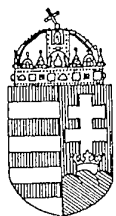


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 081 B

(21) A bejelentés száma: 4054/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 07. 02.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 39 22 387 1989. 07. 07. DE

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 31/535

(40) A közzététel napja: 1991. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 08. 30. SZKV 93/08

(72) Feltalálók:

Christen, Marie-Odile, Párizs (FR)
dr. Noel, Brigitte, Truyes (FR)
dr. Philippi, Ilse, Burgwedel (DE)

(73) Szabadalmaz:

Kali-Chemie Pharma GmbH., Hannover (DE)

(74) Képvisező:

dr. Tóth-Urbán László és dr. Jalsovszky
Györgyné, Budapest

(54) **Eljárás N-benzil-N-[(1S,5S)-6,6-dimetil-biciklo[3.1.1]hept-2-il-etoxi-etil]-
morfolinium-sókat tartalmazó gyomorvédő hatású gyógyászati készítmények
előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány szerint (I) általános képletű kvaterner N-benzil-N-{2-[2-[(1S,5S)-6,6-dimetil-biciklo[3.1.1]hept-2-il]-etoxi]-etil}-morfolinium-sókat a gyomor-bélrendszer vércirkulációs zavarai és gyógyszerek vagy vegyi anyagok (különösen nemszteroidális gyulladásgátló és reumaellenes gyógyszerek) által előidézett károsodásai (különösen vérzéses sérülések) meg-

előzésére és kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására használják.

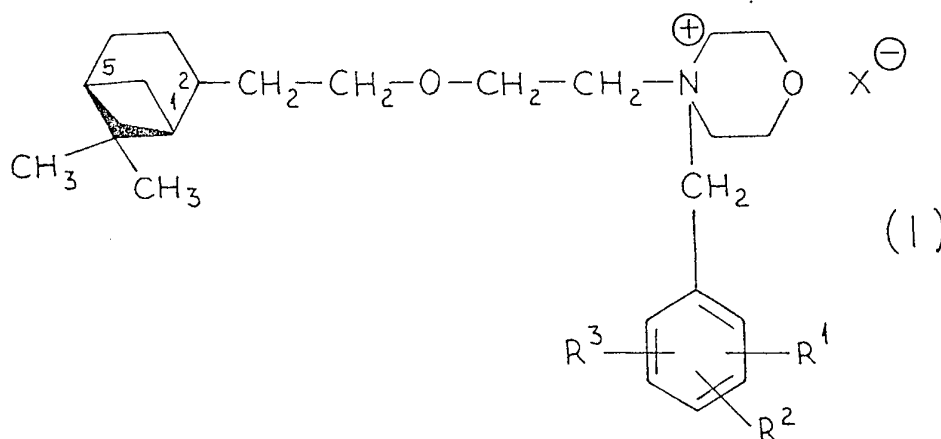
Az (I) általános képletben

R¹ jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoport;

R² jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoport;

R³ jelentése halogénatom és

X⁻ jelentése halogenid-anion.



Találmányunk tárgya eljárás kvaterner N-benzil-N-{2-[2-[(1S,5S)-6,6-dimetil-biciklo[3.1.1]hept-2-il]-etoxi]-etil}-morfolinium-sókat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, amelyek a gyomor- és bélfalak perifériás – különösen mikrovaskuláris – tartományában fellépő vérkeringési zavarok megelőzésére és kezelésére, továbbá nagyobb emlőszállatok – különösen ember – gyomor-bélrendszere gasztrotoxikus dózisban elfogyasztott gyógyszerek vagy vegyi anyagok által előidézett károsodásainak megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók. Találmányunk különösen a fenti vegyületeket tartalmazó, nemsteroid gyulladásgátló gyógyszerek gyakran krónikus beadagolásakor (pl. reumatológiában) fellépő gyomor- és bélrendszeri károsodások kezelésére vagy megelőzésére történő felhasználására alkalmazható gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik.

A nemsteroid gyulladásgátló és reumaellenes gyógyszerek (azaz: „non steroid antiinflammatory drugs”; a továbbiakban: „NSAID”) közé többek között az alábbi vegyületek tartoznak: helyettesített benzoesav-származékok, pl. szalicilsav-származékok, mint pl. acetil-szalicilsav (Aspirin[®]) vagy szalicil-amid; antránilsav-származékok, pl. Flufenaminsav; arilecetsav-származékok, pl. helyettesített fenil-ecetsav-származékok, pl. Diclofenac vagy Ibuprofen; helyettesített indol-ecetsav-származékok, pl. Indometacin; helyettesített 2-fenil-propionsav-származékok, pl. Ibuprofen; kinolin-karbonsav-származékok; pirazolidion-származékok, pl. difenil-pirazolidion-származékok, mint pl. Phenylbutazon vagy Oxyfenbutazon; fenil-pirazolon-származékok, pl. Phenazon vagy Aminophenazon vagy Propifenazon; Oxica-származékok, pl. Piroxicam vagy Tenoxicam.

Ismeretes, hogy a nemsteroid gyulladásgátló és reumaellenes szerek ciklooxigenáz gátló hatással rendelkeznek és ezáltal gátolják az endogén prosztaglandin képződést. A prosztaglandinok a gyomor-bél rendszer falaiban viszonylag magas koncentrációban vannak jelen. A prosztaglandinok a gyomor-bél fiziológiájában fontos szerepet játszanak, és a gyomor-bél rendszer számos funkcióját befolyásolják. A prosztaglandinok gyomorsav-kiválasztásgátló hatásuk mellett, pl. a gyomornyálkahártya vérellátását segítik elő és nyálkavédő tulajdonságokkal is rendelkeznek.

A nemsteroid gyulladásgátló és reumaellenes szerek ismeretes módon – különösen hosszabb időn át történő felhasználás esetén – a gyomor-bélrendszer nyálkahártyáin és falain igen súlyos károsodásokat okoznak, pl. haemorrhágiát (vérzést) egészen a legsúlyosabb gyomorvérzésig és sérülésekig.

A fekélyterápiában egyébként sikeresen felhasznált H₂-receptor antagonistá hatású anyagok a nemsteroid gyulladásgátló és reumaellenes szerek által előidézett gyomor-bélrendszeri károsodások hatékony kivédésére nem képesek.

Találmányunk célkitűzése a gyomor-bélfalak perifériás zavarai – különösen mikrovaskuláris átvérzések – és a gyomor-bélfalak gyógyszerek (különösen nemsteroid gyulladásgátló és reumaellenes szerek) és

vegyi anyagok gasztrotoxikus dózisa által előidézett károsodásainak megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

Spazmolitikus tulajdonságokkal rendelkező kvaterner N-benzil-N-{2-[2-[(1S,5S)-6,6-dimetil-biciklo[3.1.1]hept-2-il]-etoxi]-etil}-morfolinium-sók a 2 097 032 sz. francia szabadalmi leírásból és 2 137 988 sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásból ismertek. A fent említett szabadalmi leírás körébe eső Pinaveriumbromid – N-(2-bróm-4,5-dimetoxi-benzil)-N-{2-[2-[(1S,5S)-6,6-dimetil-biciklo[3.1.1]hept-2-il]-etoxi]-etil}-morfolinium-bromid – a kereskedelmi forgalomban pl. Dicetel[®] néven beszerezhető spazmolitikum.

Találmányunk tárgya eljárás hatóanyagként valamely (I) általános képletű kvaterner N-benzil-N-{2-[2-[(1S,5S)-6,6-dimetil-biciklo[3.1.1]hept-2-il]-etoxi]-etil}-morfolinium-sót

(mely képletben

20 R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoport;

R² jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoport;

R³ jelentése halogénatom és

X⁻ jelentése halogenid-anion)

25 tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, oly módon, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot szokásos inert gyógyászati segéd- és/vagy hordozóanyagokkal összekeverjük, galenikus formára hozzuk, és a gyomor-bélfalak perifériás – különösen mikrovaskuláris – tartományában fellépő vérkeringészavarok és a gyomor-bélfalaknak gyógyszerek – különösen nemsteroidális gyulladásgátló gyógyszerek – vagy vegyi anyagok gasztrotoxikus dózisa által előidézett sérülései megelőzésére és kezelésére alkalmas, nagyobb emlősöknek vagy embernek beadható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

35 Az (I) általános képletű sókban X⁻ jelentése valamely halogenid-anion (különösen bromid vagy klorid).

Az (I) általános képletű vegyületekben R¹ és R² helyén levő alkoxicsoportok egyenes- vagy elágazó láncúak lehetnek és 1–4 szénatomot – előnyösen egy vagy két szénatomot – tartalmazhatnak (előnyösen metil- vagy metoxicsoport). Az R³ helyén levő halogénatom fluor-, klór- vagy brómatom – előnyösen brómatom – lehet.

45 Különösen előnyösnek bizonyultak a Pinaverium-sók, pl. a Pinaveriumbromid (Dicetel[®]).

Az (I) általános képletű vegyületek 2-(6,6-dimetil-biciklo[3.1.1]hept-2-il)-etanol-származékok, amelyek a bicikloheptán-gyűrű 1,2- és 5-helyzetében királis centrumot tartalmaznak; ezek mindenkor R- vagy S-konfigurációjúak lehetnek. Az (I) általános képletű vegyületekben jelenlevő 2-(6,6-dimetil-biciklo[3.1.1]hept-2-il)-etoxi-csoport a természetes (–)-β-pinénből – 1S,5S-(–)-6,6-dimetil-2-metilén-biciklo[3.1.1]heptán – leszármaztatható terpénalkoholból származik. E terpénalkoholban az 1- és 5-helyzetű királis centrumok S-konfigurációjúak. Ennek megfelelően az (I) általános képletű 2-[2-[(1S,5S)-6,6-dimetil-biciklo[3.1.1]hept-2-il]-etoxi]-etanol-származékokban a gyűrűrendszer 1- és 5-helyzetében levő királis centru-

mok S-konfigurációjúak, míg a 2-helyzetű királis centrum S- vagy R-konfigurációjú lehet. Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek két diasztereo-mer formában lehetnek jelen. Találmányunk értelmében az (I) általános képletű vegyületek egyes sztereo-izomer formáit vagy ezek keverékeit egyaránt felhasználhatjuk.

A 2 097 032 sz. francia szabadalmi leírás körébe esnek az (I) általános képletű vegyületek. Ezeket a vegyületeket a francia szabadalmi leírásban ismertetett módszerekkel analóg módon állíthatjuk elő. Így pl. az (I) általános képletű vegyületeket a (II) képletű vegyület (III) általános képletű benzil-halogenidekkel (ahol R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fent megadott és Y jelentése halogénatom) történő, önmagában ismert módon végrehajtott kvaternizálásával állíthatjuk elő.

A (II) képletű vegyületet önmagában ismert módon pl. a 2 097 031 sz. francia szabadalmi leírásban ismertetett vagy azokkal analóg módszerekkel, a (IV) képletű telítetlen terpén-alkoholból kiindulva állíthatjuk elő. A (IV) képletű telítetlen terpén-alkoholt hidrogénezéssel előbb a megfelelő (V) képletű alkohollá alakítjuk, amelyet azután valamely (VI) általános képletű morfolino-etil-halogeniddel (mely képletben Y jelentése a fent megadott) reagáltatunk. Eljárhatunk azonban oly módon is, hogy a (IV) képletű alkoholt előbb a (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a kapott reakcióterméket hidrogénezük.

A természetes (-)- β -pinénből előállított (V) képletű alkohol és származékai esetében az 1- és 5-helyzetű biciklo-heptángyűrű 1- és 5- helyzetű királis centrumai S-konfigurációjúak, míg a 2-helyzetű királis centrum S- vagy R-konfigurációjú lehet. A (IV) képletű telítetlen alkohol vagy a (VI) általános képletű vegyülettel képezett reakciótermékei hidrogénezésekor a 2-helyzetben R- és S-konfigurációjú vegyületek sztereoizomer-keveréke alakul ki, amelynek összetétele a hidrogénezés módjától függően változhat. A keverékből az egyes sztereoizomer formák kívánt esetben szokásos szétválasztási módszerekkel (pl. megfelelő sók frakcionált kristályosításával vagy kromatográfiás úton) feldúsíthatók és izolálhatók. A további átalakulások során a bicikloheptán-gyűrű konfigurációja megmarad. Így az (I) általános képletű végtermékeket a felhasznált kiindulási anyagtól függően sztereoizomer-keverékek vagy sztereoizomer-tiszta anyagok alakjában kapjuk. A sztereoizomer keverékeket kívánt esetben önmagában ismert módon választjuk szét.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) általános képletű kvaterner N-benzil-N-{2-[2-[(1S,5S)-6,6-dimetil-biciklo[3.1.1]hept-2-il]-etoxi]-etil}-morfolinium-sók korábban ismert spazmolitikus tulajdonságaik mellett a gyomor-bél rendszer átvérzési zavarainak – különösen a gyomor-bélfalak perifériás és mikrovaskuláris tartományában jelentkező vérpangások – kivédésére és a gyomor-bél rendszernek gyógyszerek és más vegyi anyagok (pl. alkoholok) gasztrotoxikus dózisaival szembeni megvédésére (különösen a gyomor-bélfalak károsodásaival szemben) képesek. Az (I) általános képletű vegyületek a gyomor-bélrendszert kü-

lönösen olyan gyógyszerek és anyagokkal szemben védik meg, amelyek farmakológiai hatásprofiljába a prosztaglandin-szintézis megakadályozása is beletartozik. Így az (I) általános képletű sók különösen előnyösen alkalmazhatók a korábbiakban felsorolt gyulladásgátló és reumaellenes gyógyszereknek a gyomor-bélfalak károsító hatásainak megelőzésére és kezelésére.

Az (I) általános képletű vegyületeknek gyulladásgátló és reumaellenes szerek által előidézett, a gyomor-bél rendszerben fellépő vérzésekkel és sérülésekkel szemben kifejtett védőhatását standard farmakológiai tesztek és klinikai vizsgálatok segítségével igazoljuk.

Farmakológiai tesztek

1. Aspirin^R által előidézett sérülésekkel szemben kifejtett gátló- és védőhatás

Minden teszt-dózishoz legalább 6 hím patkányból (testtömeg 180–200 g) álló csoportokat alkalmazunk. Az állatokat 24 órán át éhezettetjük, vizet azonban korlátlan mennyiségben kapnak. A teszt-vegyületet orálisan, 100 g testtömegre vonatkoztatva 0,5 ml szuszpenziós közegben (1%-os metil-cellulóz-oldat) adagoljuk. A kontrollcsoport állatai azonos mennyiségű szuszpenziós közegben kapnak. Az állatoknak a teszt-vegyület adagolása után egy órával orálisan 200 mg/kg acetil-szalicilsavat adunk be, 100 g testtömegre vonatkoztatva ugyancsak 0,5 ml szuszpenziós közeg mennyiségben. Az állatokat az Aszpirin beadása után 5 órával leöljük. A patkányok gyomrát kivesszük, felnyitjuk és a nyálkahártyában képződő sérülések számát és nagyságát meghatározzuk. Az értékelést O. Münchoff [Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 4, 341–344 (1954)] módosított módszerével végzzük el. A középértéket és standard eltéréseket kiszámítjuk és ezekből meghatározzuk a teszt-vegyület gátló hatását, a kontrollcsoport százalékában kifejezve.

A kapott eredményeket az I. táblázatban foglaljuk össze.

I. táblázat

Teszt-vegyület	Dózis $\mu\text{mol/kg}$ p.o.	Aspirin ^R által előidézett sérülésekre kifejtett gátló hatás, patkánygyomorban, %-os gátló hatás
Pinaveriumbromid ¹⁾	100 215	53 88
Transz-pinaveriumbromid ²⁾	100 215	61 67
Cisz-pinaveriumbromid ³⁾	100 215	27 70

1) Sztereoizomer-keverék;

2) 2-helyzetű szubsztituens a dimetil-metilén-csoport-hoz viszonyítva transz-helyzetű;

3) 2-helyzetű szubsztituens a dimetil-metilén-csoport-hoz viszonyítva cisz-állású.

2. A teszt-vegyület védőhatása kémiai károsító anyagok által előidézett vaszkuláris károsodások – kü-

lönösen vérzési sérülésekkel – szemben, patkány gyomor-bél rendszerében

A kísérlethez minden teszt-dózisban és a kontrollcsoportban 3-4 Sprague-Dawley patkányokat alkalmazunk (testtömeg 160–200 g). A kísérletet kétszer megismételjük és meghatározzuk az eredményt. Éheztetett patkányoknak a teszt-vegyület konyhasó-oldattal képezett szuszpenzióját illetve a kontroll esetében a szuszpenziós közeget nyelőlőszonda segítségével intragasztrínálisan adjuk be. Az állatoknak 5 vagy 30 perc illetve 1, 2 vagy 6 óra elteltével 1 ml károsító ágénst (100%-os etil-alkohol, 0,6 n vizes sósav-oldat vagy 0,2 n vizes nátrium-hidroxid-oldat) ugyancsak intragasztrínálisan adunk be. A károsítószer beadagolása után 1 órával az állatokat leöljük. A boncolás során meghatározzuk a gyomor-bél falakon fellépő sérülések mértékét; e sérülések felületét komputerizált planimetriával mérjük és a glanduláris gyomorfelület százalékában fejezzük ki.

A II. táblázatban a Pinaverium-bromiddal kapott eredményeket foglaljuk össze.

II. táblázat

Pinaverium-bromidos előkezelés		Károsítószer 1 ml	Károsodás: vérzéses sérülések, a glanduláris gyomorfelület %-ában
Dózis mg/100 g patkány i.g.	Időtartam		
0	30 perc	C ₂ H ₅ OH	21,6±1,7
10	30 perc	C ₂ H ₅ OH	0
10	1 óra	C ₂ H ₅ OH	0
10	2 óra	C ₂ H ₅ OH	0,1±0,1
0	30 perc	0,6 n HCl	17,6±2,7
10	30 perc	0,6 n HCl	0,7±0,6
0	30 perc	0,2 n NaOH	22,9±1,9
10	30 perc	0,2 n NaOH	0,3±0,2

A fenti farmakológiai eredmények igazolják, hogy az (I) általános képletű vegyületek erős, gyorsan fellépő és hosszan tartó védőhatást fejtenek ki. E vegyületek a gyomor-bél rendszert számos vegyi anyag károsító hatásával szemben megvédik és hatékonyan gátolják a vérzéses eróziók fellépését.

Az (I) általános képletű vegyületek spazmolitikus tulajdonságai a gyomor-bélrendszerben – különösen a gyomor-bél falak mikrovaszkuláris tartományában – citoprotektív hatással járnak együtt. E vegyületek megvédik a gyomor-bél rendszert gyógyszerek (különösen nemszteroid gyulladásgátlók és reumaellenes szerek) és más kémiai anyagok gasztrotoxikus dózisa által előidézett hemorrágiás (vérzéses) károsodásokkal szemben.

Találmányunk értelmében az (I) általános képletű vegyületeket a gyomor-bél falak perifériás – különösen mikrovaszkuláris – tartományában fellépő vérkeringési zavarok, valamint a gyomor-bél falaknak gyógyszerek

(különösen nemszteroid gyulladásgátló vagy reumaellenes szerek) vagy vegyi anyagok gasztrotoxikus dózisa által előidézett sérülései kezelésére és megelőzésére alkalmazható gyógyászati készítmények hatóanyagaként használhatjuk. Az alkalmazandó dózis természetesen az adott eset követelményeinek megfelelően változik és a kezelendő állapot jellegétől és a hatóanyag aktivitásától függ. Emberek és nagyobb emlősök orális kezelésére általában adagolási egységenként 10–100 mg – előnyösen 20–60 mg – hatóanyagtartalmú gyógyászati készítményeket alkalmazhatunk (egyszeri dózis).

Az (I) általános képletű hatóanyagot szokásos gyógyászati segéd- és/vagy hordozóanyagokat tartalmazó szilárd vagy folyékony gyógyászati készítmények formájában alkalmazhatjuk. Az orálisan adagolható szilárd gyógyászati készítmények, pl. tabletták, kapszulák, granulátumok vagy drazsék lehetnek. A gyógyászati készítmények szokásos szeretlen és/vagy szerves hordozóanyagokat (pl. talkumot, tejcukrot vagy keményítőt) és szokásos gyógyászati segédanyagokat (pl. síkosító anyagokat vagy szétesést előidéző adalékokat) tartalmazhatnak. A készítményeket előnyösen ízfelfedő bevonattal láthatjuk el. A folyékony készítmények (pl. szuszpenziók vagy emulziók) a hatóanyagot előnyösen mikrokapszulázott formában tartalmazhatják, szokásos hígítóanyagok [pl. víz, olajok és/vagy szuszpendálószeresek, pl. polietilén-glikolok stb.] jelenlétében. A készítmények további segédanyagokat (pl. konzerválószereseket, ízjavító adalékokat stb.) tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítményeket a hatóanyag és gyógyászati segéd- és/vagy hordozóanyagokkal összekeverve, önmagában ismert módon állíthatjuk elő. A szilárd gyógyszerformák előállításánál pl. a hatóanyagot a segéd- és/vagy hordozóanyagokkal szokásos módon összekeverjük és nedves vagy száraz úton granuláljuk. A felhasznált adalékanyagok jellegétől függően adott esetben egyszeri összekeveréssel közvetlenül tablettázható port készíthetünk. A granulátumot vagy porkeveréket közvetlenül kapszulába tölthetjük vagy szokásos módon tablettamagokká préselhetjük, amelyeket önmagában ismert módon drazsírozhatunk.

Találmányunk értelmében az (I) általános képletű vegyületeket különösen nemszteroidális gyulladásgátló vagy reumaellenes gyógyszerek beadása által előidézett gasztrointesztinális vérzések kezelésére alkalmazhatjuk. Ezek akár életveszélyes gyomorr vérzéseket is okozhatnak, különösen olyan betegek esetében, akik a nemszteroidális gyulladásgátló vagy reumaellenes szert hosszabb időn át nagyon mennyiségben szedték (pl. reumatéripia). Találmányunk előnyös fogantatási módja szerint nemszteroid gyulladásgátló vagy reumaellenes gyógyszerekkel hosszabb időn át folytatott terápia esetén ko-medikációként valamely (I) általános képletű vegyületet (különösen Pinaverium-bromidot) is adagolunk. Az (I) általános képletű vegyület (különösen Pinaverium-bromid) és a nemszteroid gyulladásgátló vagy

reumaellenes gyógyszer kombinált alkalmazásának segítségével az utóbbi gyógyszernek a gyomor-bélrendszerre kifejtett káros mellékhatásai (különösen a gyomorvérzések) visszaszoríthatók és a nemszteroid gyulladásgátló vagy reumaellenes szer elviselhetősége lényegesen javítható. A nemszteroid gyulladásgátló vagy reumaellenes szer (NSAID) és az (I) általános képletű vegyület tömegaránya a felhasznált NSAID jellegétől függően változtatható és értéke pl. 2:1–1:10, előnyösen 1:1–1:3. A hatóanyagokat külön kiserelésben vagy közösen formulázva adhatjuk be.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

Pinaverium-tartalmú tabletták

Alábbi összetételű tablettákat készítenek:

Komponens	Mennyiség, rész/tabletta
Pinaverium-bromid	50
Mikrokristályos cellulóz	80
Kukoricakeményítő	17
Laktóz	18
Hidrofób szilícium-dioxid	1
Talkum	3
Magnézium-sztearát	1,5

A Pinaverium-bromidot a cellulózzal, kukoricakeményítővel, laktózzal és szilícium-dioxiddal összekeverjük, majd a keverékhez hozzáadjuk a talkumot és magnézium-sztearátot. Az így módon kapott masszát 170 mg tömegű tablettákká préseljük.

2. példa

Pinaveriumbromid-tartalmú filmtabletták

Alábbi összetételű filmtablettákat készítenek:

Komponens	Mennyiség, rész/filmtabletta
Pinaveriumbromid	50
Mikrokristályos cellulóz	80
Kukoricakeményítő	17
Laktóz	18
Hidrofób szilícium-dioxid	1
Talkum	8
Magnézium-sztearát	1,5
Akrilgyanta	4,5
Polietilén-glikol	1

A hatóanyagot a cellulózzal, kukoricakeményítővel, laktózzal és szilícium-dioxiddal összekeverjük. A keverékhez hozzáadjuk a talkumot és magnézium-sztearátot. A kapott masszát 175 mg-os tablettákká préseljük. A tablettákat akrilgyantából, polietilén-glikolból és talkumból álló, gyomorsavban oldható filmbevonattal látjuk el.

3. példa

Pinaveriumbromid-tartalmú tabletták

Alábbi összetételű tablettákat készítenek:

Komponens	Mennyiség, rész/tabletta
Pinaveriumbromid	50
Mikrokristályos cellulóz	80

Kukoricakeményítő	17
Laktóz	18
Hidrofób szilícium-dioxid	1
Talkum	3
Magnézium-sztearát	1,5

A Pinaveriumbromidot a cellulózzal, laktózzal és 12 rész kukoricakeményítővel összekeverjük. A kapott keveréket 5 rész kukoricakeményítőből és 45 rész vízből készített masszával összegyúrjuk és a képződő granulátumot szárítjuk, majd szitálás után a talkummal, szilícium-dioxiddal és magnézium-sztearáttal összekeverjük. A kapott keveréket 250 g tömegű tablettákká préseljük.

4. példa

Pinaveriumbromid-tartalmú filmtabletták

Alábbi összetételű filmtablettákat készítenek:

Komponens	Mennyiség, rész/filmtabletta
Pinaveriumbromid	50
Mikrokristályos cellulóz	80
Kukoricakeményítő	17
Laktóz	18
Hidrofób szilícium-dioxid	1
Talkum	3
Magnézium-sztearát	1,5
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	3
Polietilén-glikol	1

A Pinaveriumbromidot a cellulózzal, laktózzal és 12 rész kukoricakeményítővel összekeverjük. A kapott keveréket 5 rész kukoricakeményítőből és 45 rész vízből készített pasztával összegyúrjuk, a képződő granulátumot szárítjuk és szitálás után a talkummal, szilícium-dioxiddal és magnézium-sztearáttal összekeverjük. A kapott keverékből 170 mg-os tablettákat préselünk.

A tablettákat hidroxipropil-metil-cellulózból és polietilén-glikolból álló, gyomorsavban oldható filmbevonattal látjuk el.

5. példa

Pinaveriumbromid-tartalmú kapszulák

Alábbi összetételű kapszulákat készítenek:

Komponens	Mennyiség, rész/kapszula
Pinaveriumbromid	50
Mikrokristályos cellulóz	80
Kukoricakeményítő	17
Laktóz	18
Hidrofób szilícium-dioxid	1
Talkum	3
Magnézium-sztearát	1,5

A Pinaveriumbromidot a cellulózzal, laktózzal és 12 rész kukoricakeményítővel összekeverjük. A kapott keveréket 5 rész kukoricakeményítőből és 45 rész vízből készített pasztával összegyúrjuk, a képződő granulátumot szárítjuk, szitáljuk, majd a talkumot, szilícium-dioxidot és magnézium-sztearátot hozzákeverjük. A kapott keveréket megfelelő nagyságú kemény-zselatin-kapszulákba töltjük.

A granulátumot kívánt esetben a megfelelő egyszeri dózist tartalmazó adagokban csomagocskákba tölthetjük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként valamely (I) általános képletű kvaterner N-benzil-N-{2-[2-[(1S,5S)-6,6-dimetil-biciklo[3.1.1]hept-2-il]-etoxi]-etil}-morfolinium-sót (mely képletben

R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoport;

R² jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoport;

R³ jelentése halogénatom és

X⁻ jelentése halogenid-anion)

tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot szokásos inert gyógyászati segéd- és/vagy hordozóanyagokkal összekeverjük, galenikus formára hozzuk és a gyomor-bélfalak perifériás – különösen mikrovaskuláris – tartományában fellépő vérkeringés-

zavarok és a gyomor-bélfalaknak gyógyszerek – különösen nemszteroidális gyulladásgátló gyógyszerek – vagy vegyi anyagok gasztrotoxikus dózisaival által előidézett sérülései megelőzésére és kezelésére alkalmas, nagyobb emlősöknek vagy embernek beadható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (I) általános képletű hatóanyagként az N-(2-brom-4,5-dimetoxi-benzil)-N-{2-[2-[(1S,5S)-6,6-dimetil-biciklo[3.1.1]hept-2-il]-etoxi]-etil}-morfolin valamely hidrogén-halogenidjét alkalmazzuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (I) általános képletű hatóanyagként N-(2-brom-4,5-dimetoxi-benzil)-N-{2-[2-[(1S,5S)-6,6-dimetil-biciklo[3.1.1]hept-2-il]-etoxi]-etil}-morfolinium-bromidot alkalmazzunk.

