hydrogenatom, et halogenatom eller en rett eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer;
- $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  uavhengig er et hydrogenatom eller en rett eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer; og
- Y er  $-OH$ ,  $=O$  eller  $-SH$ ;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,  
for anvendelse ved behandling av perifere neuropatier.

Foreliggende oppfinnelse angår likeledes prevensjon eller terapi av perifere neuropatier hos et individ der man til individet administrerer en profylaktisk eller terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) som definert ovenfor, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

I en spesiell utførelsesform av forbindelsen eller prevensjonen eller terapien som definert ovenfor, blir forbindelsen med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, kombinert med minst én ytterligere forbindelse ment for prevensjon eller terapi av perifere neuropatier og/eller minst én ytterligere cytostatisk eller anti-mitotisk forbindelse som definert i kravene.

Foreliggende oppfinnelse angår likeledes et farmasøytisk preparat omfattende, som aktive stoffer, minst én forbindelse med formel (I) som angitt ovenfor, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og minst én ytterligere forbindelse ment for prevensjon og/eller terapi av perifere neuropatier og/eller minst én ytterligere cytostatisk eller anti-mitotisk forbindelse som definert i kravene, eventuelt i forbindelse med en farmasøytisk akseptabel bærer.

Foreliggende oppfinnelse angår likeledes produkter som inneholder:

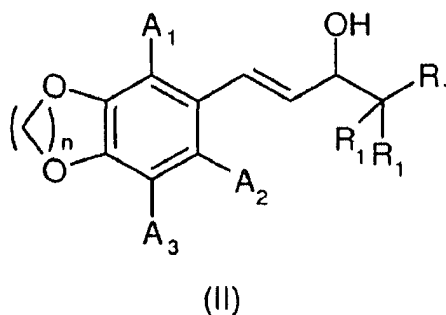
- minst én forbindelse med formel (I) som definert ovenfor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og
- minst én ytterligere forbindelse ment for prevensjon eller terapi av perifere neuropatier, og
- minst én ytterligere cytostatisk eller anti-mitotisk forbindelse,

som kombinasjonsprodukt for en simultan, separert eller trinnvis anvendelse for prevensjon eller terapi av perifere neuropatier.

## Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

### Forbindelser med formel (I)

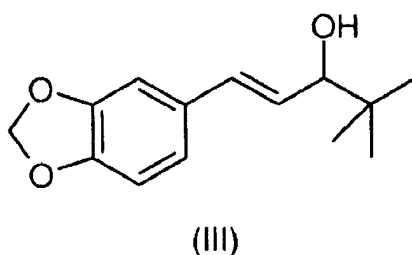
Fortrinnsvís er forbindelsene med formel (I) ovenfor representert ved den følgende formel (II):



5

der  $n$ ,  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  og  $R_1$  er som angitt ovenfor.

Mer spesielt er formel (I) eller (II) ovenfor representert ved den følgende formel (III):



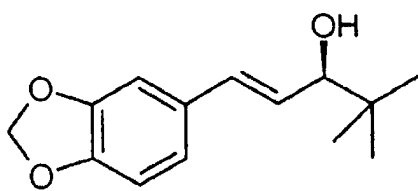
Forbindelsen med formel (III) er stiripentol eller 4-dimetyl-1-[(3,4-metylendioksy)-fenyl]-1-penten-3-ol.

10

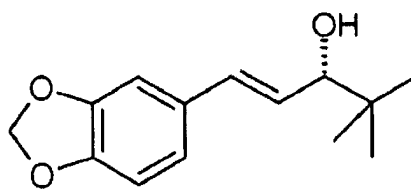
Som det klart vil fremgå for fagmannen representerer formlene (I), (II) og (III), som definert ovenfor forskjellige stereoisomere former omfattet i disse formler eller deres blandinger, og særlig deres racemiske blandinger.

Således kan forbindelsen med formel (III) være en forbindelse med formel (IIIa), en forbindelse med formel (IIIb), eller en blanding av forbindelsen med formel (IIIa) og formel (IIIb), særlig den racemiske blanding av de sistnevnte.

15



(IIIa)



(IIIb)

Blant de alkylgruppene som er foretrukket ifølge oppfinnelsen kan særlig nevnes metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, s-butyl og t-butyl. Klor-, jod-, brom- eller fluoratomene er de foretrukne halogenatomene i henhold til oppfinnelsen.

- 5 Det franske patentet FR 2 173 691 beskriver syntesen av stiripentol, særlig ut fra (metylendioksy-3,4-fenyl)-1-dimetyl-4,4-penten-1-on-3. Fagmannen på området kan likeledes lett syntetisere de andre forbindelsene med formel (I) ut fra disse opplysningene.

#### Terapeutisk anvendelse

- 10 De «perifere neuropatier» er velkjente for fagmannen på området og er særlig definert i syntesen av profesjonelle anbefalinger når det gjelder anvendelse av diagnose på perifere neuropatier, utgitt av Haute Autorité de Santé (HAS, Frankrike), mai 2007, og i artikkelen (Bouhassira (2008) Presse Med. 37:311-314, samt i artikkelen (Bouhassira et al. (2008) Pain 136:380-7).

- 15 Mer spesielt kan neuropatiene i henhold til oppfinnelsen være asymmetriske eller symmetriske neuropatier. Fortrinnsvis er oppfinnelsens perifere neuropatier de symmetriske.

Derved kan oppfinnelsens perifere neuropatier fortrinnsvis assosieres med eller manifesteres ved:

- 20
- sensitive symptomer: som en parestesi, en dysestesi, en hypoestesi, en smerte, en likevektsvanskeligheter eller subjektive distansesyntomer; eller
  - motoriske symptomer: som en svekkelse, særlig i de anteroeksterne rom i beina, en proksimal eller diffus svekkelse, muskulære kramper ved hvile eller i muskelbunter, eller
- 25
- neurovegetative symptomer: som ortostatisk eller postprandiale sykdommer, sudasjonsvanskeligheter, miksjonelle vanskeligheter, problemer ved ereksjon og/eller ejakulering, en motorisk diaré, en følelse av gastrisk metthet, trofiske symptomer, opptreden av en hyperkeratose og deretter en indolorsårdannelse på anleggsflatene av fotsålene.

Mer foretrukket er de perifere neuropatier ifølge oppfinnelsen assosiert med eller manifestert ved sensitivomotoriske symptomer og spesielt følelsessymptomer, mer spesielt med en smerte.

De perifere neuropatier ifølge oppfinnelsen kan være forbundet med, skyldes eller induseres ved en diabetes under behandling, et regulært eller et for stort alkoholforbruk, en kronisk renal utilstrekkelighet, en infeksjon (infeksøs neuropati) som helvedesild, en bestråling (strålingsneuropati), en inflammatorisk prosess, posttraumatiske eller postkirurgiske lesjoner, som for eksempel postsciatiske lesjoner, eventuelle arvelige familieneuropatier, og inntak av visse medikamenter og særlig fra de følgende klasser: antimitotika, antibiotika, antiviralika, antiarytmika, antireumatika, immunosuppressorer, antipsykotika, antiepileptika, antilepralika og antituberkulosemidler. Uansett er det foretrukket, innenfor rammen av oppfinnelsen, at de perifere neuropatier er forbundet med, industert av eller skyldes inntak av et medikament og særlig cytostatika eller antimitotika.

De cytostatiske eller antimitotiske medikamentene eller forbindelsene er velkjente for fagmannen. Det dreier seg om medikamenter eller forbindelser som forhindrer eller begrenser den cellulære multiplisering eller deling. Medikamenter eller forbindelser er særlig indikert for behandlinger av sykdommer der det oppstår en anormal cellemultiplisering som cancre eller proliferative sykdommer.

Fortrinnsvis er de cytostatiske eller antimitotiske medikamenter eller forbindelser ifølge oppfinnelsen valgt fra gruppen bestående av platinaderivater som cisplatin, satraplatin, karboplatin, oksaliplatin, vinkristin, vinblastin, doksorubicin og taksoide.

#### Dosering og administrering

Fortrinnsvis blir forbindelsen med formel (I) som angitt ovenfor, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, administrert i en enhetsdose på 5 mg/kg til 100 mg/kg. Spesielt blir forbindelsen med formel (I) som definert ovenfor, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, fortrinnsvis administrert i et doseringsregime fra 10 mg/kg/dag til 200 mg/kg/dag.

Likeledes foretrukket blir forbindelsen med formel (I) som definert ovenfor, eller det farmasøytiske akseptable salt derav, administrert i en form som er hensiktsmessig for oral eller rektal administrering. Således presenteres forbindelsen med formel (I) som definert ovenfor, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, i form av et pulver, poser, piller, geler eller suppositorier.

### Ytterligere forbindelse

Slik det er ment her blir forbindelsene eller produktene «kombinert» eller brakt i «kombinasjon» når de assosieres på en slik måte at de kan interagere, eller slik at deres virkninger temporært overlapper hverandre, hos individet til hvilket de administreres. Således kan forbindelsene eller produktene administreres sammen, som et farmasøytisk preparat eller separat, det vil si i galenisk forskjellige former, eller via distinkte administreringsveier og/eller til distinkte tidspunkter eller distinkte administreringsvarigheter.

Når forbindelsen med formel (I) som definert ovenfor, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, kombineres med minst én ytterligere forbindelse ment for prevensjon eller terapi av perifere neuropatier, er deres administrering fortrinnsvis slik at deres terapeutiske effekter kumuleres på additiv eller synergistisk måte.

De ytterligere forbindelser som er ment for prevensjon eller terapi av perifere neuropatier ifølge oppfinnelsen er velkjente for fagfolk på området og er spesielt beskrevet i Stojkovic & Donzé (2001) *Neurologies* 3:291-301 og i konferansen for konsensus og anbefalinger for «Canadian Pain Society» (2007) *Pain Res Manag.* 12:13-21. Det dreier seg generelt om neuroprotektor- og/eller analgetiske forbindelser. Fortrinnsvis og innenfor rammen av oppfinnelsen, er den ytterligere forbindelse som er ment for prevensjon og/eller terapi av de perifere neuropatier valgt fra gruppen bestående av NGF, BDNF, CNTF, I'IGF-I, NT-3 og L-karnitin.

BDNF (brain-derived neurotrophic factor), CNTF (ciliary neurotrophic factor), I'IGF-I (Insulin-like growth factor-I), og NT-3 (neurotrophine-3), er særlig beskrevet av Apfel & Kessler (1995). L-karnitin er særlig beskrevet hos Uzun et al. (2005) *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 45:343-51.

Når forbindelsen med formel (I) som definert ovenfor, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, kombineres med minst én ytterligere cytostatisk eller anti-mitotisk forbindelse som definert ovenfor, er deres administrering fortrinnsvis slik at virkningene av forbindelsene med formel (I) som beskrevet ovenfor, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, motvirker hverandre, forhindrer eller begrenser hverandre, eller reparerer hverandres konsekvenser når det gjelder de pro-neuropatiske effekter for den ytterligere cytostatiske eller anti-mitotiske forbindelse.

### **Beskrivelse av figurene**

#### Figur 1

Figur 1 viser effekter av bæreren (sammenlikning), stiripentol (1, 3, 10  $\mu$ M) og NGF (5

ng/ml) på den totale lengde av neurittene (ordinataksen i  $\mu\text{m}$ ) i fravær og nærvær av cisplatin (4,5  $\mu\text{g/ml}$ ) i 24 timer.

Hver kolonne representerer middel  $\pm$  standardavvik fra midlet (ESM,  $n=12$  målinger per gruppe).

- 5    Symbolet (\*) viser  $p<0,05$  sammenliknet med de respektive sammenlikninger (bærer; uten cisplatin); symbolet (#) representerer  $p<0,05$  sammenliknet med kontroller behandlet med cisplatin (ANOVA eller Kruskal Wallis prøven i henhold til Newmann Keuls eller Dunns Student test).

### Figur 2

- 10    Figur 2 viser effekter av bæreren (sammenlikning), stiripentol (1, 3, 10  $\mu\text{M}$ ) og NGF (5 ng/ml) på antallet cellelegemer (ordinataksen) i fravær og nærvær av cisplatin (4,5  $\mu\text{g/ml}$ ) i 24 timer.

Hver kolonne representerer middel  $\pm$  ESM ( $n=12$  målinger per gruppe).

- 15    Symbolet (\*) representerer  $p<0,05$  sammenliknet med de respektive sammenlikninger (bærer; uten cisplatin); symbolet (#) representerer  $p<0,05$  sammenliknet med kontroller behandlet med cisplatin (Kruskal Wallis prøven fulgt av Dunns test).

### Figur 3

- 20    Figur 3 viser effekter av bæreren (sammenlikning), stiripentol (1, 3, 10  $\mu\text{M}$ ) og NGF (5 ng/ml) på den cellulære frigivning av LDH (ordinataksen), verdien av den optiske densitet (OD) i fravær eller nærvær av cisplatin (4,5  $\mu\text{g/ml}$ ) i 24 timer.

Hver kolonne representerer middel  $\pm$  ESM ( $n=6$  målinger per gruppe).

Symbolet (\*) representerer  $p<0,05$  sammenliknet med de respektive sammenlikninger (bærer; uten cisplatin); symbolet (#) representerer  $p<0,05$  sammenliknet med kontroller behandlet med cisplatin (Kruskal Wallis prøven fulgt av Dunns test).

### 25    **Eksempel**

- Prinsippet ved den studien som er gjennomført av oppfinnerne er å studere neuroprotektoreffektene av stiripentol i en perifer neuropati *in vitro* modell. Mer spesielt studerte man overlevelsen av følelsesneuroner ekstrahert fra dorsale rakidiske ganglioner fra rotteembryoer, brakt i kultur i nærvær av et cytotoxisk middel, cisplatin, anvendt  
30    sammen med stiripentol.

### Fremgangsmåter

En 5-dagers ko-kultur av sensitive neuroner (~5-10 % av den dyrkede cellulære populasjon) assosiert med Schwann-celler og fibroblaster (~95-90 % av den dyrkede cellepopulasjon) realiseres i et egnet medium slik det er beskrevet i Hall et al. (1997)

5 J.Neurosci. 17:2775-2784.

Den 5. dagen bringes cellekulturen til inkubering i 24 timer i nærvær av DMSO (0,1 %, flytende bærer) og stiripentol (lot 162, Biocodex, Frankrike) i konsentrasjoner på 1,3- og 10  $\mu$ M eller NGF (reg. 13290-019 Invitrogen, Frankrike) (5 ng/ml), valgt som referanseproduktet. De forskjellige substanser assosieres eller assosieres ikke  
10 med cisplatin (ref. P4394, Sigma, Frankrike) (4,5  $\mu$ g/ml).

Man bestemmer så densiteten av det neurittiske nett (aksoner og dendritter), markert med et anti  $\beta$ -tubulinantistoff (ref. T8660, Sigma, Frankrike) ved å måle deres lengde samt antallet cellelegemer, objektivert ved hjelp av et antistoffanti-MAP2 (ref. M4403, Sigma, Frankrike) slik det er antydnet av Gill & Windebank (1998) J. Clin. Invest.  
15 101:2842-2850. Videre bestemmes mengden dehydrogenaselaktat (LDH) (detekteringskit, ref. 1 644 793, Roche), frigjort i et ekstracellulært medium, der mengden er proporsjonal med antallet skadede eller døde celler på grunn av cellulær lysering, induisert av cisplatin, slik dette er beskrevet av Koh & Choi (1987) J Neurosci Methods 20:83-90.

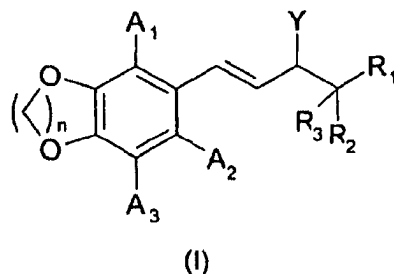
### Resultater

Som ventet induserer cisplatin en reduksjon av densiteten av neurittisk nett (fig. 1) samt en degenerering av cellelegemene (fig. 2) assosiert med en cellulær lysering (fig. 3). På den annen side viser NGF ved en konsentrasjon på 5 ng/ml en neurotrofisk aktivitet (fig. 1, fig. 2) og neuroprotektiv aktivitet (fig. 1 til 3).

25 Når det gjelder stiripentol har denne som virkning å redusere reduksjonen i densitet for det neurittiske nett (fig. 1) og antallet neuronale cellelegemer (fig. 2) som indueres av cisplatin. Videre avdekker resultatene som oppnås etter dosering av LDH en neuroprotektorvirking for stiripentol (fig. 3). Således viser stiripentol (1-10  $\mu$ M), i en *in vitro* modell på perifer neuropati, en neuroprotektiv effekt i samme størrelsesorden  
30 som NGF (5 ng/ml).

## P a t e n t k r a v

## 1. Forbindelse med formel (I)

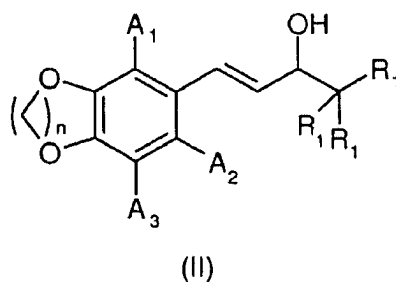


der:

- n er 1 eller 2,
- A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> og A<sub>3</sub>, like eller forskjellige, er et hydrogen- eller halogenatom eller en rett eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer,
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> uavhengig er et hydrogenatom eller en rett eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, og
- Y er -OH, =O eller -SH;

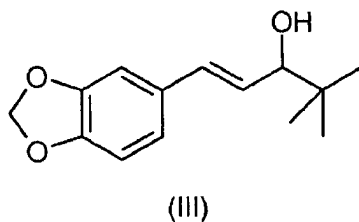
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,  
for anvendelse ved prevensjon eller terapi av perifere neuropatier.

2. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 1, med følgende formel (II):



der n, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> og R<sub>1</sub> er som angitt i krav 1.

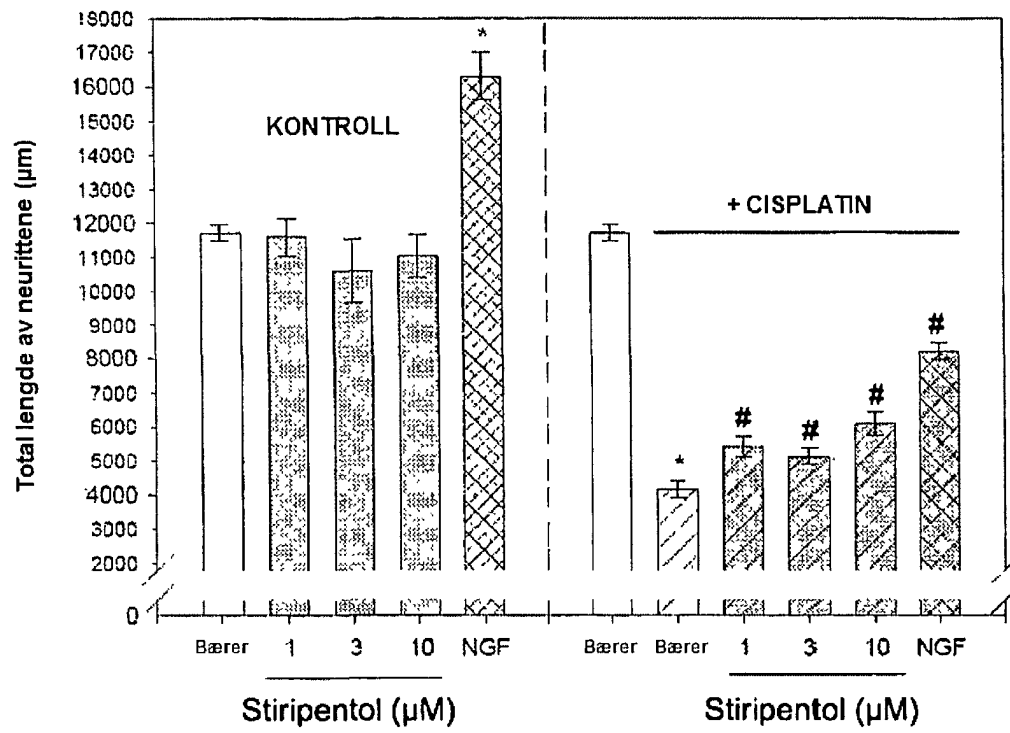
3. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, med den følgende formel (III):

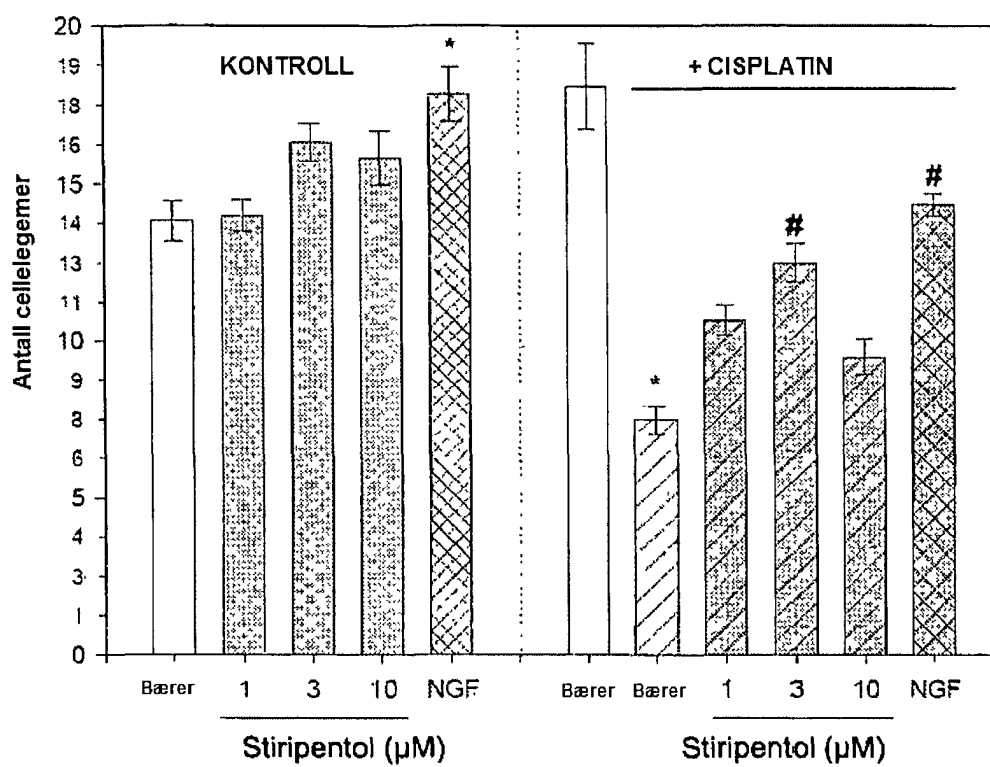


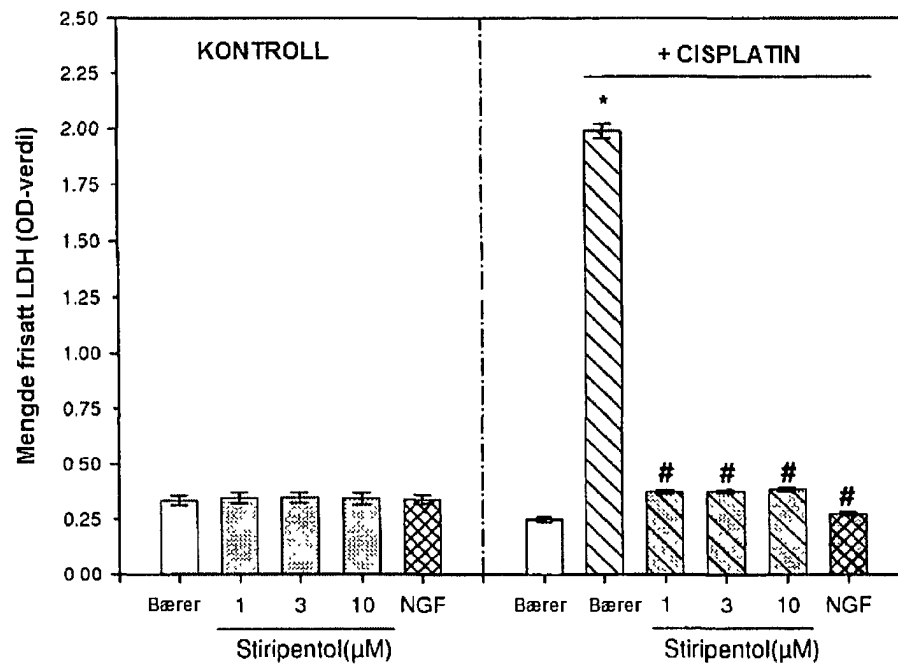
4. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, der den perifere neuropati er assosiert med en smerte.
- 5.
5. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, der den perifere neuropati er forbundet med inntak av et medikament.
6. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 5, der medikamentet er cytostatisk eller anti-mitotisk.
- 10.
7. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 6, for administrering i en enhetsdose på 5 mg/kg til 100 mg/kg.
8. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 7, for administrering i et doseringsregime på 10 mg/kg/dag til 200 mg/kg/dag.
- 15.
9. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 8, i en form som er egnet for en oral eller rektal administrering.
- 10.
10. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 9, i form av et pulver, poser, piller, gelkapsler eller suppositorier.
11. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 10, kombinert med minst én ytterligere forbindelse ment for prevensjon eller terapi av perifere neuropatier.
- 25.
12. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 11, der den ytterligere forbindelse ment for prevensjon eller terapi av

perifere neuropatier er valgt fra gruppen bestående av NGF, BDNF, CNTF, IGF-I, NT-3 eller L-karnitin.

13. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge kravene 1 til 12, kombinert med minst én ytterligere cytostatisk eller anti-mitotisk forbindelse.
14. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 13, der den ytterligere cytostatiske eller antimitotiske forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av cisplatin, satraplatin, karboplatin, oksaliplatin, vinkristin, vinblastin, doksorubicin og taksoidene.
15. Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som aktiv substans inneholder minst én forbindelse med formel (I) som definert i ett av kravene 1 til 3, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og minst én ytterligere forbindelse som definert i krav 12 og/eller minst én ytterligere forbindelse som definert i kravene 13 eller 14, eventuelt i forbindelse med en farmasøytisk akseptabel bærer.
16. Produkter, k a r a k t e r i s e r t v e d at de omfatter:
  - minst én forbindelse med formel (I) som angitt i ett av kravene 1 til 3, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og,
  - minst én ytterligere forbindelse som angitt i krav 11 eller 12, og/eller
  - minst én ytterligere forbindelse som angitt i krav 13 eller 14,
 som kombinasjonsprodukt for en anvendelse simultant, separat eller spredt for prevensjon eller terapi av perifere neuropatier.

FIG.1

**FIG.2**



**FIG.3**