



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: A 61 K 35/78

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



**PATENTSCHRIFT** A5

(11)

**633 715**

<p>(21) Gesuchsnummer: 1031/78</p>	<p>(73) Inhaber: Polska Akademia Nauk, Instytut Chemii Organicznej, Warschau (PL)</p>
<p>(22) Anmeldungsdatum: 31.01.1978</p>	
<p>(30) Priorität(en): 09.02.1977 PL 195886</p>	<p>(72) Erfinder: Włodzimierz Gustowski, Warschau (PL) Marian Kocor, Warschau (PL) Chand K. Atal, RRL Jammu-Tawi (IN) Alicja Orkiszewska, Pracel/Piastow (PL) Ryszard Olszewski, Pruszkow (PL) Tadeusz Wrocinski, Poznan (PL)</p>
<p>(24) Patent erteilt: 31.12.1982</p>	
<p>(45) Patentschrift veröffentlicht: 31.12.1982</p>	<p>(74) Vertreter: Dipl.-Ing. H.R. Werffeli, Zürich</p>

**(54) Verfahren zur Erzeugung einer antilithiatisch wirkenden Substanz und ein Antilithiaticum.**

(57) Zur Erzeugung der aktiven Substanz eines Antilithiatiums extrahiert man Bohnensamen der Gattung Dolichos mit einem polaren Lösungsmittel. Wie pharmakologische Untersuchungen gezeigt haben, wirkt dieses steinrankheitbekämpfende Arzneimittel nicht nur hemmend gegen das Anwachsen der Nierensteine, sondern fördert auch deren Auflösung.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Erzeugung einer antilithiatisch wirkenden Substanz, dadurch gekennzeichnet, dass man gemahlene Bohnensamen der Gattung *Dolichos* mit einem polaren Lösungsmittel extrahiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man den Extrakt zwecks Verstärkung der antilithiatischen Wirkung der Substanz einer Azidolyse unterzieht und vorzugsweise das Azidolysat mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel extrahiert und nachher neutralisiert und vorzugsweise eindickt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als polares Lösungsmittel Ester, Äther, Keton, Alkohol oder Wasser oder deren Mischungen, vorzugsweise eine Mischung von Wasser mit Äthylalkohol, verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Extraktion der Samen innerhalb eines von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels sich erstreckenden Temperaturbereiches durchführt.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Azidolyse des Extrakts mit anorganischer oder organischer Säure mit einer Konzentration von 0,5–25%, vorzugsweise 1–5%, durchführt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Chlorosäure, Methan- oder Äthansulfonsäure, Essigsäure, vorzugsweise chloriert, Zitronensäure, Weinsäure, Propionsäure, Milchsäure oder deren Gemische, verwendet.

7. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrolyse innerhalb eines von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt der Reaktionsmischung sich erstreckenden Temperaturbereiches durchführt.

8. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Azidolysat mit organischem, mit Wasser nicht mischbarem Lösungsmittel extrahiert wird.

9. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrolysat mit konzentrierter Lösung von Hydroxiden der Alkalimetalle oder Erdalkalimetalle oder Ammonium neutralisiert wird.

10. Antilithiatikum, dadurch gekennzeichnet, dass es einen nach dem Verfahren nach Anspruch 1 hergestellten Extrakt aus Bohnensamen der Gattung *Dolichos* enthält.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Erzeugung einer antilithiatisch wirkenden Substanz und ein Antilithiatikum.

Die Harnwegsteinkrankheit gehört zu den am häufigsten auftretenden Harnsystemkrankheiten und erreicht in gewissen Populationen 1... 3,6%, wobei der Mechanismus der Ablagerung von allerartigen Steinen in dem Harnsystem bisher nicht bekannt ist. Über die Etiologie dieser Krankheit bestehen mehrere Hypothesen, woraus sich eine geringe Wirksamkeit der bisherigen prophylaktischen Behandlung ergibt, sowie zahlreiche Massnahmen und Verfahren der ärztlichen Behandlung, unter welchen auch chirurgische Eingriffe keine befriedigende Effekte bringen.

Die Rückfälle der Steinkrankheit zwingen immer neue nichtchirurgische Behandlungsverfahren zu suchen, das heisst Verfahren, welche eine örtliche Auflösung der Steine in den Harnwegen sichern können, was die einfachste und sicherste Methode deren Beseitigung aus dem Organismus bilden würde.

Unter örtlichem Lösen von Steinen in den Harnwegen ist die direkte Anwendung auf den Stein von diesen lösenden chemischen Mitteln zu verstehen.

Das Lösen von Nierensteinen in Harnwegen ist mittels zweier Verfahren möglich. Das erste davon besteht in der Anwendung eines direkt auf den Stein wirkenden und mittels zum Beispiel eines Katheters einzuführenden Lösungsmittels. Dieses Verfahren schliesst jedoch die Gefahr von mehreren verschiedenen, mit mechanischer Beschädigung der Harnleitungswände verbundenen Komplikationen in sich, und zwar weil es Instrumenteneingriffe erfordert. Das andere Verfahren besteht in einer Änderung des physikalisch-chemischen Zustandes des Harnmediums, insbesondere des pH-Werts des Harns, und zwar durch orales oder parenterales Anwenden von angemessenen Arzneimitteln.

Die unterschiedliche Zusammensetzung von Harnsteinen verlangt verschiedene Arzneimittel und unterschiedliche Behandlungsverfahren. Zum Lösen von Phosphatsteinen zum Beispiel wird gegenwärtig eine komplexe Behandlung angewendet, welche in der Anwendung von den Harn säuernden Mitteln und Erzwingung einer hohen Diurese in Verbindung mit strenger Diät und Anwendung von antibakteriellen Arzneimitteln, welche von den Patienten nicht immer gut vertragen werden, besteht.

Unter vielen bekannten, den Harn ansäuernden Mitteln, welche örtlich mittels eines Katheters angewendet werden, wurde auch die Anwendung von starken anorganischen Säuren geprüft, und zwar von solchen wie Salzsäure, Salpetersäure und Königswasser, die zu den besten Lösungsmitteln der Nierensteine gehören. Deren Wirkung hängt jedoch von ihrer Konzentration ab. Bei Lösungen mit Konzentrationen unterhalb 0,01 n ist deren Wirksamkeit bedeutend herabgesetzt (siehe: I. Sücker: Urologie, 3, 1964, S. 218), und eine starke Reizung der Gewebe macht deren Anwendung über eine längere Zeit unmöglich.

Die Anwendung der Zitronensäure von F. Albright, H.W. Sulkowitch und R. Chute (Journal of the American Medical Association, 113, 1939, S.2049) bildete einen wichtigen Fortschritt in den Versuchen über das Lösen von in den Harnwegen sich befindenden Steinen. Die Zitronensäure ist ein grundsätzlicher Bestandteil der von H.J. Suby (Dissolution or urinary calculi. Journal of Urology, 68, 1952, S. 52) vorgeschlagenen Lösungen G und M. Die Lösung G enthält in 1 l Wasser 32,35 g Zitronensäure, 3,84 g Magnesiumoxid und 4,37 g Natriumkarbonat. Die Lösung M unterscheidet sich von der Lösung G durch einen höheren Gehalt (8,84 g/l) an Natriumkarbonat. Wie es die Untersuchungen nachgewiesen haben, wirken in einigen klinischen Fällen die Lösungen G und M nur hemmend auf das Anwachsen der Nierensteine. Auch das bekannte Uralit U von Madus, angewendet zum Lösen von Nieren-, Harn- und Harnsäuresteinen, enthält die Zitronensäure, es besteht nämlich aus hydratisiertem Komplex von Salzen der Zitronensäure, und zwar dem Natrium- und Kaliumzitat.

Als wirksam zum schnellen Lösen von hauptsächlich aus Magnesium-Ammoniumphosphat bestehenden Steinen hat sich das Arzneimittel mit dem Markennamen «Renacidin» erwiesen, das ein Gemisch von Zitronen-, Glukuron-, Malein- und Benzoessäure, sowie Laktonen, Estern und Salzen dieser Säuren ist. «Renacidin» wird in 10% Lösung angewandt. Jedoch die zu Todesfällen führenden Komplikationen, welche im Laufe der Behandlung mit diesem Arzneimittel mehrmals aufgetreten sind, haben zur Beschränkung von dessen Anwendung geführt. Bei den in vivo Versuchen konnte man auch einen Zuwachs der Masse des mit «Renacidin» behandelten Steins im sauren Medium feststellen.

Wie es aus dem obigen folgt, enthalten die bekannten steinkrankheitbekämpfenden Arzneimittel meistens eine chemische Substanz oder eine Mischung von chemischen Substanzen.

Zu den bekannten heilgerecht bei der Nierensteinkrankheit angewendeten Arzneimitteln des Pflanzenstamms gehört Uralit von Madaus, das den Extrakt aus Färberröte, Schachtelhalm, Arnika, sowie Maiglöckchenglykoside und Magnesiumphosphat enthält. Das Arzneimittel wird prophylaktisch bei Feststellung von Oxalatsteinen angewendet. Ein Pflanzenarzneimittel ist auch Rubinex, das den trockenen Extrakt aus Färberröte enthält. Dieses Mittel ist bei Harnorgansteinkrankheit, insbesondere bei Harnleitungssteinkrankheit, wirksam. Es weist jedoch eine beschränkte Anwendung auf, und zwar wegen dessen Gegenanzeigen bei Leber- und Cholelithiasenkrankheiten, sowie bei Darmentzündung und bei Patienten mit Nierenversagen.

Das erfindungsgemässe Verfahren der eingangs genannten Art ist dadurch gekennzeichnet, dass man gemahlene Bohnensamen der Gattung *Dolichos* mit einem polaren Lösungsmittel extrahiert.

Es ist zweckmässig, wenn man die Azidolyse des Extrakts mit anorganischer oder organischer Säure mit einer Konzentration von 0,5... 25%, vorzugsweise 1... 5%, durchführt.

Als polares Lösungsmittel wird vorzugsweise Ester, Äther, Ketone, Alkohol oder Wasser, oder deren Mischungen, vorzugsweise eine Mischung von Wasser mit Äthylalkohol, verwendet.

Wie es die Untersuchungen nachgewiesen haben, hemmt der Extrakt erheblich das Anwachsen von Nierensteinen.

Der Extrakt kann einer weiteren Verarbeitung auf chemischem Wege unterzogen werden, um die Wirkung der aktiven Substanz des Arzneimittels zu verstärken. Zum Beispiel kann der erhaltene Extrakt einer Azidolyse mittels einer wässrigen Lösung einer anorganischen oder organischen Säure mit einer Konzentration von 0,5... 15%, vorzugsweise 1... 5% unterzogen werden. Als geeignete Säuren können insbesondere Schwefel-, Salz-, Phosphor-, Chlor-, Methan- oder Äthansulfon-, vorzugsweise chlorierte Essigsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Weinsäure, Propionsäure oder deren Gemische verwendet werden.

Die Azidolyse des Extrakts wird zweckmässigerweise innerhalb eines von der Raumtemperatur bis zum Siedepunkt der Reaktionsmischung sich erstreckenden Temperaturbereiches durchgeführt. Wird dabei die Azidolyse bei Raumtemperatur durchgeführt, beträgt ihre Zeitdauer vorzugsweise 0,5... 14 Tage, wird hingegen die Azidolyse bei erhöhter Temperatur geführt, beträgt deren Zeitdauer zweckmässigerweise 0,5... 8 Stunden.

Nach Beendigung der Azidolyse wird der gebildete Niederschlag vorzugsweise filtriert oder abgeschleudert, oder mit organischen, mit Wasser unmischbaren Lösungsmitteln, wie Äthyläther, Äthylacetat, Chloroform oder höherwertigen Alkohole extrahiert, oder direkt bis auf den pH-Wert 4... 8 neutralisiert. Die Neutralisierung des Azidolysats wird zweckmässigerweise mittels einer konzentrierten Lösung von Hydroxiden oder Karbonaten der Alkalimetalle oder Erdalkalimetalle oder Ammoniumhydroxid durchgeführt, insbesondere mit Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -karbonat. Erhalten wird dabei ein klares, kirsch-teefarbenes Azidolysat, das vorzugsweise eingedampft und gegen den Schimmel-Bakterienanwuchs mit bekannten Schutzmitteln gesichert wird.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Antilithiaticum, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es ein Extrakt aus Bohnensamen der Gattung *Dolichos* enthält.

Die erhaltene aktive Substanz des erfindungsgemässen steinkrankheitsbekämpfenden Arzneimittels wird als solche zur Behandlung der Nierensteinkrankheit z. B. in Form einer Lösung verwendet, oder es kann in bekannte Formen von pharmazeutischen Mitteln, wie Tabletten, verzuckerte Arz-

neipillen, Pulver, Kapseln, Granuli, Sirupe, Elixiere, Lösungen, Suspensionen, Pasten und Emulsionen zur oralen Anwendung verarbeitet werden.

Diese pharmazeutischen Mittel können die erfindungsgemäss erzeugte aktive Substanz selbst enthalten, oder in Verbindung mit pharmakologisch neutralen und allgemein verwendeten Hilfssubstanzen und Trägersubstanzen, wie zum Beispiel Ascorbin- oder Essigsäure, Äthylalkohol, Glycerin, Wasser, Talk, Laktose, Saccharose, Sorbit, Milchzucker, Stärke, Maisstärke, Polyvinylpyrrololidin, Magnesiumstearat, Gelatine, Zellulosederivate, Naturalöle, -waxe u. dgl. Darüber hinaus können die Arzneimittel auch entsprechende Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz-, Versüßungs-, Geschmacksmittel, Farbstoffe, Wohlgeruchmittel u. dgl. enthalten.

Das erfindungsgemässe Arzneimittel, welches die erfindungsgemäss erzeugte aktive Substanz enthält, wirkt wie die pharmakologischen Untersuchungen nachgewiesen haben, nicht nur hemmend gegen das Anwachsen der Nierensteine, sondern fördert auch deren Auflösung. Das bezieht sich insbesondere auf Phosphatsteine, welche über 60% aller bei den Menschen vorkommenden Steine betragen. Diese Wirkung offenbart sich bei der Verwendung von Ratten und Mäusen als Versuchstiere, in Tagesdosen von 0,01... 0,5 g/kg des Körpergewichts in Umrechnung auf die Trockenmasse.

Das in den Ratten in Tagesdosen von 0,01 g angewendete steinkrankheitbekämpfende, erfindungsgemässe Arzneimittel bewirkte bei Versuchen nach 4... 5 Wochen eine Verkleinerung eines vorher in die Rattenharnblase eingeführten Phosphatsteins (von Menschenabstammung) auf  $\frac{1}{5}$  seines anfänglichen Volumens, und nach 6 Wochen dessen vollständige Auflösung.

Die pharmakologischen Untersuchungen über die akute und langwierige Toxizität haben nachgewiesen, dass das erfindungsgemässe Steinkrankheit-Arzneimittel, zur Behandlung der Nierensteinkrankheit angewandt, keine Toxizität aufweist. Die Dosis  $DL_{50}$  ermittelt nach der Methode von Karber (L. Ther: Pharmakologische Methoden, Stuttgart, 1949) beträgt 4 g/kg in Umrechnung auf die Trockenmasse.

In Untersuchungen der Einwirkung auf das Zentralnervensystem weist das erfindungsgemässe Arzneimittel eine stillende Wirkung auf, indem es die nach der Methode von Modrakowski und Rusiecki (Bull. d. l. Acad. pol. d. Science et d. Lettre, 42, 797, 1937) ermittelte Kokainerregung bis auf die Hälfte vermindert.

Überdies ruft dieses Arzneimittel keine Änderungen des Blutdrucks bei Ratten und Katzen hervor und beeinflusst bei Mäusen nicht die Muskelkraft und das Gleichgewicht. Es weist eine starke diuretische Wirkung, mehr als 3fach im Vergleich mit der Standarddiurese, und saluretische Wirkung auf. Es beeinflusst auch die Menge der Sekretion von Galle nicht.

Die Erfindung wird nachstehend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

A. Beispiele zur Erzeugung der aktiven Substanz des erfindungsgemässen Steinkrankheit-Arzneimittels

#### Beispiel 1

100 g vermahlte Samen der Futterbohne der Gattung *Dolichos biflorus*, durch ein Sieb mit Maschen von 0,65 mm abgeseibt, werden einer Extraktion mit Äthyläther im Soxhlet-Apparat über 3 Stunden unterzogen. Der erhaltene Ätherextrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und nachher bis zum Erhalten von 2 g Produkt, in öligem Form und gelber Farbe eingedampft. Der erhaltene Extrakt wird in 100 g Wasser aufgeschwemmt und in dieser Form bei Ratten angewendet, denen vorher Phosphatsteine von Men-

schenabstammung in die Harnblase eingeführt wurden. Es wurde eine starke, das Anwachsen des Steins im Vergleich mit der Referenzgruppe hemmende Wirkung festgestellt.

#### Beispiel 2

100 g vermahlte Samen der Dolichos-Bohne werden durch ein Sieb mit Maschen von 0,65 mm gesiebt und einer Extraktion mit 1000 ml Gemisch von Methylalkohol mit Wasser im Verhältnis 1:1, bei der Siedetemperatur des Gemisches, über die Zeitdauer von 3 Stunden unterzogen. Die Erwärmung wird nachher abgestellt und das Ganze für eine Zeitdauer von 15 Stunden beiseite gestellt, wonach der Extrakt abfiltriert und der Alkohol aus dem Filtrat unter reduziertem Druck abgedampft wird, und zwar bei einer Temperatur von 50 ... 60 °C, und der Rückstand wird mit Wasser auf das vorherige Volumen ergänzt. Die wässrige Lösung wird mit Salzsäure bis zum Erhalten einer 3%igen Lösung angesäuert. Das Ganze erwärmt man nachher bei einer Temperatur von 80 °C über eine Zeitdauer von 1 Stunde und lässt es dann abkühlen. Der Rückstand wird abfiltriert. Erhalten wird ein klares kirschteefarbiges Azidolysat mit einem pH-Wert von 1 ... 1,2, das mittels der konzentrierten Lösung des Natriumhydroxids auf den pH-Wert von 5,5 neutralisiert wird. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und die klare Lösung durch Zugabe von 0,02 g Inhibitor stabilisiert. Das solcherweise erhaltene Hydrolysat wird nachher in Form eines pharmazeutischen Arzneimittels verarbeitet.

#### Beispiel 3

Der Prozess wird wie im Beispiel 2 geführt, mit dem Unterschied, dass zur Extraktion der vermahlten Bohnensamen ein Gemisch von Äthylalkohol mit Wasser im Verhältnis von 1:1 verwendet wird. Das erhaltene Hydrolysat wird auf 1/4 des Volumens eingedampft.

#### Beispiel 4

Der Prozess wird wie im Beispiel 2 geführt, unter Verwendung von 1000 ml Wasser zur Extraktion von vermahlten Bohnensamen. Das erhaltene Hydrolysat wird zu einer trockenen Masse eingedampft.

#### Beispiel 5

Der Prozess wird wie im Beispiel 2 geführt, mit dem Unterschied, dass zur Azidolyse Phosphorsäure verwendet wird. Das erhaltene Azidolysat wird auf 2/3 des Volumens eingedampft.

#### Beispiel 6

Der Prozess wird wie im Beispiel 4 geführt, mit dem Unterschied, dass das erhaltene Azidolysat mit Äther extrahiert wird, wonach der Ätherextrakt wie im Beispiel 1 verarbeitet wird.

#### Beispiel 7

100 g vermahlte Samen der indischen Bohne Dolichos, durch ein Sieb mit Maschen von 0,65 mm gesiebt, werden einer Extraktion mit 500 ml Äthylazetat bei Raumtemperatur über eine Zeitdauer von 7 Tagen unterworfen. Der erhaltene Extrakt wird wie im Beispiel 1 verarbeitet, oder das Äthylazetat wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit Wasser zum anfänglichen Volumen ergänzt. Die wässrige Lösung wird mit 25% Zitronensäure bis zum Erhalten einer 10%igen Lösung angesäuert und zum Sieden erhitzt, wobei diese Temperatur über 2 Stunden gehalten wird. Nach Abkühlen des Azidolysats werden 100 g Zucker und 0,2 g Anisöl zugegeben wodurch die fertige Form eines pharmazeutischen Arzneimittels erhalten wird, oder dieses wird einer weiteren Verarbeitung unterzogen. Dazu wird das

4

Azidolysat mit 500 ml Chloroform extrahiert. Nach Abdampfen des Chloroforms wird der Rückstand mit 300 ml Wasser verdünnt und mit konzentrierter Lösung des Kaliumkarbonats bis auf den pH-Wert von 6 neutralisiert. Der erhaltene Stoff wird in die gewünschte Form eines pharmazeutischen Arzneimittels verarbeitet.

#### Beispiel 8

100 g vermahlte Bohnensamen der Gattung Dolichos werden durch ein Sieb mit Maschen von 0,65 mm gesiebt und einer Extraktion mittels 500 ml des Gemisches von Azeton-Butylalkohol im Volumenverhältnis von 1 : 4, bei Raumtemperatur unterzogen. Der erhaltene Extrakt wird abfiltriert und die Lösungsmittel werden abgedampft. Der Rückstand wird mit 500 ml Wasser verdünnt und in die gewünschte Form des pharmazeutischen Arzneimittels verarbeitet, oder die wässrige Lösung wird mit 15 ml Gemisch der Milch- und der Propionsäure, im Gewichtsverhältnis von 60 : 40, angesäuert und bei Raumtemperatur für eine Zeitdauer von 13 Tagen beiseite gestellt. Der abgeschiedene Niederschlag wird abfiltriert, und das erhaltene Azidolysat mit Äthylazetat extrahiert. Der erhaltene Extrakt wird unter Vakuum zur Trockenmasse eingedickt und nachher mit 500 ml Wasser verdünnt und mittels Kalziumhydroxid bis auf den pH-Wert von 5,5 alkalisiert. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und die klare Lösung mit 0,15 g der Oxybenzoesäure stabilisiert. Das auf diese Weise erhaltene Hydrolysat wird nachher in die gewünschte Form des pharmazeutischen Arzneimittels verarbeitet.

#### Beispiel 9

Der Prozess wird wie im Beispiel 8 durchgeführt, wobei jedoch der erhaltene Extrakt des Azidolysats mit Ammoniumhydroxid neutralisiert wird.

### 35 B. Beispiele der Arzneimittel

#### Beispiel 10

##### Lösung

Vermischt werden folgende Bestandteile:

	Gewichtsteile
Extrakt aus Beispiel 1	982,0
30% Zuckerlösung	16,0
Pfefferminzöl	0,5
Oxybenzoeester	15,0
	<u>          </u>
	Insgesamt 1013,5

#### Beispiel 11

##### Suspension

	Gewichtsteile
Hydrolysat aus Beispiel 2	982,0
Glykol	4,8
Natriumsalz der Karboxymethylzellulose	10,2
Gemisch von ätherischen Ölen	0,5
Oxybenzoeester	1,5
	<u>          </u>
	Insgesamt 999,0

#### Beispiel 12

##### Tabletten

	Gewichtsteile
Trockenes Hydrolysat aus Beispiel 4	0,500
Magnesiumstearat	0,045
Äthylzellulose	0,050
Talk	0,015
Äthylalkohol	0,055
Wasser	0,038
	<u>          </u>
	Insgesamt 0,700

Die Trockenmasse des Hydrolysats wird mit Alkohol befeuchtet und mit übrigen Bestandteilen intensiv verrührt, wonach die Mischung auf bekannte Weise granuliert wird.

Das Granulat wird in Tabletten mit einem Gewicht von 0,7 g gepresst, von denen jede 0,5 g trockene aktive Substanz des Steinkrankheit-Arzneimittels enthält.

Aar-agar  
auf bekannte Weise vorbereitete  
Glyzerinsalbe (siehe Pharmakopeja  
Polska III)  
5 Oxybenzoeester

2,7

394,0

1,5

Insgesamt 1000,0

Beispiel 13  
Paste

Gewichtsteile

Eingedicktes Hydrolysat  
aus Beispiel 5  
Gelatine

600

1,8

10 Der Hydrolysat wird mit Agar-agar mit Zugabe von Ge-  
latin geliert und mit übrigen Bestandteilen verbunden. Er-  
halten wird ein Steinkrankheit-Arzneimittel in Form einer  
oral anzuwendenden Paste.