

(12) **Ausschließungspatent**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **258 612 A5**4(51) **C 07 K 5/06**
A 61 K 37/64**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

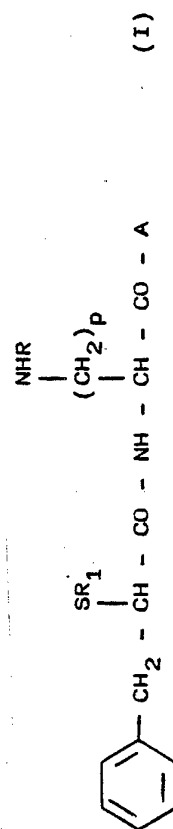
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 K / 294 181 4	(22)	03.10.85	(44)	27.07.88
(31)	P3436569.9	(32)	05.10.84	(33)	DE

(71) siehe (73)
 (72) Ross, Otto, Dipl.-Chem.; Schnorrenberg, Gerd, Dr. Dipl.-Chem.; Lösel, Walter, Dr. Dipl.-Chem.; Wiedemann, Ingrid, Dr.; Gaida, Wolfram, Dr.; Hoefke, Wolfgang, Dr., DE
 (73) Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim (Rhein), DE
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

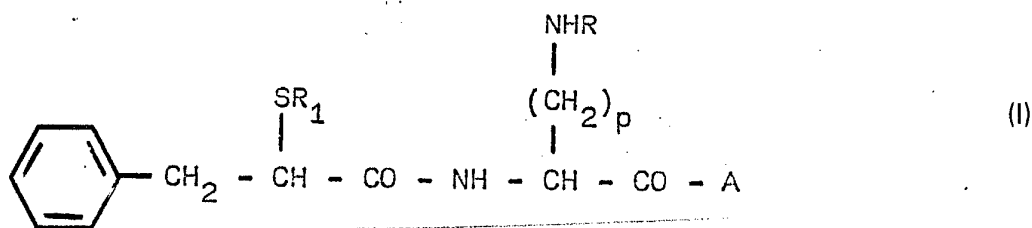
(54) **Verfahren zur Herstellung von dimeren Aminosäurederivaten sowie deren pharmazeutische Zusammensetzungen**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von dimeren Aminosäurederivaten der allgemeinen Formel (I), wobei die Substituenten, die in der Erfindungsbeschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie ihre Salze, die eine starke Angiotensin-I-Converting-Enzym-Hemmung aufweisen und als Hypotensiva Verwendung finden sollen. Formel (I)



Erfindungsanspruch:

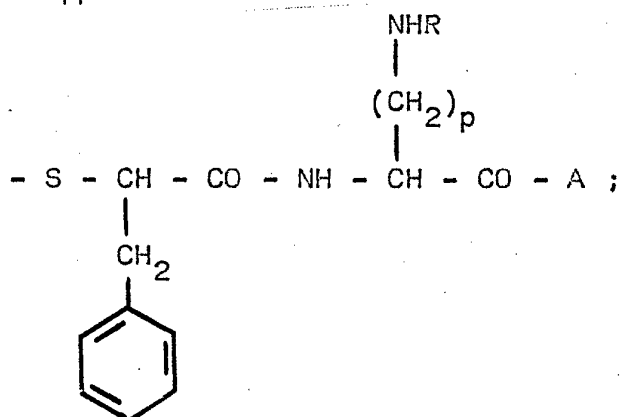
Verfahren zur Herstellung von dimeren Aminosäurederivaten der allgemeinen Formel I,



worin

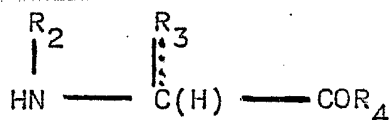
R H, Acetyl, Benzoyl, Pivaloyl oder t-butoxycarbonyl,

R₁ die Gruppe

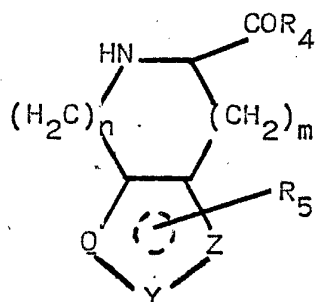


p eine der Zahlen 1-4;

A den Rest einer der α-Aminosäuren



oder

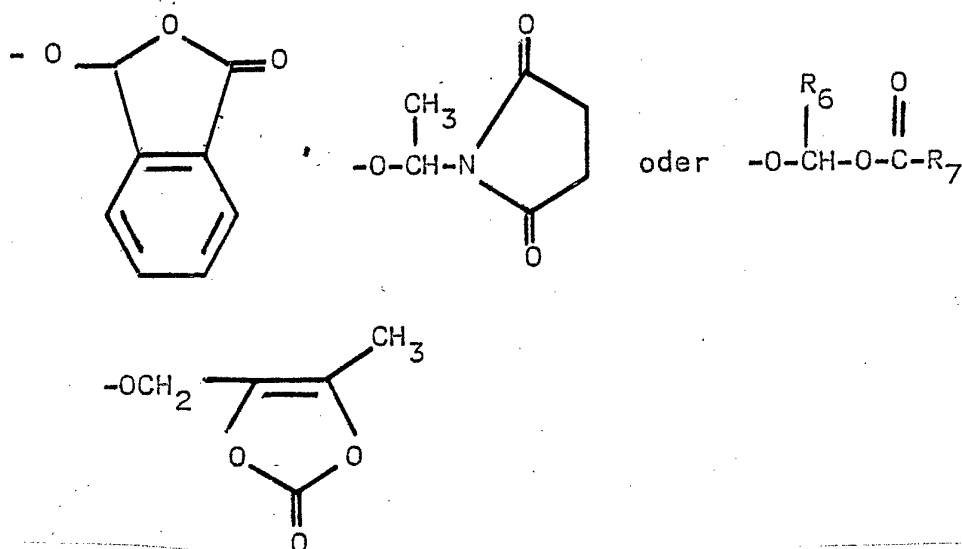


R₂ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, gerade oder verzweigt, C₅-C₇-Cycloalkyl, wobei ein Phenylring ankondensiert sein kann, Phenyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, einen Hetero-C₁-C₄-alkylrest, wobei der Heterocyclus aus einem 5- oder 6-Ring mit 1-2 Heteroatome O, S oder N besteht,

R₃ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, gerade oder verzweigt, Phenyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl oder einen Hetero-C₁-C₄-alkylrest, wobei der Heterocyclus aus einem 5- oder 6-Ring mit 1-2 Heteroatome O, S oder N besteht, oder

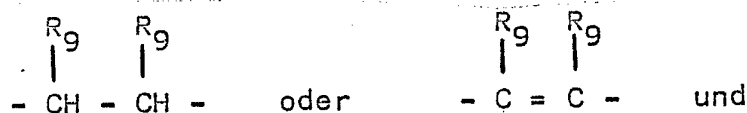
R₂ und R₃ zusammen bilden mit dem N- und dem C-Atom einen 5-, 6- oder 7gliedrigen Ring, der gesättigt sein oder eine Doppelbindung enthalten kann, oder einen 4-, 5- oder 6gliedrigen Ring, der ein oder zwei weitere der Heteroatome O, S oder N enthält;

R₄ OH, C₁-C₄-ω-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino (C₁-C₄)₂-Dialkylamino, eine der Gruppen



- oder eine α -Aminosäure, die peptidartig mit der CO-Gruppe des Moleküls verknüpft ist;
- R_5 C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkenyl, C_1 - C_3 -Alkynyl, gerade oder verzweigt, Hydroxy, Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkoxy, Mercapto, C_1 - C_4 -Alkylthio, Hydroxy- C_1 - C_4 -alkyl, Mercapto- C_1 - C_4 -alkyl, F, Cl, Br, Amino- C_1 - C_4 -alkyl, Sulfonamido, Methylendioxy, Fluor- C_1 - C_4 -alkyl, Chlor- C_1 - C_4 -alkyl, Brom- C_1 - C_4 -alkyl, Cyano oder Trifluormethyl;
- R_6 Wasserstoff oder Methyl;
- R_7 C_1 - C_4 -Alkyl, gerade oder verzweigt, wobei der Alkylrest durch F, Cl, Br, CF_3 , Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann;
- Q , Y und Z O, S, NR_8 , CR_9 , CHR_9 ,

mit der Maßgabe, daß nur einer der Reste X, Y und Z O, S



einer oder zwei der Reste X, Y und Z NR_8 bedeuten können;

- R_8 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, gerade oder verzweigt;
- R_9 Wasserstoff, oder zusammen mit einem vicinal stehenden Rest R_9 einen Phenylring oder, für m und n = 1, dessen Dihydroform mit der Doppelbindung in Konjugation zur C-terminalen Carboxygruppe und
- m und n jeweils 0, 1 oder 2, wobei die Summe aus m und n 1 oder 2 ist, bedeuten und deren Salze, und gegebenenfalls der üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen, **gekennzeichnet dadurch**, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 Wasserstoff bedeutet und die NH_2 -Gruppe eine Schutzgruppe trägt, mit einem Oxydationsmittel behandelt, und daß man gegebenenfalls eine so erhaltene dimere Verbindung in ein Salz überführt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Verfahren zur Herstellung von dimeren Verbindungen sowie deren Salze, pharmazeutische Zusammensetzungen und die Anwendung als Arzneimittel.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Zur erfinderischen Lösung ist zur Zeit kein naheliegender Stand der Technik bekannt.

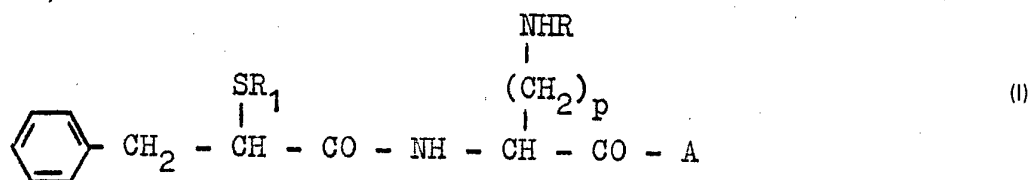
Ziel der Erfindung

Mit der Erfindung werden dimere Verbindungen bereitgestellt, die als Pharmazeutika eingesetzt, eine starke, lang anhaltende blutdrucksenkende Wirkung besitzen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfinderaufgabe besteht darin, Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen zu entwickeln, die als pharmazeutische Zusammensetzungen, eine gefäßerweiternde Wirkung aufweisen.

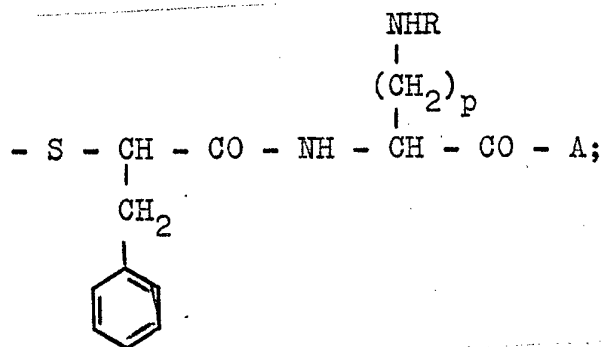
Erfindungsgemäß werden neue dimere Verbindungen der allgemeinen Formel



hergestellt, worin

R H, Acetyl, Benzoyl, Pivaloyl oder t-Butoxycarbonyl;

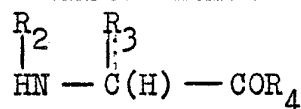
R₁ die Gruppe



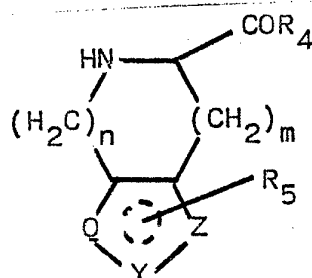
ist;

p eine der Zahlen 1-4;

A den Rest einer der 2-Aminosäuren



oder

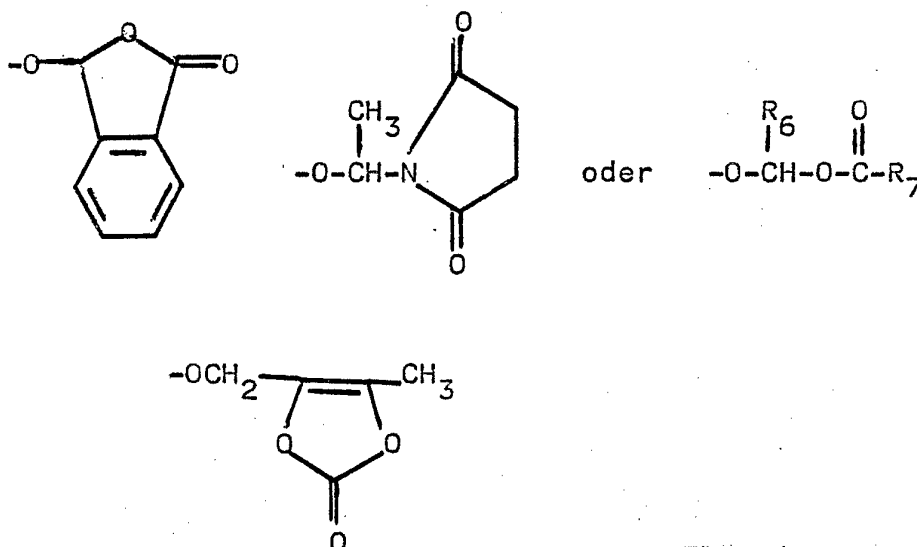


R₂ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, gerade oder verzweigt, C₅-C₇-Cycloalkyl, wobei ein Phenylring ankondensiert sein kann, Phenyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, einen Hetero-C₁-C₄-alkylrest, wobei der Heterocyclus aus einem 5- oder 6-Ring mit 1-2 der Heteroatome O, S oder N besteht,

R₃ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, gerade oder verzweigt, Phenyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl oder einen Hetero-C₁-C₄-alkylrest, wobei der Heterocyclus aus einem 5- oder 6-Ring mit 1-2 der Heteroatome O, S oder N besteht, oder

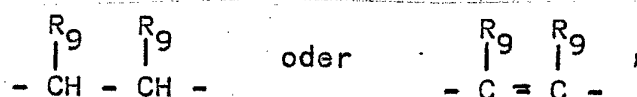
R₂ und R₃ zusammen bilden mit dem N- und dem C-Atom einen 5-, 6- oder 7gliedrigen Ring, der gesättigt sein oder eine Doppelbindung enthalten kann, oder einen 4-, 5- oder 6gliedrigen Ring, der ein oder zwei weitere der Heteroatome O, S oder N enthält;

R₄ OH, C₁-C₄-ω-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, (C₁-C₄)₂-Dialkylamino, eine der Gruppen

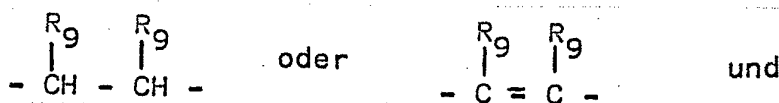


oder eine α -Aminosäure, die peptidartig mit der CO-Gruppe des Moleküls verknüpft ist;

- R_5 C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkenyl, C_1 - C_3 -Alkynyl, gerade oder verzweigt, Hydroxy, Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkoxy, Mercapto, C_1 - C_4 -Alkylthio, Hydroxy- C_1 - C_4 -alkyl, Mercapto- C_1 - C_4 -alkyl, F, Cl, Br, Amino- C_1 - C_4 -alkyl, Sulfonamido, Methylendioxy, Fluor- C_1 - C_4 -alkyl, Chlor- C_1 - C_4 -alkyl, Brom- C_1 - C_4 -alkyl, Cyano oder Trifluormethyl;
- R_6 Wasserstoff oder Methyl;
- R_7 C_1 - C_4 -Alkyl, gerade oder verzweigt, wobei der Alkylrest durch F, Cl, Br, CF_3 , Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann;
- Q , Y und Z O, S, NR_8 , CR_9 , CHR_9 ,



mit der Maßgabe, daß nur einer der Reste X, Y und Z O, S



einer oder zwei der Reste X, Y und Z NR_8 bedeuten können;

- R_8 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, gerade oder verzweigt;
- R_9 Wasserstoff, oder zusammen mit einem vicinal stehenden Rest R_9 einen Phenylring oder, für m und n = 1, dessen Dihydroform mit der Doppelbindung in Konjugation zur C-terminalen Carboxygruppe und
- m und n jeweils 0, 1 oder 2, wobei die Summe aus m und n 1 oder 2 ist.

Bedeutung die Reste R_2 und/oder R_3 einen 5- oder 6gliedrigen Hetero-Alkylrest, so seien als Beispiele für den Heterocyclen genannt Thiophen, Furan, Pyrrol, Thiazol, Oxazol, Isoxazol, Pyrazol, Imidazol, Pyran, Thiopyran, Pyridin, Morpholin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Oxathin sowie deren Di- und Tetrahydroformen.

Die als Bedeutung für den Rest R_4 genannten, gegebenenfalls substituierten Alkylgruppen können gerade oder verzweigt sein; als α -Aminosäuren, die peptidartig mit der CO-Gruppe des Moleküls verbunden sein können, kommen insbesondere in Betracht Prolin, Valin, Leucin, Isoleucin und Phenylalanin.

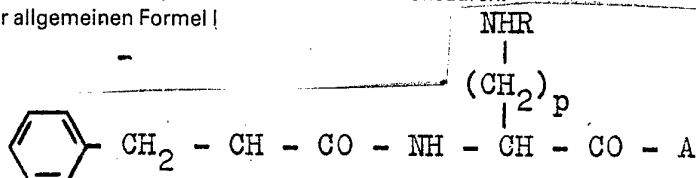
Bei einer der Bedeutungen für A können die an die Pyrrolidin- beziehungsweise Piperidincarbonsäure ankondensierten 5- oder 6-Ring-Heterocyclen gesättigt oder ungesättigt sein. Bevorzugte Heterocyclen sind Furan, Pyrrol, Thiophen, Benzofuran, Indol, Benzothiophen, Oxazol, Imidazol, Thiazol, Isoxazol, Pyrazol, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Pyridin, Pyridazin, Chinolin, Isochinolin oder Piperidin.

Die neuen Verbindungen weisen im allgemeinen mehrere Asymmetriezentren auf und liegen daher als Diastereomere oder in Form ihrer Racemate beziehungsweise ihrer racemischen Gemische vor. Die Erfindung umfaßt sowohl die racemischen Gemische als auch die einzelnen Diastereomeren. Bevorzugt sind diejenigen Enantiomeren, bei denen die asymmetrischen C-Atome in der S-Konfiguration vorliegen.

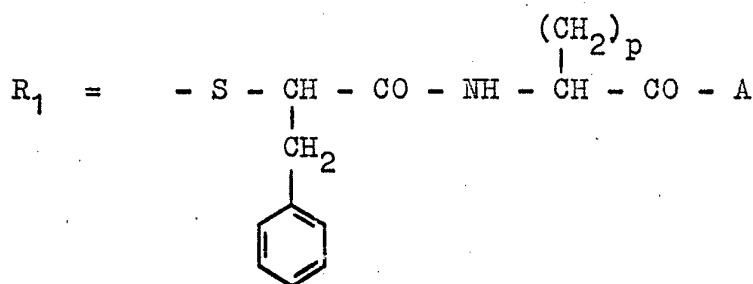
Die erwähnten Racemate können in üblicher Weise, z.B. durch fraktionierte Kristallisation, durch chemische oder durch biochemische Spaltung, in ihre sterisch einheitlichen Formen angereichert oder rein erhalten werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen in Form ihrer Betaine vor. Sie sind daher befähigt, Salze sowohl mit Säuren als auch mit Basen zu bilden. Beispiele für anorganische Basen sind Ammoniak, Alkalimetallhydroxyde wie Natrium- oder Kaliumhydroxyd oder Erdalkalimetallhydroxyde, wie Calcium- oder Magnesiumhydroxyd; an organischen Basen seien genannt N,N'-Dibenzyläthylendiamin oder Triäthylamin. Als Beispiele für zur Salzbildung geeignete Säuren seien genannt Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure oder Sulfonsäuren.

Dimere der allgemeinen Formel I

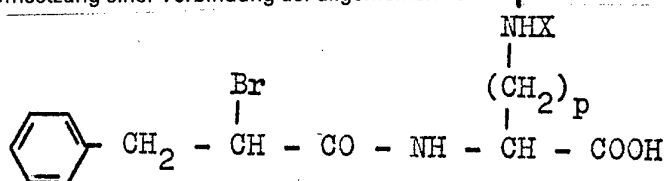


(I)



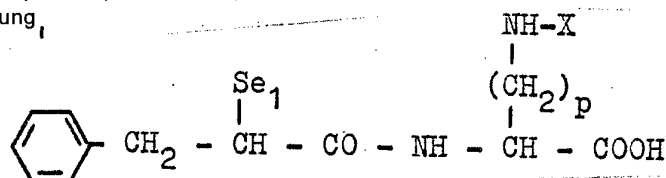
erhält man beispielsweise

- a) durch Oxydation einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 Wasserstoff bedeutet und die NH_2 -Gruppe durch eine der vorstehend für X aufgeführten Gruppen geschützt ist, mit einem Oxydationsmittel wie Sauerstoff oder Jod;
- b) durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin p die oben angeführte Bedeutung hat und

X eine geeignete Schutzgruppe, z. B. die t-Butyloxycarbonyl-, α,α -Dimethyl-3,5-dimethoxy-oxycarbonyl (Ddz)-Adamantyloxycarbonyl (Adoc)-, 2-(p-Biphenyl)-isopropoxyloxycarbonyl (B poc)-, t-Amyloxycarbonyl (Acc)-, Furfuryloxycarbonyl (Foc)- oder p-Methoxybenzyloxycarbonyl (Z)-(omet)gruppe bedeutet mit Thiolessigsäure zu einer Verbindung



worin

R_1 , p und X die oben angegebene Bedeutung haben und anschließender Verseifung zu einer Verbindung mit freier Mercaptogruppe. Die Oxidation zum entsprechenden Dimeren erfolgt wie unter 2) beschrieben, das erhaltene Zwischenprodukt wird mit einer Aminosäure A kondensiert.

Nach den oben beschriebenen Verfahren können die folgenden Endprodukte, gegebenenfalls in Form ihrer Salze, erhalten werden:

$\text{N,N}'\text{-(N,N}'\text{-(2,2'-S-Dithiobis-(3-phenylpropanoyl))-bis-S-lysyl)-bis-S-prolin}$

$\text{N,N}'\text{-(N,N}'\text{-(2,2'-S-Dithiobis-(3-phenylpropanoyl))-bis-S-lysyl)-bis-S-prolinpivaloyloxymethylester}$

$\text{N,N,N,N}'\text{-(2,2'-S-Dithiobis-(3-phenylpropanoyl))-bis-S-lysyl)-bis-thiazolidin-4-S-carbonsäure}$

$\text{N,N,N,N}'\text{-(2,2'-S-Dithiobis-(3-phenylpropanoyl))-bis-S-lysyl)-bis-thiazolidin-4-S-carbonsäure-pivaloyloxy-methylester}$

Die dimeren Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen eine starke, lang anhaltende blutdrucksenkende Wirkung. Diese beruht auf einer Hemmung des Angiotensin I Converting Enzyms und damit einer Blockierung der Bildung des Vasokonstriktors Angiotensin II aus Angiotensin I. Darüber hinaus wirken die neuen Verbindungen hemmend auf das für den Bradykininabbau verantwortliche Enzym Kininase II, das als identisch mit dem oben genannten Converting Enzym gilt. Da Bradykinin eine gefäßerweiternde Wirkung besitzt, wird der blutdrucksenkende Effekt durch diese zusätzliche Wirkung verstärkt. Die durch Bradykinin erzeugte Blutdrucksenkung an normalen Ratten wird durch die neuen Verbindungen verstärkt. Ausdruck dieser Wirkung könnte auch die an unvorbehandelten genetischen Hochdruckratten beobachtete blutdrucksenkende Wirkung sein. Für die Anwendung in der Therapie werden die neuen Verbindungen mit üblichen pharmazeutischen Füll- oder Trägerstoffen, Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Dickungs- oder Verdünnungsmitteln gemischt.

Als pharmazeutische Zubereitungsformen kommen zum Beispiel Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver in Frage, wobei gewünschtenfalls weitere bekannte Wirkstoffe, z. B. Saluretica, Diuretica und/oder Antihypertonica zugefügt werden können.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetaphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z. B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Organextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Äthylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z. B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Äthylendiamintetraessigsäure und unter Zugabe geeigneter Lösungsvermittler hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die einen oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

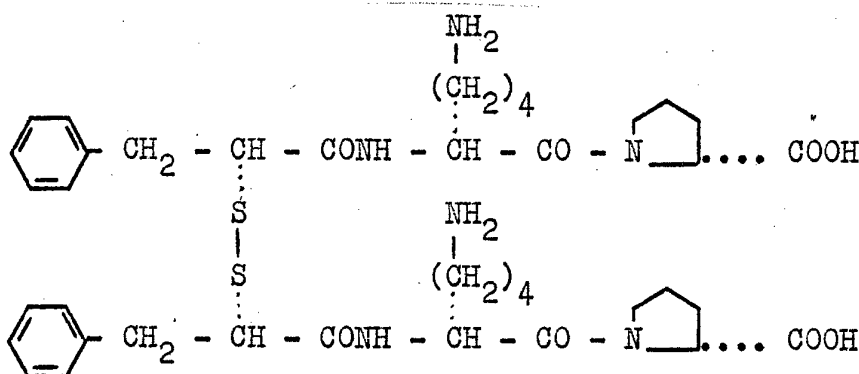
Die tägliche Dosis für die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beziehungsweise ihre Salze soll 5–500, vorzugsweise 10–100 mg, betragen und kann in 1–4 Einzeldosen verabreicht werden.

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung. Die Struktur aller synthetisierter Beispiele wurde durch NMR-Spektren bestätigt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

N,N'-(N,N'-(2,2'-S-Dithiobis-(3-phenylpropanoyl))-bis-S-lysyl)-bis-S-prolin



3,9 g (6,43 mMol) N-(N^ε-(3-Phenyl-2-S-acetylmercapto-propanoyl)-N^ε-tert.butoxycarbonyl-S-lysyl)-S-prolin-tert.butylester werden in 50 ml Methanol gelöst, mit 10 ml Wasser und 5,6 ml 5 n Natronlauge versetzt und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 2,8 ml 5 n Natronlauge zugegeben und weitere 1,5 Stunden gerührt. Man destilliert im Vakuum das Methanol ab, löst den Rückstand in 300 ml Dichlormethan und schüttelt mit Wasser aus. Die organische Phase wird nacheinander mit verdünnter KHSO₄-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. V. abdestilliert. 3,4 g (= 94 % d. Th.) der freien Mercaptoverbindung werden als Öl erhalten.

Zur Oxidation werden die 3,4 g (6 mMol) der voranstehenden entacetylierten Verbindung in 100 ml Dichlormethan gelöst, 0,8 g (8 mMol) KHCO₃ zugesetzt und eine 2%ige methanolische Jodlösung bei Raumtemperatur bis zur bleibenden Gelbfärbung zutropft (Verbrauch ca. 25 ml).

Man fügt ca. 50 ml Wasser zu und reduziert das Über-

Die organische Phase wird abgetrennt, mehrmals mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. V. zur Trockne eingedampft.

2,2 g (= 64,9 % d. Th.) der dimeren Bisverbindung werden als erstarrter Schaum erhalten.

Zur Verseifung der Ester- und N^ε-Schutzgruppe wird die Bisverbindung (2,2 g = 1,97 mMol) mit 60 ml Trifluoressigsäure übergossen und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man destilliert die Trifluoressigsäure i. V. ab, löst in verdünnter NaHCO₃-Lösung und schüttelt mit Essigester aus. Danach wird die wäßrige Phase mit verdünnter Salzsäure angesäuert und im Vakuum eingedampft. Der weiße, feste Rückstand wird drei- bis viermal mit Methanol ausgezogen, vom Ungelösten abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. zur Trockne eingedampft.

Als Ausbeute werden 1,6 g (= 100 % d. Th.) der Titelverbindung als erstarrter Schaum erhalten.

R_f = 0,2 (Butanol, Essigsäure, Wasser = 3:1:1, Silicagel).

Beispiel 2

N,N'-(N,N'-(2,2'-S-Dithiobis-(3-phenylpropanoyl))-bis-S-lysyl)-bis-S-prolin-pivaloyloxymethylester

Ausgangsprodukt ist die Titelverbindung aus Beispiel 1. Die Veresterung zur Titelverbindung erfolgt in dem 6,6 mMol N,N'-TN,N'-(2,2'-S-Dithiobis-(3-phenylpropanoyl))-bis-S-lysyl)-bis-S-prolin in Aceton gelöst werden, 6,6 mMol KHCO₃, 185 mg Kaliumjodid und 8,06 mMol Chlormethyl-pivalat zugegeben werden und 3 h am Rückfluß erhitzt wird. Nach Abkühlung wird vom ausgefallenen KCl abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, nacheinander mit H₂O, verdünnter NaHCO₃-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Essigesters wird der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt.

(Elution: Essigester:n-Hexan = 2:1)

Wechsel Essigester:Methanol = 9:1)

Beispiel 3

N,N'-(N,N'-(2,2'-S-Dithiobis-(3-phenylpropanoyl))-bis-S-lysyl)-bis-Thiazolidin-4-S-carbonsäure-pivaloyloxymethylester

Ausgangsverbindung ist die Titelverbindung aus Beispiel 1. Die Veresterung zur Titelverbindung erfolgt analog der im Beispiel 2 geschilderten Weise.

Pharmazeutische Anwendungsbeispiele**a) Dragees**

1 Drageekern enthält:	
Wirkstoff gemäß Anspruch 1	10,0 mg
Milchzucker	60,0 mg
Maisstärke	35,0 mg
Gelatine	3,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>110,0 mg</u>

Herstellung

Die Mischung der Wirksubstanz mit Milchzucker und Maisstärke wird mit einer 10%igen wäßrigen Gelatinelösung durch ein Sieb mit 1 mm Maschenweite granuliert, bei 40°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und verpreßt. Die so erhaltenen Kerne werden in üblicher Weise mit einer Hülle überzogen, die mit Hilfe einer wäßrigen Suspension von Zucker, Titandioxyd, Talkum und Gummi arabicum aufgebracht wird. Die fertigen Dragees werden mit Bienenwachs poliert.

b) Tabletten

Wirkstoff gemäß Anspruch 1	10,0 mg
Milchzucker	70,0 mg
Maisstärke	50,0 mg
lösliche Stärke	7,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg
	<u>140,0 mg</u>

Herstellung

Wirkstoff und Magnesiumstearat werden mit einer wäßrigen Lösung der löslichen Stärke granuliert, das Granulat getrocknet und innig mit Milchzucker und Maisstärke vermischt. Das Gemisch wird sodann zu Tabletten von 230 mg Gewicht verpreßt, die je 100 mg Wirkstoff enthalten.

c) Injektionslösungen

Wirkstoff gemäß Anspruch 1	5,0 mg
Äthanolamin	60,0 mg
Natriumchlorid	20,0 mg
destilliertes Wasser	ad 2 ml

Herstellung

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in einer ausreichenden Menge destilliertem Wasser gelöst und mit der erforderlichen Menge Wasser auf die gewünschte Konzentration gebracht. Die Lösung wird filtriert und unter aseptischen Bedingungen in 2-ml-Ampullen abgefüllt. Die Ampullen werden sterilisiert und verschlossen. Jede Ampulle enthält 5 mg Wirkstoff.

d) Kapseln

Wirkstoff gemäß Anspruch 1	10,0 mg
Milchzucker	250,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Talk	10,0 mg
	<u>310,0 mg</u>

Wirkstoff, Milchzucker und Maisstärke werden zunächst in einem Mischer und dann in einer Zerkleinerungsmaschine vermengt. Das Gemisch wird nochmals in den Mischer gegeben, gründlich mit dem Talk vermengt und maschinell in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

e) Suppositorien

Wirkstoff gemäß Anspruch 1	0,1 g
Kakaobutter (Fp. 36–37°C)	1,6 g
Carnaubawachs	0,1 g
	<u>1,8 g</u>

Kakaobutter und Carnaubawachs werden geschmolzen, gründlich vermengt und auf 45°C abgekühlt. In diese Masse wird der feinpulverisierte Wirkstoff eingerührt. Anschließend wird die Mischung in leicht vorgekühlten Suppositorienformen geeigneter Größe gegossen und abkühlen gelassen.