

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 9110908 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **9110908**

(51) MPK⁶: **C07D 271/04**, C08B 37/16,
A61K 31/41

(22) Datum prijave: **28.03.1991**

(60) Prijava pri ZPP: **YU 908/91, 28.03.1991**

(30) Prednost: **28.03.1990 HU 1868/90;**
27.06.1990 HU 1868/90

(45) Datum objave: **30.06.1998**

(72) Izumitelj: **VIKMON MARIA, Budapest H-1026, HU;**
SZEJTLI JOZSEF, Budapest H-1026, HU;
GAAL JOZSEF, Budapest H-1174, HU;
HERMECZ ISTVAN, Budapest H-1056, HU;
HORVATH AGNES, Budapest H-1021, HU;
MARMAROSI KATALIN, Biatorbagy H-2051, HU;
HORVATH GABOR, Budapest H-1133, HU;
MUNKASCI IREN, Budapest H-1084, HU

(73) Nosilec: **Therabel Industries S.A.,**
ZE Les Playes - Jean Monnet, avenue de Bruxelles 274, 83500 LA SEYNE-SUR-MER, FR

(74) Zastopnik: **PATENTNA PISARNA D.O.O., Čopova 14 p.p. 322, 1000 Ljubljana, SI**

(54) **INKLUZIJSKI KOMPLEKSI N-ETOKSIKARBONIL-3-MORFOLINO-SIDNONIMINA
ALI SOLI TVORJENI Z DERIVATI CIKLODEKSTRINA, NJIHOVO PRIDOBIVANJE
IN FARMACEVTSKI PRIPRAVKI, KI JIH VSEBUJEJO**

(57) Izum se nanaša na inkluzijske komplekse N-etoksikarbonil-3-morfolino- sidnonimina ali njegove soli, ki jih tvorimo z derivatom ciklodekstrina, na njihovo pridobivanje in na farmacevtske pripravke, ki jih vsebujejo. Inkluzijski kompleks N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli, tvoren z derivatom ciklodekstrina, dobimo s pomočjo a) pre-

snove N - etoksikarbonil - 3-morfolino - sidnonimina ali njegove soli in ciklodekstrinskega derivata v mediju topila in, če je željeno, ločevanjem kompleksa iz raztopine z dehidracijo ali b) visokoenergetskega mletja N - etoksikarbonil - 3 - morfolino - sidnonimina ali njegove soli in derivata ciklodekstrina.

SI 9110908 A

Therabel Industries S.A.

**Inkluzijski kompleksi N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali soli
tvorjeni z derivati ciklodekstrina, njihovo pridobivanje in
farmacevtski pripravki, ki jih vsebujejo**

Izum se nanaša na inkluzijske komplekse N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina (molsidomin) ali njegovih soli, ki jih tvorimo s heptakis-2,6-0-dimetil-beta-ciklodekstrinom (DIMEB), hidroksipropil-beta-ciklodekstrinom ali z beta- ali gama-ciklodekstrinom, na njihovo pridobivanje in na farmacevtske pripravke, ki jih vsebujejo.

Molsidomin je antianginska in antiishemska spojina, ki se široko uporablja za preprečevanje in zdravljenje angine pektoris. Njegova prednost v primerjavi z organskimi nitrati je ta, da ima dolgotrajnejši učinek in manj stranskih učinkov, tako da ne privede do odvisnosti in redko inducira manj intenziven glavobol. Prav tako je znan njegov antiaritmični, fibrinolizni učinek, kot tudi učinek trombocitne agregacije krvi in znižanja krvnega tlaka.

Molsidomin je na tržišču prisoten v obliki tablet, ki vsebujejo 2, 4(tradicionalno) in 8 mg (podaljšano) aktivne sestavine pod imenom Corvaton (Casella, Riedel), Morial (Takeda Ltd.). Pripravek s podaljšanim delovanjem vsebuje aktivno sestavino v mikrokapsulirani obliki, ob uporabi posebnega voska v razmerju 1:4 in zagotavlja tekom 12 ur učinkovito koncentracijo v plazmi.

Molsidomin se relativno dobro raztaplja v vodi (18 mg/ml pri 25 °C), v vodi je stabilen pri pH vrednosti 5-7. Hitrost, ki določa resorpcijo iz želodca in intestinalnega trakta, ni točno določljiva. Oralni pripravek, ki vsebuje 2 mg aktivne sestavine, je učinkovit 2-5 ur. Maksimalni nivo v krvi lahko dosežemo v 1/2 ure. Dobro se adsorbira vzdolž celotnega gastrointestinalnega trakta, njegova biološka obstojnost je zadovoljiva. Antianginalne pripravke za preventivne namene primerno formuliramo

z nadzorovanim sproščanjem aktivne sestavine. To zagotavlja podaljšano in nadzorovano resorpcijo zdravila in dolgotrajen, terapevtsko učinkovit nivo v plazmi. Stranske učinke lahko zelo zmanjšamo z eliminacijo previsokega toksičnega nivoja v plazmi. Zlasti primerna je transdermalna formulacija z nadzorovanim sproščanjem aktivne snovi.

Resorpcija aktivne sestavine skozi kožo je odvisna od njenih fizikalno-kemijskih lastnosti in lipidne topnosti ter v glavnem od uporabljene formulacije.

Molsidomin se skozi kožo sam resorbira počasi in le v majhni meri, njegova biološka uporabnost je samo 4 %, zaradi česar se uporabljajo sredstva za povečanje resorpcije. Evropska patentna prijava št. 127468, Takeda Company, opisuje kožno dobro resorbirajoč se molsidominski pripravek, ki vsebuje posebno prodirajoče sredstvo iz dveh komponent:

- propilenglikolne zmesi, ki vsebuje 10 % oleinske kisline.

Mehanizem izredne biološke uporabnosti 95 % je lahko naslednji: komponenta oleinske kisline modificira prepustnost zaščitne plasti kože (stratum corneum) z raztapljanjem lipidnih komponent njene bariere. Tako se molsidomin dobro resorbira skozi modificiran stratum corneum.

Smatramo, da je resorpcija molsidomina in propilen glikola podobnega obsega oz. podobne količine, kar pomeni, da se bo resorbiral le molsidomin raztopljen v propilenglikolu.

Ugotovili smo, da lahko učinek molsidomina ali njegovih soli podaljšamo s kompleksiranjem s heptakis-2,6-0-dimetil-beta-ciklodekstrinom, hidroksipropil-beta-ciklodekstrinom ali z beta- ali gama-ciklodekstrinom.

Ta izum se nanaša na inkluzijske komplekse N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimina ali njegovih soli tvorjenih s heptakis-2,6-0-dimetil-beta-ciklodekstrinom, hidroksipropil-beta-ciklodekstrinom ali z beta- ali gama-ciklodekstrinom.

Inkluzijski kompleksi v smislu izuma vsebujejo 1-40 molov, prednostno 2-4 mole gornjega ciklodekstrinskega derivata na mol N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimina.

Inkluzijske komplekse v smislu izuma lahko dobimo tako, da N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimin ali njegove soli presnovimo z izbranim ciklodekstrinskim derivatom v topilu in, če je želeno, kompleks ločimo iz raztopine z dehidracijo.

Kot topila uporabimo vodo in/ali organska topila, ki se mešajo z vodo, npr. C_{1-3} -alkohole, prednostno etilalkohol. Komplekse v smislu izuma lahko ločimo iz raztopine z liofilizacijo ali s sušenjem v vakuumu.

Komplekse v smislu izuma lahko dobimo tudi z visokoenergetskim mletjem komponent, kot je opisano ali podano v madžarski patentni prijavi T 52366.

Komplekse v smislu izuma lahko v zdravljenju uporabimo, npr. v obliki tablet, pelet, mikrokapsul, masti, injekcij, kapljic, infuzijskih raztopin, v obliki enodnevnih tablet ali mikrokapsul.

Doze inkluzijskih kompleksov v smislu izuma lahko variirajo s starostjo, telesno maso in stanjem osebe, načinom jemanja, številom dnevnih jemanj in podobno, so pa v območju 6-50 mg /telesno maso na dan, prednostno 10-20 mg/telesno maso na dan.

Podaljšan učinek prevladuje zlasti v primeru uporabe farmacevtskega pripravka v obliki enodnevnih tablete, mikrokapsule oz. masti, široko primernih za uporabo preko kože. Farmacevtske pripravke v smislu izuma dobimo na običajen način. Adjuvansi in nosilci so takšni, kot se običajno uporabljajo na področju farmacevtskih pripravkov.

Interakcijo kompleksov v raztopini lahko ponazorimo s pomočjo testa s prepustno membrano.

Uporabimo celofansko membrano tipa Visking (povprečni premer por 24 Å). Vodno raztopino molsidomina v koncentraciji 1 in 2 mg/ml damo v donorsko celico, medtem ko damo v receptorski oddelek aparature s celico s prepustno membrano destilirano vodo. Raztopine mešamo z magnetnimi mešali in vzdržujemo pri $37^{\circ} \pm 1^{\circ}C$. Ob ustreznih časovnih intervalih pipetiramo vzorce iz receptorskih raztopin in s pomočjo UV spektrofotometrije merimo koncentracijo molsidomina, ki je prešla iz donorske celice. Test ponovimo v prisotnosti različnih ciklodekstrinov pri različnih koncentracijah v donorskem oddelku celice.

Čas, ki je potreben za difuzijo 50 % molsidomina (T 50 %), je podan v tabeli 1.

Tabela 1

Difuzijski razpolovni čas (T 50 %) molsidomina v prisotnosti ciklodekstrina

	T 50 % (ur)
Molsidomin (sam)	1,0
+betaCD 20 mg/ml	1,5
+DIMEB 25 mg/ml	1,3
50 mg/ml	1,8
100 mg/ml	2,4
+HPbetaCD 50 mg/ml	1,5
100 mg/ml	2,0

Hitrost prehajanja molsidomina se lahko zelo zmanjša, kar je znak velike interakcije med molsidominom in preizkovanimi ciklodekstrini.

Samo prosto (nekompleksirano) zdravilo lahko svobodno prehaja skozi uporabljeno membrano. Koncentracija prostega zdravila je odvisna od vrednosti konstante stabilnosti kompleksa.

Manjša ko je konstanta stabilnosti, večja je koncentracija prostega zdravila, ki je na razpolago za prehajanje. Nasprotno pa, če je kompleks zelo stabilen ali je koncentracija ciklodekstrina dovolj visoka (prisoten je v velikem prebitku), se ravnotežje disociacije pomakne proti kompleksiranju in difuzija je močno preprečena. Dobljeni rezultati zagotavljajo princip za nadzorovanje (vzdrževanje, modificiranje) profila sproščanja molsidomina skozi polprepustno membrano, katera tvori polimer s pomočjo kompleksiranja ciklodekstrina v smislu izuma.

Izum je ponazorjen z naslednjimi primeri, ne da bi ga le-ti omejevali.

PRIMERI

1. Kompleks molsidomin-DIMEB, pripravljen z liofilizacijo

7 g DIMEB (5 mmolov, vsebnost vlage 2 %) raztopimo v 100 ml destilirane vode, nato pa v dobljeni raztopini raztopimo 0,4 g molsidomina. Dobljeno homogeno raztopino zamrzujemo in podvržemo dehidraciji s pomočjo liofilizacije, pri čemer pazimo, da med delovnimi postopki raztopina ni izpostavljena učinku svetlobe. Primerno je, da ob raztapljanju posodo ovijemo s črnim papirjem. Dobljeni produkt je lahek, sipek prah, njegova vsebnost aktivne sestavine, določena spektrofotometrično, je $5 \pm 0,4$ %. To ustreza molskemu razmerju okoli 1:3 molsidomin:DIMEB.

Test, ki potrjuje tvorbo kompleksa:

Krivulje diferencialne skenirne kalorimetrije (DSC) kažejo karakteristične razlike med fizikalno zmesjo in liofiliziranim kompleksom z DIMEB. DSC krivulje mehanske zmesi in kompleksa imajo različen potek, v primeru zmesi označuje oster endotermni pik pri 140-142 °C taljenje molsidomina, medtem ko kaže krivulja kompleksa v tem temperaturnem območju oster eksotermni pik. Zadnjega lahko razložimo s toplotno izzvanim razpadom kompleksa.

Rentgenska difraktometrija

Rentgenski difraktogram potrjuje amorfno strukturo kompleksa, čeprav sta obe izhodni vrsti kristalni. Zaradi tega je lahko nov tip strukture v trdnem stanju rezultat tvorbe inkluzijskega kompleksa.

¹³C NMR preučevanje

Preučevanja so potrdila, da je molekula molsidomina locirana znotraj votline DIMEB. To je ilustrirano s kemijskimi premiki ($\Delta\delta$), saj stopnja kemijskih premikov prikazuje način inkluzije v raztopini. Najbolj poudarjene vrednosti se nanašajo na del gostujoče molekule, ki je vključen v votlino ciklodekstrina. $\Delta\delta = -2,2 \pm 1,3$ ppm lahko izmerimo glede na etoksikarbonilni del, saj kemijskih premik na morfolinskem delu gostujoče molekule praktično ne moremo meriti.

2. Pridobivanje kompleksa molsidomin-DIMEB s pomočjo razpršilnega sušenja

14 g DIMEB (10 mmolov, vsebnost vlage 2 %) in 1,2 g molsidomina (5 mmolov) raztopimo v 180 ml destilirane vode s pomočjo ultrazvoka. Dobljeno homogeno raztopino posušimo z razprševanjem, temperatura vhodnega plina je 125 °C, izhodnega pa 92 °C. Med obdelavo raztopino, oz. posodo, ki vsebuje produkt, zaščitimo pred svetlobo in neprestano mešamo. Dobitek je 10 g.

Dobljeni produkt je sipek bel prah, njegova vsebnost aktivne sestavine je okoli $7,8 \pm 0,2$ %, kot določimo spektrofotometrično, kar ustreza molskemu razmerju okoli 1:2. Termoanalitske krivulje (DSC) produkta, posušenega z razprševanjem, in diagram rentgenske difrakcije prahu produkta so identične s tistimi za kompleks, dobljen z liofilizacijo.

3. Pridobivanje kompleksa molsidomin-beta-CD s pomočjo gnetenja

6,6 g beta-ciklodekstrina (5 mmolov, vsebnost vlage 14 %) in 0,6 g (2,5 mmolov) molsidomina homogeniziramo v terilnici, če je možno, zaščiteno pred svetlobo. Dodamo 3 ml etilalkohola in gosto suspenzijo mešamo nadaljnjih 30 minut, nato produkt, trdo mazivo z gostoto, ki je podobna pasti, razprostremo po ahatnem steklu ter v eksikatorju posušimo do konstantne mase v prisotnosti fosforjevega pentoksida. Dobljeni produkt uprašimo, njegova vsebnost aktivne sestavine je $5 \pm 0,5$ %, kot določimo s pomočjo spektrofotometrije, kar ustreza molskemu razmerju okoli 1:2.

DSC krivulje molsidomina, njegove mehanske zmesi in njegovega kompleksa z beta-CD, so si zelo različne, endotermni pik pri 140-142 °C na DSC krivulji popolnoma izgine v primeru kompleksa z beta-CD, dobljenega z gnetenjem ali liofilizacijo.

To kaže na to, da je molsidomin kompleksiran in v primeru kompleksa, dobljenega z liofilizacijo, pri temperaturnem območju 130-160 °C celo 50-krat ojačena krivulja ne kaže endoternega pika taljenja.

S snemanjem DSC krivulje v atmosferi dušika je po gretju razgradnja molsidomina zelo preprečena, kar omogoča določitev proste in kompleksirane količine molsidomina na osnovi primerjave površin pikov taljenja.

Taljenje čistega molsidomina je povezano s spremembo entalpije $\Delta H = 140$ mJ/mg.

Prikazano je, da je v primeru kompleksa, posušenega z zamrzovanjem, kompleksirana celotna količina molsidomina in da je v kompleksu, dobljenem z gnetenjem adsorbirane pod 10 % vrednosti molsidomina.

4. Pridobivanje kompleksa molsidomin HP-beta z liofilizacijo

13 g HP-beta-CD (0,01 mola (DS = 2,7 sredstva s povprečno stopnjo substitucije na molekulo ciklodekstrina)) raztopimo v 100 ml destilirane vode, dodamo 0,7 g molsidomina in raztapljanje pospešimo z mešanjem, raztopino zaščitimo pred svetlobo. Dobljeno homogeno raztopino dehidratiramo s postopki kot v gornjih primerih. Produkt je sipek bel prah, njegova vsebnost molsidomina je $5 \pm 0,2$ % na osnovi spektrofotometrijskega merjenja, kar ustreza molskemu razmerju okoli 1:3 molsidomin : HP-beta-CD.

5. Pridobivanje kompleksa molsidomin-beta-CD v obliki granul s pomočjo gnetenja

1 g (4,1 mmola) molsidomina in 11 g beta-CD (8,3 mmolov, vsebnost vlage 14 %) mešamo v terilnici, dodamo 4 ml etilalkohola, gosto suspenzijo gnetemo 30 minut. Dobljeni produkt z gostoto, ki je podobna pasti, razprostremo po pladnju in posušimo na 40 °C v teku 2 ur. Nato polsuh produkt presejemo skozi sito z velikostjo por 1 nm. Dobljene granule posušimo na 60 °C do konstantne mase in ponovno presejemo skozi sito, da dobimo zrna zelene velikosti.

Vsebujejo aktivno sestavino v količini $10 \pm 0,5$ %, določeno s pomočjo UV spektrofotometrije, kar ustreza molskemu razmerju 1:2 molsidomin : beta-CD. Dobljena granula ima ustrezne lastnosti tekočnosti z nizko frakcijo prahu in je uporabna za pripravo tabletnega jedra, ki vsebuje zdravilo v želeni dozi, z neposrednim stiskanjem, ali za pridobivanje formulacije z zadržanim sproščanjem, z neposrednim stiskanjem z znano matrico, ki tvori polimerne komponente, ali z uporabo tehnike fluidiziranja za pridobivanje pelet, prevlečenih s filmom, kjer med postopkom raztapljanja obloga deluje kot polprepustna membrana. Tabletno jedro, ki ga dobimo z najenostavnejšo tehnologijo stiskanja, je uporabno za pridobivanje dozirnih oblik z nadzorovanim zadržanim sproščanjem, ki jih prevlečemo s polimerom ali zmesjo polimerov, znanih v tehniki.

Test s prepustno membrano

Dializni profil molsidomin-beta-CD granule smo raziskali z uporabo iste celice, kot je opisana predhodno.

V poizkusu smo uporabili molsidomin v koncentraciji 1 mg/ml in ekvivalentno količino granule kompleksa. Izmerjene koncentracije molsidomina v receptorski celici pri različnih temperaturnih intervalih so podane v tabeli 2.

Tabela 2

Koncentracija molsidomina v receptorski celici

Čas (ur)	Sam molsidomin	Molsidomin-beta-CD-granula koncentracija (mg/ml)
1	0,20	0,16
2	0,29	0,24
3	0,32	0,27
4	0,34	0,31

100 % difuzije ustreza koncentraciji 0,33 mg/ml molsidomina v receptorski celici.

6. Tableta molsidomina z 2 mg aktivne sestavine

Sestava:

40 mg kompleksa molsidomin-DIMB s 5 % aktivne sestavine, dobljene po primeru 1,

40 mg koruznega škroba

78 mg mlečnega sladkorja

2 mg magnezijevega stearata

Skupna masa tablete 160 mg.

7. Pridobivanje masti za uporabo preko kože, ki vsebuje 10 mg molsidomina kot aktivne sestavine in 2 g gela.

Kompleks molsidomin-DIMEB (vsebnost aktivne sestavine 5 %) v količini 2 g raztopimo v 20 ml destilirane vode. Raztopini dodamo ob rahlem mešanju 50 mg KLUCEL-HF (hidroksipropil celuloza). Dobimo viskozno raztopino, ki jo je težko mešati, katero pustimo stati zaščiteno pred svetlobo en dan na sobni temperaturi. Tvorijo se prozorna mast, katere 2 g vsebujeta 10 mg Molsidomina.

8. Formulacije z nezadržanim sproščanjem

a)

kompleks molsidomin-beta-CD

(vsebuje 1-15 % molsidomina)	100 mg	50	150	300	200	250
natrijev škrobni glikolat	10 mg	10	15	20	20	20
saharoza	90 mg	125	133	140	13	145
koruzni škrob	5 mg	5	7	12	10	12
glukoza	14 mg	29	20	14	21	23
silicijev dioksid	8 mg	8	12	10	10	11
magnezijev stearat	3 mg	3	3	4	4	4
za eno tableto: skupno=	230 mg	230	340	500	400	465

b)

kompleks molsidomin-beta-CD

(vsebuje 1-15 % molsidomina)	50 mg	100	150	200	250	300
silicijev dioksid	0,1	0,2	0,3	0,4	0,4	0,5
etilceluloza 20 kaps.	1,5	3	4	5	5	5
koruzni škrob	45	60	65	70	70	70
magnezijev stearat	1	2	3	4	4	5
polividon	4	6	7	8	8	8
smukec	3	5	7	8	8	8
laktoza	125,4	123,8	133,7	104,6	104,6	103,5
za eno tableto: skupno=	230 mg	300	370	400	450	500

c)

kompleks molsidomin-beta-CD

(vsebuje 1-15 % molsidomina)	50 mg	100	150	200	250	300
laktoza	25 mg	30	35	35	35	30
polividon	10 mg	12	15	15	15	15
koruzni škrob	37 mg	50	50	50	50	50
smukec	10 mg	12	12	15	15	15
magnezijev stearat	3 mg	4	4	4	5	5
saharoza	166 mg	112	114	101	90	85
za eno tableto: skupno=	300 mg	320	380	420	460	500

d)

kompleks molsidomin-beta-CD

(vsebuje 1-15 % molsidomina)	50 mg	100	150	200	250	300
Lacca depurata	8 mg	10	12	14	15	15
saharoza	127 mg	111	103	93	85	80
koruzni škrob	40 mg	50	50	50	50	50
smukec	3 mg	4	5	8	10	10
polividon	22 mg	25	30	35	40	45
za eno tableto: skupno=	250 mg	300	350	400	450	500

e)

kompleks molsidomin-beta-CD

(vsebuje 1-15 % molsidomina)	50 mg	100	150	200	250
manitol	160 mg	129	105,5	102	92
koruzni škrob	92 mg	80	70	70	60
laktoza	50 mg	60	70	70	80
hipromeloza	4 mg	6	8	10	10
magnezijev stearat	2,5 mg	3	3,5	4	4
silicijev dioksid	1,5 mg	2	3	4	4
za eno tableto: skupno=	360 mg	380	410	460	500

f)

kompleks molsidomin-beta-CD

(vsebuje 1-15 % molsidomina)	50 mg	100	150	200
brezvodna laktoza	225 mg	187	186	176
celuloza mikrokristalna	72 mg	80	100	120
magnezijev stearat	3 mg	3	4	4
za eno tableto: skupno=	350 mg	380	440	500

9. Formulacija z zadržanim sproščanjem

a)

kompleks molsidomin-beta-CD

(vsebuje 1-15 % molsidomina)	150 mg	200	250	300	350
saharoza	41 mg	55	68	82	95
koruzni škrob	13 mg	17	22	26	31
polividon	6 mg	8	10	12	14
za mikrokapsuliran pripravek:	210 mg	280	350	420	490

b)

kompleks molsidomin-beta-CD

(vsebuje 1-15 % molsidomina)	150 mg	200	250	300
15000 karboksimetilceluloza	115 mg	156	150	130
laktoza 1H ₂ O	62 mg	60	56	65
magnezijev stearat	3 mg	4	4	5
za eno tableto: skupno=	330 mg	420	460	500

c)

kompleks molsidomin-beta-CD

(vsebuje 1-15 % molsidomina)	30 mg	200	250
Carnauba vosek	215 mg	220	245
stearinska kislina	66 mg	82	100
magnezijev stearat	2 mg	3	3
za eno tableto: skupno=	333 mg	405	500

d)

kompleks molsidomin-beta-CD

(vsebuje 1-15 % molsidomina)	150 mg	200	250
P.V.C.	111 mg	120	122
P.V.A.	111 mg	120	122
magnezijev stearat	3 mg	5	6
za eno tableto: skupno=	375 mg	445	500

e)

kompleks molsidomin-beta-CD

(vsebuje 1-15 % molsidomina)	150 mg
etilceluloza 300 mPa.s	300 mg
etilceluloza 30 mPa.s	48 mg
magnezijev stearat	2 mg
za eno tableto: skupno=	500 mg

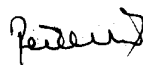
f)

kompleks molsidomin-beta-CD

(vsebuje 1-15 % molsidomina)	150 mg	200	250	300	350
kalcijev difosfat	39 mg	52	66	78	80
Eudragit Ne 400	34 mg	45	57	68	79
magnezijev stearat	3 mg	4	5	5	6
smukec	4 mg	5	7	9	9
za eno tableto: skupno=	230 mg	316	385	460	515

Za

Therabel Industries S.A.:



PATENTNI ZAHTEVKI

1. Inkluzijski kompleks N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli, označen s tem, da ga tvorimo z derivatom ciklodekstrina.
2. Inkluzijski kompleks N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli, označen s tem, da ga tvorimo s heptakis-2,6-0-dimetil-beta-ciklodekstrinom.
3. Inkluzijski kompleks po zahtevku 1, označen s tem, da vsebuje 1-40 molov, prednostno 2-4 mole heptakis-2,6-0-dimetil-beta-ciklodekstrina na mol N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina.
4. Inkluzijski kompleks N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli, označen s tem, da ga tvorimo s hidroksipropil-beta-ciklodekstrinom.
5. Inkluzijski kompleks N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli, označen s tem, da ga tvorimo z beta- ali gama-ciklodekstrinom.
6. Postopek za pridobivanje inkluzijskega kompleksa N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli, ki ga tvorimo z derivatom ciklodekstrina, označen s tem, da obsega
 - a) presnovo N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli in derivata ciklodekstrina v mediju topila in, če je želeno, ločevanje kompleksa iz raztopine z dehidracijo ali
 - b) visokoenergetsko mletje N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli in ciklodekstrinskega derivata.
7. Postopek po zahtevku 6, označen s tem, da kot ciklodekstrinski derivat uporabimo heptakis-2,6-0-dimetil-beta-ciklodekstrin, hidroksi-propil-beta-ciklodekstrin ali beta- ali gama-ciklodekstrin.
8. Postopek po zahtevku 6, označen s tem, da uporabimo kot topilo vodo in/ali organska topila, ki se mešajo z vodo.
9. Postopek po zahtevku 8, označen s tem, da kot organska topila, ki se mešajo z vodo, uporabimo C_{1,3}-alkanole, prednostno etil alkohol.

10. Postopek po zahtevku 6, označen s tem, da kompleks ločimo iz raztopine z liofilizacijo ali s pomočjo razpršilnega sušenja ali sušenja v vakuumu.

11. Farmacevtski pripravek, označen s tem, da obsega kot aktivno sestavino učinkovito količino inkluzijskega kompleksa N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli, tvorjenega s heptakis-2,6-0-dimetil-beta-ciklodekstrinom ali s hidroksipropil-beta-ciklodekstrinom ali z beta- ali gama-ciklodekstrinom in običajne farmacevtske materiale za polnjenje in razredčevanje in druge pomožne materiale.

12. Farmacevtski pripravek po zahtevku 11, označen s tem, da ga formuliramo v obliki enodnevnih tablet ali mikrokapsul.

13. Postopek za pridobivanje farmacevtskega pripravka, označen s tem, da učinkovito količino inkluzijskega kompleksa N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli, tvorjenega s heptakis-2,6-0-dimetil-beta-ciklodekstrinom ali s hidroksipropil-beta-ciklodekstrinom ali beta- ali gama-ciklodekstrinom, pomešamo z običajnim farmacevtskim polnilom, razredčilom in drugimi pomožnimi materiali in prevedemo v farmacevtski pripravek.

14. Farmacevtski pripravek, označen s tem, da obsega kot aktivno sestavino učinkovito količino N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli in heptakis-2,6-0-dimetil-beta-ciklodekstrin ali hidroksipropil-beta-ciklodekstrin ali beta- ali gama-ciklodekstrin in običajno farmacevtsko polnilo, razredčilo in druge pomožne materiale.

15. Farmacevtski pripravek po zahtevku 14, označen s tem, da ga formuliramo v obliki enodnevnih tablet ali mikrokapsul.

16. Postopek za pridobivanje farmacevtskega pripravka, označen s tem, da učinkovito količino N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli pomešamo s heptakis-2,6-0-dimetil-beta-ciklodekstrinom ali hidroksipropil-beta-ciklodekstrinom ali beta- ali gama-ciklodekstrinom in z običajnim farmacevtskim polnilom, razredčilom in drugimi pomožnimi materiali in prevedemo v farmacevtski pripravek.

IZVLEČEK

Inkluzijski kompleksi N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali soli, tvorjeni z derivati ciklodekstrina, njihovo pridobivanje in farmacevtski pripravki, ki jih vsebujejo

Izum se nanaša na inkluzijske komplekse N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli, ki jih tvorimo z derivatom ciklodekstrina, na njihovo pridobivanje in na farmacevtske pripravke, ki jih vsebujejo.

Inkluzijski kompleks N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli, tvorjen z derivatom ciklodekstrina, dobimo s pomočjo

- a) presnove N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli in ciklodekstrinskega derivata v mediju topila in, če je željeno, ločevanjem kompleksa iz raztopine z dehidracijo ali
- b) visokoenergetskega mletja N-etoksikarbonil-3-morfolino-sidnonimina ali njegove soli in derivata ciklodekstrina.