



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.: C 07 D 233/64

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



PATENTSCHRIFT A5

11

631 446

21 Gesuchsnummer: 2725/77

22 Anmeldungsdatum: 04.03.1977

30 Priorität(en): 16.03.1976 JP 51-28839

24 Patent erteilt: 13.08.1982

45 Patentschrift
veröffentlicht: 13.08.1982

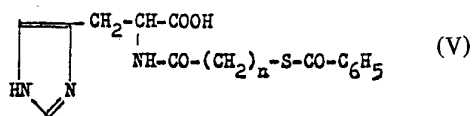
73 Inhaber:
Santen Pharmaceutical Co., Ltd.,
Higashiyodogawa-ku/Osaka (JP)

72 Erfinder:
Tadashi Fujita, Sakai-shi/Osaka (JP)
Masayuki Oya, Higashiyodogawa-ku/Osaka (JP)
Toshio Watanabe, Suita-shi/Osaka (JP)
Takehisa Chiba, Otokuni-gun/Kyoto (JP)

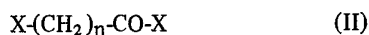
74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung von neuen N-(Benzoylmercaptoacyl)-histidinen und N-(Mercaptoacyl)-histidinen.

57 Neue N-(Benzoylmercaptoacyl)-histidine der Formel V



worin n 1 oder 2 ist, werden hergestellt, indem man Histidin mit einem Halogenacylhalogenid der Formel II

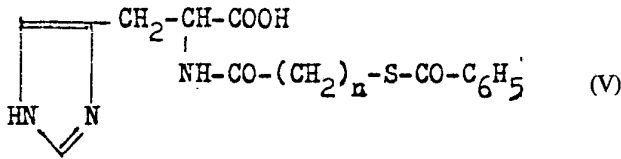


worin X Halogen ist und anschliessend mit einem Alkalimetallsalz der Thiobenzoessäure umgesetzt. Bei Hydrolyse der Benzoylgruppierung der Verbindungen der Formel V erhält man die entsprechenden N-(Mercaptoacyl)-histidine.

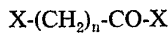
Die neuen Verbindungen können in pharmazeutischen Präparaten zur Senkung des Lipidspiegels in Blut und Leber eingesetzt werden.

PATENTANSPRÜCHE

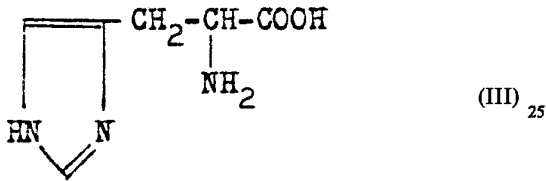
1. Verfahren zur Herstellung von neuen N-(Benzoylmercaptoacyl)-histidinen der Formel V



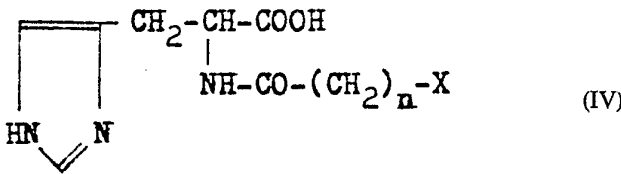
in welchen
n den Wert 1 oder 2 besitzt
dadurch gekennzeichnet, dass man ein Halogenacylhalogenid der Formel II



in welchem X ein Halogenatom ist und n die gleiche Bedeutung aufweist wie in Formel I mit Histidin der Formel III



umsetzt, wobei man ein N-(Halogenacyl)histidin der Formel IV



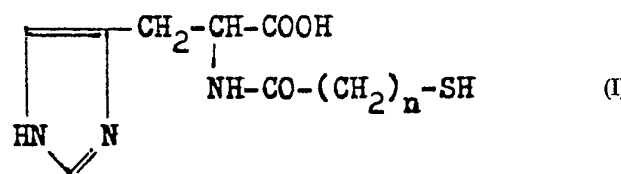
erhält, und anschliessend die so erhaltene Verbindung der Formel IV mit einem Alkalimetallsalz der Thiobenzoessäure umsetzt, wodurch man ein N-(Benzoylmercaptoacyl)-histidin der Formel V erhält.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass man das Histidin der Formel III in optisch aktiver Form einsetzt und als Endprodukt das N-(Benzoylmercaptoacyl)-histidin der Formel V ebenfalls in optisch aktiver Form erhält.

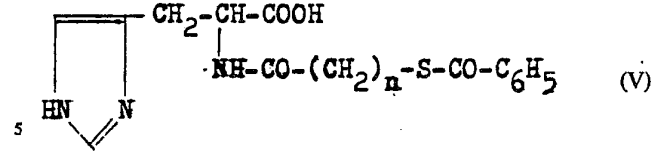
3. Verfahren nach Patentanspruch 2 dadurch gekennzeichnet, dass man als Endprodukt der Formel V das N-(3-Benzoylmercaptoacetyl)-L-histidin herstellt, in welchem n=2 ist.

4. Verfahren nach Patentanspruch 2 dadurch gekennzeichnet, dass man als Endprodukt der Formel V das N-(Benzoylmercaptoacetyl)-L-histidin herstellt, in welchem n=1 ist.

5. Verfahren zur Herstellung von neuen N-(Mercaptoacyl)-histidinen der Formel I



in welchen n den Wert 1 oder 2 besitzt, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem 2stufigen Reaktionsverfahren gemäss Patentanspruch 1 ein N-(Benzoylmercaptoacyl)-histidin der Formel V



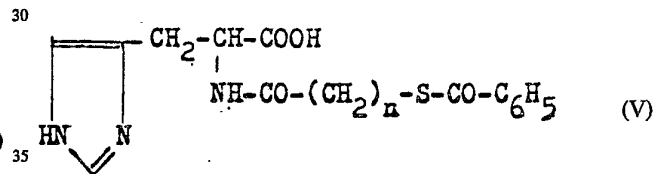
herstellt und dieses zu dem Endprodukt der Formel I hydrolysiert.

6. Verfahren nach Patentanspruch 5 dadurch gekennzeichnet, dass die hergestellte Verbindung der Formel I das N-(2-Mercaptoacetyl)-histidin ist, in welchem n den Wert von 1 besitzt.

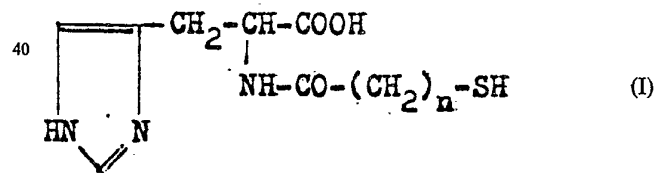
7. Verfahren nach Patentanspruch 5 dadurch gekennzeichnet, dass die hergestellte Verbindung der Formel I das N-(3-Mercaptopropionyl)-histidin ist, in welchem n den Wert von 2 besitzt.

8. Verfahren nach einem der Patentansprüche 5-7 dadurch gekennzeichnet, dass man durch Verwendung eines optisch aktiven Histidines der Formel II ein optisch aktives N-(Benzoylmercaptoacyl)-histidin der Formel V herstellt und dieses dann zu einem optisch aktiven N-(Mercaptoacyl)-histidin der Formel I hydrolysiert.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen N-(Benzoylmercaptoacyl)-histidinen der Formel V



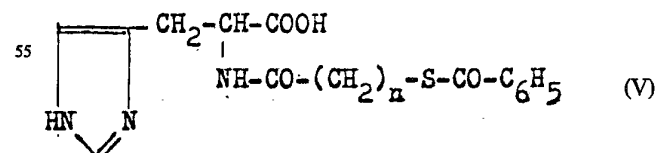
sowie von N-(Mercaptoacyl)-histidinen der Formel I.



In diesen Verbindungen der Formel V bzw. I besitzt n den Wert 1 oder 2.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten N-(Mercaptoacyl)-histidine der Formel I besitzen eine antiarteriosklerotische Wirksamkeit.

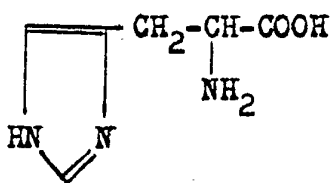
Das erfindungsgemässe Verfahren der Herstellung von N-(Benzoylmercaptoacyl)-histidinen der Formel V



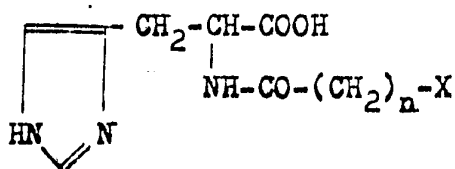
in welchen n den Wert 1 oder 2 besitzt ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein Halogenacylhalogenid der Formel II



in welchem X ein Halogenatom ist und n die gleiche Bedeutung aufweist wie in Formel I mit Histidin der Formel III



umsetzt, wobei man ein N-(Halogenacyl)histidin der Formel IV

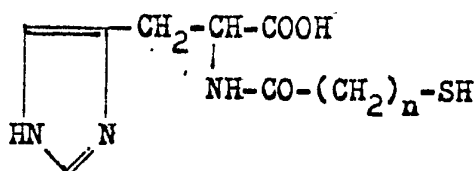


erhält, und anschliessend die so erhaltene Verbindung der Formel IV mit einem Alkalimetallsalz der Thiobenzoessäure umsetzt, wodurch man ein N-(Benzoylmercaptoacyl)-histidin der Formel V erhält.

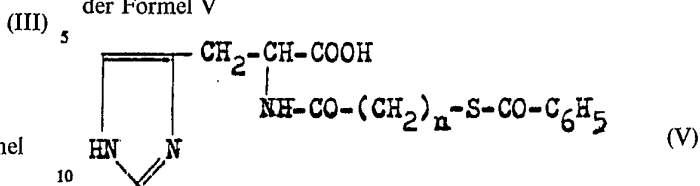
Wenn man nach diesem Verfahren das Histidin der Formel III in optisch aktiver Form einsetzt, dann erhält man als Endprodukt das N-(Benzoylmercaptoacyl)-histidin der Formel V ebenfalls in optisch aktiver Form.

Ein bevorzugt hergestelltes derartiges Endprodukt der Formel V ist das N-(3-Benzoylmercaptopropionyl)-L-histidin, in welchem $n=2$ ist und das N-(Benzoylmercaptoacetyl)-L-histidin, in welchem $n=1$ ist.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von N-(Mercaptoacyl)-histidinen der Formel I



in welchem n den Wert 1 oder 2 besitzt, ist dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem oben beschriebenen 2stufigen Reaktionsverfahren ein N-(Benzoylmercaptoacyl)-histidin der Formel V



herstellt und dieses zu dem Endprodukt der Formel I hydrolysiert.

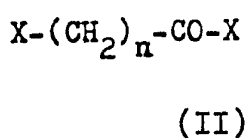
Nach diesem Verfahren kann man beispielsweise das N-(2-Mercaptoacetyl)-histidin herstellen, welches der Formel I entspricht, wobei $n=1$ ist. Ferner kann man nach diesem Verfahren das N-(3-Mercaptopropionyl)-histidin herstellen, welches der Formel I entspricht, wenn n den Wert 2 besitzt.

Wenn man durch Verwendung eines optisch aktiven Histidines der Formel II ein optisch aktives N-(Benzoylmercaptoacyl)-histidin der Formel V herstellt und dieses dann hydrolysiert, dann erhält man ein optisch aktives N-(Mercaptoacyl)-histidin der Formel I.

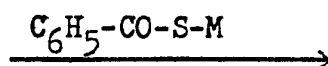
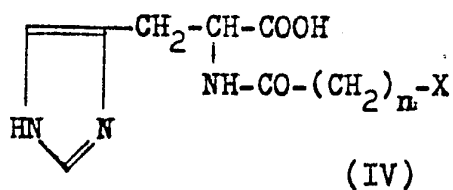
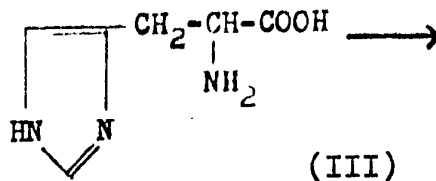
Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel I und der Formel V sind bisher in der Literatur nicht beschrieben, es sind also neue Verbindungen.

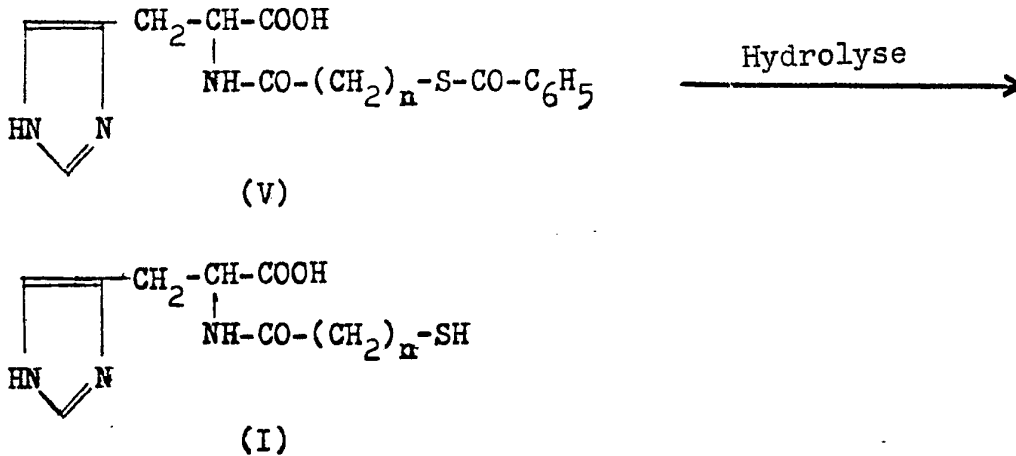
Die nach dem einen der erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen eine Wirksamkeit zur Verbesserung des Metabolismus eines Lebewesens und, wie in der Folge beschrieben wird, zeigen sie eine Wirksamkeit für die Verminderung des Lipidspiegels im Blut bzw. der Leber, und deshalb sind sie als antiarteriosklerotische Wirkstoffe nützlich. Die erfindungsgemässen erhaltlichen Verbindungen der allgemeinen Formel V sind nicht nur als Zwischenprodukt bei der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nützlich, sondern es ist ein Material, von welchem angenommen wird, dass es ähnliche medizinische Wirksamkeiten zeigt, wie diejenigen Verbindungen, welche die Formel I besitzen.

Das 3stufige erfindungsgemässe Verfahren, das als Endprodukt die N-(Mercaptoacyl)-histidine der Formel I liefert, sei anhand des folgenden Reaktionsschemas näher erläutert.



+





Im obigen Formelschema besitzt n einen Wert von 1 oder 2; X stellt ein Halogenatom dar und M bedeutet ein Alkalimetall.

Das Halogenacylhalogenid der allgemeinen Formel II reagiert mit Histidin (Formel III) nach einem bekannten Verfahren wie zum Beispiel der Schotten-Baumann-Reaktion, wodurch man ein N -(Halogenacyl)-histidinderivat der allgemeinen Formel IV erhält. Die so erhaltene Verbindung der Formel IV reagiert mit einem Alkalimetallsalz der Thiobenzoesäure wie zum Beispiel dem Natriumsalz, dem Kaliumsalz oder einer wässrigen Lösung dieser Salze unter Bildung von N -(Benzoylmercaptoacyl)-histidinderivaten der allgemeinen Formel V. Die Verbindung der Formel V wird der Hydrolyse unterworfen, wie zum Beispiel durch Verwendung von wässrigem Ammoniak, wodurch man die N -(Mercaptoacyl)-histidinderivate erhält, welche die allgemeine Formel I besitzen. Als Lösungsmittel für diese Reaktionen können niedere Alkohole, wie zum Beispiel Methanol, Äthanol und ähnliche angewandt werden, jedoch ist auch Wasser ausreichend. Es besteht keine Notwendigkeit den Temperaturbereich der Reaktion zu spezifizieren, und die Reaktion kann bei jeder beliebigen Temperatur ausgeführt werden, welche angewandt werden kann, beispielsweise von erhöhter Temperatur bis zu einer Temperatur welche bei Eiskühlung erreicht wird. Das Histidin (Formel III) kann wie erwähnt entweder in optisch aktiver oder racemischer Form angewandt werden. Wenn optisch aktives Material bei der Ausführung der Reaktion angewandt wird, werden Substanzen der allgemeinen Formeln IV, V und I in ihrer optisch aktiven Form erhalten. Die vorliegende Erfindung sei nun anhand der folgenden Beispiele und der pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen an Tieren näher erläutert.

Beispiel 1

(1) Herstellung von N -(Benzoylmercaptoacetyl)- L -histidin ($V, n=1$)

155 g L -Histidin und 189 g Natriumhydrogencarbonat wurden in 1 Liter Wasser gelöst und es wurden 124 g Chloracetylchlorid tropfenweise zu der so erhaltenen Lösung unter Rühren und Eiskühlung zugefügt. Nachdem man während einer Stunde stehen gelassen hat, um die Reaktion ablaufen zu lassen, wird eine wässrige Lösung aus Natriumthiobenzoat, welches aus 125 g Thiobenzoesäure und 220 ml 5normaler Natriumhydroxydlösung hergestellt wurde, tropfenweise zu der Reaktionslösung zugefügt, und man liess über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, um die Reaktion ablaufen zu lassen. Die so erhaltene Reaktionslösung wurde mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und beim Kühlen im

Eisbad schieden sich Kristalle ab. Die Kristalle wurden auf dem Filter gesammelt und mit Wasser gewaschen. Das Produkt das derart erhalten wurde, wog 140 g (42% der theoretischen Ausbeute). Umkristallisieren aus Wasser ergab farblose Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 176-177°C.

Optisches Drehvermögen: $[\alpha]_D^{24}$: $-6,1^\circ$ ($c=1,0$, Wasser).

Die Elementaranalyse ergab die folgenden Werte:

berechnet für $C_{15}H_{15}N_3O_4S$:

C 54,05 H 4,54 N 12,60

gefunden:

C 54,18 H 4,41 N 12,70

(2) Herstellung von N -(Mercaptoacetyl)- L -histidin ($I, n=1$)

10 g N -(Benzoylmercaptoacetyl)- L -histidin wurden zu 100 ml wässriger Ammoniaklösung zugesetzt und man rührte während 30 Minuten bei Zimmertemperatur. Die so erhaltene Lösung wurde mit Essigsäureäthylester gewaschen, um das Nebenprodukt, nämlich Benzamid, zu entfernen. Die Wasserschicht wurde unter vermindertem Druck eingengt, wodurch man einen kristallinen Rückstand erhielt. 50 ml Äthanol wurden zu den so erhaltenen Kristallen zugefügt und die abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und mit Äthanol gewaschen. Das Produkt das erhalten wurde, wog 4,8 g (70% der theoretischen Ausbeute). Umkristallisieren aus verdünntem Äthanol ergab farblose Prismen mit einem Schmelzpunkt von 198-200°C.

Optisches Drehvermögen: $[\alpha]_D^{24}$: $+29,9^\circ$ ($c=1,0$, Wasser).

Die Elementaranalyse ergab die folgenden Werte:

berechnet für $C_8H_{11}N_3O_3S$:

C 41,91 H 4,84 N 18,33

gefunden:

C 42,01 H 4,97 N 18,25

Beispiel 2

(1) Herstellung von N -(3-Benzoylmercaptoacetyl)- L -histidin ($V=2$)

155 g L -Histidin und 155 g Kaliumcarbonat wurden in 1 Liter Wasser gelöst und es wurden 189 g 3-Brompropionylchlorid tropfenweise zu der so hergestellten Lösung unter Rühren bei Eiskühlung zugesetzt. Nachdem man während einer Stunde stehen gelassen hatte, um die Reaktion ablaufen zu lassen, wurden 183 g Kaliumsalz der Thiobenzoesäure zugesetzt und die so erhaltene Lösung wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen, um die Reaktion ablaufen zu lassen. Die so erhaltene Reaktionslösung wurde mit Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung angesäuert, wodurch sich Kristalle abschieden. Die Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und mit Wasser gewaschen. Das Pro-

dukt, das in der Art erhalten wurde, wog 153 g (44% der theoretischen Ausbeute). Umkristallisieren aus Wasser ergab farblose Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 170-171°C.

Optisches Drehvermögen: $[\alpha]_D^{24}$: $-7,0^\circ$ ($c=1,0$, Wasser).

Die Elementaranalyse ergab die folgenden Werte:

berechnet für $C_{16}H_{17}N_3O_4S$:

C 55,32 H 4,93 N 12,10

gefunden:

C 55,28 H 4,96 N 11,99

(2) Herstellung von N-(3-Mercaptopropionyl)-L-histidin (I, $n=2$)

20 g N-(3-Benzoylmercaptopropionyl)-L-histidin wurden zu 200 ml wässrigem Ammoniak zugefügt, und diese Lösung wurde in der gleichen Weise behandelt, wie dies in Beispiel 1, Absatz (2) beschrieben ist, und man erhielt N-(3-Mercaptopropionyl)-L-histidin (I, $n=2$) in einer Ausbeute von 11 g (78,1% der theoretischen Ausbeute). Nach Umkristallisieren aus verdünntem Äthanol erhielt man die erwünschte Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 219°C.

Optisches Drehvermögen: $[\alpha]_D^{24}$: $+14,1^\circ$ ($c=1,0$, Wasser).

Die Elementaranalyse ergab die folgenden Werte:

berechnet für $C_9H_{13}N_3O_3S$:

C 44,43 H 5,38 N 17,27

gefunden:

5 C 44,22 H 5,20 N 17,02

Pharmakologische Untersuchung (Hypolipidwirksamkeit):

2prozentige wässrige Lösungen von N-(Mercaptoacetyl)-L-histidin und N-(3-Mercaptopropionyl)-L-histidin, welche vorher auf pH 7,0 mit Natriumhydroxyd neutralisiert worden waren, wurden oral an männliche Ratten des Wistar-Stammes in einer Dosierung von 100 mg pro kg Körpergewicht 2mal am Tag während einer Woche verabreicht. Eine Gruppe von Ratten bestand aus 5 Ratten, welche ein Körpergewicht im Bereich von etwa 250-260 g aufwiesen. Nach der endgültigen Verabreichung der Testlösung wurden die Ratten während 16 Stunden ohne Futter gelassen. Es wurden sodann der Cholesterinspiegel, der Triglyceridspiegel und der Phospholipidspiegel im Serum und auch in der Leber bestimmt. Die Ratten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, während eine mit einer üblichen Nahrung versorgt wurde, während die andere Nahrung erhielt, welche 2% Chlorestin enthält. Die analytischen Resultate sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

TABELLE 1

Auswertung der Analysenergebnisse an der Rattengruppe, welche mit üblichem Futter versorgt wurde:

A) Serumlipid (mg/dl)

	Verbindung 1 *1	Verbindung 2 *2	Vergleichsversuch *3
Cholesteringehalt	53,2 ± 1,9	45,4 ± 0,4	63,6 ± 2,2
% *4	83,6	71,4	100
Triglyceridgehalt	56,0 ± 5,6	49,5 ± 5,5	86,1 ± 6,8
% *4	65,0	57,5	100
Phospholipidgehalt	95,1 ± 3,2	93,4 ± 4,8	113,3 ± 3,3
% *4	83,9	82,4	100

B) Leberlipid (mg/totales Lebergewicht)

	Verbindung 1 *1	Verbindung 2 *2	Vergleichsversuch *3
Cholesteringehalt	19,7 ± 0,8	18,9 ± 0,4	22,0 ± 0,8
% *4	89,5	85,9	100
Triglyceridgehalt	24,4 ± 2,0	30,8 ± 4,5	39,7 ± 1,5
% *4	61,5	77,6	100
Phospholipidgehalt	175,1 ± 7,3	163,6 ± 1,7	195,2 ± 7,3
% *4	89,7	83,8	100

Die Resultate sind als Mittelwerte ± Standardfehler dargestellt.

Bemerkungen zur Tabelle 1:

*1: N-(Mercaptoacetyl)-L-histidin

*2: N-(3-Mercaptopropionyl)-L-histidin

*3: 0,5 ml destilliertes Wasser

Wert der mit der Testverbindung behandelten Ratten

*4: $\frac{\text{Wert bei den Ratten des Kontrollversuches}}{\text{Wert der mit der Testverbindung behandelten Ratten}} \times 100 = (\%)$

Wert bei den Ratten des Kontrollversuches

TABELLE 2

Zusammenfassung der Analysenresultate, welche an mit Cholesterin behandeltem Futter behandelten Ratten erhalten wurden:

A) Serumlipid (mg/dl)

	Verbindung 1 * ¹	Verbindung 2 * ²	Vergleichsversuch * ³
Cholesteringehalt	269,5 ± 4,8	246,9 ± 27,8	303,8 ± 14,9
% * ⁴	88,7	81,4	100
Triglyceridgehalt	81,4 ± 10,2	79,2 ± 4,9	113,7 ± 13,3
% * ⁴	71,6	69,7	100
Phospholipidgehalt	178,6 ± 9,8	173,9 ± 7,0	203,4 ± 9,9
% * ⁴	87,8	85,5	100

B) Leberlipid (mg/totales Lebergewicht)

	Verbindung 1 * ¹	Verbindung 2 * ²	Vergleichsversuch * ³
Cholesteringehalt	52,4 ± 3,6	60,3 ± 4,0	62,8 ± 6,1
% * ⁴	83,4	96,0	100
Triglyceridgehalt	17,0 ± 1,4	17,1 ± 1,5	17,4 ± 3,4
% * ⁴	97,7	98,3	100
Phospholipidgehalt	112,6 ± 5,8	116,4 ± 4,2	120,8 ± 6,5
% * ⁴	93,2	96,4	100

Die Resultate sind als Mittelwerte ± Standardfehler dargestellt.

*¹ - *⁴: siehe Bemerkungen zur Tabelle 1.

Toxikologische Untersuchung:

Die akute Toxizität von N-(3-Mercaptopropionyl)-L-histidin ist in der Tabelle 3 dargestellt.

Angewandte Tiere:

Es wurden männliche Ratten des ddy-Stammes verwendet, welche 4 Wochen alt waren und ein Gewicht von 18 bis 20 g aufwiesen. Sie wurden in einem Raum konstanter Temperatur und Feuchtigkeit (24 ± 0,1°, 55 ± 5% relative Feuchte) gehalten und ohne Zwang mit einem pelletierten Nahrungsmittel (CE-2, hergestellt von der Clea Japan Inc.) sowie mit Wasser während einer Woche versorgt. Aus diesen wurden Ratten ausgewählt, die ein normales Wachstum zeigten und für das Experiment angewandt.

Verabreichungsmethode:

Es wurde N-(3-Mercaptopropionyl)-L-histidin einer physiologischen Kochsalzlösung zugefügt und man neutralisierte auf pH 7,0, indem man 4normale Natriumhydroxydlösung anwandte, und eine 5prozentige Lösung dieser Lösung wurde als Testlösung verwendet. Die Testlösung wurde den Ratten intraperitoneal verabreicht.

Beobachtungen:

Es wurden die allgemeinen Symptome und Todesfälle während 7 Tagen nach der Verabreichung der Testlösung beobachtet, und der LD₅₀-Wert wurde aus der Zahl der Todesfälle, die in einer 7tägigen Zeitspanne festgestellt wurden, nach der Verfahrensweise von Litchfield-Wilcoxon bestimmt.

TABELLE 3

Testverbindung	Akute Toxizität (LD ₅₀ nach intraperitonealer Verabreichung)
N-(3-Mercaptopropionyl)-L-histidin	4040 mg/kg

Wie aus den obigen pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen hervorgeht, ist die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellte Verbindung als antiarteriosklerotisches Mittel wirksam. Die Dosierung bei einem Erwachsenen liegt innerhalb einer Grenze von etwa 300 bis etwa 900 mg pro Tag bei oraler Verabreichung.

Für die interne Medizin, bzw. Verabreichungsform kann die Verbindung in Form von Tabletten, Granulaten, Pulvern oder Kapseln zur Verfügung gestellt werden. Für diesen Zweck können Bindemittel wie zum Beispiel Äthylcellulose oder Polyvinylpyrrolidon; Formgebungsmittel wie zum Beispiel Lactose oder kristalline Cellulose; auflösungserleichternde Mittel wie zum Beispiel Calciumcarboxy-methylcellulose; und Gleitmittel wie zum Beispiel Talkum, kolloidales Siliziumoxyd und ähnliches angewandt werden.

In der Folge sind einige Formulierungen angegeben, in welchen N-(3-Mercaptopropionyl)-L-histidin als Modellsbstanz vorliegt, welche jedoch durch andere Verbindungen der allgemeinen Formel I, die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellt werden können, ersetzt werden darf.

(1) *Tablettenform*

N-(3-Mercaptopropionyl)-L-histidin	100 mg
Äthylcellulose	50 mg
Kristalline Cellulose	80 mg
Calciumcarboxymethylcellulose	7 mg ⁵
Magnesiumstearat	3 mg
Total	240 mg

(3) *Pulverform*

N-(3-Mercaptopropionyl)-L-histidin	100 mg
Lactose	500 mg
Stärke	370 mg
Kolloidales SiO ₂	30 mg
Total	1000 mg

Die Tabletten können mit einer Filmbeschichtung oder einer Zuckerbeschichtung versehen werden, wie dies auch bisher üblich ist.

(2) *Granulatform*

N-(3-Mercaptopropionyl)-L-histidin	100 mg
Polyvinylpyrrolidon	25 mg
Lactose	365 mg
Talkum	10 mg ²⁰
Total	500 mg

¹⁰ (4) *Kapselform*

N-(3-Mercaptopropionyl)-L-histidin	100 mg
Lactose	32 mg
Kristalline Cellulose	56 mg
Kolloidales SiO ₂	2 mg
Total	190 mg