

(19) Országkód

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám

**202404 B**

(22) Bejelentés napja: 1987. 08. 12. (21) (3652/87)

Bejelentés elsőbbsége: (33) DE  
(32) 1986. 08. 13.  
(31) P 3627423.2

(40) Közzététel napja: 1988. 05. 30.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma  
a Szabadalmi Közlönyben: 1991. 03. 28.

(51)

NSZO,  
A61K 31/615  
A61K 31/60  
A61K 31/505

(72) Feltaláló(k):  
dr. EISERT Wolfgang  
dr. GRUBER Peter Biberach/Riss, DE

(73) Szabadalmas:  
dr. Karl Thomae GmbH., Biberach/Riss, DE

### **(54) ELJÁRÁS DIPIRIDAMOLT, VAGY MOPIDAMOLT ÉS O-ACETIL-SZALICILSAVAT, ILLETVE EZEK SÓIT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

#### **(57) KIVONAT**

A találmány tárgya eljárás gyógyszerkombinációk előállítására.

A találmány szerint dipiridamolt és/vagy mopidamolt és O-acetil-szalicilsavat vagy hatóanyagok fiziológiásan elviselhető sóit tartalmazó gyógyszerkombinációkat állítanak elő, oly módon, hogy a két komponenst – miközben legalább az egyik komponenst a másiktól védőréteggel elválasztják – 4,5-nél nagyobb súlyarányban összekeverik és adott esetben a szokásos segédanyagok jelenlétében legalább az egyik komponenst olyan burkolattal látják el, amely a hatóanyagok egyidejű leadását a gyomor-bél traktusban vagy az O-acetil-szalicilsav időben korábbi leadását biztosítja.

A találmány szerint előállított gyógyszerkombinációk trombusképződést gátló hatásúak.

A leírás terjedelme: 20 oldal, 11 ábra

**HU 202404 B**

A találmány tárgyát eljárás képezi gyógyszerkombinációk előállítására, amelyek dipiridamolt vagy mopidamol és O-acetil-szalicilsavat, illetve ezek sóit tartalmazzák. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények a trombusképződést gátolják.

A O-acetil-szalicilsavról ismeretes, hogy emberi vérlemezkék aggregációját gátló anyag [Br. J. Clin. Pharmac. 7, 283 (1979)]. Ismertették, hogy az O-acetil-szalicilsav gátolja a ciklooxygenáz enzimét a vérlemezkékben, és ezzel az aggregációt elősegítő tromboxán A<sub>2</sub> bioszintézisét is gátolja. Növekvő adagolással az O-acetil-szalicilsav trombózis elleni hatása ugyan növekszik, de egyidejűleg növekszik az érfalak ciklooxygenázára gyakorolt gátló hatás is, ami közvetve negatívan befolyásolja az aggregációt gátló prosztaciklin szintézisét. Ajánlatos lehetőleg minél kisebb acetil-szalicilsav dóztisokat alkalmazni [Lancet, III. 1213 (1979)]; Prostaglandins and Medicine 4, 439 (1980)]. Másrészt viszont ajánlatos nagyobb dózisokat használni [Prostaglandins, Leukotriens and Medicine 12, 235 (1983)], mivel növekvő adagolás az acetil-szalicilsav trombózis elleni hatását még akkor is növeli, amikor a prosztaciklin- és tromboxán-bioszintézist már gátolja.

A 2,6-bisz(dietanol-amino)-4,8-dipiperidino-pirimido[5,4-d]pirimidint (dipiridamol) és a 2,6-bisz(dietanol-amino)-8-piperidino-pirimido[5,4-d]pirimidint (mopidamol) klinikailag egyebek között mint trombózis elleni és aggregáció elleni, továbbá a mopidamol még mint metasztázisokat gátló hatóanyagokat alkalmazzák.

Az FR-B2 368 272 számú francia szabadalmi leírás ismerteti a dipiridamol és az O-acetil-szalicilsav kombinációját, főképpen 4:1-1:4 tömegarányban, amely az előidézett trombocita-aggregációra szinergikus hatást fejt ki. Mivel ez a két komponens egymással kémiaiilag összeférhetetlen, azt javasolták, hogy ezeket térbelileg válasszák el, például úgynevezett rétegtabletták vagy rétegezett magú tabletták kialakításával.

Ismeretes a Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/Riss cég Asasantin® nevű készítménye, amely 330 mg O-acetil-szalicilsavat és 75 mg dipiridamolt tartalmaz, és ismertté váltak más pirimidopirimidinek és acetil-szalicilsav más kombinációs lehetőségei is, 0,5 és ennél kisebb arányban [Fr-B-2 390 959 számú francia szabadalmi leírás].

A DE-A1-3 515 874 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás olyan kombinációs készítményeket ismert, amelyek pirimidopirimidineket tartalmaznak, elsősorban dipiridamolt és/vagy mopidamol és O-acetil-szalicilsavat vagy ezen anyagok sóit. Ezekben a készítményekben a pirimidopirimidin komponens aránya az O-acetil-szalicilsav komponenshez nagyobb mint 0,5, és először a pirimidopirimidin komponens szabadul fel (bioalkalmazásra). Ezt például úgy érik el, hogy olyan gyógyszerészeti hordozókat és segédanyagokat használnak, amelyek a két komponens időben lépcsőzetes felszabadítását biztosítják. A leírásban szereplő adatok szerint a gyógyhatás csak akkor érhető el, ha a relatív acetil-szalicilsav részt az időben egymást követő (szekvenciális, illetve konszekutív) beadásoknál úgy választják meg, hogy a pirimidopirimidin és a O-acetil-szalicilsav tömegaránya ne legyen kisebb mint 0,5. A pirimidopirimidin

és az O-acetil-szalicilsav tömegaránya 0,5 és 30 között, előnyösen 0,6 és 3 között legyen. A pirimidopirimidin komponens és az O-acetil-szalicilsav komponens felszabadulása között 15 perc-2 óra, előnyösen 30-90 perc, még előnyösebben 40-70 perc időtartamnak kell eltelni. A leírás adatai szerint egy szuperadditív hatá következtében az egyes komponensek adagolása döntően csökkenthető, éspedig messze az alá a dózis alá, amely azonos hatás eléréséhez magának az acetil-szalicilsavnak vagy a pirimidopirimidinnek vagy acetil-szalicilsavnak és a pirimidopirimidinnek kombinált egyidejű beadásához szükséges lenne.

Azt találtuk, hogy egy dipiridamolból és/vagy mopidamolból, illetve ezek fiziológiásan elviselhető sóiból és O-acetil-szalicilsavból, illetve ennek fiziológiásan elviselhető sóiból álló kombináció, amely a két komponens 4,5-nél, előnyösen 5-nél nagyobb tömegarányban tartalmazza, és mindkét komponens egyidejűleg a gyomor-bél traktusban szabadítja fel, jelentősen csökkenti, illetve gátolja a trombusképződést, és egyidejűleg gyorsabban felold egy már képződött trombuszt, mint ahogyan az természetes trombolízis esetében történne. Bizonyos esetekben - amelyek a trombusképződés okának függvényei - az is előnyös lehet, ha egy ilyen kombinációból először az O-acetil-szalicilsav, majd időben eltorlódv a pirimidopirimidin szabadul fel a gyomor-bél traktusban. Az időköz itt 15-90 perc. A pirimidopirimidin és az O-acetil-szalicilsav arányának a felső határértékétől elsősorban gyakorlati okokból a 100 szám tekinthető, a felső határ azonban a két komponens együttes hatásához nem tekinthető kritikusnak. A pirimidopirimidin-tartalmat például lenyelhető gyógyszerformáknál, így tablettáknál vagy dragséknál az korlátozza, hogy a pirimidopirimidin-tartalom további növelésével ezek a formák túlságosan voluminózusak lennének.

A két komponens, a pirimidopirimidin és az O-acetil-szalicilsav jelen lehet keverék alakjában, amely insztant formák előállításához kiváltképpen alkalmas, emellett a két komponens megfelelő védőréteg felvitelével egymástól el van választva, és így a készítmény tároláskor stabil. Az O-acetil-szalicilsav - mint ismeretes -, nem mentes ecetsavnyomoktól, amelyek az acetil-szalicilsav bomlása révén tároláskor képződnek. A szabad ecetsav a dipiridamollal higroszkópos sók és dipiridanol-ecetsav-észter képződése közben reagál, amelyek a dipiridanol romlását idézik elő. Ezeket, a dipiridamolon végbemenő folyamatokat úgy lehet megakadályozni, hogy egyik vagy másik vagy mindkét komponens elválasztó réteggel látjuk el. Így például a dipiridamolt pirulák vagy granulátumok alakjában a gyomordvben oldhatatlan, de a bélndvben oldódó lakkal és/vagy az acetil-szalicilsav-magokat vagy -tablettákat az ecetsavat át nem engedő, a gyomordvben gyorsan oldódó bevonattal látjuk el. Ugyanez vonatkozik a mopidamolra is.

Úgy is eljárhatunk, hogy például külön-külön előállítunk egy dipiridamol-granulátumot, egy elválasztó-granulátumot és egy acetil-szalicilsav-granulátumot, és ezekből háromrétegű tablettákat préselünk. Egy pirimidopirimidin-granulátum azonban az O-acetil-szalicilsavat tartalmazó, védőréteggel ellátott dragséval, illetve filmtablettával együtt kapszulába is tölt-

hető. Ha kiváltképpen súlyt fektetünk arra, hogy a pirimidopirimidin-vérsszint egyenletesen magas legyen, akkor előnyösen pirimidopirimidin-pirulákból indulunk ki, amelyek lehetővé teszik ennek a hatóanyagának idő- és pH-szabályozott leadását, és ezeket az O-acetil-szalicilsavval együtt a megfelelő gyógyszerformákká feldolgozzuk. Ebben az esetben előnyös lehet, ha az O-acetil-szalicilsav présdarabjait filmréteggel megfelelően bevonva állítjuk elő, és ezeket a pirimidopirimidin-pirulákkal kombináljuk. Ha az O-acetil-szalicilsav időben korábbi leadását akarjuk elérni, akkor a pirimidopirimidin-pirulákat ennek a hatóanyagának a leadását késleltető réteggel és az O-acetil-szalicilsavat tartalmazó magokat a gyomormedvben oldódó réteggel vonhatjuk be. A hatóanyagot szabályozva leadó dipiridamol-pirulák esetében kiváltképpen előnyös, ha olyanokat alkalmazunk, amelyeket a DE-A-3 000 979 számú német szövetségi közvélemény-kutatási szabaddalmi leírásban ismertetett összetételekkel állítunk elő. Ezek a pirulák olyan bevonattal rendelkeznek, amely dialízis-membránként hat, és a savakkal kapcsolt dipiridamol hatóanyagot a gyomorból traktusban szabályozott módon, késleltetve adja le. A pirulák felépítése és összetétele lehetővé teszi, hogy az oldott dipiridamolt sói alakjában tegyék szabaddá. Az ily módon előállított késleltetett pirulák a dipiridamol tökéletes felszívódását eredményezik a gyomorból traktusból. Így 8–10 órán át egyenletes vérszintet érünk el, a vérszint-csúcsértékek elkerülésével, mely utóbbiak a kereskedelembe kapható dipiridamol-acetil-szalicilsav-formáknál [például az FR-B-2 368 272 számú francia szabadalmi leírás szerinti] gyakran fellépnek. A francia szabadalmi leírás szerinti formáknál megfigyelt vérszint-csúcsértékek arra utalnak, hogy a dipiridamol csak részben és individuálisan különböző mértékekben szívódik fel. A vérszint-értékek bizonyos pácienseknél rövid idő után a hatásos tartomány alá esnek, illetve ezeket el sem éri (egy úgynevezett „non-absorber” esetben). Az O-acetil-szalicilsav ezzel ellentétben minden páciensnél eléri farmakológiai hatásosságát.

A találmány tárgya tehát előnyösen olyan gyógyszerkészítmény-formák előállítása képezi, amelyek egy fiziológiásan elviselhető savval kapcsolt dipiridamoltól és/vagy mopidamoltól állnak, ahol 1 mól dipiridamolra vagy mopidamolra legalább 1 egyenértékű sav jut, a készítmények bevonattal vannak ellátva, amely 50–100%-ban savban oldhatatlan, a bélmedvben oldódó lakkból és 50–0% gyomor- és bélmedvben oldódó lakkból áll, emellett ez a komponens granulátumok vagy pirulák alakjában van jelen, továbbá az O-acetil-szalicilsav komponensből, amely előnyösen egy gyomormedvben oldódó bevonattal van ellátva és előnyösen mint draszté vagy filmtabletta van jelen, emellett a fenti két komponens tömegaránya legalább 4,5.

Míg a DE-A-3 515 874 számú német szövetségi közvélemény-kutatási szabaddalmi leírás szerinti előnyös formákban a pirimidopirimidin tömegaránya az O-acetil-szalicilsavhoz 0,6–1,5 (ezt meghaladó arányok példáulban nincsenek leírva), addig a találmány esetében ezek a tömegarányok 4,5 felett, előnyösen 8 és 100 között vannak.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény-formák 10–675 mg dipiridamolt és/vagy mopidamolt és 1–150

mg O-acetil-szalicilsavat tartalmaznak. A dipiridamolra és mopidamolra előnyös formák 75–400 mg, kiváltképpen előnyös formák 75–200 mg ilyen hatóanyagot tartalmaznak 5–80 mg, illetve 5–40 mg O-acetil-szalicilsav mellett. Általában 2–3 ilyen dóziségséget adunk be naponta, ettől a dózistól azonban az eset súlyossága szerint felfelé és lefelé eltérhetünk. Az alkalmazandó dózis természetesen még más faktoroktól is függ, például a kezelendő beteg korától, súlyától, általános egészségi állapotától és a betegség szimptomáinak súlyosságától.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény-formák adott esetben még más szokásos hordozó- és/vagy segédanyagokat is tartalmaznak, és ezeket a szokásos eljárásokkal állítjuk elő. A szokásos hordozó- és/vagy segédanyagok például a burgonya-, kukorica- vagy búzakeményítő, cellulóz, cellulóz-származékok, szilícium-dioxid, különféle cukrok mint drasztírozó cukrok és/vagy keményítősirup, zselatin, gumiarabikum, polivinilpirrolidon, szintetikus cellulóz-észterek, felületaktív anyagok, lágyítók és/vagy pigmentek és hasonló adalékanyagok, amelyeket tabletták és magok előállításához használunk, így sikosító anyagok, például magnézium-sztearát.

A találmány szerinti dipiridamol-granulátumok előállításához a dipiridamolt például egy fogyasztható szerves savval, így fumársavval, borkósavval, citromsavval, borostyánkóssavval, almasavval és kötőanyagokkal és/vagy rögzítőszerrel, így például polivinilpirrolidonnal keverjük, sikosító anyagot, például magnézium-sztearátot adunk hozzá, majd a keveréket például hengeres gyűrűgépen (pilírozógép) átengedjük és granulátumokká feltörjük, például szárazon granuláló készüléket és utána kapcsolt szitaberendezést alkalmazva.

A dipiridamol-pirulák előállítását előnyösen kiindulási magok felhasználásával végezzük, amelyek előnyösen egy fogyasztható szerves savból, például legömbölyített borkósav-kristályokból állnak (a kiindulási magok átmérője 0,5–0,9 mm). Ezekre a magokra egy üstben a dipiridamolnak egy alkohollal vagy alkohol/víz keverékkel és egy kötőanyaggal, például polivinilpirrolidonnal készített szuszpenzióját addig permetezzük, amíg a képződött hatóanyag-pirulák az előírt mennyiségű dipiridamolt tartalmaznak (ekkor a pirulák átmérője 0,9–1,5 mm). Ezeket a pirulákat – amennyiben késleltetett hatóanyagleadást akarunk elérni – bevonjuk egy lakkal, amely 50–100%, savban oldhatatlan, bélmedvben oldódó lakkból és 50–0%, gyomor- és bélmedvben oldódó lakkból áll. Alkalmassnak bizonyult egy metakrilsav/metakrilsav-észter kopolimerekből (Eudragit S<sup>R</sup>) és hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalátból (HP 55<sup>R</sup>) álló lakk, amelyhez még lágyítókat és töltőanyagokat, például talkumot adhatunk. Bélmedvben oldódó lakk-komponensek lehetnek még a cellulóz-acetát-ftalát, etil-cellulóz-ftalát, hidroxipropil-metil-cellulóz-szukcinát, cellulóz-acetát-szukcinát, hidroxipropil-metil-cellulóz-hexahidro-ftalát, cellulóz-acetáthexahidro-ftalát, hidroxipropil-metil-cellulóz-trimellitát, metakrilsav/metakrilsav-észter keverékpolymerizátum (savszám: 300–330, Eudragit L<sup>R</sup>) vagy ezen anyagok keverékei. Bél- és gyomormedvben oldhatatlan lakkok mint keverék-komponensek az akrilát-, illetve metakrilát-alapú lakkok (Eudragit retard S<sup>R</sup> és Eudragit

retard L<sup>R</sup>) legfeljebb 14 tömeg% etil-cellulózzal együtt is.

Dipiridamol- (és/vagy mopidamol-) pirulákat úgy is előállíthatunk, hogy a dipiridamol (és/vagy mopidamol) és egy fogyasztható szerves sav (pl. fumársav) porkeverékét, továbbá a kötőanyagot és adott esetben más segédanyagokat extruderba (például dupla csigás extruderba) vezetjük, a keverékhez adunk még egy szerves oldószert, és a masszát átkeverjük. A megnedvesített masszát spagettik alakjában kinyomjuk, amelyeket gyorsan forgó lemezen, nagymértékben tömörített pirulákra gömbölyítünk. A pirulákat ezután szárítjuk, és adott esetben egy fentiekben ismertetett készletet hatással lakkkal bevonjuk.

Az O-acetil-szalicilsavat alkalmazhatjuk préselt magok formájában, – amelyeket izoláló fedőréteggel vonunk be – vagy filmtabletták alakjában. Az idomdarabokat O-acetil-szalicilsavból állítjuk elő, sikosítószerek, hordozó- és/vagy hígítószerek, így például könnyen ömlő laktóz, mikrokristályos cellulóz, szárított kukoricakeményítő, alumínium- vagy magnézium-sztearát hozzáadásával. Az idomdarabok előállítását egy megfelelő granulátum préselésével ismert módon végezzük. A magokat – adott esetben több műveletben – bevonjuk egy drasztikus-szuspenzióval, amely például cukrokból (például szacharózból), gumiarabikumából, talkumból és hasonló anyagokból áll.

Egy tipikus háromrétegű tablettát például úgy állítunk elő, hogy egy pirimidopirimidin-granulátumot, egy O-acetil-szalicilsav-granulátumot és egy elválasztó granulátumot, amely például laktózból, mikrokristályos cellulózból és polivinilpirrolidinnal van felépítve és egy sikosító anyagot tartalmaz, 3 adagolótölcsérrel és 3 préshellyel ellátott speciális tablettaprésszerűen úgy préselünk idomdarabokká, hogy a semleges elválasztó réteg a két préselt hatóanyag között foglal helyet.

A találmány szerinti kombinációt mint trombózis elleni, a vérelemek aggregációját és a metasztázis-hatást gátló szert embereknek és állatoknak alkalmazzuk; a kombináció megakadályozza vénás és artériás vérrögök képződését és megmaradását, és ezzel megakadályozza az átmeneti isémiás rohamokat, és szívinfarktust és szélütés elkerüléséhez megelőző beavatkozást gyakorol. A kombináció igen alkalmas trombust képződésének és megmaradásának megakadályozására, fennálló érelmeszesedésnél vagy műtéti beavatkozások után vagy más, trombózisra hajlamos állapotoknál. A kombináció alkalmazásánál azonban az egyes komponensek tipikus tulajdonságai is érvényesülnek, például a szívizom jobb oxigénellátásban és gyulladásos folyamatok gátlásában, továbbá a fájdalom csökkentésében.

#### *In vivo kísérlet patkányokon*

A kísérleti állatok FW 49 patkányok, amelyek testtömege 60–80 g.

A trombózis elleni hatás vizsgálatához a kísérlet megkezdése előtt a patkányoknak a találmány szerinti egyidejű orális alkalmazással beadunk 5 mg/kg dipiridamolt és 0,05 mg/kg O-acetil-szalicilsavat (a dipiridamol tömegaránya az O-acetil-szalicilsavhoz tehát 100 volt) és összehasonlításképpen a 85 108 761.9 számú európai szabadalmi bejelentés szerint, időben eltölve, orálisan beadunk az állatoknak 5

mg/kg dipiridamolt és 5 mg/kg O-acetil-szalicilsavat. A trombózis elleni hatást úgy vizsgáltuk, hogy a mesenterium (bélfodor) erein megfelelő ingerrel trombust képződést idéztünk elő, és a trombust nagyságának időbeli viselkedését megfigyeltük. Minden esetben öt állatból álló csoportokat alkalmaztunk. Egy standard inger olyan nagyságú trombust eredményezett, amely az ér átmérőjének 80%-át elzárta. Az anyagok találmány szerinti, egyidejű orális beadása és a trombust előidézése, illetve a mérések tulajdonképpen elvégzése között 1 óra intervallum volt. Az anyagok időben eltöltött orális beadását a fenti európai bejelentés alapján úgy végeztük, hogy először a dipiridamolt adtuk be, 90 perccel az O-acetil-szalicilsav beadása előtt, és ez utóbbit 60 perccel a trombust képzés és a kezdeti mérések előtt; vagyis más szavakkal, a dipiridamolt 150 perccel, az O-acetil-szalicilsavat 60 perccel a kísérlet megkezdése előtt adtuk be.

A kísérlet elvégzéséhez az állatokat kb. 60 mg/kg nembutilallal i.p. narkotizáltuk, hasukat felnyitottuk és a mesenterium egy részét kifelé luxáltuk és a mérések lefolyása alatt fiziológiás, megmelegített tápoldattal mostuk.

Intravitalis mikroszkópos megfigyelés mellett a mesenterium egy külső érfalára platinaelektrodát helyeztünk. Egy ellenelektrodát a mesenterium alá toltunk. Az alkalmazott egyenfeszültség (150 V) és az áramerősség (1,5 mA) közötti fix kombináció, előre meghatározott hosszúságú (100 ms) impulzussal körülbelül 300 µm átmérőjű vénánál reprodukálhatóan képez trombust, amely általában az ér átmérőjének 80%-át elzárja. A trombust nagyságát előbb 10 másodpercenként, majd később 30 másodpercenként mértük 20 percig az ér ingerlését követően, és mint trombusnagyságot (az ér falára merőlegesen) adtuk meg az ér belső átmérőjének százalékában.

A 20 perc megfigyelési idő alatt a mindenkori kontrollcsoportnál, amely csak a mindenkori oldószerezellel, illetve hordozóanyaggal orálisan kezelt állatokból állt, körülbelül 85%-os, stabil trombusnagyságot figyeltünk meg (lásd 7. ábra, N=68 kontrollmérés; középértékek minden időponthoz a standard eltérés  $\pm$  SD) megadásával).

Az akutt fellépő érelzáródásokat, így például szívinfarktust vagy szélütést, általában az érfal egy fennálló sérülésén vagy káros elváltozásán gyorsan képződött trombus okozza. A trombust képződést gátló orvosi kezeléstől azt várjuk, hogy a képződött trombus az ér átmérőjének a kontrollcsoportban elért 85%-os nagyságát ne érje el. Csak így akadályozható meg, hogy egy trombus nem gátolt képződése miatt a véráramlás megszűnjék, ami az ezt követő isémiás károsodások miatt általában súlyos következményeket von maga után (például szívinfarktust, szélütést). Az orvosi kezelés egy olyan anyaggal vagy anyagkombinációval, amelynek hatása csak annyi, hogy a trombust gyorsan feloldja, általában lehetővé teszi trombust képződését a kontrollcsoportéval hasonló nagyságig, ezt azonban az elkövetkező vizsgálati időtartam alatt lényegesen csökkenti, vagyis ez azt jelenti, hogy ezáltal a véráramlás kezdeti leállítását nem akadályozza meg.

Az 1. és 2. ábra a trombust nagyságának időbeli alakulását szemlélteti elektromos trombust képzés után,

a 85 108 761.9 számú európai szabadalmi bejelentés szerinti kombinációt (1. ábra), illetve a találmány szerinti kombinációt (2. ábra) alkalmazva.

Az 1. ábra a trombus nagyságának alakulását szemlélteti a trombus előidézését követő 20 percn belül, a mérés elvégzése előtt 60 perccel orálisan beadva 5 mg/kg O-acetil-szalicilsavat és a mérés megkezdése előtt 150 perccel orálisan beadva 5 mg/kg dipiridamolt. A kontrollcsoportnál a trombus nagysága a megfigyelési időtartam első felében körülbelül 85% marad, a második félidőben kissé csökken, míg a kezelt csoportnál a trombus nagysága az első 30 másodpercben a kontrollcsoportéval közel azonos értékeket vesz fel, majd a kísérlet további lefolyása során erősebben csökken.

Egészen más időbeni lefolyást mutat a 2. ábra. Itt a kontrollcsoportot egy olyan csoporttal hasonlítottuk össze, amely 60 perccel a mérések megkezdése előtt a találmány szerint egyidejűleg orálisan 5 mg/kg dipiridamolt és 0,05 mg/kg O-acetil-szalicilsavat kapott. Az 1. ábrával ellentétben itt a kezelt csoportnál már a kísérlet első időszakában jelentős trombusgátló hatás mutatkozott, ami már a kísérlet kezdetén felvette azt az értéket, amelyet az 1. ábra szerinti kezelt csoportnál csak a kísérlet második harmadában értünk el.

Az 1. és 2. ábra szerinti időgörbékkel látható, hogy a 2. ábra szerinti előkezelés már a trombus képződését is meggátolta, míg az 1. ábra szerinti kezelés csupán gyorsította az előidézett trombus feloldódását, amit azonban a 2. ábra szerinti kezelésnél ugyanolyan mértékben szintén megfigyelhetünk.

A 3-6. ábrákon összefoglaltuk a százalékos trombusnagyságokat az egyes időszakaszokban és ezeket összehasonlítottuk.

Az A oszlopok képviselik a kontrollcsoport trombusnagyságát, vagyis a kontrollcsoport trombusnagyságát 100%-nak vettük; a B oszlopok egy olyan csoport trombusnagyságát mutatják, amely az 1. ábra szerinti görbének megfelelő 5 mg/kg dipiridamol és 5 mg/kg O-acetil-szalicilsav kombinációját kapta; a C oszlopok szemléltetik a trombus nagyságát 2,5 mg/kg O-acetil-szalicilsav előzetes beadása után; a D oszlopok 5 mg/kg dipiridamol előzetes beadása után; az E oszlopok a 2. ábra szerinti görbének megfelelő 5 mg/kg dipiridamol és 0,05 mg/kg O-acetil-szalicilsav találmány szerinti kombinációjának előzetes beadása után; és az F oszlopok 2 mg/kg dipiridamol és 0,05 mg/kg O-acetil-szalicilsav beadása után szemléltetik a trombus nagyságát. Valamennyi beadást orálisan végeztük.

A 3. ábra a 85%-os elzáródás csökkenését szemlélteti a 10 mp-1 perc közötti időszakaszban, az eret ismét ingernek kitéve, összehasonlítva a kontrollállatokkal, amelyeknél a trombusnagyságot 100%-nak vettük. Amint az ábrából látható, a találmány szerinti kombináció esetében (E oszlop) az elektromos ingerrel létrehozott trombus már ekkor (vagyis gyakorlatilag már in statu nascendi) körülbelül 20%-kal csökkent; míg az ismert kombináció beadásával (B oszlop) ezzel szemben csak körülbelül 5%-kal; ez azt jelenti, hogy a találmány szerinti kombináció beadása már a trombus képződését jelentősen gátolja.

A 4. ábra ugyanezeket a viszonyokat szemlélteti az inger követő 2-4. perces időtartamban. A trombus

nagysága általánosságban csökken, a legkifejezettebb a csökkenés a találmány szerinti kombinációnál.

Az 5. ábra az inger követő 5-10. perc időtartam után, a 6. ábra a 10-20. perc időtartam után szemlélteti a fenti viszonyokat. Csupán körülbelül 15 perc elteltével kapjuk az ismert kombinációval is a trombus nagyságának azt a csökkenését, ami a találmány szerinti kombinációval elértnek megfelel. Az O-acetil-szalicilsav és a dipiridamol magában nem csökkenti jelentősen a trombus nagyságát. Ha főképpen a 6. ábrán összehasonlítjuk a százalékos csökkenéseket, akkor látjuk, hogy az acetil-szalicilsav/dipiridamol kombinációknál szuperadditív, illetve szinergikus határról van szó. A 3. ábrából azonban még egy további összefüggés is leolvasható: ha növeljük az O-acetil-szalicilsav mennyiségét a dipiridamol mennyiségéhez viszonyítva, akkor a trombusképződést gátló hatás csökken; azt tapasztaltuk, hogy a dipiridamol/O-acetil-szalicilsav 4-nél kisebb tömegarányaival gyorsan elérhetők olyan viszonyok, amelyek az 1. ábra szerinti görbe, illetve a 3-6. ábra B oszlopai értékeinek megfelelnek. Ebből azonban világosan látszik, hogy a találmány szerinti kombinációk a trombus elhárítása tekintetében jelentősen felülmúlják az ismert kombinációkat. Meg kell említenünk, hogy ezt a hatást olyan kombinációval érjük el, amelyben az O-acetil-szalicilsav-rész igen csekély, úgy, hogy ennek az anyagnak a mellékhatásaival nem kell számolni.

Azt, hogy az erek trombusok által való elzáródásának a gátlását nem csak a dipiridamol és acetil-szalicilsav beadási sorrendje, hanem egyidejű alkalmazásnál a két hatóanyag dózisaránya is döntően befolyásolja, nyulak rekurrens trombózisának a modelljén végzett kísérletek mutatják. A kísértek elvégzésénél a Folts, J. D. [Circulation 54, 365 (1976)] által kutyák arteria circumflexán alapuló modelljét ismertető cikkekre támaszkodva, kifejlesztettük az eljárást nyulak abdominális aortájának rekurrens modelljére.

Az állatokat rompunnal elaltattuk. Az állatok először 10 mg/kg rompunt és 70 mg/kg ketanestet kaptak i.m., majd folyamatosan 4 mg/kg/óra rompunt és 20 mg/kg/óra ketanestet i.m. a kísérlet egész ideje alatt (Dauerinfusion); ezután a körülbelül 3 kg testsúlyú „New Zealand White” nyulak hasát szagittális vágással felmetsztettük. Az abdominális aortát az arteria renalistól disztálisan szabaddá tettük; és ennek a metszetnek a proximális végéhez elektromágneses „Flow”-szondát (vagy alternative ultrahang „Flow”-szondát) illesztettünk. Az aortát egy artériafogóval (hemosztatikum) mechanikusan ismételtlen megnyomkodva azt megsértettük. Ez az eljárás a nyílás belső felületének felszakításával, a szubendoteliális struktúra, a kötőszövetek és a simaizmok szabaddá tételével az érfalakat megsértette. Az ér sérülésének helyén mechanikus szűkületet hozunk létre, amely az áramlást az aortán keresztül a kiindulási értéknek körülbelül 40%-ára csökkenti.

Ez után a károsodás után megfigyeltük, hogy a teljes térfogatú áramlás az aortán keresztül néhány percn át állandóan csökken, míg az áramlás teljesen megszűnik. Az ér elzárva marad, amíg a képződött trombus a leszűkült szegmentumban mechanikus agitációra feloldódik, vagyis embolizálódik. Ezzel az eredeti áramlás ismét helyreáll. Ezután a vér áramlása ismét fokoza-

tosan csökken és újra leáll. Ismételt mechanikus agitáció, illetve a trombus embolizálása után ez a rekurrens folyamat újra és újra megfigyelhető.

Minden egyes kísérlet elején kontrollcélokra 30 perc időtartamon keresztül nagyszámú áramláscsökkentő ciklust végzünk. Ezután beadjuk a vizsgálandó vegyületet intravénásan vagy a mezenteriális vénában. A hatóanyag beadása utáni 30–60. perc perióduson keresztül, valamint a további, 60–90. perc perióduson keresztül fenntartjuk a megfigyelt áramláscsökkentő ciklusokat. Egy hatásos anyag késlelteti a véráramlás elzáródását, a képződött trombust a leszűkült szegmentumban spontán embolizálja vagy – jó hatás esetében – periódikus csökkenés nélkül ismét helyreállítja a vér eredeti áramlását. A maximálisan elérhető trombózis elleni hatás tehát a szűkület által lehetővé tett maximális véráramlás teljes visszaállítását jelenti (100%-os szabad áramlás).

Az eredmények számszerű kiértékeléséhez a hatóanyag beadása előtt összehasonlítási célokra elvégezzük az áramláscsökkentő ciklus modellt. Az áramláscsökkentő arány és a ciklikus áramlás-oscilláció amplitúdója közötti különbségből computerrel áramlási modellt szerkesztünk, amely szemlélteti a szabad áramlás fokozódását a hatóanyag beadását követő minden egyes időpontban. A mechanikusan előidézett trombus-embolizálásokat negatívan értékeljük a spontán trombus-embolizálásokhoz viszonyítva (vagyis korrekció nincs vagy adott esetben pozitív korrekció van). Ezekből a korrigált görbékből a computer kiszámítja a „szabad áramlás” paramétert a hatóanyag beadása előtti és utáni 20 vagy 30 perces intervallumra. Az acetil-szalicilsav orális beadásánál esetleg fellépő helyi hatások minimumra csökkentése céljából a hatóanyagokat bolus formájában a mezenteriális vénában adjuk.

#### Eredmények:

a 100%-os szabad áramlás trombusok által nem gátolt, akadálytalan áramlást jelent az aortán keresztül (az említett mechanikus beszűküléssel). Minden csoportban mindig négy állatot használtunk. A következő dózisokat, illetve dózis-kombinációkat alkalmaztuk:

1. Dipiridamol 5 mg/kg
2. Acetil-szalicilsav 50 µg/kg
3. Acetil-szalicilsav 100 µg/kg
4. Acetil-szalicilsav 1 mg/kg
5. Acetil-szalicilsav 500 µg/kg
6. Acetil-szalicilsav+ dipiridamol 500 µg/kg+5 mg/kg (8. ábra)
7. Acetil-szalicilsav+ dipiridamol 50 µg/kg+5 mg/kg (9. ábra)
8. Acetil-szalicilsav+ dipiridamol 100 µg/kg+5 mg/kg (10. ábra)
9. Acetil-szalicilsav+ dipiridamol 5 mg/kg+1 mg/kg (11. ábra)

Az egyes anyagokkal végzett első öt kezelés ebben a modellben egyáltalán semmi hatást sem mutatott. A dipiridamol és acetil-szalicilsav kombinációi, amelyeket egyidejűleg adtunk be, ezzel ellentétben az idő múlásával a szabad áramlás fokozódását mutatták. Itt utalunk a 8–10. ábrákra. Ezekből az adatokból látható, hogy ami a szabad áramlás növekedését illeti,

a dipiridamol/acetil-szalicilsav 10:1 arány kevésbé hatásos, mint a 100:1 arány, ez utóbbi viszont kevésbé hatásos, mint az 50:1 arány.

A 11. ábra egy ismert kombinációval (Asasantin®) kapott viszonyokat szemléltet. Ebből látható, hogy ez lényegesen kevésbé hatásos, mint a találmány szerinti kombinációk. Mivel az eddig ismert kombinációknál viszonylag mindig nagy acetil-szalicilsav-koncentrációkat használtak, eddig ismételtlen utaltak a nagy vérszűkítőre. A találmány szerinti kombinációk meglepő módon jelentősen jobb hatást mutatnak lényegesen kisebb acetil-szalicilsav koncentrációnál, ami a vérzés rizikóját nagymértékben csökkenti, illetve meg is szünteti. A két hatóanyag kombinációja már a trombusképződés első fázisában hat; rekurrens trombózis veszélye egy nagynyomású és nagy áramlási- és nyíróhánnyal bíró rendszerben („high flow/high pressure”-system) jelentősen csökken. Nyulaknál az előnyös dózis 50:1 dipiridamol/acetil-szalicilsav. Nem szabad azonban figyelmen kívül hagyni, hogy a nyulak általában kevésbé érzékenyek egy trombózis elleni kezelésre, mint más állatok vagy az emberek. A kísérletekből látható, hogy a dipiridamol és acetil-szalicilsav kombinációja az artériás trombusképződést lényegesen hatásosabban gátolja, mint egy monoterápia. Az, hogy a 100:1 arányú kezelés a trombusképződés gátlását tekintve sokkal jobb, mint a 10:1 arányú kezelés, igazolják a patkányok mezenteriális modelljében kapott fenti eredmények.

A találmány szerinti eljárás kiviteli módját közelebbről a példák szemléltetik.

#### 1. példa

*Insztant formájú kapszulák, amelyek dipiridamolt és O-acetil-szalicilsavat tartalmaznak*

##### Előállítási eljárás

##### a) Dipiridamol-granulátum

35 kg dipiridamolt, 30 kg fumársavat és 5 kg polivinilpirrolidont 15 percig keverünk (Kubusmischer). Ezután 0,4 kg magnézium-sztearátot adunk a keverékhez és még 5 percig keverjük.

A keveréket hengeres sűrítőbe vesszük, amely után szárazon granuláló készülék és szitaberendezés van kapcsolva. A 0,4–1,0 mm átmérőjű frakciókat használjuk.

##### b) O-acetil-szalicilsav-drazsék

35 kg kristályos O-acetil-szalicilsavat 3,3 kg könnyen ömlő laktózzal, 12,5 kg mikrokristályos cellulózzal, 9 kg szárított kukoricakeményítővel és 0,5 kg alumínium-sztearáttal 15 percig keverünk (Kubusmischer), majd a keverékből 90 mg-os 5,5 mm átmérőjű, bikonvex tablettákat préselünk.

Ezeket a magokat több műveletben bevonjuk egy olyan drázsírozó szuszpenzióval, amely 5,6 kg szacharózból, 0,5 kg gumiarábikumból és 3,8 kg talkumból áll, amíg a tabletták tömege 110 mg lesz. A drázsékat jól megszáritjuk.

##### c) Letöltés

Speciális kapszulázógépen 1. nagyságú kemény zselatinkapszulákba, kapszulánként 175 mg dipiridamolnak megfelelő granulátmennyiséget töltünk, és erre rátöltjük az egyenként 35 mg O-acetil-szalicil-

savat tartalmazó drazsákat. A dipiridamol és az O-acetil-szalicilsav tömegaránya=5.

## 2. példa

Kapszulák, amelyek dipiridamol-depo-formát és O-acetil-szalicilsav-drazsét tartalmaznak

a) Dipiridamol-pirulák, késleltetett hatóanyagleadással

300 kg legömbölyített borkósav-kiindulási pirulát speciális üstben izopropanolból, dipiridamolból és polivinilpirrolidonból álló szuszpenzióval addig permetezzük, amíg az így kapott hatóanyag-pirulák körülbelül 45% dipiridamolt tartalmaznak.

Ezeket a pirulákat bepermetezzük egy olyan lakkal, amely metakrilsav/metil-metakrilát kopolimerből (kereskedelmi neve: Eudragit S) és hidroxipropilmetil-cellulóz-ftaláttól (kereskedelmi neve: HP 55) áll 85:15-50:50 tömegarányban. A szerves lakkoldat még lágyítót és talkumot is tartalmaz. Két pirulakomponenst 5 és 7% bevonati réssel és a lakk-komponensek megadott arányai között ezek különböző arányaival bepermetezzük. A két komponenst úgy keverjük, hogy a következő in vitro hatóanyagleadást biztosítsák:

Körülmények: USP XXI. szerint, Basket eljárás, 100 fordulat/perc;

1 óráig szintetikus gyomoredvben

2-6 óráig szintetikus bélnedvben (foszfátpuffer, pH=5,5).

Az eredményeket az alábbi táblázat szemlélteti.

| Idő    | Százalékos hatóanyagleadás/óra         |
|--------|----------------------------------------|
| 1. óra | körülbelül 30%                         |
| 2. óra | körülbelül 25%                         |
| 3. óra | körülbelül 18%                         |
| 4. óra | körülbelül 12%                         |
| 6. óra | múlva több mint 90% dipiridamol leadás |

b) O-acetil-szalicilsavat tartalmazó drazsék

Az 1. példában leírtak szerint 100 mg-os acetilszalicilsav-magokat állítunk elő préseléssel a következő keverékből:

|                              |             |
|------------------------------|-------------|
| O-acetil-szalicilsav         | 25,0 tömeg% |
| laktóz                       | 53,0 tömeg% |
| mikrokristályos cellulóz     | 11,0 tömeg% |
| kukoricakeményítő, szárított | 8,6 tömeg%  |
| szilícium-dioxid             | 3,0 tömeg%  |
| alumínium-sztearát           | 0,4 tömeg%  |

Ezeket a magokat az ismertetett módon addig vonjuk be a fenti drázsírozó szuszpenzióval, amíg alapos szárítás után 120 mg-osak.

## c) Letöltés

Speciális kapszulázógépen O-nagyságú kapszulákba, kapszulánként 200 mg dipiridamolnak megfelelő pirulamennyiséget és 25 mg acetil-szalicilsavat tartalmazó drazsét töltünk. A dipiridamol/O-acetil-szalicilsav tömegaránya=8.

## 3. példa

Kapszulák, amelyek depoformájú dipiridamolt és O-acetil-szalicilsav-drazsét tartalmaznak

a) Dipiridamol-pirulák késleltetett hatóanyagleadással

Duplacsigás extruderba dipiridamolt tartalmazó porkeveréket és szerves oldószert készítünk a megfelelő arányban, és a komponenseket egymással elkeverjük. A megnedvesített masszát spagettiformában kinyomjuk, amelyeket egy tartóban lévő gyorsan forgó fenéklemezzel igen tömör pirulákra gömbölyítünk. Az így kapott pirulákat szárítószekrényben szárítjuk.

A porkeverék összetétele:

|    |                             |             |
|----|-----------------------------|-------------|
| 10 | Dipiridamol                 | 69,0 tömeg% |
|    | etil-cellulóz               | 5,5 tömeg%  |
|    | hidroxipropilmetil-cellulóz | 12,5 tömeg% |
|    | (nagy molekulású polimer)   |             |
|    | polietilén-glikol 6000      | 1,0 tömeg%  |
| 15 | fumársav                    | 12,0 tömeg% |

b) Acetil-szalicilsav-drazsék

Az 1. és 2. példában leírtak szerint, ugyanazokkal a segédanyagokkal, 75 mg-os acetil-szalicilsav-drazsákat állítunk elő, amelyek 5 mg hatóanyagot tartalmaznak.

c) Letöltés

Speciális kapszulázógépen minden egyes 00 nagyságú kapszulába annyi pirulát töltünk, ami 450 mg dipiridamolnak megfelel, majd 5 mg acetil-szalicilsavat tartalmazó drazsét. A dipiridamol/O-acetil-szalicilsav tömegaránya=90.

## 4. példa

Háromrétegű tabletták

A háromrétegű tablettákhoz háromféle granulátumot készítünk:

a) Dipiridamol-granulátum

35 80 t% dipiridamolt, 10 t% hidroxipropilmetil-cellulózt (nagy molekulású polimer) és 9,5 t% hidroxipropil-cellulózt (nagy molekulású polimer) tartalmazó porkeveréket granuláló berendezésben etanollal megnedvesítünk és 1,5 mm lyukbőségű szítán granuláljuk. A granulátumot szárítjuk és megszítáljuk, majd 0,5 t% magnéziumsztearátot adunk hozzá. (Az értékek tömeg%-ban vannak megadva.)

b) Elválasztó granulátum

45 50% laktózból és 45% mikrokristályos cellulózból álló keveréket vízben oldott 4,5% polivinilpirrolidonnal megnedvesítünk. A keveréket 1 mm lyukbőségű szítán átnyomjuk, a granulátumot szárítjuk és 0,5% alumínium-sztearáttal keverjük (az értékek tömeg%-ban).

c) Acetil-szalicilsav-granulátum

55 80% könnyen ömlő acetil-szalicilsav-kristálykeverünk 15% könnyen ömlő laktózzal, 4,5% mikrokristályos cellulózzal és 0,5% alumínium-sztearáttal (százalék-értékek tömeg%-ban).

d) Háromrétegű tabletták

60 Három adagolótölcsérrel és három préselési hellyel ellátott speciális tablettaprésen a granulátumokat úgy adagoljuk, hogy 400 mg dipiridamolt és 80 mg acetil-szalicilsavat tartalmazó tablettákat kapjunk. A semleges réteg a két hatóanyagréteg között 50 mg súlyú. Az úgynevezett „oblong” formájú (17x6,8 mm) tablettákat alaposan portalánítjuk, szárítjuk és alumí-

nium-szalagba (alumínium/alumínium Blisterstreifen) rögzítjük. A dipiridamol/O-acetil-szalicilsav tömegaránya=5.

#### 5. példa

*Insztant formájú kapszulák, amelyek dipiridamolt és O-acetil-szalicilsavat tartalmaznak*

Előállítási eljárás:

a) Dipiridamol-granulátum

30% dipiridamolt, 63% fumársavat és 6% polivinilpirrolidont tartalmazó keveréket etanollal megnedvesítünk, és a masszát 1,5 mm lyukbőségű szítán átnyomjuk. A granulátumot szárítjuk, 1% magnézium-sztearátot keverünk hozzá és csigás tömörítőn – amely szárazon granuláló készülékkel és szitaberendezéssel van felszerelve – tömörítjük.

A 0,4–1,25 mm szemcse nagyságú frakciót használjuk fel a továbbiakban (százalékos értékek tömeg%-ban).

#### b) Letöltés

Speciális kapszulázógépen O nagyságú kapszulákba, kapszulánként 100 mg dipiridamolnak megfelelő granulátumot és 5 mg acetil-szalicilsavat tartalmazó drasztét töltünk a 3. példa szerint.

A dipiridamol-tartalmú granulátum hatóanyagleadása független a pH-tól.

| pH-érték<br>szintetikus gyomor-,<br>illetve bélnedv | in vitro dipiridamol leadása<br>percekben* |      |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|
|                                                     | 50%                                        | >90% |
| 1,2                                                 | 3                                          | 11   |
| 4,0                                                 | 4                                          | 13   |
| 6,0                                                 | 4                                          | 15   |

\* USP XXI, Paddle-eljárás  
100 fordulat/perc.

A dipiridamol/O-acetil-szalicilsav súlyaránya=20.

#### 6. példa

*Insztant formájú kapszulák, amelyek mopidamolt és O-acetil-szalicilsavat tartalmaznak*

Előállítási eljárás:

a) Mopidamol-granulátum

35 kg mopidamolt, 20 kg fumársavat és 5 kg polivinilpirrolidont 15 percig keverünk (Kubusmischer). A keverékhez 0,4 kg magnézium-sztearátot adunk és még 5 percig keverjük.

A keveréket csigás tömörítőbe tesszük, amelyhez szárazon granuláló készülék és szitaberendezés van kapcsolva. A 0,4–1,0 mm átmérőjű frakciót használjuk fel.

#### b) O-acetil-szalicilsav draszték

35 kg kristályos O-acetil-szalicilsavat 3,3 kg könnyen ömlő laktózzal, 12,5 kg mikrokristályos cellulózzal, 9 kg szárított kukoricakeményítővel és 0,5 kg alumínium-sztearáttal 15 percig keverünk (Kubusmischer), majd a keverékből 90 mg tömegű 5,5 mm átmérőjű, bikonvex tablettákat préselünk.

Ezeket a magokat több műveletben bevonjuk egy olyan drázsírozó szuszpenzióval, amely 5,6 kg szácharózt, 0,5 kg gumiarábitumot és 3,8 kg talkumot

tartalmaz. A kész draszték tömege 110 mg. A drasztékat jól megszáritjuk.

#### c) Letöltés

Speciális kapszulázógépen 1. nagyságú kemény zselatinkapszulákba, kapszulánként 210 mg mopidamolnak megfelelő granulátum-mennyiséget és erre 35 mg O-acetil-szalicilsavat tartalmazó drasztét töltünk. A mopidamol/O-acetil-szalicilsav tömegaránya=6.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás 2,6-bisz(dietanol-amino)-4,8-dipiperidino-pirimido[5,4-d]pirimidint – dipiridamolt – és/vagy 2,6-bisz(dietanol-amino)-8-pirimido[5,4-d]pirimidint – mopidamolt –, illetve fiziológiásan ártalmatlan sókat és O-acetil-szalicilsavat, illetve fiziológiásan ártalmatlan sóját tartalmazó szilárd gyógyszerkombináció előállítására, *azzal jellemezve*, hogy pirimido-pirimidin komponenst és/vagy az O-acetil-szalicilsav komponenst ismert módon védőréteggel bevonjuk, majd az egymástól védőréteggel elválasztott pirimido-pirimidin komponenst és O-acetil-szalicilsav komponenst, adott esetben a szokásos hordozó- és/vagy segédanyagokkal együtt, 4,5-nél nagyobb tömegarányban összekeverjük és a keveréket kapszulázzuk vagy más szilárd gyógyszerformává ismert módon feldolgozzuk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy pirimido-pirimidin komponensként dipiridamolt vagy fiziológiásan ártalmatlan sóját alkalmazzuk.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a pirimido-pirimidin komponenst és az O-acetil-szalicilsav komponenst 5-től 200-ig terjedő tömegarányban keverjük össze.
4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a dipiridamolt és/vagy mopidamolt, illetve fiziológiásan ártalmatlan sókat a szokásos segédanyagokkal, adott esetben fiziológiásan elviselhető savas segédanyag jelenlétében granuláljuk vagy szemcsézzük, az O-acetil-szalicilsavat vagy fiziológiásan ártalmatlan sóját a szokásos segédanyagokkal magokká préseljük, a magokat ismert védőréteggel bevonjuk és adott esetben mindkét komponenst kapszulázzuk.
5. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a dipiridamolt, illetve fiziológiásan ártalmatlan sóját fiziológiásan elviselhető savas segédanyaggal legalább 1 egyenérték savas segédanyagra vonatkoztatva 1 mól dipiridamolt alkalmazva, adott esetben a szokásos hordozó- és segédanyagok jelenlétében szemcsézzük, a szemcséket a gyomornedvben oldhatatlan, a bélnedvekben oldódó lakkréteggel bevonjuk, majd szárítjuk, az O-acetil-szalicilsav komponenst a szokásos hordozó- és segédanyagokkal magokká préseljük, a magokat védőréteget képző anyaggal drázsírozzuk és adott esetben mindkét komponenst kapszulázzuk.
6. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a dipiridamolt, illetve fiziológiásan ártalmatlan sóját és az O-acetil-szalicilsavat, illetve fiziológiásan ártalmatlan sóját adott

esetben a szokásos segédanyagokkal előállított granulátumaik formájában egy szokásos elválasztó granulátummal együtt a két hatóanyagréteg között védőréteget tartalmazó, háromrétegű tablettává préseljük.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy pirimido-pirimidin komponenst és az O-acetil-szalicilsav komponenst 8:1–100:1 tömegarányban keverjük össze.

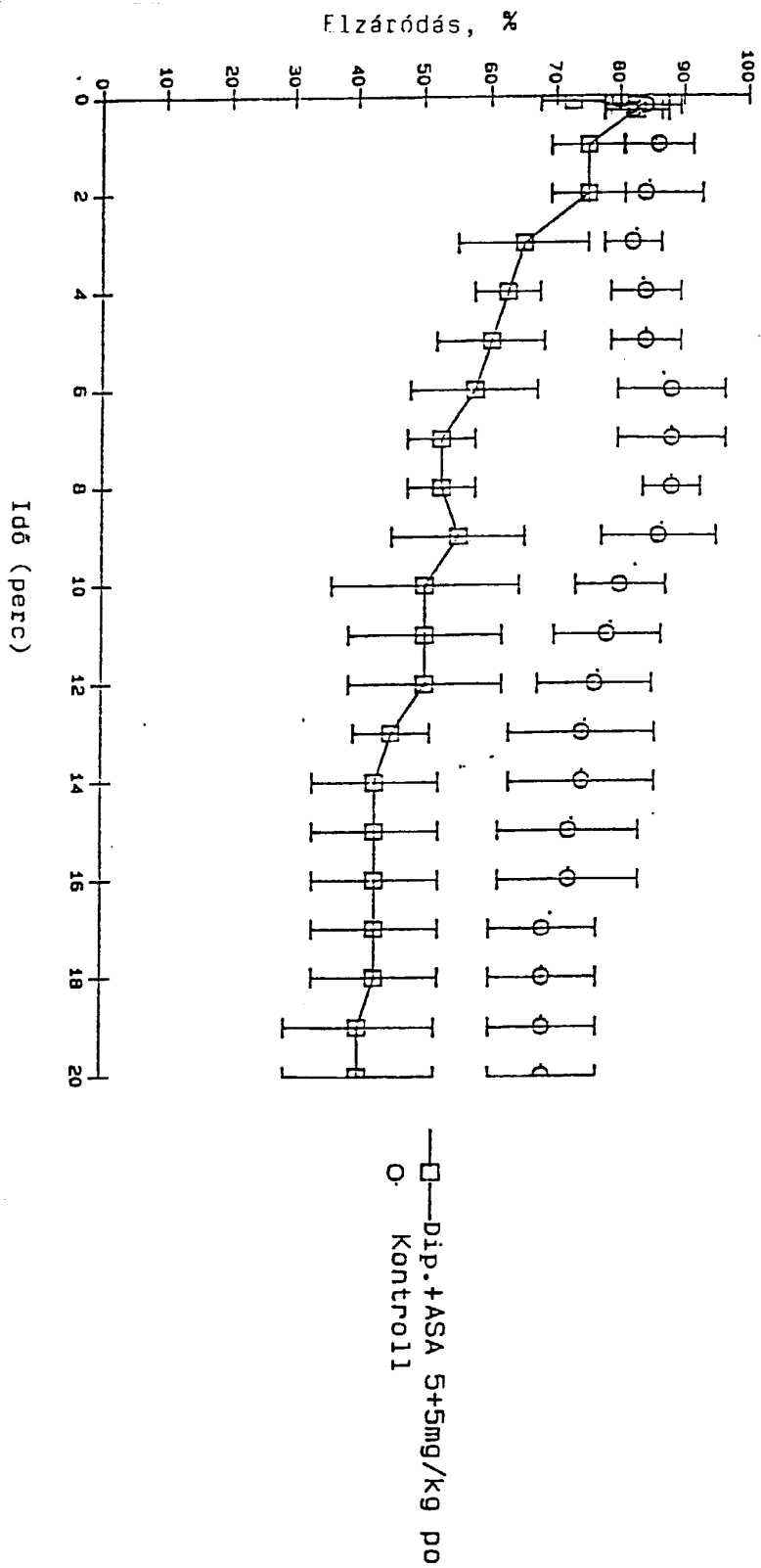
5

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a gyógyszerkombinációkban 10–675 mg dipiridamolt, és/vagy mopidamolt és 1–150 mg O-acetil-szalicilsavat vagy a hatóanyagok fiziológiásan ártalmatlan sóit, előnyösen 75–200 mg dipiridamolt és/vagy mopidamolt és 5–80 mg O-acetil-szalicilsavat vagy a hatóanyagok fiziológiásan ártalmatlan sóit alkalmazzuk.

1. ÁBRA

Trombusképződés patkányoknál

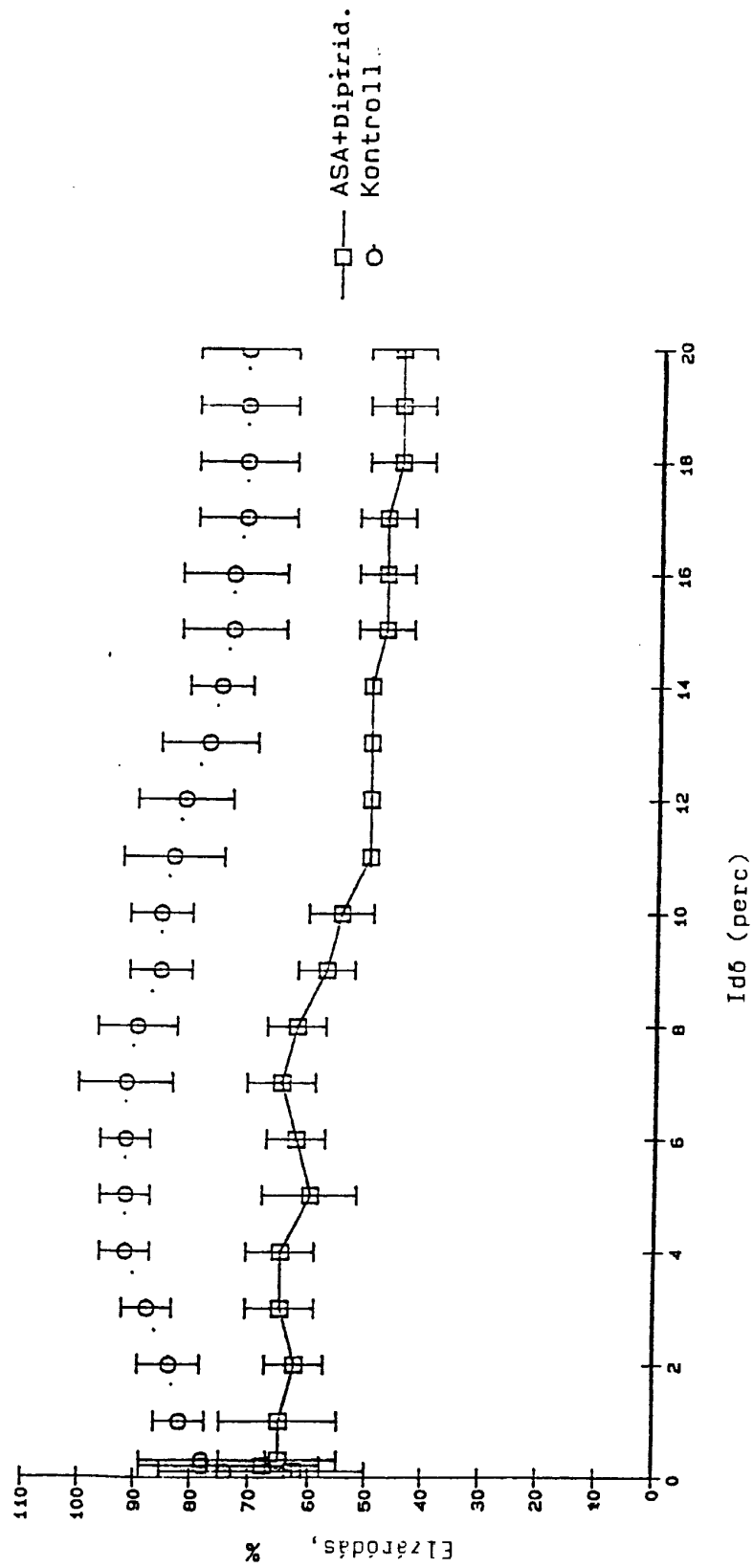
Dipiridamol-eltérítés 90', majd 0-acetil-szalicilsav (ASA)



## 2. ÁBRA

Trombusképződés patkányoknál

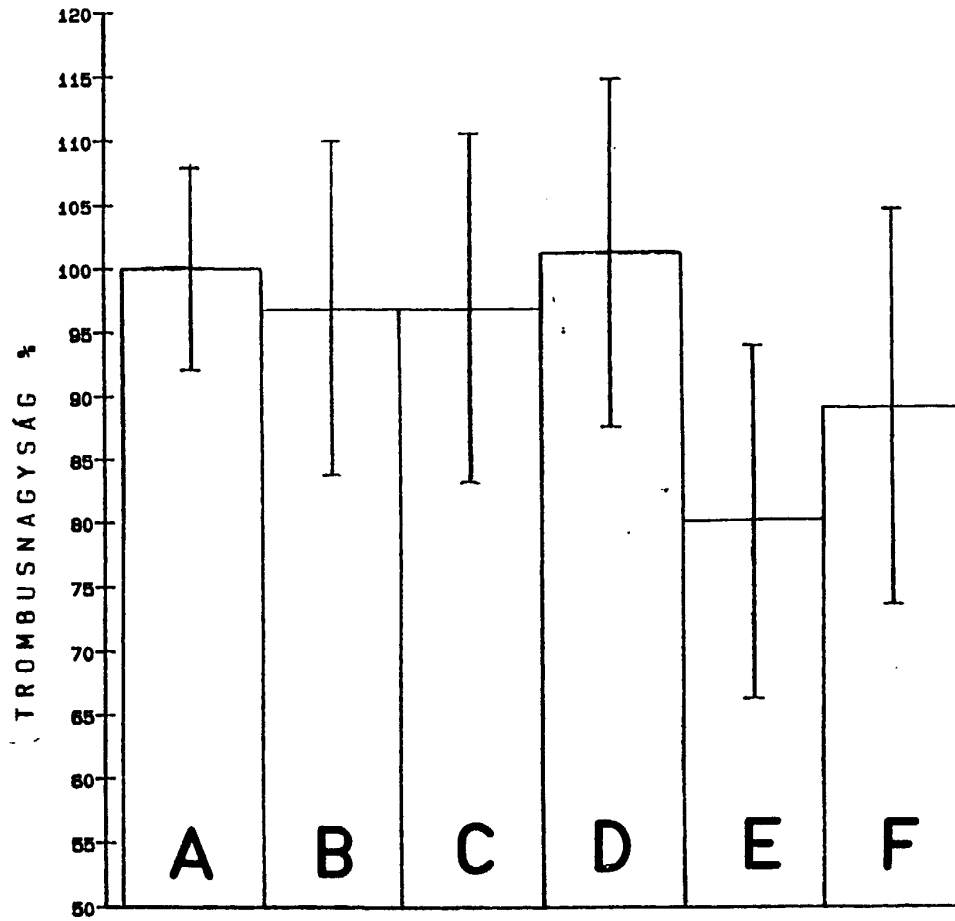
O-acetil-szalicilsav (ASA) 0,05 mg/kg + dipiridamol 5 mg/kg p.o.



3. ÁBRA

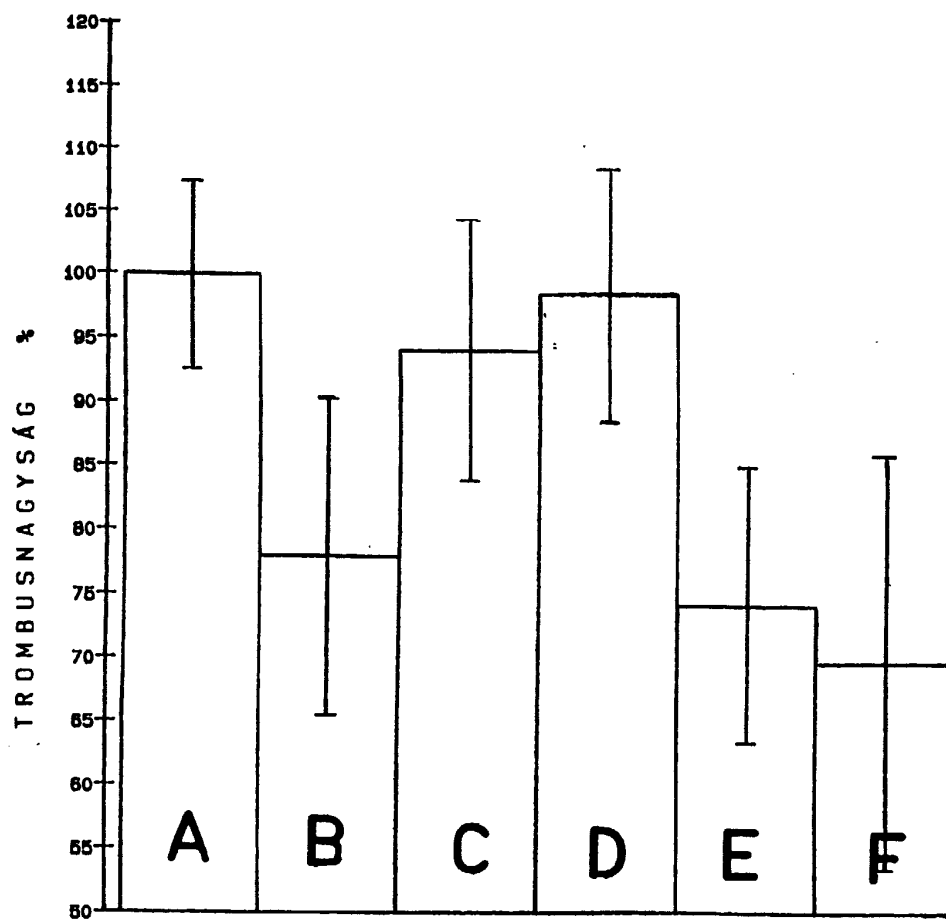
Trombusképződés patkányoknál

Idő: 10"-1'

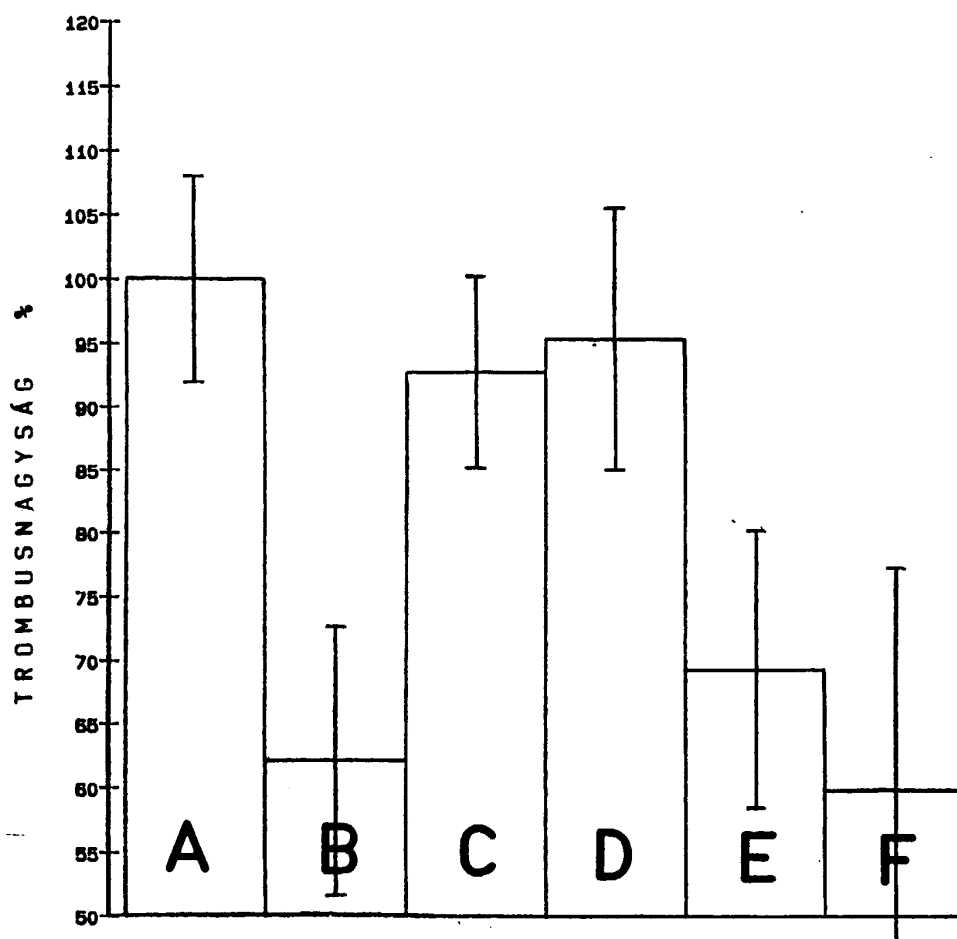


4. ÁBRA

Trombusképződés patkányoknál  
Idő: 2'-4'



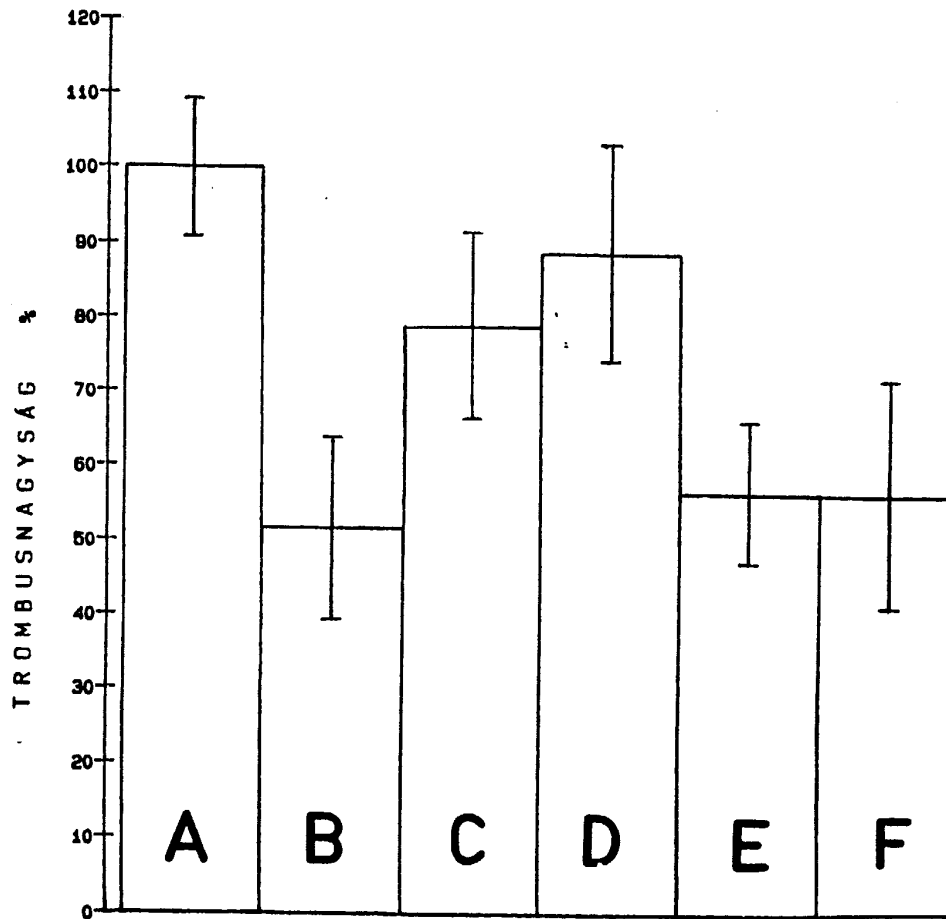
5. ÁBRA  
Trombusképződés patkányoknál  
Idő: 5'-10'



6. ÁBRA

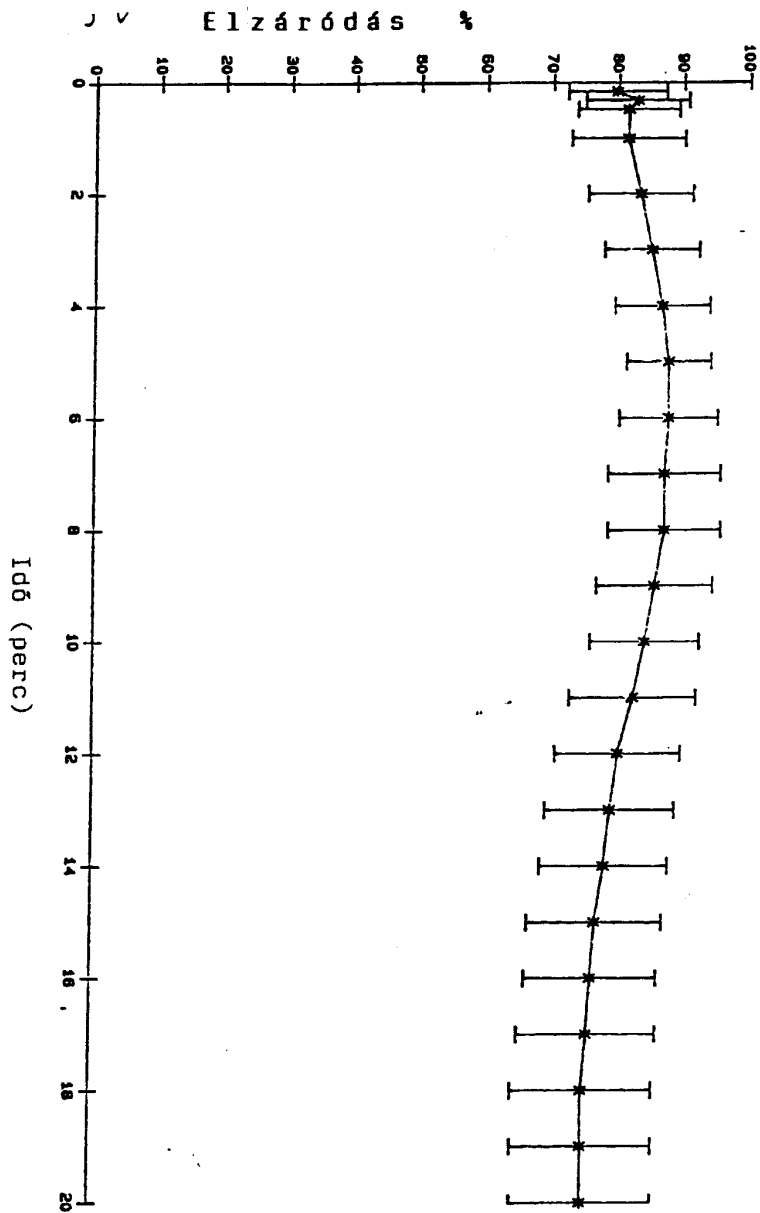
Trombusképződés patkányoknál

Idő: 10'-20'



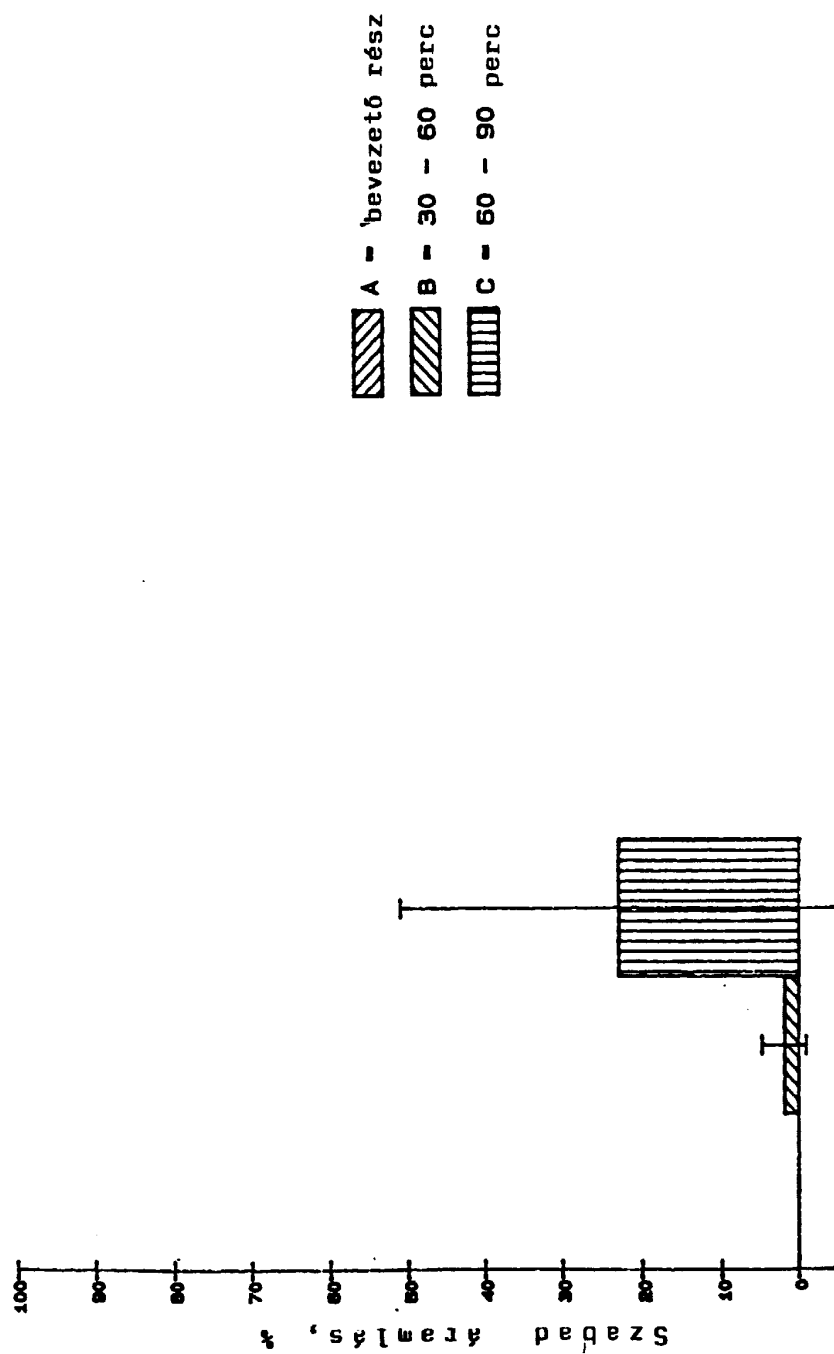
7. ÁBRA

Trombusképződés patkányoknál  
Valamennyi kontroll időgörbéje, n=66



— \*

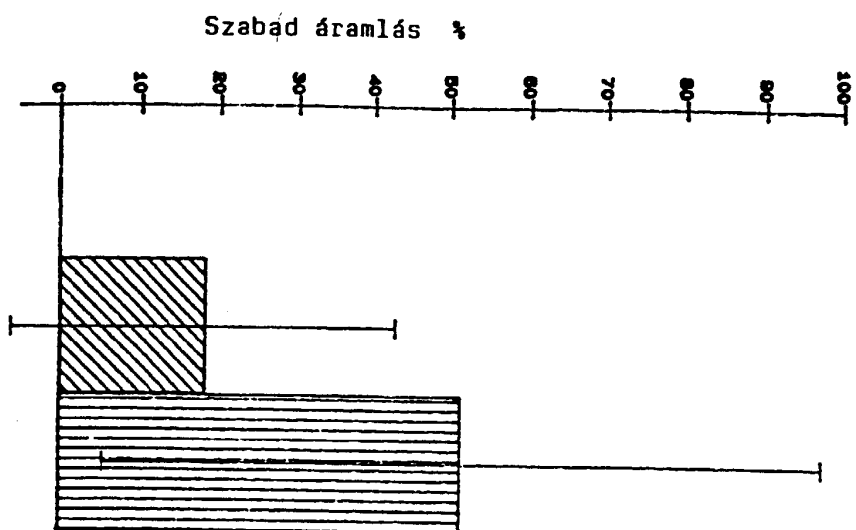
8. ÁBRA  
 0-acetil-szalicilsav 500 ug/kg + dipiridamol 5 mg/kg i.mes.  
 n = 4  
 A "szabad áramlás" vonatkozásában



9. ÁBRA

N-acetil-szalicilsav (ASA) 50 mg/kg + dipiridamol 5 mg/kg i.mes.  
 $n = 4$

A "szabad áramlás" vonatkozásában



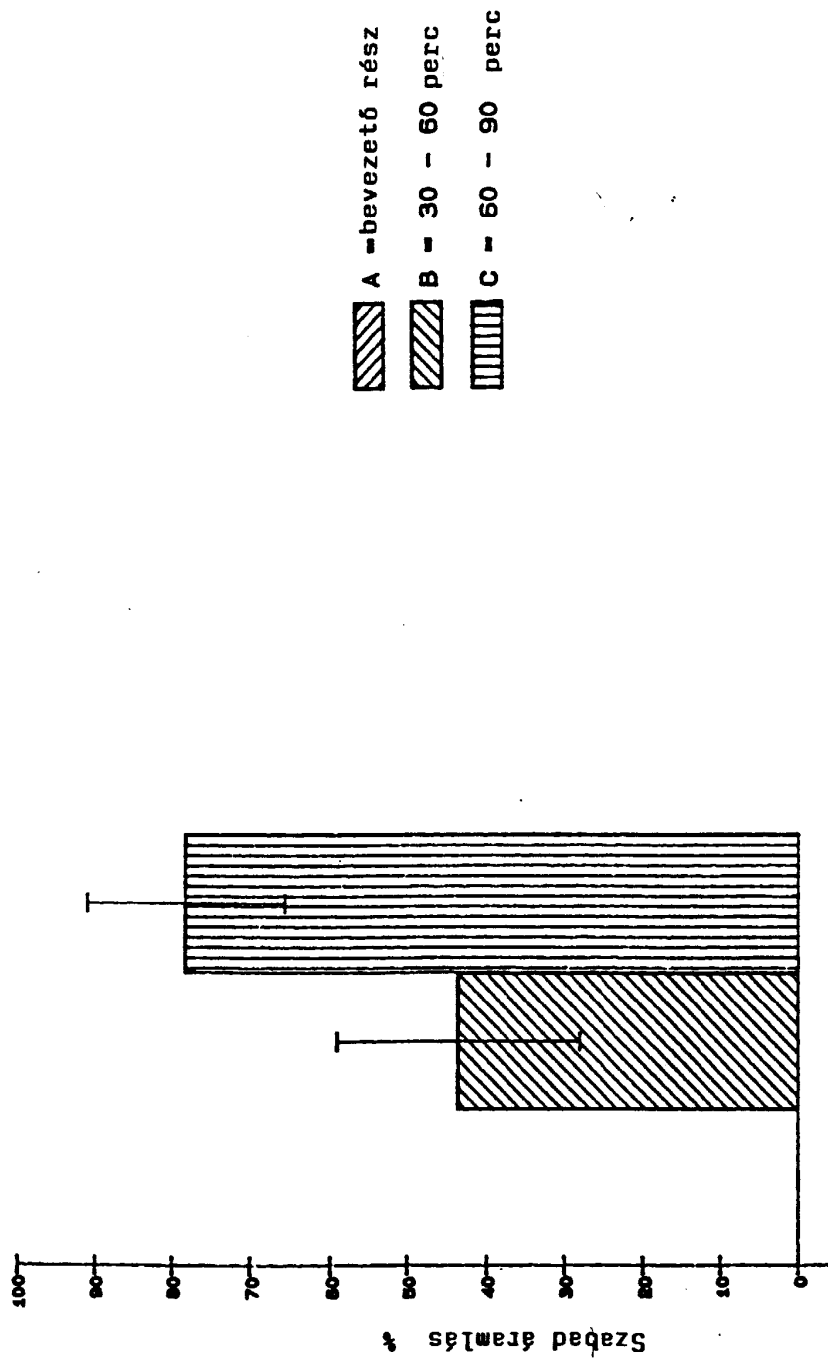
 A - bevezető rész  
 B - 30 - 60 perc  
 C - 60 - 90 perc

# 10. ÁBRA

O-acetil-szalicilsav (ASA) 100 ug/kg + Dipiridamol 5 mg/kg i.mes.

n = 4

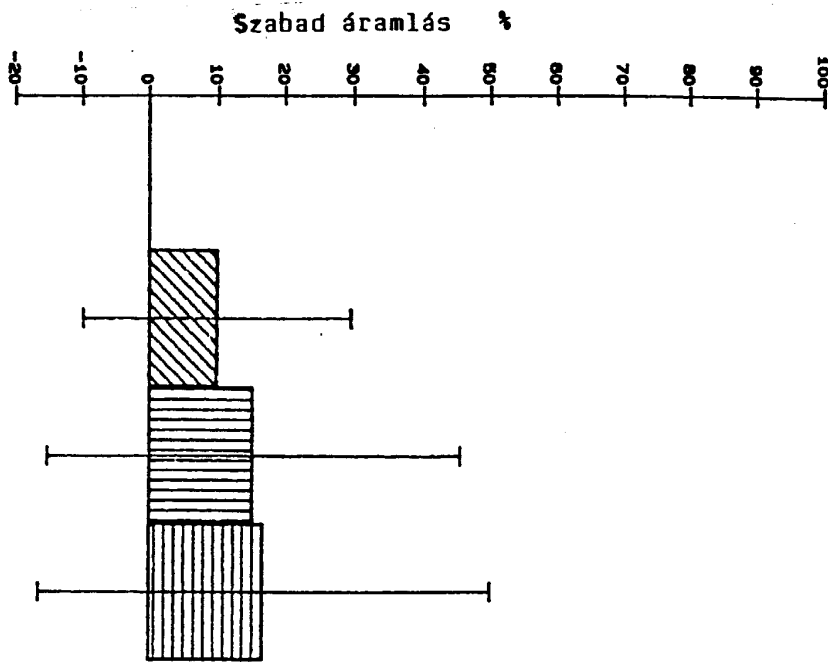
A "szabad áramlás" vonatkozásában



# 11. ABRA

-O-acetil-szalicylsav (ASA) 5 mg/kg + Dipiridamol 1 mg/kg i. mes.  
n = 4

A "szabad áramlás" vonatkozásában



 A - bevezető rész  
 B - 30 - 50 perc  
 C - 50 - 70 perc  
 D - 70 - 90

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
 A kiadásért felel: Dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető  
 AGUILAR & TÁRSA Kft - GYŐR  
 Felelős vezető: Javier Aguilar ügyvezető ig.