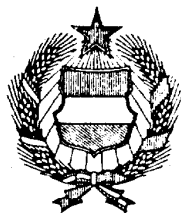


(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

Bejelentés napja: (22) 1982. 12. 28. (21) 4192/82

Közzététel napja: (41) (42) 1984. 09. 28.

Megjelent: (45)

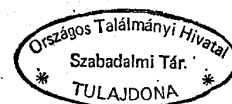
(11)

187208

Nemzetközi
osztályjelzet:

(51) NSzO₁

C 07 C 93 06



(72) Feltalálók:

TÓTH Edit, okl. vegyész-mérnök,
TÖRLEY József, okl. vegyész-mérnök,
dr. FEKETE György, orvos,
dr. SZPORNÝ László, orvos,
dr. VERECZKEY László, orvos,
dr. PÁLOSI Éva, orvos,
dr. KLEBOVICH Imre, gyógyszerész,
dr. VITTAY Pál, orvos,
dr. GÖRÖG Sándor, okl. vegyész,
HAJDU István, okl. vegyész,
budapesti lakosok

18%
14%
10%
10%
10%
10%
10%
10%
5%
3%

(73) Szabadalmaz:

Richter Gedeon Vegyészeti
Gyár RT, Budapest

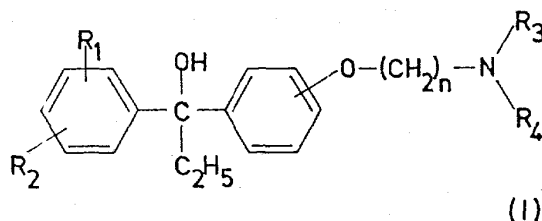
(54) ELJÁRÁS ÚJ DIALKIL-AMINO-ALKOXI-BENZILALKOHOL-SZÁRMAZÉKOK, VALAMINT SAVADDÍCIÓS ÉS KVATERNER SÓIK ÉS AZ AZOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű dialkil-amino-alkoxi-benzilalkohol-származékok és azok savaddíciós és kvaterner ammónium-sóinak az előállítására, a képletben

R_0 hidrogénatomot, halogénatomot, trihalogén-metil-, 1—4 szénatomos alkil- vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoportot jelent,
 R_2 halogénatomot, trihalogén-metil-, 1—4 szénatomos alkil- vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoportot képvisel,
 R_3 és R_4 jelentése azonos vagy eltérő 3—5 szénatomos alkilesoport és
 n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

Ezek a vegyületek akut etanolos intoxikáció kezelésére alkalmasak.



A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, új dialkil-amino-alkoxi-benzilalkohol-származékok, valamint savaddíciós és kvaterner sóik és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

- R_1 hidrogénatomot, halogénatomot, trihalogén-metil-, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomosalkoxicsoportot jelent,
 R_2 halogénatomot, trihalogén-metil-, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoportot képvisel,
 R_3 és R_4 jelentése azonos vagy eltérő 3-5 szénatomos alkilsoport és
 n értéke 2, 3, 4 vagy 5.

A találmány szerinti vegyületekhez hasonló szerkezetű vegyületek előállítását ismertetik az alábbi irodalmi helyeken: C. A. 22., 4101; 35., 17 812; 40., 47 125; 42., P 1015 b; 47., 95 48e; 50., 12 390 c; 50., 2509 i; 55., 17 915 e; 55., 15 413 b; 75., P 103 682 b; 76., P 119 921 k; 82., 16 477 g; 90., 86 082 g; 92., 52 927 b, nem tesznek azonban említést arról, hogy az előállított vegyületek gyógyászati hatással rendelkezzenek.

A találmány szerinti (I) általános képletű új vegyületeket az alábbi eljárások szerint állíthatjuk elő:

a) valamely (II) általános képletű propiofenont — a képletben R_3 , R_4 és n jelentése a fenti — egy (III) általános képletű szerves fém-vegyülettel — a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti és M jelentése alkálifém-, előnyösen lítium-, nátrium- vagy káliumatom vagy MgX csoport, ahol X jelentése halogénatom — reagáltatunk, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet — ahol R_1 , R_2 és n jelentése a fenti és X jelentése a halogénatom — egy (V) általános képletű aminnal — a képletben R_3 és R_4 jelentése a fenti — reagáltatunk, előnyösen bázis jelenlétében vagy

c) valamely (VI) általános képletű benzofenont — a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és n jelentése a fenti — etil-csoportot tartalmazó szerves fém-vegyülettel, különösen etil-magnézium-halogeniddel vagy etil-lítiummal reagáltatunk, vagy

d) valamely (VII) általános képletű propiofenont — a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti — egy (VIII) általános képletű Grignard-vegyülettel — a képletben R_3 , R_4 és n jelentése a fenti és X jelentése halogénatom — reagáltatunk, vagy

e) egy (IX) általános képletű vegyületet — a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti — előnyösen alkálifém- vagy kvaterner ammónium-fenolátja alakjában egy (X) általános képletű aminnal — a képletben R_3 és R_4 jelentése a fenti és X jelentése halogénatom, alkil-szulfoniloxi- vagy aril-szulfoniloxicsoport- vagy annak sójával — reagáltatunk, előnyösen savmegkötőszer jelenlétében, vagy

f) valamely (XI) általános képletű vegyületet — a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és n jelentése a fenti és Z jelentése etinil- vagy vinilsoport — redukálunk, és a kívánt esetben az a — f) eljárások bármelyike szerint kapott terméket savaddíciós- vagy kvaterner ammónium-sóvá alakítjuk, vagy ha a terméket savaddíciós sója alakjában kapjuk, kívánt esetben a megfelelő bázissá alakítjuk és/vagy a szabad bázis savaddíciós vagy kvaterner ammónium-sóját képezzük.

A találmány szerinti a) eljárás egy előnyös fogantatási módja szerint a (II) általános képletű propiofenont vízmentes, közömbös szerves oldószerben reagáltatjuk a (III) általános képletű szerves fém-vegyülettel, előnyösen a megfelelően szubsztituált fenil-magnézium-kloriddal vagy -bromiddal, vagy a megfelelően szubsztituált fenil-lítiummal. A reakció lefolytatására protont le nem adó szerves oldószert, például alifás étereket, így dietil-étert, di-(n-butil)-étert, dietilánglikol-dimetilétert, aliciklusos étereket, így tetrahydrofuránt, dioxánt, alifás vagy aromás szénhidrogéneket, például ligroint, benzolt, toluolt, xilolt, vagy dimetil-szulfoxidot, hexametil-foszforamidot vagy a felsorolt oldószerek elegyét alkalmazhatjuk. A szerves fém-vegyületet legalább ekvimoláris mennyiségben használjuk. A reakciót előnyösen közömbös gázatmoszférában, például nitrogén- vagy argonatmoszférában valósítjuk meg. A reakcióhőmérséklet $-60\text{ }^\circ\text{C}$ és az oldószer forráspontja között változhat, előnyösen $-30\text{ }^\circ\text{C}$ és $100\text{ }^\circ\text{C}$ között hajtjuk végre a reakciót. A reakció lejártszódása után a reakcióelegyet elbontjuk, ehhez előnyösen az ammónium-klorid vizes oldatát alkalmazzuk, és a képződött (I) általános képletű vegyületet elkülönítjük. A terméket ismert módon, például desztillációval vagy kristályosítással tisztíthatjuk.

A b) eljárás szerint a (IV) általános képletű vegyületet, amelyben X jelentése előnyösen klór- vagy brómatom, (V) általános képletű szekunder aminnal reagáltatjuk. A reakciót előnyösen szerves oldószerben, valamely — a reakcióban felszabaduló sav megkötésére alkalmas — bázis jelenlétében hajtjuk végre. Oldószerként például szénhidrogéneket, így ligroint, benzolt, toluolt, halogénezett szénhidrogéneket, így kloroformot, étereket, így dioxánt, alkoholokat, így etanolt, észtereket, így etil-acetátot, savamidokat, így dimetil-formamidot, ketonokat, így acetont, metil-izobutil-keont vagy a fenti oldószerek elegyét alkalmazhatjuk. Savmegkötőszerként előnyösen szervesen vagy tercier szerves bázisokat vagy az (V) általános képletű amin fölöslegét alkalmazhatjuk. Ha a hidrogén-halogenidet megkötő szerként az (V) általános képletű amin fölöslegét vagy tercier szerves bázist használunk, ezek egyszerűen oldószerrül is szolgálhatnak. A reakciót $20\text{ }^\circ\text{C}$ és az oldószerek forráspontja közötti hőmérsékleten végezhetjük. A reakció lejártszódása után a terméket elkülönítjük. A reakcióelegy feldolgozása történhet például oly módon, hogy a reakcióelegyet vízre öntjük, majd a terméket oldószeres extrakcióval különítjük el. A szerves fázist vízzel halogénmentesre mossuk, megszáritjuk és bepároljuk. A nyerterméket például desztillációval vagy kristályosítással tisztíthatjuk.

A c) eljárás szerint a (VI) általános képletű benzofenont előnyösen etil-magnézium-bromid vagy etil-magnézium-jodid vagy etil-lítium legalább egy molekvivalens mennyiségével hozzuk reakcióba. A reakciót közömbös, vízmentes szerves oldószeres közegben valósítjuk meg az a) eljáráshoz hasonló módon.

A d) eljárás szerint a (VIII) általános képletű Grignard-vegyületeket, előnyösen azokat, amelyekben X jelentése brómatom, vízmentes, közömbös szerves oldószeres közegben legalább ekvimoláris mennyiségű (VII) általános képletű propiofenonnal reagáltatjuk, az a) eljáráshoz hasonló módon.

Az e) eljárás megvalósításakor úgy járunk el, hogy a

(IX) általános képletű vegyületet, előnyösen alkálifém- vagy kvaterner ammónium-fenolatja formájában (X) általános képletű terciér aminna kondenzáljuk. Terciér aminként például dialkil-amino-alkil-mezilátot, -tozilátot, -bromidot, célszerűen -kloridot alkalmazhatunk, szabad bázis vagy adott esetben valamely sója, például hidrogén-halogenidje formájában. A reakciót előnyösen közömbös oldószerben, savmegkötőszer jelenlétében hajtjuk végre vízmentes közegben vagy adott esetben víz és szerves oldószer jelenlétében. Szerves oldószerként például észtereket, így etil-acetátot; étereket, így dioxánt, tetrahidrofuránt, dietil-étert; szénhidrogéneket, így ligoint, benzolt, toluolt, xilolt; halogénezett szénhidrogéneket, így kloroformot, klór-benzolt; savamidokat, így dimetil-formamidot; ketonokat, így acetont, metil-etil-ketont, metil-izobutil-ketont; alkoholokat, így etanolt, propanolt stb. alkalmazhatunk. A (IX) általános képletű vegyületekből a fenolatokat önmagukban ismert módszerekkel képezhetjük, így például alkálifém-alkoholátokkal, -amidokkal, -hidridekkel, -hidroxidokkal, -karbonátokkal vagy kvaternerammónium-vegyületekkel. Savmegkötőszerként előnyösen szervesen vagy terciér szerves bázisokat, például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, kálium-karbonátot, trietil-amint, piridint, stb. alkalmazhatunk. A reakciót adott esetben katalizátor jelenlétében végezzük. Katalizátorként például alkálifém-halogenidet, előnyösen alkálifém-jodidot használhatunk. A reakcióhőmérséklet tág határok között változhat, előnyösen 20 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük a reagáltatást.

Az f) eljárás egy előnyös foganatosítási módja szerint a (XI) általános képletű etinil-, illetve vinil-vegyületek redukcióját katalitikus hidrogénezéssel végezzük. Hidrogénező katalizátorként fémeket, így például ruténiumot, palládiumot, platinát, nikkelt, vasat, rezet, kobaltot, krómot, cinket, molibdént, volfrámot stb., valamint ezek oxidjait és szulfidjait használhatjuk. Az alkalmazott katalizátorokat például úgy állíthatjuk elő, hogy nem változó oxidjaikat közvetlenül a reakcióedényben hidrogénnel redukáljuk. Ez az eljárás akkor alkalmazható, ha finom eloszlású platinát vagy palládiumot használunk katalizátorként. A katalitikus hidrogénezést olyan katalizátorok jelenlétében is elvégezhetjük, amelyeket előzőleg valamely hordozó felületére csaptak ki, ilyen hordozó lehet például a csontszén, szilícium-dioxid, alumínium-oxid, az alkáliföldfémek szulfátjai és karbonátjai. A redukció elvégezhető Raney-nikkel jelenlétében is. A katalitikus hidrogénezést előnyösen palládium, célszerűen csontszénen palládium vagy Raney-nikkel jelenlétében végezzük, valamely, a reakció szempontjából közömbös szerves oldószerben. Oldószerként például rövidszénláncú alifás alkoholokat, étereket, észtereket, alifás, cikloalifás és aromás szénhidrogéneket vagy ezek elegyét alkalmazhatjuk. A hidrogénezés történhet légtörő vagy magasabb nyomáson, előnyösen 506 kPa alatt, 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten. A redukciót előnyösen szobahőmérsékleten, légtörő nyomáson, a hidrogénfelvétel megszűnéséig végezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a terméket például desztillációval vagy kristályosítással tisztíthatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket kívánt esetben

savaddíciós sóvá vagy kvaterner ammónium-sóvá alakíthatjuk önmagában ismert módszerek szerint. Savaddíciós sók előállítására szervesen vagy szerves savakat alkalmazhatunk, például hidrogén-halogenideket, így sósavat, hidrogén-bromidot stb., valamint kénsavat, foszforsavakat, hangyasavat, ecetsavat, propionsavat, oxálsavat, glikolsavat, maleinsavat, fumársavat, bórostyánkósavat, borkósavat, aszkorbinsavat, citromsavat, almasavat, szalicilsavat, tejsavat, benzoetsavat, fahéjsavat, aszparaginsavat, glutaminsavat, N-acetil-aszparaginsavat, N-acetil-glutaminsavat, alkil-szulfonsavakat, így metánszulfonsavat, aril-szulfonsavakat, így p-toluol-szulfonsavat stb.

A sóképzést például úgy végezhetjük, hogy az (I) általános képletű vegyület közömbös oldószerrel készült oldatához, például etanolos oldatához hozzáadjuk a megfelelő savat, és a sót előnyösen valamely vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel, például dietil-éterrel kicsapjuk. A kvaterner sóképzéshez előnyösen rövidszénláncú alkil-, alkenil- vagy benzil-halogenidet vagy alkil-szulfátokat alkalmazhatunk. A reakciót szerves oldószerben, célszerűen acetonban, acetonitrilben, etanolban vagy ezek elegyeiben végezhetjük, szobahőmérsékleten és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten. A képződött kvaterner sót például szűréssel különítjük el és szükség esetén kristályosítással tisztítjuk.

A kiindulási anyagok ismertek vagy az irodalomból ismert eljárásokkal állíthatók elő. A (II), (VI) és (VII) általános képletű ketonokat például a Friedel—Crafts ketonszintézissel szintetizálhatjuk (*G. A. Olah: Friedel—Crafts and related reactions, III/1. kötet, Ed.: Interscience Publishers (1964), 1—63. oldal.*)

A (III) és (VIII) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk például úgy, hogy a megfelelően szubsztituált aril-halogenidből ismert módon Grignard-reagenst készítünk (*M. S. Kharash és munkatársai: Grignard reactions of nonmetallic substances, Ed.: Prentice-Hall, Inc. (1954), 5—90. oldal.*), az alkálifémorganikus vegyületeket pedig például a *Houben—Weyl: Methoden der Organischen Chemie, XIII/1. kötet, 154—159.; 389—405. (1970) módszere szerint állíthatjuk elő.*

A (IV) és (IX) általános képletű vegyületek például megfelelően szubsztituált propiofenonokból megfelelő Grignard-reagensekkel történő reagáltatással szintetizálhatók (lásd például *M. S. Kharash és munkatársai: Grignard reactions of nonmetallic substances, Ed., Prentice-Hall Inc., (1954.) 138—143. oldal.*)

A (XI) általános képletű kiindulási anyagokat például úgy állíthatjuk elő, hogy — ha Z jelentése vinil-csoport — a (VI) általános képletű benzofenont vinil-magnézium-halogeniddel reagáltatjuk, vagy ha Z jelentése etinil-csoport, a (VI) általános képletű benzofenont etinilezzük, például a 166 769 sz. magyar szabadalmi leírásban ismertetett módon.

Az (I) általános képletű új vegyületek akut etanolos intoxikáció kezelésére alkalmasak, ezért széleskörűen alkalmazhatók. Az akut alkoholos intoxikációt eufória, általános stimuláltság, ataxia, szomnolencia, paralitikus állapot stb. jellemzi. E toxikus, kóros állapot veszélyei ismertek és nem elhanyagolhatóak, az intoxikált egyén veszélyeztetett környezetét (például ittas vezetés) és önmagát. Az akut alkoholos intoxikáció jelentős rizikó-faktora az agyi isémiás infarktusnak (*Hillbom, M. és*

munkatársai: Lancet, 2., 1181. (1978.); Stroke, 12., 422. (1981). Az etanolos intoxikált állapotnak nincs megfelelő antidotuma. Az α -metil-pára-tirozin normalizálja az etanolos lokomotoros hiperaktivitást egészen olyan dózis-tartományban, amelyben csökkenti az állatok spontán lokomotoros aktivitását (*Carlsson, A. és munkatársai*: Psychopharm., 26., 307., 1972). Az alkohol narkotizáló hatását a stimulánsok (koffein, amfetamin) csökkentik, de a motoros inkoordinációt (ataxiát) prolongálják (*Wallsgren, H. és munkatársai*: Actions of alcohol Amsterdam: Elsevier 1970; *Rech, R. H. és munkatársai*: Ann N. Y. Acad. Sci., 28., 426., 1976; *Tolzy, I. és munkatársai*: Psychopharm., 59., 143., 1978). Az alkoholos intoxikációt, a narkózist rövidíti az L-cisztein (*Sprince, H. és munkatársai*: Agent and Actions, 4., 125., 1974; *Nagasawa, H. T. és munkatársai*: Life Sci., 17., 707., 1975) amelyet az alkoholos alvás vizsgálatainkhoz referencia anyagként használtunk.

Az etanolos narkózisidő változásának mérését a vizsgálat előtt 16 órán át éheztetett 160–180 g-os vegyesivarú Hann.-Wistar patkányokon végeztük. Tíz állatból álló csoportokat képeztünk, amelyeket az (I) általános képletű vegyületek megfelelő dózisaival orálisan kezeltünk. A kezelés után 1 órával az állatoknak 3,5 mg/kg dózisban intraperitonealisán etanolt adtunk. Az állatok alvásidejét a righting reflex kiesésétől a testhelyzet spontán korrekciójáig mértük. Kiszámítottuk a csoportok alvásidejének átlagát, a standard hibát és az eredményeket a kontroll %-ában adjuk meg az 1. táblázatban.

Rövidítések: $\bar{x} \pm S. E.$ = átlagérték \pm standard hiba
n = állatszám

A kontroll csoportot placebóval és 3,5 mg/kg etanollal kezeltük.

Kontroll alvásideő: $88,5 \pm 3,54x \pm S. E.$ perc
A = α -etil- α -2-metoxi-fenil/-4-[3-di-n-propil-amino/-propoxi]-benzilalkohol
B = α -etil- α -3-klór-fenil/-4-[3-di-n-propil-amino/-propoxi]-benzilalkohol
C = α -etil- α -2-trifluor-metil-fenil/-4-[3-diizopropil-amino/-etoxi]-benzilalkohol

1. táblázat

Vegyület	Dózis/ (mg/kg)	Etanolos alvásideő kontroll \pm S. E. %	n
Kontroll		$100 \pm 4,0$	10
A	5,0	$60 \pm 10,1$	10
	10,0	$50 \pm 6,9$	10
B	0,3	$65 \pm 6,8$	10
	1,0	$53 \pm 4,7$	10
	10,0	$49 \pm 2,8$	10
C	40,0	$62 \pm 5,1$	10
L-cisztein	500,0	$63 \pm 4,2$	10

4

Az eredményekből látható, hogy az (I) általános képletű vegyületek jelentősen csökkentik az alkohol központi idegrendszert deprimáló hatását, a narkózis idejét lényegesen rövidítik. Az L-ciszteinhez viszonyítva 1-3 nagyságrenddel kisebb dózisban elérik, illetve meghaladják az L-cisztein narkózis csökkentő hatását. Az etanol a dózistól függően stimulálja a központi idegrendszert, hiperaktivitást vált ki.

A találmány szerinti vegyületek hatását az etanolos lokomotoros hiperaktivitásra vegyesivarú 16-18 g-os BALB/c egereken vizsgáltuk. 15 állatból álló csoportoknak a vizsgálandó anyagokat 40 mg/kg dózisban adtuk orálisan, 1 órával placebó, illetőleg 2 g/kg etanol intraperitonealis beadása előtt. A kontroll állatokat placebóval kezeltük. Az állatok lokomotoros aktivitását Animex B. S. E. motiméterrel két órán át mértük. Az eredményeket a kontroll %-ában a 2. táblázatban adjuk meg.

2. táblázat

Vegyület	Dózis (mg/kg)		Lokomotoros aktivitás	
	Vegyület	Etanol	összmozgás/ 2 óra kontroll %	n
Placebó	—	—	$100 \pm 9,8$	15
Etanol + Placebó	—	2000,0	$170 \pm 11,8$	15
B + Placebó	40	—	$108 \pm 13,3$	15
B + Etanol	40	2000,0	$70 \pm 8,4$	15

35 %Placebó kontroll $x + S. E.$ = $3118,3 \pm 305,6$ összmozgás/2 óra

A táblázatból látható, hogy a találmány szerinti vegyületek az etanol által kiváltott fokozott lokomotoros aktivitást jelentős mértékben csökkentik, ugyanakkor a vegyületek önmagukban nem változtatják meg az állatok spontán lokomotoros aktivitását.

Az (I) általános képletű vegyületek akut toxicitásának meghatározását 160–180 g-os vegyesivarú Wistar patkányokon végeztük, amelyeket a vegyületek egyszeri 500 mg/kg-os dózisaival orálisan kezeltünk. Az állatokat 14 napig figyeltük meg. A 3. táblázatban az elhullott állatok %-át adjuk meg.

3. táblázat

Vegyület (500 mg/kg p.o.)	Elhullott állat %	n
A	0	10
B	0	10
C	0	10
L-cisztein	0	10

Az eredményekből látható, hogy a találmány szerinti vegyületek toxicitása a hatásos dózishoz viszonyítva igen kedvező. A vegyületeket az alábbiakban felsorolt

módszerekkel vizsgálva 160 mg/kg-os dózisban sem mutatnak egyéb központi idegrendszeri hatást: elektroshock (Swinyard, E. A., Brown, W. C., Goodman, L. S.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 106., 319., 1952); metrazol göres (Everett, G. M., Richards, R. K.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 81., 402., 1944); tioszemikarbazid göres (Da Vanzo, J. P., Greig, M. E., Cormin, M. A.: Amer. J. Physiol., 201., 833., 1961); sztrichnin göres (Kerley, T. L., Richards, A. G., Begley, E. W., Abreu, B. B., Wesver, L. C.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 132., 360., 1961); nikotin göres (Stone, C. A., Mecklenburg, K. L., Torhans, M. L.: Arch. Int. Pharmacodyn., 117., 419., 1958); forgórúd (Kinnard, W. J., Carr, C. J.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 121., 354., 1957); fizosztigmin letalitás védelem (Nose, T., Kojima, M.: Europ. J. Pharmacol., 10., 83., 1970); yohimbin potenciózó hatás (Quinton, R. M.: Brit. J. Pharmacol., 21., 51., 1963); fájdalomcsillapító hatás (Bianchi, C., Franceschini, J.: Brit. J. Pharm. Chemother., 9., 280., 1954).

Az eredményekből látható, hogy a találmány szerinti vegyületek az etanol által alterált magatartásformákat kedvezően befolyásolják. Antagonizálják az alkoholt mind a központi idegrendszert stimuláló, mind depresszív hatású, az intakttá válás idejét lerövidítik, toxicitásuk kedvező, terápiás szélességük nagy.

A találmány szerinti vegyületeket gyógyászati készítményekké alakíthatjuk. A gyógyászati készítményeket orálisan, rektálisan és/vagy parenterálisan adagolhatjuk. Orális adagoláshoz a készítményt tablettá, draszté vagy kapszula formájában állíthatjuk elő. Orális készítmények előállításához töltőanyagként például tejeukor vagy keményítő használható. Kötő- vagy granulálóanyagként például zselatint, karboximetil-cellulóz-nátriumot, metil-cellulózt, poli-vinil-pirrolidont vagy keményítőcsirizt alkalmazhatunk. Szétesést elősegítő anyagként elsősorban burgonyakeményítőt vagy mikrokristályos cellulózt adagolunk, de használhatunk ultraamilopektint vagy formaldehid-kazeint stb. is. Antiadhezív és csiszatóanyagként talkumot, kolloidális kovasavat, sztearint, kalcium- és magnézium-sztearátot stb. alkalmazhatunk.

A tablettákat például nedves granulálással, majd azt követő préseléssel állíthatjuk elő. Az összekevert ható- és töltőanyagokat, valamint adott esetben a szétesést elősegítő adalék egy részét a kötőanyagok vizes, alkoholos vagy vizes-alkoholos oldatával megfelelő berendezésben granuláljuk, majd a granulátumot megszáritjuk. Ezután a szárított granulátumhoz keverjük az egyéb szétesést elősegítő, csiszató- és antiadhezív segédanyagokat, majd a keveréket tablettává préseljük. Adott esetben az adagolás megkönnyítésére a tablettát osztórovátkával látjuk el. A tablettákat a hatóanyag és alkalmas segédanyagok keverékéből közvetlenül préseléssel is előállíthatjuk.

A tablettákat kívánt esetben a gyógyszerkészítésnél általánosan használt ízesítő-, illetve színezőanyagok, így cukor, cellulózzármazékok (metil- vagy etil-cellulóz, karboximetil-cellulóz-nátrium stb.), poli-vinil-pirrolidon, kalcium-foszfát, kalcium-karbonát, élelmiszerszínezékek, élelmiszerfestéklakkok, aromaanyagok, vasoxid-pigmentek stb. felhasználásával drasztírozhatjuk.

Kapszulák előállítása esetén a ható- és segédanyagok keverékét kapszulába töltjük.

Rektális adagoláshoz a készítményt kúp formájában állítjuk elő. A kúp a hatóanyagon kívül vívőanyag-masszát, ún. adeps pro suppositorit tartalmaz. Vívőanyagként növényi zsiradékot, így például keményített növényi olajokat, 12–18 szénatomos zsírsavak trigliceridjeit, előnyösen Witepsol néven védjegyzett vívőanyagokat használhatunk. A hatóanyagot a megolvasztott vívőanyag-masszában homogéne eloszlatjuk, és öntési eljárással kúpokat készítenk.

- 10 Parenterális adagoláshoz a készítményt injekció formájában állítjuk elő. Injekciós oldat előállításakor a hatóanyagokat adott esetben oldásközvetítők, így például poli-oxi-etilén-szorbitán-monolaurát, -monooleát vagy -monosztearát (Tween 20, Tween 60, Tween 80) jelenlétében desztillált vízben és/vagy különböző szerves oldószerekben, így például glikoléterekben oldjuk. Az injekciós oldat ezenkívül különböző segédanyagokat, éspedig konzerváló szereket, például benzilalkoholt, p-oxi-benzoészav-metil- vagy -propilésztert, benzalkónium-kloridot vagy fenil-merkuri-horátot stb., továbbá antioxidánsokat, így aszkorbinsavat, tokoferolt, nátrium-piroszulfátot és adott esetben fémmnyomok megkötésére komplexképző anyagot, például etilén-diamin-tetraacetátot, továbbá pH-beállító és pufferanyagokat, valamint adott esetben helyi érzéstelenítőt, például lidokaint tartalmazhat. A találmány szerinti gyógyszerkészítményt tartalmazó injekciós oldatot az ampullába töltés előtt szűrjük, majd töltés után sterilizáljuk.
- 30 A napi adag szükség esetén a beteg állapotától függően 0,1–300,0 mg/kg, előnyösen 2,0–160 mg/kg hatóanyag lehet, előnyösen kisebb részadagokban.

A találmányt az alábbi példákkal szemléltetjük.

35 J. példa

c-Etil- α -[2-metoxi-fenil]-4-[2-diizopropil-amino]-etoxi]-benzilalkohol

- 40 1,82 g magnéziumforgácsból és 14 g 2-bróm-anizolólól 53 ml tetrahidrofuranban előállított Grignard-reagenshez keverés és visszafolyató hűtő alatti enyhe forralás közben 14 g 4-[2-diizopropil-amino]-etoxi]-propiofenon 30 ml tetrahidrofuranos oldatát esőpögtetjük hozzá. A reakcióelegyet további egy órán át enyhén forraljuk. Lehűtés után telített vizes ammónium-klorid-oldatra öntjük. A tetrahidrofuránt esőkkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot benzollal extraháljuk. A benzolos oldatot telített nátrium-klorid-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot n-hexánból kristályosítjuk. Így 15 g, cimb-szereplő vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 46–47 °C.

- 55 Elemzési eredmények $C_{21}H_{33}NO_3$ összegképletre számítva:

	C	H	N
számított:	74,76%	9,15%	3,63%
talált:	74,87%	9,23%	3,77%

60 2. példa

α -Etil- α -[4-fluor-fenil]-4-[3-di-n-propil-amino]-propioxi]-benzilalkohol

3,6 g magnéziumforgácsból és 16,3 g etil-bromidból 60 ml vízmentes éterben előállított etil-magnézium-bromid oldathoz 0–5 °C hőmérsékleten keverés közben hozzácsöpögtetjük 13,2 g 4-fluor-4-[3-dipropil-amino/-propoxi]-benzofenon 70 ml vízmentes éterrel készült oldatát. A reakcióelegyet ezután 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd jeges-vizes ammónium-klorid-oldatra öntjük. A vizes fázist éterrel extraháljuk, az oldószeres fázisokat egyesítjük, vízzel semlegesre mossuk, vízmentes magnézium-sulfáton megszáritjuk. Az étert csökkentett nyomáson lepároljuk és a maradékot vákuumban desztilláljuk. Így 11,7 g címben szereplő vegyületet kapunk, amelynek forráspontja 196–198 °C/13 Pa.

Elemzési eredmények $C_{21}H_{31}FNO_2$ összegképletre számítva:

	C	H	F	N
számított:	74,38%	8,84%	4,90%	3,61%
talált:	74,46%	3,87%	5,11%	3,72%

A bázis vízmentes etanolos oldatát ekvimoláris fumarinsav etanolos oldatával kezelve, és a –10 °C-ra lehűtött oldathoz étert adva, a hidrogén-fumarát kicsapódik. Ezt leszűrjük, éterrel mossuk és megszáritjuk. A hidrogén-fumarát só olvadáspontja: 87–89 °C.

3. példa

α -Etil- α -4-klór-fenil/-4-[3-/di-n-propil-amino/-propoxi]-benzilalkohol

13,1 g α -etil- α -4-klór-fenil/-4-hidroxi-benzilalkoholt, 14 g vízmentes kálium-karbonátot, 9,8 g dipropilamino-propil-kloridot és 0,85 g tetrabutil-ammónium-hidrogén-sulfátot 135 ml etil-acetáthban keverés közben 20 órán át enyhén forralunk. Lehűtés után az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékhoz vizet és benzolt adunk. A fázisok elválasztása után a benzolos oldatot vízzel mossuk, vízmentes kálium-karbonáton megszáritjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot vákuumban frakcionálással tisztítjuk. Így 13,8 g terméket kapunk, amelynek forráspontja 198–200 °C/1,33 Pa.

Elemzési eredmények $C_{22}H_{31}ClNO_2$ összegképletre számítva:

	C	H	Cl	N
számított:	71,35%	8,48%	8,78%	3,47%
talált:	71,41%	8,53%	8,94%	3,59%

4. példa

α -Etil- α -2,4-diklór-fenil/-4-[3-/dipropil-amino/-propoxi]-benzilalkohol

21,7 g α -etil- α -2,4-diklór-fenil/-4-[3-/dipropil-amino/-propoxi]-benzilalkoholt 210 ml benzolban feloldunk és 1,1 g 10%-os csontszén palládium hozzáadása után hidrogénezük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után (kb. 3 óra) a katalizátort kiszűrjük és a benzolt ledesztilláljuk. A nyers-terméket, amelynek tömege 21 g, vákuumban desztilláljuk. Forráspont: 194–196 °C/6,6 Pa.

Elemzési eredmények $C_{24}H_{39}Cl_2NO_2$ összegképletre számítva:

6

	C	H	Cl	N
számított:	65,74%	7,59%	16,17%	3,19%
talált:	65,83%	7,74%	16,40%	3,15%

5 α -Etil- α -2,4-diklór-fenil/-4-[3-/dipropil-amino/-propoxi]-benzilalkohol-metajodid

4,4 g bázist és 12,4 g metil-jodidot 22 ml acetóban feloldunk, és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át enyhén forraljuk, majd lehűtjük. Az acetós oldatból éter hozzáadására kiváló kristályokat leszűrjük, megszáritjuk. Így 3,6 g kvaterner vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 136–137 °C.

15 5. példa

α -Etil- α -4-bróm-fenil/-4-[3-/di-n-propil-amino/-propoxi]-benzilalkohol

2,2 g magnéziumforgácsból és 28,2 g 4-[3-/di-n-propil-amino/-propoxi]-bróm-benzolból 170 ml vízmentes tetrahydrofuranban készített Grignard-reagenshez 20 °C-on 12,8 g 4-bróm-propiofenon 60 ml tetrahydrofuranal készített oldatát csöpögtetjük hozzá és a reakcióelegyet további 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció lejárásodása után a reakcióelegyet hűtés közben 20%-os vizes ammónium-klorid-oldattal elbontjuk. A tetrahydrofuránt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot benzollal extraháljuk. A benzolos fázist vízzel semlegesre mossuk, vízmentes magnézium-sulfáton megszáritjuk, leszűrjük, csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot vákuumban frakcionáljuk. Így 19,9 g, címben szereplő vegyületet kapunk, amelynek forráspontja 220–224 °C/6,6 Pa.

Elemzési eredmények $C_{24}H_{31}BrNO_2$ összegképletre számítva:

	C	H	Br	N
számított:	64,28%	7,64%	17,82%	3,12%
talált:	64,40%	7,75%	17,94%	3,28%

A hidrogénfumarát olvadáspontja: 106–107 °C.

6. példa

α -Etil- α -3-klór-fenil/-4-[3-/di-n-propil-amino/-propoxi]-benzilalkohol

13,1 g α -etil- α -3-klór-fenil/-4-hidroxi-benzilalkoholt, 22,8 g vízmentes kálium-karbonátot és 0,4 ml 40%-os tetrabutil-ammónium-hidroxidot 130 ml metil-izobutil-ketonban forrásponttra melegítünk és 11,8 g di-n-propil-amino-propil-klorid-hidroklorid 12 ml vízzel készült oldatát adagoljuk hozzá, majd a reakcióelegyet további 5 órán át forraljuk. Azután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk és benzollal extraháljuk. A benzolos fázisokat egyesítjük, 5%-os vizes kálium-hidroxid-oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk és vízmentes magnézium-sulfáton megszáritjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot frakcionáljuk. Így 13,5 g címben szereplő vegyületet kapunk, amelynek a forráspontja 200–202 °C/6,6 Pa.

Elemzési eredmények $C_{21}H_{31}ClNO_2$ összegképletre számítva:

	C	H	Cl	N
számított:	71,35%	8,48%	8,78%	3,47%
talált:	71,46%	9,55%	8,88%	3,52%

A hidrogénfumarát olvadáspontja 136—137 °C.

7. példa

α -Etil- α -/3-trifluor-metil-fenil/-4-[3-/di-n-propil-amino/-propoxi]-benzilalkohol

20,8 g α -etil- α -/3-trifluor-metil-fenil/-4-/3-bróm-propoxi/-benzilalkoholt és 41 ml dipropil-amint keverés közben, visszafolyató hűtő alkalmazásával 6 órán át enyhén forralunk. Lehűtés után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz vizet adunk és benzollal extraháljuk. A benzolos fázist vízzel mossuk, majd vízmentes kálium-karbonáton történő szárítás után bepároljuk. A maradékot vákuumban frakcionáljuk. Így 17,2 g, címben szereplő vegyületet kapunk, amelynek a forráspontja 176—178 °C/6,6 Pa.

Elemzési eredmények $C_{25}H_{31}F_3NO_2$ összegképletre számszámítva:

	C	H	F	N
számított:	68,62%	7,83%	13,03%	3,20%
talált:	68,57%	7,88%	13,17%	3,41%

A hidrogénfumarát olvadáspontja 85—86 °C.

A kiindulási anyagok megfelelő megválasztásával, a fenti példákkal analóg módon állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket.

α -Etil- α -/3-trifluor-metil-fenil/-4-[2-/diizopropil-amino/-etoxi]-benzilalkohol, forráspont: 172—174 °C/6,6 Pa.

Elemzési eredmények $C_{25}H_{32}F_3NO_2$ összegképletre számítva:

	C	H	F	N
számított:	68,06%	7,62%	13,46%	3,31%
talált:	68,22%	7,38%	13,70%	3,54%

α -Etil- α -/4-klór-fenil/-4-[2-/diizopropil-amino/-etoxi]-benzilalkohol, forráspont 204—206 °C/6,6 Pa.

Elemzési eredmények $C_{23}H_{22}Cl_2NO_2$ összegképletre számítva:

	C	H	Cl	N
számított:	70,84%	8,27%	9,09%	3,59%
talált:	70,81%	8,18%	9,26%	3,77%

α -Etil- α -/2-trifluor-metil-fenil/-4-[2-/diizopropil-amino/-etoxi]-benzilalkohol, forráspont: 197—201 °C/20 Pa.

Elemzési eredmények $C_{25}H_{32}F_3NO_2$ összegképletre számítva:

	C	H	F	N
számított:	68,06%	7,62%	13,46%	3,31%
talált:	67,88%	7,73%	13,50%	3,10%

α -Etil- α -/2-metoxi-fenil/-2-[2-/diizopropil-amino/-etoxi]-benzilalkohol, olvadáspont: 71—72 °C.

Elemzési eredmények $C_{21}H_{26}NO_2$ összegképletre számítva:

	C	N	N
számított:	74,76%	9,15%	3,63%
talált:	74,70%	9,17%	3,84%

α -Etil- α -/4-fluor-fenil/-4-[2-/diizopropil-amino/-etoxi]-benzilalkohol, forráspont: 191—194 °C/13,3 Pa.

Elemzési eredmények $C_{23}H_{22}FNO_2$ összegképletre számítva:

	C	H	F	N
5 számított:	73,96%	8,64%	5,09%	3,75%
talált:	74,23%	9,80%	5,34%	3,67%

10 α -Etil- α -/2,5-dimetil-fenil/-4-[2-/diizopropil-amino/-etoxi]-benzilalkohol, forráspont: 200—204 °C/13,3 Pa.

Elemzési eredmények $C_{25}H_{32}NO_2$ összegképletre számítva:

	C	H	N
15 számított:	78,28%	9,72%	3,65%
talált:	78,53%	10,01%	3,55%

20 α -Etil- α -/3-klór-fenil/-4-[2-/diizopropil-amino/-etoxi]-benzilalkohol, forráspont: 190—192 °C/6,6 Pa.

Elemzési eredmények $C_{23}H_{22}ClNO_2$ összegképletre számítva:

	C	H	Cl	N
számított:	70,84%	8,27%	9,09%	3,59%
talált:	71,10%	8,52%	9,17%	3,44%

25 α -Etil- α -/2-metoxi-fenil/-4-[3-/di-n-propil-amino/-propoxi]-benzilalkohol, forráspont: 212—214 °C/6,6 Pa.

Elemzési eredmények $C_{25}H_{32}NO_2$ összegképletre számítva:

	C	H	N
30 számított:	75,15%	9,33%	3,50%
talált:	75,23%	9,28%	3,63%

A hidrogénfumarát olvadáspontja 107—108 °C.

35 8. példa

A találmány szerinti új vegyületekből például az alábbi összetételű gyógyászati készítményeket állíthatjuk elő.

40 *Tabletták* (1 tabletta összetétele)

Hatóanyag	100,0 mg
Laktóz	184,0 mg
Burgonyakeményítő	80,0 mg
45 Poli-vinil-pirrolidon	8,0 mg
Talkum	12,0 mg
Magnézium-sztearát	2,0 mg
Aerosil (kolloid SiO ₂)	2,0 mg
Ultraamilo-pektin	12,0 mg

50 A fenti anyagokból nedves granulálás és préselés útján 400 mg-os tablettát állítunk elő.

Hatóanyag: α -etil- α -/2-metoxi-fenil/-4-[3-/di-n-propil-amino/-propoxi]-benzilalkohol.

55 *Drazsék*

A fenti módon készült tablettákat ismert módon, cukorból és talkumból álló réteggel vonjuk be. A drazsékát méhviasz és carouba viasz keverékével polírozzuk.

60 Drazsésúly: 500,0 mg.

Kúpok (1 kúp összetétele)

Hatóanyag	100,0 mg
Laktóz	200,0 mg
Kúp alapanyag (pl. Witapsol H)	1700,0 mg

Az alapanyagot megolvasztjuk és 35 °C-ra hűtjük. A hatóanyagot a laktózzal alaposan összekeverjük, majd a keveréket homogenizátor segítségével az alapanyagban homogenizáljuk. A kapott tömeget lehűtött formákba öntjük.

1 kúp súlya: 2000 mg

Hatóanyag: α -etil- α -[3-klór-fenil]-4-[3-(di-n-propil-amino/-propoxi)]-benzilalkohol.

Kapszulák (1 kapszula összetétele)

Hatóanyag	50,0 mg
Laktóz	100,0 mg
Talkum	2,0 mg
Burgonyakeményítő	30,0 mg
Cellulóz (mikrokristályos)	8,0 mg

A hatóanyagot a segédanyagokkal alaposan összekeverjük, a keveréket 0,32 mm fonalközü szitán átszítjuk és 4-es számú kemény zselatin kapszulákba töltjük.

Hatóanyag: α -etil- α -[3-klór-fenil]-4-[3-(di-n-propil-amino/-propoxi)]-benzilalkohol.

Szuszpenzió**100 ml szuszpenzió összetétele:**

Hatóanyag	1,0 g
Nátrium-hidroxid	0,26 g
Citromsav	0,30 g
Nipagin (4-hidroxi-benzoészter Na-só)	0,10 g
Karbopol 940 (poliakrilsav)	0,30 g
Etanol (96%-os)	1,00 g
Málnaaroma	0,60 g
Szorbít (70%-os vizes oldat)	71,00 g
Desztillált vízzel feltöltve	100,0 ml-re

A nipagin és citromsav 20 ml desztillált vízzel készült oldatába kis részletekben, intenzív keverés közben beadagoljuk a karbopolt, és az oldatot 10–12 órán át állni hagyjuk. Ezután becsépegtetjük a fenti mennyiségű nátrium-hidroxid 1 ml desztillált vízzel készült oldatát, a szorbít vizes oldatát, végül az etanosz málnaaroma-oldatot keverés közben. A vívóanyaghoz kis részletekben hozzáadjuk a hatóanyagot és hengerülő homogenizátorral szuszpendáljuk. Végül a szuszpenziót desztillált vízzel 100 ml-re kiegészítjük és a szuszpenziós szirupot kolloid malmon átboesátjuk.

Hatóanyag: α -etil- α -[2-trifluor-metil-fenil]-4-[3-(di-n-propil-amino/-etoxi)]-benzilalkohol.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű dialkil-amino-alkoxi-benzilalkohol-származékok, valamint azok savad-

díciós és kvaterner ammónium-sóinak az előállítására — a képletben

R_1 hidrogénatomot, halogénatomot, trihalogén-metil-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxisoportot jelent, R_2 halogénatomot, trihalogén-metil-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxisoportot képvisel, R_3 és R_4 jelentése azonos vagy eltérő 3–5 szénatomos alkilesoport és n értéke 2, 3, 4 vagy 5, — azzal jellemezve, hogy

a) valamely (II) általános képletű propiofenont — a képletben R_3 , R_4 és n jelentése a fenti — egy (III) általános képletű szerves fém-vegyülettel — a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti és M jelentése alkálifém-, előnyösen lítium-, nátrium- vagy káliumatom vagy — MgX csoport, ahol X jelentése halogénatom — reagáltatunk, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet — ahol R_1 , R_2 és n jelentése a fenti és X jelentése halogénatom — egy (V) általános képletű aminnal — a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti — reagáltatunk, előnyösen bázis jelenlétében vagy

c) valamely (VI) általános képletű benzofenont — a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és n jelentése a fenti — etil-csoportot tartalmazó szerves fém-vegyülettel, különösen etil-magnézium-halogeniddel vagy etil-litiummal reagáltatunk, vagy

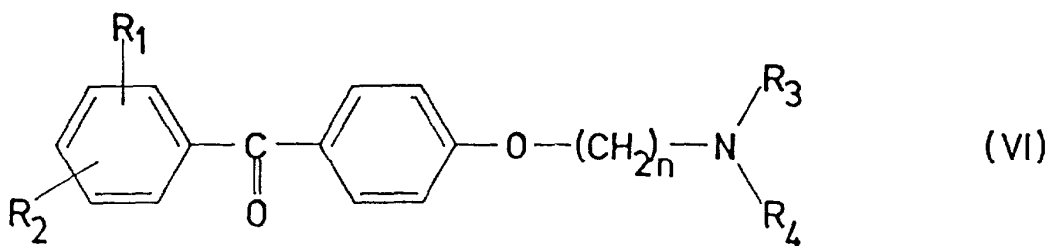
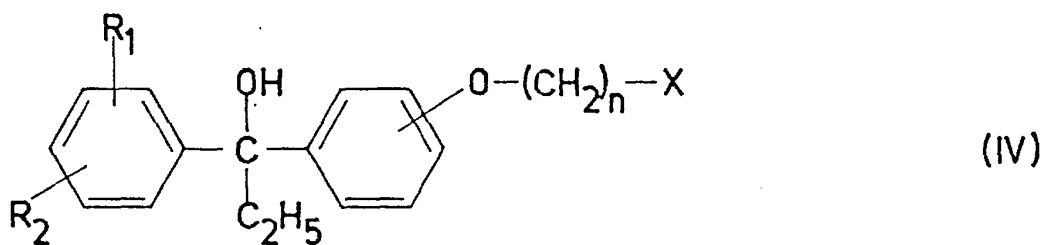
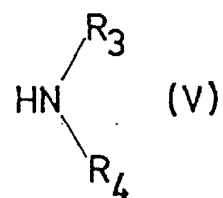
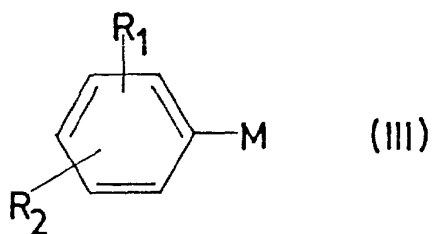
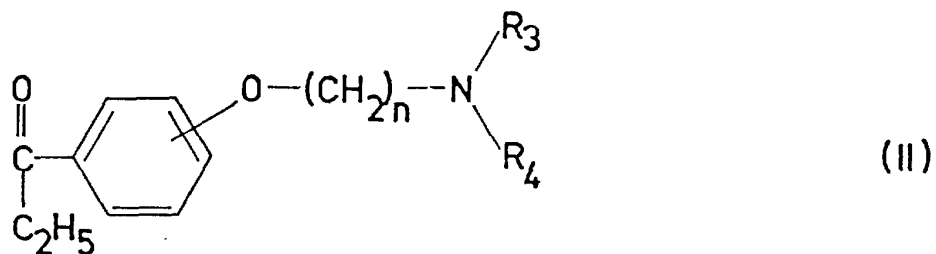
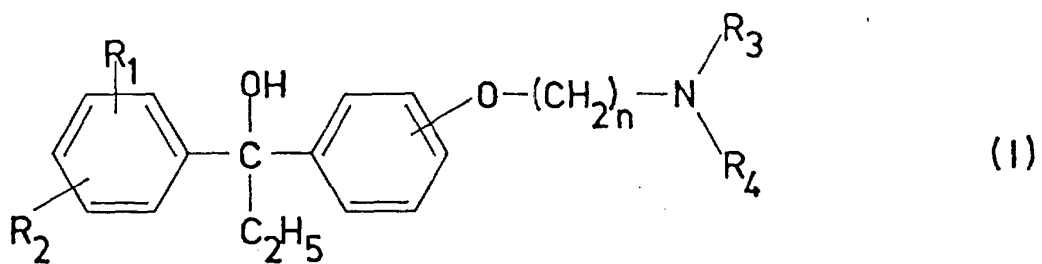
d) valamely (VII) általános képletű propiofenont — a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti — egy (VIII) általános képletű Grignard-vegyülettel — a képletben R_3 , R_4 és n jelentése a fenti és X jelentése halogénatom — reagáltatunk, vagy

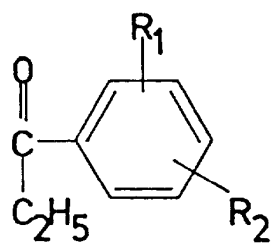
e) egy (IX) általános képletű vegyületet — a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti — előnyösen alkálifém- vagy kvaterner ammónium-fenolat alakjában egy (X) általános képletű aminnal — a képletben R_3 és R_4 jelentése a fenti és X jelentése halogénatom, alkil-szulfoniloxi- vagy aril-szulfoniloxi-csoport — vagy annak sójával reagáltatunk, előnyösen savmegkötő szer jelenlétében, vagy

f) valamely (XI) általános képletű vegyületet — a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és n jelentése a fenti és Z jelentése etinil- vagy vinilcsoport — redukálunk, és kívánt esetben az a–f) eljárások bármelyike szerint kapott terméket savaddíciós- vagy kvaterner ammónium-sóvá alakítjuk, vagy ha a terméket savaddíciós sója alakjában kapjuk, kívánt esetben a megfelelő bázissá alakítjuk és/vagy a szabad bázis savaddíciós vagy kvaterner ammónium-sóját képezzük.

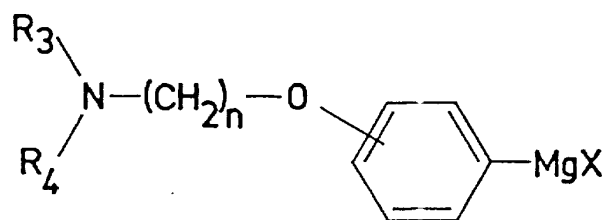
2. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket — amelyeknek a képletében R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és n az 1. igénypontban megadott jelentésű — vagy azok savaddíciós vagy kvaterner ammónium-sóit hordozó — és/vagy egyéb segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé elkészítjük.

2 lap képletekkel

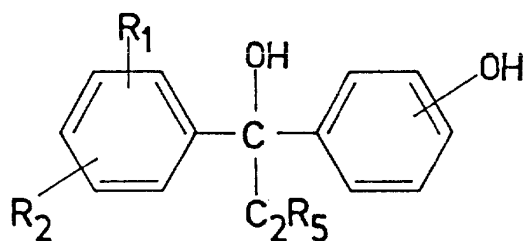




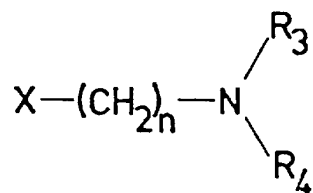
(VII)



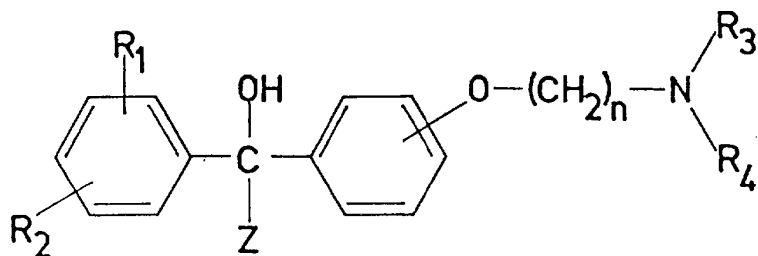
(VIII)



(IX)



(X)



(XI)