



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: A 61 K 31/485

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

627 649

⑳① Gesuchsnummer: 8246/78

㉔② Anmeldungsdatum: 02.08.1978

㉔④ Patent erteilt: 29.01.1982

㉔⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 29.01.1982

㉔⑦③ Inhaber:
Karl O. Helm Aktiengesellschaft, Hamburg 1 (DE)

㉔⑦② Erfinder:
Dr. Alfred G. Maasböl, Hamburg 61 (DE)
Dr. Alexander K. Sim, Sterlingshire/Schottland
(GB)

㉔⑦④ Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

⑤④ **Pharmazeutische Zusammensetzung.**

⑤⑦ Die pharmazeutische Zusammensetzung enthält physiologisch unbedenkliches Trägermaterial und als therapeutisch aktiven Wirkstoff mindestens eine Verbindung aus der Gruppe von 1,2,9,10-Tetrahydroxyaporphin, 1-Glaucin oder ein Gemisch von l- und d-Glaucin, und deren physiologisch unbedenklichen Salzen oder quaternären N-Alkyl-ammonium-Derivaten. Vorzugsweise ist der Wirkstoff 1-Glaucin. Bevorzugt liegt das Produkt in einer zur Erzielung eines antithrombotischen oder anti-tussiven Effekts angestimmten Dosisform zur oralen Einnahme oder Injektion vor. Bevorzugte Wirkstoffe sind Glaucin-Embonat und d,l-Glaucin-d, l-tartrat.

PATENTANSPRÜCHE

1. Pharmazeutische Zusammensetzung mit einem physiologisch unbedenklichen Trägermaterial und einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe:

- a) 1,2,9,10-Tetrahydroxyaporphin,
- b) l-Glaucin oder ein Gemisch von l- und d-Glaucin, und
- c) deren physiologisch unbedenklichen Salze oder quaternären N-Alkylammoniumderivate.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffkomponente 50–100 Gew.-% l-Glaucin und 0–50 Gew.-% d-Glaucin und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze oder quaternären Ammonium-Methohalogenide enthält.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffkomponente d,l-Glaucin oder dessen physiologisch unbedenkliche Salze oder quaternäres Ammonium-Methohalogenid enthält.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in Form von peroral einzunehmenden Tabletten, Dragees, Pillen oder Kapseln, gekennzeichnet durch einen die Thrombozytenaggregation hemmenden Gehalt von 100–800 mg mindestens eines Wirkstoffs gemäss Anspruch 1.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in Form einer in getrennten Dosisseinheiten abgefüllten Injektionsflüssigkeit, gekennzeichnet durch einen die Thrombozytenaggregation hemmenden Gehalt von pro Dosisseinheit 100–2250 mg mindestens eines der Wirkstoffe gemäss Anspruch 1.

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in Form von peroral einzunehmenden Tabletten, Dragees, Pillen oder Kapseln mit antitussiver Wirkung, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 1–1000 mg, vorzugsweise 5–50 mg, l-Glaucin, gegebenenfalls im Gemisch mit d-Glaucin und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salzen.

7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in Form eines Sirups mit antitussiver Wirkung, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 1–10 mg pro l-Glaucin, gegebenenfalls im Gemisch mit d-Glaucin und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salzen.

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Glaucin-embonat.

9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, gekennzeichnet durch einen Gehalt an d,l-Glaucin-d,l-tartrat.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, die beispielsweise antithrombotische oder antitussive Wirkung aufweist.

Es ist bekannt, dass Papaverin antithrombotische Wirkung hat, dass es jedoch in wirksamen Konzentrationen gewisse Nebeneffekte zeigt, dass es praktisch nicht für diesen Zweck verwendet werden kann. Die medikamentöse Unterdrückung des Hustenreflexes, der in bronchialen und pulmonalen Erkrankungen zur Befreiung des Atmungstraktes von mechanischen oder pathologischen Irritationen vorkommt, ist wünschenswert, wenn ein trockener durch Irritationen hervorgerufener Husten auftritt, wie dieses z.B. beim Asthma, Keuchhusten, Tuberculose, Lungenkrebs usw. der Fall ist. Die am besten bekannte Substanz, die den Hustenreflex unterdrückt, ist das Codein, von dem man weiss, dass es am Hustenzentrum angreift, welches jedoch auch nach oraler Gabe geringe Toleranzeffekte aufweist, welche durch Entmethylierung während des Metabolismus hervorgerufen wird, da im Organismus Morphin entsteht. Dieser Effekt ist verstärkt, wenn Codein injiziert

wird. Die wichtigsten Nebenerscheinungen der Codein-Therapie sind Konstipation und Depression der Atmungsfunktionen, weshalb die Verwendung von Codein in vielen Fällen kontraindiziert ist oder wenigstens Nachteile beinhaltet. Ein weiteres Argument, welches gegen die Verwendung von Codein spricht, ist, dass die Herstellung die Kultivierung von Schlafmohn erfordert.

Es ist bekannt, dass das Alkaloid d-Glaucin, welches aus *glaucium glavum* (gelber Mohn) gewonnen wird, in der Hustentherapie Verwendung findet. Der gelbe Mohn enthält kein l-Glaucin, aber wenigstens vier andere Alkaloide, deren Trennung von d-Glaucin nur mit grössten Schwierigkeiten durchgeführt werden kann. Das d,l-Glaucin, welches synthetisch hergestellt werden kann, wenn man vom Papaverin ausgeht, und zwar durch oxydative Ringschlussreaktion von Laudanosolin («Angewandte Chemie» 1967, Seiten 815 und 816), enthält beträchtliche Mengen einer Verunreinigung, deren Anwesenheit als Nebenprodukt bis heute nicht erkannt war, welches jedoch mit dem Glaucin-Salz zusammen kristallin erhalten wird. Dieses Nebenprodukt wurde als 1-N,N-Dimethylaminoäthyl-3,4,6,7-tetramethoxyphenanthren identifiziert, welches offensichtlich durch Hofmann – Abbau während der Synthese entstanden war. Im Hinblick auf die Phenanthren-Struktur und die Anwesenheit der Dimethylaminoäthylgruppe, die eine eigene pharmakologische Wirkung aufweist, ist es nicht empfehlenswert, Glaucin zur Herstellung von Arzneimitteln zu verwenden, wenn dieses durch ein solches Nebenprodukt verunreinigt ist.

Aufgabe der Erfindung ist es, Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die bereits bei niedriger Dosierung therapeutisch wirksam und im wesentlichen frei von unerwünschten Nebenwirkungen sind und als antitussive Arzneimittel peroral verabreicht einen verbesserten langzeit-zentral – hustensedierenden Effekt zeigen, nicht suchtbildend und im wesentlichen frei von den unerwünschten gastrointestinalen Nebeneffekten der bekannten Produkte sind.

Da Glaucin, welches durch oxydative Ringschlussreaktion von Laudanosolin hergestellt werden kann, 1-N,N-Dimethylaminoäthyl-3,4,6,7-tetramethoxyphenanthren enthält, welches in einem Arzneimittel nicht tolerierbar ist, war es eine weitere Aufgabe der Erfindung, gereinigtes Glaucin frei von dem genannten Nebenprodukt einzusetzen.

Diese Aufgaben werden durch die erfindungsgemässe, im Patentanspruch 1 definierte, pharmazeutische Zusammensetzung gelöst.

Sogar bei Konzentrationen der Wirksubstanz weit unter der nötigen Dosierung für Papaverin, haben Zusammensetzungen gemäss der Erfindung einen betonten antithrombotischen Effekt und sind im wesentlichen frei von den Nebenwirkungen, die auftreten, wenn man Papaverin zu diesem Zwecke verwendet.

Als Wirkstoffe der erfindungsgemässen Zusammensetzungen sind somit zu nennen: 1,2,9,10-Tetrahydroxyaporphin, l-Glaucin und d,l-Glaucin und ihre Salze mit physiologisch unbedenklichen anorganischen oder organischen Säuren und die entsprechenden quaternären N-Alkylammoniumderivate.

Die Dosis, um einen antithrombotischen Effekt zu erhalten, ist bevorzugt 8 bis 20 mg/kg Körpergewicht. Eine Pille, Dragee, Tablette oder Kapsel enthält bevorzugt 200 bis 500 mg der aktiven Wirksubstanz, z.B. 200 bis 400 mg von Glaucin oder eines Glaucinsalzes pro Dosierungseinheit. Unter dem Begriff «Glaucin» sei in diesem Zusammenhang der antithrombotischen Effekte l- oder d-Glaucin oder eine Mischung einschliesslich der razemischen Mischung verstanden.

Antitussive Arzneimittel sind durch einen therapeutisch wirksamen Gehalt von Glaucin charakterisiert, welches wenigstens etwa l-Glaucin oder dessen physiologisch unbedenkliche Salze enthält. Glaucin kann in Form einer Pille, Dragee, Ta-

blende oder Kapsel, enthaltend zwischen 1 bis 1000 mg, bevorzugt von 5 bis 50, speziell von 15 bis 40 mg aktiver Wirksubstanz, oder in der Form von Sirup enthaltend 1 bis 10 mg Wirksubstanz pro ml vorliegen.

Die Zusammensetzung der Erfindung ist vorteilhaft gegenüber bekannten antitussiven Arzneimitteln, welche Codein oder d-Glaucin enthalten und welche nicht frei von spasmogenen Nebeneffekten im gastrointestinalen Bereich sind, aber zeigen ausserdem eine unerwartete erhöhte antitussive Wirksamkeit verglichen mit Arzneimitteln enthaltend lediglich d-Glaucin.

Die bevorzugten antitussiven Mittel enthalten in der Wirkstoffkomponente 50 bis 100% l-Glaucin, gegebenenfalls im Gemisch mit d-Glaucin und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salzen, z.B. in einer Proportion entsprechend der racemischen Mischung von Glaucin. Solche Kombination von l- und d-Glaucin und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze zeigen unerwarteterweise einen weiteren Vorteil im Hinblick auf den antitussiven Effekt verglichen mit dem Effekt derselben Menge l-Glaucin oder der sogar weniger wirksamen d-Form.

Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäss Erfindung enthalten auch bevorzugt Glaucin-embonat oder Glaucin-tartrat, welche eine beachtlich verlängerte antitussive Wirksamkeit besitzen, ohne jedoch den Beginn der Wirkung zu verzögern.

Im nachstehenden sind beispielsweise Methoden A–I zur Herstellung von für die erfindungsgemässe Zusammensetzung geeigneten Wirkstoffen beschrieben.

Methode A

Zur Herstellung von Tetrahydroxyaporphin-hydrochlorid wurden 98 g (0,26 Mol) Laudanosolin-hydrobromid in 1,2 l 50%igem wässrigen Methylalkohol bei 80 °C gelöst. Nach vollständiger Lösung wurde durch Zugabe von Eis auf 6 °C abgekühlt und dann eine auf 6 °C gekühlte, filtrierte Lösung von 100 g (0,62 Mol) Eisen-(III)-chlorid in 500 ml 50%igem wässrigem Methylalkohol zugegeben. Nach einer Minute wurden 1,5 l konzentrierter Salzsäure hinzugefügt und die Lösung bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die dabei ausfallenden graubraunen Kristalle wurden abfiltriert, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Es wurden 43 g Tetrahydroxyaporphin-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 242 bis 244 °C erhalten (Ausbeute 50%).

Methode B

Zur Herstellung von d,l-Glaucin-hydrobromid wurden 6 g (0,018 Mol) Tetrahydroxyaporphin-hydrochlorid unter Erwärmen in 840 ml Methylalkohol gelöst. Getrennt davon wurden 21,6 g (0,126 Mol) Trimethylphenylammoniumchlorid in Methylalkohol mit einer Lösung von 8,5 g (0,15 Mol) KOH in Methylalkohol versetzt. Nach Abfiltrieren vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid wurde das Filtrat mit Methylalkohol auf 840 ml aufgefüllt. Nachfolgend wurden beide Lösungen langsam unter Schutzgas gemischt und dann innerhalb von 6 Stunden langsam zu auf 110 °C erhitztem Anisol zugefügt, wobei der Methylalkohol abdestillierte. Nach vollständiger Zugabe wurde die Lösung gekühlt und von einem schwarzen, amorphen Rückstand abfiltriert. Das dunkelgrüne Filtrat wurde im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 5 ml Äthanol, 15 ml Bromwasserstoffsäure und 30 ml Äthylacetat versetzt. Das aus der erhaltenen Mischung auskristallisierte Produkt wurde abfiltriert und getrocknet. Es wurden 5,5 g d,l-Glaucinhydrobromid vom Schmelzpunkt 235 °C (unter Zersetzung) erhalten (Ausbeute 67%).

Methode C

Es wurden 60 g d,l-Glaucin-hydrobromid, das durch die vorstehend beschriebenen Verfahrensstufen erhalten wurde

und gemäss Dünnschichtchromatogramm etwa 10% 1-(N,N-Dimethylaminoäthyl)-3,4,6,7-tetramethoxyphenanthren enthielt, in 200 ml 50%igem wässrigem Äthanol gelöst und mit einem Überschuss von 8,5 g Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser

5 versetzt.

Aus der erhaltenen Mischung wurde durch Ausschütteln mit etwa 500 ml Chloroform die freie d,l-Glaucinbase extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurden 50 g eines öligen Rückstandes erhalten, der aus 75 ml Äthylacetat umkristallisiert wurde. Nach dem Abfiltrieren und Trocknen wurden 30,4 g d,l-Glaucinbase vom Schmelzpunkt 128 bis 130 °C erhalten. Nach wiederholter Kristallisation aus weiteren Mengen 100 ml Äthylacetat wurden 25,15 g d,l-Glaucinbase vom Schmelzpunkt 138 bis 140 °C erhalten, die gemäss Dünnschichtchromatogramm weniger als 0,1% Verunreinigung enthielt.

Nach Kristallisation der vereinigten Rückstände aus Äthylalkohol wurden etwa 5 g 1-(N,N-Dimethylaminoäthyl)-3,4,6,7-tetramethoxyphenanthren mit einem Schmelzpunkt von 248 bis 250 °C und einem massenspektrometrisch ermittelten Molekulargewicht von 369 erhalten.

NMR-Spektrum: 9,13 (s, 1), 7,88 (d, 1), 7,66 (d, 1), 7,46 (s, 2), 3,97 (s, 3), 3,93 (s, 6), 3,86 (s, 3), 3,44–3,14 (m, 4), 2,73 (s, 3), 2,52 (s, 3).

Zur Trennung der Isomeren wurden 5,09 g (0,014 Mol) d,l-Glaucin in 70 ml Äthylalkohol gelöst und mit einer Lösung von 2,2 g (0,014 Mol) d-Weinsäure in 70 ml Äthylalkohol (50 °C) versetzt. Das sich beim langsamen Abkühlen ausscheidende, feinkristalline Produkt wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Es wurden 3,6 g l-Glaucin-d-bitartrat mit einem Schmelzpunkt von 210 bis 212 °C und einer spezifischen Drehung in Wasser von –26° erhalten (Ausbeute 93%).

Das noch unreine l-Glaucin-d-bitartrat wurde mit einer 35 wässrigen Natriumhydroxidlösung versetzt und mit Äther extrahiert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 50 ml Äthylalkohol gelöst und mit einer Lösung von 1,15 g d-Weinsäure in 50 ml Äthylalkohol versetzt. Nach dem Abtrennen wurden 3,39 g l-Glaucin-d-bitartrat mit einem 40 Schmelzpunkt von 212 bis 215 °C und einer spezifischen Drehung in Wasser von –32° erhalten. Die spezifische Drehung der l-Glaucinbase in Äthylalkohol betrug –101° (94% optische Reinheit).

2,48 g l-Glaucin wurden in 15 ml Äthylalkohol mit einem 45 kleinen Überschuss an 48%iger Bromwasserstoffsäure versetzt. Nach der Abtrennung wurden 2,78 g l-Glaucin-hydrobromid vom Schmelzpunkt 235 °C (unter Zersetzung) erhalten (Ausbeute 98,5%).

Aus den Mutterlaugen der ersten und zweiten d-Bitartrat-Kristallisation wurde nach dem Eindampfen ein grünlicher Rückstand erhalten, der in 20 ml Wasser gelöst, mit wässrigem Natriumhydroxid behandelt und dann mit 250 ml Äther extrahiert wurde. Nach dem Trocknen wurde abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Dabei wurden 1,67 g d-Glaucin vom 50 Schmelzpunkt 120 °C erhalten. Die spezifische Drehung betrug in Äthylalkohol 104,6°. Das hieraus durch Umsetzung mit Bromwasserstoffsäure erhaltene d-Glaucin-hydrobromid zeigte einen Schmelzpunkt von 235 °C (unter Zersetzung). Das durch Methylierung aus d-Boldine erhaltene d-Glaucin 60 zeigt eine spezifische Drehung in Äthylalkohol von +115°.

Methode D

Zur Herstellung von l-Glaucin-hydrochlorid wurde l-Glaucin in wenig Methylalkohol gelöst und ein geringer Überschuss 65 an konzentrierter Salzsäure zugegeben. Aus dem erhaltenen, voluminösen Niederschlag wurden durch Zugabe von Äthylacetat weisslich bis rosa gefärbte Kristalle erhalten. Nach dem Abfiltrieren, Waschen mit Aceton und Trocknen wurde weiss-

lich bis rosa gefärbtes, feinkristallines l-Glaucin-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 232 bis 233 °C erhalten.

Methode E

Zur Herstellung von l-Glaucin-hydrojodid wurde l-Glaucin in 2n Salzsäure gelöst und mit gesättigter Kaliumjodidlösung versetzt. Der erhaltene kristalline Niederschlag wurde aus einer Mischung von Methylalkohol und Äther umkristallisiert. Das dabei auskristallisierende, gelbliche Glaucin-hydrojodid zeigte einen Schmelzpunkt von 238 °C.

Methode F

Es wurden 3,92 g (0,01 Mol) Glaucin, 1,5 g (0,011 Mol) Kaliumcarbonat und 5 ml Methyljodid 6 Stunden in Methanol erhitzt. Die noch heisse Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei 4,2 g d-Glaucinmethiodid vom Schmelzpunkt 218 bis 220 °C erhalten wurden (Ausbeute 85%).

Methode G

Zur Herstellung von l-Glaucin-embonat wurden 841 mg l-Glaucin in 10 ml Dimethylformamid mit 459 mg Embonsäure versetzt. Nach Erwärmen bis zur vollständigen Lösung wurde die Mischung in 100 ml Wasser eingegossen und das ausgefallene Produkt abfiltriert und getrocknet. Es wurden 1,32 g pulveriges, schwach bräunliches l-Glaucin-embonat vom Schmelzpunkt 189 bis 192 °C erhalten (Ausbeute 100%).

Methode H

Zur Herstellung von d,l-Glaucin-embonat wurde eine Mischung von 1,42 g d,l-Glaucin und 0,78 g Embonsäure in 20 ml Dimethylformamid gelöst und die erhaltene braune Lösung in 400 ml Wasser eingebracht. Der schwach bräunlich gefärbte Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dabei wurden 1,75 g d,l-Glaucin-embonat vom Schmelzpunkt 188 bis 190 °C erhalten (Ausbeute 80%).

Analyse: $C_{65}H_{66}N_2O_{14}$

berechnet: C 71,02 H 6,05 N 2,55%

gefunden: iC 69,36 H 5,98 N 2,52%

Methode I

Zur Herstellung von d,l-Glaucin-tartrat wurde 355 mg (1 mMol) d,l-Glaucin in 10 ml Äthylalkohol mit 150 mg d,l-Weinsäure in 10 ml Äthylalkohol bei 50 °C versetzt. Nach Kühlung der Lösung wurden 220 mg optisch inaktives d,l-Glaucin-d,l-tartrat vom Schmelzpunkt 215 °C erhalten (Ausbeute 97%).

Beispiel 1

Es wurden Dragees mit antipassiver Wirkung und folgender Zusammensetzung hergestellt:

Kern:	l-Glaucin-hydrobromid	20 mg
	Lactose	60 mg
	Stärke	40 mg
	Talkum	10 mg
		130 mg
Hülle:	Gummi arabicum	4,5 mg
	Talkum	35 mg
	Kristallzucker	80 mg
	weisses Wachs	0,1 mg
	roter Farbstoff	0,4 mg
		120 mg

Beispiel 2

Zur Herstellung von Kapseln mit antitussiver Langzeit-

wirkung wurden Hartgelatine-Steckkapseln mit jeweils 160 mg einer Mischung der folgenden Bestandteile gefüllt:

d,l-Glaucin-hydrochlorid	10 mg
d,l-Glaucin-embonat	25 mg
Lactose	60 mg
Stärke	60 mg
Magnesiumstearat	5 mg
	160 mg

Beispiel 3

Zur Herstellung eines Sirups mit antitussiver Wirkung wurden die folgenden Bestandteile vermischt:

l-Glaucin-hydrobromid	133 mg
Saccharose	20 g
Sorbit	45 g
Zitronensäure	125 WV
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	100 mg
Aroma (Essenz aus süßen Orangen)	1,5 g
Aqua dest.	ad 100 g

Beispiel 4

Zur Herstellung eines zur Injektion bestimmten Arzneimittels wurde eine Lösung aus

Tetrahydroxyaporphin-hydrochlorid (entsprechend 10 mg Tetrahydroxyaporphin-Base)	11,22 mg
Natriumbisulfid	0,7 mg
Weinsäure	5,01 mg
Natriumhydrogentartrat	10,2 mg
Propylenglycol	300 mg
Aqua dest.	ad 1 ml
in Ampullen abgefüllt.	

Beispiel 5

Obwohl die antithrombotisch wirksamen Verbindungen bereits in sehr geringen Dosierungen antithrombotische Effekte zeigen, wird die genaue Menge des Wirkstoffs, welche in antithrombotischen Arzneimitteln, wie Tabletten, Dragees oder Kapseln verwendet wird, je nach Schweregrad der Thrombosegefährdung des Patienten, seinem Körpergewicht und seiner Reaktion auf die Wirksubstanz abhängen. Der Wirkstoff wird bevorzugt durch Zugabe von nichttoxischen chemisch inerten Hilfsstoffen verarbeitet. Die Menge Hilfsstoff wird sich bevorzugt danach richten, um ausreichende Trennung der Wirkstoffteilchen von einander und schnelle Auslösung oder Dispergierung in Magensaft zu gewährleisten. Zu diesem Zwecke kann ein Arzneimittel zwischen 10 und 99%, bevorzugt 20 bis 75% an Wirksubstanz enthalten, ergänzt durch Trägermaterialien und die gebräuchlichen Zusätze. Übliche Hilfsstoffe sind Lactose, Sucrose, Stärke, Talkum, Stearinsäure und ihre Salze oder andere allgemein verwendete Hilfsstoffe zur Herstellung von Tabletten und Granulaten sowie deren Mischungen.

Zur Herstellung antithrombotisch wirksamer Tabletten wurden folgende Stoffe verwendet:

d,l-Glaucin-Hydrobromid	100,0 mg
Sucrose	25,9 mg
Stärke	22,1 mg
Gummi arabicum	7,8 mg
Talkum	3,1 mg
Magnesium Stearat	1,5 mg
Stearinsäure	1,6 mg
	162,0 mg

Das d,l-Glaucin-Hydrobromid kann im selben Gewichtsverhältnis durch jeden anderen der aktiven Wirkstoffe, die hier beschrieben wurden, ersetzt werden.

Der Wirkstoff wird mit Sucrose und Gummi arabicum gemischt, und dann mit Stärke, die vorher mit wenig destilliertem Wasser zu einer Paste angesetzt wurde, verarbeitet. Die Mischung wird getrocknet, in ein Granulat umgewandelt und dann mit Talkum, Magnesium Stearat und Stearinsäure vermischt, welche als Schmelz-Gleitmittel wirken.

Nach Mischung wird auf einer konventionellen Tablettiermaschine verpresst.

Beispiel 6

Kapseln mit antithrombotischer Wirkung und folgender Zusammensetzung wurden hergestellt:

Tetrahydroxyaporphin Hydrochlorid	400,0 mg
Magnesium Stearat	4,0 mg
	<hr/>
	404,0 mg

Beispiel 7

Tabletten mit antithrombotischer Wirkung und folgender Zusammensetzung wurden hergestellt:

l-Glaucin Hydrobromid	200,0 mg
Magnesium Stearat	2,0 mg
	<hr/>
	202,0 mg

Beispiel 8

In einer konventionellen Tablettiermaschine werden Tabletten mit antithrombotischer Wirkung und Zusammensetzung hergestellt:

d,l-Glaucin Hydrobromid	200,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
Maisstärke	20,0 mg
	<hr/>
	235,0 mg

Als Alternative bietet sich an, Tabletten mit Bruchrille herzustellen, welches eine Teilung der Dosierung gestattet. Die Tabletten enthalten 400 mg Wirkstoff.

Beispiel 9

Zur Herstellung antithrombotisch wirksamer Kapseln werden Hartgelatine-kapseln mit einer Mischung wie folgt gefüllt:

dl-Glaucin Hydrobromid	200,0 mg
Silicagel	10,0 mg
Magnesium Stearat	2,0 mg
	<hr/>
	212,0 mg

Vergleichsversuch 1

Zum Vergleich der antitussiven Wirksamkeit von Codeinphosphat und den verschiedenen Isomeren des Glaucin-hydrobromids wurden nach einer Versuchsanordnung von Friebe und Reichle 60 Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 200 und 300 g in zehn Gruppen verschiedener Grösse aufgeteilt. Jedes Tier wurde am Versuchstag vor der Verabreichung der Wirksubstanz für eine Zeitdauer von 8 Minuten in einer Kammer bei konstantem Luftdruck der Einwirkung eines Aerosols von 20%iger Zitronensäure ausgesetzt und während

der Versuchsdauer die Anzahl der Hustenstösse durch einen Drucküberträger gezählt. Aufgrund dieser Daten wurde von jeder Gruppe ein durchschnittlicher Kontrollwert ermittelt. Danach wurde den zu einer Gruppe gehörenden Tieren eine Suspension des Wirkstoffes in 1%iger Natriumcarboxymethylcellulose subcutan verabreicht. Jeweils 30 Minuten danach wurden die Tiere dann in der Kammer der Versuchsapparatur wieder für einen Zeitraum von 8 Minuten dem Aerosol von 20%iger Zitronensäure ausgesetzt und die Anzahl der Hustenstösse in diesen 8 Minuten registriert. Dabei wurden die verschiedenen Wirkstoffe in steigender Dosierung von 3 mg/kg bis 100 mg/kg Körpergewicht eingesetzt. Insgesamt wurden acht verschiedene Dosierungen benutzt. Die dabei erhaltenen Ergebnisse wurden als prozentuale Abweichung vom durchschnittlichen Kontrollwert der gleichen Gruppe und des gleichen Versuchstages ausgedrückt und in einem Diagramm gegen den Logarithmus der Dosis aufgetragen. Aus der dabei erhaltenen Wirkungskurve für den Logarithmus der Dosis lässt sich mittels Regressionsanalyse nach Downie und Heath (1965) der Korrelationskoeffizient und die ED₅₀ für jede der aktiven Substanzen ermitteln. Die dabei für Codeinphosphat, d-Glaucin-hydrobromid, d,l-Glaucin-hydrobromid und l-Glaucin-hydrobromid jeweils 1/2 Stunde nach Dosierung des Wirkstoffs erhaltenen Ergebnisse, sind in der folgenden Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I

Wirkstoff	Anzahl der Tiere	Korrelationskoeffizient*	Anstieg der Kurve	ED ₅₀ mg/kg
Codeinphosphat	41	-0,3956	-67,4	20,6
d-Glaucin-hydrobromid	59	-0,5340	-60,8	54,0
l-Glaucin-hydrobromid	38	-0,6867	-70,96	31,2
d,l-Glaucin-hydrobromid	25	-0,4874	-57,8	27,2

* Statistisch signifikant ($p < 0.01$) für jeden Wirkstoff.

Die vorstehenden Daten zeigen, dass das l-Glaucin-hydrobromid einen im Vergleich zum d-Glaucin-hydrobromid wesentlich geringeren Wert für die effektive Dosis ED₅₀ besitzt und das d,l-Glaucin-hydrobromid überraschenderweise eine ED₅₀ aufweist, die noch niedriger liegt als beim l-Glaucin-hydrobromid.

Vergleichsversuch 2

Eine der unangenehmsten Nebenwirkungen der Codein enthaltenden antitussiven Arzneimittel ist die Konstipation und die Bildung von Spasmen im Intestinalbereich. In einem Modellversuch zur Bestimmung der Auswirkung antitussiver Wirkstoffe auf die Intestinalmotilität wird die Evakuationsfähigkeit des Magen-Darmtraktes von Mäusen untersucht, die nach subcutaner Verabreichung des Wirkstoffes eine 10%ige Suspension von Kohle in einem 5%igen wässrigen Brei von Gummi arabicum mittels Schlundsonde verabreicht bekommen. Jeweils zwei Stunden später wird nach Sektion des Darms die Entfernung Magen-Coecum gemessen und die von der Kohle durchwanderte Strecke in Prozent der Darmlänge angegeben.

Im vorliegenden Vergleichsversuch wurde die Auswirkung von Codeinphosphat, d-Glaucin-hydrobromid (l-Glaucin-hydrobromid) auf die intestinale Motilität bei verschiedener Dosierung gemessen und für jede Dosis der Durchschnittswert an einer hinreichenden Anzahl von Tieren bestimmt. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in der folgenden Tabelle II zusammengestellt:

Tabelle II

Wirkstoff	Dosierung mg/kg	Anzahl der Tiere	Durchwanderte Darmstrecke Mittel- wert %	Standard Ab- weichung %
–	(Kon- trolle)	40	74,3	3,6
Codeinphosphat	3	7	70,4	3,5
	10	18	74,3	2,4
	30	17	34,8*	9,5
	100	18	20,6*	4,5
d-Glaucin-hydrobromid	10	18	74,6	2,5
	30	18	80,1	2,6
	100	18	36,4*	4,9
l-Glaucin-hydrobromid	3	8	74,3	6,3
	10	8	94,3*	2,0
	30	8	85,4	4,3
	100	8	51,8*	10,6

* Vom Kontrollwert signifikant verschieden ($p < 0,05$).

Die vorstehenden Zahlenwerte zeigen, dass bei Verwendung von l-Glaucin-hydrobromid im Gegensatz zum d-Glaucin-hydrobromid und zum Codeinphosphat bei einer Dosis von 10 mg/kg eine signifikante Erhöhung der Darmtätigkeit eintrat und die Werte für die intestinale Motilität beim l-Glaucin-hydrobromid auch bei Dosen von 30 mg/kg und 100 mg/kg jeweils wesentlich über den entsprechenden Werten für d-Glaucin-hydrobromid und Codeinphosphat lagen.

Vergleichsversuch 3

Bei in vitro durchgeführten Untersuchungen über die Auswirkung der verschiedenen Wirkstoffe auf die glatte Muskula-

tur von in ein Bad eingehängten, isolierten Meerschweinchen-darmproben wurde deren Kontraktionskraft nach Zugabe bestimmter Dosen der Wirkstoffe zum Bad aufgezeichnet. Dabei wurde festgestellt, dass Codein bei molaren Konzentrationen zwischen 1×10^{-5} bis 32×10^{-5} dosisabhängige Kontraktionen verursacht. d-Glaucin zeigte ein dosisabhängiges Ansteigen von Spontanaktivität und Tonus im Bereich molarer Konzentrationen von 1×10^{-5} bis 8×10^{-5} . Beim l-Glaucin wurde bei einer molaren Konzentration zwischen 1×10^{-5} bis 8×10^{-5} eine Verringerung der Spontanaktivität und kein Ansteigen des Tonus bewirkt. Dies zeigt, dass l-Glaucin im Gegensatz zum d-Glaucin und zum Codein keine spasmogene Aktivität aufweist.

Weiterhin wurde untersucht, in welcher Konzentration die zu vergleichenden Wirkstoffe die am isolierten Meerschweinchendarm durch Carbachol oder Histamin hervorgerufenen Spasmen unterdrücken. Während dabei Codein und d-Glaucin jeweils gegenüber Carbachol oder Histamin bei einer molaren Konzentration von 1×10^{-3} bzw. 4×10^{-5} wirksam waren, reichte bei d,l-Glaucin gegenüber Histamin bereits eine molare Konzentration von 4×10^{-8} bis 4×10^{-6} und gegenüber Carbachol eine molare Konzentration von 4×10^{-7} aus.

Vergleichsversuch 4

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Auswirkung verschiedener Dosen von Codeinphosphat, d-Glaucin-hydrobromid, l-Glaucin-hydrobromid und d,l-Glaucin-hydrobromid auf die Unterdrückung des durch elektrische Reizung des isolierten Meerschweinchendarms in vitro erzeugte Kontraktion geprüft. Hierzu wurde eine Elektrode in die das Präparat umgebende Lösung eingeführt und eine zweite Elektrode mit der befestigten Seite des Präparates verbunden. Der durch Anlegung eines Wechselstromimpulses mit einer Dauer von 5 Sekunden hervorgerufene Kontraktionsreflex kann durch die Zugabe des Wirkstoffs gedämpft werden. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in der folgenden Tabelle III zusammenge-

Tabelle III

Wirkstoff	Molare Konzentration							
	4×10^{-6}	5×10^{-6}	8×10^{-6}	1×10^{-5}	2×10^{-5}	4×10^{-5}	6×10^{-5}	8×10^{-5}
Codeinphosphat	–	85	–	49	36	–	–	–
	–	51	–	49	52	58	–	–
d-Glaucin-hydrobromid	–	–	–	77	74	44	–	–
	–	–	–	95	79	36	–	–
l-Glaucin-hydrobromid	–	–	–	71	64	24	–	7
	–	–	–	74	32	23	–	–
d,l-Glaucin-hydrobromid	–	–	–	63	48	8	–	–
	81	–	63	–	–	–	0	–

Wie die vorstehenden Zahlenwerte zeigen, wird der elektrisch induzierte Kontraktionsreflex durch Codeinphosphat bei einer molaren Konzentration von etwa 10^{-5} um etwa 50% gedämpft, wobei jedoch eine weitere Erhöhung der Codeindosis nicht zu einer weitergehenden Dämpfung führt, sondern wegen der durch Codeinphosphat selbst angeregten Spontanaktivität eine Zunahme der Kontraktionen bewirkt. Bei Verwendung von d-Glaucin-hydrobromid wurde bei einer Dosis von 4×10^{-5} eine deutliche Dämpfung des elektrisch induzierten Kontraktionsreflexes bewirkt. Bei höherer Konzentration lässt jedoch die mit der Dosis zunehmende Spontanaktivität eine Unterscheidung zwischen direkter und elektrischer Reizung nicht mehr zu. Bei Verwendung von l-Glaucin-hydrobromid werden die elektrisch induzierten Spasmen bei einer Konzentration von 4×10^{-5} im Vergleich zum d-Glaucin-hydrobromid wesentlich stärker gedämpft. Bei einer Konzentra-

tion von 8×10^{-5} sind die elektrisch induzierten Kontraktionen noch erheblich weiter zurückgedrängt. Bei Verwendung von d,l-Glaucin-hydrobromid gelingt es, die elektrisch induzierten Spasmen bereits bei Konzentrationen von 4×10^{-5} bis 6×10^{-5} praktisch vollständig zu unterdrücken, ohne gleichzeitig eine Spontanaktivität anzuregen. Bei einem Vergleich der Zahlenwerte ist zu beachten, dass bei einer Konzentration von 4×10^{-5} d,l-Glaucin-hydrobromid das d-Glaucin-hydrobromid und das l-Glaucin-hydrobromid jeweils in molaren Konzentrationen von 2×10^{-5} nebeneinander vorliegen.

Vergleichsversuch 5

Nach einer Versuchsanordnung von Domenjoz wurde die am Hustenzentrum angreifende Auswirkung der verschiedenen Wirkstoffe durch elektrische Reizung des oberen Laryngealnerven anaesthetisierter Katzen untersucht. Der durch elektri-

sche Stimulierung gereizte Nerv ruft einen Hustenreflex hervor, der durch den intravenös verabreichten Wirkstoff unterdrückt werden soll. Durch Erhöhung der Dosis beginnend mit 0,1 mg/kg Körpergewicht auf 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg, 3,0 mg/kg und 6,0 mg/kg wird die für eine vollständige Unterdrückung des Hustenreflexes ausreichende minimale effektive Dosis MED bestimmt.

Bei diesen Versuchen erhielt jedes Tier einerseits Codein und andererseits in hinreichendem zeitlichen Abstand auch Glaucin, so dass sich das Verhältnis der minimalen effektiven Dosen von Glaucin und Codein ersehen lässt. Die bei diesen Versuchen ermittelten minimalen effektiven Dosen MDE und die dabei beobachtete Dauer der Hustendämpfung sind in der folgenden Tabelle IV zusammengestellt:

Tabelle IV

Wirkstoff	MED mg/kg	Wirkungsdauer min
Codeinphosphat	6	18–54
d-Glaucin-hydrobromid	1	5–39
d,l-Glaucin-hydrobromid	1	>44–62

Die vorstehenden Zahlenwerte zeigen, dass das d-Glaucin-hydrobromid und das d,l-Glaucin-hydrobromid bereits bei einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht eine vollständige Unterdrückung des Hustenreflexes bewirken, während hierfür 6 mg/kg Codeinphosphat erforderlich sind. Hinsichtlich der bei der minimalen effektiven Dosis erzielten Wirkungsdauer ist das d,l-Glaucin-hydrobromid dem d-Glaucin-hydrobromid eindeutig überlegen.

Vergleichsversuch 6

Zur Ermittlung der äquivalenten effektiven Dosis für Codeinphosphat und d,l-Glaucin-hydrobromid bei peroraler Verabreichung wurden 20 weibliche Meerschweinchen mit einem Körpergewicht zwischen 230 und 600 g in vier Gruppen eingeteilt. Jedes der Tiere wurde dann in der weiter oben beschriebenen Versuchsanordnung für 8 Minuten der Einwirkung eines Aerosols von 20%iger Zitronensäure ausgesetzt und die Anzahl der Hustenstöße in diesem Zeitraum von 8 Minuten registriert. Für jede Gruppe wurde hieraus der durchschnittliche Kontrollwert errechnet. Danach wurde den Tieren jeweils mittels Schlundsonde in einem Volumen von 10 ml/kg entweder 50 oder 100 mg/kg Codeinphosphat oder 100 bzw. 200 mg/kg d,l-Glaucin-hydrobromid verabreicht. Jeweils eine Stunde nach Verabreichung der Wirksubstanz wurden die Tiere wiederum für 8 Minuten dem Zitronensäure-Aerosol ausgesetzt und die Anzahl der Hustenstöße registriert. Die dabei ermittelten Werte wurden mit den Kontrollwerten verglichen und in Prozent des Kontrollwertes ausgedrückt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle V zusammengestellt:

Tabelle V

Wirkstoff	Dosis mg/kg	Hustenstöße in % des Kontrollwertes
Codeinphosphat	50	37
	100	50
d,l-Glaucin-hydrobromid	100	30
	200	44

Hieraus ergibt sich, dass eine Dosis von 75 mg Codeinphosphat pro kg Körpergewicht etwa die gleiche Wirkung hat, wie eine Dosis von 150 mg Glaucin-hydrobromid pro kg Körpergewicht.

In einem weiteren Vergleichsversuch wurden 40 weibliche Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 230 und 600 g in vier Gruppen eingeteilt und wiederum jedes Tier für eine Zeitdauer von 8 Minuten der Einwirkung eines Aerosols aus 20%iger Zitronensäure ausgesetzt. Aus den so ermittelten Kontrollwerten wurde der durchschnittliche Kontrollwert für jede Gruppe errechnet. Anschliessend wurde den Tieren der einzelnen Gruppen durch Schlundsonde peroral entweder 75 mg/kg Codeinphosphat oder 135 mg/kg d,l-Glaucin-hydrochlorid oder 150 mg/kg d,l-Glaucin-hydrobromid oder 378 mg/kg d,l-Glaucin-embonat verabreicht. Die Dosen der einzelnen Glaucinsalze entsprechen äquimolaren Mengen, bezogen auf Glaucin. Jeweils nach 1, 3, 5 und 24 Stunden wurden die Tiere wiederum für eine Zeitdauer von 8 Minuten der Einwirkung des Zitronensäure-Aerosols ausgesetzt und die Anzahl der Hustenstöße während dieses Zeitraums registriert. Die ermittelten Werte wurden mit den Kontrollwerten in Beziehung gesetzt und daraus die prozentuale Abweichung der durchschnittlichen Messwerte jeder Gruppe vom Durchschnittswert der Kontrollmessung errechnet. Die so ermittelten Zahlenwerte sind in der folgenden Tabelle VI zusammengestellt:

Tabelle VI

Wirkstoff	Hustenstöße in 8 min in % des Kontrollwertes			
	nach 1 h	nach 3 h	nach 5 h	nach 24 h
Codeinphosphat	84	70	84	95
d,l-Glaucinhydrobromid	90	47	59	113
d,l-Glaucinhydrochlorid	80	72	69	102
d,l-Glaucinembonat	80	51	57	81

Die vorstehenden Zahlenwerte zeigen, dass sämtliche untersuchten d,l-Glaucinsalze eine im Vergleich zu Codeinphosphat stärkere Verringerung der Hustenstöße ergaben und insbesondere das d,l-Glaucin-embonat ohne Verzögerung des Wirkungsbeginnes eine deutlich verlängerte Wirkungsdauer aufweist.

Vergleichsversuch 7

Die an Mäusen nach der Methode von Wilcoxon ermittelten Toxizitätsschwellen von Codeinphosphat, d-Glaucin-hydrobromid und d,l-Glaucin-hydrobromid zeigen, dass das d,l-Glaucin deutlich weniger toxisch ist, als das d-Glaucin, während die Toxizitäten von Codeinphosphat und d,l-Glaucin-hydrobromid etwa vergleichbar sind. Die entsprechenden Werte sind in der folgenden Tabelle VII zusammengestellt:

Tabelle VII

Wirkstoff	LD ₅₀ peroral mg/kg	LD ₅₀ subcutan mg/kg
Codeinphosphat	640	230
d-Glaucin-hydrobromid	345	125
d,l-Glaucin-hydrobromid	686	320

Vergleichsversuch 8

Es wurde vergleichsweise die Wirksamkeit einiger als Wirkstoff verwendbarer Verbindungen auf die Aggregation der Blutplättchen in plättchenreichem menschlichem Blutplasma mit derjenigen vom Papaverin-hydrochlorid verglichen. Hierzu wurden stark verdünnte Lösungen der Wirkstoffe in physiologischer Kochsalzlösung mit definierter molarer Konzentration hergestellt und jeweils an 10 Mikroliter jeder Lö-

sung nach 5minütiger Inkubation bei 37 °C die Aggregation der Blutplättchen untersucht, die durch Zugabe der kritischen Konzentration an Adenosindiphosphat bewirkt wird. Die Messungen erfolgten nach dem von Born in der Zeitschrift «Nature», (1962) Seite 927 beschriebenen turbidimetrischen Verfahren. Die kritische Konzentration ist dabei die Mindestmenge an Adenosindiphosphat, welche die primäre Aggregation der Blutplättchen erzeugt, an die sich die irreversible sekundäre Aggregation anschliesst. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle VIII

Verbindung		Aggregationshemmung bei 5×10^{-6} molarer Konzentration
Papaverin-hydrochlorid	Vergleich	—
Tetrahydroxyaporphin-hydrochlorid	erfindungsgemäss	+
Tetrahydroxyaporphin-methochlorid		+
d,l-Glaucin-hydrobromid		+
l-Glaucin-hydrobromid		+

Vergleichsversuch 9

Die drei Wirkstoffe, namentlich d,l-Glaucin-hydrobromid, Tetrahydropapaverolin Hydrobromid und Tetrahydroxyaporphin Hydrochlorid wurden ausgewählt für eine vergleichsweise in-vivo Ermittlung ihrer antithrombotischen Wirkung unter Verwendung einer modifizierten Hamster-cheek-pouch-Technik, welche von Duling, Berne und Born (1968) und Begent und Born (1970) beschrieben wird.

Männliche Goldhamster, Körpergewicht zwischen 80 und 120 g, werden durch intraperitoneale Injektion von Pentobarbiton anaesthetisiert. Die «cheek pouch» (Ösophagusdivertikel der Wange) wird freigelegt und über eine spezielle Perspex-Bühne ausgebreitet. Äussere Lagen und verbindende Gewebe werden entfernt unter Zurücklassung einer dünnen Gefässmembran, die von unterhalb durchleuchtet wird. Das so vorbereitete Präparat wird unter Verwendung eines Leitz-Dialux-Mikroskops und entsprechenden Objektiven mit einer Vergrösserung von 250 beobachtet. Die «cheek pouch» verblieb in gutem Zustand über die gesamte Dauer des Experiments durch kontinuierliches Baden mit Tyrodelösung bei einer Temperatur von 37 °C.

Eine Mikropipette, die an der Spitze einen Durchmesser von 1–2 μ hat wird mit 0,01 m-Lösung des Natriumsalzes von Adenosin-diphosphat in destilliertem Wasser gefüllt. Die Mikropipette wird in die Nähe einer Venüle vom Durchmesser 16–40 μ gebracht. Das Versuchstier wird mit einer Vergleichselektrode in Kontakt gebracht. Wird nun eine negative Spannung von einem äusseren Kreis angelegt, so wird durch den resultierenden Strom von etwa 300 nA Adenosin-diphosphat aus der Pipette gepresst in der Grössenordnung von 2×10^{-14} Mol/Sekunde. Dieses verursacht die Bildung eines weissen Körpers (Plättchenaggregationsthrombus) an der Spitze der Pipette oder geringfügig abwärts. Die Geschwindigkeit des Wachstums des Thrombus wird quantitativ erfasst durch Messung der Zeit für eine 30, 50 und 90%ige Bildung

des weissen Körperchens. Wird der Strom abgeschaltet, so embolysiert der weisse Körper schnell, und keine neuen weissen Körperchen können gebildet werden bis der Strom wieder angelegt wird.

In dieser Untersuchung wurde der Effekt jeder Verbindung über einen Zeitraum von 30 bis 90 Minuten nach peroraler Anwendung der Substanz bei Dosierungen von 2, 5, 10 und 20 mg/kg bestimmt.

Jede Verbindung wurde bei den vier Dosierungen bei jeweils 5 Versuchstieren zusammen mit einer Gruppe von 5 Tieren, welche als Kontrollgruppe diente, untersucht. Präparierung der «cheek pouch» beginnt etwa 15 Minuten nach Dosierung, während die Induzierung des Thrombus etwa 30 Minuten nach Dosierung der Versuchstiere beginnt.

Die Wachstumsgeschwindigkeiten werden als Gradienten durch ein Standardprogramm auf einem 9100B Hewlett-Packard-Computer berechnet. Die Dosiswirkungskurven erhält man durch Aufzeichnen der maximalen Inhibition, ausgedrückt in Prozenten der Kontrollgruppe auf die Thrombusinduzierung in der Mikrozirkulation des «Hamster-cheek-pouch» gegen die Dosis. An allen drei Verbindungen konnte gezeigt werden, dass eine Thrombus-Bildung nach peroraler Gabe verhindert wird. Die Ergebnisse befinden sich in der Tabelle IX:

Tabelle IX

Produkt	Orale Dosis für maximale Inhibition mg/kg	maximale Inhibition %	Zeit für maximale Inhibition in Minuten nach Dosierung
Glaucin-hydrobromid	10	41	60–70
Tetrahydroxyaporphin-hydrochlorid	20	29	50–60

Die Dosis-Wirkungskurven weisen darauf hin, dass bereits bei relativ niedrigen Dosierungen eine starke Aktivität vorliegt.

Vergleichsversuch 10

Zum Vergleich einer Untersuchung der antitussiven Wirksamkeit von peroral gegebenem Codein, d-Glaucin-hydrobromid, d,l-Glaucin-hydrobromid, l-Glaucin-hydrobromid und l-Glaucin-d-tartrat werden Meerschweinchen eine Stunde nach Behandlung mit einem der genannten Wirkstoffe 10 Minuten lang einem 5%igen Zitronensäureaerosol ausgesetzt. In jedem der Fälle werden die Anzahl der Hustenstösse während der letzten 5 Minuten gemessen, in denen das Versuchstier dem Aerosol ausgesetzt ist. Die effektiven Dosen, (ED_{50}) gehen aus folgender Tabelle hervor:

Tabelle X

Wirkstoff	Oral ED_{50} mg/kg
Codeinphosphat	94,9
d-Glaucin-hydrobromid	198,96
d,l-Glaucin-hydrobromid	16,0
l-Glaucin-hydrobromid	7,21
l-Glaucin-d-tartrat	6,8