

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

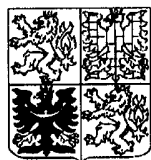
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2355-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27. 01. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.01.96, 15.02.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/010771, 96/9603147**

(33) Země priority: **US, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 03. 99**
(Věstník č. 3/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/01159**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/26876**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/44
A 61 K 31/38

(71) Přihlášovatel:

ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN,
US;

(72) Původce:

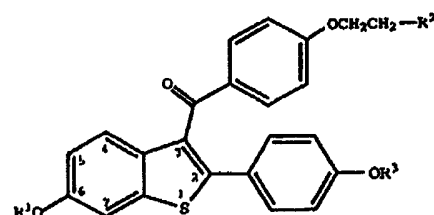
Cullinan George Joseph, Trafalgar, IN, US;

(74) Zástupce:

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

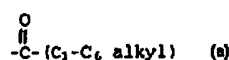
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu
nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl nebo
solvát pro přípravu farmaceutického
prostředku ke zvyšování působnosti
svěračů**



(57) Anotace:

Derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^3 na sobě nezávisle H, CH_3 , skupinu /a/ nebo /b/, kde znamená Ar popřípadě substituovaný fenyl, R^2 pyrrolidino-, hexymethylenimino- nebo piperidinoskupinu, nebo její farmaceuticky vhodné soli nebo solváty pro přípravu farmaceutického prostředku ke zvyšování působnosti svěračů.



Derivát 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl nebo solvát pro přípravu farmaceutického prostředku ke zvyšování působnosti svěračů

Oblast techniky

Vynález se týká derivátu 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solvátu pro přípravu farmaceutického prostředku ke zvyšování působnosti svěračů. Vynález se tedy týká možnosti lékařského ošetřování případů selhání nebo snížení funkce svěračů gastrointestinálního a urinárního traktu zvláště možnosti ošetřování nedostatečné kontroly osob s hormonální deprivací nebo nevyvážeností, jako jsou případy post menopausálních žen.

Dosavadní stav techniky

Svěrače jsou struktury v těle, které regulují tok materiálů mezi vnitřkem a vnějškem těla nebo mezi různými strukturami v těle. Fungují naprosto stejně jako šoupátka a ventily v trubkách. Svěrače jsou složeny z kroužků nebo z laloků pruhovaných nebo hladkých svalových buněk mezi různými luminozními strukturami: vnitřními například mezi spodní částí jícnu a horní částí žaludku nebo mezi močovým měchýřem a koncem močové trubice; a vnějšími například mezi tlustým střevem a řití (anální svěrač). Svěrače z pruhovaného svalstva a řízené sympatickým nervovým systémem mohou být do určité míry řízeny vědomou činností, například konečníkový svěrač a horní jícnový svěrač. Svěrače z buněk hladkého svalstva jsou řízeny hlavně parasymptetickým nervovým systémem a nejsou ovládány vědomím. Svěrače z hladkého svalstva jsou řízeny vnitřními signály ve vztahu s luminozními oblastmi na straně svěrače, například postup stravy z jícniho spouštěče do nižšího jícnového svěrače k uvolnění nebo k otevření žaludku nebo tlak v močovém měchýři signalizuje otevření svěrače do močové trubice. Otevření svěrače je uskutečňováno uvolněním svalového napětí. Zpravidla je většina svěračů uzavřena nebo stažena se zřetelem na luminozní strukturu a materiál v nich uzavírá. Selhání správné funkce svěrače může být způsobeno nejrozličnějšími příčinami, jako je

obstrukce průchodu, mechanické narušení průchodu traumatem nebo chirurgickým zásahem, nevhodnými regulačními signály nervového systému nebo ztrátou svalového napětí v důsledku poškození svalstva, ke kterému často dochází ve stáří, nebo narušením hemostatické hormonální rovnováhy. Tyto skutečnosti jsou v literatuře popsány (například: "Harrison's Principles of Internal Medicine", 9. vydání, Isselbacher a kol., McGraw-Hill Book Co., NYC, kapitola 44, str. 22 až 23 a kapitola 239, str. 1365 až 1367.)

Na selhání svěrače způsobené ztrátou hormonální rovnováhy a následky takové ztráty se hlavně vynález zaměřuje. Pro vynález jsou rozhodující selhání svěrače a následné stavy, jako jsou selhání svěrače konce močové trubice vedoucí k urinární inkontinenci, selhání análního svěrače vedoucí k fekální inkontinenci a selhání spodního jícnového svěrače vedoucí ke gastroesophagálnímu refluxnímu onemocnění (GERD).

Urinární inkontinence je běžným problémem starší populace s výskytem alespoň u 15 %. Četnost tohoto stavu vzrůstá až na 60 % osob žijících v domovech sociální péče (v pečovatelských ústavech). Jakkoliv tento stav život neohrožuje, je zdrojem omezení pro pacienty a problémem pro udržování hygienické péče o takovou populaci. Z ekonomického hlediska je urinární inkontinence zdrojem podstatných nákladů institucí, starajících se o staré lidi. Prvním typem je stresová inkontinence, což je neschopnost vydržet nucení na moč při fyzickém stresu v břišní oblasti například při kýchání, kašlání nebo při fyzické aktivitě. Druhým typem urinární inkontinence je stav, kdy jedinec nemůže odložit vyprázdnění močového měcháře, když je močový měchýř plný. Oba typy této poruchy jsou běžné u menopauzálních žen, zvláště u žen s oslabeným nebo poškozeným pánevním svalstvem a vazivý z důsledku porodu dětí. Ošetřování takových stavů je svízelné například použitím absorpčního spodního prádla nebo v závažných případech použitím alfa adrenergických blokád.

25.09.98

torů, jako je například clonidin. Avšak činidla, jako clonidin, mají závažné kardiovaskulární vedlejší působení, takže nejsou vhodná pro chronické užívání při urinární inkontinenci jako jediné indikaci. Mnohem vhodnější pro chronické ošetřování urinární inkontinence postmenopauzálních žen je estrogenní hormonální náhradní terapie (HRT).

HRT se zpravidla indikuje pro singulární použití při ošetřování urinární inkontinence a má příznivé působení. Avšak HRT má negativní vedlejší účinky, například zvýšené nebezpečí rakoviny dělohy v případě nepodávání estrogenu, negativní působení na centrální nervový systém pokud se estrogen kombinuje s progestinem, krvácení, opětný výskyt menses, zvýšené nebezpečí rakoviny prsu. Samozřejmě se estrogeny nemohou používat pro muže. Proto je třeba vyvinout lepší terapii urinární inkontinence, zvláště pro starší populaci.

K fekální inkontinenci dochází u starší populace podobně jako k urinární inkontinenci i když v nohem menší míře. Následky pro pacienty trpící tímto stavem mohou být nohem horší než urinární inkontinence a hygiena se stává mnohem závažnějším problémem. Mnoho péče a nákladů musí být vynaloženo k předcházení problémům jako jsou infekce v této populaci. Příčiny fekální inkontinence jsou podobné jako v případě urinární inkontinence a proto populace trpící tímto stavem je podobná, přičemž se fekální inkontinence vyskytuje hlavně u starších post menopauzálních žen. Ošetřování je možné absorpčním spodním prádlem, častou výměnou oděvů a častým koupáním. Použití HRT u post menopauzálních žen, jakožto účinného ošetření, není jasné jakkoliv z mnoha důvodů je možné pro příznivé působení. Nedostatečná jasnost souvisí s idiosynkratickou povahou tohoto stavu nebo se skutečností, že není dostatek údajů, protože poměrně málo žen snáší negativní vedlejší účinky HRT, zvláště starší post menopauzální ženy (nad 70 let), které raději trpí. Je jasné, že je zapotřebí lepší terapie, jak je os-

tatně z literatury známo ("Hormones and Aging", vyd. Timiras a kol., CRC Press, Boca Raton FL, kapitola 8, str. 141 až 142 a připojené odkazy na literaturu v této publikaci).

GERD je stav, kdy se obsah žaludku vrací (refluxuje) do jícnu. Tento stav je často způsobován selháním spodního jícnového svěrače se zřetelem na správné uzavření. Následky tohoto refluxu jsou pro pacienta protivné a také závažné. V mírnější formě pacient trpí žáhou a často bolestí, nespavostí a ztrátou produktivity. V mnohem závažnějších případech může vést chronický reflux k vředovitosti jícnu s nutným chirurgickým zákrokem nebo přispívá k rakovině jícnu.

Tímto onemocněním mohou trpět lidé každého stáří a obou pohlaví. Převážně se však tyto potíže vyskytují u starší populace. U žen dochází ke změnám (vzrůstu nebo poklesu symptomů) v průběhu menstruačního cyklu, v průběhu těhotenství a v menopauze, což potvrzuje vazbu mezi hormonálními hladinami a GERD. Je dobře známo, že hormony, jako estrogen, ovlivňují jiné svěrače podobné fyziologie a je známo, že estrogeny ovlivňují mobilitu žaludku a jiné gastrointestinální funkce, jako je vyprazdňování žaludku. Avšak jiné faktory, způsobující selhání jícnového svěrače, například herniace žaludku, hypersenzitivita jícnu a hyperacidita žaludku objasňují úlohu hormonů při tomto stavu.

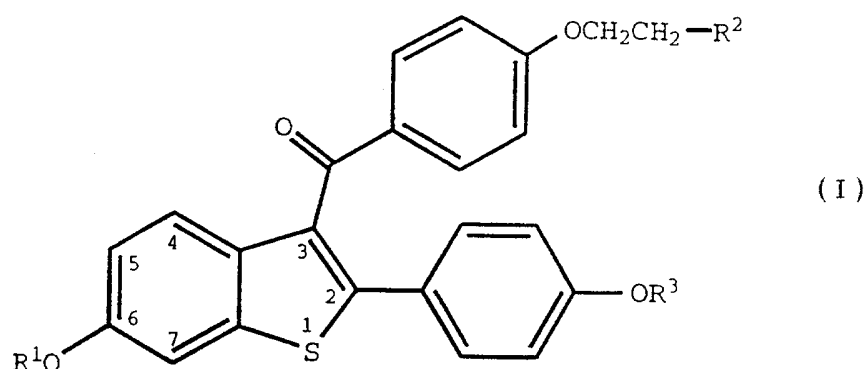
Ošetřování GERD za založeno na mechanických a farmakologických zásadách. Mechanický zásah se může realizovat různým způsobem, pacienti trpící GERD v noci mohou spát ve více zdvižené poloze, čímž tíže chrání obsah žaludku před vracením do jícnu, obézní pacienti mohou snížit hmotnost, cvičení může zvyšovat tonus podpůrného svalstva nebo chirurgický zákrok může opravit napadené tkáně. Farmakologické ošetření snižuje kyselost v žaludku podáváním protikyselinových nebo anticholinergických drog, jako je bethanechol, přičemž jsou obě tato

činidla účinná, jsou však problematická při dlouhodobém podávání pro nepříznivé vedlejší účinky. Nová činidla jako taková nebo podávaná spolu se známými činidly by mohla zlepšit současné ošetřování GERD.

Vynález je založen na objevu, že dále definované sloučeniny zlepšují funkci svěračů.

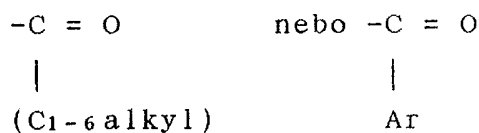
Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu obecného vzorce I



kde znamená

R¹ a R³ na sobě nezávisle atom vodíku, methylovou skupinu, skupinu vzorce



kde znamená Ar popřípadě substituovanou fenylovou skupinu,

R² pyrrolidinoskupinu, hexamethyleniminoskupinu nebo piperidinoskupinu,

nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl nebo solvát pro přípravu farmaceutického prostředku ke zvyšování působnosti svěračů.

25.09.98

R² pyrrolidinoskupinu, hexamethyleniminoskupinu nebo piperidinoskupinu, nebo jeho farmaceuticky vhodné soli a solvátu.

Vynález se také týká inhibice urinární a fekální inkontinence a gastroesophagálního regluxního onemocnění.

Vynález je založen na objevu, že vybrané deriváty 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu (benzothiofeny) obecného vzorce I jsou užitečné pro zvyšování účinnosti svěračů. Podle vynálezu se postupuje tak, že se lidem nebo savcům, kteří takové ošetření potřebují, podává dávka vybraného derivátu 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solvátu, účinná pro zvyšování účinnosti svěračů. Vynález zahrnuje jak lékařské terapeutické tak profylaktické ošetřování.

Výraz "inhibuje" má zde obecně známý význam a zahrnuje prohibici, prevenci, potlačení, zpomalení a zastavení nebo recidivu progresu, závažnosti stavu nebo následných symptomů nebo vlivů.

Výrazem "účinné množství" se zde vždy míní množství kterého je zapotřebí k inhibici fekální nebo urinární inkontinence nebo gastroesophagálního regluxního onemocnění nebo k podpoře fungování svěrače.

Raloxifen, sloučenina spadající pod obecný vzorec I, je hydrochloridovou solí sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R¹ a R³ atom vodíku a R² 1-piperidinylovou skupinu.

Obecně se sloučeniny zpracovávají s běžnými excipienty, ředidly nebo nosiči a lisují se na tablety nebo se zpracovávají na elixíry nebo roztoky pro běžné orální podání nebo pro intramuskulární nebo intravenózní podání. Sloučeniny obecného

vzorci I se také mohou podávat transdermálně a mohou se formulovat na farmaceutické prostředky s prodlouženým uvolňováním.

Deriváty 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu obecného vzorce I se mohou připravovat o sobě známými způsoby nebo způsoby podrobně popsány v amerických patentových spisech číslo 4133814, 4 418068 a 4 380635. Obecně se vychází z benzo[b]thiofenu majícího v poloze 6 hydroxylovou skupinu a 2-(4-hydroxyfenyl)ovou skupinu. Do výchozí látky se zavádí chránicí skupina, sloučenina se alkyluje, chránicí skupina se odstraní za získání sloučeniny obecného vzorce I. Příklady způsobu přípravy takových sloučenin jsou popsány ve shora uvedených amerických patentových spisech. Jakožto substituovaná fenylová skupina se uvádějí fenylová skupina substituovaná jedním nebo dvěma substituenty ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nitroskupinu, atom chloru nebo fluoru nebo trichlormethylovou nebo trifluormethylovou skupinu.

Deriváty 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu (benzothiofeny) obecného vzorce I, používané podle vynálezu, vytvářejí farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou nebo se zásadou s nejrozličnějšími anorganickými a organickými kyselinami a zásadami a vynález se tedy také týká fyziologicky vhodných solí, běžně používaných ve farmaceutickém průmyslu

Jakožto příklady farmaceuticky vhodných minerálních kyselin, použitelných pro přípravu farmaceuticky vhodných solí, se uvádějí příkladně kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, dusičná, fosforečná, fosforová a sírová. Může se také používat solí odvozených od organických kyselin, jako jsou například alifatické monokarboxylové a dikarboxylové kyseliny, fenylovou skupinou substituované alkanooxové kyseliny, hydroxyalkanoové a hydroxyalkandioové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny.

Jakožto takové farmaceuticky vhodné soli, připravené za použití minerálních nebo organických kyselin, se uvádějí příkladně acetát, fenylacetát, trifluoracetát, akrylát, askorbát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, methoxybenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, o-acetoxybenzoát, naftalen-2-benzoát, bromid, isobutyrate, fenylbutyrát, beta-hydroxybutyrát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, kaprát, kaprylát, chlorid, cinnamát, citrát, formát, fumarát, glykolát, heptanoát, hippurát, laktát, malát, maleát, hydroxymaleát, malonát, mandelát, mesylát, nikotinát, isonikotinát, nitrát, oxalát, ftalát, tereftalát, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, propiolát, propionát, fenylpropionát, salicylát, sebakát, sukcinát, suberát, sulfát, hydrogensulfát, pyrosulfát, sulfit, hydrogensulfit, sulfonát, benzensulfonát, p-bromfenylsulfonát, chlorbenzensulfonát, ethansulfonát, 2-hydroxyethansulfonát, methansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát, p-toluensulfonát, xylensulfonát a tartrát. Výhodnou je hydrochloridová sůl.

Farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou se zpravidla připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce I s ekvimolárním nebo s nadbytečným množstvím kyseliny. Reakční složky se zpravidla mísí v rozpouštědle obou složek, jako jsou diethylether nebo benzen. Soli se zpravidla vysrážejí z roztoku v průběhu jedné hodiny až deseti dnů a mohou se izolovat filtrací nebo se rozpouštědlo může odehnat o sobě známými způsoby.

Jakožto zásady, používané pro přípravu adičních solí se zásadami, se uvádějí příkladně hydroxid amonný a hydroxidy, uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jakož také alifatické a primární, sekundární a terciární aminy a alifatické diaminy. Jakožto obzvláště vhodné zásady pro přípravu adičních solí se zásadou se uvádějí hydroxid amonný, uhličitany draselný, methylamin, diethylamin, ethylendiamin a cyklohexylamin.

Farmaceuticky vhodné adiční soli mají obecně zlepšenou rozpustnost ve srovnání se sloučeninou, od které jsou odvozeny a proto se jich s výhodou používá pro přípravu kapalin nebo emulzí.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se připravují o sobě známými způsoby. Například se sloučeniny obecného vzorce I mohou zpracovávat s běžnými excipienty, ředidly nebo nosiči na formu tablet, pilulek, kapslí, suspenzí a prášků.

Jakožto příklady vhodných nosičů, excipientů a ředidel se uvádějí plnidla a nastavovače, jako jsou škrob, cukry, mannitol a deriváty kyseliny křemičité; pojidla, jako jsou karboxymethylcelulóza a jiné deriváty celulózy, algináty, želatina a polyvinylpyrrolidon; zvlhčovač, jako je glycerol; rozptylovací přísady, jako je uhličitán vápenatý a hydrogenuhličitán sodný; činidla, zpomalující rozpouštění, jako je parafin; činidla urychlující resorpci, jako jsou kvarterní amoniové sloučeniny; povrchově aktivní činidla, jako je cetylalkohol, glycerolmonostearát; adsorpční nosiče, jako jsou kaolin a bentonit; a mazadla, jako je mastek, stearát vápenatý a hořečnatý a pevné polyethylenglykoly.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou zpracovávat na elixíry a roztoky pro běžné orální podání nebo na roztoky, vhodné pro parenterální podání, například intramuskulární, subkutanní nebo intravenozní cestou. Kromě toho jsou sloučeniny obecného vzorce I velmi dobře vhodné pro přípravu farmaceutických prostředků s pozdrženým uvolňováním účinné látky. Farmaceutické prostředky se mohou připravovat také tak, aby uvolňovaly účinnou látku pouze nebo výhodně v určité části zažívacího traktu po možnosti po určitou dobu. Povolky, obaly a chránící matrice se mohou připravovat například z polymerních látek nebo z vosků.

25.09.98

Určitá dávka podávané sloučeniny obecného vzorce I, potřebná pro zvýšení funkce svěrače, pro inhibici fekální nebo urinární inkontinence nebo pro ošetřování gastroesophagálního refluxního onemocnění podle vynálezu závisí na závažnosti stavu, na cestě podání a na podobných skutečnostech a stanovuje ji lékař. Zpravidla je denní dávka účinné látky přibližně 0,1 až přibližně 1000 mg/den, zpravidla přibližně 50 až přibližně 200 mg/den. Taková dávka se podává najednou nebo ve třech denních podílech nebo i častěji podle potřeby k účinnému zvýšení funkce svěračů nebo k inhibici fekální nebo urinární inkontinence nebo pro ošetřování gastroesophagálního refluxního onemocnění.

Obecně je výhodné podávat sloučeninu obecného vzorce I ve formě adiční soli s kyselinou, jak je běžné pro sloučeniny, které mají zásaditou skupinu, například piperidinový kruh. Vhodné je podávání orální cestou. Pro takový způsob jsou vhodné následující orální dávkovací formy.

Následující příklady farmaceutických prostředků vynález toliko objasňují a nijak jej neomezují. Účinnou látkou se vždy myslí sloučenina obecného vzorce I.

Příklady provedení

Příklad farmaceutického prostředku 1 - želatinová kapsle

Tvrdé želatinové kapsle se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/kapsle)
účinná látka	0,1 až 1000
škrob, NF	0 až 650
škrob, rozplývavý prášek	0 až 650
silikonová kapalina 350 mPas	0 až 15

25.09.98

Uvedené složky se smísí, vedou se sítem No.45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a plní se do tvrdých želatinových kapslí.

Jakožto příklady určitých farmaceutických prostředků ve formě kapslí se uvádějí prostředky obsahující účinnou látku obecného vzorce I, kde znamená R^2 piperidinoskupinu a R^1 a R^3 atom vodíku (raloxifen). Takové kapsle mají následující složení:

Příklad farmaceutického prostředku 2 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	1,0
škrob, NF	112,0
škrob, rozplývavý prášek	225,3
silikonová kapalina 350 mPas	1,7

Příklad farmaceutického prostředku 3 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	5,0
škrob, NF	108,0
škrob, rozplývavý prášek	225,3
silikonová kapalina 350 mPas	1,7

Příklad farmaceutického prostředku 4 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	10,0
škrob, NF	103,0
škrob, rozplývavý prášek	225,3
silikonová kapalina 350 mPas	1,7

25.09.98

Příklad farmaceutického prostředku 5 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	50,0
škrob, NF	150,0
škrob, rozplývavý prášek	397,0
silikonová kapalina 350 mPas	3,0

Určité složení takových farmaceutických prostředků se může měnit podle účelu použití.

Příklad farmaceutického prostředku 6 - tablety

Tablety se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/tableta)
účinná látka	0,1 až 1000
celulóza, mikrokrytalická	0 až 650
oxid křemičitý, sublimovaný	0 až 650
kyselina stearová	0 až 15

Uvedené složky se smísí a lisují se o sobě známým způsobem na tablety.

Příklad farmaceutického prostředku 7 - tablety

Tablety, obsahující vždy 0,1 až 1000 mg účinné látky obecného vzorce I se také mohou připravovat následujícím způsobem:

	Množství (mg/tableta)
účinná látka	0,1 až 1000
škrob	45,0
celulóza, mikrokrytalická	35,0
polyvinylpyrrolidon (10% roztok ve vodě)	4,0
natriumkarboxymethylovaná celulóza	4,5
stearát hořečnatý	0,5
mastek	1,0

25.09.98

Účinná látka, škrob a celulóza se vedou sítím No.45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a důkladně se promísí. Se získaným práškem se smísí roztok polyvinylpyrrolidonu a směs se vede sítím No. 14 mesh U.S. (průměr ok 1400 mikrometrů). Takto získané granule se suší při teplotě 50 až 60 °C, vedou sítím No.18 mesh U.S. (průměr ok 1000 mikrometrů). Natriumkarboxymethylovaná celulóza, stearát hořečnatý a mastek se vedou sítím No. 60 mesh U.S. (průměr ok 250 mikrometrů), přidají se do granulí, promísí se a směs se lisuje na tablety.

Příklad farmaceutického prostředku 8 - suspenze

Suspenze obsahující vždy 0,1 až 1000 mg účinné látky obecného vzorce I na 5 ml dávku se připravuje následujícím způsobem:

účinná látka	0,1 až 1000 mg
natriumkarboxymethylcelulóza	50,00 mg
sirup	1,25 mg
roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
chuťová přísada	q.v.
barvivo	q.v.
čištěná voda do	5,0 ml

Účinná látka se vede sítím No. 45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a smísí se s natriumkarboxymethylcelulózou a se sirupem za vzniku hladké pasty. Přidá se za míchání roztok kyseliny benzoové, chuťové přísady a barviva, zředěné trochou vody. Pak se přidá dostatečné množství vody k dosažení požadovaného objemu.

Jak shora uvedeno, používají se sloučeniny obecného vzorce I samostatně nebo se mohou používat v kombinaci s o sobě známými účinnými látkami pro tento účel. Kombinovaná terapie může být v podobě jedné dávkovací jednotky, jak shora uvedeno, nebo ve formě oddělených jednotek, jak určuje lékař.

Pokud se volí kombinovaná jednotka, může obsahovat jiné účinné látky. Příkladně, nikoliv však jako jakékoliv omezení, se uvádí 0,2 až 2 mg clonidinu pro ošetřování urinární inkontinence, 10 až 50 miliekvivalentů antacidu pro ošetřování GERD ("Goodman a Gilman's, The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 6. vydání, Macmillan Publising Co., NYC, 1980, kapitola 42) nebo 25 mg bethanecolu pro ošetřování GERD. Tyto kombinace (buď ve formě jedné jednotky nebo oddělených jednotek) se mohou podávat v určitých intervalech například po jídle nebo před spánkem podle doporučení lékaře.

Následující příkladné testy dokládají účinnost ošetření podle vynálezu. I tyto příklady mají toliko objasňující úlohu a nijak vynález neomezují.

Urinární inkontinence

Test 1

Studie se provádí na 50 ženách. Kriterium výběru je věk 50 až 70 let, alespoň rok po menopause, dobré mentální a fyzické zdraví a periody výskytu (alespoň jednou za týden) stresové a/nebo nutkavé urinární inkontinence. Každé ženě se podle statistického rozdělení podává buď sloučenina obecného vzorce I (ošetřovaná skupina) nebo placebo (kontrolní skupina). Před začátkem testu je každá žena vyzvána k zaznamenání příhod urinární inkontinence v průběhu šesti týdnů. Zaznamenávané parametry jsou počet příhod, doba výskytu a rozsah příhod (například jen mírné zašpinění prádla, četnost příhod, nutnost výměny prádla, zašpinění vložky, možnost kontroly nucení na moč, pocit omezení nebo úzkost).

Placebo se podává 25 ženám. Ostatním 25 ženám se podává sloučenina obecného vzorce I, například v podobě jednou denně podávané kapsle obsahující 60 mg Raloxifenu. Ženy se sledují

po dobu tří měsíců. V průběhu této doby ženy zaznamenávají počet a rozsah příhod urinární inkontinence. Na konci studie se záznamy žen analyzují. V důsledku idiosynkratické povahy této nemoci se má k analýze hodnot používat multivariantní analýza.

Test 2

Opakuje se postup podle testu 1, kontrolní skupině se však podává prostředek obsahující sloučeninu obecného vzorce I a estrogen jednou denně.

Test 3

Opakuje se postup podle testu 1, ošetřované skupině se však podává přidavně 0,2 mg clonidinu orálně před spaním.

Fekální inkontinence

Test 4

Opakuje se postup podle testu 1, doba ošetřování se však prodlužuje na jeden rok.

GERD

Test 5

Studie se provádí na 100 post menopauzálních ženách (alespoň rok menopauzy před začátkem testu). Kriterium výběru je alespoň jeden výskyt GERD za týden nebo čtyři nebo více případů za měsíc a jinak všeobecně dobrý zdravotní stav. Diagnóza, že ženy trpí GERD a nikoliv jinou nemocí, musí být stanovena ošetřujícím lékařem. Pro určení takové diagnózy jsou techniky lékařům dobře známé (například "Harrison's Principles of Internal Medicine", 9. vydání, Isselbacher a kol., McGraw-Hill

25.09.98

Book Co., NYC, kapitola 289, str. 1366 až 1367.) Každá žena zaznamenává počet příhod GERD a jejich rozsah (například kdy k příhodě dochází, výskyt bolesti (pálení žáhy), aktivita ženy jako předklonění, sezení, ležení, vdechnutí nějakého materiálu.

Placebo se podává 50 ženám jednou denně. Ostatním 50 ženám (ošetřovaná skupina) se podává farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu obecného vzorce I, například v podobě jednou denně orálně podávané tyblety obsahující 60 mg Raloxifenu. Ženy zaznamenávají počet a příhod GERD a okolnosti, za kterých k nim dochází za použití charakteristik stejných jako před započítáním testu. Studie se provádí po dobu šesti měsíců. Analyzují se zápisy každé ženy a porovnávají se s počtem a rozsahem příhod GERD v období před testem a v průběhu testu za použití vhodné statistické analýzy.

Test 6

Opakuje se postup podle testu 5, kontrolní skupině se však podává přídatně 25 mg bethanecolu orálně před spaním, kontrolní skupina kromě toho bere orálně placebo před spaním.

Test 7

Opakuje se postup podle testu 5, ošetřované skupině se však podává přídatně 20 ml antacidu například prostředku Maalox^R po každém jídle a před spaním.

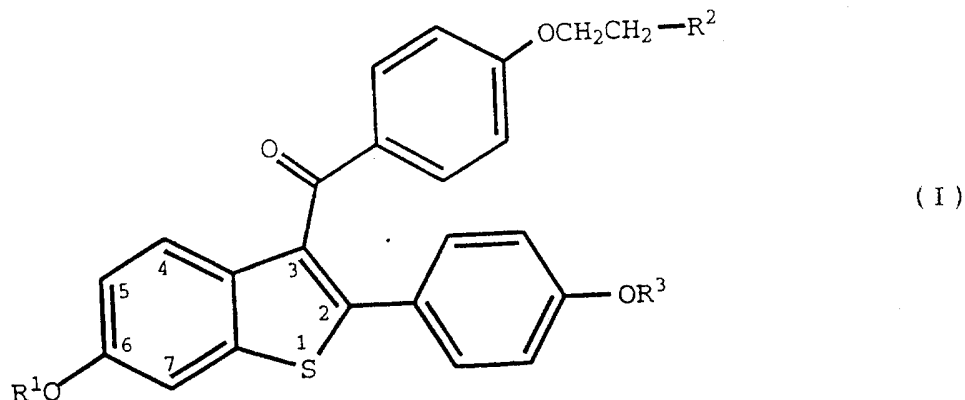
Užitečnost sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu potvrzují příznivé výsledky všech provedených testů.

Průmyslová využitelnost

Derivát 2-fenyl-3-arylbzothiofenu nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl nebo solvát pro výrobu farmaceutického prostředku pro zvyšování působnosti svěračů, například pro ošetřování urinární a fekální inkontinence a gastroesophagálního onemocnění.

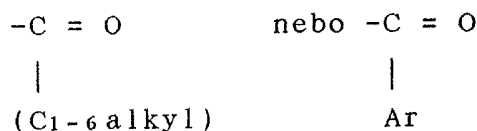
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu obecného vzorce I



kde znamená

R¹ a R³ na sobě nezávisle atom vodíku, methylovou skupinu, skupinu vzorce

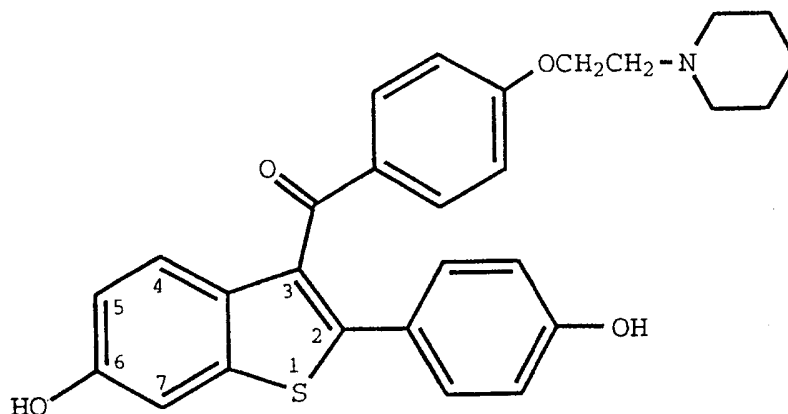


kde znamená Ar popřípadě substituovanou fenylovou skupinu,

R² pyrrolidinoskupinu, hexamethyleniminoskupinu nebo piperidinoskupinu,

nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl nebo solvát pro přípravu farmaceutického prostředku ke zvyšování působnosti svěračů.

2. Derivát 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu podle nároku 1 obecného vzorce I, který je sloučenina vzorce



nebo její hydrochloridová sůl, pro přípravu farmaceutického prostředku ke zvyšování působnosti svěračů.