(19) DANMARK

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **160042 B**

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: **3015/84**

(51) Int.Cl.[5] **C 07 D 221/28**

(22) Indleveringsdag: **20 jun 1984**

(41) Alm. tilgængelig: **25 dec 1984**

(44) Fremlagt: **21 jan 1991**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **24 jun 1983 FR 8310526**

(71) Ansøger: ***SANOFI S.A.; 40, Avenue George V; 75008 Paris, FR**

(72) Opfinder: **Alberto *Bianchetti; IT, Dino *Nisato; IT, Luciano *Manara; IT, Roberto *Sacilotto; IT**

(74) Fuldmægtig: **Firmaet Chas. Hude**

(54) Methyllevallorphaniumsalte samt farmaceutiske præparater indeholdende saltene

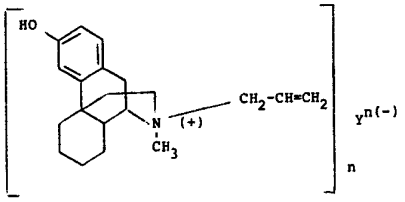
(56) Fremdragne publikationer

---

(57) Sammendrag:

3015-84

Methyllevallorphaniumsalte med perifer antagonistvirkning mod opiumholdige midler og med formlen:



hvori $Y^{n(-)}$ betegner anionen af en farmaceutisk acceptabel syre bortset fra en halogenanion, og n betegner antallet af negative ladninger på nævnte anion. De fremstilles ved udskiftning af halogenionen med anionen $Y^{n(-)}$ og indgår som aktiv bestanddel i farmaceutiske midler.

DK 160042 B

Den foreliggende opfindelse angår perifere antagonister over for opiumholdige midler, nemlig kvaternære salte afledt af (-)-3-hydroxy-N-allylmorphinan, der her betegnes ved dets internationale almene betegnelse "levallorphan".

På trods af de forskellige problemer, der er knyttet til anvendelsen af opiumholdige midler, såsom toleransen og den fysiske afhængighed, er morfinmedikamenterne stadig uden sidestykke til behandling af stærke smerter.

En sekundære virkning, der ofte er alvorlig, af morfiniske midler, består i den konstipation, som skyldes deres lokale virkning på tarmens opiumreceptorer.

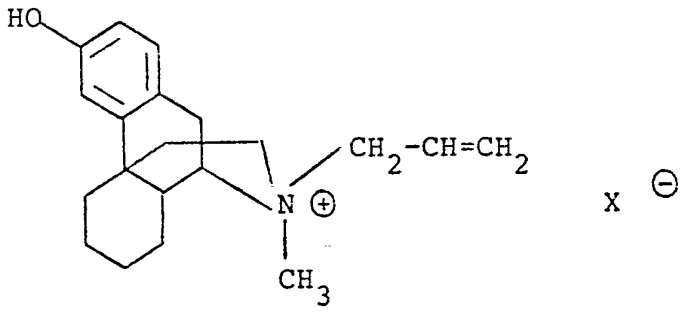
For at afbøde denne type bivirkning, der er meget generende for patienten, er det kendt at anvende en narkotikaantagonist, der har en svag evne til at trænge gennem blodhjernehindebarrieren, og som derfor på signifikant måde reducerer den af morfinmedikamenterne fremkaldte konstipation uden i væsentlig grad at reducere de analgetiske virkninger.

U.S.A. patentskrift nr. 4.176.186 beskriver kvaternære derivater af morfinantagonister, der hindrer eller eliminerer opiumholdige midlers sekundære virkninger på tarmbevægeligheden. Blandt de i ovennævnte patentskrift omhandlede forbindelser, er de foretrukne forbindelser de kvaternære derivater af N-allylnoroxymorphon, som i det følgende betegnes "naloxon", idet brommethylatet deraf især foretrækkes, men også sulfomethylatet er anvendt.

Et kvaternært salt, nemlig bromallylatet, af levallorphan er blevet beskrevet som perifer antagonist over for opiumholdige midler (Life Sci. 1982, 31, 2261-2264).

Ifølge beskrivelsen til fransk patentansøgning nr. 82/22.133, indleveret 30.12.1982, opnår man ved at omsætte levallorphan

med et methylhalogenid, en forbindelse betegnet "halogenmethylat af levallorphan", med formlen:



I

hvori X betegner chlor, brom eller jod, hvilken forbindelse har praktisk taget ingen evne til at trænge gennem blod-hjernehindebarrieren, samtidig med, at den har en udmærket perifer antagonistvirkning.

Udtrykket "halogenmethylat af levallorphan" benyttes i ovennævnte franske patentansøgning til at skelne den som ovenfor anført fremstillede forbindelse fra den forbindelse, der opnås ved omsætning af et allylhalogenid med (-)-3-hydroxy-N-methylmorphinan, hvis internationale almene betegnelse er "levorphanol", der ligeledes har den ovenfor anførte formel I, men som har anderledes fysisk-kemiske egenskaber og er inaktiv for så vidt angår perifer eller central antagonistvirkning.

I virkeligheden indfører kvaterniseringen af nitrogenatomet i 17-stillingen et nyt asymmetricentrum, og de to diastereoisomere kan opnås ved hjælp af differentieret syntese som anført ovenfor og i J. Med. Chem. 1982, 25, 1278-1280, hvori fremstillingen af de to diastereoisomere derivater af nalorphin og af morfin er beskrevet.

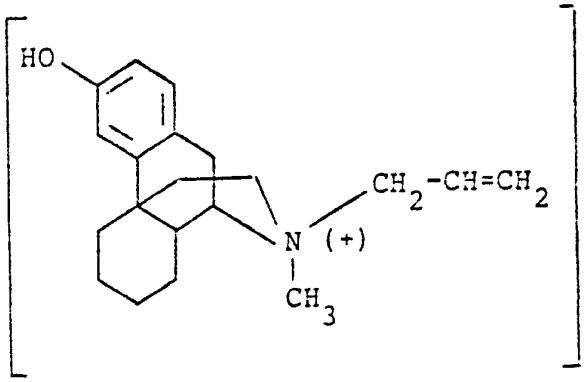
Halogenmethylaterne af levallorphan, der er beskrevet i ovennævnte franske patentansøgning, frembyder imidlertid visse problemer som følge af forbindelsernes særlige egenskaber.

F.eks. nødvendiggør anvendelse af en forbindelse med en I^--ion i et lægemiddel overvågning af patienternes thyroidfunktion. Forbindelserne indeholdende Cl^-- og Br^--ionerne nødvendiggør på deres side til deres fremstilling anvendelse af methylbromid og methylchlorid, der er gasformige forbindelser, som ikke er så lette at håndtere.

Det har nu vist sig, at ved omsætte et halogenmethylat af levallorphan med et overskud af en anden farmaceutisk acceptabel syre, opnår man udskiftning af halogenionen med anionen af den benyttede syre og dannelse af hidtil ukendte (-)-3-hydroxy-N-methyl-N-allylmorphinaniumsalte med den samme konfiguration som halogenmethylatet af udgangslevallorphanen, hvilke salte i det følgende betegnes "methyllevallorphaniumsalte".

Det har endvidere vist sig, at de således opnåede hidtil ukendte salte - ligesom halgenmethylaterne - har en meget god perifer antagonistvirkning over for opiumholdige midler og praktisk taget ingen evne til at trænge gennem blod-hjernebarrieren. Forholdet mellem deres antagonisme mod morfins analgetiske virkninger og deres antagonisme mod morfins konstiperende virkning er betydeligt gunstigere end tilfældet er for de kendte antagonister levallorphanbromallylat og levallorphantartrat.

Den foreliggende opfindelse angår derfor methyllevallorphaniumsalte med formlen



II

hvori $Y^{n(-)}$ betegner anionen af en farmaceutisk acceptabel syre, der er forskellig fra en halogenanion, og n betegner antallet af nævnte anions negative ladninger.

Anionen af den farmaceutisk acceptable syre hidrører fra en hvilken som helst syre, der almindeligvis anvendes til at danne salt med forbindelser, som er bestemt til farmaceutisk anvendelse, og især syrer, der danner salte med opiumholdige midler.

Methansulfonsyre, ethansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, 2-naphthalensulfonsyre, 1,5-naphthalendisulfonsyre, svovlsyre, svovlsyremonomethylester, phosphorsyre, ascorbinsyre, malonsyre, maleinsyre, vinsyre, fumarsyre, æblesyre, phytinsyre, citronsyre, ravsyre og 4,4'-methylen-bis-(3-hydroxy-2-naphthoesyre) er fordelagtige saltdannende syrer.

Methansulfonatanionen ($CH_3SO_3^-$), der nedenfor betegnes "mesylat", p-toluensulfonatanionen ($4\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4SO_3^-$), der nedenfor betegnes "tosylat", 2-naphthalensulfonatanionen ($2\text{-}C_{10}H_7SO_3^-$), der nedenfor betegnes "napsylat", maleinsyreanionen (cis-HOOC-CH=CH-COO$^-$), den neutrale sulfatanion (SO_4^{2-}), i det følgende betegnet "sulfat", og methylsulfatanionen ($CH_3O\text{-}SO_3^-$) er særlig foretrukne.

Methyllevallorphaniumsaltene ifølge den foreliggende opfindelse fremstilles ved udveksling af en halogenanion af et halogenmethylat af levallorphan, fortrinsvis jodmethylatet, med anionen $Y^{n(-)}$ af en anden farmaceutisk acceptabel syre, f.eks. ved hjælp af en ionbytterharpiks.

Man anvender fortrinsvis en harpiks af typen "AMBERLITE" IRA 400, der bærer chloridanionen. Man udskifter chloridanionen ved at føre en opløsning af et alkalimetalhydroxid gennem en kolonne indeholdende harpiksen, og man vasker kolonnen grundigt med destilleret vand indtil neutral pH-værdi. Derpå føres

en 10% vandig opløsning af den valgte farmaceutisk acceptable syre gennem kolonnen indeholdende den neutrale harpiks, og man vasker atter med destilleret vand indtil neutral pH-værdi til opnåelse af harpiksen bærende anionen af den benyttede syre.

Man lader en vandig opløsning af halogenmethylat af levallorphan passere igennem den således fremstillede kolonne og eluerer med vand.

Det således opnåede methyllevallorphaniumsalt isoleres ved inddampning af den opnåede vandige opløsning til tørhed og krystallisation i et passende opløsningsmiddel.

Antagonismen mod den perifere virkning af opiumholdige midler bedømmes på grundlag af den procentiske inhibering af den analgetiske virkning og den konstiperende virkning af morfin. Forholdet mellem den dosis, der inhiberer morfins analgetiske virkning i et omfang på 50%, og den dosis, der inhiberer den konstiperende virkning i et omfang på 50%, repræsenterer indekset for perifer aktivitet.

Antagonismen mod morfins analgetiske virkning er blevet bedømt ved hjælp af varmplademetoden ifølge P.A. Janssen et al. (J. Pharm. Pharmacol. 1957, 9, 381-400) ved anvendelse af hunmus på 20-22 g, der havde fastet i 18 timer. Morfinen blev indsprøjtet subkutant i en dosis på 24 mg/kg 30 minutter før forsøgets begyndelse. Antagonisten blev indsprøjtet subkutant 5 minutter før morfinen. Den antagonistiske virkning blev udtrykt som ID_{50} over for morfinens antinociceptive virkning, beregnet på basis af den logarithmiske dosis-reaktionstid-regression for de med forskellige doser af forsøgsforbindelserne behandlede dyr.

Antagonismen mod morfinens konstiperende virkning for så vidt angår methyllevallorphaniumsaltene ifølge den foreliggende opfindelse blev bestemt i overensstemmelse med forsøget beskrevet af A.F. Green (Br. J. Pharmacol. Chemother. 1959, 14, 26-34) let modificeret.

Der benyttedes tre grupper hunmus på ca. 20 g, som havde fastet i 20 timer. Til en kontrolgruppe administreredes ad oral vej et måltid bestående af 0,2 ml af en blanding af 5% gummiarabikum (6 ml), mel (2 g) og carbon (1 g). Til den anden gruppe administreredes ad subkutan vej 12 mg/kg morfin og umiddelbart derefter det ovennævnte carbonmåltid. Den tredje gruppe blev behandlet med forsøgsantagonisten ad subkutan vej og derpå efter 5 minutter med 12 mg/kg morfin ad subkutan vej samt straks derpå med carbonmåltidet. Efter 30 minutter blev dyrene dræbt med henblik på at fastslå den del af tarmen, hvorigennem carbonmængden var passeret, udtrykt i procent af tyndtarmens totale længde.

De doser, der inhiberer 50% af den analgetiske virkning (ID_{50a}) og af den konstiperende virkning (ID_{50c}) er blevet ekstrapoleret fra den logarithmiske dosis-reaktion-regressionslinie under anvendelse af variansanalyse ved hjælp af lineær regression.

De ved de ovennævnte forsøg opnåede resultater for to repræsentative forbindelser ifølge opfindelsen, methyllevallorphaniummethylsulfat og methyllevallorphaniummesylat, og for fire referenceforbindelser, nemlig levallorphanbromallylat, der er beskrevet i Life Sci. 1982, 31, 2261-2264, naloxonsulfomethylat, der er beskrevet i U.S.A. patentskrift nr. 4.176.186, levallorphantartrat samt naloxon, er sammenfattet i tabel I.

Tabel I.

Forbindelse	Antagonisme over for analgetisk virkning	Antagonisme over for konstiperende virkning	ID_{50a} / ID_{50c}
	ID_{50a} mg/kg	ID_{50c} mg/kg	
methylleval-lorphaniumme-thylsulfat	~ 60°	4,9 (2,9 - 8,6)	12
methylleval-lorphaniumme-sylat	>60	7,4 (4,4 - 12,6)	>8
levallorphan-bromallylat	15,2 (9,7 - 24)	15,65 (8,46 - 28,9)	0,97
naloxonsulfo-methylat	1,6 (0,7 - 3,6)	5,8 (2,9 - 11,5)	0,27
levallorphan-tartrat	0,03 (0,01 - 0,08)	5,5 (1,7 - 17,8)	0,01
naloxon	0,06 (0,02 - 0,15)	0,75 (0,46 - 1,23)	0,08

° ID_{50} ikke til at bestemme (ved 30 mg/kg: 41% inhibering, ved 60 mg/kg: 49% inhibering)

Det fremgår af tabellen, at de repræsentative forbindelser ifølge opfindelsen modvirker den konstiperende virkning af morfin med en ID_{50c}-værdi på 4,9 mg/kg og 7,4 mg/kg, medens den ene af dem kun modvirker morfins analgetiske virkning ved de maksimale injicerbare doser, og den anden ikke modvirker den analgetiske virkning, selv i den maksimale injicerbare dosis. Det kvaternære derivat af naloxon, der er beskrevet i U.S.A. patentskrift nr. 4.176.186, har derimod ikke tilfredsstillende perifer selektivitet. I virkeligheden er det mere aktivt som antagonist mod morfins analgetiske virkning end mod den konstiperende virkning.

Bromallylatet af levallorphan er på sin side en god perifer antagonist over for opiumholdige midler, men forholdet mellem

ID_{50a} og ID_{50c} er langt ringere, end for forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse.

Naloxon og levallorphantartrat er mere aktive som antagonister over for den analgetiske virkning end som antagonister mod konstiperende virkning.

Den selektive, perifere antagonistvirkning, som levallorphaniumsaltene ifølge den foreliggende opfindelse udviser ved de ovenfor anførte forsøg, i forbindelse med en svag toksicitet, gør forbindelserne anvendelige som lægemidler.

Opfindelsen angår derfor også farmaceutiske midler med en perifer antagonistvirkning mod opiumholdige præparater, der som aktiv bestanddel indeholder et methyllevallorphaniumsalt med ovennævnte formel II i blanding med en farmaceutisk ekscipiens.

De farmaceutiske præparater med perifer antagonistvirkning mod opiumholdige midler kan anvendes til behandling af pathologiske tilstande, hvor der foreligger ændrede mængder af exogene eller endogene opiumholdige midler, eller hvor der foreligger en hypersensibilitet over for opiumholdige midler uden for pattedyrs centralnervesystem.

Præparaterne ifølge den forliggende opfindelse kan således administreres til pattedyr, dyr og mennesker, sammen med de opiumholdige midler med henblik på hindring af sekundære virkninger, især den konstipation, der navnlig hidrører fra aktiveringen af receptorer placeret i periferien, uden at skade analgesien, eller uden at fremkalde nogen anden virkning af de opiumholdige midler, fremkaldt ved stimulation af de centrale receptorer som følge af det opiumholdige middel.

Til opnåelse af den ønskede periferie antagonistvirkning, kan dosen af det aktive stof variere mellem 0,05 og 200 mg pr. kg legemsvægt og pr. dag.

Hver enhedsdosis kan indeholde fra 1 til 500 mg aktiv bestanddel i kombination med en farmaceutisk bærer. Denne enhedsdosis kan administreres til pattedyrene 1 til 4 gange om dagen.

De farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen med perifer antagonistvirkning mod opiumholdige midler kan sammensættes til oral, sublingual, nasal, subkutan, intramuskulær, intravenøs, transdermal eller rektal administration ved blanding af den aktive bestanddel med ovennævnte formel II med klassiske farmaceutiske bærere.

Enhedsadministrationsformerne omfatter tabletter, gelatinøse piller, puddere, granulater og orale opløsninger eller suspensioner, suppositorier samt ampuller til parenteral administration.

Ved fremstilling af et fast middel i form af tabletter, blandes den aktive hovedbestanddel med en farmaceutisk bærer, såsom gelatine, stivelse, lactose, magnesiumstearat, talk, gummiarabikum eller dermed analoge. Tabletterne kan overtrækkes med saccharose eller andre passende materialer, eller også kan man behandle dem på en anden måde, således at de får en forlænget eller forsinket virkning, og således at de kontinuerligt frigør en forudbestemt mængde af det aktive stof.

Et præparat i form af gelatinøse piller opnås ved blanding af den aktive bestanddel med et fortyndingsmiddel og ved at udhælde den opnåede blanding i bløde eller hårde kapsler.

Et præparat i form af sirup eller eliksir kan indeholde den aktive bestanddel sammen med et sødemiddel, eventuelt uden kalorier, methylparaben og propylparaben som antiseptika, samt et smagsmiddel og et passende farvestof.

Vanddispergerbare pulvere eller granulater kan indeholde den aktive bestanddel i blanding med dispergeringsmidler eller

befugtningsmidler eller suspenderende midler, såsom polyvinylpyrrolidon, tillige med sødemidler eller smagskorrigerende midler.

Til rektal administration anvendes suppositorier, der er fremstillet med bindemidler, der smelter ved den rektale temperatur, f.eks. kakaosmør eller polyethylenglycoler.

Til oral administration af dråber eller til en parenteral administration anvendes vandige suspensioner eller sterile og injicerbare isotoniske saltopløsninger, der indeholder farmakologisk acceptable dispergeringsmidler og/eller befugtningsmidler, f.eks. propylenglycol eller butylenglycol.

Det aktive stof kan endvidere indgå i mikrokapsler, eventuelt sammen med en eller flere bærere eller additiver.

Præparaterne ifølge opfindelsen kan foruden methyllevallorphaniumsaltet indeholde andre aktive stoffer, såsom eksempelvis analgetiske agonister eller agonister/antagonister over for opiumholdige midler, såsom morfin, kodein, buprenorphin, midler mod hoste eller andre passende medikamenter.

De efterfølgende eksempler illustrerer opfindelsen.

Fremstilling af halogenmethylat.

En blanding af 5 g levallorphan, 70 ml dimethylformamid og 6,7 g methyljodid opvarmes i 6 timer under omrøring ved en ydre temperatur på 80°C, hvorpå den inddampes under formindsket tryk, idet man fjerner opløsningsmidlet samt overskuddet af alkyleringsmiddel ved tilsætning af acetone. Ved køling af acetoneopløsningen opnås et fast stof, som efter frafiltrering og tørring under formindsket tryk smelter ved 225-227°C. Ved rekrystallisation i 50 ml 90% ethanol opnås 5 g

af et hvidt produkt med smeltepunkt 230-232°C. Efter to yderligere krystallisationer indtil opnåelse af en konstant drejningsevne opnås i et udbytte på 40% jodmethylatet af levallorphan i ren form med smeltepunkt 232-234°C (Tottoli's metode); $[\alpha]_D^{20} = -64^\circ \pm 1^\circ$ (methanol, c = 0,2%).

Proton-NMR-spektret opnået ved 250 MHz i deutereret dimethylsulfoxid under anvendelse af tetramethylsilan som indre standard, udviser en singlet ved 3,20 ± 0,02 ppm, refererende til methylgruppen i 17-stillingen.

Den anden diastereoisomer, jodallylatet af levallorphanol, udviser den samme singlet ved 3,04 ± 0,02 ppm.

Eksempel 1.

I en glaskolonne med en diameter på 2,5 cm indføres 100 g ionbytterharpiks "AMBERLITE" IRA-400 (registreret varemærke, B.D.H.) i form af hydrochloridet. Efter eluering med 1000 ml 10% natriumhydroxid vasker man med destilleret vand indtil neutral pH-værdi, eluerer med en 10% opløsning af methansulfonsyre indtil sur pH-værdi, hvorpå man på ny vasker med vand indtil neutral pH-værdi. På kolonnen indeholdende den således opnåede harpiks i mesylatform hældes en opløsning af 3 g levallorphan-jodmethylat (beskrevet ovenfor under fremstilling) i destilleret vand, hvorpå man eluerer med vand. Vandet afdampes indtil tørhed under formindsket tryk, og man krystalliserer resten i ethanol. Man opnår således 2 g methyllevallorphaniummesylat (formel II, $Y^{n(-)} = CH_3SO_3^-$); smeltepunkt 265-267°C; $[\alpha]_D^{20} = -64,9^\circ$ (c = 0,5%, methanol).

Eksempel 2.

Ved at gå frem som beskrevet i eksempel 1, idet man udskifter I^--ionen i levallorphanjodmethylatet (3 g) med methylsulfationen på en "AMBERLITE" IRA-400 kolonne, der er behandlet med svovlsyremonomethylester, opnår man 1,9 g methyllevallor-

phaniummethylsulfat (formel II, $Y^{n(-)} = CH_3OSO_3^-$); smeltepunkt 263-265°C; $[\alpha]_D^{20} = -63,8^o$ (c = 0,5%, methanol).

Eksempel 3.

Ved at arbejde på den i eksempel 1 beskrevne måde ved at gå ud fra 3 g levallorphanjodmethylat, opnår man på en kolonne indeholdende "AMBERLITE" IRA-400 harpiks, der er behandlet med maleinsyre, 2,1 g methyllevallorphaniumhydrogenmaleat (formel II, $Y^{n(-)}$ = cis-HOOC-CH=CH-COO$^-$) krystalliseret i isopropanol; smeltepunkt 209-211°C; $[\alpha]_D^{20} = -61,2^o$ (c = 0,5%, methanol).

Eksempler 4 til 7.

Ved at gå frem som beskrevet i eksempel 1, idet man går ud fra 3 g levallorphanjodmethylat på en kolonne indeholdende "AMBERLITE" IRA-400 harpiks, der er behandlet med henholdsvis fumarsyre, L(+) vinsyre, perchlorsyre og phosphorsyre, opnår man følgende levallorphaniumsalte:

methyllevallorphaniumhydrogenfumarat (formel II, $Y^{n(-)}$ = trans-HOOC-CH=CH-COO$^-$); smeltepunkt 235°C (dekomponering); $[\alpha]_D^{20} = -63,6^o$ (c = 0,5%, methanol); eksempel 4,

methyllevallorphanium-L(+)-hydrogentartrat (formel II, $Y^{n(-)}$ = L(+)-HOOC-CHOH-CHOH-COO$^-$); smeltepunkt 223-225°C, eksempel 5,

methyllevallorphaniumperchlorat (formel II, $Y^{n(-)} = ClO_4^-$); smeltepunkt 258-260°C; $[\alpha]_D^{20} = -65,3^o$ (c = 0,5%, methanol), eksempel 6,

methyllevallorphaniumdihydrogenphosphat (formel II, $Y^{n(-)}$ = $H_2PO_4^-$); smeltepunkt 235-237°C; $[\alpha]_D^{20} = -62,5^o$ (c = 0,5%, methanol); eksempel 7.

Eksempel 8.

Tabletter på basis af én af forbindelserne beskrevet i eksemplerne 1 til 7 fremstilles med følgende sammensætning:

Aktivt stof	50 mg
Lactose	145 mg
Avicel	100 mg
Magnesiumstearat	5 mg

idet den aktive bestanddel formales til en partikelstørrelse på 0,4 mm ved at blive ført gennem en sigte med 0,4 mm maskeåbning, og idet det formalede materiale blandes med de øvrige bestanddele og komprimeres til dannelse af tabletter.

På samme måde fremstilles tabletter indeholdende 40 mg aktiv bestanddel.

Eksempel 9.

Gelatinøse piller på basis af én af de i eksemplerne 1 til 7 beskrevne forbindelser fremstilles med følgende sammensætning:

Aktivt stof	15 mg
Lactose	120 mg
Magnesiumstearat	5 mg

ved intim blanding af de ovennævnte bestanddele samt udhældning af blandingen i hårde gelatinekapsler.

På samme måde fremstilles gelatinøse piller indeholdende 25 mg aktiv bestanddel.

Eksempel 10.

10.000 gelatinøse piller med et indhold af aktivt stof på

50 mg fremstilles ved at gå ud fra følgende bestanddele: 500 g af én af de i eksemplerne 1 til 7 beskrevne forbindelser, 495 g mikrokrystallinsk cellulose, 5 g amorf silicagel. De ovennævnte bestanddele blandes godt og indføres i hårde gelatinekapsler med dimensionen 4.

Eksempel 11.

Man fremstiller en steril, vandig opløsning, der er egnet til parenteral anvendelse, i ampuller på basis af én af de i eksemplerne 1 til 7 beskrevne forbindelser og med følgende sammensætning:

Aktivt stof	10 mg
vand til injicerbart præparat indtil	2 ml.

Eksempel 12.

Man fremstiller suppositorier på basis af én af de i eksemplerne 1 til 7 beskrevne forbindelser og med følgende sammensætning:

Aktivt stof	50 mg
Lactose	250 mg
Suppositoriemasse indtil	1,7 g.

Man blander det aktive stof med lactosen og gør blandingen ensartet ved suspendering i den smeltede masse til suppositorier.

Suspensionen udhældes i kølede forme til dannelse af suppositorier med en vægt på 1,7 g.

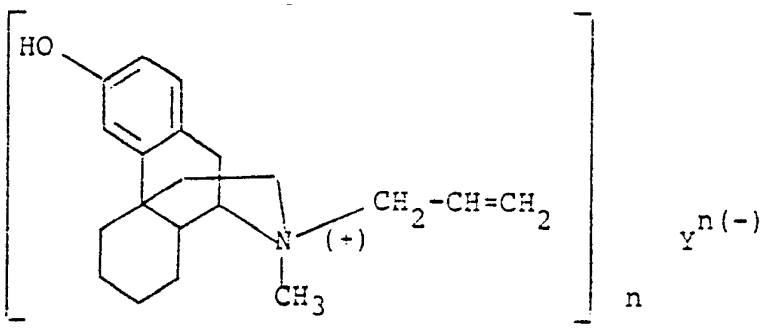
Eksempel 13.

Man fremstiller sukkerovertrukne tabletter, der hver inde-

holder 30 mg af én af de i eksemplerne 1 til 7 beskrevne forbindelser, idet man som eksipiens anvender talk, lactose, majsstivelse, natriumalginat, grovkornet sukker, krystalsukker, magnesiumstearat, hvid shellak, næringsmiddelgelatine, erythrosin, titandioxid og hvid voks.

P a t e n t k r a v.

1. Methyllevallorphaniumsalt med formlen:



(II)

k e n d e t e g n e t ved, at $Y^{n(-)}$ betegner en anden anion end halogenanionen af en farmaceutisk acceptabel syre, og at n betegner antallet af negative ladninger på nævnte anion.

2. Methyllevallorphaniummesylat.

3. Methyllevallorphaniumhydrogenmaleat.

4. Methyllevallorphaniummethylsulfat.

5. Farmaceutisk præparat med perifer antagonistvirkning over for opiumholdige midler, k e n d e t e g n e t ved, at det som aktiv bestanddel indeholder en forbindelse ifølge ethvert af kravene 1 til 4.

6. Farmaceutisk præparat ifølge krav 5 i form af en enhedsdosis.

7. Farmaceutisk præparat ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder fra 1 til 500 mg aktiv bestanddel i blanding med en farmaceutisk ekscipiens.