

## K i v o n a t

Eljárás ACE-inhibítort tartalmazó, toxikománia kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására

E.R. Squibb and Sons, Inc., Princeton, New Jersey,  
Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1990. 01. 29.

Elsőbbsége: 1989. 01. 30. /303,504/

Amerikai Egyesült Államok

A találmány tárgya eljárás bizonyos szerekkel - például nikotin, kokain vagy diazepam - kapcsolatos toxikománia, illetve a fenti szerek iránti fokozott igény kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, amelynek során valamely ACE-inhibítort - például kaptopril, fozinopril, zofenopril vagy SQ 29,852-öt - önmagában, illetve valamely kalcium-antagonistával - például diltiazemmel vagy nifedipinnel - kombinálva, gyógyszerkészítménnyé dolgozunk fel.





Ondetti és munkatársainak fenti szabadalmi leírása a zofenopril ismertetésére is kiterjed.

"Angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorok: állatkísérletek eredményei felvetik az emberi alkoholabuzus új, farmakológiai kezelési lehetőségét" - G. Spinoza és munkatársai: "Alkoholizmus: Klinikai és Kísérletes Kutatás" /"Alcoholism: Clinical and Experimental Research"/, Vol. 12, No. 1., 1988. január/február, 65-70.o. - című írásban a szerzők arról számolnak be, hogy az angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorok szignifikánsan és specifikusan csökkentik a patkányok szándékos alkoholfogyasztását.

Dolin, S.J. és munkatársai a "Kalcium-antagonisták enyhítik az alkoholelvonási szindróma tüneteit" /British Journal of Pharmacology, Vol. 87, Mar. Suppl. 40P, 1986/ című közleményükben arról számolnak be, hogy a nitrendipin és a verapamil szignifikánsan csökkenti az alkoholelvonási szindróma konvulszív komponensének előfordulási gyakoriságát, a nitrendipin és flunarizin pedig szignifikánsan csökkenti a kezelt patkányok mortalitását.

A találmány eljárást ismertet a toxikománia kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására emlős fajok részére. A találmány szerinti eljárás során valamely angiotenzin-konvertáló enzim /ACE/ inhibitor toxikománia kezelésében hatékonynak bizonyult mennyiségét önmagában, illetve valamely kalcium-antagonistával kombinálva gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel. A ké-







Lambert/, azaz a / [38- [2 [R\*/R\*/]] 3R\*/] -2- [2-  
 [-1-/etoxi-karbonil/-3-fenil-propil] amino [-1-oxo-  
 -propil] -1,2,3,4-tetra-hidro-6,7-dimetoxi-3-izokinolin-  
 -karboxilsav-HCl/, melyet a Pharmacologist 26:243, 266  
 /1984/ közleménye ismertet; valamint a WY-44221 /Wyeth/,  
 amelyet a J. Med. Chem. 26:394 /1983/ tárgyal.

A találmány szerinti eljárás során azon ACE-in-  
 hibitorok használhatók fel előnyösen, amelyek prolin-  
 vagy szubsztituált prolinszármazékok.

A fent említett amerikai szabadalmi leíraso-  
 kat találmányunk leírásában referenciaként hoztuk fel.

A találmány szerinti eljárás során alkalmazha-  
 tó kalcium-antagonista lehet például - a 3,562,257 számú  
 amerikai szabadalmi leírásban ismertetett - diltiazem,  
 amelynek kémiai neve 3-/acetyl-oxi/-5-[2-/dimethyl-amino/-  
 etil-2,3-dihydro-2-/4-methoxy-phenyl/-1,5-benzothiazepin-  
 -4/5H/-on, és amelynek kémiai szerkezete az /A/ általá-  
 nos képlettel jellemezhető.

Alkalmazhatók a 4-fenil-1,4-dihidro-piridin  
 kalcium-antagonisták is, melyek az /I/ általános képlet-  
 tel jellemezhetők, ahol R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> lehet azonos vagy egy-  
 mástól különböző, és lehet valamely rövid szénláncú al-  
 kil-, illetve valamely rövid szénláncú alkoxi- /rövid  
 szénláncú alkilcsoport/, ahol a rövid szénláncú alkil-  
 és a rövid szénláncú alkoxi-csoport 1-4 szénatomot tar-  
 talmaz.

A fenti vegyületeket és az előállításukra vo-  
 natkozó eljárásokat - a találmányi leírásunk referencia-

ként említett -, 3,644,627 számú, 3,485,847 számú, 3,488,359 számú, 3,574,843 számú, 3,799,934 számú, 3,932,645 számú és a 4,154,839 számú amerikai szabadalmi leírások ismertetik.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítményekben alkalmazott dihidro-piridin kalcium-antagonisták közül legelőnyösebben a nifedipine használható fel, azaz a /C/ képlettel jelzett vegyület, ahol  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = CH_3$  és  $NO_2$  a 2-es helyzetben található, nevezetesen tehát a /II/ általános képlettel jellemezhető vegyületről van szó, amelyet a 3,644,527 számú és a 3,485,847 számú amerikai szabadalmi leírások ismertetnek.

További előnyös, a találmány szerinti eljárás során felhasználható, 4-fenil-1,4-dihidro-piridin kalcium-antagonisták közé sorolható a niludipin, azaz a /C/ általános képlettel jellemezhető vegyület, ahol  $R_1 = -CH_2/2OC_3H_7$ , az  $R_2 = -CH_2/2OC_3H_7$ , az  $NO_2$  pedig a 3-as helyzetben található /a vegyületet a 3,488,359 számú és a 3,574,843 számú amerikai szabadalmi leírások ismertetik/; a nimodipin, azaz a /C/ általános képlettel jellemezhető vegyület, ahol  $R_1 = -CH_3/3OCH_3$ , az  $R_2 = -CH/CH_3/2$  és az  $NO_2$  a 3-as helyzetben található /a vegyületet a 3,799,934 számú és a 3,932,645 számú amerikai szabadalmi leírások ismertetik/; a nitrendipin, azaz a /C/ általános képlettel jellemezhető vegyület, ahol  $R_1 = -CH_2CH_3$ ,  $R_2 = -CH_3$  és az  $NO_2$  a 3-as helyzetben van /a vegyületet a 3,799,934 és a 3,932,645 számú amerikai szabadalmi leírások ismertetik/; valamint a nisoldipin, azaz a /C/ álta-

lános képlettel jellemezhető vegyület, ahol  $R_1$  - $CH_3$ ,  
 $R_2$  - $CH_2CH/CH_3/2$  és az  $NO_2$  a 2-es helyzetben található  
/a vegyületet a 3,799,934 számú, a 3,932,645 számú és a  
4,154,839 számú amerikai szabadalmi leírások ismertetik/  
Verapamil szintén alkalmazható kalcium-antagonistaként a  
találmány szerinti eljárás során.

A fent említett szabadalmi leírások és irodal-  
mi utalások ismertetése referenciaként szolgál.

A találmány szerint az angiotenzin-konvertáló  
enzim inhibitor önmagában vagy a kalcium-antagonistával  
kombinálva adagolhatjuk valamely, az emlős fajhoz tarto-  
zó állatnak - például majmoknak, kutya-knak, macskáknak,  
patkányoknak -, valamint embereknek, valamilyen hagyomá-  
nyos szisztémás adagolási formában, például tablettá,  
kapszula, elixír vagy injekciós készítmény alakjában.  
A fenti adagolási formák a szükséges vízóanyagokat, kö-  
tőanyagokat, síkosítószereket, puffereket, antibakteriá-  
lis szereket, az oldószer térfogatát növelő szereket  
/például mannitot/, antioxidánsokat /askorbinsavat vagy  
nátrium-biszulfitot/ és hasonló anyagokat is tartalmas-  
hatnak. Az előnyösek a perorális adagolási formák, de  
parenterális - például intramuszkuláris, intraperitoneá-  
lis, illetve intravénás - alkalmazás is kielégítően vé-  
gezhető.

Az adagolt dózist körültekintően kell megválasz-  
tani, tekintetbe véve a beteg korát, súlyát és állapotát,  
továbbá az alkalmazás módját, az adagolási formát és rend-  
szert, valamint az elérni kívánt eredményt.

Ily módon tehát perorális alkalmazás esetén ki-  
elégítő eredmény érhető el, ha az ACE-inhibítort olyan  
mennyiségben adagoljuk, mely a körülbelül 0,01 mg/kg és  
a körülbelül 100 mg/kg közötti tartományba esik - előnyö-  
sen körülbelül 0,1 mg/kg és 25 mg/kg közé -, önmagában,  
illetve valamilyen kalcium-antagonistával kombinálva, me-  
lyet körülbelül 0,01 mg/kg és körülbelül 100 mg/kg közöt-  
ti - előnyösen körülbelül 0,1 mg/kg és 25 mg/kg közötti -  
mennyiségben adagolunk, oly módon, hogy az ACE-inhibítort  
és a kalcium-antagonistát együtt vesszük be, ugyanazon  
perorális adagolási forma alakjában, vagy pedig különál-  
ló adagolási formában, ugyanabban az időpontban.

Az előnyös perorális adagolási formák - például  
a tabletták és a kapszulák - az ACE-inhibítort körülbelül  
0,1 és körülbelül 500 mg közötti mennyiségben, előnyösen  
körülbelül 5-200 mg-os, még előnyösebben körülbelül  
25-150 mg közötti mennyiségben tartalmazzák, önmagában,  
illetve a kalcium-antagonista szerrel kombinálva, mely  
utóbbit körülbelül 1 és körülbelül 350 mg, előnyösen kö-  
rülbelül 2-200 mg, legelőnyösebben körülbelül 30-150 mg  
közötti mennyiségben alkalmazzuk.

Parenterális adagolás esetén az ACE-inhibítort  
olyan mennyiségben alkalmazzuk, mely a körülbelül  
0,005 mg/kg és a körülbelül 10 mg/kg közötti tartomány-  
ba esik, előnyösen körülbelül 0,01 mg/kg és 1 mg/kg kö-  
zé, önmagában vagy a kalcium-antagonistával együtt al-  
kalmazva, mely utóbbit körülbelül 0,005 mg/kg és körül-  
belül 20 mg/kg közötti dózistartománynak megfelelő meny-

nyiségben, előnyösen pedig körülbelül 0,01 mg/kg és 2 mg/kg közötti mennyiségben alkalmazzuk.

A fent ismertetett készítményt adagolhatjuk a fent ismertetett dózisformákban, napi egyetlen vagy 1-4 részre osztott adagokban. A kezelés megkezdésekor ajánlatos a betegek alacsonyabb dózisek kombinációját adagolni, majd pedig fokozatosan emelni az adagokat, a magasabb dóziskombinációk eléréséig.

Különböző nagyságú tabletták állíthatók elő, például körülbelül 50-700 mg-os össztömegűek, melyek tartalmazhatják az egyik vagy mindkét hatóanyagot, a fent ismertetett dózistartományoknak megfelelően alkalmazva, ezen kívül pedig az elfogadott gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelően egyéb anyagokat, és pedig fiziológiásan elfogadható vivőanyagokat is alkalmazunk. Ezeket a tablettákat, természetesen bemetszésekkel láthatjuk el annak érdekében, hogy biztosítsuk az osztott dózisok könnyebb adagolását. A szelatin kapszulák készítése a fentiekhez hasonlóan történhet.

Folyékony gyógyszerkészítmények is előállíthatók oly módon, hogy az aktív hatóanyagot - vagy azok kombinációját - valamilyen hagyományos, gyógyszerészeti adagolás szempontjából elfogadható, folyékony vivőanyagban feloldjuk vagy szuszpendáljuk, miáltal biztosítható, hogy az adagolni kívánt dózis napi 1-4 teáskanálnyi mennyiség beadásával biztosítható legyen.

Az ilyenfajta dózisformák olyan betegeknek adagolhatók, akik naponta 1-4 dózist kapnak kezelésük során.

Egy további - az adagolás rendjének még pontosabb szabályozása érdekében végrehajtott - változat szerint az aktív hatóanyagokat adagolhatjuk külön-külön, egyéni adagolási egységek formájában is, melyeket ugyanabban az időpontban, vagy pedig gondosan összehangolt időpontokban adunk be a betegnek. Mivel a szerek vérszintjét a szabályozott adagolási rendszer hozza létre, illetve tartja fenn, ugyanest az eredményt úgy is elérhetjük, ha gondoskodunk a kétféle hatóanyag egyidejű jelenlétéről. Az egyes hatóanyagok egyénileg külön-külön dózisegységekbe helyezhetőek, a fent leírtakhoz hasonló módon.

Az ACE-inhibitorok és a kalcium-antagonisták állandó kombinációi megfelelőbbek és előnyösebbek, különösen a perorálisan adagolható, tablettá és kapszula formájában adagolható gyógyszerkészítmények.

A találmány szerinti eljárás során a gyógyszerkészítményeket oly módon állítjuk elő, hogy az aktív hatóanyagok fent ismertetett mennyiségeit összekeverjük - az elfogadott gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelően - valamilyen, fiziológiásan elfogadható vivőanyaggal, kötőanyaggal, tartósítószerrel, stabilizálószerrel, isanyaggal, stb., az adott típusú adagolási formában.

A tablettákban felhasználható adalékanyagokra példaképpen említhetjük az alábbiakat: kötőanyag: például a tragantmészga, az arab mészga, a kukoricakeményítő vagy a zselatin; excipiens: például a dikalcium-foszfát vagy a cellulóz; a szétesést elősegítő szer: például a kukoricakeményítő, a burgonyakeményítő, az alginsav és hason-

ló anyagok; sikosítószer: például a sztearinsav vagy a magnézium-sztearát; édesítőszer: például a szacharóz, a laktóz vagy a szaharin; ízesítőszer: például a narancs, a menta, a gaulteria-olaj vagy a cseresznye. Amikor az adagolási egységforma a kapszula, akkor a fent említett típusú anyagokon kívül valamilyen folyékony vivőanyagot - például zsíros olajat - is tartalmazhat. Különböző egyéb anyagok alkalmazására is sor kerülhet bevonóanyagként, illetve olyan szerként, mely más módon változtatja meg az adagolási egység fizikai formáját, Például, a tablettákat vagy a kapszulákat bevonhatjuk sellakkal, cukorral vagy mindkettővel. A szirup vagy elixir tartalmazhatja az aktív hatóanyagot, vizet, alkoholt vagy hasonló anyagot vivőanyagként, glicerint oldékonyságot fokozó szerként, szacharózt édesítőszerként, metil- és propil-parabent tartósítószerként, továbbá valamilyen festékanyagot és izanyagot, amilyen például a cseresznye vagy a narancs.

A fent leírt aktív hatóanyagok közül számos szer általánosan ismert, gyógyszerészetileg elfogadhatók sók formájában - például alkálifém- és egyéb, gyakran használt bázikus sók vagy sav hozzáadásával nyert sók, stb. - található. Az alapanyagokra vonatkozóan közöltek tehát a továbbiakban mindazon, gyakran előforduló sókra is vonatkoznak, amelyekről tudjuk, hogy lényegében azonosak az eredeti vegyülettel.

A fent ismertetett gyógyszerkészítményeket hosszú időn keresztül kell alkalmazni, azaz mindaddig, amíg fennáll a toxikománia veszélye, illetve az adott drog

iránti igény. Az ilyenfajta gyógyszerkészítmények alkalmazhatók elhúzódó hatóanyagleadású formákban is, miáltal lehetővé válik az ilyen gyógyszeradagok kéthetente, hetente, havonta, illetve hasonló időközönként történő alkalmazása. A minimális előnyös hatás eléréséhez legalább egy-kéthetes adagolási periódus szükséges.

A találmányt a továbbiakban annak példaképpen fogantatási módjai alapján ismertetjük részletesebben példáink segítségével.

1. példa

A perorálisan adagolható gyógyszerkészítményt, mely kaptopril tartalmaz hatóanyagként, és bizonyos drogok - például diazepam - iránti igény csökkentésére, illetve toxikománia kezelésére alkalmas, az alábbiak szerint állítjuk elő.

1000 db, egyenként 100 mg 1- /2S/-3-merkaptó-2-metil-propionil -L-prolint tartalmazó tablettát állítunk elő az alábbi összetevők felhasználásával:

1- [ /2S/-3-merkaptó-2-metil-	
-propionil ] -L-prolin /kaptopril/	100 g
Kukoricakeményítő	50 g
Zselatin	7,5 g
Avicel /mikrokristályos cellulóz/	25 g
Magnézium-sztearát	2,5 g

A kaptopril és a kukoricakeményítőt összekeverjük a zselatin vízes oldatával. Ezt követően a keveréket megszárítjuk, majd finom porrá őröljük. Az Avicelt, majd a magnézium-sztearátot hozzákeverjük a granulátum-

hoz. Ezt azután tablettákká préseljük, 1000 darab - egyenként 100 mg aktív hatóanyagot tartalmazó - tabletták előállítására céljából, melyek azután toxikománia kezelésére, illetve a drogigény csökkentésére alkalmazhatók.

2. példa

1000 darab - egyenként 200 mg kaptoprilt tartalmazó - tablettát állítunk elő, az alábbi összetevők felhasználásával:

Kaptopril	200 g
Laktóz	100 g
Avicel	150 g
Kukoricakeményítő	50 g
Magnézium-sztearát	5 g

A kaptoprilt, a laktózt és az Avicelt összekeverjük, majd a kukoricakeményítőt hozzáadva tovább keverjük. Ezt követően hozzáadjuk a magnézium-sztearátot, majd a száraz keveréket tablettákká préseljük, 1000 db - egyenként 505 mg-os - tabletták előállítására céljából, melyek mindegyike 200 mg aktív hatóanyagot tartalmaz. A tablettákat ezt követően Methocel B 15 /metil-cellulóz/ oldattal vonjuk be, melybe színezőanyagként #6 sárgát tartalmazó lakkfestéket kevertünk. A keletkezett tabletták hatékonyan alkalmazhatók toxikománia kezelésére, illetve bizonyos drogok - például nikotin - iránti igény csökkentésére.

3. példa

Két darab #1 zselatinkapszulát - melyek mindegyike 250 mg kaptoprilt tartalmaz - a következő össze-

tevők keverékével töltünk meg:

Kaptopril	250 mg
Magnézium-sztearát	7 mg
USP laktóz	193 mg

Az így elkészített kapszulák hatékonyan alkalmazhatóak toxikománia kezelésére, illetve bizonyos drogok - például a kokain - iránti igény csökkentésére.

#### 4. példa

Amfetamin toxikománia kezelésére, illetve bizonyos drogok - például amfetamin - iránti igény csökkentésére alkalmas injekciós készítményt az alábbiaknak megfelelően állítunk elő:

Kaptopril	500 mg
Metil-paraben	5 mg
Propil-paraben	1 mg
Nátrium-klorid	25 mg

Injekciós célra felhasználható

vis                      szükség szerint              5 l

A kaptoprilt, a tartósítószerket és a nátrium-kloridot 3 liter, injekciós célra felhasználható vízben feloldunk, majd a térfogatot 5 literre egészítjük ki. Ezt követően az oldatot steril szűrőn juttatjuk keresztül, majd aseptikus körülmények között előzetesen sterilizált ampullákba töltjük, melyeket előzetesen sterilizált gumi dugókkal zárunk le. Minden egyes ampulla 5 ml oldatot tartalmaz, az injekciós oldat milliliterként 100 mg aktív hatóanyag koncentrációban.

5. példa

Morfin-toxikómia kezelésére és bizonyos drogok - például a morfin -iránti igény csökkentésére alkalmas tablettákat állítunk elő az 1. példában leírtaknak megfelelően, azzal a különbséggel, hogy a kaptopril helyett N-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil/-L-alanil-L-prolint /analaprilt/ alkalmazunk.

6. példa

Heroin-toxikómia kezelésére, illetve bizonyos drogok - például heroin- iránti igény csökkentésére alkalmas injekciós készítményt állítunk elő a 4. példában leírtaknak megfelelően, azzal a különbséggel, hogy a kaptopril helyett N-1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil/-L-alanil-L-prolint /analaprilt/ alkalmazunk.

7. példa

Marihuana-toxikómia kezelésére és bizonyos drogok - például a marihuana - iránti igény csökkentésére alkalmas, perorális zofenopril-készítményt az alábbiaknak megfelelően állítunk elő:

1000 darab - egyenként 100 mg zofenoprilt tartalmazó - tablettát állítunk elő, az alábbi összetevők felhasználásával:

[1/S/,4/S/] -1- [3-/benzil-tio/-2-metil-1-oxo-propil-4-/fenil-tio/-

L-prolin /zofenopril/	100 g
Kukoricakeményítő	50 g
Zselatin	7,5 g
Avicel /mikrokristályos cellulóz/	25 g
Magnézium-sztearát	2,5 g

A zofenoprilt és a kukoricakeményítőt összekeverjük a zselatin vizes oldatával. Ezt követően a keveréket megszárítjuk, majd finom porrá őröljük. Ezután az Avicelt és a magnézium-sztearátot hozzákeverjük a granulátumhoz. Ezt azután tablettákká préseljük, 1000 db - egyenként 100 mg aktív hatóanyagot tartalmazó - tablettá előállítására céljából, melyek azután toxikománia kezelésére, illetve a drogigény csökkentésére alkalmazhatók.

#### 8. példa

A 7. példában felhasznált zofenoprilt 100 g fozinoprillel helyettesítve 1000 db - egyenként 100 mg fozinoprilt tartalmazó - tablettát állítunk elő, melyek azután toxikománia kezelésére, illetve bizonyos drogok - például nikotin - iránti igény csökkentésére használhatók fel.

#### 9. példa

1000 darab - egyenként 200 mg fozinoprilt tartalmazó - tablettát állítunk elő, az alábbi összetevők felhasználásával:

Fozinopril	200 g
Laktóz	100 g
Avicel	150 g
Kukoricakeményítő	50 g
Magnézium-sztearát	5 g

A fozinoprilt, laktózt és az Avicelt összekeverjük, majd a kukoricakeményítőt hozzáadva tovább keverjük. Ezt követően hozzáadjuk a magnézium-sztearátot. Ezután a száraz keveréket tablettákká préseljük, 1000 db

- egyenként 505 mg-os - tabletták előállítására céljából, melyek mindegyike 200 mg aktív hatóanyagot tartalmaz. A tablettákat ezt követően Methocel E 15 /metil-cellulóz/ oldattal vonjuk be, melybe színezőanyagként #6 sárgát tartalmazó lakkfesték van keverve. A keletkezett tabletták hatékonyan alkalmazhatók toxikománia kezelésére, illetve bizonyos drogok - például a diazepam - iránti igény csökkentésére.

#### 10. példa

Nikotin-toxikománia kezelésére és bizonyos szerek - például nikotin - iránti igény csökkentésére alkalmas tablettás gyógyszerkészítményt állítunk elő az 1. példában leírtaknak megfelelően, azzal a különbséggel, hogy a kaptopril helyett - a 4,432,971 számú amerikai szabaddalmi leírásban ismertetett módon előállított - 1-[N-[hidroxi/4-fenil-butyl/foszfinil]-L-alanil-L-prolin dinátrium-sóját alkalmazzuk.

#### 11. példa

Nikotin-toxikománia kezelésére, illetve bizonyos szerek - például nikotin - iránti igény csökkentésére alkalmas injekciós készítményt állítunk elő a 4. példában leírtaknak megfelelően, azzal a különbséggel, hogy a kaptopril helyett - a 4,432,971 számú amerikai szabaddalmi leírásban ismertetett módon előállított 1-[N-[hidroxi/<sup>4</sup>fenil-butyl/foszfinil]-L-alanil]-L-prolin dinátrium-sóját alkalmazzuk.

#### 12. példa

Diazepam-toxikománia kezelésére és bizonyos drogok

iránti igény csökkentésére alkalmas kaptopril-diltiazem készítményt állítunk elő, az alábbiaknak megfelelően.

1000 darab - egyenként 100 mg 1-[2S/-3-merkaptó-2-metil-propionil]-L-prolint és 100 mg diltiazemet tartalmazó - tablettákat állítunk elő az alábbi összetevőkből:

1-[2S/-3-merkaptó-2-metil-propionil]-	
-L-prolin /kaptopril/	100 g
Diltiazem	100 g
Kukoricakeményítő	50 g
Zselatin	7,5 g
Avicel /mikrokristályos cellulóz/	25 g
Magnézium-sztearát	2,5 g

A kaptoprilt, diltiazemet és a kukoricakeményítőt összekeverjük a zselatin vizes oldatával. Ezt követően a keveréket megszárítjuk, majd finom porrá őröljük. Ezután az Avicelt és a magnézium-sztearátot hozzákeverjük a granulátumhoz. Ezt azután tablettákká préseljük, 1000 darab - egyenként 200 mg aktív hatóanyagot tartalmazó - tabletták előállítására céljából, melyeket azután toxikománka kezelésére és bizonyos drogok iránti igény csökkentésére használhatunk fel.

### 13. példa

1000 darab - egyenként 200 mg kaptoprilt és 200 mg nifedipint tartalmazó - tablettát állítottunk elő az alábbi összetevők felhasználásával:

Kapropril	200 g
Nifedipin	200 g

Laktóz	100 g
Kukoricakeményítő	50 g
Avicel	150 g
Magnézium-sztearát	5 g

A kaptopril, a nifedipin, a laktózt és az Avicelt összekeverjük, majd hozzákeverjük a kukoricakeményítőt is. Ezt követően hozzáadjuk a magnézium-sztearátot. A száraz keveréket tablettákká préseljük, 1000 darab - egyenként 505 mg tömegű, 200 mg aktív hatóanyagot tartalmazó - tabletták előállítására. Ezt követően a tablettákat Methocel K 15 /metil-cellulóz/ oldattal vonjuk be, melybe színezőanyagként #6 sárgát tartalmazó lakkfesték van keverve. Az így előállított tabletták hatékonyan alkalmazhatók toxikómia kezelésére, illetve bizonyos szerek - például a nikotin - iránti igény csökkentésére.

14. példa

Két darab #1 szelatin kapszulát - melyek mindegyike 250 mg enalapril és 150 mg nitrendipint tartalmaz - az alábbi összetevők keverékével töltjük meg:

Enalapril	250 mg
Nitrendipin	150 mg
Magnézium-sztearát	7 mg
USP laktóz	193 mg

Az így előállított kapszulák hatékonyan felhasználhatók kokain-toxikómia kezelésével, valamint bizonyos szerek - például a kokain - iránti igény csökkentésében.





helyett /S/-1- [6-amino-2- [[hidroxi-/4-fenil-butil/fosz-  
finil oxi] -1-oxo-hexil] -L-prolint vagy lizinoprilt al-  
kalmazunk.

**Szabadalmi igénypontok**

1. Eljárás toxikománia kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, emlős fajokhoz tartozó egyedek részére, a z s a l j e l l e m e z v e , hogy valamely angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor toxikománia kezelésében hatékonynak tekinthető mennyiségét önmagában, illetve valamely kalcium-antagonistával kombinálva gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z s a l j e l l e m e z v e , hogy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorként foszfonáttal szubsztituált amino- vagy iminosavat, illetve ezek valamely sóját, valamely prolinszármazékot, szubsztituált prolinszármazékot, karboxi-alkil-dipeptidszármazékot, foszfinil-alkanoil-prolinszármazékot, illetve valamely foszfonamidátszármazékot alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z s a l j e l l e m e z v e , hogy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorként valamely prolinszármazékot vagy szubsztituált prolinszármazékot alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z s a l j e l l e m e z v e , hogy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorként valamely karboxi-alkil-dipeptidszármazékot alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z s a l j e l l e m e z v e , hogy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorként valamely foszfinil-alkanoil-



z a l j e l l e m e z v e , hogy a 4-fenil-1,4-dihidro-  
-piridinként a nifedipint vagy a nitendipint alkalmazzuk.

14. As 1. igénypont szerinti eljárás, a z -  
z a l j e l l e m e z v e , hogy az angiotenzin-konver-  
táló enzim inhibitor és a kalcium-antagonista egymáshoz  
viszonyított tömegarányát 0,1 : 1 és 10 : 1 közötti tar-  
tományban választjuk.

15. As 1. igénypont szerinti eljárás, a s -  
z a l j e l l e m e z v e , hogy hozzászokást kiváltó  
szerként a nikotint, a kokaint, a diazepát, az anfetamin-  
t, a morfin-  
t, a heroin-  
t, illetve a marihuánát alkalmazzuk.

16. Eljárás nikotin-toxikománia, illetve a  
szer iránti fokozott igény kezelésére alkalmas gyógyszer-  
készítmény előállítására, emlős fajokhoz tartozó egye-  
dek részére, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy  
valamely angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor szoron-  
gásoldó, toxikománia kezelésében hatékonynak tekintett  
mennyiségét önmagában, illetve valamely kalcium-antago-  
nistával kombinálva gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás, a s -  
z a l j e l l e m e z v e , hogy angiotenzin-konver-  
táló enzim inhibitorként a kaptopril-  
t, az SQ 29,852-  
t, a fosinopril-  
t, a zofenopril-  
t, az enalapril-  
t, illetve a  
lizinopril-  
t alkalmazzuk.

18. Eljárás a heroin-, kokain-, morfin-, il-  
letve a marihuána-toxikománia, illetve a fenti szerek  
iránti fokozott igény kezelésére alkalmas gyógyszerké-  
szítmény előállítására emlős fajokhoz tartozó egyedek

részére, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy valamely angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor toxikománia kezelésében hatékonynak tekintett mennyiségét önmagában, illetve valamely kalcium-antagonista szerrel kombinálva gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel.

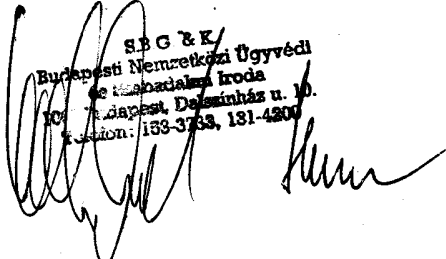
19. A 18. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorként az SQ 29,852-öt, a kaptopril, a fosinopril, a zofenopril, az enalapril, illetve a lizinopril alkalmazzuk.

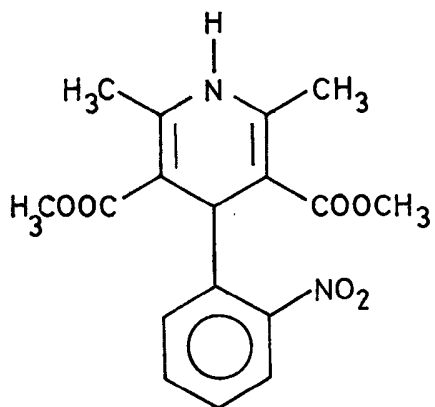
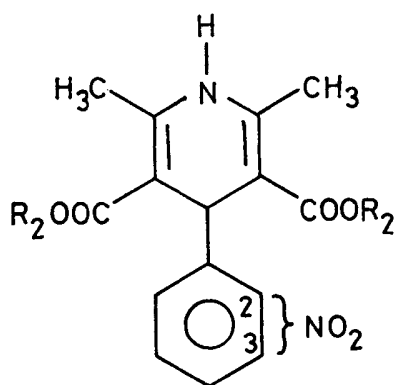
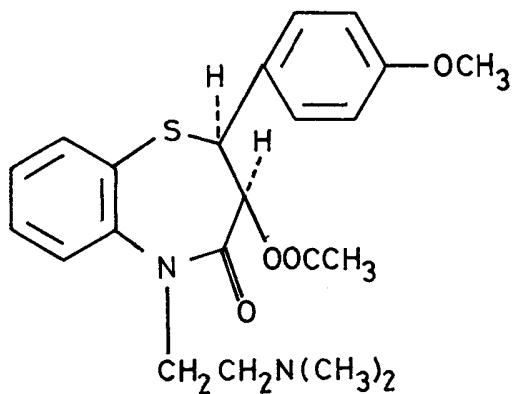
20. Eljárás ACE inhibitort tartalmazó diazepam, illetve egyéb benzodiszepinek vagy valamely amfetamin-származékkal kapcsolatos toxikománia, illetve a fenti szerek iránti fokozott igény kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására emlős fajokhoz tartozó egyedek részére, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy valamely angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor toxikománia kezelésében hatékonynak ítélt mennyiségét önmagában, illetve valamely kalcium-antagonista szerrel kombinálva gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel.

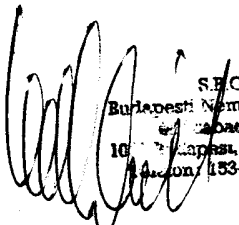
1 lap marék  
 Mézáros Melinda

A meghatalmazott

S.B.G. & K.  
 Budapesti Nemzetközi Ügyvédi  
 és Szabadalmi Iroda  
 104 Budapest, Dezsőház u. 10.  
 Telefon: 133-3733, 131-4300





  
 SFG & K.  
 Budapesti Nemzetközi Jgyvédi  
 és Patentiroda  
 1077 Budapest, Dalszínház u. 10.  
 Telefon: 153-3733, 181-4800