

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.01.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.02.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10107261**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č. 7/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/000609**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/072100**

(21) Číslo dokumentu:

2003-2423

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
A 61 K 31/505
A 61 K 9/48
A 61 P 9/00

- (71) Přihlašovatel:
MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE
- (72) Původce:
Schreder Sven, Heidelberg, DE
- (74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
Farmaceutický prostředek

- (57) Anotace:
Farmaceutický prostředek obsahující 4-[4-(3-chlor-4-methoxy-benzylamino)benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexan-karboxylovou kyselinu a/nebo 4-[4-(3-chlor-4-hydroxybenzylamino)benzol[4,5]thieno[2,2-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexan-karboxylovou kyselinu nebo jednu z jejich farmaceuticky přijatelných solí jako účinnou složku a povrchově aktivní činidlo mající hodnotu HLB v rozmezí 14 až 16,7 a povrchově aktivní činidlo mající hodnotu HLB v rozmezí 3 až 5. Způsob jeho přípravy a kapsle, která ho obsahuje.

CZ 2003 - 2423 A3

08.09.03

2007-1421

Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku k orálnímu podání 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylové kyseliny a/nebo 4-[4-(3-chlor-4-hydroxybenzylamino)benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylové kyseliny nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, způsobu přípravy tohoto farmaceutického prostředku a jeho použití.

Dosavadní stav techniky

4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina a 4-[4-(3-chlor-4-hydroxybenzylamino)benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina jsou inhibitory cGMP fosfodiesterázy V (PDE V inhibitory). První z uvedených sloučenin, její farmaceuticky přijatelné soli a způsob její přípravy jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO 99/55708 (příklad 2 nebo str. 9, řádky 1 až 34). Druhá jmenovaná sloučenina je fázový 1 metabolit první jmenované sloučeniny a je rovněž farmakologicky účinná. Obě sloučeniny se hodí k léčení chorob kardiovaskulárního systému, zejména srdeční nedostatečnosti a k léčení a/nebo terapii poruch potence (erekční dysfunkce).

V případě terapie poruch potence je rozumné podávat lék pouze v případě potřeby. Je-li brán v případě potřeby, je obzvláště žádoucí, aby účinnost následovala co nejdříve po podání. Předpokladem pro rychlé započetí činnosti je, aby se účinná složka absorbovala v těle co nejrychleji a rychle se zvýšila její koncentrace v krvi (C_{max}). Záměrem proto je, aby maxi-

mální koncentrace účinné složky v krvi (C_{max}) bylo dosaženo co nejrychleji, tedy aby čas (t_{max}) k dosažení C_{max} byl co nejkratší.

Účinné složky mohou být v těle absorbovány pouze v rozpuštěné formě. Při orálním podání musejí být účinné složky pro schopnost přijetí napřed v rozpuštěné formě v tekutinách zažívacího traktu. Jelikož je v každém případě přijata pouze rozpuštěná frakce účinných složek, neabsorbují se úplně účinné složky mající malou rozpustnost v gastrointestinálních tekutinách a mají často nepřiměřenou biologickou dostupnost. Z teoretického hlediska je podávání účinných složek v roztoku proto obzvláště výhodné. Tato možnost je však často obtížně využitelná, jelikož chybí vhodná rozpouštědla mající přiměřenou rozpouštěcí schopnost pro účinné složky, rozpouštědla, která jsou vhodná z hlediska rozpouštěcí schopnosti jsou toxická, často je stabilita účinné složky mají v roztoku nepřiměřená, obvykle je přesnost dávkování roztoků nepřiměřená a s roztoky se obecně špatně manipuluje. Problémem je obzvláště nalézt rozpouštědlo, které má přiměřenou rozpouštěcí schopnost a je při tom také vhodné z toxikologického hlediska.

Shora uvedené loučeniny a jejich farmaceuticky přijatelné soli, jako jsou například jejich ethanolinové soli, mají malou rozpustnost ve vodných prostředích. Tak například rozpustnost 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylové kyseliny ve formě ethanolinové soli je 1 mg/100 ml syntetické žaludeční tekutiny, 6 mg/100 ml syntetické intestinální tekutiny, 22 ng/ml fosfátového pufru o hodnotě pH 1,0, 1,6 ng/ml fosfátového pufru o hodnotě pH 6 a 19 ng/ml fosfátového pufru o hodnotě pH 7,0. V důsledku těchto nízkých rozpustností je sloučenina přijímána v těle pouze pomalu a v nepřiměřené míře. To je spojeno se špatnou biologickou dostupností a s pomalým zvýšením její koncentrace v krvi.

Jedním způsobem zvýšení rozpustnosti účinné složky léku, která má malou rozpustnost ve vodě, a tedy ke zlepšení její absorpce je její rozmělnění. Částice účinné složky se co nejvíce zmenší a použijí se v této formě v prostředí. Zmenšování velikosti částic na nanometrickou oblast je známo jako "nanonizace". Zmenšení velikosti částic způsobí zvětšení jejich povrchu přístupného pro rozpouštění. Kromě toho se přidávají reakční činidla, která modifikují povrch částic a tím brání jejich zpětnému shlukování. Tato opatření způsobují nárůst rychlosti rozpouštění a nárůst koncentračního gradientu mezi roztokem účinné složky, například v žaludku a krvi. Známé prostředky, ve kterých velikost částic léčebně účinné složky je tímto způsobem "nanonizována" a způsoby nanonizace jsou popsány v amerických patentových spisech číslo US 5 145684, US 5 534270, US 5 585108, US 5 662883, US 5 665331 a US 5 718919.

Jinou cestou zvyšování biologické dostupnosti účinných složek je jejich začleňování do mikroemulzí. Známé formulace, které používají této techniky, a způsoby přípravy mikroemulzí jsou popsány v amerických patentových spisech číslo US 5 141961, US 5 376688, US 5 430017, US 5 688761, US 5 505961, US 5 707648, US 5 759566 a US 5 912011.

Světový patentový spis WO 95/24893 A1 popisuje pre-emulzní prostředek, který tvoří emulzi in vivo po podání. Prostředek tvoří jedlý olej a emulgační směs, která je vhodná k dispergaci oleje in vivo po podání. Emulgační směs tvoří hydrofilní emulgátor, který nepotlačuje lipolyzi in vivo a lipofilní emulgátor. Uvedené oleje a emulgátory jsou množinou různých látek. Všechny prostředky, uvedené jako příklady, zahrnují sojový olej nebo kokosový olej jakožto jedlý olej.

Světový patentový spis číslo WO 97/40823 A1 popisuje pre-emulzní prostředek sexuálních steroidů obsahující triglyceridy nebo propylenglykolestery určitých mastných kyselin jakožto

08.09.03

jedlý olej, glycerid mastné kyseliny s 5 až 10 atomy uhlíku jakožto lipofilní emulgátor a POE-hydrogenovaný ricinový olej jakožto hydrofilní emulgátor.

Podstata vynálezu

Farmaceutický prostředek podle vynálezu spočívá v tom, že obsahuje 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylovou kyselinu a/nebo 4-[4-(3-chlor-4-hydroxybenzylamino)benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylovou kyselinu nebo jednu z jejich farmaceuticky přijatelných solí jako účinnou složku a povrchově aktivní činidlo mající hodnotu HLB v rozmezí 14 až 16,7 a povrchově aktivní činidlo mající hodnotu HLB v rozmezí 3 až 5.

Tento nový farmaceutický prostředek je dostatečně stabilní a po orálním podání zajišťuje rychlý nárůst koncentrace účinné složky v těle a velmi vysokou biologickou dostupnost účinné složky.

S překvapením se tohoto účinku dosahovalo kombinací jedné nebo několika uvedených účinných složek s povrchově aktivním činidlem s hodnotou HLB v rozmezí 14 až 16,7 a s povrchově aktivním činidlem s hodnotou HLB v rozmezí 3 až 5. Vynález se proto týká prostředku, který vedle 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylové kyseliny nebo její farmaceuticky přijatelné soli a/nebo 4-[4-(3-chlor-4-hydroxybenzylamino)benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylové kyseliny nebo jedné z jejich farmaceuticky přijatelných solí obsahuje povrchově aktivní činidlo s hodnotou HLB v rozmezí 14 až 16,7 a povrchově aktivní činidlo s hodnotou HLB v rozmezí 3 až 5.

Povrchově aktivní činidla jsou amphiphilické látky, které

mají jak hydrofilní, tak lipofilní část. Hodnota HLB (HLB = hydrophilic-lipophilic balance) má charakterizovat hydrofilní/lipofilní vlastnosti a umožňuje volbu povrchově aktivních činidel podle jejich záměrného použití. Hodnota HLB se stanoví empiricky. Může mít numerickou hodnotu v rozmezí 1 až 20, vysoké číslo znamená vysoký hydrofilní obsah a nízké číslo vysoký lipofilní obsah.

Podle jednoho provedení vynálezu obsahuje farmaceutický prostředek 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylovou kyselinu a/nebo jednu z jejích farmaceuticky přijatelných solí jako účinnou složku.

Podle dalšího provedení vynálezu obsahuje farmaceutický prostředek 4-[4-(3-chlor-4-hydroxybenzylamino)benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylovou kyselinu a/nebo jednu z jejích farmaceuticky přijatelných solí jako účinnou složku.

Podle výhodného provedení obsahuje prostředek podle vynálezu ethoxyláty ricinového oleje nebo hydrogenového ricinového oleje jakožto povrchově aktivní činidlo s hodnotou HLB v rozmezí 14 až 16,7 a směs monmoglyceridů, diglyceridů a triglyceridů nasycených mastných kyselin jako povrchově aktivní činidlo s hodnotou HLB v rozmezí 3 až 5.

Ethoxyláty ricinového oleje nebo hydrogenovaného ricinového oleje jsou neiontogenní hydrofilní emulgátory, které se připravují reakcí ethylenoxidu s ricinovým olejem nebo s hydrogenovaným ricinovým olejem. Hlavními složkami jsou glycerol-polyethylenglykolestery mastné kyseliny a polyethylenglykolestery mastné kyseliny. Polyethylen(40)hydrogenovaný ricinový olej (Cremophor RH 40), polyoxyethylen(60)hydrogenovaný ricinový olej (Cremophor RH 60) a polyoxyethylen(35)ricinový olej

08.09.03

(Cremophor EL) jsou například obchodně dostupné. Číslice u těchto názvů znamenají molové množství ethylenoxidu použitého k přípravě na mol ricinového oleje nebo hydrogenovaného ricinového oleje. Obzvláště výhodný prostředek podle vynálezu obsahuje polyoxyethylen(40)hydrogenovaný ricinový olej. Cremophor je obchodní název BASF AG 67056 Ludwigshafen.

Parciální glyceridy jsou směsi monoglyceridů, diglyceridů a triglyceridů s nasycenými mastnými kyselinami s 5 až 10 atomy uhlíku. Přednost se dává směsím monoglyceridů, diglyceridů a triglyceridů připravených z kaprylové a/nebo z kapronové kyseliny. Směsi monoglyceridů, diglyceridů a triglyceridů s kaprylovou kyselinou (obchodní název Imwitor 988) a směsi monoglyceridů, diglyceridů a triglyceridů s kaprylovou a s kapronovou kyselinou (parciální triglyceridy se středním řetězcem obchodního názvu Imwitor 742) jsou například obchodně dostupné. Obzvláště výhodný prostředek podle vynálezu obsahuje právě tyto směsi. Imwitor je obchodní název produktu společnosti Hüls AG a je obchodním produktem (společnost Condea Chemie GmbH 22297 Hamburg).

Dalšími příklady vhodných povrchově aktivních činidel s hodnotou HLB v rozmezí 14 až 16,7 jsou polyoxyethylensorbitanestery mastných kyselin, jako je polyoxyethylen(20)sorbitanestery mastných kyselin (obchodní název Tween 20), polyoxyethylen(40)sorbitanester mastné kyseliny (obchodní název Tween 40), polyoxyethylen(60)sorbitanester mastné kyseliny (obchodní název Tween 60), polyoxyethylen(80)sorbitan ester mastné kyseliny (obchodní název Tween 80), polyethylenglycerolmonooleát PEG 30/Macrogol 1000 glycerolmonooleát (obchodní název Tagat O, Goldschmidt AG) a polyethylenglycerolmonooleát PEG 20/Macrogol 1000 glycerolmonooleát (obchodní název Tagat O2). Tween je obchodní název produktu společnosti Eurochem, 45472 Mülheim an der Ruhr, Tagat je obchodní název produktu společnosti Goldschmidt AG, 45116 Essen.

Dalším příkladem vhodných povrchově aktivních činidel s hodnotou HLB v rozmezí 3 až 5 jsou monoglyceridy, diglyceridy a triglyceridy kukuřičného oleje (obchodní název Maisine, Gattefossé (Německo) GmbH, 79576 Weil am Rhein), glycerol monooleát a dioleát (obchodní název Tegomuls O, Goldschmidt AG, 45116 Essen), sorbitanmonostearát (obchodní název Span 60, Brenntag/Eurochem, 45472 Mülheim an der Ruhr), sorbitanmonooleát (obchodní název Span 80, Brenntag/Eurochem), kaprylový/kapronový makrogol 8 glycerid (obchodní název Labrasol, Gattefossé (Německo) GmbH, 79576 Weil am Rhein).

Podle obzvláště výhodného provedení vynálezu obsahuje prostředek podle vynálezu polyoxyethylen(40)hydrogenovaný ricinový olej jakožto povrchově aktivní činidlo s hodnotou HLB v rozmezí 14 až 16,7 a směs monoglyceridů, diglyceridů a triglyceridů kaprylové a/nebo kapronové kyseliny jako povrchově aktivní činidlo s hodnotou HLB v rozmezí 3 až 5.

Podle výhodnějšího provedení vynálezu obsahuje prostředek rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel pro účinnou složku jakožto přísadu do účinných složek a pomocných činidel.

Výhodnými jsou směsi dvou nebo několika rozpouštědel, která se navzájem rozpouštějí a tvoří homogenní fázi. Příklady vhodných rozpouštědel jsou propylenglykol, polyethylenglykol, glycerol, ethanol a triacetin, zvláště polyethylenglykol. S výhodou se používá polyethylenglykolu o střední molekulové hmotnosti v rozmezí 300 až 1500, s výhodou o střední molekulové hmotnosti v rozmezí 300 až 600. Přednost se dává polyethylenglykolu o střední molekulové hmotnosti 400.

K usnadnění orálního podávání může být prostředek podle vynálezu ve formě tvrdých nebo měkkých želatinových kapslí. Prostředek lze však také podávat ve formě tekutého roztoku. Přednost se dává jakožto formě podání měkkým želatinovým kaps-

lím. Vynález se proto týká také obzvláště měkkých želatinových kapslí obsahujících prostředek podle vynálezu.

Je-li prostředek podáván v kapslích, obzvláště v měkkých želatinových kapslích, může být pro uživatele významné zabránit ztvrdnutí/zkřehnutí obálky kapslí. K takovému ztvrdnutí/zkřehnutí obálky dochází obzvláště tehdy, když pomocné látky absorbují vodu z obálky kapsle. Vhodnými změkčovadly jsou například triacetin a glycerol. Přednost se dává glycerolu.

Podle výhodného provedení vynálezu obsahuje prostředek vždy hmotnostně 0,1 až 20 % jedné nebo několika uvedených účinných složek, 5 až 60 % povrchově aktivního činidla s hodnotou HLB v rozmezí 14 až 16,7, 20 až 90 % povrchově aktivního činidla majícího hodnotu HLB v rozmezí 3 až 5, 0 až 50 % rozpouštědel a 0 až 15 % změkčovadla.

Podle obzvláště výhodného provedení vynálezu, obsahuje prostředek, vztaženo na prostředek obsahující účinnou složku a pomocné látky jako celek, hmotnostně 5 až 15 % jedné nebo několika shora uvedených účinných složek a vztaženo k pomocným látkám vždy hmotnostně přibližně 40 % polyoxyethylen(40)hydrogenovanho ricinového oleje, přibližně 30 % směsi monoglyceridů, diglyceridů a triglyceridů kaprylové a/nebo kapronové kyseliny, přibližně 20 % polyethylenglykolu o molekulové hmotnosti 400 a přibližně 10 % glycerolu.

Prostředek podle vynálezu se dá připravovat tak, že se nejdříve rozpustí účinné složky v pomocné látce nebo ve směsi několika pomocných látek a směs se pak smísí s dalšími pomocnými látkami nebo se rozpustí účinné složky přímo ve směsi pomocných látek. Způsob přípravy prostředku podle vynálezu spočívá proto v to, že se účinné složky rozpustí v pomocné látce nebo ve směsi pomocných látek a pak se směs smísí s dalšími pomocnými látkami nebo se rozpustí účinné složky přímo ve smě-

si pomocných látek.

Prostředku podle vynálezu se může používat k léčení kardiovaskulárních chorob, obzvláště srdeční nedostatečnosti a k ošetřování erekční dysfunkce. Vynález se proto týká také prostředku podle vynálezu k léčení kardiovaskulárních chorob, obzvláště srdeční nedostatečnosti a k ošetřování erekční dysfunkce.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Procenta jsou míněna vždy hmotnostně, pokud není uvedeno jinak.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Následující prostředky objasňují prostředky podle vynálezu. Účinná složka (4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)benzo-[4,5]thieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina) je vždy použita ve formě ethanolinové soli.

Prostředek A

4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)benzo-[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina	50 mg
polyethylen(40)hydrogenovaný ricinový olej	180 mg
parciální glyceridy se středním řetězcem	135 mg
polyethylenglykol 400	90 mg
glycerol 85%	45 mg
hmotnost náplně	500 mg

(množství plněné do měkkých želatinových kapslí)

Příprava:

Pomocné látky a účinné složky se odváží, rozpustí ve vhodné nádobě za míchání a plní se do měkkých želatinových kapslí.

Prostředek B

Další příklady prostředku podle vynálezu jsou v tabulce Ia a Ib. Prostředky se připravují podobně jako prostředek A. Množství účinných složek a pomocných látek v prostředku jsou v tabulce Ia a Ib.

Tabulka Ia

Příklad	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7
Účinná složka (ethanolaminová sůl)	5	15	10	15	15	15	15
Tagat 0	29	-	-	-	-	-	-
Miglyol	38	-	-	-	-	-	-
Imwitor 742	28	-	-	-	-	34	17
Cremophor RH 40	-	30	-	-	-	26	43
Labrasol	-	38	27	9	9	-	-
Propylenglykol	-	17	-	-	59	12	12
PEG 400	-	-	45	59	-	-	-
Ethanol	-	-	18	17	17	13	13
Tween 80	-	-	-	-	-	-	-
Maisine	-	-	-	-	-	-	-

08.09.03

Tabulka Ib

Příklad	B8	B9	B10	B11	B12	B13
Účinná složka (ethanolaminová sůl)	10	10	10	10	10	10
Tagat O	-	-	-	-	-	-
Miglyol	-	-	-	-	-	-
Imwitor 742	23	18	9	-	54	36
Cremophor RH 40	27	54	72	54	18	-
Labrasol	-	-	-	-	-	-
Propylenglykol	-	9	9	9	9	9
PEG 400	27	-	-	-	-	-
Ethanol	13	9	-	9	9	9
Tween 80	-	-	-	-	-	36
Maisine	-	-	-	18	-	-

Příklad 2

Připraví se srovnávací prostředek:

Srovnávací prostředek A

Srovnávací prostředek A je výsledkem vývoje prostředků, přičemž se různé protředky připravily a testovaly se zřetelem na biologickou dostupnost u psů. Porovnávací prostředek A se ukázal jako nejvhodnější z testovaných prostředků se zřetelem na rychlý nárůst koncentrace účinné složky v těle a na vysokou biologickou dostupností.

Složení:

ethanolaminová sůl 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)benzo[4,5]thie-

08.09.03

no[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexan-	
karboxylové kyseliny	50 mg
mikrokrytalická celulóza	143 mg
vysoce dispersní oxid křemičitý	7 mg
natriumkarboxymethylový škrob	5 mg

Hmotnost náplně 220 mg
(množství plněné do měkkých želatinových kapslí)

Příprava:

Rozpustí se 1,24 g ethanolaminové soli ve 3,75 g ethanolu při teplotě 40 °C. Tento roztok se vnese vhodným způsobem do směsi 3,95 g mikrokrytalické celulózy a 175 mg vysoce disperzního oxidu křemičitého, která se předem vede sítím s otvory 107 µm. Získaná směs se suší při teplotě místnosti po dobu 12 hodin, smísí se se 122 mg natriumkarboxymethylovaného škrobu a zavede se do tvrdých želatinových kapslí.

Srovnávací prostředek B

Jakožto další srovnávací prostředek se používá roztok účinné složky. Je obzvláště výhodný pro rychlý vzrůst koncentrace účinné složky v těle, jelikož se účinná složka absorbuje bezprostředně bez předchozího rozpouštění.

Složení:

4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina	50 mg
propan-1,2-diol (50 mg/10 ml)	10,345 g

Prostředek se připraví rozpuštěním daného množství účinné složky v daném množství rozpouštědla.

Příklad 3

Prostředek A a srovnávací prostředky A a B se zkoušejí se zřetelem na svoji biologickou dostupnost v potrojném testu devíti zdravých mužů ve věku 18 až 35 let o tělesné hmotnosti 60 až 100 kg. Každý prostředek byl každému testovanému subjektu podán jednou. Po podání prostředku byla všem subjektům odebrána krev ve vhodných intervalech během 72 hodin a zkoumala se koncentrace účinné složky ve vzorcích krve. Na základě získaných hodnot byla vynesena změna koncentrace v krvi v závislosti na čase po podání příslušného prostředku každému subjektu. Mezi podáním jednotlivých prostředků byla zařazena v každém případě vymývací sedmidenní fáze. Výsledky (C_{max} , t_{max} a AUC) jsou uvedeny v tabulce II.

C_{max} popisuje maximální koncentraci účinné složky v krvi (maximální koncentrace v krvi) a t_{max} popisuje časový interval od podání léku do výskytu maximální koncentrace v krvi. AUC (= area under curve - plocha pod křivkou) znamená plochu pod křivkou koncentrace v krvi a informuje o míře, jakou se množství účinné složky obsažené v léku dostalo do těla. AUC je tedy vhodným parametrem ke stanovení biologické dostupnosti účinné složky. SD znamená směrodatnou odchylku.

Tabulka II

	Prostředek A	Porovnávací prostředek A	Porovnávací prostředek B
C_{max}	1434 ng/ml SD: 39,4 %	661 ng/ml SD: 70,2 %	1085 ng/ml SD: 41,2 %
t_{max}	1,2 h SD: 34,7 %	2,4 h SD: 41,0 %	1,8 h SD: 47,8 %
AUC	3887 ng/ml h SD: 44,8 %	2675 ng/ml h SD: 54,3 %	3746 ng/ml h SD: 36,7 %

Výsledky ukazují významně vyšší hodnoty C_{max} a významně kratší doby t_{max} pro prostředek podle vynálezu (prostředek A) ve srovnání se srovnávacími prostředky. Koncentrace účinné složky v těle tedy narůstá významně rychleji u prostředku podle vynálezu a vede k významně vyššímu maximu v krevní hladině než srovnávací prostředek. Prostředek podle vynálezu dále vede k vyšším hodnotám AUC a tedy k vyšší biologické dostupnosti než porovnávací prostředek. Obzvláště jsou neočekávané významně lepší výsledky ve srovnání se srovnávacím prostředkem B, jelikož srovnávací prostředek B je roztok, který jako takový již poskytuje optimální předpoklady pro rychlou a úplnou absorpci.

Průmyslová využitelnost

Složení směsi pro výrobu farmaceutického prostředku na bázi 4-[4-(3-chlor-4-methoxy(nebo hydroxy)benzylamino)benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylové kyseliny se zvýšenou rozpustností k terapii kardiovaskulárních chorob a erekční dysfunkce.



2001-2421

P A T E N T O V É N Á R O K Y

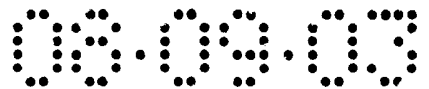
1. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že obsahuje 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)benzo-
[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylovou kyse-
linu a/nebo 4-[4-(3-chlor-4-hydroxybenzylamino)benzo[4,5]thie-
no[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylovou kyselinu nebo
jednu z jejich farmaceuticky přijatelných solí jako účinnou
složku a povrchově aktivní činidlo mající hodnotu HLB v rozme-
zí 14 až 16,7 a povrchově aktivní činidlo mající hodnotu HLB
v rozmezí 3 až 5.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinná složku 4-[4-(3-
chlor-4-methoxybenzylamino)benzo[4,5]thieno-[2,3-d]pyrimidin -
-2-yl]cyklohexankarboxylovou kyselinu a/nebo jednu z jejich
farmaceuticky přijatelných solí.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinná složku 4-[4-(3-
chlor-4-hydroxybenzylamino)benzo[4,5]thieno-[2,3-d]pyrimidin -
-2-yl]cyklohexankarboxylovou kyselinu a/nebo jednu z jejich
farmaceuticky přijatelných solí.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 až 3, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že obsahuje ethoxyláty ricinového
oleje nebo hydrogenovaného ricinového oleje jako povrchově ak-
tivní činidlo s hodnotou HLB v rozmezí 14 až 16,7 a směs mono-
glyceridů, diglyceridů a triglyceridů nasycených mastných ky-
sel jako povrchově aktivní činidlo s hodnotou HLB v rozmezí 3
až 5.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že obsahuje polyoxyethylen(40)hydro-
genovaný ricinový olej jako povrchově aktivní činidlo s hodno-



lou HLB v rozmezí 14 až 16,7 a směs monoglyceridů, diglyceridů a triglyceridů kaprylové a/nebo kapronové kyseliny jakožto povrchově aktivní činidlo s hodnotou HLB v rozmezí 3 až 5.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje přídatně rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jakožto rozpouštědlo polyethylenglykol.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jakožto rozpouštědlo polyethylenglykol o střední molekulové hmotnosti v rozmezí 300 až 600, s výhodou 400.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je obsahuje přídatně změkčovadlo.

10. Farmaceutický prostředek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako změkčovadlo obsahuje glycerol.

11. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje vždy hmotnostně 0,1 až 20 % jedné nebo několika uvedených aktivních složek, 5 až 60 % povrchově aktivního činidla s hodnotou HLB v rozmezí 14 až 16,7, 20 až 90 % povrchově aktivního činidla s hodnotou HLB v rozmezí 3 až 5, 0 až 50 % rozpouštědel a 0 až 15 % změkčovadla.

12. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 až 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje vždy hmotnostně, vztaženo na prostředek obsahující účinnou složku a pomocná činidla jako celek, 5 až 15 % jedné nebo několika uvedených účinných



složek a vztaženo k pomocným látkám přibližně 40 % polyoxyet-
hlylen(40)hydrogenovaného ricinového oleje, přibližně 30 % smě-
si monoglyceridů, diglyceridů a triglyceridů kaprylové a/nebo
kaproné kyseliny, přibližně 20 % polyethylenglykolu o moleku-
lové hmotnosti 400 a přibližně 10 % glycerolu.

13. Způsob přípravy prostředku podle nároku 1 až 12, v y-
z n a č u j í c í s e t í m, že se napřed rozpustí účinné
složky v pomocné látce prostředku nebo ve směsi pomocných lá-
tek a pak se smísí s dalšími pomocnými látkami nebo se účinné
složky přímo rozpustí ve směsi pomocných látek.

14. Kapsle, v y z n a č u j í c í s e t í m, že ob-
sahuje farmaceutický prostředek podle nároku 1 až 12.

15. Použití farmaceutického prostředku podle nároku 1 až 12,
a kapsle podle nároku 24 pro léčení kardiovaskulárních chorob,
zejména srdeční nedostatečnosti a k léčení erekční dysfunkce.