



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C07D 461/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

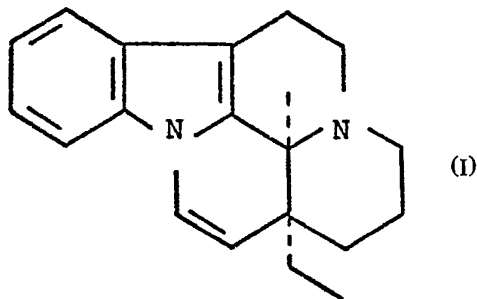
11

631 175

<p>21 Gesuchsnummer: 5589/81</p> <p>62 Teilgesuch von: 8285/77</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 05.07.1977</p> <p>30 Priorität(en): 21.07.1976 HU RI 593</p> <p>24 Patent erteilt: 30.07.1982</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 30.07.1982</p>	<p>73 Inhaber: Richter Gedeon Vegyészeti Gyar R.T., Budapest X (HU)</p> <p>72 Erfinder: Otto Clauder, Budapest (HU) Arpad Kiraly, Budapest (HU) Dr. Jozsef Kökösi, Budapest (HU) Dr. Egon Karpati, Budapest (HU) Dr. Laszlo Szporny, Budapest (HU)</p> <p>74 Vertreter: E. Blum & Co., Zürich</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

54 Verfahren zur Herstellung eines neuen Alkaloids vom Vincamin-Typ und von Salzen davon.

57 Es wird das neue Alkaloid vom Vincamin-Typ der Formel

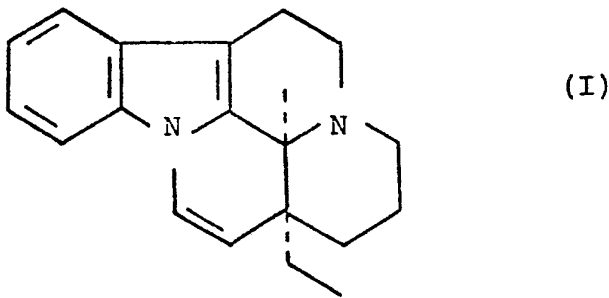


sowie von Säureadditionssalzen davon hergestellt. Diese Verbindung wird erhalten, indem man entweder Vincanol oder Epivincanol einer Wärmebehandlung unterwirft, wobei eine Dehydratisierung stattfindet. Die Verbindung der Formel I wird in entsprechende quaternäre Ammoniumsalze überführt.

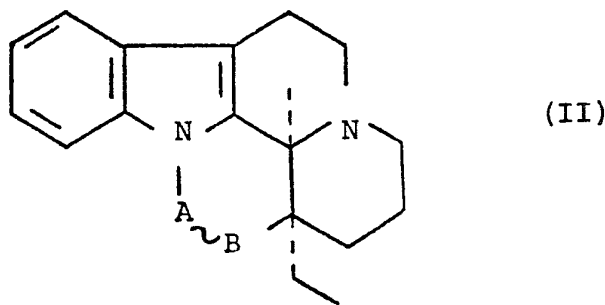
Die neuen Verbindungen können als hämodynamische Mittel verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

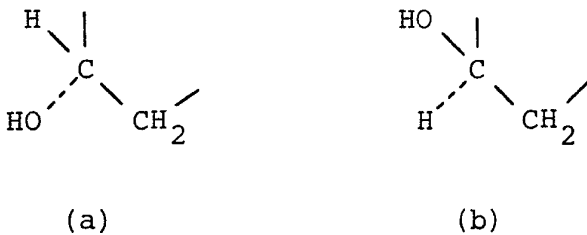
1. Verfahren zur Herstellung einer neuen Verbindung der Formel



sowie von Säureadditionssalzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin A~B eine Gruppe der Formeln (a) oder (b)



bedeutet, einer Wärmebehandlung unterwirft und eine erhaltene Verbindung gegebenenfalls in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wärmebehandlung bei 80°C bis 300°C 0,5 bis 4 Stunden lang durchführt, vorzugsweise bei 100°C bis 260°C, 1 bis 3 Stunden lang.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wärmebehandlung in einer inerten Gasatmosphäre durchführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wärmebehandlung in Gegenwart eines Dehydratationskatalysators durchführt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man Aluminiumoxyd als Dehydratationskatalysator einsetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wärmebehandlung in einem Lösungsmittel durchführt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man ein dehydratisierend wirkendes Lösungsmittel einsetzt.

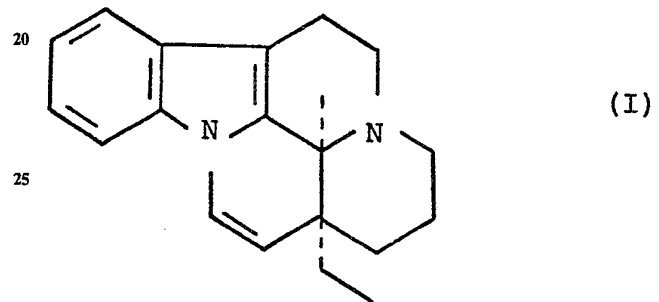
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man Essigsäureanhydrid als Lösungsmittel einsetzt.

9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man 75 bis 85%ige Ameisensäure als Lösungsmittel einsetzt.

10. Verfahren zur Herstellung von quaternären Ammoniumsalzen der Verbindung der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine Verbindung der Formel I herstellt und dann die genannte Verbindung mit einem Alkylhalogenid umsetzt.

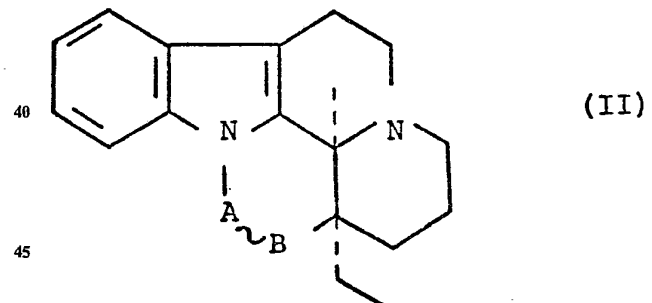
10 Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von einem neuen Alkaloid vom Vincamin-Typ und von Salzen davon.

Es wurde gefunden, dass unter den Abbauprodukten des Alkaloids Vincamin sich weitere physiologisch wertvolle Wirkungen besitzende und in der Literatur bisher nicht beschriebene neue Verbindungen befinden. Ein solches therapeutisch aktives Produkt ist das in der Natur nicht vorkommende neue Alkaloid Vincamenin der Formel

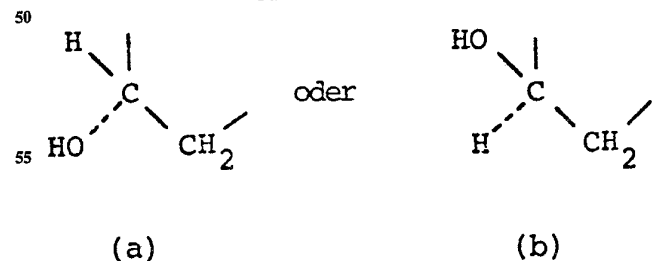


der optischen Antipode des in der Natur vorkommenden Alkaloids Eburnamenin.

Das neue Vincamenin der Formel I und dessen Säureadditionssalze werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel



worin A~B eine Gruppe der Formeln



bedeutet, einer Wärmebehandlung unterwirft und eine erhaltene Verbindung gegebenenfalls in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt.

Aus der erhaltenen Verbindung der Formel I stellt man durch Umsetzung mit einem Alkylhalogenid die entsprechenden quaternären Ammoniumsalze her.

Das Vincamenin kann aus einem Salz freigesetzt bzw. in ein anderes Salz überführt werden.

Die Ausgangsstoffe des erfindungsgemässen Verfahrens können in der folgenden Weise hergestellt werden:

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II, in welchen A~B für eine der Gruppen (a) und (b) steht, also Vincanol bzw. Epivincanol, können aus Vincamin durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (vgl.: DT-PS 1 795 146; OE-PS 279 060) erhalten werden.

Die erfindungsgemässe Wärmebehandlung wird vorteilhaft bei 170° bis 300°C, etwa 0,5 bis 4 Stunden lang durchgeführt. Während dieser, zweckmässig in einer inerten Gasatmosphäre, z.B. in Stickstoffatmosphäre, durchgeführten Wärmebehandlung werden das Vincanol und/oder Epivincanol dehydratiert und so in Vincamenin übergeführt.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsproduktes kann das erhaltene rohe geschmolzene Reaktionsprodukt mit einem inerten organischen Lösungsmittel behandelt werden; aus der erhaltenen Lösung kristallisiert das reine Vincamenin aus. Als Lösungsmittel werden zweckmässig ätherartige organische Flüssigkeiten z.B. Diäthyläther oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Chloroform oder Dichlormethan verwendet.

Als Ausgangsstoff dieses Verfahrens kann anstatt von reinem Vincanol auch rohes, Epivincanol enthaltendes Vincanol verwendet werden, da bei der Wärmebehandlung auch das Epivincanol in Vincamenin übergeführt wird.

Die Dehydratation von Vincanol und/oder Epivincanol kann vorteilhaft auch in Gegenwart eines Dehydratationskatalysators durchgeführt werden. Als solcher Katalysator kann zweckmässig Aluminiumoxyd verwendet werden; das Aluminiumoxyd wird vorteilhaft in grossem Überschuss, etwa in 2-6facher Menge (auf das Gewicht des Ausgangsstoffes berechnet) eingesetzt, da das anwesende Aluminiumoxyd einerseits die das entstandene Vincamenin verunreinigenden Nebenprodukte adsorbiert und andererseits in Gegenwart von Aluminiumoxyd die Dehydratation bei um etwa 40-80°C niedrigerer Temperatur durchgeführt werden kann. Nach Beendigung der Reaktion kann das entstandene Vincamenin durch Extraktion mit einem inerten organischen Lösungsmittel von dem Aluminiumoxyd abgetrennt werden.

Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsweise dieser Reaktion wird das Vincanol bzw. Epivincanol in 3-12facher Menge Essigsäureanhydrid einige Stunden, vorteilhaft 0,5 bis 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. In dieser Weise kann die Dehydratation bei noch niedrigerer Temperatur durchgeführt werden.

Zum Aufarbeiten des Reaktionsgemisches kann in diesem Fall das als Lösungsmittel verwendete Essigsäureanhydrid teilweise verdampft werden. Die zurückbleibende Lösung wird vorzugsweise in Eiswasser gegossen, das wässrige Gemisch kann mit der verdünnten Lösung einer Base, z.B. mit verdünnter Natronlauge, schwach alkalisch gemacht werden und mit einem mit Wasser nicht mischbaren inerten organischen Lösungsmittel, z.B. mit einem halogenierten Kohlenwasserstoff, zweckmässig mit Dichlormethan oder Chloroform, ausschöpfend extrahiert werden.

Anstatt von Essigsäureanhydrid kann in der oben beschriebenen Ausführungsform der Dehydratation von Vincanol und/oder Epivincanol auch 80%ige Ameisensäure als Lösungsmittel eingesetzt werden.

Das Reaktionsgemisch kann aufgearbeitet werden, wie nach der in Essigsäureanhydrid durchgeführten Dehydratation beschrieben ist. Das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene ölige Produkt enthält neben dem gewünschten Vincamenin auch gewisse verunreinigende Nebenprodukte, deshalb wird das ölige rohe Produkt gewöhnlich in einem inerten organischen Lösungsmittel, vorteilhaft in einem Äther, z.B. Diäthyläther, gelöst, von dem

unlöslichen Rückstand durch Filtrieren befreit und das reine Vincamenin durch Eindampfen des Filtrats isoliert.

Das in öliker Form erhaltene Vincamenin kann durch Umsetzen mit verschiedenen Säuren in die entsprechenden Säureadditionssalze übergeführt werden; die Säureadditionssalze sind meistens gut identifizierbare kristalline Stoffe. In dieser Weise können z.B. mit Halogenwasserstoffen, vorteilhaft mit Salzsäure, mit ein- oder mehrbasischen Carbon-säuren, z.B. mit Weinsäure, ferner mit Pikrinsäure gebildete Säureadditionssalze hergestellt werden. Die Salzbildung wird in der Regel in einem Lösungsmittel, vorteilhaft in einem aliphatischen Alkohol, z.B. in Äthanol durchgeführt.

Das Vincamenin wird auch in quaternäre Salze überführt. Zu diesem Zweck kann das Vincamenin in einem inerten organischen Lösungsmittel, zweckmässig in einem aliphatischen Keton, z.B. in Aceton mit einem Alkylhalogenid, z.B. mit Methyljodid umgesetzt werden. Die quaternären Salze von Vincamenin sind meistens gut kristallisierbare Verbindungen.

Mit dazu geeigneten Verbindungen kann man aus dem Vincamenin in an sich bekannter Weise auch Molekülverbindungen herstellen; besonders gut ist zu diesem Zweck die Pikrolonsäure geeignet.

Das nach dem erfindungsgemässen Verfahren herstellbare Vincamenin und seine Salze haben wertvolle pharmakologische Eigenschaften.

Die hämodynamische Wirkung von Vincameninhydrochlorid wurde an 8 narkotisierten Hunden untersucht. Die Tiere wurden mit 30 mg/kg i.v. verabreichtem Pentobarbital narkotisiert; der Wirkstoff wurde dann ebenfalls i.v., in Dosen von 1 mg/kg verabreicht. Es wurden die folgenden Parameter untersucht:

arterieller Blutdruck (MABP),
Pulszahl (HR),
Durchblutung in der arteria carotis interna (CBF),
Gefässwiderstand in der arteria carotis interna (CVR),
Durchblutung in der arteria femoralis (FBF),
Gefässwiderstand in der arteria femoralis (FVR).

Die Werte der obigen Parameter wurden vor der Behandlung (Ausgangswert), sowie 3, 5, 10 und 15 Minuten nach der Verabreichung des Wirkstoffes gemessen; die Änderung der Werte wurde in Prozenten ausgewertet. In der nachstehenden Tabelle sind die Durchschnittswerte von 8 Versuchen und die Streuungen, und zwar in auf den Ausgangswert bezogenen Prozenten angegeben.

50	Minuten nach der Verabreichung:	3	5	10	15
55	MABP	+1,3±2,5	+2,4±3,1	+5,8±6,1	+2,9±2,1
	HR	-8,9±4,3	-8,8±4,4	-9,0±3,8	-6,5±3,1
	CBF	+0,3±3,7	-1,7±3,0	-4,8±1,7	-4,8±2,5
	CVR	+0,7±3,5	+3,1±3,5	+4,7±1,7	+6,2±3,0
	FBF	+21,4±10,0	+18,6±9,4	+16,4±8,5	+15,3±6,9
60	FVR	-13,0±7,1	-12,9±6,2	-7,9±6,3	-10,7±5,1

Aus den in der Tabelle zusammengefassten Ergebnissen ist es ersichtlich, dass das Vincameninhydrochlorid die Pulszahl herabsetzt und eine etwa 15-21%ige vasodilatatorische Wirkung auf das femorale Gefässgebiet hat.

Die wirksamen Dosen dieser Wirkstoffe sind bei intravenöser oder oraler Verabreichung zwischen 1 mg/kg und

5 mg/kg. Diese wirksame Dose ist auf einen Tag berechnet und kann auf einmal oder während des Tages in mehreren, unter einander gleichen Teildosen verabreicht werden. Die in gegebenen Fällen vorteilhafteste Dosierung kann jeweils aufgrund des Zustandes des Patienten und der Erfahrungen des Arztes bestimmt werden.

Das erfindungsgemäss hergestellte Vincamenin und seine Salze können als Wirkstoffe, durch Vermischen mit den üblichen festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder sonstigen pharmazeutischen Hilfsstoffen zu den üblichen, zur parenteralen oder enteralen Verabreichung geeigneten Arzneimittelpräparaten verarbeitet werden. Als Trägerstoffe können z.B. Wasser, Gelatine, Lactose, Stärke, Pektin, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talcum, pflanzliche Öle, wie z.B. Erdnussöl, Olivenöl, usw., Traganth, Polyäthylenglykole, Vaseline usw. verwendet werden. Die pharmazeutischen Zubereitungen können in den üblichen Formen, z.B. als Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien usw., oder in flüssiger Form als ölige oder wässrige Suspensionen, Emulsionen, Syrupe, weiche Gelatinkapseln, injektierbare wässrige oder ölige Lösungen usw. hergestellt werden. Derartige Präparate können auch verschiedene pharmazeutische Hilfsstoffe, z.B. Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Aromastoffe usw., und gegebenenfalls auch weitere bekannte, therapeutisch wirksame Verbindungen enthalten. Die Präparate werden vorteilhaft in zur beabsichtigten therapeutischen Verwendung geeigneten Dosierungseinheiten hergestellt. Diese Arzneimittelpräparate können nach den üblichen Methoden, z.B. durch Vermahlen, Sieben, Mischen, Granulieren, Pressen bzw. Lösen usw. hergestellt werden und können gegebenenfalls auch weiteren, in der pharmazeutischen Industrie üblichen Behandlungen unterworfen, z.B. sterilisiert werden.

Als weitere therapeutisch wirksame bekannte Verbindungen, die mit den erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen kombiniert werden können, kommen z.B. Theophyllin, Phenylbarbiturat, Acetylsalicylsäure, ferner Vitamine, z.B. Vitamin E oder P, mit welchen bedeutsame synergistische Wirkungen erzielt werden können, sowie Vitamin C (Ascorbinsäure) und seine Salze und komplexen Derivate, welche z.B. bei oraler Verabreichung die Resorption des Vincamenins beschleunigen und dadurch ein schnelleres Eintreten der Wirkung ermöglichen. Man kann das Vincamenin auch in der Form von Pamoat als Wirkstoff verwenden, wodurch eine dauerhaftere Wirkung erzielt werden kann; durch die Verwendung des Dioctylsulfosuccinat- oder Laurylsulfatsalzes kann bei oral zu verabreichenden Präparaten der bittere Geschmack des Wirkstoffes eliminiert werden. Die Präparate können ferner gewisse anorganische Salze, z.B. Moncammoniumphosphat oder ein Monoalkaliphosphat enthalten, welche bei oraler Verabreichung die Bildung von stabilen Lösungen begünstigen. Gegebenenfalls kann der Wirkstoff auch in der Form von einem Alkylsulfonat oder von 2-Ketoglutarat eingesetzt werden.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird durch die nachstehenden Beispiele näher veranschaulicht; die Erfindung ist aber in keiner Weise auf den Inhalt dieser Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

1,48 g (0,005 Mol) Vincanol werden bei 220–250°C in Stickstoffatmosphäre eine Stunde erhitzt. Die erhaltene Schmelze wird dann in Äther gelöst und die Lösung aufgearbeitet. Es werden 1,98 g Vincamenin (93% d.Th.) in der Form eines hellgelben Öls erhalten. Das Pikrat dieses Produkts ist eine gut kristallisierende Verbindung: F 170–172°C

Beispiel 2

Es wird nach Beispiel 1 gearbeitet mit dem Unterschied, dass die Wärmebehandlung drei Stunden lang durchgeführt wird. Es werden 1,25 g ölarziges Vincamenin (91% d.Th.) erhalten.

Beispiel 3

1,48 g (0,005 Mol) rohes Vincanol werden bei 220–250°C in Stickstoffatmosphäre eine Stunde erhitzt. Die erhaltene Schmelze wird dann in Chloroform gelöst und die Lösung aufgearbeitet. Es werden 1,20 g Vincamenin (87% d.Th.) in der Form eines hellgelben Öls erhalten. Das Pikrat dieses Produkts zeigt mit dem nach Beispiel 1 erhaltenen Pikrat identische Eigenschaften.

Beispiel 4

Es wird nach Beispiel 3 gearbeitet, mit dem Unterschied, dass die Schmelze des Ausgangsstoffes drei Stunden lang bei 250–260°C gehalten wird. Auf diese Weise werden 1,25 g Vincamenin (91% d.Th.) erhalten.

Beispiel 5

Es wird nach Beispiel 1 gearbeitet, mit dem Unterschied, dass anstatt von Äther Dichloräthan als Lösungsmittel verwendet wird. Es werden 1,25 g ölarziges Vincamenin (91% d.Th.) erhalten.

Beispiel 6

1,48 g (0,005 Mol) Vincanol werden mit einer dreifachen Menge, also mit 4,50 g Aluminiumoxyd vermischt und das Gemisch wird eine Stunde lang bei 185–200°C gehalten. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsprodukt mit Benzol extrahiert, die organische Lösung mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Es werden 1,20 g Vincamenin in der Form eines hellgelben Öls erhalten. Das Pikrat dieses Produkts zeigt mit dem nach Beispiel 1 erhaltenen Pikrat identische Eigenschaften.

Beispiel 7

Es wird nach Beispiel 6 gearbeitet, mit dem Unterschied, dass anstatt von 4,5 g in diesem Fall 7,5 g Aluminiumoxyd dem als Ausgangsstoff eingesetzten 1,48 g Vincanol zugemischt werden. Ausbeute: 1,10; die Qualität des Produkts ist gleich wie in Beispiel 6.

Beispiel 8

1,48 g (0,005 Mol) Vincanol werden in 7,5 ml Essigsäureanhydrid eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Der Überschuss des Lösungsmittels wird dann teilweise verdampft und die zurückgebliebene Lösung in Eiswasser gegossen. Der pH-Wert des wässrigen Gemisches wird mit 20%iger Natronlauge auf 8–9 eingestellt und die auf diese Weise erhaltene alkalische Lösung mit etwa gleichen Mengen von Dichlormethan viermal ausgeschüttelt. Die vereinigten Dichlormethanextrakte werden durch Ausschütteln mit wenig Wasser von der zurückgebliebenen Natronlauge befreit, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und in Vakuum eingedampft. Als Rückstand werden 1,26 g rohes Vincamenin (92% d.Th.) in ölicher Form erhalten. Das Pikrat dieses Produkts schmilzt bei 170–172°C.

Beispiel 9

Es wird nach Beispiel 8 gearbeitet, mit dem Unterschied, dass 14,8 g Essigsäureanhydrid verwendet werden und anstatt von Dichlormethan mit Chloroform ausgeschüttelt wird. Das erhaltene ölige Produkt wiegt 1,21 g.

Beispiel 10

1,47 g (0,005 Mol) Vincanol werden in 8 g 80%iger Amei-

sensäure gelöst und die Lösung eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Der Überschuss der Säure wird dann im Vakuum verdampft und der Rückstand in Eiswasser gegossen. Das Reaktionsgemisch wird dann auf die in Beispiel 8 beschriebenen Weise aufgearbeitet. Es werden 1,25 g öliges Produkt erhalten. Dieses Produkt ist kein einheitliches Vincamenin, sondern enthält auch eine gewisse Menge Vincan. Wenn man dieses Öl in einer zweifachen Gewichtsmenge Aceton löst und die Lösung im Kühlschrank stehen lässt, scheidet sich die überwiegende Menge des Vincans in kristalliner Form aus der Lösung.

Beispiel 11

147 g (0,005 Mol) Vincanol werden in 80 ml 80%iger Ameisensäure 8 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird davon auf die im Beispiel 10 beschriebenen Weise aufgearbeitet. Es werden 1,20 g rohes öliges Produkt erhalten, welches in der beschriebenen Weise gereinigt werden kann.

Beispiel 12

2,78 g (0,01 Mol) Vincamenin werden in 9 ml abs. Äthanol gelöst und mit 1 ml äthanolischer, 36,5%iger Salzsäurelösung versetzt. Das Hydrochlorid des Vincamenins wird durch die tropfenweise Zugabe von etwa fünffacher Menge Äther gefällt. Das Hydrochlorid scheidet sich anfangs in öligem Form aus, kristallisiert aber beim Stehen im Kühlschrank.

Es werden auf diese Weise 2,70 g Vincameninhydrochlorid erhalten; F. 246–247°C; $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ (c = 1% in Chloroform).

Analyse für $C_{19}H_{22}N_2 \cdot HCl$ (Molgew. 316,83):

Ber.: C 72,15%; H 7,98%; N 9,10%; Cl 10,7%

Gef.: C 72,02%; H 7,94%; N 9,83%; Cl 11,5%

Beispiel 13

1,39 g (0,005 Mol) Vincamenin werden in 8 ml Äthanol gelöst und mit der Lösung von 0,375 g D-Weinsäure in 2 ml Äthanol versetzt. Das Vincamenin-tartrat scheidet sich in

ölicher Form aus der Lösung. Dieses ölige Produkt ist in Wasser gut lösbar.

Beispiel 14

- 5 0,277 g (0,001 Mol) Vincamenin werden in 1,0 ml Aceton gelöst und bei Raumtemperatur mit 0,5 ml (1,15 g, 0,008 Mol) Methyljodid versetzt. Nach kurzem Stehen sammeln sich ölige Tropfen an der Oberfläche der klaren Lösung; nach kurzem Rühren beginnt das Produkt zu kristallisieren. Das Gemisch wird einen Tag im Kühlschrank stehen gelassen, in dieser Zeit ist das Kristallisieren beendet. Das kristalline Produkt wird abfiltriert, mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet. Es werden auf diese Weise 0,42 g Vincameninium-methyljodid (71% d.Th.) erhalten; F. 275°C.
- 15 Nach Umkristallisieren aus Äthanol zeigt das Produkt ein optisches Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = -155^\circ$ (c = 1% in Chloroform).

Analyse für $C_{19}H_{22}N_2 \cdot CH_3J$ (Molgew. 420):

- 20 Ber. C 57,38%; H 5,80%
Gef.: C 57,20%; H 5,73%

Anwendungsbeispiel

- 25 Tabletten mit Vincamenin-hydrochlorid
- | | |
|-------------------------|------|
| Vincamenin-hydrochlorid | 5 g |
| Gelatine | 3 g |
| Magnesiumstearat | 2 g |
| Talkum | 5 g |
| 30 Kartoffelstärke | 10 g |
| Milchzucker | 95 g |

- Der Wirkstoff wird mit $\frac{3}{4}$ Teil der Kartoffelstärke und mit der wässrigen Lösung der Gelatine zusammengeknetet, granuliert und getrocknet. Das trockene Granulat wird mit dem Talkum, dem zurückgebliebenen $\frac{1}{4}$ Teil der Kartoffelstärke und dem Magnesiumstearat vermischt und zu 1000 Tabletten von je 150 mg Einzelgewicht verpresst. Die Tabletten können zur Erleichterung der Dosierung mit Teilerben versehen werden.
- 35