

(19)



(10) **LT 3394 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3394**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 271/04,
C08B 37/16,
A61K 31/41**

(21) Paraiškos numeris: **IP386**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 03 05**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 09 25**

(60) SU duomenys: **PCT/HU 91/00012, 1991 03 28**

(31,32,33) Prioritetas: **18 68/90, 1990 03 28, HU
18 68/90, 1990 06 27, HU**

(72) Išradėjas:

**Marla Vikmon, HU
Jozsef Szejtli, HU
Jozsef Gaal, HU
Istvan Hermecz, HU
Agnes Horvath, HU
Katalin Marmarosi, HU
Gabor Horvath, HU
Iren Munkacsi, HU**

(73) Patento savininkas:

**CHINOIN GYOGYSZER-ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT, To utca 1-5, H-1045
Budapest IV, HU**

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

**N-Etoksikarbonil-3-morfolin-sidnonimino arba druskų su ciklodekstrinu arba jo dariniais
įjungimo kompleksai, šių kompleksų gavimas ir vaistinės kompozicijos jų pagrindu**

(57) Referatas:

N-Etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino arba jo druskų įjungimo kompleksai su ciklodekstrinu arba jo dariniais, šių kompleksų gavimas ir farmacinės kompozicijos jų pagrindu, šių kompozicijų gavimo būdas.

Išradimas priskiriamas prie N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino arba druskų įjungimo kompleksų su ciklodekstrinu arba jo dariniais, jų gavimo būdo, o taip pat ir prie farmacinių kompozicijų, į kurių sudėtį įeina minėti įjungimo kompleksai.

N-Etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino arba jo druskos įjungimo kompleksas su ciklodekstrino dariniu gautas:

- a) N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino arba jo druskos su ciklodekstrino dariniu sąveika tirpiklyje, atliekant, esant reikalui, komplekso išskyrimą iš tirpalo, pašalinant vandenį arba
- b) labai energingai malant N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino arba jo druskos su ciklodekstrino dariniu mišinį.

Išradimas prikiriamas prie N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino (Molzidomino) arba jo druskų įjungimo kompleksų su heptakis-2.6-O-dimetil-β-ciklodekstrinu (Dimeb), hidroksipropil-β-ciklodekstrinu, β- arba γ-ciklodekstrinu, jų gavimo būdo, o taip pat ir prie farmacinių kompozicijų, į kurių sudėtį įeina minėti įjungimo kompleksai.

Molzidominas yra junginys, pasižymintis antianginaliniu ir antiischeminiu veikimu, jis yra plačiai taikomas stenokardijos profilaktikai ir gydymui. Jo privalumas, lyginant su organiniais nitratais, yra tas, kad jis pasižymi ilgesniu veikimu ir mažesniais šalutiniais efektais, ko pasekoje prie jo neįprantama, jis retai sukelia galvos skausmus, kurie jei ir pasireiškia - tai ne taip stipriai.

Molzidominas parduodamas tabletėse, kuriose yra 2, 4 (įprastinis preparatas) ir 8 mg (sulėtinto veikimo preparatas) aktyvaus ingrediento, šiais pavadinimais: Korvaton (*Casella, Riedel*), Morial (*Takeda Ltd*). Sulėtinto veikimo kompozicija - tai tokia kompozicija, kurioje aktyvus ingredientas, sumaišytas su specialiu vašku santykiu 1:4 mikrokapsulėse, kurios užtikrina efektyvią koncentraciją kraujo plazmoje 12 val. bėgyje.

Molzidominas palyginti gerai tirpsta vandenyje (18 mg/ml 25°C temperatūroje), patvarus vandenyje, esant pH 5-7. Akivaizdu, kad tirpumas nėra jo rezorbcijos skrandyje ir žarnyno trakte limituojanti stadija. Peroraliniam vartojimui skirti preparatai, kuriuose yra 2 mg aktyvaus ingrediento, efektyvūs 3-6 val. bėgyje. Maksimalus kiekis kraujyje gali būti pasiektas per 1/2-1 val. Jis puikiai rezorbuojamas visame Gi-trakte, jo bioprieinamumas patenkinamas. Preparatų, skirtų stenokardijos profilaktikai, tarpe didžiausius privalumus užtikrina formos su kontroliuojamu aktyvaus

ingrediento išskyrimu. Tai užtikrina ilgalaikę ir kontroliuojamą medikamento rezorbciją bei ilgalaikį terapiškai efektyvaus kiekio palaikymą kraujo plazmoje. Šalutinius efektus galima žymiai sumažinti, pašalinant ypač didelį, toksišką kraujo plazmoje esantį kiekį.

Ypač perspektyvios transdermalinės formos su kontroliuojamu aktyvaus agento išskyrimu.

10 Aktyvaus ingrediento rezorbcija per odą priklauso nuo jo fiziko-cheminių savybių bei nuo lipoidų tirpumo, o svarbiausia - nuo naudojamos formos.

15 Pats molzidominas per odą rezorbuojasi lėtai ir nedideliu laipsniu, jo bioįsisavinimas tik 4%, todėl naudojami rezorbciją skatinantys priedai.

20 Europatente Nr. 127 468, *Takeda Company*, aprašytas įvedimui per odą skirtas preparatas, pasižymintis puikia molzidominio rezorbcija, į kurio sudėtį įeina specialus prasiskverbimą skatinantis priedas, sudarytas iš dviejų komponentų - propilenglikolio mišinio, turinčio 10% oleino rūgšties.

25 Galimas šis tokio nepaprastai aukšto bioįsisavinimo, siekiančio 95%, mechanizmas; oleino rūgšties komponentas, tirpdamas odos apsauginio sluoksnio barjerinius lipoidinius komponentus, keičia odos apsauginio sluoksnio (*stratum corneum*) pralaidumą.

30 Tokiu būdu, molzidominas puikiai rezorbuojasi pro pakitusią odos sluoksnį.

35 Buvo tvirtinama, kad molzidominio ir propilenglikolio rezorbcija vyksta maždaug tokiu pačiu laipsniu ir, atitinkamai, analogiškais kiekiais, kas reiškia, kad gali rezorbuotis tik ištirpintas propilenglikolyje molzidominas.

Nustatyta, kad molzidomino arba jo druskų efektą galima sulėtinti, sudarant jo kompleksus su heptakis-2,6-O-dimetil- β -ciklodekstrinu, hidroksipropil- β -ciklodekstrinu
5 arba su β - ar γ -ciklodekstrinu.

Šis išradimas priskiriamas prie N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino arba jo druskų įjungimo kompleksų su heptakis-2,6-O-dimetil- β -ciklodekstrinu, hidroksi-
10 propil- β -ciklodekstrinu, β - arba γ -ciklodekstrinu.

Remiantis šiuo išradimu, įjungimo kompleksuose 1 moliui N-etoksikarbonil-3-morfolinsidnonimino tenka 1-40 molių, geriausia 2-4 moliai, aukščiau išvardintų ciklodekstrino
15 darinių.

Remiantis šiuo išradimu, įjungimo kompleksus galima gauti reaguojant N-etoksikarbonil-3-morfolinsidnonimui su pasirinktu ciklodekstrino dariniu, esant
20 tirpikliui, ir išskiriant kompleksą, esant reikalui, pašalinus iš tirpalo vandenį.

Tirpikliu naudojamas vanduo ir/arba besimaišantys su juo organiniai tirpikliai, pvz., alkanoliai C_{1-3} , kaip
25 taisyklė etilo alkoholis.

Remantis šiuo išradimu, kompleksai gali būti išskirti iš tirpalo liofilizacija, vakuuminiu džiovinimu.

30 Remiantis šiuo išradimu, kompleksai taip pat gali būti gauti, energingai malant (mechaninis aktyvavimas) komponentus, kaip nurodyta Vengrijos patente T 52 366.

Remiantis šiuo išradimu, kompleksai gali būti naudojami
35 terapijoje, pavyzdžiui, tablečių, piliulių, mikrokapsulių, tepalų, injekcijų, lašelių, lašelinų infuzijų

pavidalu, geriausia tablečių arba mikrokapsulių, skirtų vartoti vieną kartą į dieną, pavidalu.

- 5 Kompleksų vartojimo dozės, remiantis šiuo išradimu, gali keistis priklausomai nuo amžiaus, subjekto kūno svorio ir jo būsenos, vartojimo būdo, vartojimo dažnumo ir pan., bet yra nuo 6 iki 800 mg į dieną, geriausiai 10-400 mg į dieną.
- 10 Sulėtinto išsiskyrimo efektas vyrauja tuo atveju, kai farmacinės kompozicijos naudojamos tablečių pavidalu, po vieną tabletę į dieną, mikrokapsulių ir tepalų, ypač tinkamų įvedimui per odą, pavidalu. Farmacinės kompozicijos, remiantis šiuo išradimu, ruošiamos
- 15 įprastu būdu. Adjuvantais ir nešikliais naudojamos medžiagos, paprastai taikomos farmakologijoje.

Komplekso sąveika tirpale galima iliustruoti prasiškerbimo per membraną testu.

- 20 Buvo naudojama visking-tipo celofaninė membrana (vidutinis porų diametras 24 Å). Į donorinę celę patalpinto 1 ir 2 mg/ml koncentracijos vandeninius molzidomino tirpalus, o į celės su laidžia membrana
- 25 priimtuvą - distiliuotą vandenį. Tirpalai buvo maišomi maišikliu, buvo palaikoma $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ jų temperatūra. Tam tikrais laiko tarpais iš priimtuve esančių tirpalų pipete buvo imami mėginiai, ir priimtuve esančių tirpalų koncentracija buvo matuojama UV-spektrofotometrijos metodu. Testas buvo kartojamas esant
- 30 įvairiems ciklodekstrinams, įvairioms koncentracijoms donoriniame skyriuje.

- I Lentelėje nurodyti laiko periodai, reikalingi 50% molzidomino difuzijai ($T_{50\%}$).
- 35

I Lentelė. Molzidomino difuzijos (T 50%) pusperiodis, esant ciklodekstrinams

T 50% (val.)

Molzidominas be priedų	1,0
+β-CD 20 mg/ml	1,5
+DIMEB 25 mg/ml	1,3
50 mg/ml	1,8
100mg/ml	2,4
+HPβ-CD 50 mg/ml	1,5
100mg/ml	2,0

5 Molzidomino prasiskverbimo greitis gali būti žymiai sumažintas, kas parodo, kad sąveika tarp molzidomino ir tiriamų ciklodekstrinų yra didelė.

10 Tik laisvas vaistas (bet ne kompleksas) gali laisvai prasiskverbti per naudojamą membraną. Laisvo vaisto koncentracija priklauso nuo komplekso patvarumo konstantos dydžio.

15 Kuo mažesnė patvarumo konstanta, tuo didesnė laisvo vaisto koncentracija, kuriai esant galimas prasiskverbimas pro membraną. Ir priešingai, tuo atveju, kai kompleksas labai patvarus arba ciklodekstrino koncentracija pakankamai aukšta (jo didelis perteklius), komplekso disociacijos pusiausvyra pasistumia į

20 komplekso susidarymo pusę, ir difuzija vyksta žymiai sunkiau. Gauti rezultatai užtikrina molzidomino išlaisvinimo per polimerą, sudarantį laidžią membraną, profilio kontrolės (palaikymo, pakeitimo) principą,

sudarant kompleksus su dekstrinu, kaip kad seka iš šio išradimo.

5 Toliau pateikti pavyzdžiai iliustruoja išradimą, tačiau išradimas jais neapsiriboja.

PAVYZDŽIAI

10 1. Liofilizacijos metodu gautas molzidomino-dimeb kompleksas.

100 ml distiliuoto vandens ištirpinto 7 g dimeb (5 mmol, drėgnumas 2%), o po to gautame tirpale ištirpinto 0,4 g molzidomino. Gautą homogeninį tirpalą užšaldė ir
 15 dehidratavo liofilizacijos metodu, kartu stebėdami, kad proceso eigoje šviesos poveikis tirpalui būtų kuo mažesnis. Tirpinimo metu reaktorių patartina apvynioti juodu popieriumi. Gautas produktas - šviesūs purūs milteliai, aktyvaus ingrediento kiekis jame, remiantis
 20 spektrofotometrija, yra $5 \pm 0,4\%$. Tai atitinka molinį santykį molzidominas : dimeb maždaug 1 : 3.

Testas, patvirtinantis kompleksų susidarymo faktą:
 Diferencialinės skenuojančios kalorimetrijos (DSK)
 25 kreivės parodė būdingus skirtumus tarp fizikinio mišinio ir liofilizuoto komplekso su dimeb. Mechaninio mišinio ir komplekso DSK kreivių eiga skirtinga: mišinio atveju, aštrus endoterminis pikas prie 140-142°C atitinka molzidomino lydymosi tašką, o tuo tarpu
 30 komplekso kreivės atveju, šiame temperatūrų intervale yra aštrus egzoterminis pikas. Pastarojo buvimą galima paaiškinti cheminiu komplekso skilimu kaitinant.

35 Rentgeno difraktometrija:

Nepaisant to, kad abiems pradinėms medžiagoms yra būdinga kristalinė struktūra, komplekso difraktograma

parodė amorfinę komplekso struktūrą. Iš to seka, kad įjungimo komplekso susidarymo išdava galėtų būti naujas kieto būvio struktūros tipas.

5 C^{13} BMR tyrimai

parodė, kad molzidomino molekulės etoksikarbonilinė dalis išsidėsto tuštumoje, esančioje dimeb molekulės viduje.

10

Šį faktą galima pailiustruoti cheminių poslinkių ($\Delta\delta$) reikšmėmis, kadangi cheminio poslinkio dydis parodo, koku būdu vyksta įsiterpimas tirpale. Didžiausi poslinkiai priskiriami tai molekulės-"svečio" daliai, kuri išsidėsto ciklodekstrino molekulės viduje esančioje tuštumoje.

15

Etoksikarbonilinei daliai galima išmatuoti reikšmę $\Delta\delta = -2,2 \pm 1,3$ m. d., kai tuo tarpu molekulės-"svečio" morfolino dalies cheminių poslinkių užregistruoti praktiškai neįmanoma.

20

2. Molzidomino-dimeb komplekso gavimas purškiamojo džiovinimo būdu

25

Maišant ultragarsu 180 ml distiliuoto vandens, ištirpinto 14 g dimeb (10 mmol, drėgnumas 2%) ir 1,3 g molzidomino (5 mmol). Gautas homogeninis tirpalas buvo džiovinamas purškiant, paduodamo oro temperatūra buvo 125°C , o išleidžiamo - 92°C . Darbo eigoje tirpalas ir, atitinkamai, indas, kuriame buvo produktas, buvo saugomi nuo šviesos ir nuolat maišomi. Išeiga: 10 g.

30

Gautas produktas - balti purūs milteliai, aktyvaus ingrediento kiekis jame, remiantis spektrofotometrijos duomenimis, maždaug $7,8 \pm 0,2\%$, kas atitinka molinį santykį maždaug 1:2. Produkto, gauto džiovinimo-

35

dulkinimo būdu, terminės analizės kreivės (DSK) ir jo difraktogramos yra identiškos komplekso, gauto liofilizacijos metodu, kreivėms ir difraktogramoms.

5 **3. Molzidomino- β -ciklodekstrino komplekso gavimas sumaišymo būdu.**

Frikciniame malūne, apsaugotame, esant galimybei, nuo šviesos homogenizavo 6,6 g β -ciklodekstrino (5 mmol, drėgnumas 14%) ir 0,6 g (2,5 mmol) molzidomino. Pridėjo 10 3 ml 50% etilo alkoholio ir tirštą suspensiją maišė dar 30 min.; po to produktas, pasižymintis dideliu aliejingumu ir pastą primenančia konsistencija, buvo tolygiai paskirstytas ant stiklo ir iki pastovaus 15 svorio džiovinamas eksikatoriuje, užpildytame fosforo pentoksidu. Gautame produkte, pavertus jį milteliais, aktyvaus ingrediento kiekis buvo $9 \pm 0,5\%$ (remiantis spektrofotometrijos duomenimis), kas atitinka molinį santykį maždaug 1:2. Molzidomino, jo mechaninio mišinio 20 ir komplekso, kurį jis sudaro su β -CD, DSK kreivės žymiai skiriasi. Kompleksų su β -CD, gautų tiek sumaišymo, tiek ir liofilizacijos būdu, atveju DSK kreivėje esantis endoterminis pikas visiškai išnykdavo prie $140-142^{\circ}\text{C}$. Tai parodo, kad molzidominas yra 25 surištas į kompleksą ir $130-160^{\circ}\text{C}$ temperatūrų intervale, netgi 50 kartų padidinus, komplekso, gauto liofilizacijos metodu, kreivėje endoterminis lydymosi pikas nepastebimas.

30 Brėžiant DSK kreivę argono atmosferoje, molzidomino skilimas kaitinant žymiai sumažėja, kas leidžia kiekybiškai įvertinti tiek laisvo molzidomino kiekį, tiek ir jo kiekį komplekse, remiantis kreivių fragmentų, esančių prie lydymosi piko, suliginimu.

35 Gryno molzidomino lydymasis atitinka entalpijos pakitimą $\Delta H = 140 \text{ mJ/mg}$.

Užšaldyto ir išdžiovinto komplekso atveju paaiškėjo, kad pilnai kompleksuojasi visas molzidominas, o komplekso, gauto sumaišius, atveju - mažiau kaip 10%.

5

4. Komplekso molzidominas HP- β -CD gavimas liofilizacijos metodu

100 ml distiliuoto vandens ištirpino 13 g HP- β -CD (0,01 mol) (PL = 2,7, kur PL reiškia vidutinį pakeitimo laipsnį, skaičiuojant ciklodekstrino molekulei) pridėjo 0,7 g molzidomino, tirpimą intensyvino maišymu, tirpalas buvo apsaugotas nuo šviesos poveikio. Vandeni iš gauto homogeninio tirpalo pašalino tais pačiais metodais, kaip kad buvo nurodyta prieš tai pateiktuose pavyzdžiuose. Gautas produktas - balti purūs milteliai, molzidomino kiekis, nustatytas spektrofotometrijos metodu, buvo $5 \pm 0,2\%$, kas atitinka molinį santykį molzidominas : HP- β -CD maždaug 1:3.

20

5. Molzidomino- β -CD komplekso granulių gavimas sumaišymu

Piestelėje sumaišė 1 g (4,1 mmol) molzidomino ir 11 g β -CD (8,3 mmol, drėgnumas 14%), pridėjo 4 ml 30%-tinio etilo alkoholio ir trynė tirštą suspensiją 30 min. Gautą pastą primemanti produktą paskleidė ant padėklo ir džiovino 2 val. 40°C temperatūroje. Po to pusiau sausą produktą pertrynė per sietelį (porų dydis 1mm). Gautas granules džiovino 60°C temperatūroje iki pastovaus svorio, vėl pertrynė per sietelį ir gavo norimo dydžio granules.

Remiantis UV-spektrofotometrija, aktyvaus ingrediento kiekis buvo $10 \pm 0,55$, kas apytiksliai atitinka molinį santykį molzidominas : β -CD 1:2.

35

Gautoms granulėms buvo būdingas atitinkamas takumas, mažas miltelių kiekis. Jas galima panaudoti tablečių šerdelių gaminimui tiesioginio presavimo būdu, kuriose būtų pageidautina medikamento dozė, arba nuolatinio išsiskyrimo formų gaminimui, tiesiogiai presuojant su polimeriniais komponentais, iš kurių susidaro matrica, arba piliulių su plėveline danga pseudosuskystintame sluoksnyje gavimui, kur danga tirpimo procese pasilieka pusiau laidžios membranos vaidmenį. Tablečių šerdeles, gautas paprasčiausia tiesioginio presavimo technologija, galima panaudoti kontroliuojamo sulėtinto išsiskyrimo dozuotų formų gaminimui, padengiant jas polimero arba polimerų, žinomų šioje srityje, mišinio plėvele.

Prasiskverbimo per membraną testas

Naudojantis aukščiau aprašyta cele su pusiau laidžia membrana, buvo ištirtas molzidomino - β -CD granulių dializės profilis.

Eksperimente naudojo molzidominą, kurio koncentracija 1 mg/ml ir ekvivalentinį komplekso granulių kiekį.

2. Lentelėje pateikiamos celės priimtuve esančio molzidomino koncentracijos, išmatuotos skirtinguose laiko intervaluose.

2 Lentelė. Molzidomino koncentracija celės priimtuve.

Laikas (val.)	Grynas molzidominas	Molzidomino - β -CD granulės
	koncentracija mg/ml	
1	0,20	0,16
2	0,29	0,24
3	0,32	0,27
4	0,34	0,31

5 100%-tinę difuziją atitiko molzidomino koncentracija
celės priimtuve 0,33 mg/ml.

6. Molzidomino tabletės,

10 turinčios 2 mg aktyvaus ingrediento tabletėje.

Kompozicija:

15 40 mg molzidomino-dimeb komplekso, gauto pagal 1
pavyzdyje pateiktą metodiką ir turinčio 5% aktyvaus
ingrediento, 40 mg kukurūzų krakmolo,

2 mg magnio stearato.

20 Bendras tabletės svoris: 160 mg.

7. Tepalo, skirto naudojimui pro odą, paruošimas.

Jo sudėtyje kaip agentas yra 10 mg molzidomino ir 2 g gelio.

25 20 ml distiliuoto vandens ištirpino 2 g molzidomino -
dimeb komplekso (aktyvaus ingrediento kiekis 5%). Į
gautą tirpalą, intensyviai maišant, pridedama 50 mg
KLUCEL-HF (hidroksipropilceliuliozės). Susidaro klampus,
sunkiai maišomas tirpalas, kurį laiko kambario

temperatūroje vieną dieną, saugodami nuo šviesos. Gaunamas skaidrus tepalas, kurio 2 mg yra 10 mg molzidomino.

8. Nesulėtinto išsiskyrimo formos.

5

a) Molzidomino - β -CD kompleksas

(turintis 1-1,5% molzidomino)	100 mg	50	150	300	200	250
Natrio glikoliatas-krakmolas	10 mg	10	15	20	20	20
Sacharozė	90 mg	125	133	140	13	145
Kukurūzų krakmolas	5 mg	5	7	12	10	12
Gliukozė	14 mg	29	20	14	21	23
Silicio dioksidas	8 mg	8	12	10	10	11
Magnio stearatas	3 mg	3	3	4	4	4
Vienoje tabletėje: VISO =	230 mg	230	340	500	400	465

b) Molzidomino - β -CD kompleksas

(turintis 1-15% molzidomino)	50 mg	100	150	200	250	300
Silicio dioksidas	0,1	0,2	0,3	0,4	0,4	0
Etilceliuliozė 20 sPz	1,5	3	4	5	5	5
Kukurūzų krakmolas	45	60	65	70	70	70
Magnio stearatas	1	2	3	4	4	5
Polividonas	4	6	7	8	8	8
Talkas	3	5	7	8	8	8
Laktozė	125,4	123,8	133,7	104,6	104,6	103
Vienoje tabletėje: VISO =	230 mg	300	370	400	450	500

c) Molzidomino- β -CD kompleksas

(turintis 1-15% molzidomino)	50 mg	100	150	200	250	300
Laktozė	25 mg	30	35	35	35	30
Polividonas	10 mg	12	15	15	15	15
Kukurūzų krakmolas	37 mg	50	50	50	50	50
Talkas	10 mg	12	12	15	15	15
Magnio stearatas	3	4	4	4	5	5
Sacharozė	166 mg	112	114	101	90	85
Vienoje tabletėje: VISO =	300 mg	320	380	420	460	500

d) Molzidomino- β -CD kompleksas

(turintis 1-15% molzidomino)	50 mg	100	150	200	250	300
Lacca depurata	8 mg	10	12	14	15	15
Sacharozė	127 mg	111	103	93	85	80
Kukurūzų krakmolas	40 mg	50	50	50	50	50
Talkas	3 mg	4	5	8	10	10
Polividonas	22 mg	25	30	35	40	45
Vienoje tabletėje: VISO =	250 mg	300	350	400	450	500

e) Molzidomino- β -CD kompleksas

(turintis 1-15% molzidomino)	50 mg	100	150	200	300
Manitas	160 mg	129	106,5	102	92
Kukurūzų krakmolas	92 mg	80	70	70	60
Laktozė	50 mg	60	70	70	80
Hipromeliozė	4 mg	6	8	10	10
Magnio stearatas	2,5 mg	3	3,5	4	4
Silicio dioksidas	1,5 mg	2	3	4	4
Vienoje tabletėje: VISO =	360 mg	380	410	460	500

f) Molzidomino- β -CD kompleksas

(turintis 1-15% molzidomino)	50 mg	100	150	200
Bevandenė laktozė	225 mg	187	186	176
Mikrokristalinė celiuliozė	72 mg	90	100	120
Magnio stearatas	3 mg	3	4	4
Vienoje tabletėje: VISO =	350 mg	380	440	500

9. Sulėtinto išsiskyrimo preparatas

a) Molzidomino- β -CD kompleksas

(turintis 1-15% molzidomino)	150 mg	200	250	300	350
Sacharozė	41 mg	55	68	82	95
Kukurūzų krakmolas	13 mg	17	22	26	32
Polividonas	6 mg	8	10	12	14
Vienoje preparato mikrokapsulėje:	210 mg	280	350	420	490

5

b) Molzidomino- β -CD kompleksas

(turintis 1-15% molzidomino)	150 mg	200	250	300
Karboksimetilceliuliozė 15 000	115 mg	156	150	130
Laktozė I H ₂ O	62 mg	60	56	65
Magnio stearatas	3 mg	4	4	5
Vienoje tabletėje: VISO =	330 mg	420	460	500

c) Molzidomino- β -CD kompleksas

(turintis 1-15% molzidomino)	50 mg	200	250
Karnaubo vaškas	215 mg	220	245
Stearino rūgštis	66 mg	82	100
Magnio stearatas	2 mg	3	3
Vienoje tabletėje: VISO =	333 mg	405	500

d) Molzidomino- β -CD kompleksas

(turintis 1-15% molzidomino)	150 mg	200	250
Polivinilchloridas	111 mg	120	122
Polivinilacetatas	111 mg	120	122
Magnio stearatas	3 mg	5	6

Vienoje tabletėje: VISO = 375 mg 445 500

e) Molzidomino- β -CD kompleksas

(turintis 1-15% molzidomino)	150 mg
Etilceliuliozė 300 mPa sek.	300 mg
Etilceliuliozė 30 mPa sek.	48 mg
Magnio stearatas	2 mg

Vienoje tabletėje: VISO = 500 mg

f) Molzidomino- β -CD kompleksas

(turintis 1-15% molzidomino)	150 mg	200	250	300	350
Kalcio difosfatas	39 mg	52	66	78	80
Eudragit Ne 400	34 mg	45	57	68	70
Magnio stearatas	3 mg	4	5	5	
Talkas	4 mg	5	7	9	

Vienoje tabletėje: VISO = 230 mg 316 385 460

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino arba jo
druskos įjungimo kompleksas su ciklodekstrinu arba jo
5 dariniais, pasižymintis biologiniu aktyvumu.
2. N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino arba jo
druskos įjungimo kompleksas pagal 1 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad ciklodekstrinas yra
10 heptakis-2,6,0-dimetil- β -ciklodekstrinas.
3. Įjungimo kompleksas pagal 1 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad turi 1-40 mol, geriausia 2-4
mol, heptakis-2,6,0-dimetil- β -ciklodekstrino 1 moliui
15 N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino.
4. N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino arba jo
druskos įjungimo kompleksas pagal 1 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad ciklodekstrinas yra
20 hidroksipropil- β -ciklodekstrinas.
5. N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino arba jo
druskos įjungimo kompleksas pagal 1 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad ciklodekstrinas yra β - arba
25 γ -ciklodekstrinas.
6. N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino arba jo
druskos įjungimo komplekso su β - arba γ -ciklodekstrinu
ar jo dariniais gavimo būdas, b e s i s k i r i a n -
30 t i s tuo, kad N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino
arba jo druskos su ciklodekstrinu ar jo dariniais
sąveiką vykdo tirpiklyje, o komplekso išskyrimą iš
tirpalo, esant reikalui, atlieka pašalindami vandenį,
arba energingai malant (mechaninis aktyvavimas)
35 N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino arba jo druskos
mišinį su ciklodekstrinu ar jo dariniais.

7. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ciklodekstrino dariniu naudoja heptakis-2,6,0-dimetil- β -ciklodekstriną, hidroksipropil- β -ciklodekstriną, arba β - ar γ -ciklodekstriną.

5

8. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpikliu naudoja vandenį ir/arba besimaišančius su vandeniu organinius tirpiklius.

10

9. Būdas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad besimaišančiais su vandeniu tirpikliais yra naudojami alkanoliai C_{1-3} , geriausia etilo alkoholis.

15

10. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kompleksą iš tirpalo išskiria liofilizacijos, purškiamojo džiovinimo arba vakuuminio džiovinimo metodu.

20

11. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad joje kaip aktyvus ingredientas yra efektyvus įjungimo komplekso pagal 1 punktą kiekis, o taip pat ir įprasti farmacijoje užpildai, skiedikliai ar kiti priedai.

25

12. Farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ji yra vieną kartą į dieną vartojamų tablečių ar mikrokapsulių pavidale.

30

13. Farmacinės kompozicijos gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įjungimo komplekso pagal 1 punktą efektyvų kiekį sumaišo su įprastais farmacijoje užpildais, skiedikliais bei kitais priedais ir gauna farmacinę kompoziciją.

35

14. Farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad joje kaip aktyvus ingredientas yra efektyvus N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino

arba jo druskos ir heptakis-2,6,0-dimetil- β -ciklodekstrino, arba hidroksipropil- β -ciklodekstrino, arba β - ar γ -ciklodekstrino kiekis, įprasti farmacijoje užpildai, skiedikliai, kiti priedai.

5

15. Farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, b e s i s - k i r i a n t i tuo, kad ji yra vieną kartą į dieną vartojamų tablečių ar mikrokapsulių pavidale.

10

16. Farmacinės kompozicijos gavimo būdas, b e s i s - k i r i a n t i s tuo, kad N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino arba jo druskos efektyvų kiekį sumaišo su heptakis-2,6,0-dimetil- β -ciklodekstrinu arba hidroksipropil- β -ciklodekstrinu, arba su β - ar γ -ciklodekstrinu, o taip pat ir su įprastais farmacijoje užpildais, skiedikliais ar kitais priedais ir gauna farmacinę kompoziciją.

15

20

17. N-etoksikarbonil-3-morfolinosidnonimino arba jo druskos įjungimo kompleksas su ciklodekstrinu arba jo dariniais , pagal 1 punktą, skirtas stenokardijos ar išeminės žmogaus širdies ligos gydymui.