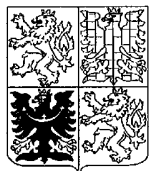


# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.12.1998**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **03.12.1997**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9715230**  
(33) Země priority: **FR**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.11.2000**  
(Věstník č. 11/2000)  
(86) PCT číslo: **PCT/FR98/02576**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/27943**

(21) Číslo dokumentu:

**2000 - 2007**

(13) Druh dokumentu: **A3**

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

**A 61 K 35/78**

**A 61 P 25/30**

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

(72) Původce:  
Drieu Katy, Paris, FR;

(74) Zástupce:  
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Použití extraktů Ginkgo biloba pro přípravu  
léčiva**

(57) Anotace:

Řešení se týká použití extraktů Ginkgo biloba pro přípravu léčiva určeného pro usnadnění přerušování užívání u osob závislých na konzumaci látek vyvolávajících závislost, jako jsou obzvláště alkohol, amfetaminy, tabák, drogy idukující toxikománii.

## **Použití extraktů Ginkgo biloba pro přípravu léčiva**

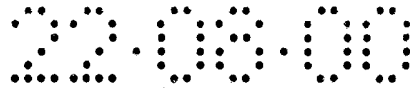
### **Oblast techniky**

Vynález se týká použití extraktů Ginkgo biloba pro přípravu léčiva určeného pro usnadnění přerušování užívání látek, vyvolávajících závislost jako jsou obzvláště alkohol, amfetaminy, tabák, drogy indukující toxikománii.

### **Dosavadní stav techniky**

Je již známo, že extrakty Ginkgo biloba mají aktivitu v kardiovaskulární oblasti (obzvláště při snižování adheze krevních destiček), v oblasti centrálního nervového systému (obzvláště neuroprotektivní aktivita) nebo neurosenzorického systému (obzvláště retinální ochrana); viz například DeFeudis a kol., Ginkgo Biloba Extract (EGB 761<sup>®</sup>), Pharmaceutical Activities and Clinical Applications (Elsevier, Paris, 1991). Jejich příprava byla předmětem jistého počtu patentů, ze kterých je možno uvést evropské patenty EP 431 535 a EP 431 536 a americký patent US 5,389,370.

Nyní přihlašovatelé zjistili, že jisté extrakty Ginkgo biloba mají také užitečné nové farmakologické vlastnosti, v tomto případě usnadnění přerušování užívání alkoholu nebo drogy u osob, které jsou na těchto látkách obecněji u osob, závislých na látkách vyvolávajících závislost. Přihlašovatelé pozorovali, že podávání těchto extraktů vede ke zmírnění abstinčních symptomů.



### Podstata vynálezu

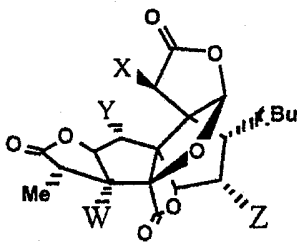
Vynález se týká použití extraktů Ginkgo biloba pro přípravu léčiva určeného pro usnadnění přerušeni užívání látek, vyvolávajících závislost jako jsou obzvláště alkohol, amfetaminy, tabák, drogy indukující toxikománii.

Pod drogami indukujícími toxikománii se rozumí obzvláště morfiu a jeho deriváty, opium a opiáty, kokain, crack a obecněji všechny látky, včetně libovolných léčiv, na kterých se může subjekt stát závislý.

Pod pojmem extrakt Ginkgo biloba se rozumí alespoň jedna z jednotlivých složek, které mohou být získány extrakcí ze stromu Ginkgo biloba L. a obzvláště flavonoidní sloučenina nebo terpen jako je ginkgolid nebo a bilobalid nebo také směs posledních dvou látek. Výhodně je používán extrakt takový, že obsahuje účinné množství ginkgolidů. Pro použití podle předloženého vynálezu může být například zvolen extrakt typu EGb 761 nebo CP 401.

Pod ginkgolidem se rozumí všechny přírodní ginkgolidy, získané ze stromu Ginkgo biloba stejně tak jako všechny syntetické ginkgolidy a jejich deriváty (vzniklé například acetylační nebo alkoxylační reakcí) a farmaceuticky účinné soli. Použitými ginkgolidy mohou být například ginkgolid A, ginkgolid B, ginkgolid C, ginkgolid J nebo ginkgolid M (struktury uvedené v níže podaných diagramech; tyto sloučeniny mohou být izolovány z extraktů listů Ginkgo biloba - viz GINKGOLIDES, Chemistry, Biology, Pharmacology

and Clinical Perspectives, publikoval P. Braquet, I.R. Prous Science Publishers, obzvláště Svazek 1 (1988) a 2 (1989)). Glykosylované deriváty ginkgolidů nebo alkoxylované nebo acetylované deriváty ginkgolidů mohou být také použity. Pod alkoxylovaným derivátem ginkgolidu se rozumí ginkgolidový derivát, obsahující alespoň jednu alkoxy skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem namísto hydroxy skupiny (tyto sloučeniny jsou popsány ve francouzské patentové sloučeniny FR 88,14392). Podobně pod acetylovaným derivátem ginkgolidu se rozumí derivát ginkgolidu, obsahující alespoň jednu acetátovou skupinu namísto hydroxy skupiny.



Ginkgolid	W	X	Y	Z
A	OH	OH	H	H
B	OH	OH	OH	H
C	OH	OH	OH	OH
J	OH	OH	H	OH
M	H	OH	OH	OH

Struktura ginkgolidů A, B, C, J a M

Pod extraktem typu EGb 761 se rozumí extrakt se složením v zásadě identickým složení standardního extraktu EGb 761, jak je definován obzvláště v následujícím článku: K. Drieu, La

presse médicale, 31, 25. září 1986, dodatek je věnován extraktu Ginkgo biloba (EGb 761), 1455-1457; nebo v evropských patentech EP 431 535 a EP 431 536; pod extraktem typu EGb 761 se proto obzvláště rozumí extrakty Ginkgo biloba, obsahující od 20 do 30 % flavonglykosidů, 2,5 až 4,5 % ginkgolidů A, B, C a J, 2 až 4 % bilobalidů, méně než 10 % proanthokyanidinů a méně než 10 ppm, a výhodně méně než 5 ppm, sloučenin alkylfenolového typu, a obzvláště extrakty Ginkgo biloba obsahující přibližně 24 % flavonglykosidů, 3,1 % ginkgolidů A, B, C a J, 2,9 % bilobalidů, 6,5 % proanthokyanidinů a méně než 1 ppm sloučenin alkylfenolového typu. Pod extraktem typu CP 401 se rozumí extrakty jako jsou ty, které byly uvedeny v patentu US 5,389,370, obzvláště extrakty Ginkgo biloba obsahující 5,5 až 8 % ginkgolidů A, B, C a J, 40 až 60 % flavonglykosidů a 5 až 7 % bilobalidů a především extrakty obsahující přibližně 7 % ginkgolidů A, B, C a J, 50 % flavonglykosidů a 6 % bilobalidů.

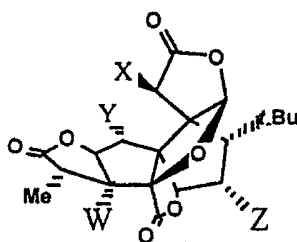
Vynález se dále týká použití extraktu Ginkgo biloba, který obsahuje více než 5 % ginkgolidů a výhodněji více než 50 % ginkgolidů.

určeného pro usnadnění přerušování užívání látek, vyvolávajících závislost jako jsou obzvláště alkohol, amfetaminy, tabák, drogy indukující toxikománii

Předložený vynález se také týká použití ginkgolidu nebo jednoho z jeho derivátů nebo farmaceuticky aktivních solí pro přípravu léčiva určeného pro usnadnění přerušování užívání u osob závislých na konzumaci látek vyvolávajících závislost, jako jsou obzvláště alkohol, amfetaminy, tabák,

drogy indukující toxikománii. Výhodně je ginkgolid používaný podle tohoto předmětu předloženého vynálezu ginkgolid A nebo ginkgolid B.

Předložený vynález se také týká použití sloučeniny obecného vzorce (I)

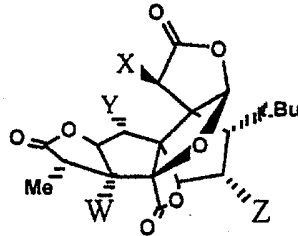


(I)

ve kterém W, X, Y a Z nezávisle představují H, OH, skupinu alkoxy s přímým nebo rozvětveným řetězcem nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, kde G<sub>s</sub>-OH představuje mono- nebo disacharid nebo jeden z jejích derivátů nebo analogů, přičemž alespoň jeden ze zbytků W, X, Y nebo Z představuje zbytek O-G<sub>s</sub>,

pro přípravu léčiva určeného pro usnadnění přerušování užívání u osob závislých na konzumaci látek vyvolávajících závislost, jako jsou obzvláště alkohol, tabák, amfetaminy, drogy indukující toxikománii.

Předložený vynález se výhodně týká použití sloučenin obecného vzorce (I)



(I)

ve kterém X představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, kde G<sub>s</sub>-OH představuje mono- nebo disacharid nebo jeden z jeho derivátů nebo analogů, a

- buď W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje H a Z představuje H;

- nebo W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub> a Z představuje H;

- nebo W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub> a Z představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>;

- nebo W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje H a Z představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>;

- nebo W představuje H, Y představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub> a Z představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>;

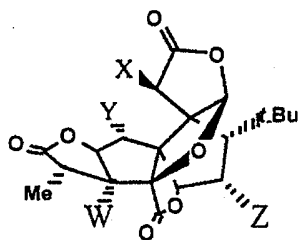
- nebo W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje

skupinu alkoxy s přímým nebo rozvětveným řetězcem a Z představuje H;

příčemž alespoň jeden ze zbytků W, X, Y nebo Z představuje O-G<sub>s</sub>,

pro přípravu léčiva určeného pro usnadnění přerušování užívání u osob závislých na konzumaci látek vyvolávajících závislost, jako jsou obzvláště alkohol, tabák, amfetaminy, drogy indukující toxikománii.

Předložený vynález se obzvláště týká použití sloučenin obecného vzorce (I)



(I)

ve kterém X představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, kde G<sub>s</sub>-OH představuje mono- nebo disacharid nebo jeden z jeho derivátů nebo analogů, a

- buď W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje H a Z představuje H;

- nebo W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub> a Z představuje H;

- nebo W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje skupinu alkoxy s přímým nebo rozvětveným řetězcem a Z představuje H;

příčemž alespoň jeden ze zbytků W, X, Y nebo Z představuje zbytek O-G<sub>s</sub>,

pro přípravu léčiva určeného pro usnadnění přerušení užívání u osob závislých na konzumaci látek vyvolávajících závislost, jako jsou obzvláště alkohol, tabák, amfetaminy, drogy indukující toxikománii.

Pod skupinou alkoxy s přímým nebo rozvětveným řetězcem se v předložené přihlášce rozumí skupina alkoxy s přímým nebo rozvětveným uhlíkovým řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku. Pod derivátem nebo analogem mono- nebo disacharidů se rozumí sloučeniny jako je N-acetylglukosamin, N-acetylalosamin, galaktosamin, manosamin, N-tosylhydrazon a podobně.

Výhodně se O-G<sub>s</sub> zvolí tak, aby G<sub>s</sub>-OH patřilo do souboru, zahrnujícího abekvózu, rhamnózu, arabinózu, ribózu, xylózu, 2-deoxy-ribózu, glukózu, galaktózu, marunózu, 2-deoxyglukózu, fruktózu, fukózu, N-acetylglukosamin, N-acetylalosamin, galaktosamin, manosamin, sacharózu, laktózu, maltózu, cellobiózu a trehalózu. Ještě výhodněji se O-G<sub>s</sub> zvolí tak, aby G<sub>s</sub>-OH patřilo do souboru, zahrnujícího glukózu a laktózu.

Předložený vynález se proto také týká použití glykosylovaných derivátů ginkgolidů, obzvláště glykosylovaných derivátů ginkgolidů A a B, přičemž glykosylové skupiny vhodné podle předloženého vynálezu byly popsány výše.

Různé způsoby získání glykosylovaných derivátů ginkgolidů nebo alkoxylovaných ginkgolidů (to jest takových ginkgolidů, které vznikají glykosylační reakcí prováděnou na alespoň jednu ze skupin OH ginkgolidů nebo jejich alkoxylovaných derivátů) jsou popsány v následující publikaci: Weber, M. a Vasella, A., *Helv. Chim. Acta*, 80 (1997), 2352-2367.

Farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu podle předloženého vynálezu mohou být v pevné formě, například prášky, granule, tablety, želatinové kapsle, liposomy nebo čípky. Vhodné pevné nosiče mohou být například fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, talek, cukry, laktóza, dextrin, škrob, želatina, celulóza, methylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, polyvinylpyrrolidin a vosk.

Farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu podle předloženého vynálezu mohou být také připraveny v kapalně formě, například jako roztoky, emulze, suspenze nebo sirupy. Vhodné kapalně nosiče mohou být například voda, organická rozpouštědla jako je glycerol nebo glykoly, stejně tak jako jejich směsi v různém poměru s vodou.

Podávání léčiva podle předloženého vynálezu může být prováděno cestou topickou, orální, parenterální, injekcí

(intramuskulární, subkutánní, intravenózní a podobně) a tak dále.

Podávaná dávka, určená pro léčivo podle předloženého vynálezu, je v rozmezí od 0,1 mg do 10 g v závislosti na typu látky, na které je závislý léčený subjekt.

Pokud není uvedeno jinak, všechny technické a vědecké výrazy uváděné dále mají stejný význam, pod kterým jsou obvykle chápány běžným odborníkem v oboru, do kterého předložený vynález spadá. Podobně jsou všechny publikace, patentové přihlášky, všechny patenty a všechny další zde uvedené reference zahrnuty jako reference.

#### Příklady provedení vynálezu

Farmakologická studie produktů podle předloženého vynálezu:

1. Studie účinků extraktů Ginkgo biloba na závislost na alkoholu:

Byly provedeny dvě studie: jedna se vztahovala k účinkům EGb 761, druhá se vztahovala k účinkům jiného extraktu Ginkgo biloba, CP 401, který neobsahuje bilobalid, ale obsahuje dvakrát více ginkgolidů než EGb 761 (6 %).

1) Krysám byl po 15 dní podáván alkohol (byl jim podáván 10 % ethanol v pitné vodě po první týden a potom 12,5 % ethanol). Bylo jim podáváno 50 nebo 100 mg/kg EGb 761 denně orální cestou (sondou) po dobu 5 dní předtím, než bylo zastaveno podávání alkoholu (ode dne 11) a 3 dny po

zastavení jeho podávání.

Symptomy týkající se chování byly hodnoceny po 3 dny po zastavení podávání alkoholu ve třech skupinách krys (n=6): kontrolní skupina, která dostávala pouze alkohol, jedna skupina, která dostávala alkohol a ošetření 50 mg/kg EGb 761 a další skupina, která dostávala alkohol a ošetření 100 mg/kg EGb 761, přičemž ošetření EGb 761 bylo podáváno za podmínek popsaných výše. Výsledky těchto testů jsou uvedeny v tabulce (I), která se nachází v dodatku I.

U zvířata, která dostávala EGb 761, bylo možné pozorovat, že abstinenci příznaky (7 kritérií) byly omezeny způsobem závislým na dávce a že u zvířat byla také omezena motorická hyperaktivita.

2) Krysám byl po 15 dní podáván alkohol (byl jim podáván 10 % ethanol v pitné vodě po první týden a potom 12,5 % ethanol). Bylo jim podáváno 50 nebo 100 mg/kg extraktu CP 401 denně orální cestou (sondou) po dobu 5 dní předtím, než bylo zastaveno podávání alkoholu (ode dne 11) a 3 dny po zastavení jeho podávání.

Symptomy týkající se chování byly hodnoceny po 3 dny po zastavení podávání alkoholu ve třech skupinách krys (n=6): kontrolní skupina, která dostávala pouze alkohol, a další skupina, která dostávala alkohol a ošetření 50 mg/kg extraktu CP 401 za podmínek popsaných výše. Výsledky těchto testů jsou uvedeny v tabulce (I), která se nachází v dodatku I.

Bylo pozorováno, že zvířata, která dostávala extrakt CP 401, vykazovala snížení symptomů vztahujících se k přerušení užívání alkoholu ve srovnání s intoxikovanými kontrolními zvířaty.

## 2. Studie účinků extraktů Ginkgo biloba na sensibilizaci na amfetamin:

Injekce amfetaminu (0,5 mg/kg IP) vyvolává motorickou hyperaktivitu u krysy (měřeno aktimetrií). Podávání stejné dávky amfetaminu osmkrát každý další den ved k progresivnímu vzrůstu lokomoční aktivity: tento fenomén se nazývá "senzibilizace".

Po 8 dní před podáváním amfetaminu a během tohoto podávání byly krysy (n=8), kterým byl výše uvedeným způsobem podáván amfetamin, vystaveny podávání EGb 761 orální cestou s dávkou 100 mg/kg denně nebo s dávkou 5 mg/kg denně ginkgolidu A.

Aktimetrická měření byla prováděna po 1 hodinu po podávání amfetaminu v den 9 (první den, kdy byl podáván amfetamin) a ve dny 13, 17, 21 a 25. Výsledky těchto testů jsou ukázány v A v dodatku II.

Bylo pozorováno, že behaviorální senzibilizace na amfetamin byla snížena u zvířat, která dostávala 5 mg/kg denně ginkgolidu A. Zvýšený a velmi významný účinek byl pozorován s EGb 761 při dávce 100 mg/kg denně.

## 3. Studie účinků extraktu Ginkgo biloba EGb 761 na abstinenční příznaky u morfia:

Krasy byly ošetřovány každých 8 hodin (třikrát denně) po 10 dní dávkou morfia podkožní cestou, což vedlo k motorické hyperaktivitě (měřeno aktimetrií). V den 11 jim byl podán naloxon (3 mg/kg IP) a po 60 minut byly pozorovány abstinenci příznaky: posloupnost behaviorálních znaků byla kvantifikována, posloupnost byla měřena (hypothermie, ztráta hmotnosti nebo byla posloupnost známkována (stupnice se 4 úrovněmi).

Dvě skupiny 8 krys byly ošetřeny pomocí EGb 761 (50 nebo 100 mg/kg denně) po 4 dny před podáváním naloxonu a 2 hodiny před ním. Skupina intoxikovaných kontrolních krys dostávala pouze morfium před naloxonem a absolutní kontrolní skupina dostávala pouze naloxon.

Statistická analýza dávek dat byla prováděna použitím následujících testů: parametrická Anova, Barlettův test pro kontrolu homogenity odchylek a Dunnettův test pro vícenásobné porovnávání.

Výsledky kvantifikované počítáním pro různé behaviorální analyzované parametry jsou ukázány v tabulce (III) v dodatku III.

## Dodatek I

Ošetření (mg/kg)	TRE	SNO	CHA	TWI	MOT	ESC	JUM
žádné	7	17	15	12	11	6	5
EGB 761 (50)	5	9	8	6	6	3	2
EGB 761 (100)	0	5	4	2	3	0	1

Tabulka I: Vliv ošetření látkou EGB 761 na počet pozorování každého abstinenčního příznaku během 24 hodin po přerušení užívání

Ošetření (mg/kg)	TRE	SNO	CHA	TWI	MOT	ESC	JUM
žádné	6	19	12	15	9	6	6
CP 401 (50)	4	11	6	7	5	4	3

Tabulka II: Vliv ošetření látkou CP 401 na počet pozorování každého abstinenčního příznaku během 24 hodin po přerušení užívání

## Společná legenda pro Tabulky I a II

TRE: tělesný třes (trembling)

SNO: frkání (snorting)

CHA: drkotání zubů (chattering)

TWI: škubání uší (twitching)

MOT: motorická aktivita

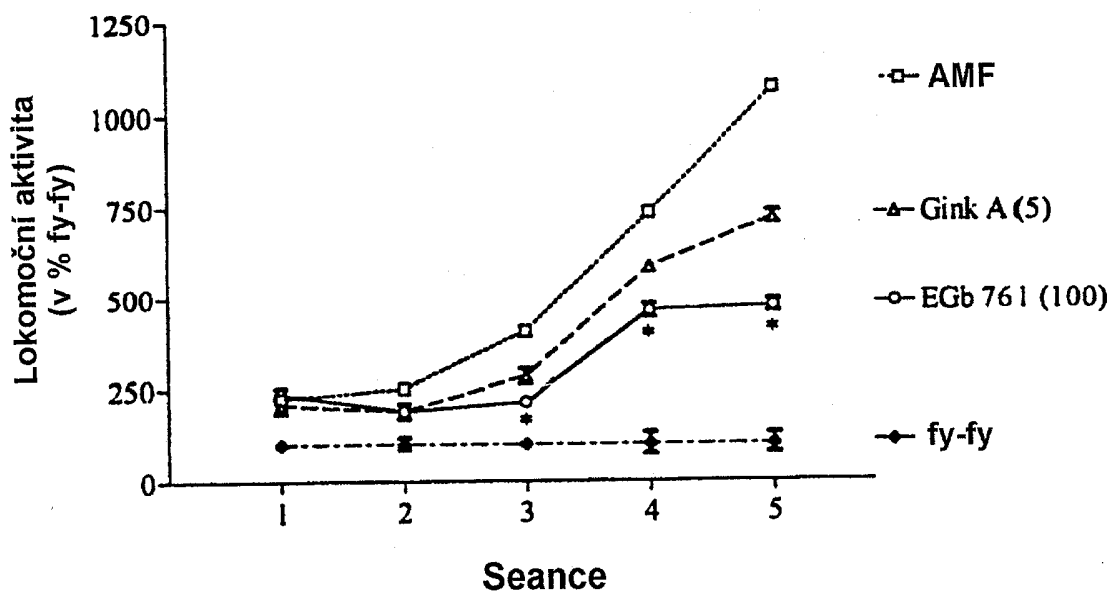
ESC: pokusy uniknout (escapes)

JUM: skoky (jumps)

Symptomy byly hodnoceny známkami 0 až 3 v závislosti na jejich intenzitě (0 = mírný; 3 = velmi zřetelný).

Dodatek II

Účinek látek EGb 761 a Ginkgolid A na senzibilizaci k amfetaminu



(\*) výrazně odlišné od amfetaminové skupiny ( $p < 0,05$ )

Dodatek III

Symptomy	Skupina 1	Skupina 2	Skupina 3
Skoky	0,0 ± 0,0	1,00 ± 0,33	0,50 ± 0,19
Strnutí	9,88 ± 1,03	1,13 ± 0,40	5,63 ± 1,00
Frkání	0,25 ± 0,16	2,75 ± 0,70	0,55 ± 0,29
Škubání hlavou	0,0 ± 0,0	5,50 ± 1,13	2,43 ± 0,48
Zívání	0,75 ± 0,41	2,00 ± 0,78	0,88 ± 0,40
Drkotání nebo skřípání zuby	0,0 ± 0,0	4,75 ± 0,86	1,75 ± 0,45
Hrabání	0,25 ± 0,16	1,38 ± 0,46	0,25 ± 0,16
Přílišné drbání	0,0 ± 0,0	1,13 ± 0,48	0,38 ± 0,26
Očišťování se	6,00 ± 1,39	1,38 ± 0,53	4,25 ± 1,31

Tabulka III: Vliv ošetření látkou látka EGb 761 na počet pozorování každého abstinenčního příznaku po přerušení užívání morfia

Legenda:

Skupina 1: kontrolní;

Skupina 2: skupina ošetřovaná pouze morfiem (třikrát 10 mg/kg/den);

Skupina 3: skupina ošetřovaná morfiem a EGb 761 v dávce 100 mg/kg.

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití extraktu Ginkgo biloba pro přípravu léčiva určeného pro usnadnění přerušování užívání u osob závislých na konzumaci látek vyvolávajících závislost, jako jsou obzvláště alkohol, amfetaminy, tabák, drogy indukující toxikománii.

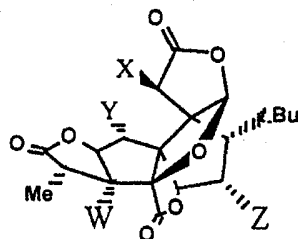
2. Použití podle nároku 1, vyznačující se tím, že extrakt Ginkgo biloba je extrakt typu EGb 761.

3. Použití podle nároku 1, vyznačující se tím, že extrakt Ginkgo biloba je extrakt typu CP 401.

4. Použití podle nároku 1, vyznačující se tím, že extrakt Ginkgo biloba obsahuje alespoň 5 % ginkgolidů.

5. Použití podle nároku 4, vyznačující se tím, že extrakt Ginkgo biloba obsahuje alespoň 50 % ginkgolidů.

6. Použití sloučeniny obecného vzorce (I)



(I)

ve kterém W, X, Y a Z nezávisle představují H, OH, skupinu alkoxy s přímým nebo rozvětveným řetězcem nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, kde G<sub>s</sub>-OH představuje mono- nebo disacharid nebo jeden z jeho derivátů nebo analogů,

přičemž alespoň jeden ze zbytků W, X, Y nebo Z představuje zbytek O-G<sub>s</sub>,

pro přípravu léčiva určeného pro usnadnění přerušování užívání u osob závislých na konzumaci látek vyvolávajících závislost, jako jsou obzvláště alkohol, amfetaminy, tabák, drogy indukující toxikománii.

7. Použití podle nároku 6, vyznačující se tím, že:

- buď W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje H a Z představuje H;

- nebo W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub> a Z představuje H;

- nebo W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub> a Z představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>;

- nebo W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje H a Z představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>;

- nebo W představuje H, Y představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub> a Z představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>;

- nebo W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje a skupinu alkoxy s přímým nebo rozvětveným řetězcem a Z představuje H;

příčemž alespoň jeden ze zbytků W, X, Y nebo Z představuje zbytek O-G<sub>s</sub>.

8. Použití podle nároku 6 nebo 7, vyznačující se tím, že:

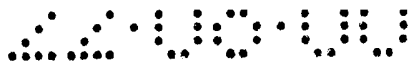
- buď W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje H a Z představuje H;

- nebo W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub> a Z představuje H;

- nebo W představuje OH nebo zbytek O-G<sub>s</sub>, Y představuje skupinu alkoxy s přímým nebo rozvětveným řetězcem a Z představuje H;

příčemž alespoň jeden ze zbytků W, X, Y nebo Z představuje zbytek O-G<sub>s</sub>.

9. Použití ginkgolidu nebo jednoho z jeho glykosylovaných, alkoxylovaných nebo acetylovaných derivátů, nebo jejich farmaceuticky účinné soli, pro přípravu léčiva určeného pro usnadnění přerušování užívání u osob závislých na konzumaci látek vyvolávajících návyk a/nebo závislost, jako jsou obzvláště alkohol, amfetaminy, tabák, drogy indukující toxikománii.



10. Použití podle nároku 9, vyznačující se tím, že ginkgolid je ginkgolid A nebo ginkgolid B.

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík