

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

181766

Bejelentés napja: 1980. IX. 29. (2373/80)

Amerikai Egyesült Államok-beli elsőbbsége:
1979. X. 01. (80,768)

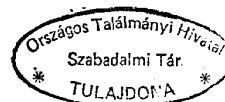
Közzététel napja: 1983. II. 28.

Megjelent: 1985. V. 31.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃:

C 07 D 457/02



Feltalálók:

Kornfeld Edmund Carl vegyész, Bach Nicholas James vegyész, Indianapolis, Indiana, Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmaz:

Eli Lilly and Company,
Indianapolis, Indiana,
Amerikai Egyesült Államok

Eljárás D-6-n-propil-8-alfa-metil-merkaptometil-ergolin előállítására

1

A találmány tárgya eljárás az új, gyógyászati lag aktív D-6-n-propil-8-alfa-metil-merkaptometil-ergolin előállítására. Ez a vegyület emlősökben csökkenti a prolaktin-szintet, ezáltal hasznosak a Parkinson-kórban szenvedő betegek tüneteinek enyhítésében.

A 4 166 182 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban a D-6-n-propil-8-béta-metoxi-metil-ergolin és a D-6-n-propil-8-béta-metil-merkaptometil-ergolin előállítását írják le. Az utóbbi gyógyszer a pergolid nevet kapta, és jelenleg klinikai kipróbálás alatt áll a Parkinson-kór gyógyításában, valamint prolaktin inhibitorként.

A találmány tárgya eljárás a D-6-n-propil-8-alfa-metil-merkaptometil-ergolin vagy az említett vegyület gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sójának előállítására. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy a D-6-n-propil-8-alfa-metil-oxi-metil-ergolint a metil-merkaptán nátriumsójával reagáltatjuk, majd a terméket kívánt esetben gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sójává alakítjuk.

A találmány szerint a savaddíciós, gyógyászati lag elfogadható sók a következő szerves savakból származhatnak: sósav, salétromsav, foszforsav, kén-sav, hidrogénbromid, hidrogénjodid, salétromossav, foszforossav és hasonló, valamint a következő, nem-toxikus, szerves savakból, mint az alifás mono- és dikarbonsavak, fenil-szubstitált alifás savak, alifás hidroxikarbonsavak és alifás hidroxidikarbonsavak, aromás savak, alifás és aromás szulfonsavak, stb. Tehát a gyógyászati lag elfogadható sók közé tar-

2

tozik: a szulfát, piroszulfát, biszulfát, szulfít, biszulfít, nitrát, foszfát, monohidrogénfoszfát, dihidrogénfoszfát, metafoszfát, pirofoszfát, klorid, bromid, jodid, fluorid, acetát, propionát, dekanóat, kaprilát, akrilát, formiát, izobutirát, kaprát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, szukcinát, szuberát, szebacát, fumarát, maleát, mandelát, butin-1,4-diolát, hexin-1,6-dioát, benzoát, klorobenzoát, metilbenzoát, dinitrobenzoát, hidroxibenzoát, metoxibenzoát, ftalát, tereftalát, benzolszulfonát, toluolszulfonát, klórbenzol-szulfonát, xilolszulfonát, fenilacetát, fenilpropionát, fenilbutirát, citrát, laktát, béta-hidroxibutirát, glikollát, malát, tartarát, metánszulfonát, propánszulfonát, naftalin-1-szulfonát, naftalin-2-szulfonát és a hasonló sók.

A találmány szerinti eljárás egyik előnyös fogantatási módja szerint az alábbi módon járunk el.

A lizergsavat, azaz a D-6-metil-8-béta-karboxi-9-ergolént nemesfém katalizátor (például platina katalizátor) felett hidrogénezzük, így kapjuk a megfelelő D-6-metil-8-béta-karboxi-ergolint. Savas metanollal végzett észterezésével kapjuk a megfelelő 8-béta-metoxi-karbonil-származékot. Ezt a vegyületet cianbromidos kezeléssel N-demetilizzük (a metilcsoportot cianiddal helyettesítjük), majd a kapott 6-ciano-származékot cinkkel és ecetsavval redukáljuk. A következő lépésben a 8-béta-metoxi-karbonil-ergolint propil-jodiddal alkilezzük a 6-os helyzetben, így kapjuk a megfelelő D-6-n-propil-8-béta-metoxi-karbonil-ergolint.

181766

A kapott D-6-n-propil-8-béta-metoxi-karbonil-ergolint a következő lépésben m-klór-perbenzoesavval reagáltatjuk, a kapott közbelső terméket ecetsav-anhidrid és trietil-amin keverékével kezeljük, így állítjuk elő a megfelelő D-6-n-propil-8-béta-metoxi-karbonil-7-ergolént. Az eljárást Stutz és Stadler eljárása alapján dolgoztuk ki (Tetrahedron Lett, 5095, 1973), akik hasonló reakciót hajtottak végre a megfelelő D-6-metil-szamazékon. A 7,8 kettős kötés hidrogénnel végzett redukciója nehézfém katalizátor (például platina katalizátor) jelenlétében eredményezi a megfelelő D-6-n-propil-8-alfa-metoxi-karbonil-ergolint. Ezt a redukciós eljárást Stutz és munkatársai írták le (J. Med. Chem. 21, 754, 1978). A továbbiakban követve Stutz és munkatársainak ez utóbbi eljárását, a metoxi-karbonil-csoportot lítium-alumínium-hidriddel hidroximetil-csoporttá redukáljuk. A hidroximetil-csoportot metán-szulfonil-kloriddal észterezzük, és a kapott mezilátot reagáltatjuk a metil-merkaptán nátrium-sóival, amint az a 4,166,182; 3,959,288; vagy 3,901,894 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban le van írva. Az így előállított 8-alfa-metil-merkaptometil-származékot a szokásos módon izoláljuk savaddíciós sója formájában, például mint metánszulfonsavas, maleinsavas vagy hasonló sót.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban példákkal szemléltetjük.

1. példa

10 g D-6-metil-8-béta-metoxi-karbonil-ergolint (metil-dihidro-lizergát) oldunk 300 ml diklórmétánban. 10 g brómciant adunk hozzá és a kapott keveréket szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük. A szerves réteget mossuk először híg vizes sósavval, hogy minden reagálatlanul maradt kiindulási anyagot eltávolítsunk, majd vízzel mossuk. A szerves réteget megszáritjuk és az oldószert ledesztilláljuk. Így 10 g D-6-ciano-8-béta-metoxi-karbonil-ergolint kapunk, olvadáspontja 205–206 °C.

10 g-ot a fenti 6-ciano-ergolin-vegyületből, 50 g cinkport, 400 ml jégecetet és 80 ml vizet visszafolyatódó hűtő alatt, nitrogén atmoszférában 16,5 órán át melegítünk. A reakciókeveréket ezután leszűrjük, majd jégre öntjük. A hígított szűrletet 14 n vizes ammónium-hidroxid hozzáadásával meglúgosítjuk. A most már lúgos szűrletet néhányszor kloroformmal extraháljuk, a kloroformos extraktokat egyesítjük, majd telített, vizes nátrium-kloriddal mossuk és ezután szárítjuk. A kloroform ledesztillálása után kapjuk a D-8-béta-metoxi-karbonil-ergolint. A terméket további tisztítás nélkül 250 ml dimetil-formamidban (DMF) oldjuk. 7 g kálium-karbonátot adunk hozzá, majd 8,8 ml n-propil-jodidot. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten körülbelül 21 órán át kevertetjük, majd vízzel felhígítjuk. A hígított reakciókeveréket néhányszor etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat egyesítjük, és telített, vizes nátrium-kloriddal mossuk, majd szárítjuk. Az oldószert ledesztillálása után kristályos maradékként D-6-n-propil-8-béta-metoxi-karbonil-ergolint kapunk. A kristályokat éter és hexán keverékével mossuk. Az

így kapott D-6-n-propil-8-béta-metoxi-karbonil-ergolin olvadáspontja körülbelül 206–208 °C; kitermelés: 5,6 g.

2. példa

3 g D-6-n-propil-8-béta-metoxi-karbonil-ergolint oldunk 150 ml diklórmétánban és az oldatot –25 és –35 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. Ezután 2 g m-klór-perbenzoesav 15 ml diklórmétános oldatát adjuk hozzá cseppenként. A reakciókeveréket a fent megadott hőfoktartományban kevertetjük 20 percig, miután 1,0 ml ecetsav-anhidridet és 6,9 ml trietil-amin adunk hozzá. Az így kapott reakciókeveréket 90 percig –30 és +5 °C közötti hőfoktartományban kevertetjük. Az így kapott reakciókeveréket vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal hígítjuk, majd diklórmétánnal extraháljuk. A diklórmétános extraktot telített, vizes nátrium-kloriddal mossuk, majd szárítjuk. Az oldószert ledesztillálása után kapott maradék D-6-n-propil-8-metoxi-karbonil-7-ergolént tartalmaz. A maradék kloroformos oldatát 150 g floriszilon kromatografáljuk, 0–1% metanolt tartalmazó kloroformot használva eluensként. Azokat a frakciókat, melyek a vékonyréteg-kromatográfiai vizsgálatok szerint D-6-n-propil-8-metoxi-karbonil-7-ergolént tartalmaznak, egyesítjük, majd az oldószert ledesztilláljuk róluk. Körülbelül 700 mg anyagot kapunk így, mely bomlás közben körülbelül 193–194 °C-on olvad.

Az elemanalízis értékei:

számított:	C = 73,52;	H = 7,14;
	N = 9,03;	
talált:	C = 73,58;	H = 6,85;
	N = 8,93.	

3. példa

Körülbelül 420 mg D-6-n-propil-8-metoxi-karbonil-7-ergolént oldunk 50 ml 1:2 arányú DMF/jégecet oldószerek keverékben. Az oldatot Adams berendezésben körülbelül 42,4 kPa hidrogén-nyomáson, 0,5 g platinaoxid katalizátor felett hidrogénezünk. Miután az elméleti mennyiségű hidrogén elnyelődött, a hidrogénező keveréket leszűrjük és a szűrletet jégre öntjük. A vizes keveréket 14 n vizes ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A kapott lúgos keveréket etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos extraktumot vízzel és telített, vizes nátrium-kloriddal mossuk, majd szárítjuk. Az etilacetát ledesztillálása után kapott maradékban vékonyréteg-kromatográfián két fő foltot lehet kimutatni, a két reakcióterméket, a 8-béta- és a 8-alfa-izomereket. A maradék éteres oldatát 30 g floriszilon kromatografáljuk, étert használva eluensként. Az első frakció a vékonyréteg-kromatográfiai vizsgálatok szerint tartalmazta mindkét fő foltot, de a 2–6. frakciók csak egyfoltos anyagot tartalmaznak. Az első frakciót preparatív vékonyréteg-kromatográfiának vetjük alá, étert használva futtatószerként, és a vékonyréteg-kromatográfián D-6-n-propil-8-alfa-metoxi-karbonil-ergolint tartalmazó frakciókat egyesítjük és az

oldószeri ledesztilláljuk róla. Ez az anyag lassabban mozog a preparatív lemezen, és egy gyorsabban mozgó rétegből való elválasztás után a 2–6. frakciókkal egyesítjük. Az egyesített frakciókról ledesztillálva az oldószeri, kapjuk a D-6-n-propil-8-alfa-metoxi-karbonil-ergolint, melyből a következő elem-analízis eredményeket kaptuk:

Az elemanalízis értékei:

számított: C = 73,05; H = 7,74;
N = 8,97;
talált: C = 72,80; H = 7,81;
N = 8,72.

4. példa

2 grammot a 3. példa eljárásával előállított, D-6-n-propil-8-béta-metoxi-karbonil-ergolin és 8-alfa izomerje keverékéből feloldunk 125 ml tetrahidro-furánban (THF). 2 gramm lítium-alumínium-hidridet adunk hozzá részletekben, és a kapott keveréket visszafolyó hűtő alatt 1,5 óráig melegítjük. Ezután a reakciókeveréket lehűtjük és a felesleges lítium-alumínium-hidridet etilacetát hozzáadásával elbontjuk. 10% vizes nátrium-hidroxidot adunk ezután az elegyhez, hogy a jelenlevő szerves fémvegyületeket elbontsuk, majd a kapott keveréket tovább hígítjuk vízzel. A lúgos vizes keveréket néhányszor kloroform-izopropanol 4 : 1 arányú oldószer-keverékkel extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, mossuk, telített, vizes nátrium-kloriddal, majd szárítjuk. A kapott maradék vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata alapján két anyagot lehet kimutatni: a D-6-n-propil-8-alfa-hidroxi-metil-ergolint és ennek 8-béta izomerjét. A maradék kloroformos oldatát 35 g floriszilen kromatografáljuk, 2–4% metanolt tartalmazó kloroformot használva eluensként. Azokat a frakciókat, melyek a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatok szerint azonos anyagot tartalmaznak, egyesítjük. 870 mg, 174–176 °C olvadáspontú D-6-n-propil-8-béta-hidroxi-metil-ergolint kapunk, ha a vékonyréteg-kromatográfián ezt az anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük, majd ledesztilláljuk róla az oldószeri. A többi frakciót, melyek a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatok szerint a másik komponenst tartalmazzák, egyesítjük és éter-hexán oldószer-keverékéből való átkristályosítás után 110 mg 134–135 °C olvadáspontú D-6-n-propil-8-alfa-hidroxi-metil-ergolint kapunk.

5. példa

Körülbelül 0,5 g D-6-n-propil-8-alfa-hidroxi-metil-ergolint oldunk 20 ml piridinben, 0,5 ml metán-szulfonsav-kloridot adunk hozzá, majd a kapott keveréket körülbelül 90 percig kevertetjük szobahőmérsékleten. A reakciókeveréket ezután 10% vizes ammónium-hidroxiddal hígítjuk. A lúgos réteget etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos extraktumot elválasztjuk, vízzel és telített, vizes nátrium-kloriddal mossuk, majd szárítjuk. Fő komponensként D-6-n-propil-8-alfa-metil-ergolint tartalmaz. A maradék kloroformos oldatát 30 g floriszilen kromatografáljuk, kloroformot használva eluensként. A

vékonyréteg-kromatográfián D-6-n-propil-8-alfa-metil-ergolint tartalmazó frakciókat egyesítjük, és az oldószeri ledesztilláljuk az egyesített frakciókról. A kapott maradékot átkristályosítva 500 mg, körülbelül 95 °C olvadáspontú D-6-n-propil-8-alfa-metil-ergolint kapunk.

Az elemanalízis értékei:

számított: C = 62,96; H = 7,23;
N = 7,73; S = 8,85;
talált: C = 62,82; H = 7,24;
N = 8,00; S = 8,81.

6. példa

Oldatot készítünk 470 mg D-6-n-propil-8-alfa-metil-ergolinnal és 10 ml DMF-ből. Ezt az oldatot lassan hozzáadjuk metil-merkaptán nátrium-sója oldatához, mely 1 ml metil-merkaptán és 520 mg nátriumhidroxid 25 ml DMF-ben oldásával készült. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten nitrogén-atmoszférában 4,5 órán át kevertetjük. A reakciókeverék alikvot része vékonyréteg-kromatográfián a kiindulási anyagnál alacsonyabb R_f értékkel futó, egyetlen foltot mutat. A reakciókeveréket vízzel hígítjuk és a vizes keveréket néhányszor etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos extraktumokat elválasztjuk, majd egyesítjük, az egyesített extraktumokat vízzel, majd telített, vizes nátrium-kloriddal mossuk. Az egyesített extraktumokat szárítjuk, majd az oldószeri ledesztilláljuk róla. A kapott maradékot éterben oldjuk, és az éteres oldatot floriszilen szűrjük keresztül. A metánszulfonsavas só előállításához a maradékot 25 ml forró metanolban oldjuk. Ekvivalens mennyiségű metánszulfonsavat tartalmazó metanolos oldatot adunk hozzá, majd az oldatot lehűtjük. A keveréket ezután éterrel hígítjuk, és a metánszulfonsavas só kicsapódik. 200 mg D-6-n-propil-8-alfa-metil-merkaptó-metil-ergolin-metán-szulfonátot kapunk, amely 206–208 °C-on, bomlás közben olvad. Egy második frakciót is kapunk, kitermelés = 220 mg.

A találmány szerinti vegyületek hasznosságára a Parkinson szindróma kezelésében bizonyították, hogy 6-hidroxi-dopamin-sérült patkányokat használó vizsgáló eljárásban befolyásolja a forgási viselkedést.

Ebben a vizsgálatban a migro-neostriatal-sérült patkányokat használunk, melyeket Ungerstedt és Arbuthnot eljárása szerint állítunk elő (Brain. Res., 24, 485, 1970). A dopamin antagonisták aktivitással rendelkező anyag hatására a patkányok sérüléssel ellentétes oldalra fordulnak. Egy lappangási szakasz után – amely vegyületenként változik – a fordulatokat 15 percig számoljuk. A D-6-n-propil-8-alfa-metil-merkaptó-metil-ergolin-metán-szulfonát 0,1 mg/kg intraperitoneális dózisban sérült patkányonként átlagosan 98 fordulást okozott, 0,05 mg/kg dózisban pedig 90 fordulást. A patkányok 100%-a mutatott fordulat mindkét dózisonál.

A találmány szerinti vegyületek hasznosak mint prolaktin inhibitorok is, és mint ilyeneket, nem megfelelő laktáció esetében is lehet használni, mint szülés után szoptatásnál és tejcsorgásnál.

Annak bizonyítékeként, hogy a prolaktin-szint csökkentését kívánó betegségek esetében is hasznosak, a találmány szerinti vegyületekről a következő eljárással mutattuk ki a prolaktin-gátló hatást.

A Sprague-Dawley törzsbe tartozó, körülbelül 200 g súlyú felnőtt hím patkányokat nevelünk léghőszabályozott szobában, ellenőrzött világítással (világítás reggel 6 órától este 8 óráig), táplálunk laboratóriumi táppal és vízzel ad libitum (tetszés szerint).

18 órával az ergolin-származék beadása előtt mindegyik patkány intraperitoneálisan 2,0 mg rezepint kapott vizes szuszpenzióban. A rezepin célja a prolaktinszint egyformán-tartása. D-6-n-propil-8-alfa-metil-merkaptometil-ergolint 10 µg/ml koncentrációban oldunk 10%-os etanolban, és 10 patkányt tartalmazó csoportoknak 5, 50 és 500 µg/kg dózisban, intraperitoneálisan injektáljuk. 10 felnőttből álló kontroll csoport ekvivalens mennyiségű 10%-os etanol kap. Egy órával a kezelés után mindegyik patkányt lefejezéssel megöljük, és a szérumból 150 µl alikvot részét használjuk a prolaktin vizsgálathoz. Az

eredményeket statisztikailag értékeljük a Student-féle „t” tesztet használva a prolaktinszint változásának szignifikancia szintje, „p” megállapítására.

A kezelt patkányok és a kezeletlen patkányok prolaktinszintje közötti különbség osztva a kontroll patkányok prolaktinszintjével adja a találmány szerinti vegyületeknek tulajdonítható prolaktin kiválasztást gátló hatást, százalékban. A D-6-n-propil-8-alfa-metil-merkaptometil-ergolin-metán-szulfonátot beadása után mért gátlási %-ok az 1. táblázatban láthatók. A táblázat 1. oszlopában látható az alkalmazott dózis-szint, a 2. és 3. oszlopban a szérumból prolaktin-szint ng/ml-ben, a 4. oszlopban a %-os gátlás és az 5. oszlopban a szignifikancia-szint, „p”.

A találmány szerinti vegyület és sói csökkentik a vérnyomást is spontán magasvérnyomású patkányokban, és így emelők magas vérnyomásának kezelésére használhatók.

A találmány szerinti vegyületet vagy sóját tehát a prolaktin kiválasztás gátlására vagy a Parkinson-szindróma kezelésére vagy más farmakológiai hatások elérésére használhatjuk fel.

1. táblázat

Ip dózis µg/kg	Szérumból prolaktin mg/ml		A szérumból prolaktin százalékos gátlása	Szignifikancia szint „p”
	kontroll	kezelt		
500	17,7 ± 2,6	1,9 ± 0,5	98%	P<0,001
50	17,7 ± 2,6	1,6 ± 0,3	91%	P<0,001
5	17,7 ± 2,6	4,6 ± 0,7	74%	P<0,001

Az ergolin-származékot a megszokott orális vagy parenterális kezeléshez formulázzuk, jellemző adagolása 0,01 és 3 mg/kg emlős testsúly között változik. A D-6-n-propil-8-alfa-metil-merkaptometil-ergolinhez a 0,01 és 0,5 mg/kg közötti dózis-tartomány használható előnyösen.

Ezeket a dózisokat a normális körülmények között naponta 1–4-szer adjuk be. Az aktív ergolin vegyületek, különösen a nem-toxikus gyógyászati elfogadható savadecidós sóik, különösen jól használhatók az orális adagolásra, és előnyösen formulázhatók az orális adagoláshoz mint tabletták, szuszpenzió, valamint adagolható zselatin kapszulákban és hasonló módokon. A hatóanyagot megfelelően formulázhatjuk megfelelő kötőanyagokkal, hordozókkal, hígítókkal, segédanyagokkal és hasonlókkal keverve. Az általánosan használt hígítóanyagokra, segédanyagokra és hordozókra a következő példákat említjük:

dextróz, keményítő, szacharóz, kukorica-olaj, szorbit, mannit, propilén-glikol, kalcium-szilikát, etil-laktát, metil-hidroxi-benzoát és hasonlók. A szájon át történő adagoláshoz a jellemző összetételű készítmény tartalmaz például a fentiekben említett vegyületekből előnyösen gyógyászati elfogadható, nem-toxikus savadecidós só formájában 0,01 és 0,5 mg körüli mennyiségben, általánosan használt

hordozóanyagokkal, mint például keményítőpor, dextróz (mindegyikből 200 mg) elkeverve. A kényelmes, szájon át történő adagoláshoz ezt az összetételű keveréket lehet tablettákká préselni, vagy üres, összetolható zselatin kapszulákban kapszulázni.

A szájon át történő adagolás az előnyös. Ha parenterális adagolást használunk, az injekciót előnyösen a bőr alá adjuk, megfelelő gyógyászati készítményt használva. A parenterális adagolás többi formái, mint például az intraperitoneális, intramuszkuláris vagy intravénás is ugyanilyen hatékonyak. Intravénás vagy intramuszkuláris adagolás esetén vízzoldható, gyógyászati elfogadható sókat használunk. Például a fenti összetétellel rendelkező vegyületet, főleg egy savadecidós só, mint például a metánszulfonsavas só körülbelül 0,5 mg mennyiségben összekeverhetünk megfelelő hígítókkal, mint például mannit, szacharóz és hasonlók, és megfelelő oldószerben, mint például 100 ml sóoldatban feloldhatjuk.

Ezt a készítményt adhatjuk intravénásan a betegnek, 2–6 órán át csepegtetve. Másféleképpen, a fenti készítmény aktív anyagát összekeverjük általánosan használt hígítókkal és intramuszkulárisan adhatjuk körülbelül 0,01–0,5 mg-os dózisokban, 2–4-szer naponta.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás D-6-n-propil-8-alfa-metil-merkaptometil-ergolin és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóinak az előállítására, azzal jellemezve, hogy a 5 D-6-n-propil-8-alfa-metil-oxi-metil-ergolint a metil-merkaptán nátriumsójával reagáltatjuk, majd kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sót készítünk.

2. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított D-6-n-propil-8-alfa-metil-merkaptometil-ergolint vagy valamely, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásos módon, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé készítjük.

A kiadásért felel: a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

84.4442 – Zrínyi Nyomda, Budapest