



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

227308

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 25 04 80

(21) (PV 2934-80)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 26 04 79
(52164/79) a od 13 02 80 (17042/80)
Japonsko

(40) Zveřejněno 26 08 83

(45) Vydáno 15 03 86

(51) Int. Cl.³

A 61 K 31/13,
A 61 K 31/715

(72) Autor vynálezu

YAMAHIRA YOSHIYA, IBARAKI, NOGUCHI TAKESHI, TAKATSUKI, FUJIOKA KEIJI,
IBARAKI, NOGUCHI TETSUO, SUITA, SATO SHIGEJI, IBARAKI, (Japonsko)

(73) Majitel patentu

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED, OSAKA (Japonsko)

(54) Způsob výroby farmaceutického prostředku

1

Tento vynález se týká farmaceutického prostředku obsahujícího fumarát benzcyklanu a cyklodextrin jako hlavní složky a způsobu výroby tohoto farmaceutického prostředku.

Benzcyklan, to jest 3-/(1-benzylcykloheptyl)oxy/-N,N-dimetylpropylamin, je vynikající léčivo s protikřečovým a vazodilatačním účinkem, které vyvinul Pallos a spol. /maďarský patent č. 151 865 (1965)/. Nyní je toto léčivo dostupné na trhu ve formě soli s kyselinou fumarovou a používá se pro léčebné účely.

Stav dosud není uspokojivý, protože tato sloučenina má různé nevýhody zmíněné dále, takže výroba této sloučeniny ve formě farmaceutického prostředku byla z mnoha důvodů omezena. Fumarát benzcyklanu se používal v lékařství pro orální podávání nebo pro injekce, avšak je třeba vyřešit různé problémy.

Fumarát benzcyklanu není stabilní a má zřetelný sklon k rozkladu za kyselých podmínek pH 1 až 2. Je také známo, že při orálním podání snižuje rychlost žaludečního vyprazdňování a výsledkem je, že se dosahuje pouze nízké jeho koncentrace v krvi a při podání běžného enterického povlečeného prostředku se nemůže očekávat dostatečný klinický účinek.

Kromě toho fumarát benzcyklanu má silný dráždivý účinek, takže způsobuje určité těžkosti v zažívacím traktu nebo pocit podráždění v zažívacím traktu. Naproti tomu byl již připraven čípek z fumarátu benzcyklanu k překonání různých nepříznivých účinků a problémů, které vznikají u formy orálního prostředku (japonský zveřejňovací spis č. 26 215/1976). Avšak tato forma má stále ještě dráždivý účinek. Kromě toho fumarát benzcyklanu jako takový je nedostatečně rozpustný pro použití ve formě injekcí. Proto se musí usnadnit jeho rozpouštění přidávkou povrchově aktivní látky nebo podobné látky, jejíž bezpečnost při použití v injekci 227308

cích byla v poslední době prokázána. Kromě toho ještě fumarát benzcyklanu má zřetelně hemolytický charakter. Z těchto důvodů výroba fumarátu benzcyklanu pro injekce nebyla průmyslově zavedena například v Japonsku.

Pro překonání shora uvedených nevýhod fumarátu benzcyklanu se provedlo rozsáhlé studium. Výsledkem toho je, že bylo objeveno, že tyto nevýhody fumarátu benzcyklanu se mohou překonat za použití fumarátu benzcyklanu v kombinaci s cyklodextrinem.

Jedním předmětem tohoto vynálezu je získávání prostředku na bázi fumarátu benzcyklanu, který je vhodný k léčebným terapeutickým účelům. Dalším předmětem je vypracování způsobu výroby tohoto prostředku. Další znaky vynálezu budou zřejmě z následujícího popisu. Pro úplnost se uvádí, že tyto znaky přítomného vynálezu se týkají farmaceutického prostředku tvořeného fumarátem benzcyklanu jako farmaceuticky účinnou složkou a cyklodextrinem a je-li zapotřebí, farmaceuticky přijatelným inertním nosičem a způsobu výroby tohoto prostředku, který spočívá ve vzájemném mísení fumarátu benzcyklanu a cyklodextrinu.

Prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu podle tohoto vynálezu má dále uvedení charakteristické vlastnosti, díky kterým se mohly vyřešit všechny výše uvedené problémy najednou.

Tak prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu podle vynálezu má zřetelně menší dráždivý účinek než samotný fumarát benzcyklanu (srov. experimentální příklad 1a, b) a zdržující působení na rychlost žaludečního vyprazdňování (srov. experimentální příklad 3). Dále prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu podle vynálezu je zcela stabilní dokonce v silně kyselé oblasti pH 1 (srov. experimentální příklad 4a, b, c) a je spolehlivě dostatečně absorbovatelný z intestinálního traktu ve světle skutečnosti, že prostředek podle vynálezu na bázi fumarátu benzcyklanu je částečně nebo zcela obsaženo v cyklodextrinu v době podání, jak bude uvedeno později (srov. experimentální příklad 5).

Proto prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu podle vynálezu je výhodný tím, že nežádoucí účinek je zřetelně potlačen, že se snadno podává a výrobní náklady u prostředku jsou snižené.

Prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu podle vynálezu obsahuje účinné množství fumarátu benzcyklanu a cyklodextrinu a je-li zapotřebí, mohou se přidat farmaceuticky přijatelná různá aditiva a excipienty. Prostředek se používá ve formě přípravku pro orální podání, jako kapsle, prášek, tablety, sirup nebo podobně a tyto formy mohou se získat ze shora zmíněné směsi běžným způsobem.

Prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu podle vynálezu se může také používat pro orální podání jako produkt, který se stejnoměrně uvolňuje. Do tablet se může zpracovat společně s pojivem, jako alginátem sodným, natriumkarboxymethylcelulózou (CMC-Na) nebo podobně.

Prostředek se může tvarovat do granulí a ty potom potahovat filmem z vosku, celulózovým derivátem, esterem mastné kyseliny, syntetickým polymerem a podobně, nebo jinými běžnými metodami, které se k tomuto účelu mohou používat.

Dále se prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu podle vynálezu může použít v jiných dávkových formách používaných pro jiné cesty podání.

Čípky z prostředku na bázi fumarátu benzcyklanu podle vynálezu nezpůsobují dráždění a mohou se ocenit proto, že mají mimořádně velkou praktickou hodnotu (srov. experimentální příklad 6a, b). Tyto čípky se mohou vyrábět přidáním účinného fumarátu benzcyklanu a dextrinu a je-li zapotřebí, farmaceuticky přijatelných různých přísad, k obvyklému základu

rozpustnému ve vodě nebo mastnému základu a potom se směs zpracuje běžným způsobem. Prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu podle vynálezu je dostatečně rozpustný pro přípravu injekcí v širokém rozmezí pH (srov. experimentální příklad 7a, b).

Dále prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu podle vynálezu má významně lepší také hemolytický charakter (srov. experimentální příklad 8), takže příprava injekcí z prostředku na bázi fumarátu benzcyklanu podle vynálezu nevyžaduje použití povrchově aktivní látky. Prostředek je velmi bezpečný a má vysokou praktickou cenu ve formě injekcí.

Injekce se mohou připravit přidáním - je-li zapotřebí - farmaceuticky přijatelných přísad, isotonického prostředku, regulátoru pH nebo podobných látek, k farmaceuticky účinnému množství fumarátu benzcyklanu a cyklodextrinu a zpracováním směsi obvyklým preparativním postupem pro injekce.

Když je prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu podle vynálezu určen k vnějšímu použití jako masť, roztok nebo podobně, jeho vynikající vlastnosti, jako nedráždivý charakter, stabilita, rozpustnost a podobně, jsou velmi výhodné k řízení jakosti a pro výrobu prostředku.

Vnější léčiva, jako masť, roztok a podobně, se mohou vyrobit vnesením účinného množství fumarátu benzcyklanu a cyklodextrinu, a je-li zapotřebí, farmaceuticky přijatelných přísad, do obvyklého základu nebo rozpouštědla a zpracováním směsi obvyklým způsobem.

Dále je vysvětlen způsob výroby prostředku na bázi fumarátu benzcyklanu podle vynálezu.

Cyklodextrin použitelný při tomto vynálezu tvoří cyklický dextrin, který se může získat zpracováním škrobu nebo dextrinu s určitým druhem smyčce a je vyznačen tím, že má strukturu molekuly podobnou šišce s dutinou o vnitřním průměru 0,6 až 1,0 nm. Cyklodextrin se třídí na tři typy, alfa-, beta- a gama-typ, podle počtu jednotek D-glukózy.

Při tomto vynálezu se může použít libovolný z těchto typů cyklodextrinu nebo se může také použít jejich směsi. Vzhledem k účinku a ceně se však dává přednost beta- a gama-cyklodextrinům, přičemž zvláště výhodný je beta-cyklodextrin.

Při výrobě farmaceutického prostředku podle vynálezu se uvede do styku fumarát benzcyklanu a cyklodextrin v molárním poměru od 1:5 do 5:1 za převedení celého množství nebo části fumarátu benzcyklanu a cyklodextrinu na uzavřenou (inkluzní) sloučeninu a výsledná směs se vysuší. Avšak dále uvedené postupy jsou výhodné z hlediska míchání složek s větší jistotou a jednoduchostí:

1. Cyklodextrin a fumarát benzcyklanu se smísí a výsledná směs se hněte s vodou nebo směsí vody a alespoň jednoho druhu organického rozpouštědla mísitelného s vodou. Jinak se cyklodextrin smíchá se shora uvedeným rozpouštědlem za vzniku pasty a určený podíl fumarátu benzcyklanu se rozpustí v malém množství organického rozpouštědla mísitelného s vodou nebo se nerozpouštěn v rozpouštědle přidá k pastě a potom se výsledná směs důkladně prohněte.

Doba hnětení je přibližně 0,1 až 12 hodin. Teplota během hnětení se může zvolit libovolně. K tomuto účelu postačuje teplota místnosti. Pasta takto získaná se potom suší například rozstříkovací metodou. Je-li zapotřebí, tak se v tomto případě mohou přísady přidat ke hnětené pastě.

2. Fumarát benzcyklanu a cyklodextrin se popřípadě rozpustí ve vodě nebo směsi rozpouštědel, která obsahuje vodu a alespoň jeden druh organického rozpouštědla mísitelného s vodou,

výhodně za zvýšené teploty. Jinak se fumarát benzcyklanu, který je rozpuštěný v organickém rozpouštědle mísitelném s vodou nebo, který v něm rozpuštěný není, přidá k roztoku cyklo-dextrinu ve vodě nebo směsi rozpouštědel, která obsahuje vodu a alespoň jeden druh orga-nického rozpouštědla mísitelného s vodou a výsledná směs se převede na homogenní roztok s výhodou za zvýšené teploty.

V tomto případě koncentrace fumarátu benzcyklanu je výhodnější v rozmezí asi 0,3 až 10 %. Třebaže teplotu zahřívání je možno volit libovolně, teplota místnosti může k tomuto účelu stačit, ale zvýšená teplota asi 60 °C je výhodnější. Takto získaný roztok se zfiltru-je, je-li zapotřebí, a pokud roztok obsahuje organické rozpouštědlo, pak se toto rozpouš-tědlo oddestiluje za sníženého tlaku.

Zbytek se suší vhodným sušicím postupem, jako je sušení v proudu vzduchu, rozstři-kovací sušení, lyofilizace, vakuové sušení a podobně. Je také možné přidat přísady, exci-pient, báze a podobně a to v průběhu přípravy podle požadované formy prostředku. Příklady organických rozpouštědel mísitelných s vodou, které se používají při postupech uvedených ad 1 a 2 svrchu zahrnují metylalkohol, etylalkohol, n-propylalkohol, isopropylalkohol, aceton, dimethylformamid, dimethylsulfoxid a podobně a jejich směsi.

3. Fumarát benzcyklanu a cyklodextrin se mohou popřípadě smíchat a převést na prášek v zařízení k tomu určeném. Je-li zapotřebí, mohou se v tomto případě přidat přísady. Práškovací zařízení používané pro míchání a práškování by mělo splňovat funkci drcení a rozmělnění materiálu mechanicky na jemné částice. Příklady těchto zařízení zahrnují rotační kulový mlýn, vibrační kulový mlýn, kladivový mlýn a podobně, ze kterých se může provést libovolný výběr.

Doba míchání a převádění na prášek se může měnit v závislosti na druhu práškovacího zařízení, množství vzorku, síle pro práškování a podobně a obvykle je v rozmezí od něko-lika minut do několika hodin. Provádí-li se mísení a práškování po mimořádně dlouhou do-bu, vznikne nevýhoda z hlediska účinnosti energie a někdy to může být příčinou změny je-kosti účinné složky.

Nehledě na předcházející údaje, může se použít jakýkoli jiný postup, který umožní, aby fumarát benzcyklanu přišel dostatečně do styku s cyklodextrinem. V každém případě se zdá, že je výhodné z hlediska praktického provedení nebo jakosti výsledného prostředku, když molární poměr cyklodextrinu k fumarátu benzcyklanu je v rozmezí asi 1:5 až 5:1. Jak bude dále uvedeno v experimentálních příkladech, je výhodnější aby molární poměr cyklo-dextrinu k fumarátu benzcyklanu byl v rozmezí asi 1:2 až 2:1. Avšak prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu podle vynálezu má nejlepší jakost, když molární poměr je asi 1:1.

V prostředku na bázi fumarátu benzcyklanu podle vynálezu takto získaném je fumarát benzcyklanu a cyklodextrin částečně nebo zcela ve formě uzavřené (inkluzní) směsi. Tato skutečnost se může ověřit v experimentálním příkladě 2, když se rozpustí beta-cyklodextrin a fumarát benzcyklanu ve vodě v molárním poměru 1:1, roztok se míchá a lyofilizuje, aby se získala uzavřená směs fumarátu benzcyklanu, která má molární poměr 1:1. Tato uzavřená směs se získá stejným postupem jako vzorek D v příkladě 1, takže je v podstatě shodná se vzorkem D.

Podobně bylo také zjištěno, že v prostředcích na bázi fumarátu benzcyklanu podle vy-nálezu získaných jinými postupy, fumarát benzcyklanu a cyklodextrin jsou buď částečně nebo zcela ve formě jejich uzavřené směsi, jak naznačují hlavní vlastnosti cyklodextrinu.

Vynález je objasněn s ohledem na dále uvedené experimentální příklady. Vzorky pou-žívané v těchto experimentálních příkladech byly vždy vyrobeny podle příkladu 1, popsa-ného níže.

Obsah připojených obrázků je tento:

Obr. 1 je infračervené absorpční spektrum (KBr metoda) sloučeniny vyrobené v experimentálním příkladu 2.

Obr. 2 ilustruje účinek fumarátu benzcyklanu a prostředku na bázi fumarátu benzcyklanu podle vynálezu (vzorek D) na rychlost žaludečního vyprazdňování se zřetelem na podíl zadržení sulfaguanidinu v žaludku jako závislosti na čase, kde:

pořadnice: podíl zadržený v žaludku (%),
 souřadnice: doba (minut) po orálním podání,
 Δ : sulfaguanidin + fumarát benzcyklanu,
 ○ : sulfaguanidin + prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu podle tohoto vynálezu (vzorek D) a
 ● : samotný sulfaguanidin.

Na obr. 3 je porovnávána stabilita fumarátu benzcyklanu se stabilitou prostředku na bázi fumarátu benzcyklanu podle tohoto vynálezu (vzorek D) v 0,1 N kyselině chlorovodíkové metodou metyloranžového komplexu, kde:

pořadnice: výsledek kvantitativní analýzy (%),
 souřadnice: doba (v hodinách),
 ○ : prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu podle tohoto vynálezu (vzorek D) a
 ● : fumarát benzcyklanu.

Na obr. 4, 5, 6, 7 a 8 je porovnávána stabilita fumarátu benzcyklanu se stabilitou prostředku na bázi fumarátu benzcyklanu podle tohoto vynálezu (vzorky D, H, I, J a N) v 0,1 N kyselině chlorovodíkové stanovená plynovou chromatografií, kde:

pořadnice: výsledek kvantitativní analýzy (%),
 souřadnice: doba (v hodinách),
 ○ : prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu, podle tohoto vynálezu (obr. 4, 5, 6, 7 a 8 ilustrují stav u vzorku D, H, I, J a N) a
 ● : fumarát benzcyklanu.

Na obr. 9 je porovnávána absorbovatelnost fumarátu benzcyklanu ze zahřívacího traktu s absorbovatelností prostředku na bázi fumarátu benzcyklanu podle tohoto vynálezu (vzorek D) s ohledem na podíl zadržený v tenkém střevě krysy, kde:

pořadnice: podíl zadržený v tenkém střevě (%),
 souřadnice: doba (v minutách),
 ○ : prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu podle tohoto vynálezu (vzorek D) a
 ● : fumarát benzcyklanu.

Experimentální příklad 1a

Pro porovnání dráždivosti prostředku na bázi fumarátu benzcyklanu podle tohoto vynálezu s dráždivostí fumarátu benzcyklanu se provede zkouška aplikace v oku králíka touto metodou:

Fumarát benzcyklanu a prostředky na bázi fumarátu benzcyklanu podle tohoto vynálezu (vzorky A až J z příkladu 1) se odděleně přidávají k isotonickému pufrému roztoku o pH 7,0, aby se získaly roztoky, které mají koncentraci fumarátu benzcyklanu 2 až 20 000 µg/ml. S těmito roztoky se provádí křížový test za použití 3 králíků, při pokaždé jiné úrovni dávky. Po kápnutí jedné kapky (asi 25 µl) do oka se pozoruje jeho stav a výsledek se

hodnotí podle této třístupňové stupnice:

0 bez změny

1 mrknutí

2 oko je zavřeno 5 sekund nebo déle.

Dráždivost se stanovuje na základě celkového počtu bodů.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1. Všechny prostředky na bázi fumarátu benzcyklanu, ve kterých molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextrinu spadá do rozmezí 1:5 až 5:1, vykazují významný pokles dráždivosti ve srovnání s fumarátem benzcyklanu. Zvláště prostředky, které mají molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextrinu 1:1 a 1:2, nevykazují žádnou dráždivost ani při vysoké koncentraci 20 000 µg/ml a naznačují, že jejich struktura se liší od struktury fumarátu benzcyklanu ve vodném roztoku. Prostředek s obsahem fumarátu benzcyklanu a cyklohextrinu, které má složky v molárním poměru 2:1 následuje ve snížení dráždivosti prostředky uvedené shora.

Poznámka 1: Hodnoty fumarátu benzcyklanu uvedené v tabulce 1 představují průměry z celkového počtu bodů pro dráždivost fumarátu benzcyklanu zjištěnou při křížových testech za použití vzorků A až J.

Poznámka 2: Při těchto pokusech se používá pravých a levých očí tří zvířat, takže počet představuje maximální hodnotu ze 12, když obě oči tří zvířat pociťují silné dráždění.

T a b u l k a 1

Dráždivost prostředku na bázi fumarátu benzcyklanu na oku králíka

Koncentrace účinné složky (vyjádřeno jako fumarát benz- cyklanu)	Vzorek (): Molární poměr fumarátu benzcyklanu: beta-cyklohextrinu										
	Fumarát benzcyk- lanu	A (1:5)	B (1:3)	C (1:2)	D (1:1)	E (2:1)	F (3:1)	G (5:1)	H (1:1)	I (1:1)	J (1:1)
2 µg/ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20 µg/ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
200 µg/ml	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 000 µg/ml	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 000 µg/ml	11	4	3	0	0	2	6	8	0	0	0
20 000 µg/ml	12	8	9	0	0	5	9	10	0	0	0

Experimentální příklad 1b

Vzorky M, N a O z příkladu 1 se hodnotí na třech králících stejným způsobem, jako v experimentálním příkladě 1a.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2. Všechny prostředky na bázi fumarátu benzcyklanu, které mají molární poměr fumarátu benzcyklanu ke gama-cyklohextrinu 1:2 až 2:1, vykazují ve srovnání s fumarátem benzcyklanu významný pokles dráždivosti.

Poznámka 1: Hodnoty pro fumarát benzcyklanu uvedené v tabulce 2 jsou průměry z celkového počtu bodů pro dráždivost fumarátu benzcyklanu zjištěnou při křížových testech za použití vzorků M, N a O.

T a b u l k a 2

Dráždivost prostředku na bázi fumarátu benzcyklanu pro králíky

Koncentrace účinné složky (vyjádřeno jako fumarát benzcyklanu)	Vzorek			
	Fumarát benzcyklanu	M (1:2)	N (1:1)	O (2:1)
2 µg/ml	0	0	0	0
20 µg/ml	1	0	0	0
200 µg/ml	3	0	0	0
2 000 µg/ml	9	0	0	2
5 000 µg/ml	12	0	0	6
20 000 µg/ml	12	0	0	10

Poznámka: Závorka () znamená molární poměr fumarátu benzcyklanu k α -cyklodextrinu.

Experimentální příklad 2

Prostředek obsahující fumarát benzcyklanu a cyklodextrinu v molárním poměru 1:1 se připraví rozpuštěním 1,22 g fumarátu benzcyklanu a 3,40 g beta-cyklodextrinu (odpovídá molárnímu poměru 1:1) ve 200 ml vody, mícháním roztoku za teploty místnosti asi 60 minut, a potom lyofilizací.

Obsah fumarátu benzcyklanu v tomto vzorku se měří plynovou chromatografií a stanoví se, že je 25,4 %. Při měření diferenciálním snímáním kalorimetrem se nezjistí vůbec žádný endotermní pík v blízkosti 131 °C (teplota tání fumarátu benzcyklanu). Při měření teploty tání se nepozorují žádné pozoruhodné změny v blízkosti 270 až 280 °C (teplota tání beta-cyklodextrinu).

Měřením specifické otáčivosti se zjistí $(\alpha)_D^{25} = +151,5^\circ$ (1 g po vysušení, 100 ml voda, 100 mm). Měření eliptické rychlosti cirkulačního dichroismu ukazuje $\theta = 0,004^\circ$ (měření se provádí při 218 nm po rozpuštění testované sloučeniny za teploty 25 °C v roztoku získaném přidáním 0,2 M chloridu draselného k 0,01 M fosfátovému pufru o pH 7,4, čímž se dosahuje koncentrace 10^{-4} M, počítáno jako fumarát benzcyklanu).

Infračervené absorpční spektrum této směsi je uvedeno na obr. 1.

Dodatkově se poznamenává, že tento vzorek se připravil stejným postupem jako vzorek D v příkladě 1.

Experimentální příklad 3

Aby se pozorovalo zdržující působení na rychlost žaludečního vyprazdňování prostředku na bázi fumarátu benzcyklanu podle tohoto vynálezu v porovnání s fumarátem benzcyklanu, provedou se tyto pokusy:

Třem krysám se orálně podá sulfaguanidin ve směsi s fumarátem benzcyklanu nebo prostředkem na bázi fumarátu benzcyklanu podle tohoto vynálezu (vzorek D má molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklodextrinu 1:1). Po dané době se zvířata usmrtí a stanoví se množství sulfaguanidinu zbývajících v žaludku. Pro srovnání se třem krysám podává samotný sulfaguanidin a jeho zůstatkové množství v žaludku se rovněž měří.

Koncentrace účinných složek je 1 mg/ml pro fumarát benzcyklanu a 2,1 mg/ml pro sulfaguanidin. Každé kryse se orálně podalo 0,4 ml roztoku.

Výsledky jsou uvedeny na obr. 2. Jak z tohoto obr. 2 vyplývá, fumarát benzcyklanu snižuje rychlost žaludečního vyprazdňování sulfaguanidinu, přičemž prostředek na bázi fumarátu benzcyklanu podle tohoto vynálezu (vzorek D) skoro nesnižuje rychlost žaludečního vyprazdňování. Podobné výsledky se dosáhnou, když je molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cykloextrinu 1:2 (vzorek C) a 2:1 (vzorek E). Významné rozdíly není možné pozorovat mezi molárními poměry 1:1, 1:2 a 2:1.

Experimentální příklad 4a

Pro porovnání stability v žaludku a ve střevech se provedou tyto pokusy:

Fumarát benzcyklanu a vzorek D (molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cykloextrinu 1:1) se odděleně rozpustí v roztoku II z desintegračního testu definovaného v japonském lékopisu. sv. IX, o hodnotě pH 7,5 a 0,1 N kyselině chlorovodíkové, tak, že koncentrace odpovídá 200 mg/100 ml, počítáno jako fumarát benzcyklanu. Roztoky se udržují na teplotě 37 °C a z nich se odebírají v časových intervalech 1 ml vzorek k provádění kvantitativní analýzy metodou metyloranžového komplexu (poznámka 1) a plynovou chromatografií (poznámka 2).

Jak je zřejmé z obr. 3 a 4, prostředek podle vynálezu má zřetelně lepší stabilitu fumarátu benzcyklanu za kyselých podmínek. Při pH 7,5 prostředek podle tohoto vynálezu vykazuje zcela stejnou stabilitu jako fumarát benzcyklanu a zůstává zcela stabilní při 37 °C po dobu 24 hodin.

Poznámka 1: Ke každému vzorku se přidá roztok kaliumhydrogenftalátového pufru (pH 5,6) a metyloranžový roztok a potom se extrahuje chloroformem. Extrakt se smíchá s metanolickou kyselinou chlorovodíkovou a měří se jeho absorpce při vlnové délce 525 µm.

Poznámka 2: Každý vzorek se zalkalizuje hydroxidem sodným, extrahuje chloroformem a odpaří do sucha. Po přidání karbetapentancitrátu jako vnitřního standardu se odparek kvantitativně analyzuje plynovou chromatografií.

Experimentální příklad 4b

Stejným způsobem jako v experimentálním příkladě 4a se pomocí plynové chromatografie změní stabilita vzorků H, J a I z příkladu 1 v kyselém roztoku. U všech vzorků se stanovené výsledky porovnají s výsledky z experimentálního příkladu 4a, jak je uvedeno na obr. 5 až 7.

Experimentální příklad 4c

Stejným způsobem jako v experimentálním příkladě 4a se pomocí plynové chromatografie změní stabilita vzorku N z příkladu 1 v kyselém roztoku. Jak je zřejmé z obr. 8, vzorek je stabilnější než fumarát benzcyklanu v pozoruhodném rozsahu. Avšak rozsah stability je poněkud horší ve srovnání s případem beta-cykloextrinu zmíněným v experimentálních příkladech 4a a 4b.

Experimentální příklad 5

Pro porovnání absorbovatelnosti ze zažívacího traktu u prostředku na bázi fumarátu benzcyklanu podle tohoto vynálezu a u fumarátu benzcyklanu se provede absorpční pokus na třech krysách v každé skupině za použití kličky na tenkém střevu. Za tímto účelem se krysy anestetizované natriumpentobarbitalem podrobí abdominální incisi. Do kličky se zavede

5 ml vzorek roztoku. Po určené době se vnitřek kličky promyje, aby se získal zbytek látky léku a provede se kvantitativní analýza. Ta se provádí plynovou chromatografií. Koncentrace podaného léku činí 1 mg/ml, počítáno jako fumarát benzcyklanu. Výsledky jsou uvedeny na obr. 9.

Jak je zřejmé z obr. 9, fumarát benzcyklanu má vynikající absorbovatelnost a z 50 % se může absorbovat během 10 minut. Naproti tomu prostředek na bázi furamátu benzcyklanu podle tohoto vynálezu (vzorek D s molárním poměrem fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextriinu 1:1) má snahu absorbovat se o něco pomaleji. Přesto je rychlost absorpce stále na vysoké úrovni a nejsou problémy s jeho absorpční rychlostí.

Stejným postupem se také změní rychlosti absorpce jiných prostředků, které mají odlišné molární poměry a zjistí se, že není možné shledat významné rozdíly při molárních poměrech 1:2, 2:1 a 1:1.

Experimentální příklad 6a

Pro porovnání dráždivosti čípků se připraví čípky obsahující 50 mg fumarátu benzcyklanu, vzorek C nebo vzorek D (počítáno jako fumarát benzcyklanu), ze použití triglyceridu vyšší mastné kyseliny (čípkový základ Wite-psol W-35 vyráběné firmou Dynamite Novel Co.) Čípky se aplikují zdravým dospělým mužům, aby se zjistil pocit při použití. Výsledkem je, jak ukazuje tabulka 3, že dráždivý pocit velmi zřetelně poklesne, když se použije prostředku na bázi fumarátu benzcyklanu podle tohoto vynálezu.

T a b u l k a 3

Vzorek	Vzorek C (molární poměr 1:2)	Vzorek D (molární poměr 1:1)	Fumarát benzcyklanu
Malá bolest	1 osoba	0 osob	0 osob
Pálivá bolest	0 osob	0 osob	4 osoby
Teplý pocit	1 osoba	1 osoba	0 osob
Intenzivní svírání	0 osob	0 osob	4 osoby
Nevýznamný pocit	2 osoby	3 osoby	0 osob

Experimentální příklad 6b

Vzorek O z příkladu 1 se hodnotí stejným způsobem jako v experimentálním příkladě 6a. Jak je uvedeno v tabulce 4, výsledek je zhruba stejný jako u vzorků C a D.

T a b u l k a 4

Počet při použití	Vzorek Vzorek O (molární poměr 2:1)	Fumarát benzcyklanu
Malá bolest	1 osoba	0 osob
Pálivá bolest	0 osob	4 osoby
Teplý pocit	1 osoba	0 osob
Intenzivní svírání	0 osob	4 osoby
Nevýznamný pocit	2 osoby	0 osob

Experimentální příklad 7a

Pro porovnání rozpustnosti se provede dále uvedený pokus se vzorky z příkladu 1.

Každý vzorek se přidá k roztoku I z desintegračního testu z japonského lékopisu, sv. IX (připraví se přidáním 2 g chloridu sodného a 24 ml 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové do vody a dále přidáním vody do roztoku, takže celkový objem roztoku je 1 000 ml a pH roztoku je 1,2), k roztoku II ze stejného lékopisu (připraví se přidáním 35,8 g hydrogenfosforečnanu sodného a 6 ml 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové do vody a dále přidáním vody do roztoku, takže celkový objem roztoku je 1 000 ml a pH roztoku je 7,5) a k vodě v přebytku pro nasycení a výsledné směsi se třepou při teplotě místnosti 30 minut.

Vše se potom odstřeďuje při frekvenci otáček 2 500/min po dobu 10 minut, vrchní vrstva se odtáhne, přiměřeně zředí a podrobí kvantitativní analýze UV měřením. Výsledky jsou uvedené v tabulce 5. Prostředek podle tohoto vynálezu vykazuje vyšší rozpustnost než fumarát benzcyklanu v širokém rozmezí pH a zvláště v případě prostředku, který má molární poměr 1:1.

T a b u l k a 5

Vzorek	Roztok I	Voda	Roztok II
A (1:5)	5,5 mg/ml ^{x1}	6,1	6,8
B (1:3)	9,9	10,9	13,7
C (1:2)	28,6	28,3	22,9
D (1:1)	81,0	63,7	92,3
E (2:1)	31,1	21,9	29,2
F (3:1)	28,6	17,1	29,7
G (5:1)	27,8	14,5	29,0
Fumarát benzcyklanu	21,5	9,7	22,2

Poznámka ^{x1}: Všechny hodnoty jsou počítány jako fumarát benzcyklanu.

Experimentální příklad 7b

Pro porovnání rozpustnosti se provedou dále popsané pokusy a to stejným způsobem jako v experimentálním příkladě 7a za použití vzorků uvedených v tabulce 6.

Vzorky se odděleně přidávají k vodě v přebytku, aby se dosáhlo nasycení a výsledné směsi se třepou při teplotě místnosti 30 minut. Vše se potom odstřeďuje při frekvenci otáček 2 500/min po dobu 10 minut, vrchní vrstva se odtáhne, přiměřeně se zředí a podrobí kvantitativní analýze UV měřením. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 6. Rozpustnost je mimořádně vysoká u vzorku N, ve srovnání s fumarátem benzcyklanu.

T a b u l k a 6

Vzorek	Voda
M (1:2)	21,4 mg/ml ^{x1}
N (1:1)	105,4
O (2:1)	28,4
Fumarát benzcyklanu	9,7

Poznámka ^{x1}: Všechny hodnoty jsou počítány jako fumarát benzcyklanu.

Experimentální příklad 8

Pro porovnání vlivu na hemolytické vlastnosti se vzorky uvedené v tabulce 7 podrobí pokusu prováděnému metodou, kterou popsal Akaishi a spol. (poznámka 1) s čerstvou krví králíka.

Jak je zřejmé z výsledků uvedených v tabulce 7, může se zjistit pozoruhodné zlepšení u prostředku podle tohoto vynálezu.

T a b u l k a 7

	1 mg/ml (Poznámka 2)	3 mg/ml (Poznámka 3)
Vzorek C (1:2)	Bez hemolýzy	Hemolýza, Bez změny barvy
Vzorek D (1:1)	Bez hemolýzy	Hemolýza, Bez změny barvy
Vzorek F (3:1)	Slabá hemolýza	Hemolýza, Slabá změna barvy
Fumarát benzcyklanu	Hemolýza	Intenzivní hemolýza Změna barvy

Poznámka 1: Gekkan Yakuji, sv. 15, čís. 6, str. 901 (1974).

Poznámka 2: Každý vzorek se upraví na roztok o koncentraci 1 mg/ml, počítáno jako fumarát benzcyklanu.

Poznámka 3: Každý vzorek se upraví na roztok o koncentraci 3 mg/ml, počítáno jako fumarát benzcyklanu.

Dále se uvádějí příklady tohoto vynálezu, který jimi není omezen. Při přípravě prostředků z příkladu 4 a dále se vzorky z příkladu 1 nebo vzorky podobné vyrábějí ve větším množství za použití preparativní metody z příkladu 1.

Příklad 1

Metodami popsanými níže se připraví následující prostředky podle tohoto vynálezu, které mají různé formy uvedené dále.

A. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextrinu 1:5, se připraví rozpuštěním 0,12 g fumarátu benzcyklanu a 1,70 g beta-cyklohextrinu ve 100 ml vody a lyofilizací výsledného roztoku.

B. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextrinu 1:3, se připraví rozpuštěním 0,20 g fumarátu benzcyklanu a 1,70 g beta-cyklohextrinu ve 100 ml vody a lyofilizací výsledného roztoku.

C. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextrinu 1:2, se připraví rozpuštěním 0,30 g fumarátu benzcyklanu a 1,70 g beta-cyklohextrinu ve 100 ml vody a lyofilizací výsledného roztoku.

D. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextrinu 1:1, se připraví rozpuštěním 0,61 g fumarátu benzcyklanu a 1,70 g beta-cyklohextrinu ve 100 ml vody a lyofilizací výsledného roztoku.

E. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextrinu 2:1, se připraví rozpuštěním 0,61 g fumarátu benzcyklanu a 0,85 g beta-cyklohextrinu ve 100 ml vody a lyofilizací výsledného roztoku.

F. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextrinu 3:1, se připraví rozpuštěním 0,61 g fumarátu benzcyklanu a 0,57 g beta-cyklohextrinu ve 100 ml vody a lyofilizací výsledného roztoku.

G. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextrinu 5:1, se připraví rozpuštěním 0,61 g fumarátu benzcyklanu a 0,34 g beta-cyklohextrinu ve 100 ml vody a lyofilizací výsledného roztoku.

H. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextrinu 1:1, se připraví rozpuštěním 200 g fumarátu benzcyklanu a 560 g beta-cyklohextrinu v 10 litrech destilované vody při zahřátí na teplotu 50 °C a potom filtrací výsledného roztoku filtrem Millipore a rozstříkovačím sušením.

I. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextrinu 1:1, se připraví tak, že se 200 g fumarátu benzcyklanu a 560 g beta-cyklohextrinu umístí do mlýna s porcelánovými koulemi a míchá a mele na prášek 1 hodinu.

J. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextrinu 1:1, se připraví tak, že se míchá 2,0 kg fumarátu benzcyklanu s 5,6 kg beta-cyklohextrinu, k tomu se přidá 1,5 litrů vody, směs se hněte asi 10 minut a potom suší.

K. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextrinu 1:1, se připraví tak, že se rozpustí 0,61 g fumarátu benzcyklanu a 1,70 g beta-cyklohextrinu ve 100 ml vody a výsledný roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku při zvýšené teplotě 35 až 45 °C.

L. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextrinu 1:1, se připraví tak, že se rozpustí 0,61 g fumarátu benzcyklanu a 1,70 g beta-cyklohextrinu ve 100 ml 50 % obj. vodného roztoku etanolu za zahřívání, potom se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku při teplotě asi 60 °C a odparek se suší ve vakuu.

M. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k gama-cyklohextrinu 1:2, se připraví tak, že se rozpustí 0,30 g fumarátu benzcyklanu a 1,95 g gama-cyklohextrinu ve 100 ml vody a výsledný roztok se lyofilizuje.

N. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k gama-cyklohextrinu 1:1, se připraví tak, že se rozpustí 0,61 g fumarátu benzcyklanu a 1,95 g gama-cyklohextrinu ve vodě a výsledný roztok se lyofilizuje.

O. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k gama-cyklohextrinu 2:1 se připraví tak, že se rozpustí 0,61 g fumarátu benzcyklanu a 0,98 g gama-cyklohextrinu ve vodě a výsledný roztok se lyofilizuje.

P. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k gama-cyklohextrinu 1:1 se připraví rozpouštěním 0,61 g fumarátu benzcyklanu a 1,95 g gama-cyklohextrinu ve 100 ml vody a odpaření výsledného roztoku do sucha za sníženého tlaku při zvýšené teplotě 35 až 45 °C.

Q. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k gama-cyklohextrinu 1:1, se připraví smísením 0,61 g fumarátu benzcyklanu a 1,95 g gama-cyklohextrinu, přidáním asi 3 ml vody a hnětením směsi ve třecí misce po dobu asi 20 minut a potom sušením.

R. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k gama-cyklohextrinu 1:1, se připraví tak, že se smísí a převede na prášek 0,61 g fumarátu benzcyklanu a 1,95 g gama-cyklohextrinu pomocí práškovacího stroje typu s vysokou rychlostí vibrace práškovacího vzorku, za dobu asi 5 minut.

S. Prostředek, který má molární poměr fumarátu benzcyklanu k beta-cyklohextrinu 1:1, se připraví tak, že se smíchá 0,61 g fumarátu benzcyklanu s 1,70 g beta-cyklohextrinu, přidají se asi 3 ml vody, směs se hněte ve třecí misce asi 20 minut a potom suší.

P ř í k l a d 2

1 kg fumarátu benzcyklanu a 3 kg beta-cyklohextrinu se míchá dohromady 5 minut. Poté se přidá vhodné množství vodného alkoholického roztoku obsahujícího hydroxypropylmethylcelulózu a směs se hněte 10 minut. Uhnětená směs se granuluje ve vlhkém stavu, suší 20 až 30 minut při 50 °C pomocí rychlosušiče, protlačí se sítím s velikostí ok 16 mesh, smíchá s 1,75 % stearátu hořečnatého a potom tvaruje do tablet o hmotnosti 410 a 205 mg.

P ř í k l a d 3

1 kg fumarátu benzcyklanu a 3,2 kg gama-cyklohextrinu se míchá dohromady 5 minut. Poté se přidá vhodné množství vodného alkoholického roztoku obsahujícího hydroxypropylmethylcelulózu a směs se hněte 10 minut. Uhnětená směs se granuluje ve vlhkém stavu, suší 20 až 30 minut při 50 °C pomocí rychlosušiče, protlačí sítím s velikostí ok 16 mesh, smíchá s 1,75 % stearátu hořečnatého a potom tvaruje do tablet o hmotnosti 410 a 205 mg.

P ř í k l a d 4

Vzorek I	200 g
Stearát hořečnatý	3 g

Shora uvedené složky se navzájem promísí a výsledná prášková směs se tvaruje do tablet o hmotnosti 195 mg.

P ř í k l a d 5

Vzorek Q	2,057 g
Krystalická celulóza	2,343 g
Stearát hořečnatý	50 g
Mastek	50 g

Shora uvedené složky se navzájem promísí a výsledná prášková směs se tvaruje přímým lisováním do tablet o hmotnosti 450 mg.

P ř í k l a d 6

Vzorek S	200 g
Laktóza	150 g
Kukuřičný škrob	95 g
Stearát hořečnatý	5 g

Ze shora uvedených složek se navzájem smísí vzorek S, laktóza a kukuřičný škrob a směs se hněte s vodou a granuluje. Po usušení se granule smísí se stearátem hořečnatým a tvarují do tablet o hmotnosti 450 mg.

P ř í k l a d 7

Vzorek H	400 g
Laktóza	600 g

Práškový prostředek se připraví mícháním složek uvedených výše, aby se dostala jednotná prášková směs.

P ř í k l a d 8

Vzorek Q	410 g
Mannit	290 g
Laktóza	290 g
Hydroxypropylcelulóza	10 g

Ze shora uvedených složek se navzájem smísí vzorek Q, mannit a laktóza. Směs se hněte dohromady s roztokem hydroxypropylcelulózy v 30 % vodného alkoholu. Uhnětená směs se granuluje pomocí granulátu vytlačovacího typu a potom suší, aby se získal granulovaný prostředek.

P ř í k l a d 9

Vzorek J	400 g
Mannit	300 g
Laktóza	290 g
Hydroxypropylcelulóza	10 g

Ze shora uvedených složek se navzájem smísí vzorek J, mannit a laktóza. Směs se hněte dohromady s roztokem hydroxypropylcelulózy v 30 % vodném alkoholu. Uhnětená směs se granuluje pomocí granulátu vytlačovacího typu a potom se suší, aby se získal granulovaný prostředek.

P ř í k l a d 10

Vzorek J	800 g
Metylcelulóza	50 g
Cukr	2 000 g
Metylparaben	5 g
Propylparaben	2 g
Jahodová esence	1 g

Shora uvedené složky se postupně smíchají a výsledná směs se zředí vodou na celkový objem 10 litrů, aby se získal prostředek ve formě sirupu.

P ř í k l a d 11

Stejně složky jako v příkladu 6 se použijí ve stejném množství, smísí se stearátem hořečnatým stejným postupem a balí do tvrdých kapslí č. 3. Dostane se prostředek ve formě kapslí.

P ř í k l a d 12

Vzorek J	400 g
Kukuřičný olej	600 g
Polyoxyetylénilauryleter (Nikkol BL-4,2)	20 g

Polyoxyetylénilauryleter se rozpustí v kukuřičném oleji a k roztoku se přidá vzorek J. Vše se smíchá a jednotně disperguje. 250 mg podíl disperze se balí do měkkých kapslí pro orální podání.

P ř í k l a d 13

Vzorek H	200 g
Čípkový základ-Witepsol S-55 (směs mono-, di- a triglyceridů nasycených mastných kyselin s 12 až 18 uhlíkovými atomy)	1 250 g

Vzorek H se přidá k roztavenému čípkovému základu (Witepsolu S-55) a homogenně míchá. Směs se lije do nádobek k tvarování čípků, které se tak získají.

P ř í k l a d 14

Vzorek P	200 g
Čípkový základ-Witepsol W-35 (směs mono-, di- a triglyceridů nasycených mastných kyselin s 12 až 18 uhlíkovými atomy)	1 250 g

Vzorek P se přidá k roztavenému čípkovému základu (Witepsolu W-35) a homogenně míchá. Směs se lije do nádobek k tvarování čípků, které se tak získají.

P ř í k l a d 15

Vzorek E	5 g
Macrogol 4000 (polyetylén glykol 4000)	30 g
Macrogol 1000 (polyetylén glykol 1000)	15 g
Nikkol BO-20	2 g

Nikkol BO-20 (polyoxyetylénoleyléter) vzorek E se přidá k roztavené směsi Macrogolu 4000 a Macrogolu 1000 a navzájem se homogenně míchá. Výsledná směs se plní do nádobek k tvarování čípků, které se tak získají.

P ř í k l a d 16

6,1 g fumarátu benzcyklanu a 17 g beta-cykloextrinu se pomalu za míchání rozpustí ve 305 ml vody a pH se upraví na 6 až 7 zředěným vodným roztokem hydroxidu sodného a zředěnou vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Tento roztok se sterilně filtruje filtrem Millipore a 5 ml podílů filtrátu se plní do ampulí a lyofilizují. Dostanou se lyofilizované injekce se 100 mg na ampuli (jako fumarátu benzcyklanu).

P ř í k l a d 17

10,5 % roztoku vzorku R se upraví na pH 6 až 7 zředěným vodným roztokem hydroxidu sodného a zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a potom isotonizuje chloridem sodným. Tento roztok se filtruje 0,45 μ m filtrem Millipore. Filtrát se plní do 2 ml ampulí a sterilizuje při teplotě 120 °C 20 minut. Získají se injekce s 50 mg látky (jako fumarátu benzcyklanu) na ampuli.

P ř í k l a d 18

Vzorek J	3,8 g
Diisopropyladipát	25 g
Polyoxyetylén (15) cetyléter	2 g
Sorbit-monostearát	1 g
Karboxyvinylový polymer	0,4 g
Cetanol	5 g
Diisopropanolamin	1 g
Destilovaná voda	61,8 g

Shora uvedené složky diisopropyladipát, polyoxyetylen (15) cetyléter, sorbit-monostearát, cetanol, karboxyvinylový polymer (vodný roztok) a vzorek J (vodný roztok) se navzájem smísí a míchají při zvýšené teplotě. Ke směsi se přidá vodný roztok diisopropanolaminu. Po ochlazení se získá prostředek ve formě krému.

P ř í k l a d 19

Vzorek R	4,2 g
Karboxyvinylový polymer	1 g
Diisopropanolamin	1 g
Propylenglykol	5 g
Destilovaná voda	89,2 g

Ze shora uvedených složek se vzorek D rozpustí v čisté vodě a smíchá s propylenglykolem. Ve směsi se potom disperguje karboxyvinylový polymer a nechá nabobtnat. Potom se přidá vodný roztok diisopropanolaminu. Získá se tak prostředek ve formě želatiny.

Příklad 20

Směs tvořená 3,8 g vzorku H, 65 g čisté vody a 5 g propylenglykolu se zředí etanolem na celkový objem 100 ml. Získá se tak roztok k vnějšímu použití.

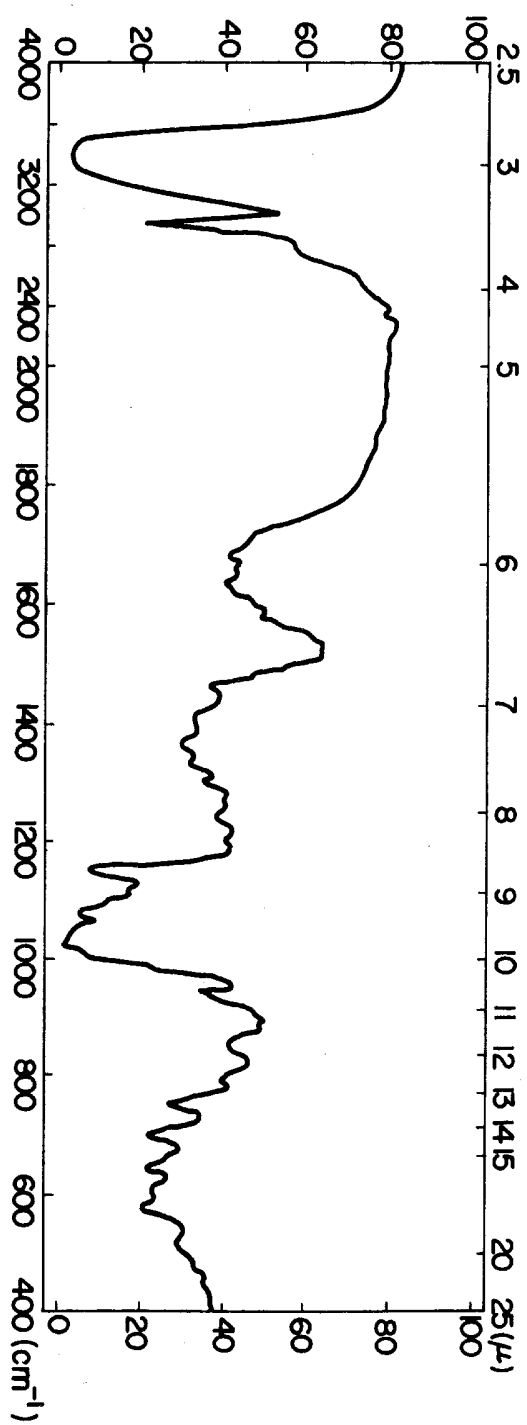
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby farmaceutického prostředku, vyznačující se tím, že se smíchají fumarát benzcyklanu a cyklodextrin v molárním poměru od 1:5 do 5:1 za převedení celého množství nebo části fumarátu benzcyklanu a cyklodextrinu na uzavřenou (inklusní) sloučeninu a výsledná směs se popřípadě vysuší.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se hněte fumarát benzcyklanu a cyklodextrinu spolu s vodou nebo směsí vody a jednoho nebo více organických rozpouštědel mísitelných s vodou, jako je metanol, etanol, aceton, n-propylalkohol nebo isopropylalkohol, po dobu 0,1 až 12 hodin a výsledná pasta se vysuší.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se rozpustí fumarát benzcyklanu a cyklodextrin ve vodě nebo ve směsi vody a jednoho nebo více organických rozpouštědel mísitelných s vodou, jako je metanol, etanol, aceton, n-propylalkohol nebo isopropylalkohol, a výsledný roztok se vysuší sublimací ze zmrazeného stavu, rozprašováním anebo ve vakuu.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se smíchají fumarát benzcyklanu a cyklodextrin pomocí práškovacího zařízení.

5 výkresů

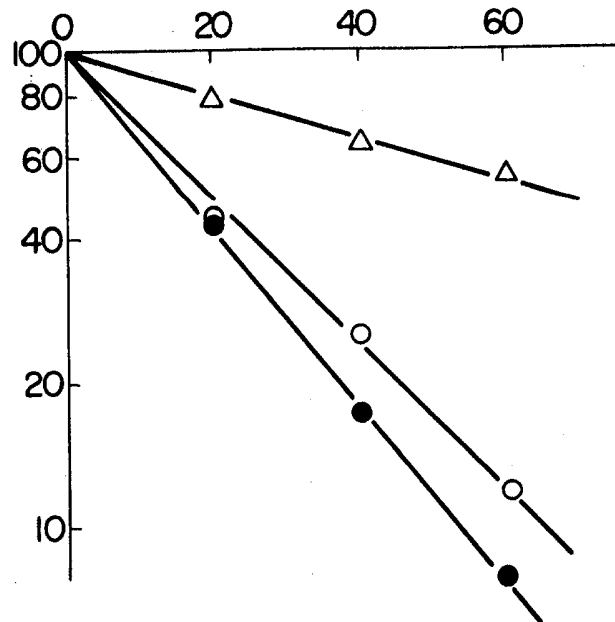
227308

OR. 1

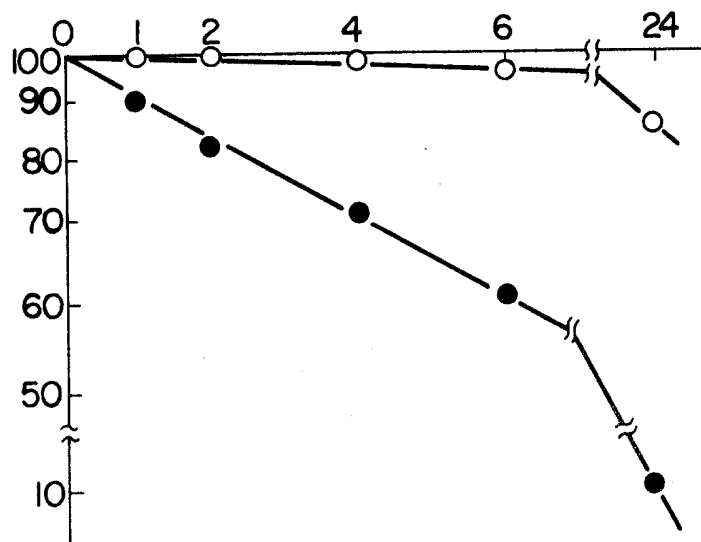


227308

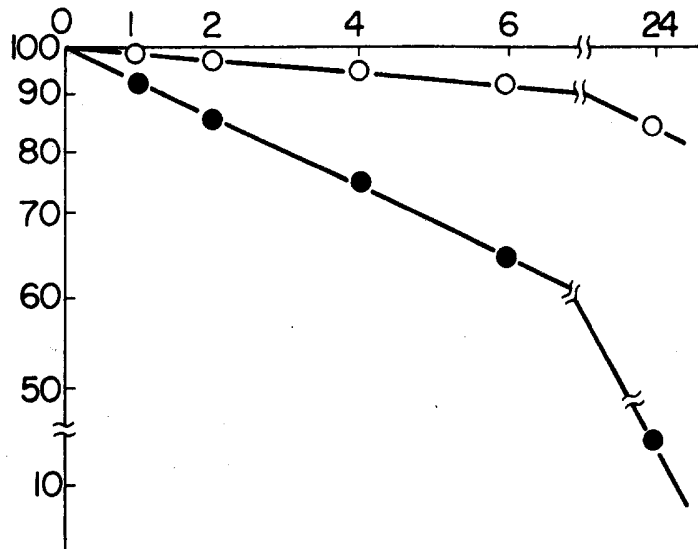
OBR. 2



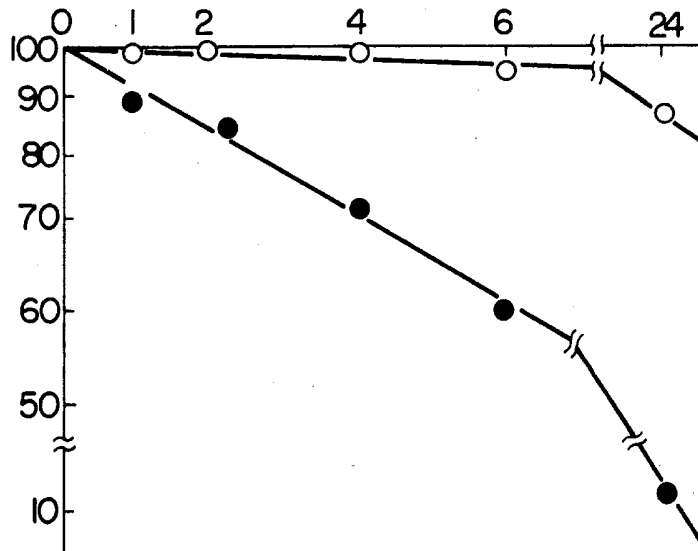
OBR. 3



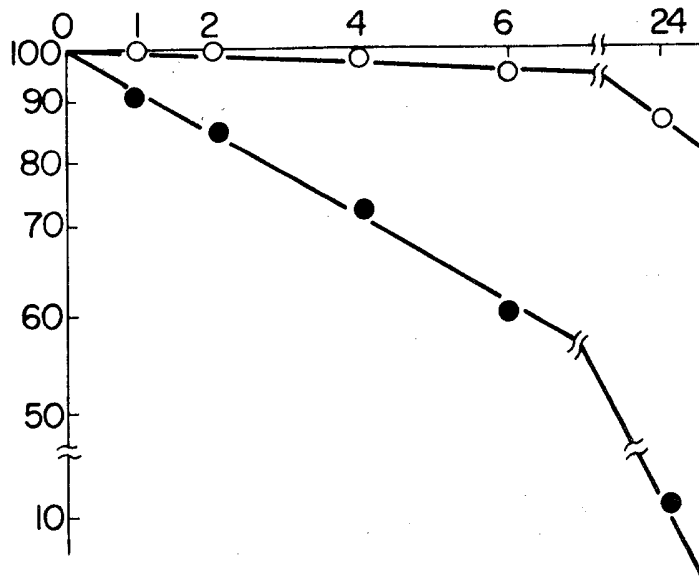
OBR. 4



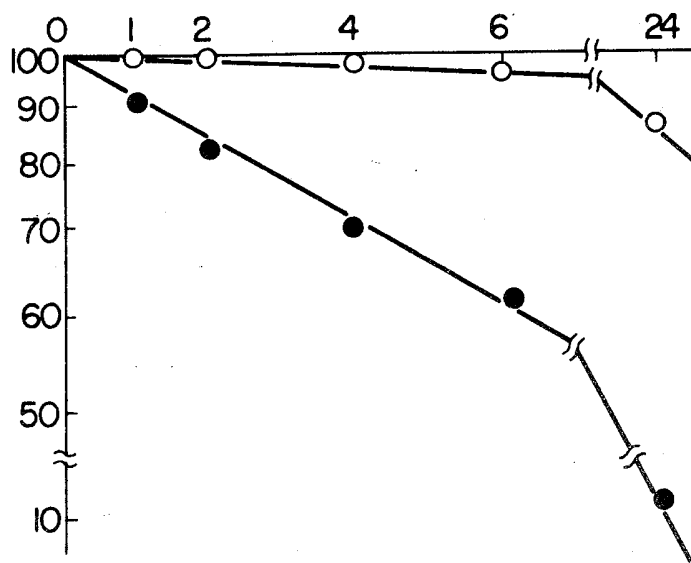
OBR. 5



OBR. 6

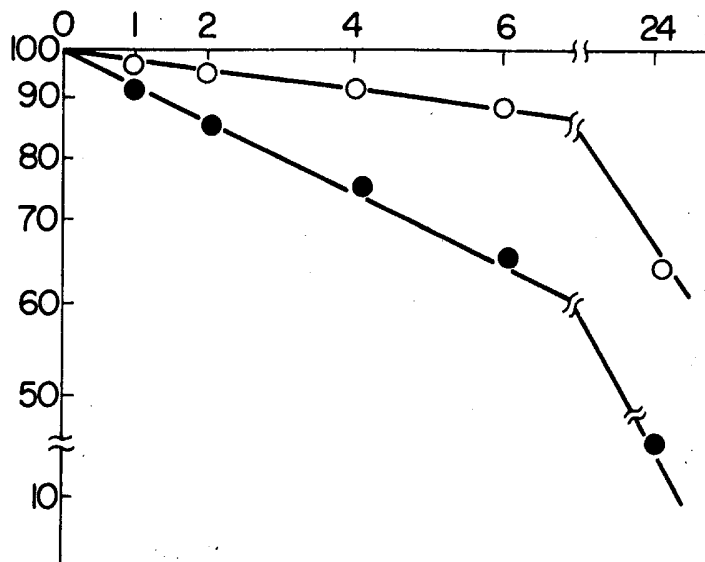


OBR. 7



227308

OBR. 8



OBR. 9

