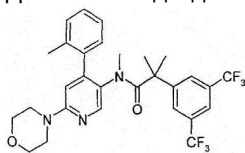


2-(3,5-біс-трифторметилфенил)-N-метил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толил-піридин-3-іл)ізобутирамід, спосіб його одержання, фармацевтичний препарат, і спосіб лікування захворювань, пов'язаних з рецептором НК-1

Даний винахід відноситься до сполуки формули



(I)

і її фармацевтично прийнятним кислим аддитивним солям.

Для сполуки формули I і її солей характерні цінні терапевтичні властивості. Було виявлено, що сполука по даному винаходу є високоселективним антагоністом рецептора Нейрокиніна 1 (НК-1, речовина Р). Речовина Р є ундекапептидом природного походження, який належить до тахікинінового сімейства пептидів, які отримали свою назву через їх властивість швидкої скорочувальної дії на екстравакулярній гладкій м'язовій тканині.

Рецептор речовини Р входить в надсімейство G-білкових рецепторів. Нейропептидний рецептор речовини Р широко поширений по всій нервовій системі ссавців (особливо в мозкових і хребетних гангліях), кровоносній системі і периферійних тканинах (особливо в дванадцятиперсній і товстій кишці) і бере участь в багатьох різноманітних біологічних процесах.

Центральні і периферійні функції тахікинінового рецептора Р ссавців пов'язані з численними запальними станами, такими як мігрень, ревматоїдний артрит, астма, запальні захворювання кишки, а також блювотного рефлексу і дисбаланс модуляції центральної нервової системи (ЦНС), який приводить до хвороби Паркінсона (Newsoci. Res., 1996, 7, 187-214), неспокою, (Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621) і депресії (Science, 1998, 281, 1640-1645).

Корисність використання антагоністів тахікинінового рецептора при болі, головної болі, особливо мігрені, хвороби Альцгеймера, розсіяного склерозу, для послаблення морфінової абстиненції, сердечно-судинних змін, едему, викликаного термічними пошкодженнями, хронічних запальних захворювань, таких як: ревматоїдний артрит, астма, бронхіальна гіперактивність і інші респіраторні захворювання, в які входять: алергічні риніти, запальні захворювання трахеї, а саме: неспецифічний виразковий коліт і хвороба Крона, пошкодження очей і очні запальні захворювання, була розглянута в книзі «Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonist», JAuton, Pharmacol., 13, 23-93, 1993.

Більш того, антагоністи рецептора Нейрокиніна-1 розробляються для лікування множини фізіологічних порушень, пов'язаних з лишком або дисбалансом тахікиніна, зокрема речовини Р. Приклади станів, в яких діє речовина Р, є порушення центральної нервової системи, такі як депресія і психоз (WO 95/16679, WO 95/18124 і WO 95/23798).

Антагоністи рецептора Нейрокиніна-1 також корисні для лікування захворювань рухового апарату і індукованого блювання.

Далі, в New England Journal of Medicine, Vol.340, №3, 190-195, 1999 було описано ослаблення цистплатин-індукованого блювання за допомогою селективного рецептора антагоніста Нейрокиніна-1.

Корисність антагоністів рецептора Нейрокиніна-1 для лікування деяких форм неутримування сечі крім того описана в Neuropeptides, 32 (1), 1-49, (1998) і Eur. J.Pharmac, 383(3), 297-303, (1999).

Далі, в патенті США №5,972,938 описаний спосіб лікування психоімунологічних і психосоматичних порушень шляхом призначення тахікинінового рецептора, такого як антагоніст рецептора НК-1.

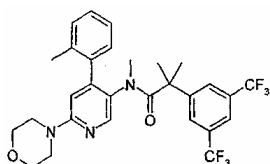
У Life Sci., (2000), 67(9), 985-1001 вказано, що астроцити приводять функціональні рецептори до численних нейромедіаторів, включаючи речовину Р, яка є важливим стимулом для реактивних астроцитів в розвитку ЦНС, інфекцій і інших захворювань. У пухлинах мозку злویкісні гліальні клітки, що відбуваються з астроцитів, включаються тахікинінами через рецептори НК-1, що приводить до збільшення розчинних медіаторів і збільшення рівня їх проліферації. Таким чином, селективні антагоністи рецептора НК-1 можуть бути корисними в терапевтичних цілях для лікування злویкісних глиом при ракових захворюваннях.

У Nature (London) (2000, 405 (6783)), 180-183 описано те, що миші з генетично порушеним рецептором НК-1 показують ослаблену морфінову абстиненцію. Отже, антагоніст рецептора НК-1 може бути корисний при лікуванні абстиненції від таких наркотичних речовин, як опій і нікотин, а також для зниження залежності від них.

Задачею даного винаходу є створення нової сполуки і її фармацевтично прийнятних солей, що виявляють властивості антагоністів рецептора НК-1, способу одержання цієї сполуки, фармацевтичних препаратів і способу для лікування або попередження захворювань, особливо таких захворювань і розладів, що включають порушення центральної нервової системи, наприклад, для лікування або попередження певних депресивних станів, неспокою або блювання за допомогою , призначення антагоніста рецептора НК-1. Депресивний епізод визначається як обширний, якщо він має тривалість в 2 тижні, протягом яких велика половина дня і майже кожний день, спостерігаються або депресивний настрій, або втрата інтересу до всього або майже до всього.

Як було раніше вказано, термін «фармакологічно прийнятні кислі аддитивні солі» охоплює солі з органічними і неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, лимонна кислота, мурашина кислота, малеїнова кислота, метансульфофосфат, р-толуол-сульфофосфат і ін.

Задача винаходу вирішується створенням сполуки формули I

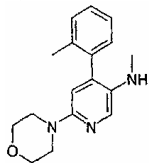


(I)

і його фармацевтично прийнятних кислих адитивних солей, що виявляють властивості антагоністів рецептора НК-1.

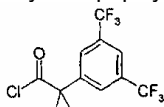
Дані сполуки формули I і її фармацевтично прийнятні кислі солі можуть бути одержані, наприклад, описаним нижче способом, який включає:

а) реакцію сполуки формули



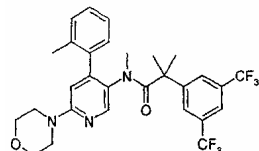
(II)

із сполукою формули



(III)

і одержання сполуки формули



(I)

і, якщо потрібно, перетворення одержаної сполуки в фармакологічно прийнятну кислоту адитивну сіль.

Задача винаходу вирішується також створенням фармацевтичного препарату для лікування захворювань, пов'язаних з рецептором НК-1, який містить активний інгредієнт і фармацевтично прийнятний наповнювач, який відрізняється тим, що як активний інгредієнт він включає сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну кислоту адитивну сіль.

Переважно цей фармацевтичний препарат призначений для лікування депресії, неспокою і блювання.

Задача винаходу також вирішується створенням способу лікування захворювань, пов'язаних з рецептором НК-1, що включає призначення препарату, який містить антагоніст рецептора НК-1, і який відрізняється тим, що як антагоніст рецептора НК-1, призначають сполуки формули I або її фармацевтично прийнятну кислоту адитивну сіль в терапевтично ефективній кількості.

Переважно цей спосіб призначений для лікування депресії, неспокою і блювання.

Терапевтично ефективна кількість формули I або її фармацевтично прийнятної кислоти адитивної солі при оральному призначенні може складати від 10 до 1000 мг/день на людину сполуки.

У варіанті а) способу DIPEA (N-етилдіізопріл-амін) додають до суміші сполуки формули II і сполуки формули III в дихлорметані, цю суміш перемішують при температурі 35-45°C. Після очищення одержують цільову сполуку формули I з добрим кількісним виходом.

Утворення солі відбувається при кімнатній температурі за способом, що відомий як per se, який знайомий спеціалістам в даній області. Можна використати не тільки солі з неорганічними, але і з органічними кислотами. Прикладами такого типу солей є гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, нітрати, цитрати, ацетати, малеати, сукцинати, метансульфонати, p-толулсульфонати і інші види солей.

Наступні схеми 1 і 2 і приклад 1 описують спосіб одержання сполуки формули I більш детально. Початкові матеріали формул III, IV, і VII є відомими сполуками і можуть бути одержані відомими способами.

У схемах використані такі аббревіатури:

PivCl	хлористий півалоїл
THF	тетрагідрофуран
ТМЕДА	N, N, N', N'-тетраметилетилен діамід
DIPEA	N-етилдіізопріл-амін

Схема 1

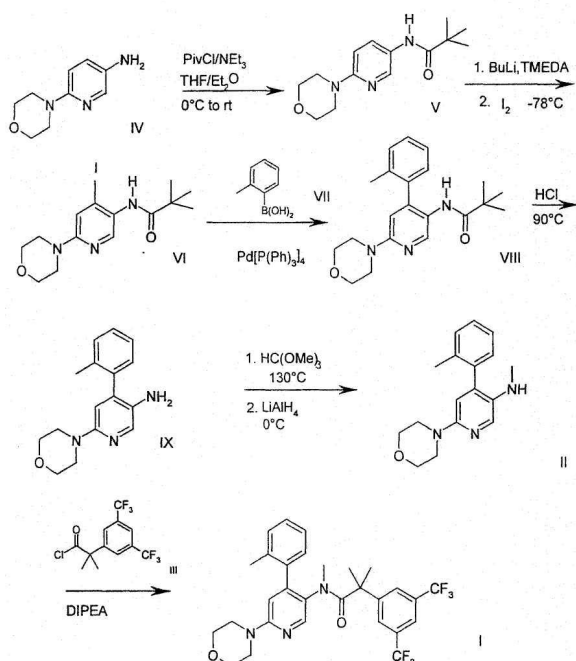
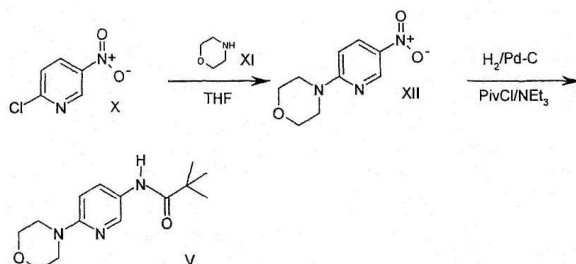


Схема 2



Як було згадано вище, сполуки формули I і її фармацевтично прийнятні кислі аддитивні солі володіють цінними фармакологічними властивостями. Було виявлено, що сполуки по даному винаходу є антагоністом рецептора Нейрокініна-1 (НК-1, речовина Р).

Сполуки формули I було досліджене відповідно до випробувань, описаних нижче.

Спорідненість сполуки формули I з рецептором НК-1 була визначена для людських рецепторів НК-1 в клітках CHO, інфікованих людським рецептором НК-1 (за допомогою системи вірусної експресії Семплі) і речовиною Р, міченим радіоактивним [^3H] (кінцева концентрація 0,6нМ). Проби для аналізів були підготовлені в буферному розчині HEPES (50мМ, pH7,4) який містить BSA (0,04%), леупептин (8мг/мл), MnCl_2 (3мМ) і фосфорамідон (2 μM). Проби включали 250мл суспензії мембрани ($1,25 \times 10^5$ кліток/пробірки), 0,125мл буфери замісного агента і 125мл [^3H] речовини Р. Криві заміщення були одержані для, принаймні, семи концентрацій складу. Пробірки культивували протягом 60хв. при кімнатній температурі і, після закінчення цього часу, вміст пробірок був профільтований під вакуумом через фільтри GF/C, припитаних протягом 60хв. в буфері, який містить (0,3%) PEI і 2x2 розчину HEPES (50мМ, pH7,4). Радіоактивність відфільтрованих залишків була виміряна сцинтиляційними лічильниками. Всі аналізи були виконані тричі в, принаймні, двох окремих експериментах.

Сполуки формули I є могутнім і селективним антагоністом рекомбінантних людських рецепторів Нейрокініна-1 (НК-1), експресованих в CHO клітках. Сполука володіє спорідненістю (pK_i) 9,0 до людських рецепторів НК-1 селективністю на два порядки вище до рецепторів НК-1 в порівнянні з НК-2 і НК-3 рецепторами і в порівнянні з іншими більш ніж 50 оціненими сайтами скріплення.

Була досліджена активність *in vitro* шляхом вивчення її впливу на викликану речовиною Р притоку Ca^{2+} в CHO клітки (Клітки яєчника китайського хом'яка), експресуючих рекомбінантний людський рецептор НК-1. У цих клітках речовина Р викликає приток Ca^{2+} , яка залежить від концентрації і може бути виміряна з допомогою FLIPR (Fluometric Imaging Plate reader)-технології. Збільшення концентрацій сполуки 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід викликає правостороннє зміщення в кривій концентраційного впливу речовини Р. Відображення цих даних на графіку Шилда дозволяє обчислити, що величина спорідненості антагоніста (pA_2) до цього складу становить 8,9 (нахил регресії Шилда=1,1). Ці дані вказують на те, що 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутир-амід є конкурентоздатним антагоністом людського рекомбінантного рецептора НК-1.

In vivo сполуки формули I пригнічує вплив на опорно-рухову поведінку Gerbils (песчанок) внутрішньоревровентрикулярного введення (в.ц.в.) агоніста рецептора НК 1. Доза цієї сполуки, розрахована на те, щоб запобігти 50% таких впливів, внаслідок орального прийому, була 0,2мг/кг.

Були також обчислені рівні плазми, необхідні для того, щоб повністю запобігти цим впливам, і було виявлено, що загальна концентрація плазми, необхідна для повного блокування впливу, становить 10нг/мл. Цей антагонізм зберігався протягом декількох годин і має напівперіод, що становив 8 годин (в цій моделі).

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід був також досліджений як противблювотний засіб у Ferrets (африканський тхір). Блювання у Ferrets викликали різними блювотними збуджувачами (апоморфін, морфін, іпекакуана, цисплатин і CuSO_4). Попередня обробка заявленою сполукою (0,3мг/кг в місяць) за 2 години до введення блювотного збуджувача повністю блокувала блювання, викликану блювотним збуджувачем. Була побудована крива повна дозової динаміки для блювання, викликаного апоморфіном, і була визначена ED_{50} доза 0,1мг/кг в місяць.

У моделі захворювання рухового апарату в *suncus murinus* (домашня миша), було визначено, що сполуки мають ED_{50} 0,2мг/кг в місяць.

Таким чином, на закінчення, 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід є могутнім антагоністом впливу, НК-1 у Gerbils, блокує блювання у Ferrets і *suncus murinus* з подібним потенціалом.

Були також визначені фармакокінетичні параметри на щурах і собаках. Для щурів сполука мала період напіврозпаду 23 години, швидкість виведення 4мл/хв/кг, об'ємний розподіл 8л/кг і оральна біодоступність 50%. Для собак молекула має період напіврозпаду 40 годин, швидкість виведення 16мл/хв/кг, об'ємний розподіл 22л/кг і біодоступність 30-40%.

Сполуки формули I і її фармацевтично придатні кислі адитивні солі можуть бути використані як лікарські препарати, наприклад, в формі фармацевтичних препаратів. Фармацевтичні препарати можуть застосовуватися орально, наприклад, в формі таблеток, таблеток з покриттям, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій і суспензій. Сполуки також можуть застосовуватися ректально, наприклад, в формі розчинів для уприскування.

Сполуки формули I і її фармацевтично придатні кислі адитивні солі можуть бути використані з фармацевтично інертними органічними або неорганічними наповнювачами для виробництва таблеток, таблеток з покриттям, драже, твердих і м'яких желатинових капсул. Лактоза, кукурудзяний крохмаль або їх похідні, тальк, стеаринова кислота і її солі і т.і. можуть застосовуватися як наповнювач, наприклад, для таблеток, драже і твердих желатинових капсул.

Наповнювачами, відповідними для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні масла, віск, жири, полутверді і рідкі багатоатомні спирти і т.і.

Інертними наповнювачами, придатними для виготовлення розчинів і сиропів, є вода, багатоатомні спирти, сахароза, ієртирований цукор, глюкоза і т.і.

Наповнювачами, відповідними для ін'єкційних розчинів є, наприклад - вода, спирти, багатоатомні спирти, гліцерин, рослинні масла і т.і.

Наповнювачами, придатними для свічок є природні гідрогенізовані масла, віск, жири, напіврідкі або рідкі багатоатомні спирти і т.і.

Крім того, фармацевтичні препарати можуть містити фіксатори, розчинники, стабілізатори, змочувальні речовини, емульгатори, підсолоджуючі речовини, пігменти, ароматизатори, солі, призначені для зміни осмотичного тиску, буферні розчини, що маскують агенти або антиоксиданти. Вони також містять інші цінні терапевтичні речовини.

Дозування може змінюватися в широких межах і буде, звісно, визначатися у відповідності з індивідуальним вимогам в кожному конкретному випадку. Загалом, у разі орального прийому, для людини повинне підходити щоденне дозування від 10 до 1000мг сполуки формули I, хоч вказана вище верхня межа може бути при необхідності перевищена.

Наступний Приклад 1 ілюструє даний винахід без обмеження. Всі температури дані в градусах Цельсія.

Приклад 1

2-(3,5-біс-ірифторметил-феніл)-N-метил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід гідрохлорид (1:1.45)

а) 4-(5-нітро-2-піріл)-морфолін (XII)

До розчину 20г (125ммоль) 2-хлор-5-нітропіридина в 150мл тетрагідрофурана було додано по краплинах 27мл (315ммоль) морфоліна протягом 10хв. Потім реакційну суміш нагрівали в колбі із зворотним охолодженням протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, розчинник був видалений під вакуумом і осадок повторно розчинили в 200мл етилацетата. Органічну фазу промили в 200мл 1N розчини бікарбонату натрію, висушили (сульфат магнію) і випарили, що дало 27,3г (кількісно) вказаної сполуки у вигляді жовтої рідини. Точка плавлення 142-143°C.

б) 2,2-Діметіл-(6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл)-пропионамід (V)

До розчину 27,3г (126ммоль) 4-(5-нітро-2-піридил)-морфоліна в 600мл метанола додали 2,5г 10% паладіюма на активованому вугіллі. Реакційну суміш (при температурі від кімнатної до 45°C і тиску 1бар) гідрогенізували доти, поки не була поглинена теоретична маса водню (біля 3 годин). Каталізатор очистили і двічі промили порціями метанола в 100мл. Фільтрат випаровували під вакуумом до одержання 22,6г пурпурної масляної рідини, яка складалася з 95% цільового анілінового похідного за даними тонкошарового хроматографічного аналізу.

Неочищений продукт був розчинений в суміші 240мл тетрагідрофурана і 60мл дистильового ефіра. Після охолодження до 0°C в одну порцію додали 26мл (189ммоль) триетиламіна. Перемішування продовжували протягом 10хв. доти, поки не додали по краплині 23г (189ммоль) пивалоілхлорида. Ванну з льодом видалили і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім розчинник видалили під вакуумом і залишок розчинили в 200мл 1N розчини

бікарбонату натрію. Продукт екстрагували 3 рази 200мл порціями дихлорметана, висушили (сульфат натрію) і випарили. Рекристалізації твердого залишку з етилацетат/гексан 1:8 дала 28,6г (86%) цільових сполуки у вигляді білих кристалів.

MS m/e (%): 264 (M+H⁺, 100)

c) N-(4-йодо-6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл)- 2,2-диметил-пропіонамід (VI)

Розчин, що складається з 28,4г (108ммоль) 2,2-диметил-(6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл)-пропіонаміда і 49мл (324ммоль) N, N, N', N'-тетраметил-етилендіаміда під аргоном в 600мл тетрагідрофурана був охолоджений у ванні з сухим льодом до -78°C. Протягом 1 години 202мл (324ммоль) 1,6N розчину n-бутиллитиума в гексані були додані по краплинах. Реакційну суміш нагріли до -35°C за ніч. Після повторного охолодження до -78°C, 37г (146ммоль) йода, розчиненого в 60мл тетрагідрофурана, додали по краплині протягом 15хв. Ванну з твердою вуглекислою замінили на ванну з льодом і розчин 90г (363ммоль) натрієвого тіосульфату пентагідрата в 250мл води додавали протягом 10хв. доти, поки температура реакційної суміші не досягла 0°C. Потім додали 1000мл диетилефіру і відділили органічний шар. Водний шар видалили двічі з допомогою 500 мл дихлорметана, а комбіновані органічні шари висушили (сульфат магнію) і випарили. Флеш-хроматографічний аналіз дав 15,6г (37%) цільових складу у вигляді світлої коричневої масляної рідини, яка закристалізувалась при кімнатній температурі.

MS m/e (%): 389(M⁺, 71), 358(25), 304(43), 57 (100).

d) 2,2-диметил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-пропіонамід (VII)

Суміш, що складається з 3,50г (9,0ммоль) N-(4-йодо-6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл)-2,2-диметил-пропіонаміда, 35мл толуола, 18мл 2N розчині карбонату натрію, 312мг (0,27ммоль) тетракіс(трифенілфосфин)палладіума (0) і 1,34г (9,9ммоль) о-толілборної кислоти нагріли під аргоном до 80°C за 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури, водну фазу відділили і двічі промили етилацетатом. Комбіновані органічні шари промили 50мл соляних розчини, висушили (сульфат натрію) і випарили. Флеш-хроматографічне очищення дало 3,23г (кількісно) початкових складу у вигляді білої піни.

MS m/e (%): 354 (M+H⁺, 100)

e) 6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іламін (IX)

Суспензію, що складається з 2,93г (8,28ммоль) 2,2-диметил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл) - пропіонаміда в 80мл 3N соляної кислоти і 5мл 1-пропанола були нагріті до 90-95°C за ніч. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, промили трьома 20мл порціями диетилефіру і очистили над целітом. Фільтрат розбавили 20мл води і нормалізували 28% розчином гідрооксида натрію до pH7-8 при охолодженні льодом. Продукт екстрагували 4 порціями 100мл дихлорметана. Комбіновані органічні шари промили 50мл соляних розчини, висушили (сульфат магнію) і випарили, що дало 2,31г (кількісно) цільових сполуки у вигляді білої піни.

MS m/e (0%): 269 (M⁺, 100)

f) метил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-амін (II)

Розчин, вмісний 2,24г (8,3ммоль) 6-морфолін-4-іла-4-о-толіл-піридин-3-іламіна в 17мл триметилевого ортоформата і 3 крапель трифтористої ацетатної кислоти гріли 2 години при температурі 130°C. Реакційну суміш випарили і висушили під вакуумом за 30хв. Залишкове масло розбавили в 5мл тетрагідрофурана і додали по краплинах при охолодженні льодом до 630мг (16,6ммоль) алюмогідриду літію в 20мл тетрагідрофурана. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, охолоджували до 0°C повторно і підкислили (pH1-2) шляхом додавання 28% розчину соляної кислоти. Після 5-ти хвилинного перемішування додали 28% розчин гідрохлориду натрію до одержання pH10. Розчин профільтрували над целітом, випарили і очистили від домішок за допомогою Флеш-хроматографії, яка дала 1,56г (66%) цільових складу у вигляді білої піни.

MS m/e (%): 283 (M⁺, 100)

g) 2-(3,5-біс-трифторметил-4-еніл)-N-метил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід (I)

Розчин, який містить 1,46г (5,15ммоль) метил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-аміна і 1,32мл (7,73ммоль) N-етилдіізопропиламіна в 15мл дихлорметана охолодили у ванні з льодом, і до нього додали по краплинах 1,8г (5,67ммоль) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-2-метил-пропіонил хлориду. Реакційну суміш нагріли до 35-40°C за 3 години, повторно охолодили до кімнатної температури і перемішали з 25мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Органічний шар відділили, а водну фазу екстрагували з допомогою дихлорметана. Комбіновані органічні шари висушили (сульфат магнію) і випарили. Залишок очистили від домішок за допомогою Флеш-хроматографії і одержали 2,9г (кількісно) цільових складу у вигляді білих кристалів. Точка плавлення 131-132°C.

h) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамида гідрохлорид (1:1,45)

До розчину, вмісного 2,9г (5,13ммоль) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамида в 50мл діетилового ефіру додали при охолодженні льодом 2,8мл 3N розчину соляної кислоти в діетиловім ефірі. Після 15хв. перемішування при температурі 0°C суспензію випарили досуха, повторно розбавили в 100мл діетилового ефіру, профільтрували і висушили під вакуумом і одержали 2,82г (89%) цільових сполуки у вигляді білих кристалів.

MS m/e (%): 566(M+H⁺, 100), 588 (M+Na⁺, 11).

Приклад А

Таблетки наступного складу вироблені за звичайним способом:

мг/табл.

Активна речовина

5

Лактоза	45
Кукурудзяний крохмаль	15
Мікрокристалічна целюлоза	34
Стеарат магнію	1
Вага таблетки	100

Приклад В

Вироблені капсули наступного складу:

	Мг/капсулу
Активна речовина	10
Лактоза	155
Кукурудзяний крохмаль	30
Тальк	5
Загальна вага капсули	200

Спочатку активну речовину, лактозу і кукурудзяний крохмаль перемішують в міксері, а потім в комінаторі. Після цього суміш повторно подають в міксер, до неї додають тальк і всі компоненти ретельно перемішують. Суміш вводять в тверді желатинові капсули за допомогою механічного пристрою.

Приклад С

Вироблені свічки з наступним складом:

	Мг/свічку
Активна речовина	15
Маса свічки	1285
Усього	1300

Свічкову масу розплавляють в склянці або в сталій ємності, ретельно перемішують і охолоджують до температури 45°C. Після цього подрібнену в пудру активну речовину додають до суміші і перемішують доти, поки воно повністю не переміситься. Суміш виливають в форми необхідного розміру, залишають для охолодження, потім виймають з форм і кожен свічку упаковують в парафіновий папір або металеву фольгу.