

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D417/12

A61K 31/425



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94192409.2

[45]授权公告日 1998 年 7 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1039120C

[22]申请日 94.6.6 [24]颁证日 98.2.28

[21]申请号 94192409.2

[30]优先权

[32]93.6.11 [33]EP[31]93201685.0

[73]专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72]发明人 J·J·P·海坎茨

M·J·M·鲍格斯 D·威尔赫姆

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

[56]参考文献

EPA0184257 1986. 6.11 C07D417/12

审查员 00 00

权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图页数 0 页

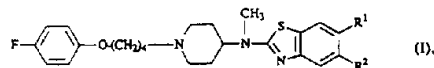
[54]发明名称 作为Ⅲ类抗心律失常剂的N-[[1-[4-(4-氟苯氧基)丁基]-4-哌啶基]-N-甲基氨基]-2-苯并噻唑醇类

[57]摘要

2-[[1-[4-(4-氟苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲基氨基]苯并噻唑醇类(式1)及其药学上可接受的酸加成盐,

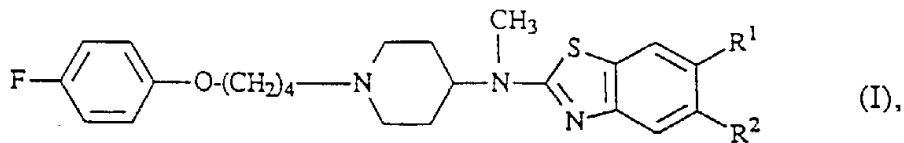
其中 R¹ 或 R² 为羟基, 另一可变的基团总是为氢。

本发明公开了新的化合物, 药用组合物以及它们作为Ⅲ类抗心律失常剂的应用。



权利要求书

1. 下式化合物或其药学上可接受的酸加成盐,



其中可变基团 R^1 和 R^2 中之一为羟基, 另一基团为氢。

2. 权利要求 1 所述化合物, 其中该化合物为 2 - [[1 - [4 - (4 - 氟苯氧基) 丁基] - 4 - 哌啶基] 甲基氨基] - 5 - 苯并噻唑醇或其药学上可接受的酸加成盐。

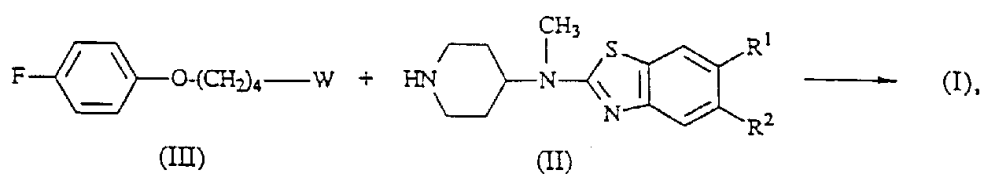
3. 权利要求 1 所述化合物, 其中该化合物为 2 - [[1 - [4 - (4 - 氟苯氧基) 丁基] - 4 - 哌啶基] 甲基氨基] - 6 - 苯并噻唑醇或其药学上可接受的酸加成盐。

4. 权利要求 1 所述化合物, 其中该化合物为 2 - [[1 - [4 - (4 - 氟苯氧基) 丁基] - 4 - 哌啶基] 甲基氨基] - 6 - 苯并噻唑醇 (Z) - 2 - 丁烯二酸盐 (1 : 1)。

5. III 类抗心律失常剂组合物, 该组合物含有药学上可接受的载体和作为有效成分的治疗上有效剂量的权利要求 1 - 4 中任何一项所述的化合物。

6. 权利要求 1 的化合物用于制备 III 类抗心律失常剂的用途。

7. 制备权利要求 1 所述化合物的方法，其特征在于，使中间体 (II) 与式 (III) 试剂进行 N-烷基化，



式 (II) 中，可变基团 R^1 和 R^2 中之一为羟基，而另一基团为氢，
式 (III) 中，W 为活性的离去基团，

或者如果需要，可以将式 (I) 化合物转变成治疗上有效的无毒的酸加成盐，或者相反，用碱将酸加成盐转变成游离碱。

说明书

作为Ⅲ类抗心律失常剂的N-[[1-[4-(4-氟苯氧基)丁基]-4-哌啶基]-N-甲基氨基]-2-苯并噻唑醇类

本发明涉及新的化合物，即2-[[1-[4-(4-氟苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲基氨基]-6-苯并噻唑醇和5-苯并噻唑醇，其药学上可接受的酸加成盐以及它们作为Ⅲ类抗心律失常药的应用。

在西方工业化学界，突然的心动停止是导致死亡的原因。在大部分病情中，突然的死亡是由心律失常引起的，尤其是由室性心律失常所引起的（所述心律失常的主要原因是动脉硬化的冠状动脉疾病，它使动脉狭窄或使动脉闭塞，结果又引起心脏缺血或梗死）。心律失常的预防和治疗能够抢救许多每天死于心律失常患者的生命。

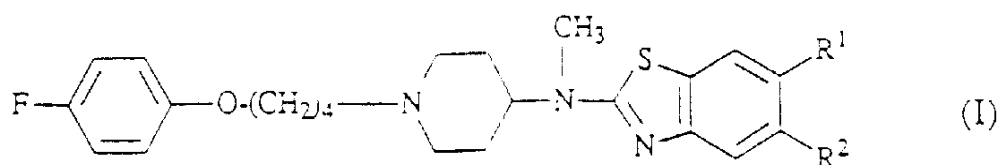
心律失常是心脏搏动的速率、规律、或固有的位置异常或通过心脏组织的传导紊乱，结果引起心房和心室正常的活动顺序变化。根据心律失常的强度，可以粗略地将心律失常分为三种不同的类型。轻型心律失常是出现过早搏动，从正常的心脏跳动来看这仅是轻微的失常。较严重的心律失常型是非持续性或持续性的心搏过速，其特征不在于心脏的收缩频率过于增加。当所述心搏过速时，心脏仍然以协调的方式收缩，但是过度的心跳频率阻止了心房和/或心室有效的灌注。因此，通过全身循环的血量严重地减少，出现明显的威胁生命的情况。最严重和最危险的心律失常型是纤维性颤动或扑动，尤其是心室纤维性颤动，其特征在于，由于心脏纤维迅速的、重复的刺激造成心肌的原纤

维收缩。纤维性颤动或扑动妨碍了心脏的协调收缩，因此除非能保障即时的医疗救治，否则通常总是造成致死的结果。

由于在心脏组织中脉冲产生异常或脉冲传导异常，结果可以出现心律失常。大多数现有的抗心律失常剂对于脉冲产生异常均具有有益的作用。但是，对于由于脉冲传导异常所引起的心律失常（通常称为折返性心律失常），仍然需要合适的药物（*The New England Journal of Medicine*, 1991, 324 (12), 781-788）。虽然心脏心律失常的药物治理是根据复杂因素的考虑，但是一般来讲下述考虑是被接受的：延常不应期的抗心律失常剂是选择预防或治疗所述折返性心律失常的药物。按照Vaughan-Williams 分类法，所述能够延长不应期的抗心律失常剂被定义为Ⅲ类抗心律失常剂（*J. Clin. Pharmacology*, 1984, 24, 129-147）。

在US-4,861,785 中叙述了用于适应症休克、心动停止和严重血液损失的具有抗氧过少和抗缺氧作用的化合物。在所述化合物中，化合物N-[[1-[4-(4-氟苯氧基)丁基]-4-吡啶基]-N-甲基-2-苯并噻唑胺起重要作用。以后用该化合物进行的研究表明，它可保护心脏组织抗缺血、再灌注损伤、强心苷中毒和Ca²⁺过载有关的心律失常，这些明显是由于异常的脉冲产生所引起的心律失常（*Cardiovascular Research*, 1993, 27, 349-357）。

出乎意外的是，本发明的结构上有关的化合物可用作Ⅲ类心律失常剂。本发明涉及下式新的化合物及其药学上可接受的酸加成盐，



其中可变的基团 R^1 和 R^2 中之一代表羟基，而另一可变的基团为氢。

式 (I) 化合物具有碱性特征，因此通过与合适的酸如无机酸（例如盐酸、氢溴酸等、硫酸、硝酸、磷酸等）；或有机酸（例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、2-羟基丙酸、2-氧丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、(Z)-2-丁烯二酸、(E)-2-丁烯二酸、2-羟基丁二酸、2,3-二羟基丁二酸、2-羟基-1,2,3-丙三酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、环己烷氨基磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸等）反应，它们可以转变成治疗上有效而无毒的酸加成盐。相反，通过与碱反应，这些盐形式可以转变成游离碱形式。

上面应用的术语酸加成盐也可以包括上述式 (I) 化合物可以形成的溶剂合物，并且所述溶剂合物也包括在本发明的范围内。所述溶剂合物的实例有例如水合物、醇合物等。

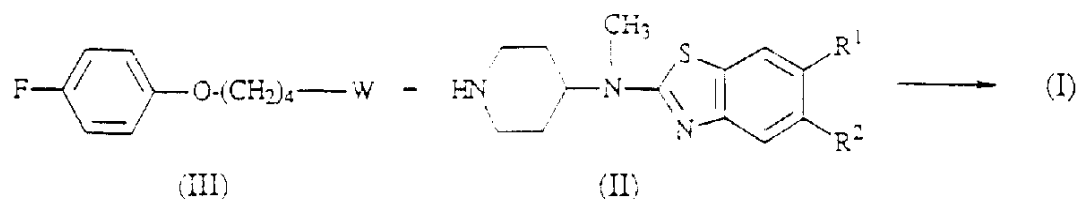
式 (I) 化合物是 2-[[[1-[4-(4-氟苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲基氨基]-6-苯并噻唑醇和 2-[[[1-[4-(4-氟苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲基氨基]-5-苯并噻唑醇以及它们的药学上适用的酸加成盐。

令人感兴趣的化合物是 2-[[[1-[4-(4-氟苯氧基)丁基]-4-哌啶基]-甲基氨基]-6-苯并噻唑醇及其药学上适用的酸加成盐。

优选的化合物是 2-[[[1-[4-(4-氟苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲基氨基]-6-苯并噻唑醇 (Z)-2-丁烯二酸盐 (1:1)。

本发明式 (I) 化合物的制备方法在 US-4,861,785 中已有详细的叙述。尤其是本发明化合物可以通过已知的先有技术式 (II) 中间

体与式 (III) 试剂进行 N - 烷基化制得,



式 (II) 中, R^1 和 R^2 同式 (I) 中定义,

式 (III) 中, W 为活性的离去基团如卤素 (例如氯) 。

正常的心跳频率是通过来自于窦结的搏动进行调节。该窦结搏动通过引起心室和心房以协调方式收缩的心脏组织进行传播。

当正常的窦结搏动启动除减弱了应激性区域之外的心脏时, 会出现折返性心律失常; 同时该异常的区域被启动, 心脏的其余部分恢复, 并且搏动从异常区域折返正常区域, 同时发生过早收缩。例如当心脏组织由于缺血或梗塞而受到损伤时, 就会出现所述减弱了的应激性区域。

如以上所述, 折返性心律失常可以通过延长心脏细胞的不应期而进行治疗或预防。所述不应期定义为其中心脏细胞对进入的搏动不能反应的时间。当由异常区域的搏动折返心脏组织的正常区域时, 虽然心脏细胞仍处于其中进入的搏动不传播的状态, 但是进入的信号断开了, 因此预防了折返性心律失常的出现。

出乎意外地发现, 本发明化合物具有延长心脏细胞不应期的作用, 因此它们可以用作为 III 类抗心律失常剂。此外, 与现有的 III 类抗心律失常剂相比, 本发明化合物具有较小的产生心律失常的作用, 尤其是本发明化合物具有较小的引发“尖端扭转型室性心动过速”的倾向。

“尖端扭转型室性心动过速”是当不应期延伸太长而出现的纤维颤动。式 (I) 化合物甚至具有减少“尖端扭转型室性心动过速”发生率的

能力。

不应期的延长可以用电生理学方式通过测量延长动作电位持续时间进行测定，这可以经体外和体内试验观察到，并且可以在心电图上用QTc 间隔的扩大判明，QTc 间隔是在心室中到达的信号和信号终端之间的时间间隔。下面的药理学试验表明了式（ I ）化合物显著的延伸动作电位持续时间的能力。

本发明化合物对钾通道没有影响。此外，本发明化合物在心室细胞中引起明显的动作电位持续时间的延长，并且对浦肯野细胞的动作电位持续时间实质上没有影响。

本发明化合物在抑制脂质过氧化作用和清除反应性氧是有效的。脂质过氧化与缺血损伤有关。

本发明式（ I ）化合物具有良好的生物利用度并且进行缓慢地代谢，因而保证了长的作用持续时间。此外，本发明化合物实际上没有中枢作用。因此证明本发明化合物可以用作抗心房及心室心律失常剂或抗纤维性颤动剂。

鉴于本发明式（ I ）化合物的药理作用，因此它们可以用作为治疗患有心律失常（尤其是折返性心律失常）病人的药物。所述作为药物的应用或治疗的方法包括给患有心律失常（尤其患有折返性心律失常）的患者服用治疗上有效剂量的式（ I ）化合物。

为了给药的目的，可以将所述化合物配制成不同的药用形式。所述药用形式或组合物是新的。因此构成了本发明的另一方面。所述组合物的制备构成了本发明的又一方面。作为合适的组合物，可以列举通常用于全身给药或局部给药的所有组合物。为了制备本发明的药用组合物，将作为有效成分的有效量的具体化合物，任选酸加成盐形式与药学上可接受的载体直接的混合，所述载体可以根据给药所需的剂

型选择各种形式。所述药用组合物以单次剂量形式，尤其是适用于口服给药、直肠给药、经皮给药或非经胃肠道给药的单次剂量形式是合乎需要的。例如，在制备口服剂型的组合物中，可以应用任一常用药用媒介物，例如口服液体制剂如混悬液剂、糖浆剂、弛剂和溶液剂的情况下，可以应用的媒介物有例如水、二元醇、油、醇等；在粉剂、小丸剂、胶囊剂和片剂的情况下，可以应用的固体载体有例如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于在给药中简便，因此片剂和胶囊剂代表了最好的口服剂量单位形式，在该情况下显然应用固体药用载体。对于非经胃肠道给药，虽然包括其他的成分例如为了助溶要用助溶剂，但是其载体通常包括无菌水，至少大部分为无菌水。例如注射溶液剂可以制得，其中载体包括盐水溶液，葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合液。还可以制备注射混悬液剂，在该情况下可以应用合适的液体载体、混悬剂等。也包括在应用之前临时将其转变为液体制剂的固体制剂。在适用于经皮给药的组合物中，载体任选包括提高渗透作用剂和/或合适的湿润剂，任选与合适的微量比例的添加剂混合，该添加剂对皮肤不会导致明显的有害影响。作为局部应用的组合物，提到的有通常用于局部给药的所有组合物，例如霜剂、凝胶剂、敷料、糊剂、软膏剂、药膏、粉剂等。

特别有利的是，以方便给药和剂量均一的剂量单位形式配制上述药用组合物。这里所用的剂量单元形式实际上是指适用作为单位剂量的独立的单元，每一单元含有预先确定量的经计算可产生所需治疗作用的有效成分以及所需的药用载体。所述剂量单元形式的实例有片剂（包括压痕片剂或包衣片剂）、胶囊剂、小丸剂、粉剂包装、糯米纸囊剂、注射溶液剂或混悬液剂等，以及它们分开的多倍剂量形式。

从下面介绍的试验结果，有治疗心律失常经验的人可以容易地确

定每天的有效剂量。一般来讲，每天的有效剂量为 $0.01\text{mg}/\text{kg} \sim 20\text{mg}/\text{kg}$ 体重，优选 $0.1\text{mg}/\text{kg} \sim 10\text{mg}/\text{kg}$ 体重。对服药者来说，全天需要的剂量在合适的时间间隔分2、3、4次或更多次剂量服用是合适的。可以将所述分次剂量配制为单元剂量形式，例如每单元剂量形式含有 $1 \sim 1000\text{mg}$ ，尤其是 $5 \sim 200\text{mg}$ 有效成分。

准确的剂量和给药的次数取决于应用的具体式(I)化合物，需治疗的具体病情、需治疗病情的严重程度、具体患者的年龄、体重和总的身体状况以及加入的其他药物而定，这是熟悉本技术领域的专业所熟知的。此外，很显然，根据治疗对象的反应和/或根据使用本发明化合物的医生的评价，所述每天的有效剂量可以减少或增加。因此，以上所述每天的有效剂量范围仅是指导，并不试图在任何程度上限制本发明的范围或应用。

以下述实施例详细说明本发明，但并不限制本发明的范围。

实验部分

A. 最终化合物的制备

实施例 1

将 4.04g 1-(4-氯丁氧基)-4-氯苯、 5.58g 2-[甲基-(4-哌啶基)氨基]-5-苯并噻唑醇、 2.12g 碳酸钠和 40ml N,N-二甲基乙酰胺的混合物于 60°C 搅拌17小时。冷至室温后，该反应混合物用 120ml 水稀释。混合物用甲苯萃取2次。合并的萃取液经干燥、过滤并蒸发。残余物经柱层析(硅胶； $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:6:4)纯化。所需部分的萃取液经蒸发，将残余物于 236ml 2-丙醇中转变成(Z)-2-丁烯二酸盐。冷至室温后，将该盐过滤出(滤液放置一边)，用2-丙醇洗涤并于 40°C 真空干燥过夜。然后再于 60°C 真空干燥2.5小时，得第一份产品 7.8份 (71.4%)。蒸发

滤液，得到另一份产品2.2份(20.1%)。总产率10.2部分(91.5%)
2-[[1-[4-(4-氟苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲基氨基]-6-苯并噻唑醇(Z)-2-丁烯二酸盐(1:1); m.p.,
187.8°C (化合物1)。

实施例2

将3.05g 1-(4-氯丁氧基)-4-氟苯、4.19g 2-[甲基-(4-哌啶基)氨基]-6-苯并噻唑醇、1.6g 碳酸钠、30ml N,N-二甲基乙酰胺的混合物于60°C油浴中搅拌20小时。冷却后加入120ml 水，该混合物用甲苯萃取2次。合并的萃取液用水和NaCl溶液洗涤、干燥、过滤并蒸发。残余物经柱层析(硅胶:CHCl₃/CH₃OH 96:4)纯化。纯净部分的萃取液经蒸发，残余物于2-丙醇中转变成(Z)-2-丁烯二酸盐。将该盐过滤出(滤液放置一边)、干燥，得第一份产物4.6部分(45.1%) m.p., 107.7°C。较不纯部分的萃取液经蒸发，残余物于2-丙醇中转变成(Z)-2-丁烯二酸盐。将该盐过滤出(滤液也放置一边)并干燥，得第二份产物2.3部分(22.5%)， m.p., 108.4°C。合并的滤液经蒸发，残余物于三氯甲烷中搅拌。混合物用NaHCO₃溶液处理，使pH为7.5-8。搅拌之后分出有机层，干燥，过滤并蒸发。残余物于2-丙醇中转变成(Z)-2-丁烯二酸盐。将该盐过滤出并干燥，得第三份产物1.26部分(12.3%)， m.p., 114.9°C。总产率8.16部分(79.9%) 2-[[1-[4-(4-氟苯氧基)-丁基]-4-哌啶基]甲基氨基]-6-苯并噻唑醇(Z)-2-丁烯二酸盐(1:2)-水合物(化合物2)。

按同样方式还可制备2-[[1-[4-(4-氟苯氧基)-丁基]-4-哌啶基]甲基氨基]-6-苯并噻唑醇(Z)-2-丁烯

二酸盐 (1:2); m.p. 107.8°C (化合物 3)。

实施例 3

2-(甲基-4-哌啶基氨基)-6-苯并噻唑醇二氢溴化物 (0.056mol) 和碳酸钠 (0.142mol) 的 500ml N,N-二甲基乙酰胺混合物于 60°C 搅拌 1 小时。加入 1-(4-氯丁氧基)-4-氟苯 (0.061mol) 的 15ml N,N-二甲基乙酰胺溶液, 反应混合物于 60°C 搅拌过夜。冷却的反应混合物注入冰水中。混合物用甲苯萃取。分出的有机相经干燥 (MgSO₄)、过滤并蒸发溶剂。残余物 (30g) 经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂 CH₂Cl₂ : CH₃OH 97:3)。收集纯净部分并蒸发溶剂。残余物于 2-丙醇中转变成 (Z)-2-丁烯二酸盐 (1:1)。将沉淀过滤出, 干燥, 得 1.8g (58.9%) 2-[[1-[4-(4-氟苯氧基)丁基]-4-哌啶基]甲基氨基]-6-苯并噻唑醇 (Z)-2-丁烯二酸盐 (1:1); m. p. 180.7°C (化合物 4)。

B. 药理学实施例

实施例 4

本实施例的测定方案按 Archives of Pharmacology, 1985, 329, 316-325 所述方法进行。

用体重 250~500g 的豚鼠进行试验, 雌、雄均可, 击晕后放血处死。迅速解剖, 切开心脏, 解剖分离出心脏乳头肌。将此标本安置在 2.5ml 容积的组织浴室内, 其中的 Tyrode-液保持在 35°C。持续以 95% O₂ 和 5% CO₂ 通气, 以维持心肌内部循环。以紧靠肌肉基底的两支铂电极对心肌标本进行电刺激, 刺激频率 1 Hz (脉冲持续时间 1 ms)。用常规的玻璃微电极测定心肌跨膜电位, 玻璃电极内充以 3 mol/L KCl。以器官浴内的银-氯化银电极作惰性电极。电位差

经过具有电容补偿、高输入阻抗的前置放大器放大后，在存储示波器的荧光屏上显示并记录下来。

标本在器官浴内平衡 90 分钟后，将器官浴的灌流液与含有待测化合物的溶液接通。使生物标本与含有待测化合物的溶液共同温育 45 分钟（化合物的实际浓度如表中所示）。在 20%，50% 和 90% 的复极化状态下（ ΔAPD_{20} ， ΔAPD_{50} ， ΔAPD_{90} ）测定动作电位。复极化是一个细胞在其动作电位达到最大值之后，通过再极化使之恢复到静止膜电位的过程。

表

待测化合物是化合物 2。

	浓度	
	0.3 $\mu\text{mol/l}$	1.0 $\mu\text{mol/l}$
ΔAPD_{20}	$4.3 \pm 12.1 \text{ ms}$	$6.0 \pm 13.6 \text{ ms}$
ΔAPD_{50}	$16.4 \pm 6.7 \text{ ms}$	$19.1 \pm 7.8 \text{ ms}$
ΔAPD_{90}	$19.8 \pm 6.2 \text{ ms}$	$23.9 \pm 7.1 \text{ ms}$

实施例 5

此实施例的测定方案按 Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1992, p. 682, 所述方法进行。

用若干只麻醉的狗作实验，在以待测化合物作实际试验之前，已对狗施行了主冠状动脉闭塞手术，造成了梗塞性心肌衰弱，并通过程序化电刺激心脏诱发出心室性心动过速，当以化合物 4，对狗静脉内给药剂量为 0.32mg/kg 和 0.48mg/kg 时，可使 7 只动物中的 5 只降低了出现诱发的持续心室性心动过速的发病率。在上述剂量下，化合物 4 还可以使心脏有效不应期显著延长（静脉内给药 0.32mg/kg 后，延长 16%），QTc-间隔可比较地少量延长（给药 0.32mg/kg 后延长

+ 4.96)。

实施例 6

对 9 只狗在麻醉状态下造成慢性房室结阻断，并在左心室尖部和右心室底部安置心外膜电极。14 到 80 天后，这些狗在麻醉状态下，按下述测定方案反复进行试验：一个心动过缓组合（由房室结阻断引起），一个程序化的电刺激方案（8 次规律性心搏，伴随一个短—长—短间隔），以及给于一个待实验的化合物。记录左心室和右心室的单相动作电位，并同时作 ECG 记录。把可以自发终止或需要作心律复转处理的，每分钟心搏 ≥ 5 次的心室性心动过速称之为“尖端扭转型室性心动过速”——心律不齐，并且，用同样的心率调节方案可连续诱发出这种心律不齐 3 次或 3 次以上。在同样的这些条件下，当给于化合物 4（剂量为 0.32mg/kg 和 0.48mg/kg ，静脉内给药），则不能诱发出“尖端扭转型室性心动过速”——心律不齐。只有当增加化合物给药剂量（ $\geq 0.63\text{mg/kg}$ ，静脉内给药），对恰好 33% 的狗可再次诱发出心律不齐。这些结果表明，与当前现有的 III—类物质相比较，化合物 4 是非常弱的产生原发性心律不齐的药物。

C. 组合物实施例

在所述实施例中应用的“有效成分”（A. I.）涉及本发明式（I）化合物及其药学上适用的酸加成盐或其主体化学异构体形式。

实施例 7：口服滴剂

于 $60 \sim 80^\circ\text{C}$ 将 500g A. I. 溶于 0.5l 2-羟基丙酸和 1.5 l 聚乙二醇中。冷至 $30 \sim 40^\circ\text{C}$ 之后，加入 3.5 l 聚乙二醇并将混合物充分搅拌。然后再加入 1750g 糖精钠的 2.5 l 纯水溶液，同时在搅拌下加入 2.5 l 可可调味剂和适量聚乙二醇，使体积为 50 l，得到口服滴剂溶液，每 ml 含有 10 mg A. I.。将得到的溶液装入合适的

容器中。

实施例 8：口服溶液剂

将 9 g 甲基 4-羟基苯甲酸酯和 1 g 丙基 4-羟基苯甲酸酯溶于 4 l 沸腾的纯水中。首先在 3 l 该溶液中溶解 10 g 2,3-二羟基丁二酸，然后再溶解 20 g A. I.。将后面的溶液与前面剩余的溶液混合，加入 12 l 1,2,3-丙三醇和 3 l 70% 山梨糖醇溶液。将 40 g 糖精钠溶于 0.5 l 水中并加入 2 ml 覆盆子和 2 ml 鹅莓香精。后面的溶液与前面的溶液合并，加入适量的水，使总体积为 20 l，得到口服溶液剂，每一茶匙（5 ml）含 5 mg 有效成分。将得到的溶液装入合适的容器内。

实施例 9：胶囊剂

将 20 g A. I.、6 g 十二烷基硫酸钠、5.6 g 淀粉、5.6 g 乳糖、0.8 g 胶态二氧化硅和 1.2 g 硬脂酸镁一起剧烈的搅拌。然后将得到的混合物装入 1000 粒合适的硬明胶胶囊中，每粒胶囊含 20 mg 有效成分。

实施例 10：薄膜包衣片剂

制备片芯

将 100 g A. I.、570 g 乳糖和 200 g 淀粉充分地混合，然后用 5 g 十二烷基硫酸钠和 10 g 聚乙烯吡咯烷酮的约 200 ml 水溶液湿润。湿粉混合物过筛，干燥并再次过筛。然后加入 100 g 微晶纤维素和 1.5 g 氢化植物油。将全部物料充分地混合并压制成片剂，得 10,000 片片剂，每片含 10 mg 有效成分。

包衣

向 10 g 甲基纤维素的 7.5 ml 变性酒精溶液中加入 5 g 乙基纤维素的 150 ml 二氯甲烷溶液。然后加入 7.5 ml 二氯甲烷和 2.5 ml 1,2,3-丙三醇。将 10 g 聚乙二醇熔融并溶于 7.5 ml 二氯甲烷中。后者溶

液加到前面溶液中。然后再加2.5g十八酸镁、5g 聚乙烯吡咯烷酮和30ml浓缩的颜色混悬液，整个物料是均匀的。在包衣锅中用得到的混合物将片芯包衣。

实施例 1.1：注射溶液剂

将1.8g甲基4-羟基苯甲酸酯和0.2g丙基4-羟基苯甲酸酯溶于约0.5 l 沸腾的注射用水中。冷至约50℃后，边搅拌边加入4g 乳酸、0.05g 聚乙二醇和4g A. I.。溶液冷至室温，并补加注射用水至足量1L，得到每ml含4mg A. I. 的溶液。将该溶液经过滤除菌（U. S. P. XV II, P811）并装入无菌容器中。

实施例 1.2：栓剂

将3g A. I. 溶于3g 2,3-二羟基丁二酸的25ml聚乙二醇400的溶液中。将1.2g 表面活性剂（SPAN®）和甘油三酯（Witepsol 550®）加至足量300g 的混合物一起熔融。后面混合物与前面的溶液充分地混合。得到的混合物于37~38℃注入模具中，得到100粒栓剂，每ml含30mg A. I.。

实施例 1.3：注射溶液剂

将60g A. I. 和12g苯醇充分地混合，加入芝麻油至足量1 l，得到每ml含60mg A. I. 的溶液剂。该溶液剂灭菌并装入无菌容器中。