

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003-3380

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :

A 61 K 31/44

A 61 K 31/485

A 61 P 29/00

A 61 P 25/30

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.04.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.05.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/853548**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.03.2005**

(Věstník č. 3/2005)

(86) PCT číslo: **PCT/US2002/011072**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/091990**

(71) Přihlašovatel:

BROOKHAVEN SCIENCE ASSOCIATES, Upton, NY,
US

(72) Původce:

Dewey Stephen L., Manorville, NY, US
Brodie Jonathan D., Cos Cob, CT, US
Ashby Charles R. Jr., Miller Place, NY, US

(74) Zástupce:

JUDr. Karel Čermák jr. Ph. D., Národní 32, Praha 1,
11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Prevence závislosti při zvládání bolesti

(57) Anotace:

Předkládané řešení poskytuje přípravek pro léčení bolesti. Přípravek obsahuje farmaceuticky přijatelné analgetikum a GABA-ergní agens, jako je například gama-vinyl-GABA, účinné při redukci nebo eliminaci rizika závislosti na analgetikách. Řešení také zahrnuje způsob redukce nebo eliminace rizika závislosti na analgetikách podáváním GABA-ergního agens.

CZ 2003 - 3380 A3

PREVENCE ZÁVISLOSTI PŘI ZVLÁDÁNÍ BOLESTI

Tento vynález byl učiněn za podpory vlády USA na základě smlouvy č. DE-AC02-98CH10886 s ministerstvem energetiky (Department of Energy) USA. Vláda má proto na vynález určitá práva.

Oblast techniky

Tento vynález se týká prevence závislosti. Konkrétněji se vynález týká podávání sloučeniny pro prevenci závislosti na analgetikách, která jsou často podávána při péči o zvládnutí bolesti.

Dosavadní stav techniky

Po mnoho let patří léčba pooperační bolesti a chorobných stavů sdružených s chronickou bolestí mezi nejvíce problematické a nejobtížnější oblasti medicíny. Léčba je všeobecně tak nedostačující, že byly ustanoveny zákony na zajištění práv pacientů na adekvátní péči o zvládnutí bolesti.

Hlavní problém v péči o zvládnutí bolesti vychází z neschopnosti kvantifikovat přiměřenost kontrolního režimu bolesti. Klinické záležitosti jsou složité, ale je jasné, že nedostatečná kontrola bolesti vede k nadměrné nemocnosti a špatným klinickým výsledkům.

Je dlouho známo, že zcela správná kontrola bolesti zlepšuje klinické výsledky a je spojována s malým nebo žádným rizikem závislosti. Nicméně v typické klinické situaci je

téměř nemožné dosáhnout zcela správné kontroly bolesti, protože intenzita bolesti obecně kolísá a zřídka zůstává v čase neměnná. Na druhé straně léčba opiáty při jejich požadovaném nadbytku pro kontrolu bolesti často vede ke chronické závislosti na lécích a jejím nešťastným klinickým a sociálním důsledkům. (Viz B. Meier a M. Petersen, "Medicine Merchants/Uses and Abuses: Use of Painkiller Grows Quickly, Along With Wide Spread Abuse", New York Times, 5. března 2001 v A1).

Obecně lékaři volí nedostatečnou léčbu bolesti v důsledku jejich legitimního zájmu, aby snížili riziko vytvoření osoby, která bude závislá na opiátech dlouho poté, co její zdravotní stav vyžadující léčbu opiáty byl vyléčen.

Existuje tedy potřeba toho, abychom byli schopni podávat účinná, ale návyková analgetika bez nežádoucího vedlejšího účinku rozvoje závislosti na těchto analgetikách.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje přípravek pro léčení bolesti u savce. Přípravek obsahuje farmaceuticky přijatelné analgetikum, které má riziko závislosti a GABA-ergní agens účinné při redukci nebo eliminaci rizika závislosti na analgetikách. Ve výhodném provedení analgetikum je narkotické analgetikum.

GABA-ergní agens může být kterékoliv agens, které potencuje GABA-ergní systém nebo zvyšuje extracelulární endogenní hladiny GABA v centrálním nervovém systému. Výhodná GABA-ergní agens zahrnují gama-vinyl-GABA (GVG), gabapentin, kyselinu valproovou, progabid, gama-hydroxymáselnou kyselinu, fengabin, cetylGABA, topiramát, tiagabin a akamprosát

(kalciuhomoacetyltaurínát). GABA-ergní agens mohou také zahrnovat farmaceuticky přijatelné soli GABA-ergního agens, enantiomer nebo racemické směsi GABA-ergního agens nebo kteroukoliv kombinaci předchozích uvedených látek. GVG je nejvýhodnější.

Ve výhodném provedení riziko závislosti zahrnuje rozvoj závislosti nebo rozvoj tolerance na analgetika.

Je také poskytnut způsob redukce nebo eliminace rizika závislosti na analgetikách u příjemce. Způsob zahrnuje podávání analgetik, která mají riziko závislosti pro příjemce, a také podávání příjemci GABA-ergní agens účinné při redukci nebo eliminaci rizika závislosti na analgetikách. Je výhodné, že GABA-ergní agens je podáváno současně s analgetikem. GABA-ergní agens může být podáváno před podáváním analgetika, po něm nebo současně s analgetikem nebo může být podávána kterákoliv jejich kombinace. Ve výhodném provedení jsou analgetikum a GABA-ergní agens podávány současně v jednom přípravku.

V samostatném výhodném provedení redukce nebo eliminace rizika závislosti na analgetikách nastane v nepřítomnosti averzivní nebo apetitivní reakce na GABA-ergní agens. V samostatném výhodném provedení redukce nebo eliminace rizika závislosti je posuzována podmíněnou preferencí místa (CPP).

Analgetikum může být kterékoliv analgetikum. Je výhodné analgetikum s rizikem závislosti, například narkotické analgetikum. Příklady narkotických analgetik zahrnují alfentanil, allylprodin, alfaprodin, anileridin, benzylmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, klonitazen, kodein, cyklazocin, desomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, dihydrokodein, dihydromorfin, dimenoxadol, dimefeptanol, dimethylthiambuten, dioxafetyl butyrát, dipipanon, eptazocin, ethoheptazin, ethylmethylthiambuten, ethylmorfin, etonitazen

fentanyl, heroin, hydrokodon, hydromorfon, hydroxypethidin, isomethadon, ketobemidon, levallorfan, levorfanol, levofenacylmorfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, methadon, metopon, morfin, myrofin, nalbufin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normethadon, nalorfin, normorfin, norpipanon, opium, oxykodon, OxyContin®, oxymorfon, papaveretum, pentazocin, fenadoxon, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, profeptazin, promedol, properidin, propiram, propoxyfen, sufentanil, tramadol, tilidin, jejich soli, směsi všech předcházejících, smíšené mu-agonisty/antagonisty, kombinace mu-antagonistů.

Výhodná GABA-ergní agens zahrnují gama-vinyl-GABA (GVG), gabapentin, kyselinu valproovou, progabid, kyselinu gama-hydroxymáselnou, fengabin, cetylGABA, topiramát, tiagabin, akamprosát (kalciuhomoacetyltaurinát), jejich farmaceuticky přijatelné soli, enantiomery nebo jejich racemické směsi nebo jejich veškeré kombinace. GVG je nejvýhodnější.

Ve způsobu vynálezu příjemce je obecně savec. Nejvýhodnější příjemce je člověk.

Výhodné množství GABA-ergních agens bude kolísat. Například u lidí je výhodné, že GVG je podáván v množství přibližně 500 mg/den do přibližně 6 g/den. Je výhodné, že gabapentin je podáván člověku v množství přibližně 600 mg/den do přibližně 3600 mg/den. Je výhodné, že valproová kyselina je podávána člověku v množství přibližně 500 mg/den do přibližně 2500 mg/den. Je výhodné, že topiramát je podáván člověku v množství přibližně 100 mg/den do přibližně 1000 mg/den. Je výhodné, že progabid je podáván člověku v množství přibližně 1000 mg/den do přibližně 3000 mg/den. Je výhodné, že fengabin je podáván člověku v množství přibližně 700 mg/den do přibližně 4000 mg/den. Je výhodné, že gama-hydroxymáselná kyselina je podávána v množství přibližně 1000 mg/den do

přibližně 5000 mg/den.

Přípravek podle vynálezu redukuje nebo eliminuje riziko závislosti na analgetikách bez interference s terapeutickými analgetickými účinky. Tato aktivita přípravku má za následek zvyšování terapeutického indexu analgetického agens redukcí nebo eliminací závislosti jako hlavního zdroje nemocnosti po provedené léčbě. Přípravek tedy umožňuje plnou a trvalou kontrolu bolesti s menším ohledem na vznik toxikomanů a osob závislých na lécích po léčbě.

Popis obrázků

Obrázek 1 je graf ilustrující účinek GVG na morfinem indukované uvolňování DA v nucleus accumbens (NAcc).

Podrobný popis vynálezu

Přípravek podle vynálezu obsahuje analgetickou sloučeninu vhodnou pro použití při snižování bolesti a GABA-ergní agens účinné při redukcí nebo eliminaci rizika závislosti na analgetikách. Podáváním sloučenin spolu v jednom přípravku přípravek podle vynálezu redukuje nebo eliminuje riziko závislosti na sloučenině podávané pro léčení bolesti.

Analgetika jsou velmi často podávána v léčbě postoperativní bolesti, chirurgické a ortopedické. Tato bolest je obvykle charakterizována kolísající, ale postupně klesající intenzitou po dobu dnů až týdnů a měsíců a vyžaduje nepřerušovanou péči o zvládnutí bolesti. Analgetika jsou také často používána v léčbě chronických bolestivých stavů, jako je například chronická bolest zad a bolest sedacího nervu a další neuralgie.

Analgetická sloučenina může být kterékoliv farmaceuticky přijatelné analgetikum pro léčbu bolesti, jak jsou v oboru známy. Může také být použita kombinace analgetik. Nicméně prospěch ze sloučeniny je nejvíce chápán, když analgetické agens má riziko závislosti.

Analgetika, která mají riziko závislosti, jsou v tomto textu definována jako ta analgetika, o kterých je známo, že se při jejich podávání vyvíjí tělesná a/nebo psychická závislost po jednom podání nebo opakovaných podáních po krátkém nebo delším časovém období, a/nebo se podstatně vyvíjí tolerance na jejich analgetický účinek při opakovaných podáních po krátkém nebo delším časovém období.

Příklady takových analgetik zahrnují narkotická analgetika. Narkotická analgetika jsou konvenčně používána v léčení bolesti. Narkotické analgetika zahrnují například opioidní analgetika, jako je například alfentanil, allylprodin, alfaprodin, anileridin, benzylmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, klonitazen, kodein, cyklazocin, desomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, dihydrokodein, dihydromorfin, dimenoxadol, dimefeptanol, dimethylthiambuten, dioxafetyl butyrát, dipipanon, eptazocin, ethoheptazin, ethylmethylthiambuten, ethylmorfin, etonitazen fentanyl, heroin, hydrokodon, hydromorfon, hydroxypethidin, isomethadon, ketobemidon, levallorfan, levorfanol, levofenacylmorfan, lofentanil, meperidin. Meptazinol, metazocin, methadon, metopon, morfin, myrofin, nalbufin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normethadon, nalorfin, normorfin, norpipanon, opium, oxykodon, OxyContin®, oxymorfon, papaveretum, pentazocin, fenadoxon, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, profeptazin, promedol, properidin, propiram, propoxyfen, sufentanil, tramadol, tilidin, jejich soli, směsi všech předcházejících, smíšené mu-

agonisty/antagonisty, kombinace mu-antagonistů, apod.

Příklady také zahrnují analgetické peptidy, jako například endogenní látky podobné účinkem morfinu, jako jsou například enkefaliny, jako je například methionin enkefalin a leucin enkefalin, endorfiny jako je například alfa-endorfin, beta-endorfin a gama-endorfin a dynorfiny, jako je například dynorfin A a dynorfin B a jejich prekurzory, jejichž příklady zahrnují proenkefaliny, jako jsou například proenkefaliny, propiomelanokortiny a prodynorfiny.

Analgetika nejsou omezena na žádnou fyzikální formu. Analgetikum může být například tuhé nebo tekuté. Dva příklady tekuté formy analgetika jsou kodeinový sirupy a Bromptonův koktejl.

Přípravek podle předkládaného vynálezu může dále zahrnovat jedno nebo více dalších léčiv, která mohou nebo nemusí působit synergisticky s analgetiky použitými v předkládaném vynálezu. Příklady takových dalších léčiv zahrnují nesteroidní protizánětlivá agens, jako je ibuprofen, diklofenak, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, ketoprofen, indoprofen, piroprofen, karprofen, oxaprozin, pramoprofen, muprofen, trioxaprofen, suprofen, aminoprofen, tiaprofenová kyselina, fluprofen, bukloxová kyselina, indomethacin, sulindak, tolmetin, zomepirak, tiopinak, zidometacin, acemetacin, fentiazak, klídanak, oxpinak, mefenamová kyselina, meklofenamová kyselina, flufenamová kyselina, niflumová kyselina, tolfenamová kyselina, diflurisal, flufenisal, piroxikam, sudoxikam nebo isoxikam apod. Jiná vhodná další léčiva, která mohou být zahrnuta v lékových formách podle předkládaného vynálezu zahrnují acetaminofen, aspirin a další neopioidní analgetika.

GABA-ergní agens, jak jsou definována v tomto textu, jsou agens, která potencují GABA-ergní systém nebo zvyšují

extracelulární endogenní hladiny GABA v centrálním nervovém systému (CNS). Tyto přípravky nebo léčiva zahrnují agens, která zvyšují produkci nebo uvolňování GABA v CNS. Jak se v tomto textu používá, zesilování nebo zvyšování endogenních hladin GABA v CNS je definováno jako zvyšování nebo up-regulace hladin GABA u savce podstatně nad normální hladiny *in vivo*. Výhodně jsou endogenní hladiny GABA v CNS zvýšeny alespoň přibližně od 10 % do přibližně 1000 % nad normální hladiny.

GABA-ergní agens zahrnují, ale bez omezení, gama-vinyl-GABA (GVG), gabapentin, kyselinu valproovou, progabid, gama-hydroxymáselnou kyselinu, fengabin, cetylGABA, topiramát, tiagabin a akamprosát (kalciuhomoacetyltaurinát). GABA-ergní agens mohou také zahrnovat farmaceuticky přijatelné soli GABA-ergního agens, enantiomer nebo racemické směsi GABA-ergního agens nebo kteroukoliv kombinaci předchozích uvedených látek.

Odlišné enantiomery mohou být syntetizovány z výchozích chirálních látek nebo racemáty mohou být štěpeny obvyklými postupy, které jsou v chemických oborech dobře známy, jako je například chirální chromatografie, frakční krystalizace diastereomerních solí apod.

Gabapentin je ve Spojených Státech k dispozici jako Neurontin® od firmy Parke-Davis. Kyselina valproová je ve Spojených Státech k dispozici jako Depakene® a Depakote® od firmy Abbott. Progabid je k dispozici jako Gabrene® od firmy Synthelabo, Francie. Chemický vzorec progabidu je $C_{17}H_{16}N_2O_2$. Fengabin je k dispozici jako SL 79229 od firmy Synthelabo, Francie. Chemický vzorec fengabinu je $C_{17}H_{17}Cl_2NO$. Gama-hydroxymáselná kyselina je k dispozici od firmy Sigma Chemical. Chemický vzorec gama-hydroxymáselné kyseliny je $C_4H_7O_3Na$. Topiramát je sulfamátem substituovaný monosacharid vzorce $C_{12}H_{21}NO_8S$ a komerčně je ve Spojených Státech k dispozici

jako Topomax® od firmy McNeil.

GABA-ergní agens také zahrnují přípravky nebo léčiva, která obsahují předléčiva GABA nebo léky, které obsahují GABA jako skupinu ve své chemické struktuře. Předléčiva se stávají farmakologicky účinná, když jsou metabolicky, enzymaticky nebo neenzymaticky biotransformována nebo štěpena na GABA v CNS. Příkladem předléčiva GABA je progabid, který po přestupu hematoencefalické bariéry zvyšuje endogenní hladiny GABA v CNS.

Gama-vinyl-GABA (GVG) je selektivní a ireverzibilní inhibitor GABA-transaminázy (GABA-T), o které je známo, že potencuje GABA-ergní inhibici. GVG je $C_6H_{11}NO_2$ nebo 4-amino-5-hexanová kyselina k dispozici jako VIGABATRIN® od firmy Hoechst Marion Roussel. GVG se neváže k žádnému receptoru nebo komplexu pro zpětné vychytávání, ale zvyšuje endogenní intracelulární hladiny GABA selektivní a ireverzibilní inhibicí GABA-transaminázy (GABA-T), enzymu, který normálně katabolizuje GABA.

Jak se v tomto textu používá, GVG zahrnuje racemickou sloučeninu nebo směs, která obsahuje totožná množství S(+)-gama-vinyl-GABA a R(-)-gama-vinyl-GABA. Tato racemická sloučenina GVG je k dispozici jako SABRIL® od firmy Aventix Pharma AG.

GVG obsahuje asymetrické atomy uhlíku a je tedy schopná existovat jako enantiomery. Předkládaný vynález zahrnuje každou formu GVG včetně racemátů nebo racemické směsi GVG. V některých případech může být výhodnější, tj. účinnější, použít konkrétní enantiomer ve srovnání s jiným enantiomerem nebo racemátem či racemickou směsí ve způsobech podle předkládaného vynálezu a tato výhody mohou být odborníky v oboru snadno určeny. Například enantiomer S(+)-gama-vinyl-GABA je účinnější při zvyšování endogenních intracelulárních

hladin GABA než R(-)-gama-vinyl-GABA.

Jak se v tomto textu používá, farmaceuticky přijatelné soli zahrnují takové kyseliny a báze vytvářející soli, které nezvyšují podstatně toxicitu sloučeniny. Některé příklady vhodných solí zahrnují soli minerálních kyselin, jako je například chlorovodíková, jodovodíková, bromovodíková, fosforečná, metafosforečná, dusičná a sírová, a také soli organických kyselin, jako je například vinná, octová, citronová, jablečná, benzoová, glykolová, glukonová, gulonová, jantarová, arylsulfonová, např. p-toluensulfonová apod.

Pro přípravky podle tohoto vynálezu jsou uvažovány všechny způsoby podávání. Výhodné jsou systémové způsoby podávání, jako je perorální a parenterální. Podávání přípravku podle vynálezu může také zahrnovat aplikační systémy pro řízené uvolňování, jak jsou v oboru známy.

Přípravky budou běžné formulovány s jednou nebo více farmaceuticky přijatelnými složkami podle známé a zavedené praxe. Přípravek může být tedy formulován například jako tekutina, prášek, elixír, injekční roztok nebo suspenze apod. Formulace pro perorální užívání mohou být poskytnuty jako tablety, kaplety anebo tvrdé tobolky, přičemž farmakologicky účinné složky jsou smíchány s inertním tuhým ředidlem, jako je například uhličitan vápenatý, fosfát vápenatý nebo kaolin, nebo jako měkké želatinové tobolky, přičemž účinné složky jsou smíchány s olejnatým médiem, např. tekutým parafínem nebo olivovým olejem.

Příklady farmaceutických přípravků vhodných pro parenterální podávání zahrnují například injekce pro subkutánní, intravenózní a intramuskulární injekce, kapénkové infúze, čípky, inhalační přípravky, transdermální přípravky, přípravky pro podávání přes sliznici a náplasti. Příklady farmakologicky a farmaceuticky přijatelných aditiv zahrnují

například excipienty, dezintegrátory nebo rozvolňovadla, pojiva, lubrikanty, obalovací/potahovací činidla, barviva, ředidla, nosné materiály, solubilizátory nebo solubilizační činidla, činidla upravující izotonii, činidla upravující pH, stabilizátory, propelenty a adhezivní látky.

Vodné suspenze mohou zahrnovat farmaceuticky přijatelné excipienty, jako jsou například suspendující činidla, např. sodná sůl karboxymethylcelulózy, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, alginát sodný, polyvinylpyrrolidon, tragant, arabská guma, dispergační činidla nebo smáčedla, jako je například přirozeně se vyskytující fosfatid, např. lecitin, nebo kondenzační produkty alkylenoxidu s mastnými kyselinami, např. polyoxyethylenstearát, nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s alifatickými alkoholy s dlouhým řetězcem, např. heptadekaethylenoxycetanol, nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s parciálními estery derivovanými z mastných kyselin a hexitolu, např. polyoxyethylensorbitolmonooleát, nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s parciálními estery derivovanými z mastných kyselin a anhydridy hexitolu, např. polyoxyethylensorbitanmonooleát. Vodné suspenze mohou také obsahovat jedno nebo více konzervačních činidel, např. ethyl- nebo n-propyl-p-hydroxybenzoát, jedno nebo více barviv, jednu nebo více příchutí a jedno nebo více sladidel, jako je například sacharóza, sacharin nebo cyklamát sodný nebo vápenatý.

Pro intranazální podávání mohou být sloučeniny podle vynálezu použity například jako tekutý sprej, jako prášek nebo ve formě kapek. Pro podávání inhalací jsou sloučeniny podle vynálezu obvykle aplikovány ve formě aerosolového spreje z tlakových balení nebo nebulizéru, s použitím vhodného propelentu, jako je např. dichlordifluormethan,

trichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan, tetrafluorethan, heptafluorpropan, oxid uhličitý nebo jiný vhodný plyn. V případě tlakového aerosolu může být léková jednotka určena poskytnutím záklopky pro aplikaci odměřeného množství. Mohou být formulovány tobolky nebo zásobníky například ze želatiny pro použití v inhalátoru nebo insuflátoru obsahující práškovou směs sloučeniny podle vynálezu a vhodnou práškovou bází, jako je laktóza neb škrob.

Dávka analgetika je takové množství, které je účinné pro zabránění výskytu bolestivých symptomů nebo pro léčbu některých bolestivých symptomů, kterými příjemce trpí, jak je v oboru známo. Množství analgetika v přípravku může být vhodně vybráno v závislosti například na způsobu podávání, stupni rozvoje závislosti a/nebo rozvoji tolerance, na účelu podávání, jako je například profylaktické nebo terapeutické podávání, a na věku nebo tělesné hmotnosti pacienta. Protože přípravek podle vynálezu je účinný v inhibici nebo eliminaci rizika závislosti na analgetikách, mohou být příjemci také podávány vyšší dávky analgetik.

Termínem „účinné množství“ analgetika se označuje množství postačující pro vyvolání požadovaných farmakologických nebo terapeutických účinků, což má za následek prevenci nebo léčbu bolesti. Prevence bolesti se projevuje opožděním nebo oddálením nástupu bolesti. Léčba bolesti se manifestuje redukcí bolestivých symptomů spojovaných s bolestí nebo zmírněním opětného nástupu bolestivých symptomů. Specifické množství analgetika v přípravku podle vynálezu bude kolísat kromě jiného v závislosti na léčeném jedinci, zdroji a závažnosti bolesti a specifickém typu podávaného analgetika, jak je v oboru známo. Například u lidí účinné množství může kolísat od přibližně 5 µg do přibližně 1000 mg, výhodně od přibližně 50 µg do přibližně 100 mg.

Množství GABA-ergního agens v přípravku podle vynálezu je množství, které je účinné pro redukci nebo eliminaci rizika závislosti na analgetikách. Je výhodné, že GABA-ergní agens je také podáváno v množství, které minimalizuje kterýkoliv potenciální vedlejší účinek u příjemce. Účinné množství bude kolísat v závislosti na dávce podávaného analgetika. Množství GABA-ergního agens se může měnit kvůli dalším faktorům, jako je například způsob podávání, riziko závislosti na analgetikách, tolerance příjemce na analgetika a věk nebo tělesná hmotnost. Ve výhodném provedení GABA-ergní agens také má malý nebo žádný vliv na terapeutický účinek analgetika. Například u lidí je výhodné množství GABA-ergního agens v přípravku přibližně 0,5 až 5 gramů.

Jako příklad dávky, když přípravek podle vynálezu obsahuje narkotické analgetikum, jako je například hydrochlorid morfinu nebo nitrát morfinu, v množství od přibližně 10 do 30 mg, přípravek podle vynálezu může typicky zahrnovat mezi přibližně 25 až přibližně 1000 mg, výhodně od přibližně 100 do přibližně 500 mg GABA-ergního agens, jako je například GVG.

Příjemce nebo pacient pro terapeutické ošetření analgetiky užívající analgetické sloučeniny popsané v tomto textu je obecně savec. Savci zahrnují například člověka, paviány a jiné primáty, a také domácí zvířata, jako jsou například psi a kočky, laboratorní zvířata, jako jsou například laboratorní potkani a myši, a hospodářská zvířata, jako jsou například koně, ovce a krávy.

Bez ohledu na teoretická omezení se předpokládá, že riziko závislosti na analgetikách u narkotických analgetik je spojováno s jejich farmakologickým působením na mesotelencefalické dopaminové (DA) dráhy posilování/odměna v centrálním nervovém systému (CNS). Dopaminergní přenos v těchto drahách je modulován gama-aminomáselnou kyselinou

(GABA).

Bylo zjištěno, že návykové léky, jako je morfin a další analgetické léky, používané při léčení zvyšují dopamin (DA) v mezotelencefalickém okruhu posilování/odměna v předním mozku, což má za následek vyvolání pocitu zvýšené odměny v mozku, která vytváří stav „výšky“ u uživatelů drog. Změny funkcí dopaminového (DA) systému jsou také zapojeny do silné přemáhající touhy (bažení) po droze a do recidivy braní drog u uzdravujících se závislých uživatelů. Například morfin působí na tyto DA systémy vazbou na přenašeč dopaminu (DAT) a zabraňuje zpětné vychytávání DA do presynaptického zakončení. Existují významné důkazy, že riziko závislosti návykových léčiv je spojeno s bloádou zpětného vychytávání v drahách posilování/odměna centrálního nervového systému (CNS).

Má se za to, že narkotická analgetika inhibují presynaptické zpětného vychytávání

monoaminů. Zdá se, že do narkotického posilování jsou zapojeny dopaminergní neurony mezokortikolimbického DA systému, jejichž buněčná těla leží ve ventrální tegmentální oblasti (VTA) a projikují primárně do nucleus accumbens (NAcc). Elektrická stimulace center odměny ve VTA zvyšuje extracelulární hladiny DA v NAcc, zatímco 6-hydroxydopaminové léze NAcc ruší autoaplikaci návykových látek. Mikrodialyzační studie *in vivo* potvrdily schopnost morfinu zvyšovat extracelulární DA v NAcc.

Neurony s přenašečem kyselinou γ -aminomáselnou (GABA-ergní) v NAcc a ventrálním pallidu projikují na DA neurony ve VTA. Farmakologické a elektrofyziologické studie ukazují, že tyto projekce jsou inhibiční. Inhibice VTA-DA neuronů je pravděpodobně výsledkem stimulace receptoru GABA_B. Kromě toho mikroinjekce baklofenu do VTA, působící prostřednictvím těchto receptorových subtypů, může snížit koncentrace DA v NAcc.

Vzato dohromady, je zřejmé, že farmakologická manipulace GABA může ovlivnit hladiny GABA v NAcc prostřednictvím modulace VTA-DA neuronů.

Na základě znalosti, že narkotická analgetika zvyšují extracelulární NAcc DA a faktu, že GABA inhibuje DA v témže jádru, původci prokázali, že GABA-ergní agens může zeslabit změny extracelulárního DA indukované narkotickým analgetikem. Například GVG významně zmírnila zvýšení DA indukované morfinem v nucleus accumbens (NAcc) u laboratorních potkanů. Viz příklad 1.

Původci tudíž odhalili použitelnost farmakologické strategie cílené na GABA-ergní neurotransmiterový systém, systém oddělený, ale funkčně spojený s DA mezotelencefalickým systémem posilování/odměna, pro zabránění rizika závislosti při podávání analgetik pro léčbu bolesti. Ale spíše než cílení GABA receptorového komplexu přímým GABA agonistou, tento nový přístup pomocí GABA-ergního agens využívá prodloužený účinek ireverzibilního enzymového inhibitoru, který zvyšuje hladiny endogenní GABA bez rizika závislosti spojeného s GABA agonisty působícími přímo na samotný receptor. GABA-ergní agens může tedy eliminovat riziko závislosti na analgetikách interferencí s procesem, který vyvolává bažení a odměnu bez interference se schopností analgetik snížit u příjemce bolest.

V souladu s tím je poskytnut způsob redukce nebo eliminace rizika závislosti na analgetikách u příjemce, jak je definováno výše. Způsob zahrnuje podávání analgetik příjemci a podávání účinného množství GABA-ergního agens.

Jak je diskutováno výše, analgetikum může být kterékoliv farmaceuticky přijatelné analgetikum pro léčení bolesti, jak je v oboru známo, včetně kombinací analgetik. Ve výhodném provedení analgetika mají riziko závislosti. Analgetika také nejsou omezena na žádnou fyzikální formu. Analgetikum může být

například tuhé nebo tekuté. Dva příklady tekuté formy analgetik jsou kodeinový sirup a Bromptonův koktejl.

Jak je diskutováno výše, analgetika, která mají riziko závislosti, jsou v tomto textu definována jako ta analgetika, o kterých je známo, že se při jejich podávání vyvíjí charakteristické rysy závislosti po jednom podání nebo opakovaných podáních po krátkém nebo delším časovém období, a/nebo se podstatně vyvíjí tolerance na jejich analgetický účinek při opakovaných podáních po krátkém nebo delším časovém období.

Účinné množství GABA-ergního agens, jak je definováno v tomto textu, je množství, které je účinné pro redukci nebo eliminaci rizika závislosti na analgetikách. Je výhodné, že GABA-ergní agens je také podáváno v množství, které minimalizuje kterýkoliv potenciální vedlejší účinek u příjemce. Účinné množství bude kolísat v závislosti na dávce podávaného analgetika. Množství GABA-ergního agens se může měnit kvůli dalším faktorům, jako je například způsob podávání, riziko závislosti na analgetikách, tolerance příjemce na analgetika a věk nebo tělesná hmotnost. Ve výhodném provedení GABA-ergní agens také má malý nebo žádný vliv na terapeutický účinek analgetika.

Účinné množství GABA-ergního agens by mělo být postačující pro zvyšování endogenních hladin GABA v CNS. Jak se v tomto textu používá, zvyšování endogenních hladin GABA v CNS je definováno jako zvyšování nebo up-regulace hladin GABA u savce podstatně nad normální hladiny *in vivo*. Výhodně jsou endogenní hladiny GABA v CNS zvýšeny alespoň od přibližně 10 % do přibližně 1000 % nad normální hladiny.

Příklady účinného množství GVG u savců zahrnují množství přibližně od 10 mg/kg/den do přibližně 100 mg/kg/den, výhodně přibližně od 25 mg/kg/den do přibližně 80 mg/kg/den. U člověka

je výhodný rozsah přibližně od 500 mg/kg/den do přibližně 6 g/den, výhodněji přibližně od 1 g/den do 4 g/den.

Příklady účinného množství gabapentinu u savců zahrnují množství přibližně od 10 mg/kg/den do přibližně 40 mg/kg/den, výhodně přibližně od 15 mg/kg/den do přibližně 30 mg/kg/den. U člověka je výhodný rozsah přibližně od 600 mg/den do přibližně 3600 mg/den, výhodněji od 900 mg/kg/den do přibližně 2400 mg/den. Gabapentin je ve Spojených Státech k dispozici jako NEURONTIN® od firmy Parke-Davis.

Příklady účinného množství kyseliny valproové u savců zahrnují množství přibližně od 10 mg/kg/den do přibližně 60 mg/kg/den, výhodně přibližně od 15 mg/kg/den do přibližně 30 mg/kg/den. U člověka je výhodný rozsah přibližně od 500 mg/den do přibližně 2500 mg/den, výhodněji přibližně od 750 mg/den do přibližně 1750 mg/den. Valproová kyselina je ve Spojených Státech k dispozici jako DEPAKENE® a DEPAKOTE® od firmy Abbott.

Příklady účinného množství topiramátu u savců zahrnují množství přibližně od 5 mg/kg/den do přibližně 80 mg/kg/den, výhodně přibližně od 5 mg/kg/den do přibližně 15 mg/kg/den. U člověka je výhodný rozsah přibližně od 100 mg/den do přibližně 1000 mg/den, výhodněji od 200 mg/den do přibližně 600 mg/den. Topiramát je ve Spojených Státech k dispozici jako TOPAMAX® od firmy McNeil.

Příklady účinného množství progabidu u savců zahrnují množství přibližně od 5 mg/kg/den do přibližně 75 mg/kg/den, výhodně od 15 mg/kg/den do přibližně 45 mg/kg/den. U člověka je výhodný rozsah přibližně od 1000 mg/den do přibližně 3000 mg/den, výhodněji od přibližně 1500 mg/den do přibližně 2500 mg/den. Progabid je k dispozici jako GABRENE® od firmy Synthelabo, Francie. Chemický vzorec progabidu je $C_{17}H_{16}N_2O_2$.

Příklady účinného množství fengabinu u savců zahrnují množství přibližně od 5 mg/kg/den do přibližně 80 mg/kg/den, výhodně přibližně od 15 mg/kg/den do přibližně 50 mg/kg/den. U člověka je výhodný rozsah přibližně od 700 mg/den do přibližně 4000 mg/den, výhodněji přibližně od 1000 mg/den do přibližně 3000 mg/den. Fengabin je k dispozici jako SL 79229 od firmy Synthelabo, Francie. Chemický vzorec fengabinu je $C_{17}H_{17}C_{12}NO$.

Příklady účinného množství gama-hydroxymáselné kyseliny u savců zahrnují množství přibližně od 5 mg/kg/den do přibližně 100 mg/kg/den, výhodně přibližně od 10 mg/kg/den do přibližně 80 mg/kg/den. U člověka je výhodný rozsah přibližně od 700 mg/den do přibližně 5000 mg/den, výhodněji od 1000 mg/den do 4000 mg/den. Gama-hydroxymáselná kyselina je k dispozici od firmy Sigma Chemical.

Nutkavé užívání léčiv zahrnuje tři nezávislé složky: toleranci, psychickou závislost a tělesnou závislost. Tolerance vyvolává potřebu zvyšovat dávku léčiva poté, co je několikrát užíváno, aby se dosáhlo stejně velikého účinku. Tělesná závislost je adaptivní stav vyvolaný opakovaným podáváním léčiva, který se sám manifestuje intenzivním tělesným nepokojem, když je podávání léčiva zastaveno. Psychická závislost je stav charakterizovaný intenzivním úsilím, bažením nebo užíváním léčiva, jehož účinky uživatel pocituje za nezbytné pro pocit duševní pohody. (Viz Feldman, R.S. A Quenzer, L.F., „Fundamentals of Neuropsychopharmacology, 418-422, (Sinaur Associates, Inc.), 1984, zahrnuto ve své úplnosti formou odkazu). Na základě předchozích definicí, jak se v tomto textu používá, termín „charakteristika závislosti“ zahrnuje všechny charakteristické rysy spojované s nutkavým užíváním léčiv, charakteristické rysy, které mohou být ovlivněny biochemickou osobností příjemce, tělesnými a psychickými vlastnostmi příjemce.

Odměňující/stimulující účinky se vztahují ke každému analgetickému podnětu, který vyvolává anhedonii nebo zvyšuje pravděpodobnost naučené reakce. To je synonymum posilování. Co se týče pokusných zvířat, podnět je považován za odměňující při používání paradigmat, o kterých se předpokládá, že měří odměnu. To může být uskutečňováno posuzováním toho, zda podněty vyvolávají přístupovou reakci, také nazývanou apetitivní reakce, nebo ústupovou reakci, kdy se zvíře podnětům vyhýbá, také nazývanou jako averzivní reakce. Podmíněná preference místa (CPP) je paradigma, které posuzuje přístupovou (apetitivní) nebo ústupovou (averzivní) reakci. Usuzuje se, že odměňující podněty vyvolávají přístupové chování. Ve skutečnosti jedna z definic odměny je každý podnět, který vyvolává přístupové chování. Kromě toho důsledky odměny by mohly zesílit stimulující vlastnosti podnětů spojených s odměnou.

Odměna může být také posuzována zjišťováním, zda dodání odměny je podmíněné konkrétní reakcí, a tím se zvyšuje pravděpodobnost, že se reakce objeví znovu v podobné situaci, tj. paradigma posilování. Například laboratorní potkan, který zmáčkne páku určitým počtem stisknutí, aby dostal injekci drogy, je příkladem posilování. Ještě další způsob, jak posuzovat odměnu, je zjišťováním toho, zda podnět (např. droga) prostřednictvím mnohonásobně opakované vazby s neutrálními environmentálními stimuly může způsobit to, že dříve neutrální environmentální podněty vyvolají behaviorální účinky původně spojované pouze s drogou. Toto se nazývá podmíněné posilování.

Stimulující motivační hodnota drogy může být hodnocena s použitím podmíněné preference místa (CPP). Zvířata jsou testována ve stavu abstinence, aby se určilo, zda preferují prostředí, ve kterém dříve dostávala drogu, ve srovnání

s prostředím, ve kterém dříve dostávala fyziologický roztok. V paradigmatu CPP je zvířatům podávána droga v jednom typickém prostředí a příslušné vehikulum je zvířatům podáváno v druhém prostředí. Paradigma CPP je široce používáno pro ohodnocení stimulujících motivačních účinků léčiv na laboratorních zvířatech. Jestliže zvíře po podmiňování nebo vazbě s léčivem ve stavu abstinence důsledně vybírá prostředí dříve spojované s léčivem, je uzavíráno, že v mozku byla zakódována apetitivní hodnota léčiva a je přístupná ve stavu bez léčiva. CPP je vyjádřena prodloužením doby strávené v přítomnosti podnětů spojených s drogou ve srovnání s kontrolními zvířaty, kterým byla podávána injekce vehikula.

Předpokládá se, že podmiňovací paradigmata, jako je CPP, mohou být používána k modelování bažení po droze u laboratorních zvířat, protože bažení po droze u člověka je často vyvoláváno senzorickými stimuly, které jsou předem spojovány s užíváním drog.

Jak se v tomto textu používá, bažení po analgetikách je touha po autoapliaci analgetika dříve savcem užívaného. Savec nepotřebuje nezbytně analgetikum pro prevenci abstinenčních příznaků.

Jak je diskutováno výše, ve způsobu podle vynálezu se předpokládá každá forma podávání. GABA-ergní agens může být podáváno před podáváním analgetika, během jeho podávání nebo simultánně s jeho podáváním, nebo jakoukoliv kombinací. Výhodné je simultánní podávání. Jestliže je podávání GABA-ergního agens a analgetika simultánní, může být použit přípravek podle vynálezu, jak je popsán výše.

Výhodné je systémové podávání parenterálním a enterálním způsobem. Například GABA-ergní agens může být podáváno intravenózně nebo intraperitoneálně (i.p.).

Předpokládá se také perorální nebo enterální užívání. Pro poskytnutí GABA-ergního agens mohou být použity formulace jako jsou například tablety, tobolky, pilulky, pastilky, elixíry, suspenze, sirupy, oplatky, žvýkačky apod.

Následující příklady jsou poskytnuty pro snazší porozumění vynálezu. Předpokládá se, že použité konkrétní materiály a podmínky dále objasňují vynález a neomezují nepřiměřeně rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Byly zkoumány účinky zvýšené endogenní aktivity GABA na morfinem indukované extracelulární koncentrace DA v nucleus accumbens (NAcc) u volně se pohybujících laboratorních potkanů.

Se všemi zvířaty bylo zacházeno podle protokolu schváleného IACUC a při striktním zachovávání směrnic NIH. Dospělí samci laboratorních potkanů kmene Sprague-Dawley (hmotnost 200 až 300 g, Taconic Farms), chovaní ve zvěřinci v podmínkách světlo/tma 12:12 hodin, byli rozmístěni do 6 skupin (n = 3 až 6), byla jim podána anestézie a silikonové vodící kanyly byly stereotakticky implantovány do pravého NAcc (2,0 mm anteriorně a 1,0 mm laterálně k bregma, a 7,00 mm ventrálně k povrchu kortexu) a prefrontálního kortexu (PFC) alespoň 4 dny před prováděním studie. Mikrodialyzační sondy (2,0 mm, Bioanalytical Systems, BAS, West Lafayette, IN) byly

umístěny do vodicích kanyl a umělý mozkomíšní mok (ACSF, 155,0 mM Na^+ , 1,1 mM Ca^{2+} , 2,9 mM K^+ , 132,76 mM Cl^- a 0,83 mM Mg^{2+}) byl podáván sondou s použitím mikroinfúzní pumpy CMA/100 (BAS) rychlostí průtoku 2,0 $\mu\text{l}/\text{minuta}$.

Zvířata byla vložena do nádob a sondy byly zavedeny a proplachovány přes noc s ACSF. V den studie byly injikovány minimálně tři vzorky, aby se zjistila stabilita výchozích hodnot. Vzorky byly odebírány po 20 minutách a injikovány on-line (CMA/160, BAS). Průměrná koncentrace dopaminu těchto tří stabilních vzorků byla definována jako kontrolní (100%) a všechny hodnoty z následného ošetření byly transformovány na procenta této kontroly. Po stanovení stabilní základní hodnoty byl podáván morfin intraperitoneální (i.p.) injekcí. Systém pro provádění vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) se skládal z BAS kolony pro chromatografii s převráceným poměrem fází (3,0 μ C-18), z BAS LC-4C elektrochemického snímače s dvojitou/skleněnou uhlíkovou elektrodou nastavenou na 650 mV, počítače, který analyzoval data on-line s použitím komerčního programu (Chromograph Bioanalytical Systems) a dvojliniového zapisovače. Mobilní fáze (rychlost průtoku 1,0 ml/minuta) se skládala ze 7,0% methanolu, 50 mM dihydrogenfosforečnanu sodného, 1,0 mM oktylsulfátu sodného a 0,1 mM EDNA, pH 4,0. DA byl eluován v 7,5 minutách.

Gama-vinyl-GABA (GVG), ireverzibilní inhibitor GABA-transaminázy, byla podávána intraperitoneální injekcí 2,5 hodiny před podáním morfinu (7 mg/kg). Ve všech studiích byla zvířata umístěna do mikrodialyzačních nádob noc před pokusem a umělý mozkomíšní mok (ACSF) byl perfundován mikrodialyzačními sondami rychlostí průtoku 2,0 $\mu\text{l}/\text{minuta}$. Na konci každé studie byla zvířata utracena a jejich mozky byly vyňaty a nařezány pro verifikaci umístění sondy.

Vzorky hladiny extracelulárního DA byly odebírány z NAcc

kontinuálně s použitím stereotakticky implantované sondy. Výsledky jsou ukázány na obrázku 2. Morfin samotný zvyšuje koncentrace DA 50 % nad základní hodnotu v NAcc ($p < 0,01$, $T=3,79$). Dávka GVG závisle snižovala DA reakci na morfin v NAcc, se žádnou signifikantní inhibicí po dávce 150 mg/kg, 62% oslabením po dávce 300 mg/kg ($p < 0,01$, $T = 4,97$) a 67% oslabením po dávce 500 mg/kg ($p < 0,001$, $T = 6,02$). Tato data označují GABA-ergní systém jako cíl pro redukci nebo eliminaci rizika závislosti na analgetikách snížením extracelulárních koncentrací DA.

Příklad 2

Účinek GVG na analgetickou účinnost morfinu u samců laboratorních potkanů kmene Sprague-Dawley byl zkoumán s použitím testu s topnou plotýnkou. V tomto paradigmatu jsou zvířata ošetřena a umístěna na topnou plotýnku při teplotě 53 stupňů Celsia a je měřena reakční doba do lízání jedné z předních tlapek. Tento test je používán jako screeningový pro přípravky, které mají mírný až významný analgetický účinek, protože tato léčiva zvyšují reakční dobu do lízání tlapky.

Laboratorní potkani byli ošetřeni buď vehikulem nebo GVG 2,5 hodiny před obdržení buď vehikula nebo morfinu. Zvířatům bylo podáváno buď vehikulum nebo morfin 30 minut před tím, než byla vložena na topnou plotýnku při konstantní teplotě 53 stupňů Celsia. Analgetická účinnost byla hodnocena měřením reakční doby do lízání přední tlapky po vložení na topnou plotýnku. V každé ošetřené skupině bylo zkoumáno celkem 10 laboratorních potkanů. Každá hodnota představuje reakční dobu

v sekundách do lízání tlapky $\pm$ S.E.M. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Předběžné ošetření	Ošetření	Reakční doba do lízání tlapky (sekundy)
Vehikulum, 1 ml/kg	Vehikulum, 1 ml/kg	11 $\pm$ 0,8
GVG, 300 mg/kg	Vehikulum, 1 ml/kg	17 $\pm$ 1,4+
Vehikulum, 1 ml/kg	Morfin, 10 mg/kg	27 $\pm$ 3,0*
GVG, 300 mg/kg	Morfin, 10 mg/kg	27 $\pm$ 2,9#

*Významně větší než Předběžné ošetření vehikulem/Ošetření vehikulem, $p < 0,01$, ANOVA a Studentův-Newmanův-Keulsův test.

#Významně větší než Předběžné ošetření GVG/Ošetření vehikulem, $p < 0,05$, ANOVA a Studentův-Newmanův-Keulsův test.

+Významně větší než Předběžné ošetření vehikulem/Ošetření vehikulem, $p < 0,05$. ANOVA a Studentův-Newmanův-Keulsův test.

Výsledky jasně ukazují, že dávka morfinu 10 mg/kg i.p. vyvolává významný nárůst reakční doby do lízání přední tlapky ve srovnání se zvířaty ošetřenými vehikulem, tj. morfin vyvolává analgetický účinek. Kromě toho GVG + vehikulum vyvolávaly významně větší reakční dobu než vehikulum + vehikulum. Nicméně podávání GVG 2,5 hodiny před podáním morfinu nezměnilo významně reakční dobu do lízání přední tlapky ve srovnání s podáváním vehikula + morfinu. Tyto výsledky ukazují, že dávka GVG 300 mg/kg i.p. nemění analgetickou účinnost morfinu.

Příklad 3

Dále byla zkoumána podmíněná preference místa indukovaná heroinem. Heroin je účinné analgetikum podobné morfinu.

Ve všech studiích s hlodavci byli použiti samci laboratorních potkanů kmene Sprague-Dawley (o hmotnosti 200 až 225 g, Taconic Farms, Germantown, NY). Zvířata byla ponechána aklimatizovat se ve zvěřinci alespoň 5 dnů před počátkem experimentů. Byly použity komory pro podmíněnou preferenci místa (CPP), jak bylo popsáno dříve (Lepore et. Al., 1995), ale místo toho, aby jedna komora byla celá bílá a druhá černá, byla jedna komora celá světlomodrá s podlahou z nerezové oceli a druhá komora byla světlomodrá s vodorovnými černými pruhy (širokými 2,5 cm) vzdálenými od sebe 3,8 cm a s hladkou podlahou z plexiskla. Ve všech CPP studiích s GVG byl objem fyziologického roztoku 1 ml/kg a dávky heroinu byly 1,5 mg/kg. Všechny roztoky, fyziologický roztok, heroin a GVG byly injikovány intraperitoneálně (i.p.). Podmiňovací procedura pro akviziční fázi sestávala ze 12 lekcí prováděných postupně v průběhu 12 dnů.

CPP vazebná párování byla: 1) fyziologický roztok/fyziologický roztok 2) fyziologický roztok/heroin 3) GVG/fyziologický roztok 4) fyziologický roztok/heroin a GVG. Zvířata v každé skupině byla náhodně přiřazena do 2 x 2 faktorového pokusu, přičemž jedním faktorem byla jedna ze dvou komor a druhým faktorem bylo pořadí podmiňování. Zvířatům, která dostávala buď fyziologický roztok nebo heroin, byla podána injekce a zvířata byla zavřena do příslušného prostoru na dobu 30 minut. Injekce GVG byly podávány 3 hodiny před injekcí fyziologického roztoku nebo heroinu a následným umístěním zvířat v příslušné komoře. Test byl prováděn takto, protože bylo prokázáno, že hladiny GABA dosahují maximálních

hodnot 3 až 4 hodiny po podání GVG.

V testovací den (12. den) nebyly podávány ani léky ani fyziologický roztok a zvířatům byl umožněn volný pohyb mezi oběma komorami po dobu patnácti minut. Množství času stráveného v každé komoře bylo zaznamenáváno s použitím automatického infračerveného paprsku elektronicky spojeného se stopkami. Pro expresní fázi CPP na heroin byla zvířata navykána a podmiňována na heroin, jak bylo popsáno v akvizičních studiích, ale žádným zvířatům v expresních studiích nebyla v podmiňovacích dnech podávána GVG. V testovací den (12. den) zvířata, která byla testována v expresní fázi, na rozdíl od zvířat v akviziční fázi, dostala buď fyziologický roztok nebo GVG 2,5 hodiny předtím, než byla vložena do zařízení a byl jim ponechán volný přístup do obou komor po dobu 15 minut.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2 níže.

Tabulka 2

Párování ošetření párovaná/nepárovaná	Léčivo podávané v testovacím dnu	Doba strávená v komorách (minuty)	
		Párovaná	Nepárovaná
Vehikulum/vehikulum	Vehikulum ²	7,4 ± 0,4 ¹	7,6 ± 0,4
Vehikulum/heroin	Vehikulum	10,9 ± 0,4*	4,1 ± 0,4 [#]
Vehikulum/heroin	GVG, 300 mg/kg	6,6 ± 0,7	8,4 ± 0,7
Vehikulum/vehikulum	GVG, 300 mg/kg	7,4 ± 0,3	7,6 ± 0,3

¹Každá hodnota reprezentuje průměrný počet minut strávených v každé komoře ± S.E.M. Pro každé léčebné párování bylo vyšetřeno osm až deset laboratorních potkanů.

²Vehikulum bylo 0,9% fyziologický roztok v dávce 1 ml/kg i.p..

*Významně větší než všechny další skupiny, $p < 0,01$, ANOVA a Studentův-Newmanův-Keulsův test.

#Významně menší než všechny další skupiny, $p < 0,01$, ANOVA a Studentův-Newmanův-Keulsův test.

Výsledky jasně ukázaly, že GVG v dávce 300 mg/kg blokovala expresi CPP indukovanou heroinem.

Výsledky z tabulky 1 a tabulky 2 brány společně tudíž prokazují, že GVG byla schopná blokovat bažení po heroinu, silně návykovém analgetiku, zatímco nesnižovala analgetickou účinnost na redukci bolesti. GABA-ergní agens, jako je například GVG, použité v kombinaci s opioidními analgetiky, tedy sníží pravděpodobnost vzniku závislosti na analgetikách bez zmenšování jejich terapeutických účinků v péči o zvládnutí bolesti.

Zatímco v tomto textu bylo popsáno to, co je v současnosti pokládáno za výhodná provedení předkládaného vynálezu, odborníci v oboru si uvědomují, že jiná a další provedení mohou být vytvořena bez odchýlení se od vynálezecké myšlenka vynálezu a je zamýšleno zahrnout všechny takové další modifikace a změny, jak spadají do opravdového rozsahu patentových nároků uvedených v tomto textu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Přípravek pro léčení bolesti u savce vyznačující se tím, že obsahuje:

- a) farmaceuticky přijatelné analgetikum, které má riziko závislosti, a
- b) GABA-ergní agens účinné při redukci nebo eliminaci rizika závislosti.

2. Přípravek podle nároku 1 vyznačující se tím, že analgetikum je narkotické analgetikum.

3. Přípravek podle nároku 1 vyznačující se tím, že analgetikum je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alfentanil, allylprodin, alfaprodin, anileridin, benzylmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, klonitazen, kodein, cyklazocin, desomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, dihydrokodein, dihydromorfin, dimenoxadol, dimefeptanol, dimethylthiambuten, dioxafetyl butyrát, dipipanon, eptazocin, ethoheptazin, ethylmethylthiambuten, ethylmorfin, etonitazen fentanyl, heroin, hydrokodon, hydromorfon, hydroxypethidin, isomethadon, ketobemidon, levallorfan, levorfanol, levofenacylmorfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, methadon, metopon, morfin, myrofin, nalbufin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normethadon, nalorfin, normorfin, norpipanon, opium, oxykodon, OxyContin®, oxymorfon, papaveretum, pentazocin, fenadoxon, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, profeptazin, promedol, properidin, propiram, propoxyfen, sufentanil, tramadol, tilidin, jejich

solí, směsi všech předcházejících látek, smíšené mu-agonisty/antagonisty, kombinace mu-antagonistů.

4. Přípravek podle nároku 1 vyznačující se tím, že GABA-ergní agens je vybráno ze skupiny, kterou tvoří gama-vinyl-GABA (GVG), gabapentin, kyselina valproová, progabid, gama-hydroxymáselná kyselina, fengabin, cetyl-GABA, topiramát, tiagabin, akamprosát (kalciumhomoacetyltaurínát), jejich farmaceuticky přijatelné soli, enantiomery nebo jejich racemické směsi nebo jejich veškeré kombinace.

5. Přípravek podle nároku 4 vyznačující se tím, že GABA-ergní agens je GVG.

6. Přípravek podle nároku 1 vyznačující se tím, že analgetikum je přítomno v množství přibližně 5 µg až přibližně 1000 mg.

7. Přípravek podle nároku 1 vyznačující se tím, že analgetikum je přítomno v množství přibližně 50 µg až přibližně 100 mg.

8. Přípravek podle nároku 1 vyznačující se tím, že GABA-ergní agens je přítomno v množství přibližně 0,5 až přibližně 5,0 gramů.

9. Přípravek podle nároku 1 vyznačující se tím, že riziko závislosti zahrnuje rozvoj závislosti.

10. Přípravek podle nároku 1 vyznačující se tím, že riziko závislosti zahrnuje rozvoj tolerance na analgetika.

11. Způsob redukce nebo eliminace rizika závislosti na analgetikách u příjemce, způsob vyznačující se tím, že obsahuje:

a) podávání analgetika, které má riziko závislosti pro příjemce, a

b) podávání příjemci GABA-ergní agens účinné při redukci nebo eliminaci rizika závislosti na analgetikách.

12. Způsob podle nároku 11 vyznačující se tím, že GABA-ergní agens je podáváno před, po nebo současně s analgetikem nebo jejich kombinace.

13. Způsob podle nároku 12 vyznačující se tím, že analgetikum a GABA-ergní agens jsou podávány současně.

14. Způsob podle nároku 13 vyznačující se tím, že analgetikum a GABA-ergní agens jsou složky v jednom přípravku.

15. Způsob podle nároku 11 vyznačující se tím, že analgetikum je narkotické analgetikum.

16. Způsob podle nároku 11 vyznačující se tím, že redukce nebo eliminace rizika závislosti nastane bez averzivní nebo apetitivní reakce u příjemce na GABA-ergní agens.

17. Způsob podle nároku 11 vyznačující se tím, že riziko závislosti je posuzováno podmíněnou preferencí místa (CPP).

18. Způsob podle nároku 11 vyznačující se tím, že analgetikum je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alfentanil, allylprodin, alfaprodin, anileridin, benzylmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, klonitazen, kodein, cyklazocin, desomorfin, dextromoramid, dezocin, diampromid, dihydrokodein, dihydromorfin, dimenoxadol, dimefeptanol, dimethylthiambuten, dioxafetyl butyrát, dipipanon, eptazocin, ethoheptazin, ethylmethylthiambuten, ethylmorfin, etonitazen fentanyl, heroin, hydrokodon, hydromorfon, hydroxypethidin, isomethadon, ketobemidon, levallorfan, levorfanol, levofenacylmorfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, methadon, metopon, morfin, myrofin, nalbufin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normethadon, nalorfin, normorfin, norpipanon, opium, oxykodon, OxyContin®, oxymorfon, papaveretum, pentazocin, fenadoxon, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, profeptazin, promedol, properidin, propiram, propoxyfen, sufentanil, tramadol, tilidin, jejich soli, směsi všech předcházejících, smíšené mu-agonisty/antagonisty, kombinace mu-antagonistů.

19. Způsob podle nároku 11 vyznačující se tím, že GABA-ergní agens je vybráno ze skupiny, kterou tvoří gama-vinyl-GABA (GVG), gabapentin, kyselina valproová, progabid, gama-hydroxymáselná kyselina, fengabin, cetylGABA, topiramát, tiagabin, akamprosát (kalciuhomoacetyltaurinát), jejich farmaceuticky přijatelné soli, enantiomery nebo jejich racemické směsi nebo jejich veškeré kombinace.

20. Způsob podle nároku 19 vyznačující se tím, že GABA-ergní agens je GVG.

21. Způsob podle nároku 11 vyznačující se tím, že riziko závislosti zahrnuje rozvoj závislosti.

22. Způsob podle nároku 11 vyznačující se tím, že riziko závislosti zahrnuje rozvoj tolerance na analgetika.

23. Způsob podle nároku 11 vyznačující se tím, že příjemce je savec.

24. Způsob podle nároku 11 vyznačující se tím, že příjemce je člověk.

25. Způsob podle nároku 19 vyznačující se tím, že GVG je podávána v množství přibližně 500 mg/den až přibližně 6 g/den.

26. Způsob podle nároku 19 vyznačující se tím, že gabapentin je podáván v množství přibližně 600 mg/den až přibližně 3600 mg/den.

27. Způsob podle nároku 19 vyznačující se tím, že kyselina valproová je podávána v množství přibližně 500 mg/den až přibližně 2500 mg/den.

28. Způsob podle nároku 19 vyznačující se tím, že topiramát je podáván v množství přibližně 100 mg/den až přibližně 1000 mg/den.

29. Způsob podle nároku 19 vyznačující se tím, že progabid je podáván v množství přibližně 1000 mg/den až přibližně 3000 mg/den.

30. Způsob podle nároku 19 vyznačující se tím, že fengabin je podáván v množství přibližně 700 mg/den až přibližně 4000 mg/den.

31. Způsob podle nároku 19 vyznačující se tím, že gama-hydroxymáselná kyselina je podávána v množství přibližně 700 mg/den až přibližně 5000 mg/den.

Obr. 1

