

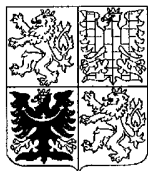
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 289

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.07.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.07.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9701293**

(33) Země priority: **HU**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.06.2000**
(Věstník č. 6/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/HU98/00066**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/04822**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 47/48

(71) Přihlašovatel:

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI
TERMÉKEK GYÁRA RT., Budapest,
HU;

(72) Původce:

Ledniczky László, Budapest, HU;
Seres István, Budapest, HU;

(74) Zástupce:

Kalenský Petr JUDr., Háfkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sůl s příznivými organoleptickými vlastnostmi,
způsob její přípravy a farmaceutický
prostředek, který ji obsahuje**

(57) Anotace:

Sůl s příznivými organoleptickými vlastnostmi, způsob její
přípravy a farmaceutický prostředek, který ji obsahuje.

Sůl s příznivými organoleptickými vlastnostmi, způsob její přípravy a farmaceutický prostředek, který ji obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I a jejich solvátů, které mají příznivé organoleptické vlastnosti, farmaceutických prostředků, které obsahují uvedené sloučeniny a/nebo jejich solváty a týká se přípravy sloučenin obecného vzorce I.

Dosavadní stav techniky

Nepříjemná hořká chuť, která se vyskytuje při požívání nebo krátce po požití, je typická pro velkou řadu drog. Drogy obsahují různé účinné složky, jako drotaverin, prenoxdiazin, azithromycin, cimetidin, ciprofloxacin, etrythromycin, fluoxetin, clarithromycin a ranitidin. Hořká chuť drogy, požitá ve formě tekuté suspense, může být vnímána během pití suspenze nebo hned po spolknutí. Hořká chuť prostředku, který obsahuje hořkou účinnou látku, může být vnímána pouze, dostane-li se po příliš dlouhém držení v ústech nebo při náhodném rozkousání nebo uvolní-li se jinak do styku s chuťovými pohárky.

Mezi cestami podávání různých drogových prostředků se dává přednost orálnímu podání, jelikož dovoluje jednoduché a levné dávkování. Často je však třeba vzít v úvahu, jak jsou pacienti schopni spolupracovat, musejí-li brát tabletu, kapsli nebo suspensi. Pacienti mají mnoho důvodů, proč nechtějí, nebo nejsou schopni přijímat prostředky podávané orálně, včetně například odpuzujícího tvaru dávky, její příliš velkého rozměru, špatné chuti, nebo pouze z obavy, že nerozkousaná droga může uváznout v jícnu. Pacienti mající potíže s přijímáním orálních tvarů dávek, často říhají nebo mají nutkání na zvracení, což skutečně brání orálnímu podávání. Tento problém se velmi často vyskytuje u dětí, je však běžný i u dospělých.

Je proto žádoucí formulovat léčiva tak, aby byly uvedené

problémy vyloučeny. Obvykle postačí povlečení nebo maskování k potlačení hořkosti drog. Podle toho byly vyvinuty například žvýkácí tablety a jsou ve vzrůstající míře přijímány pacienti jak dětmi tak ostatními, kteří mají potíže s polykáním tablet nebo kapslí jako celku. Velmi často se však stává, že droga má tak hořkou chuť, že je skutečně nesnesitelné ji rozkousat a špatná chuť nebo dodatečná pachuť, způsobená touto hořkou složkou, odrazuje pacienty od orálního podání.

Úkolem vynálezu je proto najít deriváty drog, které nemají hořkou chuť nebo nepříjemnou dodatečnou pachuť, jsou však terapeuticky rovnocenné se známými formami farmaceuticky účinných látek, většinou v podobě hydrochloridové soli. S překvapením se tohoto cíle nedosahuje povlékáním nebo maskováním, ale přípravou solí drog formovaných se sladidlem a pak jejich použitím jako účinných složek nebo jako součástí účinných složek pro farmaceutické prostředky.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je sůl obecného vzorce I



kde znamená

A je kladně nabitý iont (kationt) drogy

X je záporně nabitý iont (aniont) sladidla

a její solváty mající organolepticky vhodné vlastnosti.

Pojmu droga se zde používá k označení účinných složek jakýchkoli lidských nebo zvířecích drog, jejichž organoleptické vlastnosti, zejména chuť a dodatečná pachuť jsou pacientům nepříjemné nebo jsou nepříjemné pro určitý druh pacientů nebo zvířat.

Sladidly jsou míněna jakákoli přírodní nebo syntetická sladidla, kterých se používá ke slazení lidské potravy nebo

zvířecího krmiva a jsou z literatury obecně známé. Užitečnými sladidly jsou například sacharin, acesulpham, aspartam, alit-am, cyklohexylaminosulfonová kyselina, glycirizinová kyselina a podobné sloučeniny.

Ačkoli se zde používá označení droga hlavně pro shora uvedené sloučeniny, nevylučují se žádné ostatní látky, které mají nepříjemné organoleptické vlastnosti.

Mezi drogy, ze kterých se mohou připravovat nové deriváty obecného vzorce I, bez záměru na jakémkoliv omezení, drotaverin, prenoxdiazin, selegilin, drogy s phenthiazinovou strukturou, ciprofloxacín, fluoxetin, enalapril, clopidogrel, irbesartan, azithromycin, erythromycin, clarithromycin, cimetidin a ranitidin.

Nové sloučeniny obecného vzorce I vykazují stejný terapeutický profil jako výchozí farmaceuticky aktivní látky a jejich známé soli. Například je známo, že spasmolytický drotaverin a jeho hydrochlorid jsou inhibitory isoenzymu (PDE-IV) fosfodiesterázy IV (evropský patentový spis číslo EP 0 664127 A2). Nové soli drotaverinu a jejich solváty obecného vzorce I jsou rovněž selektivními inhibitory PDE-IV.

Sloučenina	Inhibice IC ₅₀ PDE-IV lidské U937 (buněčné linie)
------------	--

drotaverin	4,7.10 ⁻⁶ mol
hydrochlorid	

drotaverincyklamát	1.10 ⁻⁶ mol
(příklad 2)	

drotaverin	3,8.10 ⁻⁶ mol
sacharimid	
(příklad 1)	

Test

Aktivita cyklické nukleotidové fosfodiesterázy se měří ve dvoustupňovém postupu.

Standardní zkušební směs obsahuje:

30 μ l enzymu PDE IV

20 μ l zkoušené sloučeniny nebo jejího roztoku

20 μ l substrátu [3 H]cAMP (220000 dpm)

30 μ l 40 mM TRIS-pufu (pH=7,6) obsahujícího 2,5 mM $MgSO_4$.

Reakce se začíná přísadou substrátu. Vzorky se inkubují 30 minut při teplotě 30 °C a reakce se ukončí po 2-minutovém varu zkušebních zkumavek. Po vychladnutí zkumavek se přidá 50 μ l Crotalux atrox (0,5 mg/ml destilované vody) a vzorky se inkubují a ptořepávají po dobu 30 minut při teplotě 37 °C. Nezreagovaná cAMP se odstraní chromatografií na Dowexu 1x8 Cl-forma): Do vzorku se přidá 1 ml Dowexu a po vířivém promíchání se pryskyřice nechá usazovat 60 minut při teplotě místnosti. Směs 500 μ l supernatantu a 5 ml tekutého scintilačního kokteilu se měří ke zjištění množství vytvořeného 3 H adenosinu.

Výsledky výpočtů:

$$\text{Inhibice} = 100 \cdot \frac{I-C}{T-C}$$

I: aktivita enzymu v přítomnosti inhibitoru

C: kontrola (čas 0)

T: celková aktivita enzymu

Hodnoty IC_{50} se vypočtou pomocí Medusa Version 1,4.

Kromě toho je na obr. 1 až 7 prokázáno, že farmakologické profily jsou stejné v případě solí drotaverinu obecného vzorce I a známého hydrochloridu drotaverinu.

Vynález objasňují průvodních obrázky.

Seznam obrázků na výkresech

Obr.1

Účinek solí drotaverinhydrochloridových a cyklamátových solí na spontánní tracheální tonus morčat.

Na ose x je koncentrace (M) a na ose y je procento tracheálního relaxačního účinku. Čára s kolečkem platí pro drotaverinhydrochlorid, se čtverečky pro drotaverincyklamát.

Střed $\pm$ SD; n=7-8.

Obr.2

Účinek solí drotaverinhydrochloridových a cyklamátových solí na histaminem předběžně kontraktované tracheální preparáty morčat.

Na ose x je koncentrace (M) a na ose y je procento tracheálního relaxačního účinek. Čára s kolečkem platí pro drotaverinhydrochlorid, se čtverečky pro drotaverincyklamát.

Obr.3

Účinek drotaverincyklamátu a hydrochloridových solí na novalbuminem navozenou tracheální kontrakci morčat.

Na ose x je koncentrace (M) a na ose y je procento poklesu AUC. Čára s kolečkem platí pro drotaverinhydrochlorid, se čtverečky pro drotaverincyklamát.

Obr.4

Účinek drotaverincyklamátu a hydrochloridových solí na alergenem navozenou bronchokonstrikci u anestetizovaných morčat 30 minut po intraduodenálním podání. (Způsob Konzett-Rössler)

Na ose x je logaritmus dávky (μ mol/kg, na ose y je inhibice bronchokonstrikce.

Statistická analýza nepárového Studentova t-testu; skupiny ošetřené drogou porovnány se skupinami ošetřenými nosičem;

n.s. = nestanoveno, *** = $p < 0,001$; n=3-4.

Čára s kolečkem platí pro drotaverinhydrochlorid, se čtverečky pro drotaverincyklamát.

Obr.5

Časová závislost broncholytického účinku drotaverinhydrochloridu a cyklamátových solí na alergenem vyvolanou bronchokonstrikci u morčat po orálním podání. (Způsob Konzett-Rössler)

Na ose x je čas v hodinách po orálním podání, na ose y je procento inhibice bronchokonstrikce.

Perorální ošetřování ve bdělém stavu. Statistická analýza nepárového Studentova t-testu; skupiny ošetřené drogou porovnány se skupinami ošetřenými nosičem;

*** = $p < 0,001$; $n=4$ /časový úsek.

Čára s kolečkem platí pro 3 mg/kg (6,9 $\mu\text{mol/kg}$ drotaverinhydrochloridu, se čtverečky pro 4 mg/kg (6,9 $\mu\text{mol/kg}$ drotaverincyklamátu.

Obr.6

Účinek drotaverinhydrochloridu a cyklamátových solí na histaminem vyvolanou bronchokonstrikci u anesteziovaných morčat 30 minut po intraduodenálním podání. (Způsob Konzett-Rössler)

Na ose x je logaritmus dávky ($\mu\text{mol/kg}$), na ose y je procento inhibice bronchokonstrikce.

Střed $\pm$ SD; $n=3-4$. Čára s kolečkem platí pro drotaverinhydrochlorid, se čtverečky pro drotaverincyklamát.

Obr.7

Účinek sedmidenního orálního ošetřování drotaverinhydrochloridem nebo cyklamátovou solí na alergenem vyvolanou bronchokonstrikci u morčat 24 hodin po posledním ošetření a na akutní broncholytický účinek obou solí.

Na ose y je procento inhibice bronchokonstrikce.

Statistická analýza nepárového Studentova t-testu; skupiny ošetřené drogou porovnány se skupinami ošetřenými nosičem;

** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; $n=5$. Ošetření jednou dávkou za den.

První dva sloupčky platí pro hodnoty 24 hodin po posledním ošetření, druhé dva se týkají akutního působení po subchronickém ošetření.

Vynález objasňuje následující podrobný popis.

Zkouší se spontánní relaxační účinek dvou drotaverinových testovaných solí. Obě soli uvolňují tracheální tonus v závislosti na koncentraci. Z obr. 1 vyplývá, že z hlediska účinnosti není významný rozdíl mezi oběma solemi.

Zkouší se relaxační účinek dvou drotaverinových solí na histaminem předběžně vyvolaný tracheální tonus. Obě soli uvolňují histaminem vyvolanou tracheální kontrakturu v závislosti na koncentraci. Z obr. 2 vyplývá, že z hlediska účinnosti není významný rozdíl mezi oběma solemi.

Zkouší se inhibiční účinek dvou drotaverinových solí na tracheální kontrakci vyvolanou alergenem (ovalbuminem) na izolovaných tracheálních preparátech odebraných z ovalbuminem předběžně senzitivovaných morčat. Vypočte se plocha pod křivkou ovalbuminem vyvolané kontrakce (AUC) a jejího procentuálního zmenšení se použije ke charakterizování účinku drogy. Obě soli snižují odezvu alergenu v závislosti na koncentraci. Z obr. 3 vyplývá, že z tohoto hlediska není významný rozdíl mezi oběma solemi.

Zkouší se broncholytický účinek in vivo dvou drotaverinových solí na alergenem (ovalbuminem) vyvolanou bronchokonstrikci u ovalbuminem předběžně senzitivovaných morčat po intraduodenálním podání. Obě drotaverinové soli vykazují broncholytický účinek závislý na koncentraci. Z obr. 4 vyplývá, že z hlediska broncholytického účinku není významný rozdíl mezi oběma solemi.

Zkouší se trvání broncholytického účinku ekvimolární dávky (přibližně dávky ED₅₀) dvou drotaverinových solí na alergenem (ovalbuminem) vyvolanou bronchokonstrikci. Z obr. 5 vyplývá, že rozdíl mezi oběma křivkami závislosti na čase není relevantní, takže farmakologický účinek obou solí je prakticky totožný.

Broncholytický účinek in vivo dvou drotaverinových solí

se zkouší testem histaminem vyvolané bronchokonstrikce u morčat po intraduodermálním podání. Obě drotaverinové soli vykazují broncholytický účinek závislý na koncentraci. Z obr. 6 vyplývá, že z hlediska broncholytického účinku není významný rozdíl mezi oběma solemi.

Allergenem (ovalbuminem) předběžně senzitivovaná zvířata se ošetřují několik dní ekvimolárními dávkami drotaverinových solí (jedna p.o. dávka/den), Osmého dne se polovina zvířat skupiny ošetřované solemi, ošetří nosičem a 30 minut později se vyvolá bronchokonstrikce intravenosní injekcí alergenu (ovalbuminu). Z obr. 7 vyplývá, že obě soli mají významný broncholytický účinek 24 hodin po ošetření. Z hlediska účinnosti není významný rozdíl mezi oběma solemi.

Druhá polovina každé skupiny ošetřené solí se ošetří znovu příslušnou solí a 30 minut později se vyvolá bronchostrikce intravenosní injekcí alergenu. Akutní broncholytický účinek, následující po subchronickém podávání obou solí, je vyšší a byl očekáván na základě akutních testů (obr. 4). Z hlediska účinnosti není významný rozdíl mezi oběma solemi.

Shora uvedené nové drotaverinové soli a jejich solváty, vykazující příjemně sladkou chuť, mají proto velké využití v léčivech, jako jsou například spasmolytická, antidepressivní, uklidňující, protidementní, protizánětlivá, antialergická, antiastmatická činidla, činidla chránící játra, diuretika, a také v léčivech k prevenci a terapii různých chorob, včetně poruch centrálního nervového systému, jako jsou deprese a demence, stejně jako dalkších chorob, jako jsou záněty, alergické choroby, astma, jaterní a ledvinové choroby.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravovat reakcí kladně nabitě (kationtové) formy drogy se záporně (aniontově) nabitou formou sladila o sobě známými způsoby. Uvedená reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle a sloučeniny obecného vzorce I se získají a čistí známými způsoby.

Použité drogy a sladidla jsou obchodně dostupnými produkty.

Farmaceutické prostředky lze vyrábět ze sloučenin obecného vzorce I běžnými způsoby za použití vhodných plnidel, ředidel, mazadel, pojiv, pigmentů a stabilizačních činidel.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít neobvyklé výhody v oblasti biologické dostupnosti a/nebo formulační technologie, jak blíže objasňují příklady praktického provedení, které však vynález nijak neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Do roztoku 9,02 g horkého sacharimidu (60 cm^3) v absolutním (bezvodém) ethanolu se přidá roztok 20 g drotaverinové zásady o teplotě $40\text{ }^\circ\text{C}$ ve 20 cm^3 absolutního ethanolu. Roztok, podrobený krystalizaci, se pomalu nechá vychladnout a po dosažení teploty $10\text{ }^\circ\text{C}$, se vyčeří a překryje alkoholem; 28,2 g surového ethanolátu drotaverinsacharimidu se překrystaluje z trojnásobného objemu 96% alkoholu za získání produktu v 95% výtěžku. Získané krystaly jsou světle žluté, o teplotě tání 95 až $97\text{ }^\circ\text{C}$. Elementární a spektrální analýza [IR, NMR] potvrzuje, že výsledná látka je solvát soli vzniklé reakcí drotaverinu a sacharimidu, obsahující 1 mol ethanolu.

Elementární analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8\text{SC}_2\text{H}_5\text{OH}$

vypočteno: C 63,24 H 6,75 N 4,47 S 5,12 %

nalezeno: C 63,59 H 6,68 N 4,37 S 5,25 %.

Charakteristiky:

IR (Bruker IFS28, KBr peleta) $3498\text{ }\nu\text{OH}$ ethanol; $3085, 3064\text{ }\nu\text{CH}$ (aromatický); $2978, 2933, \nu\text{CH}$ (alifatický); $2788\text{--}1338\text{ VNH}^+$; $1654\text{ }\nu\text{C=O}$; $1610, 1571, 1518$ aromatická strukturní vibrace, $1258, 1044\text{ }\nu\text{C-O-C}$.

^1H NMR (Bruker DRX-400; 400 Mhz CDCl_3) 7.79 m [2H] sa charin 4.7-H; 7,58 m [2H] sa charin 5,6-H 7,28 s [1H] 8-H, 6,95 d [1H] 2'-H $J_{2,6}=1.9$; 6,82 dd [1H] 6'-H $J_{5,6}=8.2$; 6,75 d 6'-H; 6,73 s [1H] 5-H; 4,49 s [2H] CH_2 ; 4,17 q [2H] 6-O CH_2 $J_{\text{OCH}_2.\text{CH}_3}=7.0$; 4,09 m [2H] 3-H $_2$; 4.00 q [6H] 7-O CH_2 , 3'-O CH_2 , 4'-O CH_2 ; 3,72 q [2H] ethanol O CH_2 ; 3,00 m [2H] 4-H $_2$; 1,48 t [3H], 1,40 t [3H], 1,38 t [3H], 1,33 t [3H] CH_3 ; 1,22 t [3H] ethanol CH_3 .

Příklad 2

Ve 40 cm^3 96% horkého alkoholu se rozpustí 21,6 g drotaverihydrochloridu a přidá se roztok 10,2 g cyklamátu sodného ve 25 cm^3 destilované vody. Při chladnutí roztoku vykristaluje drotaverincyklamátová sůl při teplotě 32 $^\circ\text{C}$; po dalším vychladnutí na 5 $^\circ\text{C}$ se sůl nechá krystalovat dvě hodiny, pak se vyčeří, překryje a vysuší se 50% ethanolem. Získá se 14,4 g produktu (barva téměř bílá). Surový produkt se nechá překrystalovat z trojnásobného objemu 96% alkoholu za získání produktu v 80% výtěžku; získaný produkt je téměř bílý. Tavení začíná při teplotě 158 $^\circ\text{C}$ jako dlouhodobý proces.

Elementární a spektrální analýsa [IR, NMR] potvrzuje, že produktem je sůl vytvořená reakcí drotaverinu a cyklohexylaminosulfonové kyseliny.

Charakteristiky

IR (Bruker IFS28, KBr peleta) 3285 νNH ; 3093, 3056 νCH (aromatický); 2975, 2923, 2854 νCH (alifatický); 1661 $\nu\text{C}\equiv\text{N}$; 1603, 1562, 1518 aromatická strukturní vibrace, 1278, 1035 $\nu\text{C-O-C}$

^1H NMR (Bruker DRX-400; 400 Mhz CDCl_3) 7,24 s [1H] 8-H, 6,94 d [1H] 2'-H $J_{2,6}=1.9$; 6,82 dd [1H] 6'-H $J_{5,6}=8.2$; 6,77 d 6'-H; 6,73 s [1H] 5-H; 4,36 s [2H] CH_2 ; 4,17 q [2H] 6-O CH_2 $J_{\text{OCH}_2.\text{CH}_3}=7.0$; 4,09 q [2H] 7-O CH_2 $J_{\text{OCH}_2.\text{CH}_3}=7.0$; 4,02 m [2H] 3-H $_2$; 4,03 q [2H], 3.99 q [2H], 3'-O CH_2 , 4'-O CH_2 $J_{\text{OCH}_2.\text{CH}_3}=7.0$; 3,28 m [1H] cyklamát 1-H; 2,98 m [2H] 4-H $_2$; 1,49 t [3H], 1,42 t [3H], 1,41 t [3H], 1,40 t [3H] CH_3 ; 2,11 m [2-H] 1,68 m [2H] 1,55 m [1H], 1,4-1,05 m [5H] cyklamát 2,3,4,5,6-H $_2$

Nechá-li se produkt krystalovat ze směsi vody a organického rozpouštědla, může se oddělit produkt obsahující 1 mol vody v podobě hydrátu. V případě tohoto monohydrátu drotaverincyklamátu je spektrum ^1H NMR stejné jako v případě soli prosté vody, avšak IR spektrum je následující:

IR (Bruker IFS28, KBr peleta) 3285 νNH ; 3093, 3056 νCH (aromatický); 2975, 2923, 2854 νCH (alifatický); 1646 $\nu\text{C}\equiv\text{N}$; 1603, 1562, 1518 aromatická strukturní vibrace, 1278, 1035 $\nu\text{C}-\text{O}-\text{C}$; $\text{OH}(\text{H}_2\text{O})$ 3477, 3441.

Příklad 3

V 75 cm³ nadbytku bezvodého ethanolu se rozpustí 10,9 g prenoxdiazinové zásady a 5,55 g (po 0,03 molech) sacharimidu. Čirý roztok se podrobí krystalizaci za chlazení a míchání; výsledné krystaly se vyjmou a překryjí se trochou ethylalkoholu. Surový produkt se podrobí vakuovému sušení. Získá se 16,03 g produktu (97,4% výtěžek) o teplotě tání 131 až 132 °C.

Získaná prenoxdiazinsacharimidová sůl se podrobí krystalizaci v 5,2-násobném objemu bezvodého alkoholu s 96% výtěžkem produktu o teplotě tání 131 až 132 °C.

Elementární analyza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno: C 66,16 H 5,92 N 10,29 S 5,89 %

nalezeno: C 66,45 H 6,06 N 10,48 S 5,92 %.

Elementární a spektrální analyza [IR, NMR] potvrzuje, že výsledná látka je sůl vzniklá reakcí prenoxdiazinu a sacharimidu.

Charakteristiky

IR (Bruker IFS28, KBr peleta) 3064, 3035, 3013 νCH (aromatický); 2962, 2940, 2868 νCH (alifatický); 2766–2120 νNH^+ ; 1644 sacharin $\nu\text{C}=\text{O}$; 1583, 1525, 1495 aromatická strukturní vibrace; 751, 761 monosubstituovaný, aromatický.

^1H NMR (Bruker DRX-400, 400 MHz, CDCl_3), 7.79 m [2H] sacharin 4.7-H; 7.62 m [2H] sacharin 5.6-H; 7.3–7.15 m [10H] aromat. -H; 4.60 t [1H] CH, $J_{\text{CH},\text{CH}_2}=8,2$; 3.55 t [2H] NCH_2 $J_{\text{NCH}_2,5\text{-CH}_2}=7.4$; 3.44 m [4H] 3- CH_2 5- CH_2 ; 3.1 b m [4H] 2'- H_2 ; 1.98 b [4H]; 1.65 b [2H] 3',4',5'- H_2

Příklad 4

Suchý sirup

Smísí se následující složky:

drotaverincyklamát	10,0 g (příklad 2)
pyrosulfit sodný	3,0 g
kyselina citronová	3,0 g
Keltrol ^R	5,0 g
Nipagin ^R	5,0 g
sacharóza	10,0 g
mannit	5,0 g
ochucovadlo	do nasycení

Směs se smísí s pitnou vodou do objemu 100 ml za získání sirupu v tekuté formě o celkovém objemu 100 ml.

Zkouška organoleptických vlastností prokázala, že charakteristická hořká chuť drotaverinu se neprojevuje.

Příklad 5

Suspense k okamžitému použití

Tytéž složky jako podle příkladu 4 se smísí, do směsi pevných složek se však přidá destilovaná voda a stáčí se do lahví.

Zkouška organoleptických vlastností prokázala, že charakteristická hořká chuť drotaverinu se neprojevuje.

Příklad 6

Složení tablet

Smísí se

150 g drotaverinsacharimidu (příklad 1)

Sůl účinné látky vhodná pro výrobu farmaceutických prostředků prostých nepříjemné hořké chuti.

PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sůl obecného vzorce I

X -A

(I)

kde znamená

A je kladně nabitý iont (kationt) drogy

X je záporně nabitý iont (aniont) sladidla

a její solváty mající organolepticky vhodné vlastnosti.

2. Sůl podle nároku 1 obecného vzorce I, kde A má význam,
uvedený v nároku 1 a kde znamená

X záporně nabitý iont sloučeniny vzorce 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6
a jejich solváty.

3. Sůl podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X má význam,
uvedený v nároku 1 a kde znamená

A je kladně nabitý iont drotaverinu, prenoxdiazinu, selegili-
nu, azithromycinu, cimetidinu, ciprofloxacinu, clopidogrelu,
irbesartanu, erythromycinu, fluoxetinu, ranitidinu, clarit-
hromycinu nebo enalaprilu.

4. Sůl drotaverinu tvořená aniontem sloučeniny vzorce 1 a její
solváty.

5. Sůl drotaverinu tvořená aniontem sloučeniny vzorce 2 a
její solváty.

6. Sůl drotaverinu tvořená aniontem sloučeniny vzorce 3 a
její solváty.

7. Sůl drotaverinu tvořená aniontem sloučeniny vzorce 4 a
její solváty.

8. Sůl drotaverinu tvořená aniontem sloučeniny vzorce 5 a
její solváty.

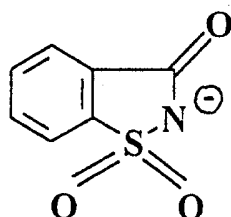


9. Sůl drotaverinu tvořená aniontem sloučeniny vzorce 6 a její solváty.
10. Sůl prenoxdiazinu tvořená aniontem sloučeniny vzorce 1 a její solváty.
11. Sůl prenoxdiazinu tvořená aniontem sloučeniny vzorce 2 a její solváty.
12. Sůl prenoxdiazinu tvořená aniontem sloučeniny vzorce 3 a její solváty.
13. Sůl prenoxdiazinu tvořená aniontem sloučeniny vzorce 4 a její solváty.
14. Sůl prenoxdiazinu tvořená aniontem sloučeniny vzorce 5 a její solváty.
15. Sůl prenoxdiazinu tvořená aniontem sloučeniny vzorce 6 a její solváty.
16. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, kde A a X mají význam uvedený v nároku 1 a/nebo její solváty.
17. Pevný farmaceutický prostředek podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, kde A a X mají význam uvedený v nároku 1 a/nebo její solváty.
18. Tekutý farmaceutický prostředek podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, kde A a X mají význam uvedený v nároku 1 a/nebo její solváty.
19. Způsob přípravy soli podle nároku 1 obecného vzorce I, kde A a X mají v nároku 1 uvedený význam, v y z n a č u j í -

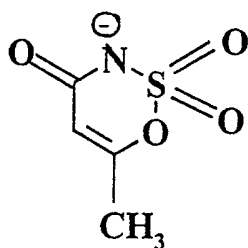
1/9

A — X

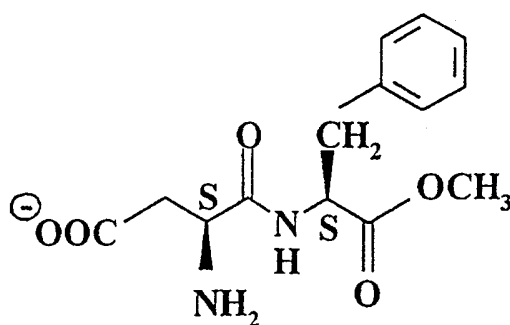
(I)



(1)



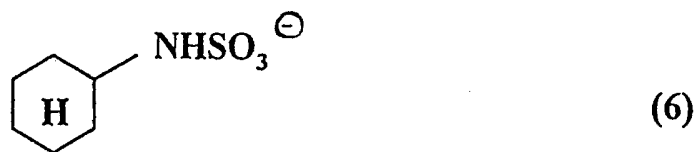
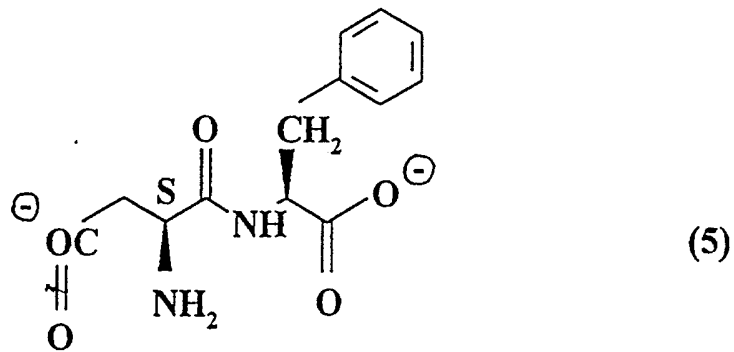
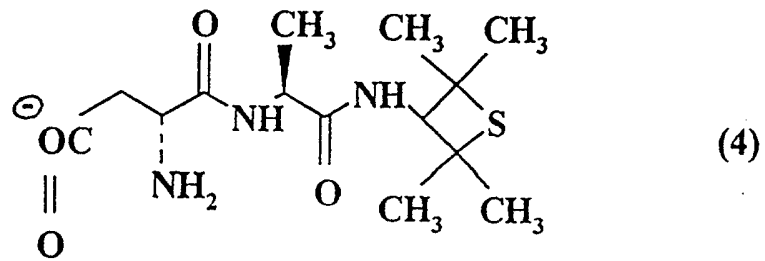
(2)



(3)

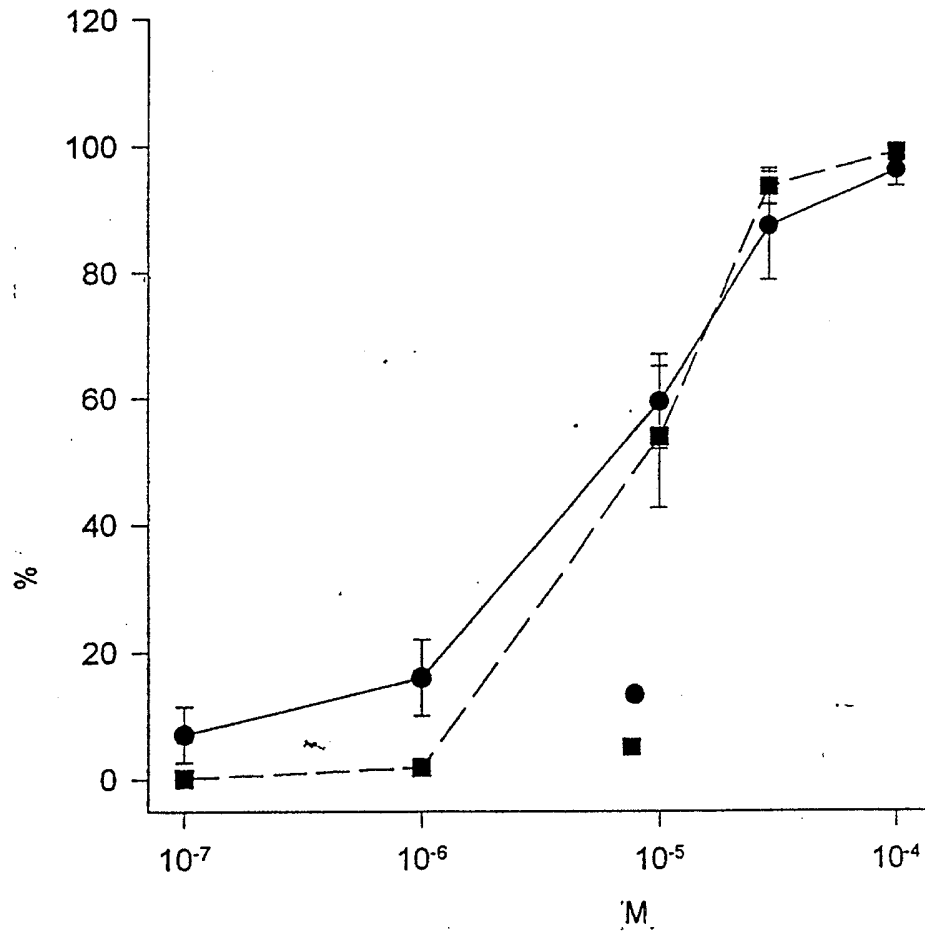
PETR KALENSKY
ATTORNEY AT LAW

2/9



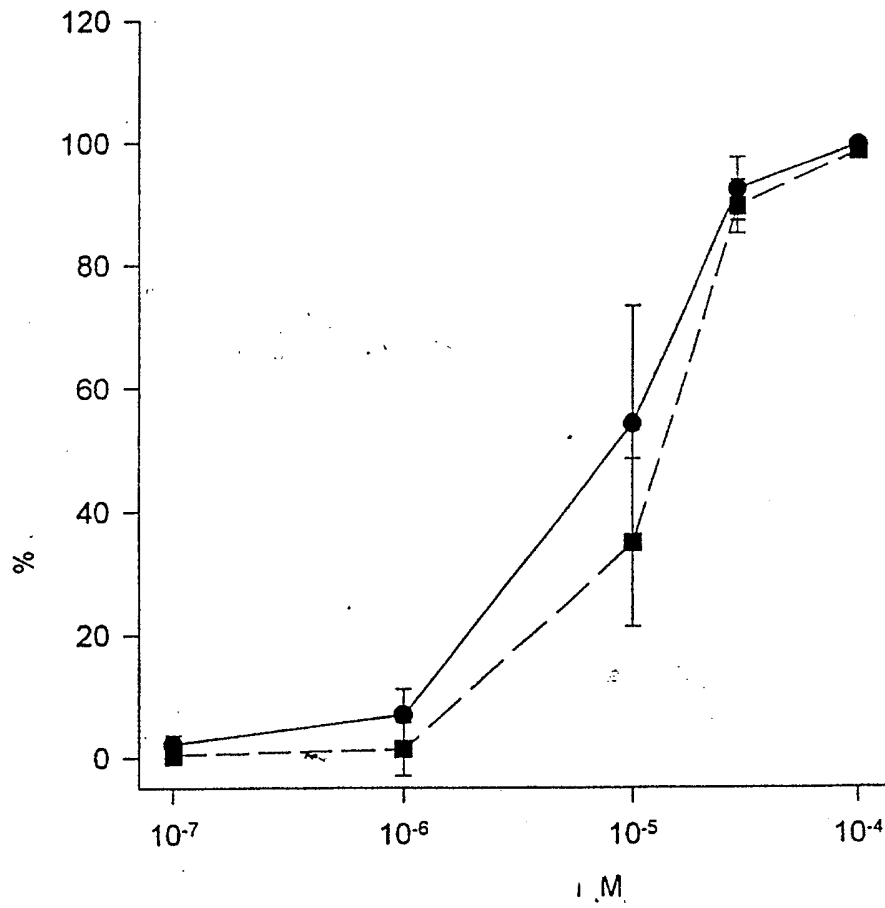
3/9

OBR. 1

PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW

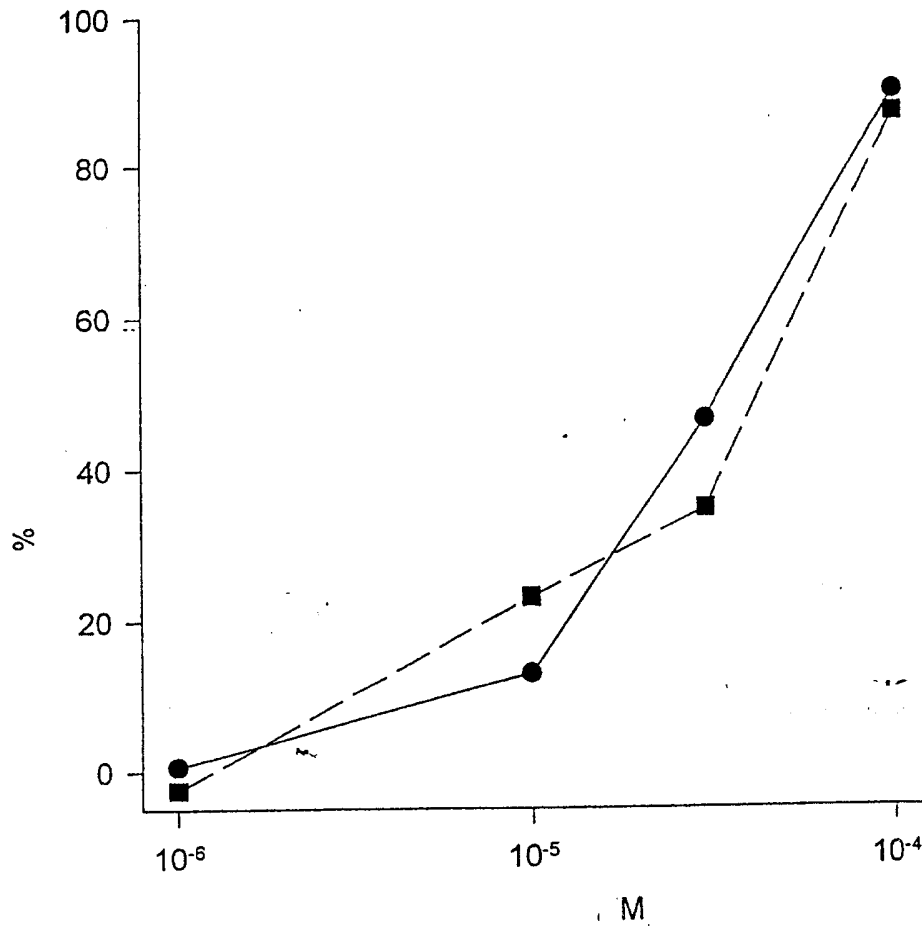
4/9

OBR 2

PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW

5/9

OBR. 3.



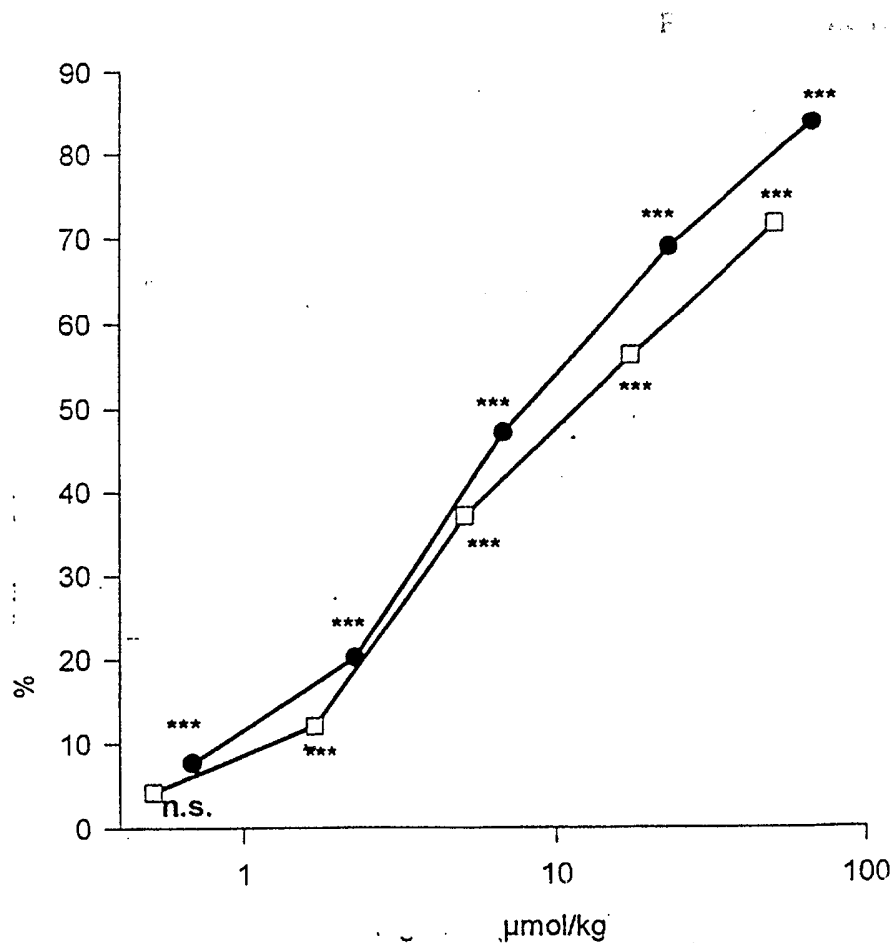
PETR KALENSKY
ATTORNEY AT LAW

07.02.00

1000-289

6/9

OBR. 4



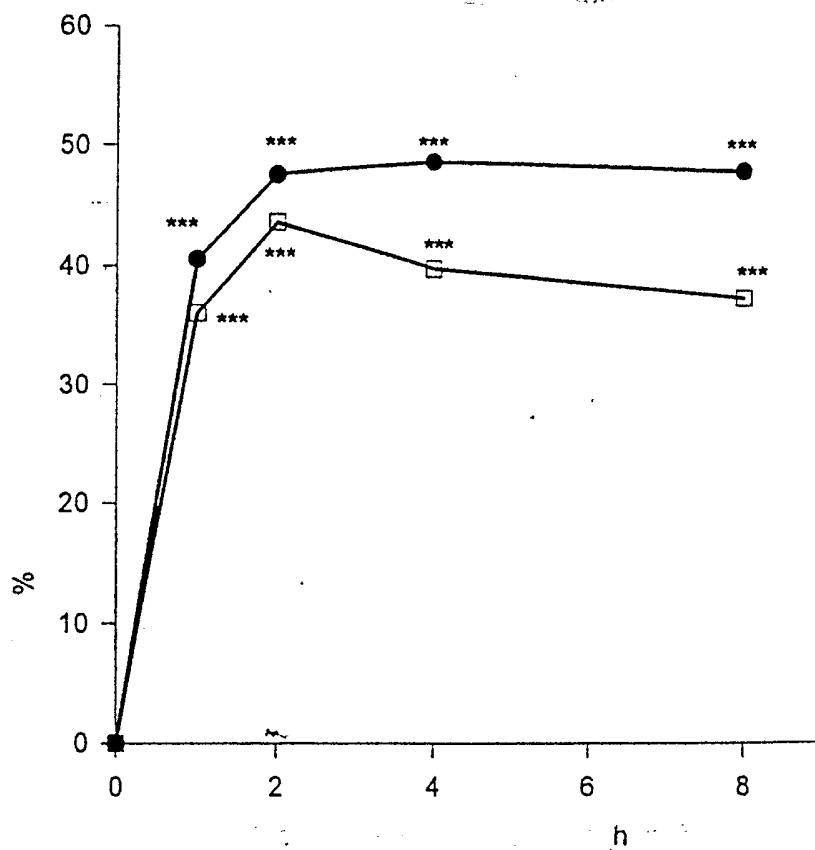
PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW

07.02.00

2000-89

7/9

OBR 5



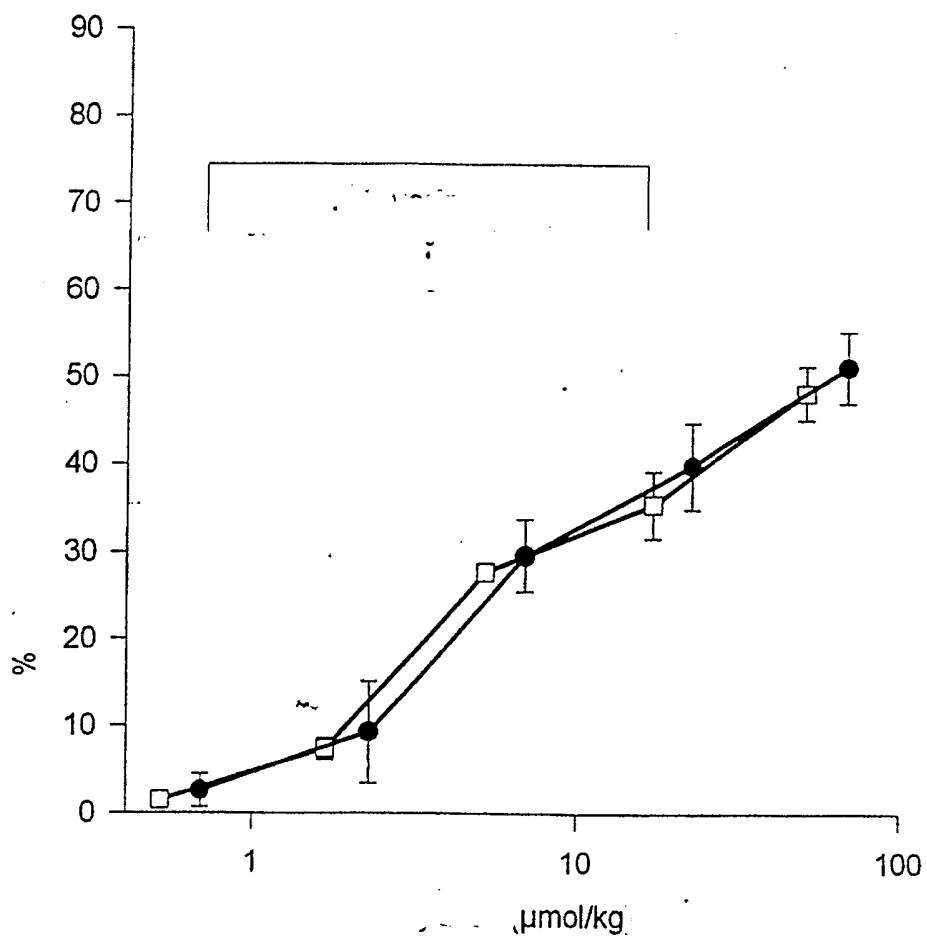
PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW

07.02.00

2000-289

8/9

OBR 6



PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW

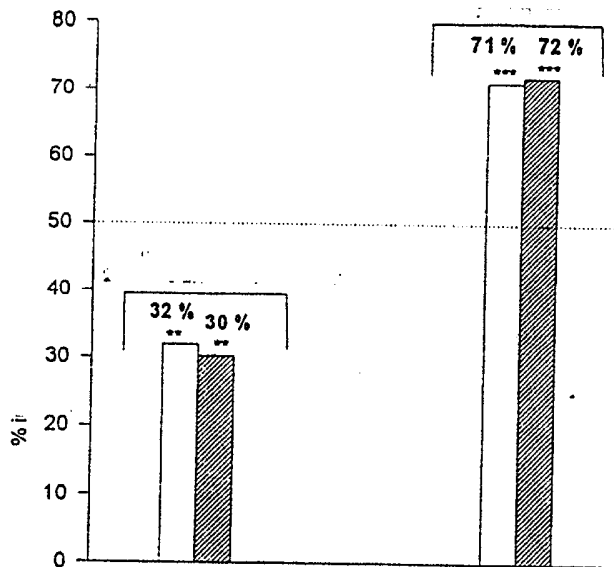
[Handwritten signature]

07.02.00

2000-289

I OBR.7

9/9



PETR KALENSKY
ATTORNEY AT LAW