

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 263 981 A5

4(51) C 07 C 101/22
C 07 C 129/12

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AF C 07 C / 304 794 8
(31) 2795/86-1(22) 09.07.87
(32) 11.07.86(44) 18.01.89
(33) CH

(71) siehe (73)

(72) Baschang, Gerhard, Dr.; Sallmann, Alfred, Dr., CH

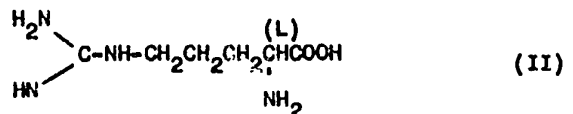
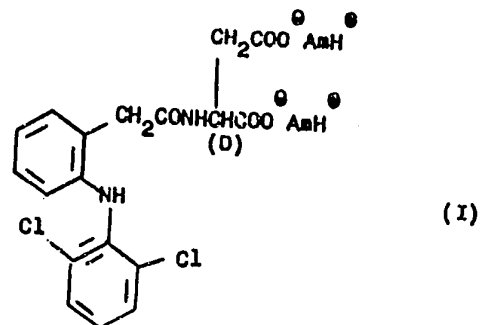
(73) CIBA-GEIGY AG, Basel, CH

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung des L-Argininsalzes des N-(D)-{[2-(2,6-Dichlor-phenylamino)phenyl]acetyl}-asparaginsäure

(55) gute Wasserlöslichkeit, neutraler pH-Wert, kein bitterer Geschmack, Anwendung als Arzneimittel als entzündungshemmendes Mittel, Verabreichung auch oral in Form wässriger Lösungen

(57) Erfindungsgemäß wird das L-Argininsalz der N-(D)-{[2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl]-acetyl}-asparaginsäure, dargestellt durch die Formel (I), hergestellt, worin AmH^+ das von L-Arginin Am der Formel (II) abgeleitete Kation darstellt, und ihre Hydrate weisen eine ausgezeichnete Wasserlöslichkeit und einen physiologisch günstigen pH-Wert sowie angenehmen Geschmack in wässrigen Lösungen auf und eignet sich deshalb vorzüglich für enterale und parenterale Applikationsformen. Es wird hergestellt, indem man L-Arginin mit N-(D)-{[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-phenyl]acetyl}-asparaginsäure umsetzt. Formeln (I) und (II)



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung des L-Argininsalzes der N-(D)-{[2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl]acetyl}asparaginsäure, dargestellt durch die Formel



worin $\text{AmH}^{\oplus}$ das von L-Arginin Am der Formel

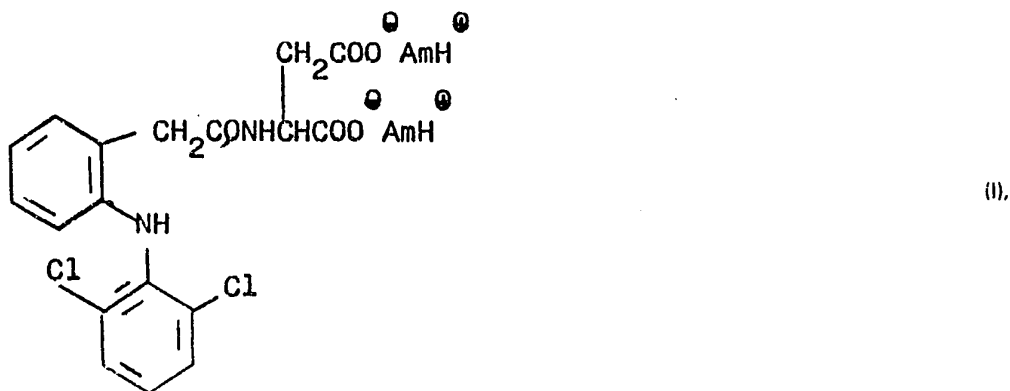


abgeleitete Kation darstellt, und ihrer Hydrate, **dadurch gekennzeichnet**, daß man L-Arginin mit N-(D)-{[2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl]acetyl}-asparaginsäure umsetzt.

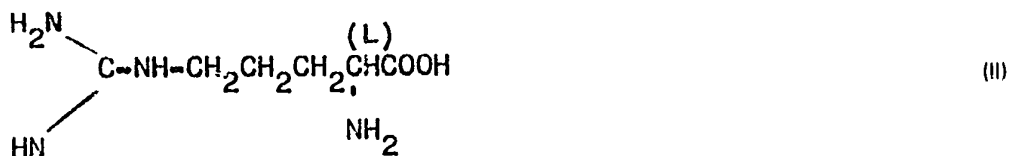
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man N-(D)-{[2-(2,6-dichlorphenylamino)phenyl]acetyl}asparaginsäure-L-Argininsalz in Form des Trihydrates herstellt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Guanidiniumasparaginate, insbesondere des L-Argininsalzes der N-(D)-{[2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl]acetyl}-asparaginsäure, dargestellt durch die Formel



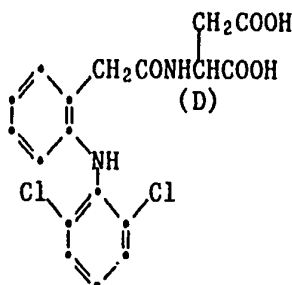
worin $\text{AmH}^{\oplus}$ das von L-Arginin Am der Formel



abgeleitete Kation darstellt, und seiner Hydrate.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Im Stand der Technik ist bekannt, daß die der Verbindung der Formel I zugrundeliegende D-({2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl}acetyl)-asparaginsäure der Formel



(III)

und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, d. h. ihre Alkalimetall-, Erdalkalimetall- und Ammoniumsalze sowie Salze mit organischen Basen bei verhältnismäßig guter gastrointestinaler Verträglichkeit entzündungshemmende und analgetische Eigenschaften aufweisen. Im Stand der Technik beschrieben sind jedoch lediglich die D-N-({2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl}acetyl)-asparaginsäure und deren Mononatriumsalz-Monohydrat. Die Säure der Formel III und ihr Mononatriumsalz-Monohydrat haben jedoch empfindliche Nachteile bezüglich ihrer Verwendung als Arzneimittelwirkstoff. So ist die freie Säure in Wasser praktisch unlöslich und deshalb nicht für alle, insbesondere nicht für flüssige, galenische Formulierungen geeignet. Sie besitzt zudem einen bitteren Geschmack. Das Salz ist ebenfalls sehr wenig wasserlöslich. Seine wäßrige Lösung hat zudem einen physiologisch ungünstigen pH-Wert und einen äußerst unangenehmen bitteren Geschmack, Eigenschaften durch die die Verwendbarkeit auch des Salzes als Arzneimittelwirkstoff stark eingeschränkt wird. Die schlechte Wasserlöslichkeit und der physiologisch ungünstige pH-Wert der wäßrigen Lösung verunmöglicht die Herstellung flüssiger Applikationsformen, wie oralen flüssigen Darreichungsformen, z. B. von Sirup- oder Tropfenformulierungen, und parenteralen flüssigen Applikationsformen, z. B. von Injektions- und Infusionslösungen. Der physiologisch ungünstige pH-Wert führt zudem zu Verträglichkeitsproblemen bei der Applikation über Suppositorien, während der nicht zu überdeckende bittere Geschmack den Spielraum des Galenikers bei der Formulierung oraler Darreichungsformen stark einengt und praktisch auf Schutzschichtformen, wie Kapseln, Lacktabletten und dergleichen reduziert mit deren als nachteilig bekannten verzögerten Wirkungseintritt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Guanidiniumasparaginate, welche die Nachteile bekannter Verbindungen nicht aufweisen, insbesondere keinen bitteren Geschmack, die leicht wasserlöslich sind und in wäßriger Lösung einen physiologisch günstigen pH-Wert besitzen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Guanidiniumasparaginate mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Der Erfindung liegt die überraschende Feststellung zugrunde, daß das Salz der Formel I hervorragend wasserlöslich ist, und daß seine wäßrigen Lösungen einen praktisch neutralen pH-Wert und einen angenehm süßen Geschmack besitzen. Auf Grund dieser überraschenden Eigenschaften können die noch bestehenden Schwierigkeiten bezüglich der Applikation dieser Verbindungsgruppe ausgeschaltet werden.

So beträgt die Löslichkeit des N-D-({2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl}acetyl)-asparaginsäure-L-Argininsalztetrahydrates bei 20°C etwa 25 Gew.-% und der pH-Wert einer 5,0 gew.-%igen wäßrigen Lösung 6,90, wohingegen das genannte Mononatriumsalz-Monohydrat dieser Säure nur zu 0,5 Gew.-% wasserlöslich ist und der pH einer solchen Lösung den physiologisch ungünstigen Wert von 4,62 aufweist. Beide Eigenschaften, die stark verbesserte Wasserlöslichkeit und der praktisch neutrale pH-Wert wäßriger Lösungen, des erfindungsgemäß bereitgestellten L-Argininsalzes sind im Hinblick auf flüssige Applikationsformen, wie die genannten von großer Bedeutung. Der angenehme Geschmack ist äußerst vorteilhaft für sämtliche oralen Darreichungsformen.

Das L-Argininsalz der Formel I weist wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die denen des bekannten Salzes praktisch entsprechen.

Insbesondere zeigt es eine potente entzündungshemmende Wirkung in chronischen und subchronischen Entzündungsmodellen, wie der experimentellen Adjuvans-Arthritis der Ratte. In diesem Modell beträgt die ED₅₀ für das D-N-({2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl}acetyl)-asparaginsäure-di-L-Argininsalztetrahydrat 0,5 mg/kg p. o. Die Verbindung zeichnet sich zudem durch eine außerordentlich gute gastrointestinale Verträglichkeit aus. So wurde im akuten Rattenulcus-Modell bis zur höchsten geprüften Dosis von 160 mg/kg p. o. keine Ulcerogenität nachgewiesen. Auch im 10-Tage-Ulcustest wurde bei täglicher Gabe von 160 mg/kg p. o. keine Mortalität festgestellt. Der gastrointestinale Blutverlust war bei dieser Dosierung gegenüber Kontrolltieren nur geringfügig erhöht.

Diese Ergebnisse zeigen, daß das neue Salz eine überraschend hohe therapeutische Breite besitzt, die es positiv gegenüber klassischen Entzündungshemmern abhebt.

Das auf an sich bekannten Methoden beruhende Verfahren zur Herstellung der Guanidiniumasparaginate der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man L-Arginin, d. h. die Verbindung der Formel



mit N-(D)-{(2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl)acetyl}asparaginsäure der Formel



umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise in wäßriger oder wasserhaltiger Lösung, d. h. in einem Gemisch von Wasser und einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie einem Niederalkanol oder Diniederalkylketon, z. B. Methanol, Äthanol oder Aceton. Bei Durchführung der Umsetzung in wäßriger Lösung wird das Reaktionsprodukt vorteilhaft durch Lyophilisierung (eine Form der Gefriertrocknung) isoliert.

Die gemäß der Erfindung erhältliche Verbindung der Formel I kann als pharmakologisches, in erster Linie entzündungshemmendes Mittel zur Behandlung von chronischen subchronischen entzündlichen Erkrankungen, wie Entzündungen traumatischer und/oder degenerativer Aethiologie, z. B. von Arthritis bzw. Polyarthritis, verwendet werden. Dabei kann man sie, vorzugsweise in Form von pharmazeutischen Präparaten, in einem Verfahren zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung des tierischen und menschlichen Körpers, insbesondere zur Behandlung von chronischen und subchronischen Entzündungszuständen, wie arthritischer Krankheitsbilder, verwenden.

Die Dosierung des Wirkstoffes, der allein oder zusammen mit dem üblichen Träger- und Hilfsmaterial verabreicht wird, hängt von der zu behandelnden Spezies, deren Alter und individuellem Zustand, sowie der Verabreichungsweise ab. Die täglichen Dosen liegen z. B. für Warmblüter mit einem Körpergewicht von etwa 70 kg, je nach Art der Erkrankung, individuellem Zustand und Alter, vorzugsweise zwischen etwa 100 und 500 mg, insbesondere zwischen etwa 200 mg und etwa 500 mg, und speziell etwa bei 250 mg bis etwa 400 mg.

Bei den pharmazeutischen Präparaten, die die Verbindung der Formel I als Wirkstoff enthalten, handelt es sich um solche zur parenteralen oder enteralen, wie peroralen oder rektalen, aber auch sublingualen, Verabreichung an Warmblüter. Diese enthalten vorzugsweise von etwa 20 mg bis etwa 200 mg, insbesondere von etwa 50 mg bis etwa 150 mg einer Verbindung der Formel I zusammen mit pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen.

Für parenterale Applikationen eignen sich auf Grund der ausgezeichneten Wasserlöslichkeit der salzartigen Verbindung der Formel I insbesondere wäßrige Lösungen, die beispielsweise in Dosiseinheitsform, wie in Ampullen oder Vials, abgefüllt werden. Wäßrige Lösungen enthalten z. B. von etwa 1,0, vorzugsweise 2,0% (g/100 ml) bis zur Sättigung, insbesondere bis etwa 20,0 vorzugsweise 10,0% (g/100 ml) Wirkstoff.

Für orale Applikation sind beispielsweise feste Darreichungsformen, vorzugsweise solche in Dosiseinheitsform, wie Tabletten, ferner Lacktabletten oder Kapseln, z. B. Gelatinesteckkapseln oder geschlossen Gelatine-kapseln, vor allem aber zu flüssigen oralen Darreichungsformen auflösbare Formulierungen, wie wasserlösliche Pulver bzw. Brausepulver, vorzugsweise in Einzeldosisbeutelchen (Sachets), Brausetabletten oder rekonstruierbare Trockensirupe, bzw. flüssige orale Darreichungsformen, wie Tropfen, Mixturen, Säfte, Sirupe, Elixiere und dergleichen, und für rektale Applikation beispielsweise Suppositorien geeignet. Feste Darreichungsformen enthalten etwa zwischen 2 und 80 Gew.-%, Tabletten, Lacktabletten, z. B. zwischen etwa 10 und 60 Gew.-%, Kapseln z. B. zwischen etwa 20 und 80 Gew.-% und Suppositorien z. B. zwischen etwa 2 und 25 Gew.-% Wirkstoff. Flüssige orale Darreichungsformen enthalten z. B. von etwa 1,0, vorzugsweise 2,0% (g/100 ml) bis zur Sättigung, insbesondere bis etwa 20,0 vorzugsweise 10,0 (g/100 ml) Wirkstoff.

Die pharmazeutischen Präparate können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffkomponente mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt.

Zur parenteralen Verabreichung durch Injektion bzw. Infusion eignen sich, wie erwähnt, in erster Linie isotonische wäßrige Lösungen, die neben Zusätzen zur Regulierung des osmotischen Druckes, wie Natriumchlorid, stabilisierende Mittel, wie Schwermetall-Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Pufferlösungen enthalten können.

Oral anwendbare feste Darreichungsformen, wie die genannten, können durch übliche Misch-, Granulier- oder Dragiervorhalten hergestellt werden. So können die Wirkstoffe mit festen Trägerstoffen gemischt werden, eine entstehende Mischung kann granuliert werden, und die Mischung oder das Granulat kann, gewünschten- oder nötigenfalls nach Zugabe geeigneter Hilfsmittel, zu Tabletten oder Dragees verarbeitet werden. Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z. B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z. B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, Bindemittel, wie Stärkekleister auf der Basis z. B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die genannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, oder niedermolekulare Carboxymethylcellulose. Hilfsmittel sind in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, z. B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol.

Dragéekerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls magensaftresistenten Überzügen versehen, wobei man u. a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder wäßrige Dispersionen von Acetylacrylat/Methylmethacrylat-Copolymeren verwendet. Zur Herstellung von magensaftresistenten Überzügen verwendet man Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, oder wäßrige Dispersionen von z. B. Methacrylsäure/Methacrylat-Copolymeren. Den Tabletten oder Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z. B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosierungen beigelegt werden.

Steckkapseln aus Gelatine sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbit können den Wirkstoff als Pulver oder Granulat, z. B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Cellulose oder Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Schmiermitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und erforderlichenfalls übliche Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können. Zu flüssigen oralen Darreichungsformen auflösbare Formulierungen, wie wasserlösliche Pulver bzw. Brausepulver, vorzugsweise in Einzeldosisbeutelchen (Sachets), Brausetabletten oder rekonstruierbare Trockensirupe, basieren auf der Reaktion einer pharmazeutisch verwendbaren organischen Säure mit einer Alkalimetall- oder Erdalkalimetallcarbonatverbindung, wobei Kohlendioxid freigesetzt wird. Als pharmazeutisch verwendbare organische Säuren kommen beispielsweise Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Ascorbinsäure und ähnliche gegebenenfalls hydroxylierte aliphatische Dicarbonsäuren, als Alkalimetall- bzw. Erdalkalimetallcarbonatverbindung beispielsweise Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Calcium- oder Magnesiumcarbonat oder Calciumhydrogencarbonat in Betracht. Weitere galenische Bestandteile entsprechen im wesentlichen denen von Tabletten. Zusätzlich werden üblicherweise Farb- und/oder Aromastoffe sowie Konservierungsmittel zugeschlagen.

Flüssige orale Darreichungsformen, wie Tropfen, Mixturen und Säfte, sind ihrer physikalischen Erscheinungsform nach vorzugsweise Lösungen, können aber auch als rekonstituierbare Festformen, wie Trockensirupe, vorliegen.

Lösungen sind Zubereitungen, die durch Auflösen des Wirkstoffes in Wasser oder einem geeigneten wasserhaltigen Lösungsmittelgemisch erhalten werden.

Sirupe sind dickflüssige wäßrige oder wasserhaltige Lösungen, die Zucker oder Zuckeralkohole (zum Beispiel Sorbitol) in hoher Konzentration enthalten.

Elixiere sind wäßrig-alkoholische gesüßte Lösungen. Ihr hoher Gehalt an Ethanol und anderen Lösungsmitteln, wie Glykolen, ermöglicht es, schwer wasserlösliche Wirkstoffe in Form klarer Lösungen zu verabreichen.

Bei Trockensirupen handelt es sich um Präparate, die als Pulver oder Granulat alle Bestandteile der fertigen Zubereitung enthalten, so daß vor Gebrauch nur noch die erforderliche Wassermenge zur Auflösung hinzuzufügen ist. Der rekonstruierte Sirup bleibt während der vom Hersteller angegebenen Verbrauchsfrist stabil.

Die genannten flüssigen Darreichungsformen können gesüßt, aromatisiert und/oder gefärbt sein.

Suppositorien, bestehend aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse, eignen sich, z. B. natürliche oder synthetische Glycerinester, Paraffinkohlenwasserstoff, Polyäthylenglykole oder höhere Alkanole oder Mischungen davon. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einer Grundmasse enthalten; als Grundmasse kommen z. B. flüssige Triglyceride, Polyäthylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe zusammen mit Suspensionsstabilisatoren, wie Wachsen und anderen Quellmitteln in Frage.

Ausführungsbeispiel

Die nachstehenden Beispiele dienen lediglich zur Illustration der Erfindung und sollen diese in keiner Weise einschränken. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1: Zu einer Lösung von 46,64 g L-Arginin in 300 ml Wasser werden bei Raumtemperatur unter Rühren 55,0 g D-N-([2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl]acetyl)-asparaginsäure zugesetzt. Man ruht 30 Minuten nach, friert die klare Lösung im Aceton/Trockeneis-Bad ein und lyophilisiert anschließend. Der Rückstand, das D-([2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl]acetyl)-asparaginsäure-L-Argininsalz-trihydrat ist ein weißes, amorphes Pulver vom Smp. 155–165°C (Zers.); Löslichkeit: 25 Gew.-% in Wasser von 20°C.

Beispiel 2: Eine Injektionslösung in Dosiseinheitenform, enthaltend 150 mg N-(D)-([2,6-Dichlorphenylamino)phenyl]acetyl)-asparaginsäure-L-Argininsalz-trihydrat als Wirkstoff kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:

Zusammensetzung: (für 1000 Dosiseinheiten)

Wirkstoff	150,00 g
Natriumchlorid	22,50 g
Wasser	ad 2500,00 ml

Der Wirkstoff wird in 1250 ml Wasser eingetragen und unter lebhaftem Rühren gelöst. Man filtriert durch ein Mikrofilter, verdünnt unter Rühren mit einer Lösung von 22,5 g Natriumchlorid in 1000,0 ml Wasser, füllt Wasser auf 2500 ml auf und verschließt unter sterilen Bedingungen je 2,50 ml der Lösung in Glasampullen.

Beispiel 3: Tabletten, enthaltend 380 mg N-(D)-([2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl]acetyl)-asparaginsäure-L-Argininsalz-trihydrat als Wirkstoff, können wie folgt hergestellt werden

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten)

Wirkstoff	380,00 g
Lactose	25,00 g
Maisstärke	5,00 g
Talk	5,50 g
Calciumstearat	1,50 g
Wasser	q. s.
Methylenchlorid	q. s.

Der Wirkstoff, die Lactose und 40g Maisstärke werden gemischt und mit einem Kleister, hergestellt aus 15g Maisstärke und Wasser (unter Erwärmen), befeuchtet und granuliert. Das Granulat wird getrocknet, der Rest der Maisstärke, der Talk und das Calciumstearat werden zugegeben und mit dem Granulat vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten (Gewicht: 400mg) verpreßt. Gewicht der Lacktablette: etwa 415mg.

Beispiel 4: Tabletten, enthaltend 50mg N-(D)-{[2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl]acetyl}asparginsäure-L-Argininsalz-trihydrat als Wirkstoff, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten)

Wirkstoff	50,0 g
Lactose	155,0 g
Kartoffelstärke	150,0 g
Gelatine	25,0 g
Talk	50,0 g
Magnesiumstearat	15,0 g
Siliciumdioxid (hochdispers)	10,0 g
Äthanol	q. s.

Der Wirkstoff wird mit der Lactose und 292 g Kartoffelstärke vermischt, die Mischung mit einer alkoholischen Lösung der Gelatine befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man den Rest der Kartoffelstärke, den Talk, das Magnesiumstearat und das hochdisperse Siliciumdioxid zu und preßt das Gemisch zu Tabletten von je 600 mg Gewicht und dem oben angegebenen Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilerben zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

Beispiel 5: Lacktabletten, enthaltend 100mg N-(D)-{[2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl]acetyl}asparginsäure-L-Argininsalz-trihydrat als Wirkstoff, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten)

Wirkstoff	100,00 g
Lactose	90,00 g
Maisstärke	50,00 g
Talk	7,50 g
Calciumstearat	3,50 g
Hydroxypropyl-methylcellulose	2,36 g
Schellack	0,64 g
Wasser	q. s.
Methylenchlorid	q. s.

Der Wirkstoff, die Lactose und 40g der Maisstärke werden gemischt und mit einem Kleister, hergestellt aus 15g Maisstärke und Wasser (unter Erwärmen), befeuchtet und granuliert. Das Granulat wird getrocknet, der Rest der Maisstärke, der Talk und das Calciumstearat werden zugegeben und mit dem Granulat vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten (Gewicht: 280mg) verpreßt und diese mit einer Lösung der Hydroxypropylmethylcellulose und des Schellacks in Methylenchlorid lackiert; Endgewicht der Lacktablette: 300mg.

Beispiel 6: Gelatinesteckkapseln, enthaltend 350mg N-(D)-{[2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl]acetyl}asparginsäure-L-Argininsalz-trihydrat als Wirkstoff, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Kapseln)

Wirkstoff	350,00 g
mikrokristalline Cellulose	30,00 g
Natriumlaurylsulfat	2,00 g
Magnesiumstearat	8,00 g

Das Natriumlaurylsulfat wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,2mm zu dem Wirkstoff (lyophilisiert) gesiebt und beide Komponenten 10 Minuten lang innig vermischt. Dann wird die mikrokristalline Cellulose durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,9mm hinzugesiebt und erneut 10 Minuten innig vermischt. Zuletzt wird das Magnesiumstearat durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,8mm hinzugesiebt und nach 3 Minuten weiteren Mischens je 390mg der Mischung in Gelatinesteckkapseln der Größe 0 (elongated) abgefüllt.

Beispiel 7: Brausetabletten, enthaltend 100 mg N-(D)-{[2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl]acetyl}asparginsäure-L-Argininsalz-trihydrat als Wirkstoff, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Einheiten)

Wirkstoff	100,00 g
Zitronensäure, wasserfrei	500,00 g
Natriumhydrogencarbonat, granulös	525,00 g
Natriumcarbonat, wasserfrei	375,00 g
Orangenaroma, natürlich	5,00 g
Natriumbenzoat	95,00 g

Die Komponenten werden innig vermahlen und in einer Hochdruck-Tablettenpresse zu Tabletten von je 1,6 g Gewicht verpreßt.

Beispiel 8: Einzeldosisbeutelchen (Sachets), enthaltend 100 mg N-(D)-{[2-(2,6-Dichlorphenylamino)phenyl]acetyl}asparginsäure-L-Argininsalz-trihydrat als Wirkstoff, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Einheiten)

Wirkstoff	100,00 g
Zitronensäure, wasserfrei	140,00 g
Zitronensaft, gefriergetrocknet	90,00 g
Zitronenaroma, natürlich	1,00 g
Natriumcarbonat	30,00 g
Natriumhydrogencarbonat	55,00 g
Natriumsaccharin	5,00 g

Die Komponenten werden, gegebenenfalls nach Granulierung mit Äthanol, in Polyäthylbeutelchen, enthaltend je 0,65 g Formulat, abgefüllt.