

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

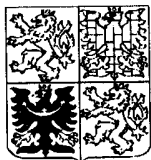
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

606-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29. 08. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.09.94, 01.02.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/300736, 95/382063**

(33) Země priority: **US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 02. 98**
(Věstník č. 2/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US95/10994**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/07412**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/485
A 61 K 31/19
A 61 K 31/165

(71) Přihlášovatel:

VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY,
Richmond, VA, US;

(72) Původce:

Mayer David J., Richmond, VA, US;
Price Donald D., Richmond, VA, US;
Mao Jianren, Richmond, VA, US;
Lyle John W., Belmar, NJ, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

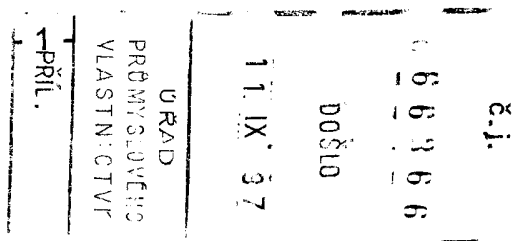
Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek, v němž je analgetická účinnost nenarkotického analgetika, jako je NSAID nebo acetaminofen, výrazně zvýšena podáváním NSAID nebo acetaminofenu před, současně s nebo po podání alespoň jedné látky zvyšující analgetický účinek, kterou je netoxická látka blokující receptor NMDA a/nebo netoxická látka, která blokuje alespoň jeden hlavní intracelulární aktivační řetězec receptoru NMDA.

CZ 606-97 A3

Farmaceutický prostředek



Oblast techniky

Vynález se týká prostředků pro zmírňování bolesti. Zvláště se vynález zaměřuje na prostředky pro odstranění bolesti, například artritické, bolestí kříže, svalově-kosterní bolesti, bolesti v krku apod. na bázi nenarkotických analgetik, například tzv. analgetik z uhlého dehtu, jako je acetaminofen nebo nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID), jako je aspirin nebo ibuprofen a látek pro zvyšování analgetického účinku, jako netoxického antagonisty N-methyl-D-aspartátového receptoru, například morfinanu, jako je dextromethorfan nebo dextrofan, nebo netoxické sloučeniny, která blokuje hlavní intracelulární aktivační řetězec N-methyl-D-aspartátového receptoru, například gangliosidu, jako je gangliosid GM₁ nebo gangliosid GT_{1b}.

15

Dosavadní stav techniky

Nenarkotická analgetika, jako jsou látky NSAID, široká kategorie léků, která zahrnuje aspirin, ibuprofen, flurbiprofen apod., jsou dobře známa pro své analgetické a protizánětlivé vlastnosti. Všechny látky NSAID však mají sklon způsobovat gastrointestinální vedlejší účinky, od relativně mírných (nechutenství a pálení žáhy) až do vážných (vřed žaludku nebo dvanáctníku). Acetaminofen je běžné v domácnosti používané analgetikum. Je však známo, že akutní předávkování tohoto léku způsobilo smrtelné poškození jater. Riziko těchto nepříznivých účinků a jejich vážnost se může značně zvýšit, pokud jde o dlouhodobé podávání. Tak je tomu zvláště v případě artritických bolestí, které mohou vyžadovat dlouhodobou analgezií. Pokud by byla analgetická účinnost nenarkotických analgetik, jako je NSAID nebo

25

acetaminofen výrazně zvýšena, dávkování těchto léků by bylo možné snížit a tím zvýšit jejich bezpečnost, aniž by došlo ke ztrátě jejich analgetické účinnosti.

Dextromethorfan je d-izomer kodeinového analogu levorfanolu. Na rozdíl od l-izomeru se u dextromethorfanu uvádí, že nemá analgetické nebo návykové vlastnosti (Goodman and Gilman's, „The Pharmacological Basis of Therapeutics“, 8. vydání, McGraw-Hill, Inc. (1990), str. 518). Antitusické účinky dextromethorfanu vedly k jeho použití v celé řadě volně prodávaných orálně podávaných terapeutických prostředků (tablet, sirupů) proti nachlazení, chřipce a/nebo kašli. Mnoho, jestliže ne většina, těchto prostředků rovněž obsahuje nenarkotická analgetika, jako jsou NSAID. Tak například US patent No. 5,164,398 popisuje různé dávkovací formy pro podávání ústy léčivých prostředků obsahujících (S)-ibuprofen ve formě jeho soli s (S)-lysinem jako analgetickou složkou a dextromethorfanem ve formě jeho hydrobromidu jako antitusickou složkou a použití tohoto prostředku pro léčení bolesti a/nebo zánětu u pacientů s nachlazením, chřipkou a/nebo kašlem.

US patent No. 4,446,140 popisuje způsob léčení bolesti v ústech, tj. bolesti nebo obtíže spojené s ústní dutinou, zuby, dásněmi a jiných povrchů sliznice jazyka, rtů a úst, které vznikají z takových příčin, jako je bolest zubů, podrážděný chrup, herpetický zánět dásní a ústní sliznice, podráždění způsobené zánětem dásní, ortodontické zubní manipulace a aparáty, ústní chirurgie apod., podáváním dextromethorfanu samotného nebo spolu s běžným analgetikem, jako je acetaminofen, indomethacin, ibuprofen nebo naproxen nebo běžnými anestetiky jako je benzokain nebo butakain.

Evropská patentová přihláška 0 081 823 popisuje způsob dočasného snížení bolesti a obtíží spojených s dysmenoreou podáním dextromethorfanu samotného nebo v kombinaci s jedním nebo více

dalšími léčivými, například analgetikem jako je acetaminofen, indomethacin, ibuprofen nebo naproxen.

Dosud však nebylo známo nebo předpokládáno, že analgetický účinek NSAID nebo acetaminofenu může být značně zvýšen 5 podáváním NSAID nebo acetaminofenu před, současně s nebo po podání množství dextromethorfanu, zvyšujícího analgetický účinek. US patenty No. 5,164,398 a 4,446,140 a evropská patentová přihláška 0 081 823 všechny popisují dávky dextromethorfanu, které by pro zvýšení analgetického účinku tam uváděných analgetik nebyly účinné. 10 Zatímco tyto publikace popisují také dávkovací úroveň dextromethorfanu, které se zde uvádějí jako nové, dosažený výsledek ve zvýšení účinnosti NSAID nebo acetaminofenu je čistě náhodný.

Podstata vynálezu

15 Podle předkládaného vynálezu se poskytuje způsob zmírnění bolesti, který zahrnuje podání (a) analgeticky účinného množství nenarkotického analgetika, jako je NSAID nebo acetaminofen a (b) analgetický účinek zvyšující množství alespoň jedné analgetický účinek zvyšující látky zvolené ze skupiny netoxických antagonistů N- 20 methyl-D-aspartátového receptoru a netoxické látky, která blokuje hlavní intracelulární aktivační řetězec N-methyl-D-aspartátového receptoru savci v případě potřeby, přičemž složka (a) se podává před, současně nebo po podání složky (b).

Způsob podle vynálezu a farmaceutický prostředek pro jeho 25 uskutečnění jsou použitelné pro léčení všech druhů bolestí, tedy i těch, které nejsou spojeny s nachlazením, chřipkou, kašlem, bolestí v ústech a/nebo dysmenoreou, jak je v oboru známo. Jestliže se tedy savci v případě potřeby zmírnění bolesti, i když netrpí některým z výše uvedených stavů, podá nenarkotické analgetikum před, současně s 30 nebo po podání látky zvyšující analgetický účinek, je možno

dosáhnout zvýšeného stupně analgezie pro stejnou dávku nenarkotického analgetika, nebo stejného stupně analgezie pro sníženou dávku nenarkotického analgetika. Způsob zmírnění bolesti podle předkládaného vynálezu a farmaceutický prostředek, který se 5 používá pro jeho uskutečnění, poskytují vysoce účinnou analgezi pro velké množství stavů bolestí, i těch, které se v dosavadním stavu techniky neuvádějí. Vynález tedy poskytuje výrazně zvýšené zmírnění bolesti pro danou dávku nenarkotického analgetika, než které se dosahuje s takovým analgetikem samotným v případě takových 10 bolestí, jako jsou artritická bolest, bolest v kříži, svalově-kosterní bolest, bolest krku a podobně, přičemž každá z nich je doprovázena aktivním zánětem.

Výraz „N-methyl-D-aspartátový receptor“ má zahrnovat všechny subkategorie vazebných míst, spojených s receptorem NMDA, 15 například glycinové vazebné místo, fenylcyklidinové (PCP) vazebné místo apod., stejně jako kanál NMDA. Vynález zde předpokládá použití netoxických látek, blokujících vazebné místo NMDA receptoru, jako je dextrorfan, nebo kanál NMDA, jako je zdroj hořčíku, jako například síran hořečnatý.

Zde používaný termín „netoxický“ má být chápán v relativním smyslu a má označovat jakoukoliv látku, která byla schválena pro 20 podávání člověku úřadem United States Food and Drug Administration („FDA“) v souladu s platnými předpisy a praxí nebo schválena může být. Termín „netoxický“ se zde také používá pro odlišení antagonistů 25 receptoru NMDA nebo jeho blokátorů, které jsou v předkládaném vynálezu použitelné, od antagonistů receptoru NMDA, jako je MK 801 (5-methyl-10,11-dihydro-SH-dibenz[a,d]cyklohepten-5,10-imin), CPP (kyselina 3-[2-karboxypiperazin-4-yl]propyl-1-fosfonová) a PCP (1-(1-fenylcyklohexyl)piperidin), jejichž toxicity zabraňují jejich 30 terapeutickému použití.

Termín „bolest zmírňující“ má zahrnovat výrazy jako „bolest potlačující“ a „bolest inhibující“, protože vynález je použitelný na zmírnění existující bolesti, stejně jako na potlačení nebo inhibici bolesti, která vzniká z následné události způsobující bolest.

5

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 je sloupcový graf, porovnávající rozdílné výsledky pro mechanickou hyperalgezií, indikátor artritické bolesti, pozorovaný u laboratorních zvířat s indukovanou artritidou před a po perkutánním podání každé z testovaných substancí;

10

obr. 2 je sloupcový graf, porovnávající spontánní míru chování spojeného s bolestí, další indikátor artritické bolesti, pozorovaný u zvířat před a po injekci testovaných látek;

15

obr. 3 je sloupcový graf porovnávající střední ztuhnutí kloubu, další indikátor artritické bolesti, u zvířat před a po injekci testovaných látek;

obr. 4 je sloupcový graf, porovnávající výsledky pro mechanickou hyperalgezií u zvířat před a po orálním podání testovaných látek;

20

obr. 5 je sloupcový graf, porovnávající spontánní chování spojené s bolestí u zvířat před a po orálním podání testovaných látek;

obr. 6 je sloupcový graf, porovnávající střední ztuhnutí kloubů u zvířat před a po orálním podání testovaných látek;

25

obr. 7 je sloupcový graf porovnávající rozdílné výsledky pro mechanickou hyperalgezií, pozorované u laboratorních zvířat s indukovanou artritidou před a po orálním podání několika dalších testovaných látek;

obr. 8 je sloupcový graf, porovnávající spontánní chování spojené s bolestí u zvířat před a po orálním podání několika dalších testovaných látek; a

obr. 9 je sloupcový graf, porovnávající střední ztuhnutí kloubů u
5 zvířat před a po orálním podání několika dalších testovaných látek.

Příklady provedení vynálezu

Při provádění vynálezu je možno použít jakéhokoliv nenarkotického analgetika. Jak již bylo zmíněno, látky NSAID
10 představují jednu třídu použitelných nenarkotických analgetik. Pro vyčerpávající informace o látkách NSAID viz například Goodman and Gilman's „The Pharmacological Basis of Therapeutics“, 8. vydání, McGraw-Hill, Inc. (1990), str. 638-670, „Remington's Pharmaceutical Sciences“, 17. vydání, Mack Publishing Company (1985), str. 1116 -
15 1122 a US patent No. 4,777,174. Jako příklady látek NSAID, které mohou být použity, uvádíme aspirin, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, kyselina meclofenamová, kyselina mefenamová, nabumeton, naproxen, oxaprozin, fenylobutazon,
20 piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac, jejich směsi a jejich farmaceuticky přijatelné soli. Další použitelnou třídou nenarkotických analgetik jsou analgetika z uhelného dehtu, zvláště acetaminofen.

Mezi netoxické látky, které blokují receptor NMDA a jako takové
25 mohou být použity v předkládaném vynálezu jako látky zvyšující analgetický účinek látek NSAID nebo acetaminofenu jsou dextromethorfan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorfinan) a jeho metabolity dextrořfan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorfinan), jejich směsi a farmaceuticky přijatelné soli. Jinými použitelnými netoxickými látkami, které blokují receptor NMDA jsou memantin, pyrrolchinolinchinon a
30 kyselina cis-4-(fosfonomethyl)-2-piperidinkarboxylová. Pro použití v

předkládaném vynálezu je z antagonistů receptoru NMDA použitelný s výhodou dextromethorfan ve formě hydrobromidu pro jeho vysoký stupeň ověřené bezpečnosti a jeho snadnou dostupnost. I když dextrofan a jeho farmaceuticky přijatelné soli poskytují vynikající výsledky také, není známo, že by se v současnosti průmyslově vyráběly.

Navíc nebo namísto blokátoru receptoru NMDA je také možno použít jako látky zvyšující analgetický účinek alespoň jedné netoxické substance, která blokuje hlavní intracelulární aktivační řetězec receptoru NMDA. Aktivace receptoru NMDA, subtypu excitačních aminokyselinových receptorů, indukuje velké množství změn ve funkční aktivitě nervových buněk a zvláště jejich schopnosti dráždění nebo inhibice v přítomnosti návykové látky zvýšením intracelulární koncentrace vápenatého iontu. Hlavní důsledky aktivace NMDA zahrnují následující řetězce nebo kaskády dějů, vyskytujících se uvnitř nervových buněk:

a) translokace a aktivace proteinkináz, jako je proteinkináza C → fosforylace proteinů substrátu, jako jsou enzymy cytosolu, kanálové proteiny, receptorové proteiny apod. → změny ve funkční aktivitě;

b) iniciace exprese časných genů (*c-fos*, *c-jun*, *zif-268* apod.) buď zvýšenou intracelulární koncentrací Ca^{2+} nebo Ca^{2+} -aktivovanými proteinkinázami → exprese funkčních genů, odpovědných za produkci celulárních enzymů (jako jsou proteinkinázy), receptorových proteinů (jako je receptor NMDA, proteinů iontového kanálu (jako jsou kanály K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) neuropeptidů (jako je dynorfin) apod. → změny ve funkční aktivitě.

c) Ca^{2+} /kalmodulinem (nebo jinými vápník vázajícími proteiny) indukovaná aktivace enzymů a jiných buněčných komponent → aktivace Ca^{2+} /kalmodulin - proteinkinázových systémů, jako je Ca^{2+} /kalmodulin kináza II → autofosforylace enzymů (například

Ca²⁺/kalmodulin kinázy II) nebo jiných funkčních proteinů → změny ve funkční aktivitě;

d) Ca²⁺/kalmodulinem indukovaná aktivace konstitutivní syntázy oxidu dusnatého stejně jako indukce inducibilní syntázy oxidu dusnatého → produkce oxidu dusnatého → i) produkce cyklického guanosinmonofosfátu aktivací guanosincyklázy, čímž dochází k aktivaci proteinkináz a expresi časného genu; ii) přímá modifikace proteinů, jako jsou receptorové a/nebo kanálové proteiny; iii) modifikace lipidové membrány a/nebo nukleové kyseliny odčerpáním volných radikálů; iv) indukce neurotoxicity při vyšších koncentracích oxidu dusnatého; v) zpětné účinky v následných neuronech nebo gliových buněk jako je umožnění aktivace receptoru pro uvolnění glutamátu/NMDA a/nebo inhibice postsynaptických receptorů NMDA → změny ve funkční aktivitě;

e) interakce se systémem adenosinmonofosfát/proteinkinázy A, se systémem fosfolipáza C - inositoltrifosfát - Ca²⁺/diacylglycerol-proteinkinázy, s fosfolipáza A2 - kyselina arachidonová/prostanoidy/leukotrienovým systémem → změny ve funkční aktivitě indukované druhým messengerovým systémem jiným než systémy NMDA receptor/Ca²⁺/Ca²⁺ - kalmodulin/proteinkinázové; a

f) interakce s jinými subtypy excitačních aminokyselinových receptorů včetně receptorů jiných než NMDA receptory a metabotropické receptory a intracelulární děje následující po aktivaci těchto excitačních subtypů aminokyselinových receptorů → změny ve funkční aktivitě indukované aktivací receptorem jiným než NMDA a metabotropický receptor.

Látky, které blokují receptor NMDA budou účinně zabraňovat uskutečnění všech předcházejících hlavních intracelulárních řetězců dějů. Je však stále možné i při aktivaci receptoru NMDA léčit bolest podle předkládaného vynálezu podáváním nenarkotického narkotika a látky, která blokuje alespoň jeden z výše uvedených hlavních

intracelulárních řetězců dějů. Tak například látka, která interferuje s translokací a aktivací proteinkinázy C nebo s kalmodulinem indukovanou aktivací konstitutivní syntázy oxidu dusnatého stejně jako s indukcí indukibilní syntázy oxidu dusnatého, je rovněž pro
5 použití podle předkládaného vynálezu použitelná.

Netoxické látky, které blokují hlavní intracelulární důsledky aktivace receptoru NMDA, a jsou tak užitečné při provádění vynálezu, zahrnují inhibitory proteinkinázy C, například gangliosidy jako je gangliosid GM₁ (monosialogangliosid) a gangliosid GT_{1b}
10 (trialogangliosid); amfipatické báze s dlouhým řetězcem, jako je sfingosin, N,N,N-trimethylsfingosin, sfinganin a psychosin; chinolyloxazol-2-ony, jako je 4-methyl-5-(3-chinoliny)-2-(3H)-oxazolon a fenyl-5-(2-chinoliny)-2-3(3H)-oxazolon; 1,4-bis-(aminohydroxyalkylamino)-antrachinony, jako je 1,4-bis-(3-propylamino-2-
15 hydroxypropylamino)-9,10 antracendion a 1,4-bis-(3-benzylamino-2-hydroxypropylamino)-9,10 antracendion; a směsi a farmaceuticky přijatelné soli uvedených sloučenin.

Dalšími netoxickými látkami, které blokují hlavní intracelulární řetězec aktivace receptoru NMDA a jako takové jsou použitelné podle
20 vynálezu zahrnují inhibitory kalmodulinu, jako jsou fenothiaziny, a zvláště chlorpromazin, chlorpromazin sulfoxid, prochlorperazin dimaleát, perfenazin, trifluoperazin, flufenazin, flufenazin enanthát, flufenazin dekanoát, thioridazin, mesoridazin besylát, piperacetazin, acetofenazin dimaleát, karfenazin dimaleát, butaperazin dimaleát a
25 fenothiazin sulfoxid; naftalensulfonamidy, jako jsou N-(6-aminohexyl)-5-chloro-1-naftalensulfonamid, N-(6-aminohexyl)-5-chloro-2-naftalensulfonamid a N-(6-aminohexyl)-5-bromo-2-naftalensulfonamid; 4-substituované 4H,6Hpyrrolo[1,2-a][4,1] benzoxazepiny, jako jsou 1,3-dihydro-1-{1-[(4-methyl-4H,6H-pyrrolo[1,2-a][4,1] benzoxazepin-4-yl)methyl]-4-piperidinyl}-2H-benzimidazol-2-on; benzhydryly, jako jsou
30 N-[2]-(difenylmethylthioethyl)-2-(trifluoromethyl)benzenethanamin, N-

[2-(bis(4-fluorofenyl)methylthio)ethyl]-2-(trifluoromethyl)benzenethanamin a N-[2-(bis(4-fluorofenyl)methylthio)ethyl]-3-(trifluoromethyl)benzenethanamin; tricyklická antidepresivní léčiva, jako jsou imipramin, 2-chloroimipramin a amitriptylin; penfluridol; haloperidol; pimoqid; klozapin; kalmidazolin; a jejich směsi a farmaceuticky přijatelné soli.

Ze dvou skupin látek zvyšujících analgetické účinky jsou preferovány antagonisté receptoru NMDA, a z nich pro výše uvedené důvody dextromethorfan.

Pro dosažení zvýšení analgetického účinku musí být přítomen antagonist receptoru NMDA a/nebo látka, která blokuje hlavní intracelulární řetězec aktivace receptoru NMDA v množství zvyšujícím analgetické účinky. Toto množství je možno pro danou látku tohoto typu experimentálně stanovit pomocí způsobů pro rutinní určování dávkování, které jsou odborníkům v oboru zřejmé, a zde uvedených experimentálních dat. V případě antagonisty receptoru NMDA dextromethorfanu je obvyklá doporučená dávka pro dospělého člověka alespoň 15 mg a s výhodou alespoň 20 mg. Jednotkové dávky mohou obsahovat méně než tato množství dextromethorfanu, a pro dosažení uvedené minimální dávky dextromethorfanu je pak možno podat dostatečné množství jednotlivých dávek současně. Tak například současně (až 4 x za 24 hodin) je možno podat jednu nebo dvě tablety, která každá obsahuje 325 mg aspirinu nebo acetaminofenu (nebo jiného nenarkotického analgetika) a 15 mg dextromethorfanu, pro dosažení zvýšeného analgetického účinku podle předkládaného vynálezu. Dávkovací jednotky nenarkotických analgetik budou samozřejmě takové, aby způsobily účinný stupeň analgezie. Tak například pro dospělého člověka je typická dávka od přibližně 50 do přibližně 650 mg pro aspirin, od přibližně 125 do přibližně 500 mg pro diflunisal, od přibližně 25 do přibližně 100 mg pro sodnou sůl zomepiraku, od přibližně 50 do přibližně 400 mg pro

ibuprofen, od přibližně 125 do přibližně 500 mg pro naproxen, od
přibližně 25 do přibližně 50 mg pro flurbiprofen, od přibližně 60 do
přibližně 200 mg pro fenoprofen, od přibližně 10 do přibližně 20 mg
pro piroxicam, od přibližně 125 do přibližně 250 mg pro kyselinu
5 mefenamovou, od přibližně 100 do přibližně 400 mg pro fenbufen, od
přibližně 25 do přibližně 50 mg pro ketoprofen a/nebo přibližně 50 do
přibližně 650 mg pro acetaminofen. V případě potřeby je možno použít
vyšší nebo menší než uvedené dávky nenarkotických analgetik.

I když nenarkotická analgetika a látky zvyšující analgetický
10 účinek nemusí být podávány současně, musí obě být přítomny v těle
pacienta v účinné hladině ve stejné době. I když vynález zahrnuje také
podávání analgetik a látek zvyšujících analgetický účinek odděleně, z
důvodu pohodlí je výhodnější, když se podávají v jediném
terapeutickém prostředku. Jsou možné všechny způsoby podávání,
15 například ústy, rektálně nebo intravenózně, intramuskulárně,
subkutánně, intratekálně, epidurálně nebo intracerebroventrikulárně.

Farmaceutické prostředky s obsahem nenarkotických analgetik
a látek zvyšujících analgetický účinek budou běžně obsahovat podle
známé a zavedené praxe jednu nebo více farmaceuticky přijatelných
20 složek. Prostředek může tedy být ve formě kapaliny, prášku, elixíru,
injikovatelného roztoku apod. Prostředky pro orální použití mohou být
ve formě tablet nebo tvrdých kapslí, přičemž farmakologicky účinné
složky se mísí s inertním pevným ředícím materiálem, jako je uhličitan
vápenatý, fosforečnan vápenatý nebo kaolín nebo ve formě měkkých
25 želatinových kapslí, kde se aktivní složky mísí s olejovitým médiem,
například tekutým parafínem nebo olivovým olejem.

Vodné suspenze mohou zahrnovat farmaceuticky přijatelné
pomocné látky, jako jsou suspendující prostředky, například sodná sůl
karboxymethylcelulózy, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza,
30 alginát sodný, polyvinylpyrrolidon, tragakantová guma a akáciová
guma; dispergující nebo smáčecí prostředky, jako jsou přírodně se

vyskytující fosfatidy, například lecitin, nebo kondenzační produkty alkylenoxidu s mastnými kyselinami, například polyoxyethylenstearát, nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s alifatickými alkoholy s dlouhým řetězcem, například heptadekaethylenoxycetanol, nebo
5 kondenzační produkty ethylenoxidu s parciálními estery, odvozenými z mastných kyselin a anhydridů hexitolu, například polyoxyethylensorbitan monooleát. Vodné suspenze mohou také obsahovat jednu nebo více ochranných látek, například ethyl- nebo n-propyl-p-hydroxybenzoát, jedno nebo více barviv, jeden nebo více
10 ochucovacích prostředků a jedno nebo více sladidel, jako je sacharóza, sacharin nebo cyklamát sodný nebo vápenatý.

Farmaceutické prostředky pro odstranění bolesti podle vynálezu se s výhodou vyrábějí ve formě s opožděným uvolňováním, jichž je známo mnoho druhů, například jak se popisuje v US patentech No.
15 4,788,055; 4,816,264; 4,828,836; 4,834,965; 4,834,985; 4,996,047; 5,071,646; 5,133,974, jejichž obsah se zde uvádí jako reference. Navíc k nenarkotickému analgetiku (a) a látce zvyšující analgetický účinek (b) mohou farmaceutické prostředky podle vynálezu obsahovat alespoň jednu další farmakologicky aktivní látku (c), například
20 narkotické analgetiku jako je kodein nebo lokální anestetikum, jako je lidokain, dibukain, nebo bupivikain (přičemž prostředek je ve formě injekcí). V následující tabulce se uvádějí typické jednotkové dávky terapeutických prostředků podle vynálezu.

Dávková- cí forma	Nenarkotické analgetikum	mg	Látka zvyšující analgetický účinek	mg	Počet jednotlivých dávek na podání
Tableta	Aspirin	325	Dextromethorfan HBr	15	2
Tableta	Aspirin	650	Dextromethorfan HBr	30	1
Tableta	Diflusal	250	Dextromethorfan HBr	15	2
Tableta	Diflusal	500	Dextromethorfan HBr	30	1 (udržovací dávka) 2 (počáteční dávka)
Tableta	Fenylbutazon	100	Dextromethorfan HBr	30	1
Kapsle	Fenylbutazon	100	Dextromethorfan HBr	30	1
Kapsle	Indometacin	25	Dextromethorfan HBr	15	2
Kapsle	Indometacin	50	Dextromethorfan HBr	30	1
Čípek	indometacin	50	Dextromethorfan HBr	30	1
Orální suspenze	indometacin	25/5 ml	Dextromethorfan HBr	15	2

Dávková- cí forma	Nenarkotické analgetikum	mg	Látka zvyšující analgetický účinek	mg	Počet jednotlivých dávek na podání
Tableta	Sulindac	150	Dextromethorfan HBr	30	1
Tableta	Sulindac	200	Dextromethorfan HBr	30	1
Kapsle	Kyselina mefenamová	250	Dextromethorfan HBr	30	1 (udržovací dávka) 2 (počáteční dávka)
Kapsle	Meclofenamát sodný	50	Dextromethorfan HBr	30	1
Tableta	Tolmetin sodná sůl	200	Dextromethorfan HBr	30	1
Tableta	Ibuprofen	200	Dextromethorfan HBr	15	2
Tableta	Ibuprofen	800	Dextromethorfan HBr	30	1
Tableta	Ibuprofen	800	Dextromethorfan HBr	40	1
Tableta	Naproxen	250	Dextromethorfan HBr	15	2
Tableta	Naproxen	250	Dextromethorfan HBr	30	1
Orální suspenze	Naproxen	125/5 ml	Dextromethorfan HBr	15	2

Dávková- cí forma	Nenarkotické analgetikum	mg	Látka zvyšující analgetický účinek	mg	Počet jednotlivých dávek na podání
Tableta	Naproxen sodná sůl	275	Dextromethorfan HBr	30	1
Kapsle	Fenaprofen Ca ²⁺ sůl	200	Dextromethorfan HBr	15	2
Kapsle	Ketoprofen	25	Dextromethorfan HBr	15	2
Kapsle	Ketoprofen	75	Dextromethorfan HBr	30	1
Tableta	Flurbiprofen	100	Dextromethorfan HBr	15	2
Tableta	Flurbiprofen	10	Dextromethorfan HBr	30	1
Kapsle	Piroxikam	20	Dextromethorfan HBr	30	1
Kapsle	Piroxikam	25	Dextromethorfan HBr	30	1
Tableta	Diclofenac sodná sůl	25	Dextromethorfan HBr	15	2
Tableta	Diclofenac sodná sůl	75	Dextromethorfan HBr	30	1

Následující příklady ilustrují způsob a prostředek podle vynálezu při zmírňování artritické bolesti, indukované u krys Sprague-Dawley:

A. Způsoby testování

Artritická bolest (monoartritida) byla u krys indukována intrakapsuální injekcí kompletního adjuvans (Butler a další, Pain, 48, 5 (1992, str. 73 - 81). Kompletní adjuvans bylo připraveno ze 60 mg usmrcených bakterií Mycobacterium butyricum ve směsi parafínového oleje (6 ml), 0,9 % NaCl (4 ml) a Tween 80 (1 ml). Krysy byly anestetizovány krátce izofluranem, podávaným ve směsném plynu 10 N₂O/O₂. Kapka kompletního adjuvans (přibližně 0,05 ml) byla injikována do (hlezenního) tarzotibiálního kloubu jehlou číslo 26.

Monoartritická bolest se vyvine přibližně 7 dní po injekci a vrcholí přibližně po dvou týdnech (Butler a další, tamtéž).

Následující testy chování při artritické bolesti byly prováděny 15 12 dní po injekci kompletního adjuvans, aby bylo možno zjistit výsledky na počátku (baseline scores) pro každý test, jak se popisuje v literatuře (Butler a další, tamtéž; Perrot a další, Pain, 52 (1993), str. 41 - 47).

20 (1) Mechanická hyperalgie

Pro vyšetření mechanické hyperalgie byl použit test Randall-Selitto (Butler a další, tamtéž; Perrot a další, tamtéž). Stupňovaná mechanická síla (v g), poskytovaná zařízením Randall-Selitto byla aplikována na postiženou a nepostiženou oblast kotníku. Jestliže 25 vkládaná síla dosáhla prahu bolesti, krysa stahovala zadní končetinu nebo vydávala zvuk. Tato síla byla zaznamenávána, aby byl stanoven stupeň mechanické hyperalgie.

(2) Spontánní chování spojené s bolestí (zvedání končetiny)

Každá krysa byla ponechána volně se pohybovat bez omezování ve válci z plexiskla s otevřenou vrchní částí (průměr 19 cm, výška 30 cm). Pět minut před pozorováním byla krysa ponechána ve válci 5 přivyknout. V průběhu desetiminutového pozorování bylo zaznamenáváno celkové trvání (v sekundách) doby, po kterou krysa zvedala svou artritickou končetinu.

(3) Hodnocení ztuhlosti kloubu

10 Bylo vyšetřováno omezení plného rozsahu ohnutí nebo natažení injikovaného kloubu. Injikovaný kloub byl mírně ohýbán nebo natahován až do místa, kdy krysa dalšímu pohybu testovaného kloubu bránila. U artritické krysy bylo hodnocení maximálního ztuhnutí kloubu 2 body, pokud je přítomno omezení pohybu v plném rozsahu jak při 15 ohnutí, tak při natažení.

Příklad 1

Po určení počáteční hodnoty pro všechny tři testy byla každé kryse podána jednorázově ústy nebo intraperitoneální jedna z 20 následujících testovaných látek: (1) samotný ibuprofen, (2) samotný dextromethorfan HBr, (3) kombinace ibuprofenu a dextromethorfanu HBr nebo (4) samotný fyziologický roztok (kontrola). Jednu hodinu po intraperitoneálním podání nebo dvě hodiny po orálním podání byly opakovány výše popsané testy chování pro stanovení účinnosti každé 25 z testovaných látek na artritickou bolest.

B. Výsledky testů

Obrázky 1 až 6 ukazují výsledky předchozích testů. Obrázky 1 až 3 a 4 až 6 ukazují výsledky intraperitoneální injekce popřípadě orálního podání (počet zvířat ve skupině 5 až 6).

5

Obr. 1: Mechanická hyperalgie - intraperitoneální podání

Rozdíly výsledků (postižená zadní končetina - nepostižená zadní končetina, které odrážejí sílu (gramy), aplikovanou na hlezenní kloub, která měla za následek hlasový projev a stažení končetiny, byly použity pro vyjádření stupně mechanické hyperalgie. Před podáním testovaných látek nebyly mezi skupinami rozdíly ve výsledcích. Při testování jednu hodinu po podání testovaných látek byly u krys, které obdržely jednorázovou intraperitoneální injekci 25 mg /kg ibuprofenu nebo 25 mg/kg dextromethorfanu HBr ve srovnání s kontrolami s fyziologickým roztokem spolehlivě sníženy rozdíly výsledků. Kombinovaná intraperitoneální injekce ibuprofenu a dextromethorfanu HBr (25 mg/kg každé látky) se projevila v podstatně větším snížení rozdílu výsledků, než bylo získáno po ibuprofenu nebo dextromethorfanu samotném, což ukazuje na výrazně zvýšený terapeutický účinek kombinace ibuprofenu a dextromethorfanu HBr. * = $P < 0,05$, Waller-Duncanův t test poměru K („SAS Procedures Guide“, Version 6, 34. vydání, SAS Institute Inc., Cary, NC (1990), str. 705 a dále, Mao a další, Brain Res., 576, (1997, str. 254 - 262) ve srovnání s kontrolami fyziologického roztoku (*) = $P < 0,05$, Waller-Duncanův t test poměru K, ve srovnání se skupinou samotného ibuprofenu nebo dextromethorfanu HBr a kontrolami fyziologického roztoku.

10
15
20
25

Obr. 2: Spontánní chování vztahující se k bolesti při intraperitoneálním podávání

Bylo zaznamenáváno trvání (v sekundách) zvedání zadní končetiny, jak postižené tak i nepostižené, z povrchu v průběhu deseti minut, ukazující na přítomnost spontánní artritické bolesti. Zatímco testované krysy v průběhu pozorování nezvedaly nepostiženou zadní končetinu, před podáním léku často zvedaly končetinu postiženou. Kombinovaná intraperitoneální injekce ibuprofenu a dextromethorfanu HBr (25 mg/kg každé látky), ale ne těchto dvou látek (vždy 25 mg/kg) podaných odděleně, výrazně snížila trvání zvedání postižené zadní končetiny při pozorování jednu hodinu po podání. * = $P < 0,05$, Waller-Duncanův t test poměru K ve srovnání se skupinou ibuprofenu nebo dextromethorfanu HBr samotných a kontrolami fyziologického roztoku.

15

Obr. 3: Ztuhnutí kloubu - intraperitoneální podání

Omezení plného rozsahu, buď ohnutí nebo natažení postiženého kloubu, bylo vyhodnoceno jako 1 bod. U artritické krysy je maximální hodnocení ztuhlosti kloubu 2 body, jestliže omezení plného rozsahu pohybu postiženého kloubu je přítomno jak při ohnutí, tak při natažení. Průměr těchto výsledků je ukázán na obr. 3. Před podáním léku je vidět ztuhnutí kloubu postižené zadní končetiny jak při ohnutí, tak i při natažení. Kombinované intraperitoneální injekce ibuprofenu a dextromethorfanu HBr (25 mg/kg každé látky) podstatně snížily výsledky ztuhnutí kloubu při testování jednu hodinu po podání, což ukazuje na významné snížení ztuhnutí kloubu u postiženého kloubu, přičemž při odděleném podání těchto dvou látek (25 mg/kg každé látky) tento jev nenastal. * = $P < 0,05$, Mann-Whitney U test, („SAS Procedures Guide“, výše; Mao a další, výše), při porovnání se skupinou samotných ibuprofenu nebo dextromethorfanu HBr a kontrolami fyziologického roztoku.

30

Obr. 4: Mechanická hyperalgie - orální podání

Rozdíly ve výsledcích se před podáním testovaných látek mezi žádnými skupinami nevyskytovaly. Kombinovaná jediná orální dávka ibuprofenu a dextromethorfanu HBr (50 mg/kg každé látky), ale ne tyto
5 dvě látky (50 mg/kg každé látky) podané odděleně, vedly k významnému snížení rozdílu výsledků při testování dvě hodiny po podání, což naznačuje výrazně zvýšenou úroveň analgezie pro kombinaci ibuprofenu a dextromethorfanu HBr ve srovnání s jinými testovanými látkami. * = $P < 0,05$, Waller-Duncanův t test poměru K
10 ve srovnání s kontrolami fyziologického roztoku.

Obr. 5: Spontánní chování spojené s bolestí - orální podávání

Zatímco testované krysy v průběhu pozorování nezvedaly nepostiženou zadní končetinu, před podáním léku často zvedaly
15 končetinu postiženou. Kombinovaná orální dávka ibuprofenu a dextromethorfanu HBr (50 mg/kg každé látky), ale ne těchto dvou látek (vždy 50 mg/kg) podaných odděleně, výrazně snížila trvání zvedání postižené zadní končetiny při pozorování jednu hodinu po podání. * = $P < 0,05$, Waller-Duncanův t test poměru K ve srovnání s
20 kontrolami fyziologického roztoku.

Obr. 6: Ztuhnutí kloubu, orální podávání

Průměry z těchto hodnot se uvádějí v tabulce 6. Je ukázána ztuhlost kloubů v průběhu ohnutí i natažení postižené zadní končetiny
25 před podáním testovaných látek. Kombinovaná jediná orální dávka ibuprofenu a dextromethorfanu HBr (50 mg/kg každé látky), ale ne těchto dvou látek (50 mg/kg každé látky) podaných odděleně, výrazně snížila ztuhlost kloubů při testování dvě hodiny po podání, což ukazuje na výrazné snížení ztuhlosti kloubů u postiženého kloubu. * =
30 $P < 0,005$, Mann-Whitney U test, ve srovnání se skupinou samotného ibuprofenu nebo dextromethorfanu HBr a fyziologickým roztokem.

Příklad 2

Po stanovení počátečních hodnot pro každý ze tří testů A. (1) až (3) výše 14 dní po injekci adjuvans dostala každá krysa orální dávku následujících testovaných látek: (1) acetaminofen (ACE) samotný v různých koncentracích, (2) dextromethorfan HBr (DM) samotný v koncentraci 50 mg/kg, (3) různé kombinace ACE a DM, (4) fyziologický roztok (kontrola) samostatně. V čase 1,5 hod po podání byly opakovány výše popsané testy chování, aby byl zjištěn účinek každé testované látky na artritickou bolest.

B. Výsledky testů

Obrázky 7 až 9 ukazují výsledky následujících testů.

Obr. 7: Mechanická hyperalgezie

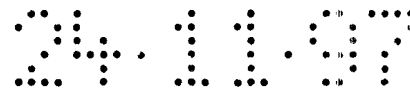
Změna úrovně stažení končetiny v procentech před a po podání každé z testovaných látek byla použita pro vyjádření stupně mechanické hyperalgie. Při testování 1,5 hod po podání testovaných látek, nebyly u krys, které dostaly jednorázově ústy 50 až 400 mg/kg acetaminofenu nebo 50 mg/kg dextromethorfanu HBr ve srovnání s kontrolami fyziologického roztoku sníženy úrovně pro stažení končetiny. Kombinované orální podání acetaminofenu (400 mg/kg) a dextromethorfanu HBr (50 mg/kg) mělo za následek značné zvýšení úrovně pro stažení končetiny, což naznačuje výrazně zvýšený terapeutický účinek kombinace acetaminofenu a dextromethorfanu HBr. * = $P < 0,05$, Waller-Duncanův t test poměru K („SAS Procedures Guide“, Version 6, 34. vydání, SAS Institute Inc., Cary, NC (1990), str. 705 a dále, Mao a další, Brain Res., 576, (1997, str. 254 - 262) ve srovnání s kontrolami fyziologického roztoku (*) = $P < 0,05$, Waller-Duncanův t test poměru K, ve srovnání s kontrolami fyziologického roztoku.

Obr. 8: Spontánní chování vztahující se k bolesti

Bylo zaznamenáváno trvání (v sekundách) zvedání zadní končetiny, jak postižené tak i nepostižené, z povrchu v průběhu deseti minut, ukazující na přítomnost spontánní artritické bolesti. Zatímco testované krysy v průběhu pozorování nezvedaly nepostiženou zadní končetinu, před podáním léku často zvedaly končetinu postiženou. Kombinované orální podání acetaminofenu (400 mg/kg) a dextromethorfanu HBr (50 mg/kg), ale ne těchto dvou látek podaných odděleně, výrazně snížilo trvání zvedání postižené zadní končetiny při pozorování 1,5 hod po podání. * = $P < 0,05$, Waller-Duncanův t test poměru K ve srovnání se skupinou acetaminofenu nebo dextromethorfanu HBr samotných a kontrolami fyziologického roztoku.

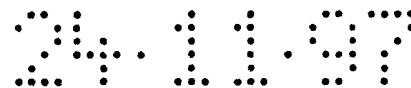
15 Obr. 9: Ztuhnutí kloubu

Omezení plného rozsahu, buď ohnutí nebo natažení postiženého kloubu, bylo vyhodnoceno jako 1 bod. U artritické krysy je maximální hodnocení ztuhlosti kloubu 2 body, jestliže omezení plného rozsahu pohybu postiženého kloubu je přítomno jak při ohnutí, tak při natažení. Průměr těchto výsledků je ukázán na obr. 9. Před podáním léku je vidět ztuhnutí kloubu postižené zadní končetiny jak při ohnutí, tak i při natažení. Kombinované orální podání acetaminofenu (400 mg/kg) a dextromethorfanu HBr (50 mg/kg) podstatně snížily výsledky ztuhnutí kloubu při testování 1,5 hod po podání, což ukazuje na významné snížení ztuhnutí kloubu u postiženého kloubu, přičemž při odděleném podání těchto dvou látek tento jev nenastal. * = $P < 0,05$, Mann-Whitney U test, („SAS Procedures Guide“, výše; Mao a další, výše), při porovnání se skupinou samotných acetaminofenu nebo dextromethorfanu HBr a kontrolami fyziologického roztoku.



PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití (a) analgezií indukujícího množství nenarkotického analgetika a (b) analgetický účinek zvyšujícího množství alespoň jedné analgetický účinek zvyšující látky zvolené ze skupiny netoxických antagonistů N-methyl-D-aspartátového receptoru a netoxické látky, která blokuje hlavní intracelulární aktivační řetězec N-methyl-D-aspartátového receptoru pro výrobu farmaceutického prostředku pro zmírnění bolesti u savce v případě potřeby ve formě pro podání složky (a) před, současně s nebo po podání složky (b).
5
2. Použití podle nároku 1, vyznačující se tím, že nenarkotické analgetikum uvedené v (a) je NSAID nebo acetaminofen.
10
3. Použití podle nároku 2, vyznačující se tím, že uvedený NSAID je zvolen ze skupiny aspirin, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, kyselina meclofenamová, kyselina mefenamová, nabumeton, naproxen, oxaprozin, fenylobutazon, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac, a jejich farmaceuticky přijatelná sůl.
15
4. Použití podle nároku 2, vyznačující se tím, že látkou (b) je alespoň jedna látka zvolená ze skupiny dextromethorfan, dextrorfan a jejich farmaceuticky přijatelná sůl.
20



5. Použití podle nároku 2, vyznačující se tím, že (a) je alespoň jedna látka NSAID zvolená ze skupiny aspirin, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, kyselina meclofenamová, kyselina mefenamová, nabumeton, naproxen, oxaprozin, fenylobutazon, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac, a jejich farmaceuticky přijatelná sůl a (b) je alespoň jedna látka zvolená ze skupiny dextromethorfan, dextrorfan a jejich farmaceuticky přijatelná sůl.
6. Použití podle nároku 2, vyznačující se tím, že farmaceutický prostředek obsahuje současně (a) a (b) v dávkovací formě s prodlouženým uvolňováním.
7. Použití podle nároku 2, vyznačující se tím, že (a) je alespoň jedna látka NSAID zvolená ze skupiny aspirin, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, kyselina meclofenamová, kyselina mefenamová, nabumeton, naproxen, oxaprozin, fenylobutazon, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac, a jejich farmaceuticky přijatelná sůl a farmaceutický prostředek obsahuje současně (a) a (b) v dávkovací formě s prodlouženým uvolňováním.
8. Použití podle nároku 2, vyznačující se tím, že (b) je alespoň jedna látka zvolená ze skupiny dextromethorfan, dextrorfan a jejich farmaceuticky přijatelná sůl a farmaceutický prostředek obsahuje současně (a) a (b) v dávkovací formě s prodlouženým uvolňováním.

9. Použití podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e (a) je alespoň jedna látka NSAID zvolená ze skupiny
aspirin, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen,
flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen,
5 ketorolac, kyselina meclofenamová, kyselina mefenamová,
nabumeton, naproxen, oxaprozin, fenylobutazon, piroxicam,
sulindac, tolmetin, zomepirac, a jejich farmaceuticky přijatelná
sůl, (b) je alespoň jedna látka zvolená ze skupiny
dextromethorfan, dextrorfan a jejich farmaceuticky přijatelná
10 sůl a farmaceutický prostředek obsahuje současně (a) a (b) ve
formě s prodlouženým uvolňováním.
10. Použití podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e (b) je alespoň jedna látka, zvolená ze skupiny
15 dextromethorfan, dextrorfan a jejich farmaceuticky přijatelná
sůl, přičemž množství látky (b) pro podání ve farmaceutickém
prostředku je alespoň přibližně 15 mg.
11. Použití podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
20 ž e dávka obsažená ve farmaceutickém prostředku je alespoň
přibližně 20 mg látky (b).
12. Použití podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e (a) je alespoň jedna látka NSAID zvolená ze skupiny
25 aspirin, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen,
flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen,
ketorolac, kyselina meclofenamová, kyselina mefenamová,
nabumeton, naproxen, oxaprozin, fenylobutazon, piroxicam,
sulindac, tolmetin, zomepirac, a jejich farmaceuticky přijatelná
30 sůl, (b) je alespoň jedna látka zvolená ze skupiny

dextromethorfan, dextrorfan a jejich farmaceuticky přijatelná sůl a dávka obsažená ve farmaceutickém prostředku je alespoň přibližně 15 mg látky (b).

- 5 13. Použití podle nároku 2, vyznačující se tím, že (a) je alespoň jedna látka NSAID zvolená ze skupiny aspirin, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, kyselina meclofenamová, kyselina mefenamová, 10 nabumeton, naproxen, oxaprozin, fenylobutazon, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac, a jejich farmaceuticky přijatelná sůl, (b) je alespoň jedna látka zvolená ze skupiny dextromethorfan, dextrorfan a jejich farmaceuticky přijatelná sůl a dávka obsažená ve farmaceutickém prostředku je 15 alespoň 20 mg látky (b).
14. Použití podle nároku 2, vyznačující se tím, že uvedený savec netrpí stavem nachlazení, chřipky, kašle, bolesti v ústech a/nebo dysmenoreou.
- 20 15. Použití podle nároku 2, vyznačující se tím, že bolest je spojena s místem aktivního zánětu.
16. Použití podle nároku 2, vyznačující se tím, 25 že bolest je bolest artritická, bolest v kříži, bolest svalů a kostí nebo bolest v krku.
17. Použití podle nároku 2, vyznačující se tím, že bolest je způsobena artritidou.

18. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e obsahuje (a) analgetický účinek indukující množství
alespoň jednoho nenarkotického analgetika a (b) analgetický
účinek zvyšující množství alespoň jedné látky zvyšující
5 analgetický účinek, zvolené ze skupiny netoxických
antagonistů N-methyl-D-aspartátového receptoru a netoxické
látky, která blokuje hlavní intracelulární aktivační řetězec N-
methyl-D-aspartátového receptoru.
- 10 19. Farmaceutický prostředek podle nároku 18,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e uvedeným
nenarkotickým analgetikem (a) je NSAID nebo acetaminofen.
- 15 20. Farmaceutický prostředek podle nároku 19,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e látkou (a) je alespoň
jedna látka NSAID, zvolená ze skupiny aspirin, diclofenac,
diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal,
flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac,
kyselina meclofenamová, kyselina mefenamová, nabumeton,
20 naproxen, oxaprozin, fenylbutazon, piroxicam, sulindac,
tolmetin, zomepirac, a jejich farmaceuticky přijatelná sůl.
- 25 21. Farmaceutický prostředek podle nároku 19,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e látka (b) je alespoň
jedna látka zvolená ze skupiny dextromethorfan, dextrořfan a
jejich farmaceuticky přijatelná sůl.
- 30 22. Farmaceutický prostředek podle nároku 19,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e látka (a) je alespoň
jedna látka NSAID zvolená ze skupiny aspirin, diclofenac,

diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, kyselina meclofenamová, kyselina mefenamová, nabumeton, naproxen, oxaprozin, fenylobutazon, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac, a jejich farmaceuticky přijatelná sůl a (b) je alespoň jedna látka zvolená ze skupiny dextromethorfan, dextrorfan a jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

23. Farmaceutický prostředek podle nároku 19, vyznačující se tím, že (a) a (b) je každá přítomna ve stejném nebo různém nosiči s prodlouženým uvolňováním.

24. Farmaceutický prostředek podle nároku 19, vyznačující se tím, že obsahuje alespoň 15 mg (b), přičemž (b) je alespoň jedna látka zvolená ze skupiny dextromethorfan, dextrorfan a jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

25. Farmaceutický prostředek podle nároku 24, vyznačující se tím, že obsahuje alespoň přibližně 20 mg látky (b).

26. Farmaceutický prostředek podle nároku 19, vyznačující se tím, že obsahuje alespoň přibližně 15 mg (b), přičemž (a) je alespoň jedna látka NSAID zvolená ze skupiny aspirin, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, kyselina meclofenamová, kyselina mefenamová, nabumeton, naproxen, oxaprozin,

fenylbutazon, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac a jejich farmaceuticky přijatelná sůl a (b) je alespoň jedna látka zvolená ze skupiny dextromethorfan, dextrorfan a jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

5

27. Farmaceutický prostředek podle nároku 26, vyznačující se tím, že obsahuje alespoň 20 mg (b).

10

28. Farmaceutický prostředek podle nároku 19, vyznačující se tím, že obsahuje farmaceuticky účinné množství alespoň jedné další farmakologicky aktivní látky (c).

15

29. Farmaceutický prostředek podle nároku 28, vyznačující se tím, že jiná farmakologicky účinná látka (c) je zvolena ze skupiny narkotických analgetik a lokálních anestetik.

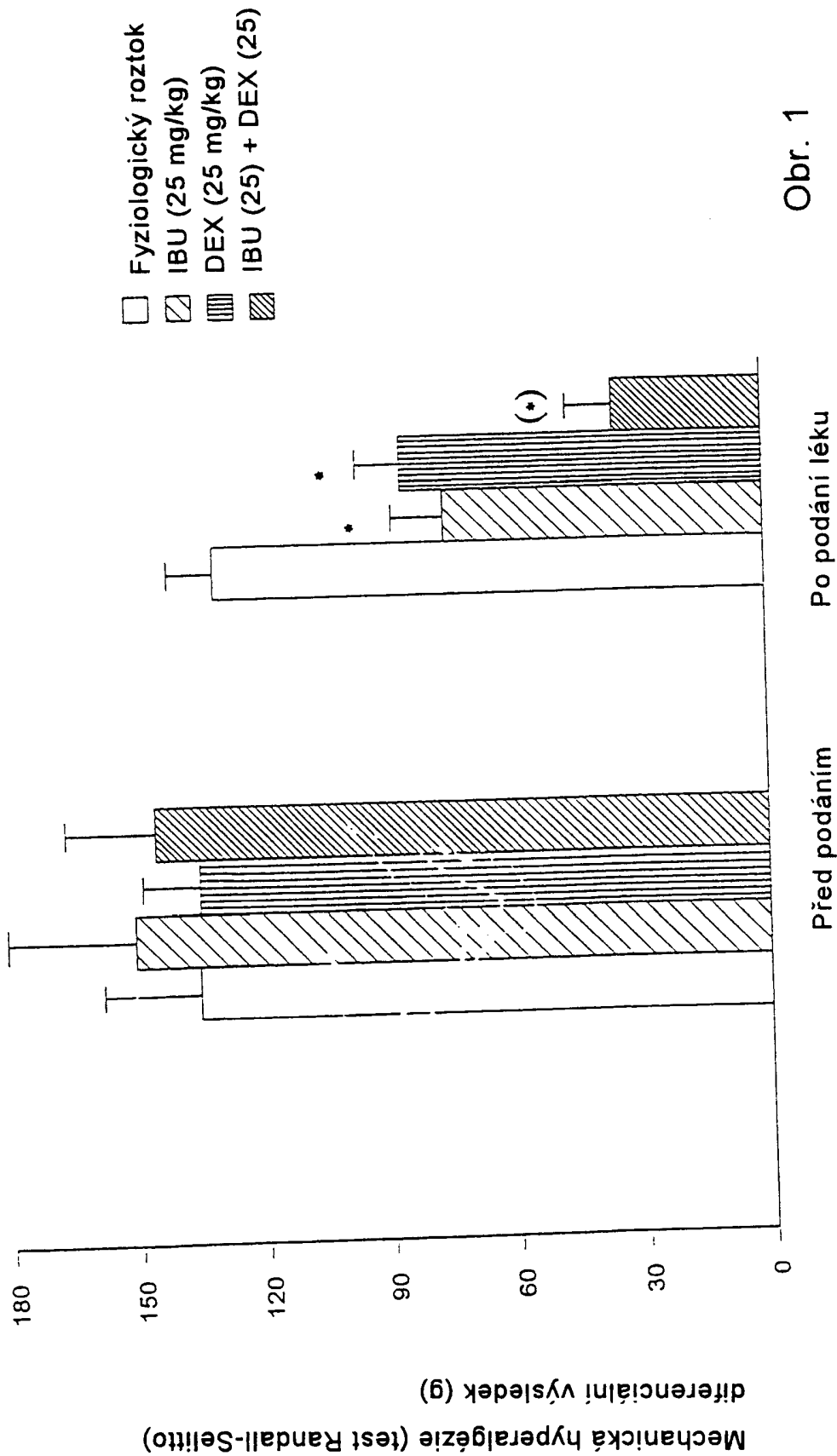
20

30. Farmaceutický prostředek podle nároku 19, vyznačující se tím, že uvedeným nenarkotickým analgetikem (a) je acetaminofen a obsahuje terapeuticky účinné množství alespoň jedné další farmakologicky účinné látky (c), zvolené ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv, narkotických analgetik a lokálních anestetik.

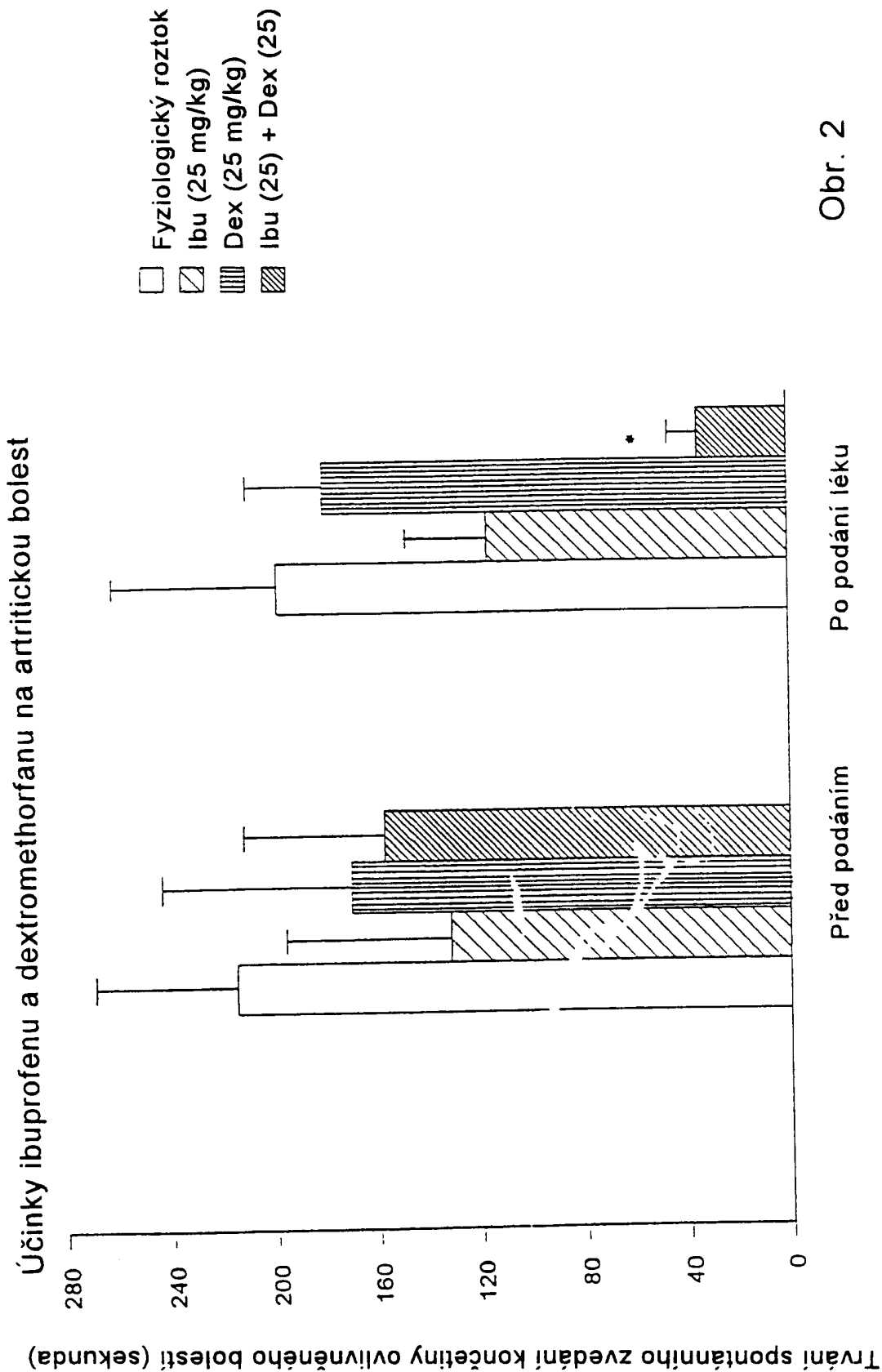
25

Zastupuje:

Účinky ibuprofenu a dextromethorfanu na artritickou bolest

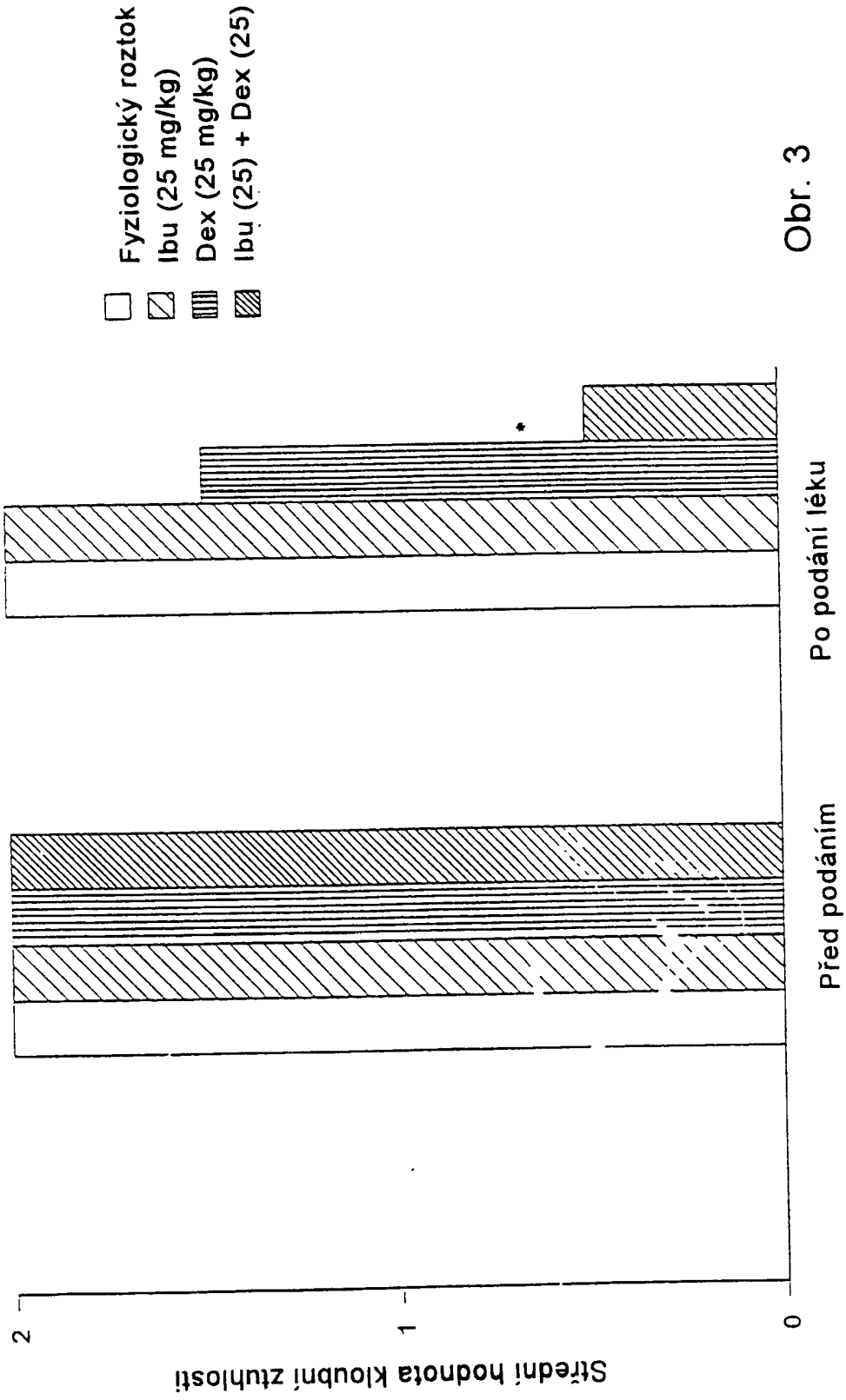


Obr. 1



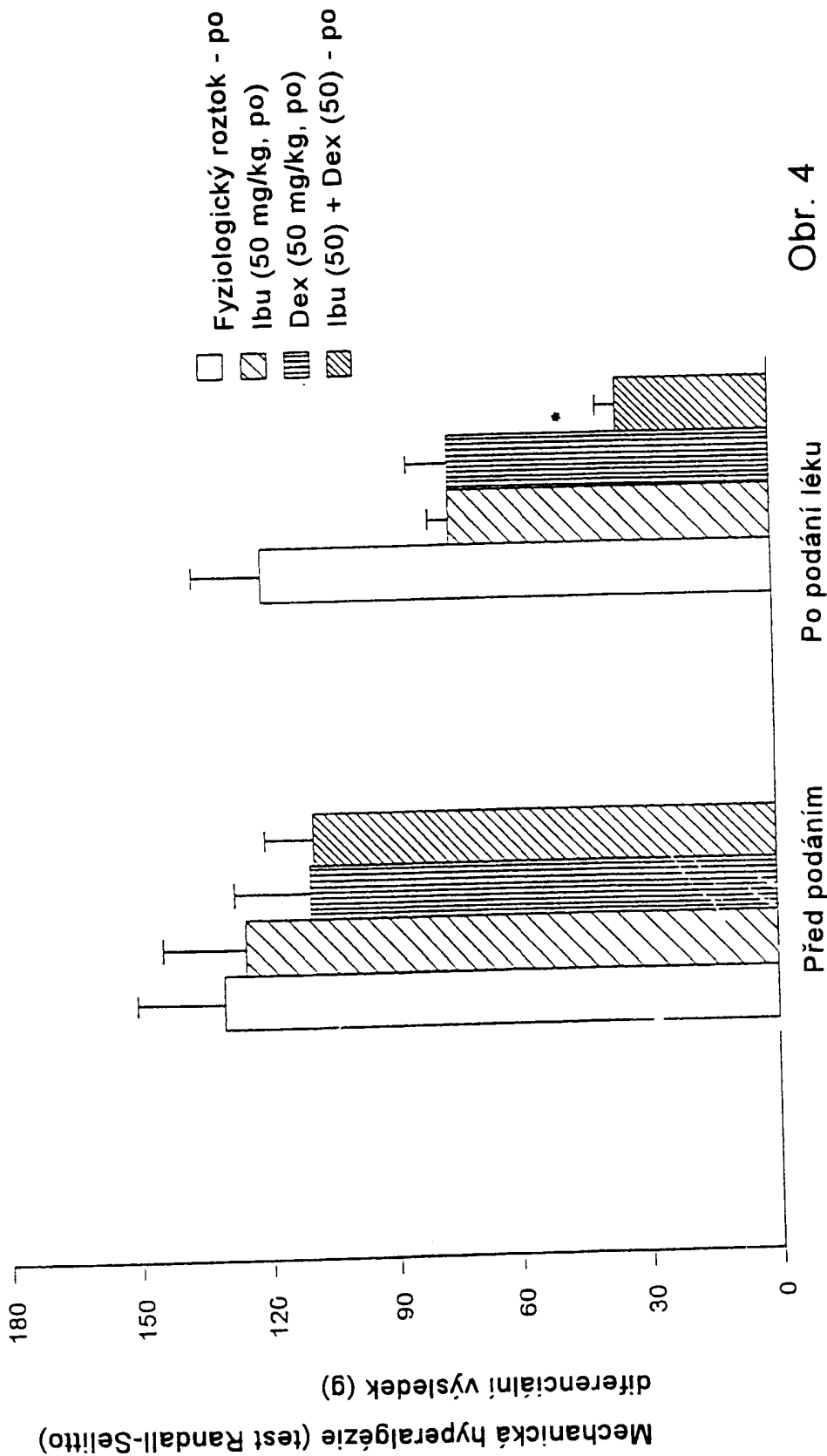
Obr. 2

Účinky ibuprofenu a dextromethorfanu na artritickou bolest



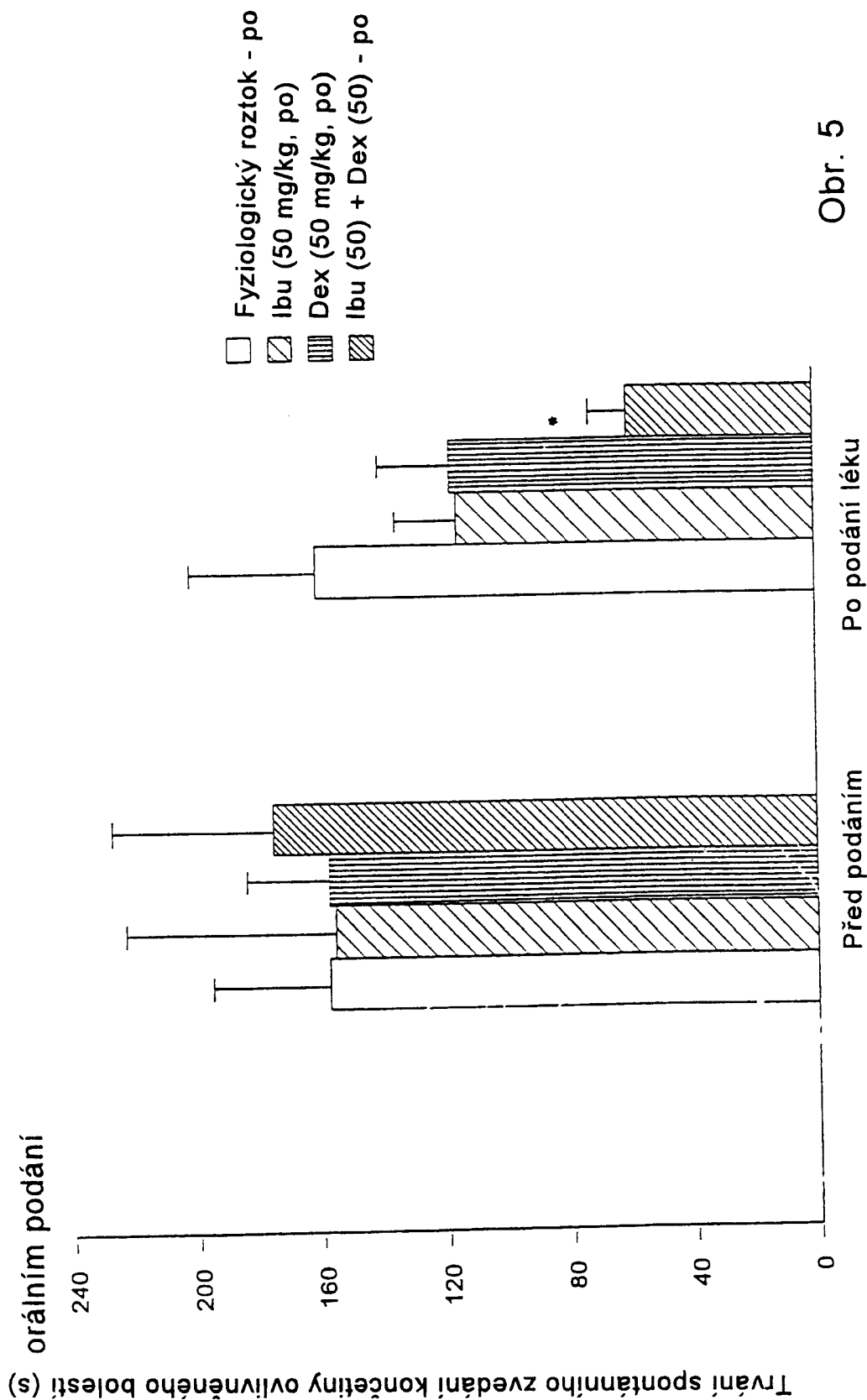
Obr. 3

Účinky ibuprofenu a dextromethorfanu na artritickou bolest při orálním podání



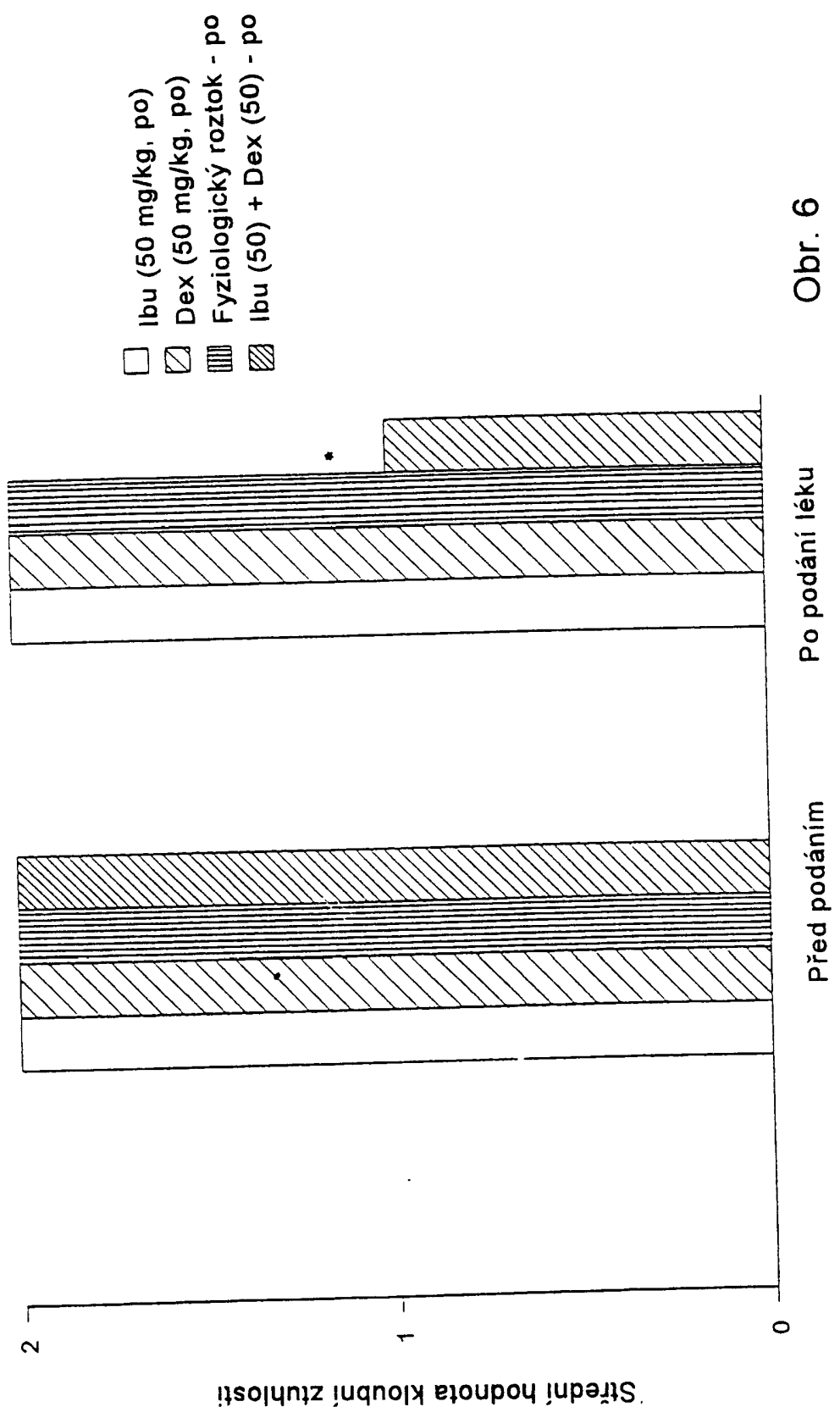
Obr. 4

Účinky ibuprofenu a dextromethorfanu na artritickou bolest při orálním podání



Obr. 5

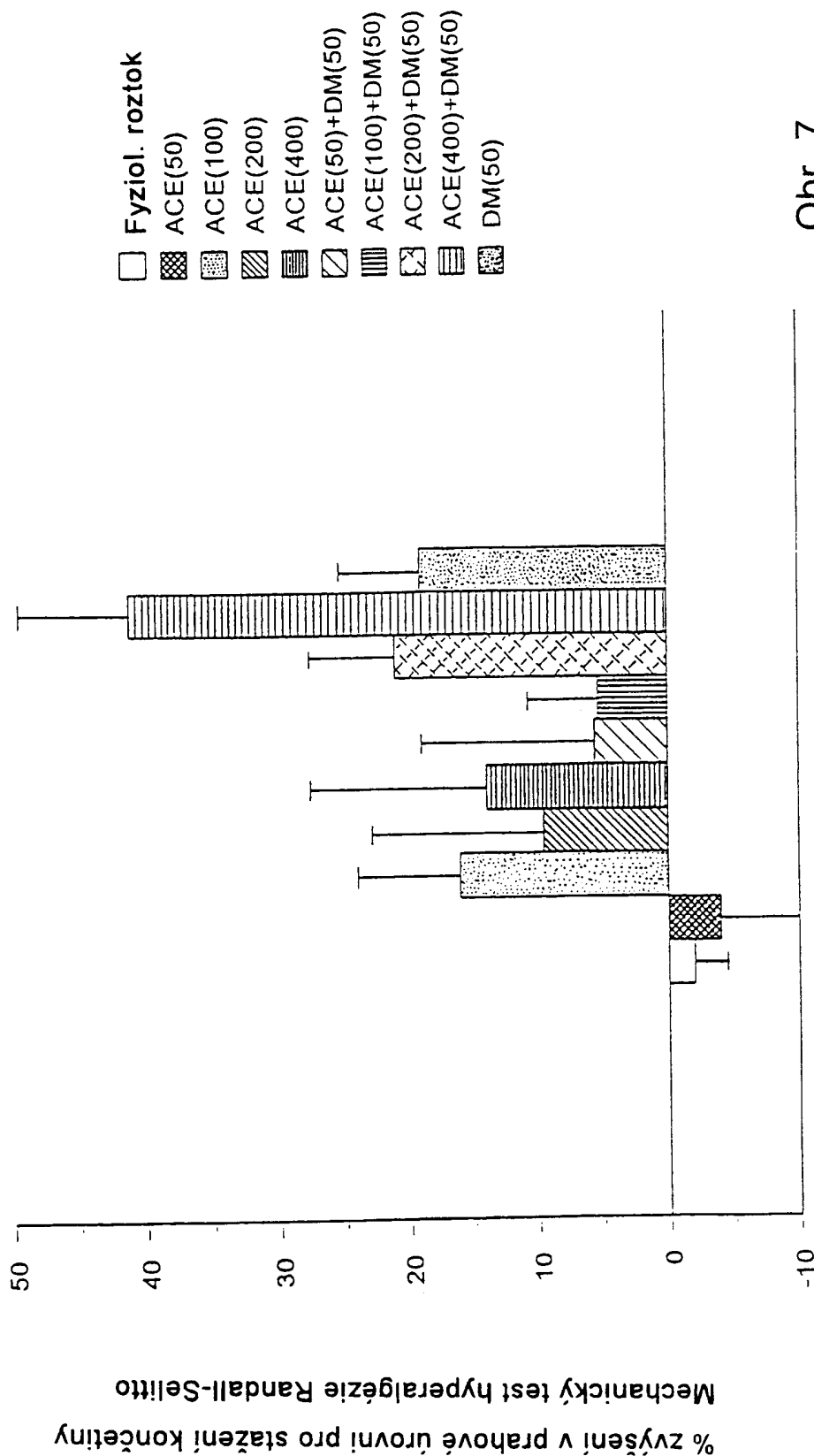
Účinky ibuprofenu a dextromethorfanu na artriickou bolest



Obr. 6

Účinek acetaminofenu a dextromethorfanu na artritickou

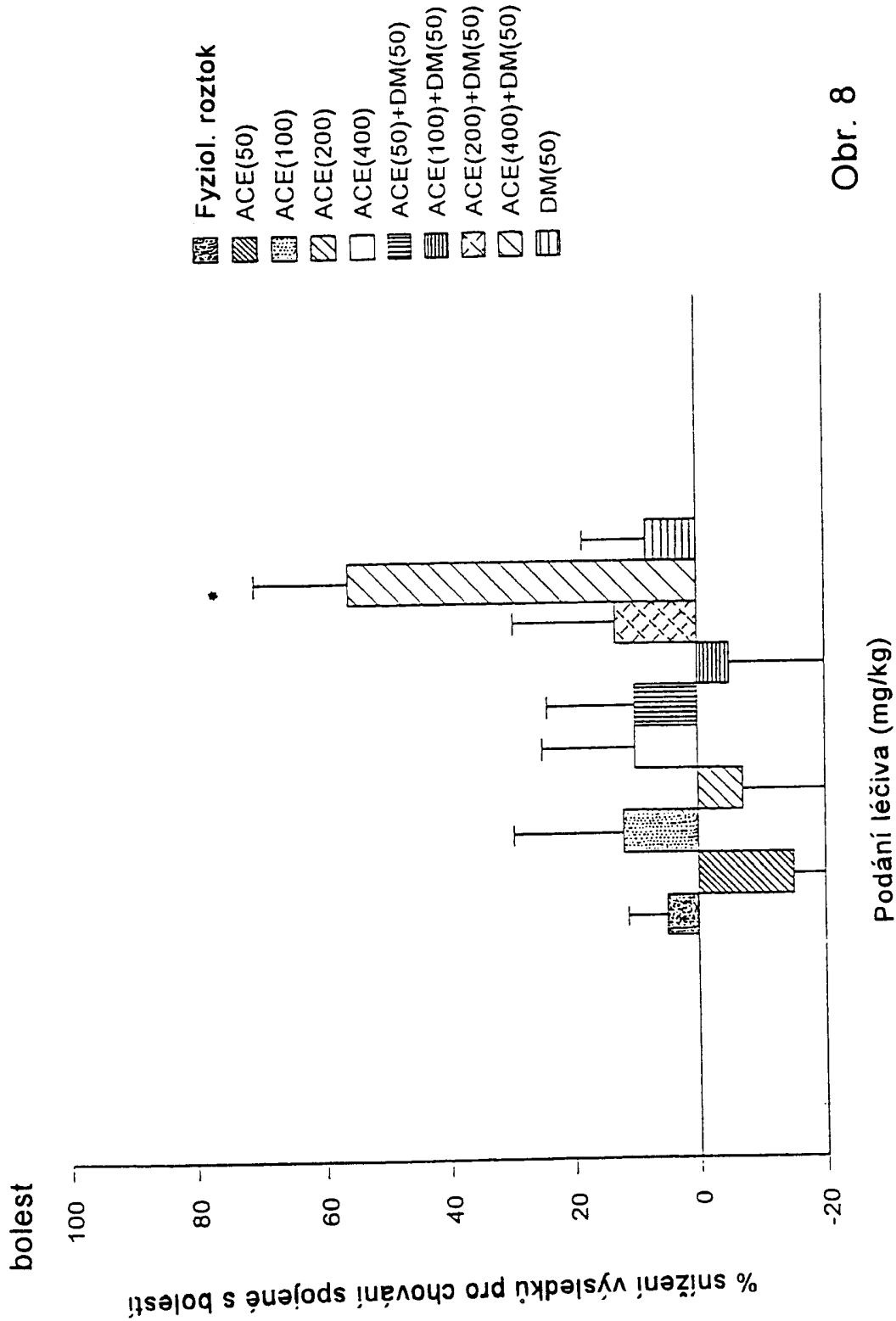
bolest



Obr. 7

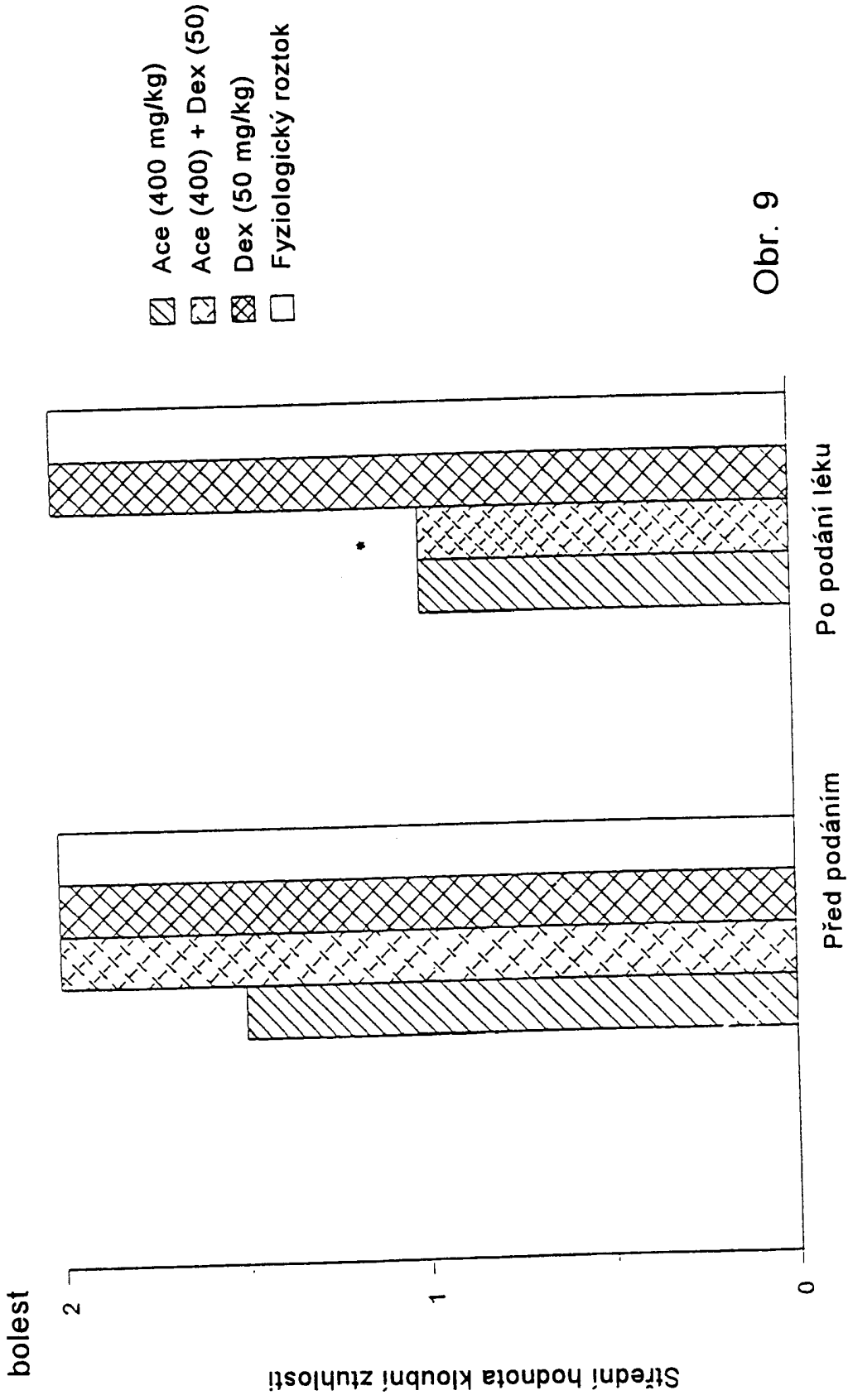
Podání léčiva (mg/kg)

Účinek acetaminofenu a dextromethorfanu na artritickou bolest



Obr. 8

Účinky acetaminofenu a dextromethorfanu na artritickou bolest



Obr. 9