

Винахід відноситься до оптично активної форми похідного піридил-4Н-1,2,4-оксадіазину, до її терапевтичного застосування та до фармацевтичних композицій, що містять сполуку як активний інгредієнт. Зокрема, винахід відноситься до (-) енантиомера 5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину та його солей, утворених шляхом приєднання кислоти, а також до використання цих хімічних сполук при лікуванні судинних захворювань та фармацевтичних композицій, що містять вказані сполуки як активні інгредієнти.

Рацемічний 5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазин є відомим. Його приготування та вплив на покращення hsp експресії у клітинах, які піддавали дії теплового шоку, описані у заявці WO 97/16349, а його захисний та регенераційний ефекти на судинні ендотеліальні клітини описані у WO 98/06400. Ця сполука є придатною, головним чином, для захисту від пошкоджень, зумовлених ішемією та при лікуванні кардіоваскулярних та цереброваскулярних захворювань.

Оптично активні форми 5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину не були описані у літературі.

Під час наших останніх дослідів були приготовлені оптично активні форми 5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину та була вивчена його біологічна активність. Було виявлено, що (-)-5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазин має суттєво сильніші вазопротекторний та кардіопротекторний ефекти, ніж (+) енантиомер та рацемічна сполука. Він є експресійно більш ефективним у запобіганні втрат ендотелію, спричинених ішемією.

Завдяки цим властивостям (-)-5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазин є значно більш прийнятним для лікування судинних захворювань та захворювань, пов'язаних з васкулярними аномаліями.

У серії дослідів нами несподівано було виявлено, що (-)-5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазин, на противагу до (+) енантиомера та рацемічної сполуки, має позитивний інотропний ефект, тобто він здатний збільшувати силу серцевих скорочень. Ця активність робить (-)-5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазин прийнятним для лікування пацієнтів з кардіологічними розладами, на противагу до (+)-енантиомерів та рацемічної сполуки, застосування яких є ризикованим у випадку кардіологічного розладу.

Описані вище переваги біологічних властивостей (-)-5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину перевіряли під час наступних тестів.

Перфузійне серце пацюка Лангердорфа

Пропис для оцінки ендотеліальної функції до та після ішемії

Пацюків піддавали гепаринізації за допомогою гепарину натрію (2500 М.О.) та піддавали анестезії за допомогою пентобарбіталу (60мг/кг). Серця від спонтанно гіпертензивних (SH) пацюків швидко видаляли та негайно піддавали перфузії через аорту, використовуючи базнапорний потік не рециркулюючого апарату Лангендорфа (Experimetria Ltd) при постійному перфузійному тиску (100см H<sub>2</sub>O) з розчином Кребса-Хенселейта (KHS), що містить у мМ: NaCl 120; KCl 5,4; CaCl<sub>2</sub> 2,7; MgCl<sub>2</sub> 1,1; NaHCO<sub>3</sub> 24; D-глюкоза 11. KHS газували за допомогою вуглецю (95% O<sub>2</sub>; 5% CO<sub>2</sub>), що призводило до одержання pH 7,4.

Ми використовували так звану модель непрацюючого серця та вимірювали значення коронарного потоку шляхом трансзвукового потокового вимірювального приладу (Тип T206, Transonic Systems Inc.). Витікаючу пробу поміщали вище канюлі аорти. Коронарний потік піддавали моніторингу під час експерименту та реєстрували потенціометричним приладом. Серцям дозволяли скорочуватися спонтанно під час експерименту. Після 20-30 хвилин періоду урівноважування коронарний потік досягав значення базової лінії.

Ендотеліальну функцію досліджували при спостереженні преішемічного та постішемічного коронарного потоку у відповідь на обробку серотоніном (5-HT). Відповідь на серотонін, що виявлялася у розвитку дилатації коронарної артерії, базувалася на відсутності звуку ендотелію.

Інфузію Лангердорфа перемикали на іншу колонку, що містила додаткові 10<sup>-7</sup>М серотоніну (5-HT, Sigma Chemical Co.). Вимірювали подальшу дилатацію коронарної артерії, коли було досягнуто стабільного стану 5-HT вимивали шляхом перемикавання назад до звичайного KHS. Серце потім піддавали глобальній ішемії протягом 10 хвилин шляхом фіксації канюлі аорти. У кінці ішемічного періоду серце повторно піддавали перфузії. Коли базова лінія коронарного потоку була відновлена, серце повторно піддавали тому самому пропису подальшої інфузії 5-HT та KHS, як і у передішемічному періоді. Контрольні серця піддавали перфузії за допомогою KHS, що містить додаткові 10<sup>-6</sup>М рацемічного (-)-5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину, (-)-5,6-дигідро-5-[(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину та (+)-5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину, відповідно. Через 20-30 хвилин після досягнення гемодинамічної стабільності, починали перфузію ліків, яку продовжували до відновлення перфузії за винятком оклюзійного періоду.

Результати представлені у наступній таблиці. Постішемічні коронарні відповіді виражали у процентах від передішемічних вазодилаторних відповідей.

SH контроль	Рацемічна сполука	(-) енантиомер	(+) енантиомер
37,1319,5	63,08±11,7 p=0,07	88,41±10,9 p=0,016	49,78±9,9 p=0,45

Перфузія серця пацюків за допомогою (-)-5,6-дигідро-5 [(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину (10<sup>-6</sup>М) зберігала ендотеліальну функцію через 10 хвилин після глобальної ішемії на противагу до рацемічної сполуки, (+) енантиомера та рацемічної сполуки або SH-контроля.

Інфаркт міокарда у спонтанно гіпертензивних пацюків

Індукція інфаркту

Міокардальну ішемію індукували шляхом часової оклюзії основної лівої коронарної артерії, згідно з

Griswold та ін. (J. Pharmacol. Methods 1988, 20: 225-235). SH паціюків піддавали анестезії за допомогою пентобарбіталу натрію (60мг/кг). Після трахеотомії, тварин піддавали вентиляції кімнатним повітрям за допомогою респіратору для маленьких гризунів (модель: Гарвард 552) при одиничному об'ємі 1,5-2мл/100г, та значенні 55 одиничних об'ємів/хв. для підтримання нормальних параметрів  $pO_2$ ,  $pCO_2$  та pH, Праву сонну артерію піддавали катетеризації та зв'язували з трансдуктором тиску (P236B Stetham) для вимірювання системного артеріального тиску крові (BP) за допомогою приладу для вимірювання тиску (9Hg-O2D Experimetria®). Серцеве значення (HR) вимірювали за допомогою кардіотахометра (HR-01 Experimetria®). Електрокардіограму (ЕКГ, стандарт III) реєстрували за допомогою приладу (ER-14, Micromed®) за допомогою підшкірних сталевих голкових електродів. Грудну клітку відкривали за допомогою лівої торакотомії та серце екстеріоризували за допомогою М'якого тиску з правої сторони грудної клітки, А4/0 шовкову лігатуру швидко поміщали під основною лівою коронарною артерією. Серце поміщали у грудну клітку та тварину залишали до одужання. Вимірювали ректальну температуру та підтримували її на рівні 37°C. Експеримент починали через 15 хвилин стабілізаційного періоду, під час якого спостереження сталою кров'яного тиску менше, ніж 70мм Hg та/або поодинокий випадок аритмії призводив до виключення тварини з експерименту. Міокардіальну ішемію індукували шляхом окклюзії коронарної артерії протягом 1 години та відновлення перфузії протягом 1 години. Ліки вводили орально за 6 годин перед окклюзією.

Кількісна оцінка інфаркту міокарда.

У кінці експерименту серце швидко видаляли. Правий вентрикулярний клапан потім розділяли пошарово на частинки товщиною 2мм паралельно до атривентрикулярного жолобка. Зрізи інкубували у 0,1% розчині р-Нітроголубого тетразоліа (NBT) градації III, pH 7,4 протягом 15 хвилин. Незахоплена інфарктом ділянка забарвлювалась голубим кольором завдяки преципітату, який утворювався у реакції NBT з дегідрогеназними ферментами. Втрата цих ферментів на ділянці з інфарктом міокарда запобігала утворенню преципітату, таким чином інфарктова зона усередині ділянки ризику залишалась обмеженою жовтим. Некротичну ділянку визначали, використовуючи аналіз утвореного зображення (COLIM, Pictron Kft), та виражали як значення лівого шлуночка.

Групи	Ділянка інфаркту (%)	Виживання (%)
SH контроль n=11	44,7±2,5	54,5
Оброблені рацемічною сполукою	27,2±5,8**	70,0
Оброблені (-) енантімером	7,1±2,5**	10060**
Оброблені (+) енантімером	34,5±4,6	75,0

\*\* p<0,01

#### Результати

Одна сильна оральна обробка за допомогою (-) енантімеру (100мг/кг) протягом 6 годин перед окклюзією суттєво зменшувала розмір інфаркту міокарда та збільшувала значення виживання на противагу до (+) енантімеру у SH паціюків.

Вплив рацемічного 5,6-дигідро-5-[(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину (-) та (+) енантімерів на силу скорочення серця

#### Матеріали та методи

Новозеландських білих кролів (самці, вагою 2-3кг) забивали ударом по голові. Серця швидко видаляли після відкриття грудної клітки. Праві вентрикулярні соскоподібні м'язи вичленювали та поміщали у камеру для органів та застосовували попередню напругу 0,5г. Суперфузат містив (у mM) 120 NaCl, 5,4 KCl, 2,7 CaCl<sub>2</sub>, 1,1 MgCl<sub>2</sub>, 1,1 NaHCO<sub>3</sub> та 11,0 глюкози. Ph суперфузату було рівним 7,4 при 37°C при газациї 95% O<sub>2</sub> та 5% CO<sub>2</sub>. Стимуляцію та вимірювання виконували за допомогою Isosis System of Experimetria, Будапешт. Зразки піддавали обробці 1-мсек імпульсом постійної напруги при циклі довжини 1000мсек. Амплітуди пульсацій були рівними подвійному значенню діастолічного порогу, підведеному через пари платинових електродів. Перед початком вимірювань зразки урівноважували протягом 60 хвилин для стабілізації механічних параметрів. Ліки додавали до резервуару, в якому містився орган кумулятивно, без промивання. Період інкубації становив 15-20 хвилин. Вимірюваними параметрами були: сила у спокої (мг) та зміна амплітуди сили скорочення (мг), яка виражалась у процентах від контролю.

Концентрація (М)	Рацемічна сполука амплітуда	(-) енантімер амплітуда	(+) енантімер амплітуда
Контроль	100	100	100
10 <sup>-6</sup>	92±5,08	126,6±5,3**	90,1±3,5
10 <sup>-5</sup>	87,1±3,5**	132,8±5,0**	79,5±5,6**
10 <sup>-4</sup>	83,7±3,3**	142,5±4,8**	78,4±5,0**

\*\* p<0,01

#### Результати

(-)-5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазин мав позитивний інотропний вплив на сосковидні м'язи в інтервалі концентрацій між значеннями  $10^{-6}$  та  $10^{-4}$  (+), енантіомер та рацемічна сполука показали негативний інотропний вплив. Депресія скоротливості лівого шлуночка була тим небажаним ефектом, достатнім для того, щоб мати протипоказання для її використання у пацієнтів з відкритим розладом серця.

(-) 5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазин може бути приготовлений з рацемічної сполуки. Рацемічна сполука може бути приготовлена, наприклад, шляхом галогенізації М-[2-гідрокси-3-(1-піперидиніл)-пропокс]-3-піридин-карбоксимідаміну та промивання галогенізованої сполуки. На першому етапі вказану початкову сполуку піддають реакції з неорганічним галогенізованим агентом, бажано тіоніл хлоридом обов'язково у інертному розчиннику, та надлишок реагенту видаляють шляхом, наприклад, випаровування. N-[2-гало-3-(1-піперидиніл)-пропокс]-3-піридин-карбоксимідамін, одержаний таким чином, є (обов'язково після ізоляції та очистки) циклізованим з сильною основою, наприклад, трет-бутилатом калію, що призводить до утворення бажаної рацемічної сполуки 5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину.

Розділення рацемічної сполуки можна проводити шляхом утворення діастереоізомерної солі. Для розділення бажано використовувати оптично активну (-) L-дигідрозілову кислоту. Солі утворюються у прийнятному полярному розчиннику, бажано метанолі або суміші метанолу та води, потім ізолювана сіль, збагачена у бажаному діастереоізомері, повторно кристалізується з того самого або подібного розчинника для подальшої очистки. Процес очистки доцільно контролювати шляхом ВЕРХ хроматографії при використанні хірального сорбенту. Коли досягнуто бажаної чистоти, основу просто вивільняють шляхом алканізації або алкогольної екстракції та ізоляції за допомогою перекристалізації.

(-) 5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазин, отриманий таким чином, можна використовувати як основу або необов'язково можна конвертувати у сіль, утворену шляхом приєднання кислоти, прийнятну для певного використання. Для цієї мети основа реагує з неорганічною або органічною кислотою відомим чином. Сіль (-) 5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину, утворена шляхом поєднання кислоти та основи, є одними з об'єктів винаходу.

Згідно з винаходом ці сполуки використовують для обробки та запобігання судинних захворювань та захворювань, пов'язаних з судинними аномаліями.

Згідно зі спеціальним втіленням винаходу ці сполуки використовуються для лікування та запобігання судинних захворювань та захворювань, пов'язаних з судинними аномаліями у пацієнтів з серцевими розладами.

Сполуки згідно з винаходом можуть використовуватись як у терапії людини, так і у ветеринарній практиці.

Згідно з ще одним аспектом винахід стосується способу лікування та запобігання судинних захворювань та захворювань, пов'язаних з судинними аномаліями, що передбачає призначення пацієнтові (-)5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину, або солі, утвореної шляхом приєднання кислоти. У бажаному втіленні винаходу (-) 5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазин або адитивна сіль останнього призначається пацієнтові, що страждає на серцевий розлад.

Доза сполук згідно з винаходом залежить від пацієнта та захворювання, і варіює від 0,1 до 200мг/кг/день, бажано від 0,1 до 50мг/кг/день. Для терапії людини бажані оральні дози складають 10-200мг, у випадку ректального призначення 1-15мг, у випадку парентерального лікування 2-20мг дорослому на день. Ці дози застосовуються у формі єдиної дози при необов'язковому розділенні їх на 2-3 прийоми, зокрема, у випадку орального прийому.

Винахід стосується також фармацевтичних композицій, що використовуються для лікування.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом включають (-) 5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазин або сіль, утворену шляхом приєднання кислоти, як активного інгредієнту з носіями та допоміжними матеріалами, що звичайно використовуються у фармацевтичних композиціях.

Композиції згідно з винаходом можуть бути приготовлені у твердій або рідкій формах, що звичайно використовуються для людини та у ветеринарії. Для орального застосування використовуються таблетки, таблетки, вкриті оболонкою, драже, гранули, капсули, розчини або сиропи, для ректального призначення супозиторії та для парентерального призначення можуть бути приготовлені ліофілізовані або неліофілізовані розчини для ін'єкцій або розчини для інфузії з використанням відомих способів приготування. Оральні композиції можуть включати наповнювачі, такі як мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, лактоза, мастильні сполуки, такі як стеаринова кислота, стеарат магнію, покривні матеріали, такі як цукор, плівкові матеріали, такі як гідроксиметил целюлоза, барвники або підсолоджувачі, такі як метил парабен, сахарин або колоранти. Допоміжними речовинами у супозиторіях можуть бути масло какао та поліетиленгліколь. Композиції для парентерального використання можуть включати сольові розчини або необов'язково диспергувальні та змочувальні агенти, такі як пропіленгліколь з активними інгредієнтами.

Приклад 1

Приготування (-)5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину

19,7г (0,076моля) 5,6-дигідро-5-[(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину розчиняли у 300мл метанолу та додавали 28,5г (0,076моля) моногідрат (-) дибензол винної кислоти. Коли закінчували розчинення, ініціювали кристалізацію та суспензію тримали у морозильній камері протягом ночі. Преципітований кристалічний матеріал фільтрували, промивали та висушували. Одержували 23,2г продукту з точкою плавлення 159-160°C.

Одержану таким чином сіль перекристалізовували з гарячого метанолу. Вага преципітованого матеріалу складала 7,9г.

З солі дибензолу винної кислоти (7,9г) основу вивільняли за допомогою 130мл 1М водного розчину карбонату натрію та екстрагували за допомогою 2x130мл хлороформу. Органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Вологу основу (3,2г) перекристалізовували з 41мл етилацетату. Преципітат фільтрували та висушували. Одержували 2,55г названого продукту.  $T_m$ : 137-140°C.

$[\alpha]_{406} = -72^\circ$  ( $c=1$ , ДМФА).

Оптична чистота: 97,6% (ВЕРХ)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3185 (b), 2912, 2890 (b), 1603, 1570, 1460, 1335, 1128, 975, 857, 801, 694.

$^1\text{H-NMR}$  (250 МГц, розчинник:  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CHCl}_3$   $\delta$  (м.ч.): 8,88 (1H, dd), 8,68 (1H, dd), 8,00 (1H, dd):  $\text{OCH}_2$ ; 3,82 (1H, m): N-CH-N; 2,3-2,7 (6H, t):  $3 \times \text{NCH}_2$ ; 1,75-1,4 (6H, t):  $3 \times$  піперидин  $\text{CH}_2$ .

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 МГц, розчинник:  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CDCl}_3=77,0$  м.ч.,  $\delta$  (м.ч.): 167,0 ( $\text{COOH}$ ); 150,9, 128,5, 133,4, 123,3, 146,7 (піридин 2-3-4-5-6); 150,9 ( $\text{C=NO}$ ); 67,1 ( $\text{NOCH}_2$ ); 59,5 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 46,2 (NCH); 54,7, 26,0, 24,1 (піперидин).

Визначення оптичної чистоти проводили за допомогою ВЕРХ, хроматографічні умови: колонка з нержавіючої сталі,  $250 \times 4,6$  мм, прилад CHIRALCEL OC

температура:  $40^\circ\text{C}$

рухлива фаза: суміш 500мл етанолу та 500мл н-гексану

швидкість витікання: 0,5мл/хв.

визначення: УФ 220нм

приблизний час утримування:

(-)-енантіомер: 14 хвилин

(+) енантіомер: 16 хвилин

Приклад 2

Гідрохлорид (-) 5,6-дигідро-5-[(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину

390мг (1,5мМ) сполуки Прикладу 1 розчиняли у 4мл етил ацетату. Додавали 0,4мл 3,7М хлористоводневої кислоти. Розчинення покращували додаванням 1,0мл метанолу, потім розчин випаровували досуха. Залишок (540мг) викристалізовували з суміші метанолу та діетилового ефіру при охолодженні у морозильній камері. Одержували 280мг (69,2%) продукту.  $T_m$ :  $150-153^\circ\text{C}$ .

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3177, 2930, 2622, 2531, 1608, 1533, 1463, 1185, 1117, 1026, 950, 799, 716.

Приклад 3

Малеат (-) 5,6-дигідро-5-(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину

390мг (1,5мМ) сполуки по Прикладу 1 розчиняли у 4мл гарячого пропілового спирту. 0,174г maleїнової кислоти додавали та розчиняли при підігріванні, потім розчин випаровували досуха. Залишок (620мг) кристалізували з 2,0мл етилацетату при охолодженні, потім фільтрували і промивали за допомогою етил ацетату. Одержували 520мг (69,2%) продукту.  $T_m=127-130^\circ\text{C}$

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3257, 2941, 2673, 2561, 1690, 1362, 1197, 1100, 946, 866, 819, 721.

Приклад 4

Таблетки

(-) 5,6-дигідро-5-[(1-піперидиніл)-ме-

тил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазин 20,0мг

кукурудзяний крохмаль 100,0мг

лактоза 95,0мг

тальк 4,5мг

стеарат магнію 0,5мг

Активну сполуку осаджували, добре перемішували з ексципієнтом, суміш гомогенізували та гранулювали.

Гранулят пресували у таблетки.

Приклад 5

Капсули

Сульфат (-) 5,6-дигідро-5-[(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину

20,0мг

мікрокристалічна целюлоза 99,0мг

аморфний кремній 1,0мг

Активний інгредієнт перемішували з добавками, суміш гомогенізували та формували у желатинові капсули.

Приклад 6

Драже

Гідробромід (-) 5,6-дигідро-5-[(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину

25,0мг

лактоза 82,5мг

картопляний крохмаль 33,0мг

полівінілпірролідон 4,0мг

стеарат магнію 0,5мг

Активний інгредієнт та полівініл пірролідон розчиняли в етанолі. Лактозу та картопляний крохмаль перемішували та суміш обезводнювали за допомогою гранулюючого розчину активного інгредієнту. Після просіювання вологі гранули висушували при температурі  $50^\circ\text{C}$  та повторно просіювали. Додавали стерат магнію, а гранулят пресували у ядра драже. Ядра вкривали цукром та полірували бджолиним воском.

Приклад 7

Супозиторії

Фумарат (-) 5,6-дигідро-5-[(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину

4,0мг

масло какао 3,5г

твердий жир 50 маси супозиторія 15,0г

Масло какао та супозиторну масу підігрівали до температури  $40^\circ\text{C}$  та активний інгредієнт диспергували у

розплавленій суміші. Масу формували у формі супозиторія.

Приклад 8

Розчин

Гідрохлорид (-) 5,6-дигідро-5-[(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину	500мг
сорбіт	10г
сахарат натрію	0,05
двічі дистильована вода	до 100мл

Приклад 9

Флакони для ін'єкції

Малеат (-) 5,6-дигідро-5-[(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину	2мг
фізіологічний розчин, непірогенний, стерильний	до 2,0мл

Розчин поміщали у флакони та флакони закривали.

Приклад 10

Розчин для ін фузії

Метансульфонат (-) 5,6-дигідро-5-[(1-піперидиніл)-метил-3-(3-піридил)-4Н-1,2,4-оксадіазину	20мг
фізіологічний розчин, непірогенний, стерильний	до 2,0мл