

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2003 - 1727**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.12.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.12.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0016631**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.01.2004**  
(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/FR01/04050**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/049647**

(13) Druh dokumentu: **A3**

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

**A 61 K 31/445**

**A 61 P 25/04**

(71) Přihlašovatel:

SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET  
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S. C. R. A. S.),  
Paris, FR;

(72) Původce:

Simonnet Guy, Boredeaux, FR;  
Bernard d'Arbigny Pierre, Courbevoie, FR;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové terapeutické použití derivátu  
thienyleyklohexylaminu**

(57) Anotace:

Řešení se týká použití thienyleyklohexylaminu, samotného  
nebo spolu s dalšími látkami s farmaceutickým účinkem, pro  
přípravu léčiva, určeného pro prevenci a/nebo léčbu bolesti  
a/nebo nocicepce.

## Nové terapeutické použití derivátu thienylcyklohexylaminu

### Oblast techniky

Předložený vynález se týká použití thienylcyklohexylaminu samotného nebo spolu s dalšími farmaceuticky účinnými látkami pro přípravu léčiva určeného pro prevenci a/nebo léčbu bolesti a/nebo nocicepce. Předložený vynález se také týká produktu obsahujícího thienylcyklohexylamin a alespoň jednu analgetickou látku a farmaceutické kompozice s jeho obsahem. Tento produkt je obzvláště užitečný také pro prevenci účinků ulehčujících vznik bolesti (hyperalgie) indukovaných paradoxně opiáty po odeznění jejich analgetického účinku.

### Dosavadní stav techniky

Výrazem bolest se rozumí "nepříjemný emocionální a senzorický počitek související se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně nebo popsáný pacientem tímto způsobem" (definice International Association for the study of Pain (IASP)). Na základě toho je v předložené přihlášce vynálezu výraz bolest používán nezávisle pro označení bolesti nebo nocicepce.

### Předmět vynálezu

Předložený vynález se tedy týká použití thienylcyklohexylaminu vzorce 2-methyl-1-(1-piperidinyl)-1-(2-thienyl)cyklohexan pro přípravu léčiva určeného pro prevenci a/nebo léčbu bolesti. Předložený vynález se obzvláště týká použití thienylcyklohexylaminu, jak byl definován výše, pro léčbu akutní bolesti.

Thienylcyklohexylamin může být používán samotný nebo spolu s dalšími látkami s farmaceutickým účinkem pro prevenci a/nebo léčbu bolesti.

Thienylcyklohexylamin, jak byl definován výše, je popsán v patentu EP 396734. Vzhledem k existenci 2 asymetrických uhlíků může thienylcyklohexylamin být v racemické formě nebo ve formě v zásadě čistých diastereoisomerů nebo enantiomerů. Příprava diastereoisomerů 1-thienylcyklohexylaminu je popsána v patentu US 5972952.

Předložený vynález se také týká použití thienylcyklohexylaminu, jak byl definován výše, ve kterém se thienylcyklohexylamin spojí s alespoň jednou další látkou s farmaceutickým účinkem a výhodně s analgetikem. Obzvláště výhodně analgetikum je analgetikum působící na opiové receptory a které bude používáno v silné dávce před chirurgickým zákrokem nebo opakovaně při obtížně zvládnutelné nebo chronické bolesti. Analgetikum působící na opiové receptory je výhodně opiové analgetikum. Jako běžně používaná opiová analgetika je možno uvést fentanyl,

alfentanil, kodein, pethidin, remifentanyl, morfin, tramadol, buprenorfin, nalbufin, morfinsulfát, hydrochlorid hydromorfonu, povlečený morfinsulfát.

Předložený vynález se také týká produktu zahrnujícího thienylcyklohexylamin vzorce 2-methyl-1-(1-piperidinyl)-1-(2-thienyl)cyclohexan v racemické formě nebo ve formě v zásadě čistých diastereoisomerů nebo enantiomerů a alespoň jednu analgetickou látku, jako kombinační produkt pro použití současné, oddělené nebo časově oddělené pro léčbu a/nebo prevenci bolesti. Analgetikum je výhodně analgetikum působící na opiové receptory a velmi výhodně je analgetikum působící na opiové receptory opiové analgetikum.

Opiové analgetikum asociované s thienylcyklohexylaminem je výhodně vybrané ze souboru, zahrnujícího fentanyl, alfentanil, kodein, pethidin, remifentanyl, morfin, tramadol, buprenorfin, nalbufin, morfinsulfát, hydrochlorid hydromorfonu, povlečený morfinsulfát a velmi výhodné opiové analgetikum je fentanyl.

Předložený vynález se obzvláště jako léčivo týká produktu obsahujícího thienylcyklohexylamin, jak byl definován výše, v racemické formě nebo ve formě v zásadě čistých diastereoisomerů nebo enantiomerů, asociovaný s alespoň jednou analgetickou látkou. Předložený vynález se také obzvláště týká farmaceutické kompozice obsahující jako účinnou látku léčivo, jak bylo definováno výše.

Thienylcyklohexylamin, jak byl definován výše, může být podáván v dávce v rozmezí od 0,001 do 10 mg/kg, výhodně od 0,01 do 1 mg/kg. Látky, které jsou popřípadě asociovány s thienylcyklohexylaminem, jako jsou opiové analgetické látky známé ve farmakologii, se podávají v obvyklých dávkách, doporučených v oblasti léčby bolesti a nocicepce.

Thienylcyklohexylamin, jak byl definován výše, stejně tak jako látky s farmaceutickým účinkem, které jsou s ním popřípadě asociovány, mohou být podávány obvyklými způsoby, jako je podávání orální, intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní nebo intravenózní. Mohou být podávány současně nebo odděleně, stejným nebo odlišným způsobem. Výhodně se thienylcyklohexylamin podává cestou intravenózní nebo subkutánní a látky s farmaceutickým účinkem, které jsou s ním popřípadě asociovány, jako jsou analgetické látky, se podávají cestou intravenózní nebo subkutánní. V případě kdy je thienylcyklohexylamin asociován s alespoň jednou analgetickou látkou, může být gacyklidin podáván před podáním analgetické látky.

Nakonec se předložený vynález také týká použití thienylcyklohexylaminu, jak byl definován výše, pro přípravu léčiva umožňujícího prevenci hyperalgie a/nebo allodynii indukované analgetikem působícím na opiové receptory. Jak totiž bylo prokázáno v experimentální části (viz fáze 2), léčba fentanylem, opiovým analgetikem velmi silně používaným v nemocniční praxi při příležitosti chirurgických zákroků, indukuje allodynii po několik dní.

Této allodynii je možno úplně předejít thienylcyklohexylaminem podle předloženého vynálezu: jediná injekce (30 minut před analgetikem), dokonce v dávce jen 0,1 mg/kg, která sama o sobě nevyvolává analgetický účinek, úplně předchází výše uvedené několikadenní allodynii. Kromě toho testovaný thienylcyklohexylamin nevykazuje psychomotorický účinek v účinných dávkách 0,1 až 0,3 mg/kg. Výhodně se thienylcyklohexylamin podává před opiovou látkou. Výhodně se také thienylcyklohexylamin podává v dávce nižší než 5 mg/kg a mimořádně výhodně v dávce nižší než 0,2 mg/kg.

Podání 1-[cis-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidinu (gacyklidinu), zejména současné, usnadňuje přerušeni podávání, což způsobuje zkrácení doby hospitalizace a rychlejší návrat do života normálního z hlediska profesionálního a sociálního.

#### Příklady provedení vynálezu

Následující příklady jsou uvedeny pro ilustraci výše uvedených způsobů a nemohou být v žádném případě považovány za omezení rozsahu předmětu předloženého vynálezu.

## Farmakologická studie

Jedná se o studii na krysách účinků 1-[cis-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidinu (gacyklidinu) na okamžité analgetické účinky fentanylu, ale také na účinek usnadnění vzniku bolesti (hyperalgie), indukovaný podáním tohoto opiového analgetika v několika dávkách venózní cestou způsobem, který se přibližuje jeho klinickému použití v humánní chirurgii.

Všechny pokusy byly prováděny na krysách Sprague-Dawley o hmotnosti 350-400 g; každá experimentální fáze se provádí podobným schématem: každá experimentální fáze se provádí na 6 skupinách 12 krys, mezi nimiž jedna je kontrolní. Test míry nociceptivního prahu je Test Randall-Seltto, modifikovaný podle Kayser a kol. (1990) (Kayser V., Basbaum A.I. a Guilbaud G., Deafferentation in the rat increase mechanical nociceptive threshold in the innervated limbs; Brain research (1999), 508, 329-332), použitím mechanického stimulu s rostoucí intenzitou (vyjádřenou v gramech), přičemž odezvou je zvuk vydávaný zvířetem.

Obecné schéma experimentální fáze je následující:

- příchod zvířat a jejich umístění v klecích: 4 dny;
- příprava zvířat, umožňující jim seznámit se s experimentátorem a experimentálními podmínkami pro vyloučení ovlivnění měření účinky indukovanými stresem: 14 dní;

- příprava a zavedení katetrů: 9 dní;
- post-operační odpočinek (s léčbou antibiotiky) a určení stability experimentálních měření (základní nocicepční práh) : 4 dny ;
- testy odezvy na různé účinné látky: 9 dní.

Tři podávané dávky gacyklidinu: 0,1, 0,3 a 1 mg/kg, nitrožilní injekce za pomoci katetru zavedeného do krční cévy.

Všechny výsledky jsou analyzovány testem ANOVA.

Fáze 1: studie vlastních účinků gacyklidinu na nocicepční práh u krysy.

Protokol - Fáze 1

3 série experimentů, zahrnujících každý 2 skupiny zvířat po 12 krysách.

#### 1. série experimentů

- 1 skupina: zvířata dostávají injekci fyziologického roztoku.
- 2. skupina: zvířata dostávají dávku 0,1 mg/kg gacyklidinu.

## 2. série experimentů

1. skupina: zvířata dostávají injekci fyziologického roztoku.
2. skupina: zvířata dostávají dávku 0,3 mg/kg gacyklidinu.

## 3. série experimentů

1. skupina: zvířata dostávají injekci fyziologického roztoku.
2. skupina: zvířata dostávají dávku 1 mg/kg gacyklidinu.

Všechna zvířata 3 sérií experimentů se připraví v průběhu stejné fáze. Den podání gacyklidin (nebo fyziologického roztoku) pro každou sérii je opožděn pouze o 3 dny pro sledování vývoje nocicepčního prahu po několik dní po podání farmaceutických látek. Měření nocicepčního prahu se provádí po alespoň 4 hodiny po injekci gacyklidinu měřením každých 30 minut a potom každý den po alespoň jeden týden.

### Výsledky - Fáze 1

Gacyklidin vyvolává analgetický účinek po 30 prvních minut v dávce 0,3 mg/kg a po první hodinu v dávce 1 mg/kg. Je

zajímavé, že gacyklidin vyvolává motorické účinky pouze při nejsilnější používané dávce (1 mg/kg).

Fáze 2: Studie schopnosti gacyklidinu působit proti hyperalгии vyvolávané naloxonem, pokud je podáván po dobu trvání analgetického účinku fentanylu.

#### Protokol - Fáze 2

Fentanyl se podává podle protokolu "napodobujícího" jeho použití v chirurgii čtyřmi po sobě jdoucími intravenózními injekcemi (po 15 minutách) s dávkou 40  $\mu$ g/kg. Každé zvíře dostává 3 typy injekcí:

První injekce (fyziologický roztok nebo gacyklidin) se provádí 30 minut po měření základního nocicepčního prahu,

série injekcí fyziologického roztoku nebo fentanylu (4 po sobě následující intravenózní injekce každých 15 minut) započne 30 minut po první injekci fyziologického roztoku nebo gacyklidinu,

třetí injekce (naloxon, jehož úkolem je blokovat opiové receptory) se provádí 10 minut po poslední injekci fentanylu; účinek naloxonu na nocicepční práh se dostaví 5 minut po jeho injekci, potom injekce po 20 a 35 minutách, potom každých 30 minut po dvě hodiny.

3 série experimentů zahrnující každá 2 skupiny zvířat po 12 krysách.

1. série experimentů

1. skupina: zvířata dostávají postupně fyziologický roztok, fentanyl (4 x 40  $\mu$ g/kg) a potom naloxon (1 mg/kg s.c.).
2. skupina: zvířata dostávají postupně gacyklidin (0,1 mg/kg), fentanyl (4 x 40  $\mu$ g/kg) a potom naloxon (1 mg/kg s.c.).

2. série experimentů

1. skupina: zvířata dostávají postupně fyziologický roztok, fentanyl (4 x 40  $\mu$ g/kg) a potom naloxon (1 mg/kg s.c.).
2. skupina: zvířata dostávají postupně gacyklidin (0,3 mg/kg), fentanyl (4 x 40  $\mu$ g/kg) a potom naloxon (1 mg/kg s.c.).

3. série experimentů

1. skupina: zvířata dostávají postupně fyziologický roztok, fentanyl (4 x 40  $\mu$ g/kg) a potom naloxon (1 mg/kg s.c.).

2. skupina: zvířata dostávají postupně gacyklidin (1 mg/kg), fentanyl (4 x 40  $\mu$ g/kg) a potom naloxon (1 mg/kg s.c.).

Všechna zvířata 3 sérií experimentů se připraví v průběhu stejné fáze. Den podání farmakologických látek pro každou sérii je odložen pouze 3 dny pro sledování vývoje nocicepčního prahu každý den po několik dní (alespoň jeden týden) po podání těchto látek, pro zhodnocení síly a trvání hyperalgie indukované fentanylem. Měření nocicepčního prahu se provádí po alespoň 4 hodiny po injekci fentanylu, jedno měření každých 30 minut, účinek naloxonu se měří 5 minut po podání tohoto antagonisty opiových receptorů, provedeného po poslední injekci fentanylu.

#### Výsledky - Fáze 2

Výsledky jsou znázorněny graficky (obr. 1-3).

Naloxon, podaný během analgesie indukované fentanylem, vyvolává významné snížení nocicepčního prahu pod základní hladinu, což potvrzuje, že fentanyl aktivuje systém usnadňující nocicepci. K této aktivaci nedochází u zvířat předem ošetřených gacyklidinem. Je důležité uvést, že dokonce nejslabší dávka gacyklidinu (0,1 mg/kg), která navyvolává ani účinek analgetický ani účinek motorický, předchází úplně výše zmíněnému účinku.

Fáze 3: Hodnocení potenciačního účinku gacyklidinu na analgetický účinek fentanylu.

Fentanyl se podává podle protokolu "napodobujícího" jeho použití v chirurgii čtyřmi po sobě jdoucími intravenózními injekcemi (po 15 minutách) s dávkou 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Každé zvíře dostává 2 typy injekcí:

První injekce (fyziologický roztok nebo gacyklidin) se provádí 30 minut po měření základního nocicepčního prahu,

série injekcí fyziologického roztoku nebo fentanylu (4 po sobě následující intravenózní injekce 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  fentanylu každých 15 minut) započne 30 minut po této injekci fyziologického roztoku nebo gacyklidinu,

Protokol - Fáze 3

3 série experimentů zahrnující každá 2 skupiny zvířat po 12 krysách.

#### 1. série experimentů

1. skupina: zvířata dostávají postupně fyziologický roztok a potom fentanyl (4 x 40 l g/kg).
2. skupina: zvířata dostávají postupně gacyklidin (0,1 mg/kg) a potom fentanyl (4 x 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

#### 2. série experimentů

1. skupina: zvířata dostávají postupně fyziologický roztok a potom fentanyl (4 x 40  $\mu$ g/kg)

2. skupina: zvířata dostávají postupně gacyklidin (0,3 mg/kg) a potom fentanyl (4 x 40  $\mu$ g/kg).

### 3. série experimentů

1. skupina: zvířata dostávají postupně fyziologický roztok a potom fentanyl (4 x 40  $\mu$ g/kg).

2. skupina: zvířata dostávají postupně gacyklidin (1 mg/kg) a potom fentanyl (4 x 40  $\mu$ g/kg).

Všechna zvířata 3 sérií experimentů se připraví v průběhu stejné fáze. Den podání gacyklidinu (nebo fyziologického roztoku) pro každou sérii je odložen pouze 3 dny pro sledování vývoje nocicepčního prahu (obzvláště pro detekci každého snížení odpovídajícího hyperalgie indukované fentanylem) po několik dní po podání farmakologických látek. Experimentální měření nocicepčního prahu se provádí po alespoň 4 hodiny po poslední injekci fentanylu s jedním měřením každých 30 minut a potom každý den po alespoň jeden týden.

### Výsledky - Fáze 3

Výsledky jsou znázorněny graficky (obr. 4-6).

V dávkách 0,3 a 1 mg/kg gacyklidin potenciuje analgetický účinek fentanylu. Ve všech dávkách (0,1, 0,3 a 1 mg/kg) gacyklidin zabraňuje dlouhotrvající allodynii, což potvrzuje výsledky fáze 2.

V grafech uvedených dále a odpovídajících fázím 2 a 3 je hodnota tlaku na packu zvířete (vyjádřená v gramech), který vyvolá křik zvířete, udávána jako funkce času (vyjádřeného v minutách). Pro každou fázi jsou uvedeny tři křivky, odpovídající dávkám 0,1, 0,3 a 1 mg/kg gacyklidinu.

Použité zkratky jsou následující:

Sal : fyziologický roztok (saline);

GK : gacyklidin;

F fentanyl; Nal: naloxon;

\* :  $p < 0,05$ .

Zastupuje:

dr. Otakar Švorčík

P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Použití thienylcyklohexylaminu vzorce 2-methyl-1-(1-piperidínyl)-1-(2-thienyl)cyklohexan, v racemické formě nebo ve formě v zásadě čistých diastereoisomerů nebo enantiomerů, pro přípravu léčiva určeného pro léčbu a/nebo prevenci bolesti.
2. Použití podle nároku 1 pro přípravu léčiva určeného pro léčbu akutní bolesti.
3. Použití podle jednoho z nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že thienylcyklohexylamin je asociován s alespoň jednou další látkou, která má farmaceutický účinek.
4. Použití podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že thienylcyklohexylamin je asociován s analgetikem.
5. Použití podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že thienylcyklohexylamin je asociován s analgetikem působícím na opiové receptory.
6. Použití podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že analgetická látka působící na opiové receptory je opiové analgetikum vybrané ze souboru, zahrnujícího fentanyl, alfentanil, kodein, pethidin, remifentanyl, morfin, tramadol, buprenorfin, nalbufin, morfinsulfát, hydrochlorid hydromorfonu, povlečený morfinsulfát a výhodně fentanyl.

7. Produkt obsahující thienylcyklohexylamin vzorce 2-methyl-1-(1-piperidinyl)-1-(2-thienyl)cyklohexan v racemické formě nebo ve formě v zásadě čistých diastereoisomerů nebo enantiomerů a alespoň jednu analgetickou látku, jako kombinační produkt pro použití současné, oddělené nebo časově oddělené pro léčbu a/nebo prevenci bolesti.

8. Produkt podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že analgetická látka je látka působící na opiové receptory.

9. Produkt podle jednoho z nároků 7 nebo 8, **vyznačující se tím**, že analgetická látka působící na opiové receptory je opiové analgetikum, vybrané ze souboru, zahrnujícího fentanyl, alfentanil, kodein, pethidin, remifentanyl, morfin, tramadol, buprenorfin, nalbufin, morfinsulfát, hydrochlorid hydromorfonu, povlečený morfinsulfát a výhodně fentanyl.

10. Produkt podle jednoho z nároků 7 až 9, **vyznačující se tím**, že thienylcyklohexylamin je 1-[cis-2-methyl-1-(2-thienyl)cyklohexyl]piperidin.

11. Produkt podle jednoho z nároků 7 až 10 jako léčivo.

12. Farmaceutické kompozice obsahující jako účinnou látku léčivo podle nároku 11.

13. Použití thienylcyklohexylaminu vzorce 2-methyl-1-(1-piperidinyl)-1-(2-thienyl)cyklohexan, v racemické formě

nebo ve formě v zásadě čistých diastereoisomerů nebo enantiomerů, pro přípravu léčiva určeného pro prevenci hyperalgie a/nebo alldynie indukované analgetikem působícím na opiové receptory.

14. Použití podle nároku 13, **vyznačující se tím**, že thienylcyklohexylamin je podáván před opiovou látkou.

15. Použití podle jednoho z nároků 13 nebo 14, **vyznačující se tím**, že thienylcyklohexylamin je podáván v dávce nižší než 5 mg/kg a výhodně nižší než 2 mg/kg.

16. Použití podle jednoho z nároků 1 až 6 nebo 13 až 15, **vyznačující se tím**, že thienylcyklohexylamin je 1-[cis-2-methyl-1-(2-thienyl)cyklohexyl]piperidin.

Zastupuje:

dr. Otakar Švorčík



