



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228930

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 28 05 82

(21) (PV 3963-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 01 06 81
(268980) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 08 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 417/12
A 61 K 31/54

(72)

Autor vynálezu

LOMBARDINO JOSEPH GEORGE, NIAHTIC, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby krystalických, nehygroskopických, ve vodě rozpustných solí N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu

1

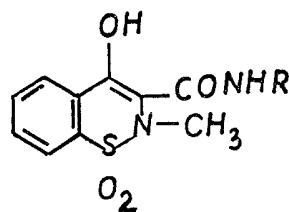
Vynález popisuje nové užitečné soli benzo-thiazindioxidu, zejména určité nové krystalické nehygroskopické, ve vodě rozpustné soli N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu, které jsou zvláště cenné vzhledem k tomu, že vykazují jedinečnou kombinaci chemoterapeutických a fyzikálních vlastností.

V uplynulém období byly čineny četné pokusy směřující k nalezení nových a lepších protizánětlivých prostředků. Z větší části toto úsilí zahrnovalo syntézu a testování různých steroidních sloučenin, jako kortikosteroidů, nebo nesteroidních látek kyselého charakteru, jako fenylbutazonu, indomethacinu apod., včetně nového prostředku známého pod názvem piroxicam. Posledně zmíněná látka náleží do skupiny protizánětlivě účinných 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidů, popsaných a chráněných v americkém patentním spisu č. 3 591 584. Tak jak pokračuje výzkum a hledání zlepšených protizánětlivých prostředků, jeví se potřeba antiartritických prostředků s vysokou rozpustností ve vodě a s jinými žádoucími vlastnostmi, vhodných zejména pro orální, místní nebo parenterální aplikaci.

V souladu s vynálezem bylo nyní zjištěno, že určité nové krystalické nehygrosko-

2

pické, ve vodě rozpustné soli N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu jsou užitečné jako nesteroidní terapeutické prostředky způsobující úlevu bolestivých zánětů, jako jsou například bolestivé stavy při reumatoidní artritidě. Těmito novými solemi podle vynálezu jsou soli N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu, což je kyselá látka odpovídající obecnému vzorci



ve kterém

R znamená 2-pyridylovou skupinu, s ethylendiaminem, monoethanolaminem a diethanolaminem.

Tyto nové soli s ethylendiaminem, monoethanolaminem a diethanolaminem podle vynálezu představují krystalické, nehygro-

skopické, rychle se rozpouštějící pevné látky s vysokou rozpustností ve vodě, které mimoto vykazují vynikající chemickou a fyzikální stálost. V souhlase s tím jsou tyto látky zvlášť cenné jako nesteroidní terapeutické prostředky k léčbě bolestivých zánětlivých stavů, zejména rheumatoidní artritidy, a jsou zvlášť vhodné pro použití v různých lékových formách, včetně forem určených k orálnímu, místnímu nebo parenterálnímu podání. Výhodnou solí podle vynálezu je sůl s monoethanolaminem.

V souladu s vynálezem se tyto nové soli připravují tak, že se N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid uvede do styku s alespoň ekvivalentním počtem molů ethylendiaminu, monoethanolaminu nebo diethanolaminu. Tato reakce se normálně provádí v polárním protickém rozpouštědle, jako ve vodě nebo nižším alkanolu, například methanolu, ethanolu, isopropanolu apod., nebo v halogenovaném uhlovodíku, jako v methylenchloridu, chloroformu, tetrachlormethanu, ethylendichloridu, 1,1,2,2-tetrachlorethanu apod. Obecně se reakce provádí při teplotě v rozmezí zhruba od 20 do 100 °C po dobu pohybující se asi od 0,5 minuty do 30 minut. Po ukončení reakce se žádaná výsledná sůl snadno izoluje běžným způsobem, například odpařením rozpouštědla z reakční směsi a následující tritrací pevného zbytku nebo surového koncentrovaného produktu s vhodným rozpouštědlovým systémem, jako se směsí ethylacetátu a chloroformu, apod. Alternativně je rovněž možno vyhnout se izolaci tak, že se používá vodný roztok soli tak, jak vznikl in situ, po příslušné úpravě koncentrace.

Výchozí látky používané pro přípravu nových solí podle vynálezu jsou vesměs známy. Tak například N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid (piroxicam) je popsán v americkém patentním spisu č. 3 591 584 (J. G. Lombardino), jakož i v publikaci J. G. Lombardino a spol., *Journal of Medicinal Chemistry*, sv. 16, str. 493 (1973), včetně jeho celkové syntézy ze snadno dostupných organických materiálů. Aminové báze, používané k přípravě nových adičních solí podle vynálezu, jsou vesměs komerčně dostupnými látkami.

Soli N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu podle vynálezu je možno snadno upravit k terapeutickému použití jako antiartritické prostředky. Tak například sůl N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu s monoethanolaminem, která je typickou a výhodnou látkou podle vynálezu, vykazuje protizánětlivou účinnost při standardním testu na edému vyvolaném na tlapce krysy karageninem [viz C. A. Winter a spol., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, sv. 111, str. 544 (1962)], kdy při orální aplikaci v dávce 33 mg/kg podstatně inhi-

buje vznik otoku. Popisované soli benzothiazindioxidu podle vynálezu však mají ještě další výhody. Tak například i když samotný N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid (piroxicam) je ve vodě jen velmi špatně rozpustný, je sůl N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu s monoethanolaminem ve vodě rozpustná velmi dobře (rozpouští se okamžitě), a proto se mnohem rychleji dostává po orální aplikaci do krve než odpovídající méně rozpustná sůl vápenatá a dokonce i než bezvodá sodná sůl shora zmíněné sloučeniny (obě tyto soli se připravují postupem popsáním v americkém patentním spisu č. 3 591 584). Tato sůl podle vynálezu dále tvoří čiré, stále vodné roztoky i ve velmi vysokých koncentracích (nad 100 mg/ml). Ostatní soli podle vynálezu se chovají podobně. Toto je velice překvapující fakt, vezmeme-li v úvahu, že jak tromethamoniová sůl N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu, tak odpovídající sůl triethanolamoniová jsou velice špatně rozpustné ve vodě, a že jednoduchá amonná sůl je při vysoušení ve vakuu velice nestálá.

Nové soli podle vynálezu představují mimoto krystalické, nehygroskopické pevné látky, které se tedy snadno izolují ve vysoce čistém stavu. Tyto konkrétní vlastnosti dále usnadňují velkovýrobní zpracování těchto solí na příslušné lékové formy, zvlášť přizpůsobené buď k orální, místní, nebo parenterální aplikaci apod.

Soli podle vynálezu je možno podávat jako antiartritické prostředky libovolnou z výše uvedených cest. Obecně se tyto soli aplikují v dávkách zhruba od 5,0 mg do 1000 mg denně, i když nutně dochází k odchylkám v závislosti na hmotnosti a stavu ošetřovaného pacienta a na zvoleném způsobu podání. Obvykle se dává přednost dávkování pohybujícímu se v rozmezí zhruba od 0,08 mg do 16 mg na kilogram tělesné hmotnosti denně, i když i zde se mohou vyskytnout odchylky v závislosti na individuální odpovědi pacienta na medikament, jakož i na typu farmaceutického preparátu a na časových intervalech, v nichž se aplikace provádí. V některých případech může vyhovovat dávkování pod spodní hranici shora uvedeného rozmezí, zatímco v jiných případech je možno používat vyšší celkovou dávku rozdělenou do několika nižších dávek podávaných během dne.

Soli podle vynálezu je možno podávat samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči různými cestami zmíněnými výše, a to v široké paletě různých lékových forem. Tyto účinné látky je možno kombinovat s různými farmaceuticky přijatelnými inertními nosiči a upravovat do formy tablet, kapslí, měkkých a tvrdých kosočtverečných pastilek, trochejí, pokroutek,

prášků, sprejů, krémů, balzámů, čípků, žele, past, lotionů, mastí, vodných roztoků a suspenzí, injekčních roztoků, elixírů, sirupů apod. Mezi shora zmíněné nosiče náležejí pevná ředidla nebo plnidla, sterilní vodná prostředí a různá netoxická organická rozpouštědla apod. Farmaceutické prostředky k orálnímu podání mohou navíc být vhodně přislazeny nebo/a ochuceny. Obecně obsahují tyto léčivé formy soli podle vynálezu v koncentracích pohybujících se zhruba od 0,5 do 90 % hmotnostních.

K orálnímu podání je možno používat tablety obsahující různé pomocné látky, jako mikrokrytalickou celulózu, citronan sodný, uhličitán vápenatý, monohydrogenfosforečnan vápenatý a glycin, spolu s různými desintegračními činidly, jako jsou škroby, s výhodou škrob kukuřičný, bramborový nebo tapiokový, alginová kyselina a určité komplexní křemičitany, a společně s granulačními pojidly, jako je polyvinylpyrrolidon, želatina a arabská guma. K přípravě tablet jsou často velmi užitečné rovněž kluzné látky, jako stearat hořečnatý, natriumlaurylsulfát a mastek. Pevné prostředky obdobného typu lze rovněž použít k plnění tvrdých želatinových kapslí. Mezi výhodné pomocné materiály zde rovněž náleží laktóza nebo mléčný cukr, jakož i polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti. Mají-li se připravit vodné roztoky a suspenze nebo/a elixíry k orálnímu podání, je možno účinnou látku kombinovat s různými sladidly nebo chuťovými přísadami, barvivy a popřípadě emulgátory nebo/a suspendačními činidly, a to společně s takovými ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerin a různé kombinace těchto ředidel.

K parenterální aplikaci je možno používat roztoky solí s aminy podle vynálezu v sesamovém nebo podzemnicovém oleji, nebo ve vodném propylenglykolu či vodném ethanolu, jakož i sterilní vodné roztoky v destilované vodě. Vodné roztoky mají být účelně pufrovány (pH nad 8) a kapalné ředidlo má být předem upraveno tak, aby bylo isotonické. Tyto vodné roztoky jsou vhodné k intravenózním injekcím. Olejové roztoky jsou vhodné k intraartikulárním, intramuskulárním, a subkutánním injekcím. Mimoto je rovněž možno k léčbě zánětlivých stavů kůže nebo oka aplikovat adiční soli s aminy podle vynálezu místně ve formě krémů, žele, past, mastí, roztoků apod., a to v souladu se standardní farmaceutickou praxí.

Protizánětlivou účinnost sloučenin podle vynálezu dokládá výše zmíněný standardní test na edému vyvolaném na tlapce krysy karageninem. Při tomto testu se zjišťuje protizánětlivá účinnost jako procentická hodnota inhibice tvorby edému vyvolaného na zadní tlapce samce bílé krysy (hmotnost 150 až 190 g) subplantární injekcí karageninu. Karagenin se vstříkne jako 1% vodná suspenze (0,05 ml) za 1 hodinu po orální aplikaci testované látky, která se normál-

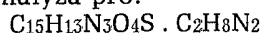
ně podává ve formě vodného roztoku. Tvorba edému se zjišťuje měřením objemu tlapky na počátku testu a pak za 3 hodiny po injekci karageninu. Zvýšení objemu naměřené za 3 hodiny po injekci karageninu představuje individuální odpověď. Testované sloučeniny se považují za účinné v případě, že rozdíl odpovědí mezi zvířaty ošetřenými testovanou látkou (6 krys/skupina) a kontrolní skupinou zvířat, jimž bylo podáno pouze samotné nosné prostředí, je významný v porovnání s výsledky dosaženými při orální aplikaci standardních látek, jako acetylsalicylové kyseliny v dávce 100 mg/kilogram nebo fenylbutazonu v dávce 33 miligramů na kilogram.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

Do Erlenmeyerovy baňky o obsahu 250 mililitrů, opatřené magnetickým míchadlem, se předloží 500 mg (0,0015 mol) N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu a 75 ml vody. K výsledné suspenzi se za míchání pomalu přidá 180 mg (0,003 mol) ethylendiaminu (0,2 mililitru). Reakční směs se na parní lázni zhruba 3 minuty zahřívá, přičemž přejde na žlutý roztok. Odpařením tohoto roztoku téměř k suchu za sníženého tlaku se získá žlutý pryskyřičnatý odparek, který se trituruje s 200 ml chloroformu a 30 ml ethylacetátu tak, že se směs 1 hodinu míchá. Vzniklý nažloutlý pevný produkt se odsaje a na odsávací nálevce se promyje čerstvým ethylacetátem. Získá se čistá sůl N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu s ethylendiaminem, tající při 151 až 154 °C. Čistý produkt se dále charakterizuje IČ absorpční spektroskopii a elementární analýzou.

Analýza pro:



vypočteno:

52,16 % C, 5,40 % H, 17,89 % N;

nalezeno:

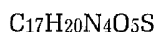
51,81 % C, 5,41 % H, 17,77 % N.

Příklad 2

K suspenzi 2,0 g (0,00604 mol) N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu ve 300 ml vody se přidá 388 mg (0,00634 mol; 0,383) 2-aminoethanolu a výsledná směs se zhruba 3 minuty zahřívá na parní lázni. Takto získaný žlutý roztok se filtrací zbaví velmi malého množství látek nerozpustných ve vodě a filtrát se zahustí ve vakuu na žlutý olejovitý zbytek, který se trituruje s 200 ml smě-

si ethylacetátu a chloroformu (3:2 objemově) tak, že se směs přes noc (16 hodin) míchá při teplotě místnosti (25 °C) v atmosféře suchého dusíku. Vyloučená pevná sraženina se odsaje, důkladně se promyje ethylacetátem a vysuší se ve vakuu do konstantní hmotnosti. Získá se 2,07 g (výtěžek 87 %) čisté soli N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu s monoethanolaminem, tající při 174 až 178 °C. Čistý produkt se dále charakterizuje IČ absorpční spektroskopii a elementární analýzou.

Analýza pro:



vypočteno:

52,03 % C, 5,14 % H, 14,28 % N;

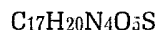
nalezeno:

51,72 % C, 5,14 % H, 13,93 % N.

Příklad 3

Do dvoulitrové tříhrdlé reakční baňky s kulatým dnem, opatřené magnetickým míchadlem, přikapávající nálevkou (250 ml) a teploměrem, se předloží zfiltrovaný roztok 55,0 g (0,166 mol) N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu v 660 ml methylenchloridu. Tento roztok, který rovněž obsahuje 0,1 gramu soli N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu s monoethanolaminem jako očko, se připraví tak, že se nejprve za použití mírného míchání magnetickým míchadlem rozpustí pevný materiál v 610 ml methylenchloridu předloženého v Erlenmeyerově baňce. Toto rozpouštění se provádí při teplotě 25 stupňů Celsia. Po přenesení tohoto roztoku do shora zmíněné reakční baňky se pak k vypláchnutí Erlenmeyerovy baňky použije dalších 50 ml methylenchloridu. Reakční baňka se pak na parní lázni zahřeje na 27 stupňů Celsia a za neustálého energického míchání se do ní během 50 minut pomalu přidá roztok 10,7 g (0,175 mol) ethanolaninu ve 110 ml čerstvého methylenchloridu. Po skončení přidávání se reakční směs 1 hodinu míchá při teplotě 27 °C, načež se vyloučená krystalická sůl odsaje na Buchnerově nálevce. Výsledná sůl se vysuší ve vakuové sušárně při teplotě 35 °C do konstantní hmotnosti, čímž se získá 63,1 g čisté soli N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu s monoethanolaminem, tající při 171 až 174 stupňů Celsia. Čistý výtěžek čistého produktu tedy činí 63,0 (96,8 %). Takto získaný čistý produkt se dále charakterizuje NMR spektroskopii a elementární analýzou. Bylo zjištěno, že tento produkt je ve všech ohledech identický s produktem připraveným v příkladu 2.

Analýza pro:



vypočteno:

52,03 % C, 5,14 % H, 14,28 % N;

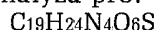
nalezeno:

52,09 % C, 5,15 % H, 14,30 % N.

Příklad 4

K suspenzi 2,0 g (0,00604 mol) N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu ve 300 ml vody se přidá 687 mg (0,00634 mol) diethanolaminu a výsledná směs se 3 minuty zahřívá na parní lázni. Vzniklý žlutý roztok se filtrací zbaví velmi malého množství bílých pevných látek a filtrát se zahustí ve vakuu na žlutý olejovitý zbytek. K tomuto zbytku se přidá 200 ml směsi ethylacetátu a chloroformu (3:2 objemově) a směs se přes noc (18 hodin) míchá při teplotě místnosti (cca 25 °C) v atmosféře suchého dusíku, čímž se získá žlutý pryskyřičnatý materiál, který se izoluje dekantací rozpouštědla. Tento pryskyřičný materiál se trituruje se 100 ml chloroformu, směs se 2 minuty zahřívá na parní lázni (právě k počínajícímu varu), načež se vyvolá krystalizace poškrábáním stěn nádoby skleněnou tyčinkou. Výsledná směs se nechá zchladnout na teplotu místnosti a při této teplotě se v atmosféře suchého dusíku 2,5 hodiny míchá. Pevný krystalický produkt se odsaje, promyje se čerstvým chloroformem a vysuší se ve vakuu do konstantní hmotnosti. Získá se 2,11 g (výtěžek 80 %) čisté soli N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu s diethanolaminem, o teplotě tání 143 až 146 °C. Tento čistý produkt se dále charakterizuje IČ absorpční spektroskopii a elementární analýzou.

Analýza pro:



vypočteno:

52,28 % C, 5,54 % H, 12,84 % N;

nalezeno:

52,04 % C, 5,40 % H, 12,55 % N.

Příklad 5

Smísením níže uvedených látek v následujících hmotnostních poměrech se připraví suchý pevný farmaceutický prostředek.

sůl N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu s ethylen-diaminem	5,88
mikrokrystalická celulóza	34,00
kukuřičný škrob	9,08
stearát hořečnatý	1,04

Po důkladném promíchání vysušené směsi se z výsledné směsi vylisují tablety obsahující 5 mg účinné látky. Za použití vždy příslušného množství směsi lze analogickým způsobem připravit i jiné tablety obsahující 10 mg, 25 mg, resp. 50 mg účinné látky.

Příklad 6

Smísením níže uvedených látek v následujících hmotnostních poměrech se připraví suchý pevný farmaceutický prostředek.

sůl N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu s monoethanolaminem	59,21
bezvodý monohydrogenfosforečnan vápenatý	230,10
kukuřičný škrob	32,50
natriumlaurylsulfát	0,32
stearát hořečnatý	2,87

Takto připravená suchá pevná směs se pak důkladně míchá k získání práškového produktu, který je v každém ohledu zcela homogenní. Za použití vždy příslušného množství tohoto práškového materiálu se pak připraví tvrdé želatinové kapsle (č. 2) obsahující 50 mg účinné látky.

Příklad 7

Připraví se vodný propylenglykolový roztok obsahující sůl N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu s diethanolaminem, a to tak, že se posledně zmíněná látka rozpustí ve směsi propylenglykolu a vody (1:4 hmotnostně) s obsahem 1 % hmotnostního terciárního fosforečnanu sodného, a pH roztoku se upraví na hodnotu 8,0. Používá se takové množství účinné látky, aby výsledný roztok obsahoval 5 mg účinné složky v každém ml.

Roztok se pak sterilizuje filtrací přes celulóзовou membránu s otvory o velikosti 0,2 μ m. Takto získaný sterilní vodný propylenglykolový roztok je vhodný pro intramuskulární aplikaci živočichům.

Příklad 8

Jeden díl hmotnostní soli N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu s monoethanolaminem se spolu s 2,5 dílu hmotnostního monohydrogenfosforečnanu sodného důkladně smísí roztíráním v třecí misce. Takto získá-

ná suchá směs se sterilizuje ethylenoxidem, za aseptických podmínek se rozdělí do ampulí a ty se uzavřou.

K intravenózní aplikaci se do takto naplněné ampule přidá příslušné množství destilované vody tak, aby vznikl roztok obsahující v každém mililitru 10 mg účinné látky.

Příklad 9

Smísením níže uvedených látek v následujících hmotnostních poměrech se připraví směs pro výrobu tablet.

sůl N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu s monoethanolaminem	23,92
mikrokrystalická celulóza	311,03
modifikovaný želatinovaný škrob	84,00
stearát hořečnatý	0,945
natriumlaurylsulfát	0,105

Z této suché směsi se po důkladném promísení vylisují tablety, z nichž každá obsahuje 20 mg účinné látky. Za použití vždy příslušného množství směsi lze analogickým způsobem vyrobit rovněž jiné tablety obsahující 5 mg, 10 mg, resp. 50 mg účinné látky.

Příklad 10

Smísením níže uvedených látek v následujících hmotnostních poměrech se připraví směs pro výrobu tablet.

sůl N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu s monoethanolaminem	23,69
bezvodý monohydrogenfosforečnan vápenatý	113,37
polyvinylpyrrolidon	50,00
modifikovaný želatinovaný škrob	10,00
stearát hořečnatý	2,65
natriumlaurylsulfát	0,294

Z této suché směsi se po důkladném promísení vylisují tablety, z nichž každá obsahuje 20 mg účinné látky. Za použití vždy příslušného množství směsi lze analogickým způsobem vyrobit rovněž jiné tablety obsahující 5 mg, 10 mg, resp. 50 mg účinné látky.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby krystalických, nehygro-skopických, ve vodě rozpustných solí N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidu s ethylen-diaminem, monoethanolaminem nebo diethanolaminem, vyznačující se tím, že se N-(2-pyridyl)-2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid nechá reagovat s nejméně ekvimolárním množstvím ethylendiaminu, monoethanolaminu nebo di-

ethanolaminu v polárním protickém rozpouštědle při teplotě 20 až 100 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije voda.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v halogenovaném uhlovodíkovém rozpouštědle.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije methylenchlorid.