



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 653 257 A5

⑤① Int. Cl. 4: A 61 K 31/195
A 61 K 37/38

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 2374/83

㉔ Anmeldungsdatum: 28.04.1983

㉔ Patent erteilt: 31.12.1985

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.12.1985

㉔ Inhaber:
Dr. Rolf Eurich, Mühlthal (DE)

㉔ Erfinder:
Eurich, Rolf, Dr., Mühlthal (DE)

㉔ Vertreter:
Eprova AG, Schaffhausen

⑤④ **Zerebral und peripher wirkendes Antihypoxidotikum.**

⑤⑦ Das Antihypoxidotikum zur Behandlung von zerebralen und peripheren Durchblutungs- und Stoffwechselstörungen besteht pro Einzeldosis aus 50 bis 1'500 internationalen Einheiten von menschlichem Choriongonadotropin sowie natürlichen Aminosäuren insbesondere L-Glutaminsäure (50 - 500 mg); L-Isoleucin (10 - 150 mg) und L-Alanin (10 - 150 mg) oder deren Kalium-, Magnesium- oder Natrium-Salzen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Antihypoxidotikum in Form von Einzeldosen zur Behandlung von zerebralen und peripheren Durchblutungs- und Stoffwechselstörungen, dadurch gekennzeichnet, dass es pro Einzeldosis 50 bis 1500 internationale Einheiten menschliches Choriongonadotropin sowie natürliche Aminosäuren enthält.

2. Antihypoxidotikum gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als natürliche Aminosäuren L-Glutaminsäure, L-Isoleucin und L-Alanin oder Salze davon enthält.

3. Antihypoxidotikum gemäss Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Salze der genannten natürlichen Aminosäuren Kalium-, Magnesium- oder Natrium-Salze verwendet werden.

4. Antihypoxidotikum gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass es ausser menschlichem Choriongonadotropin pro Dosis noch 50 bis 500 mg L-Glutaminsäure, 10 bis 150 mg L-Isoleucin und 10 bis 150 mg L-Alanin bzw. Salze davon enthält.

5. Verfahren zur Herstellung eines Antihypoxidotikums gemäss Patentanspruch 4 zur Behandlung von zerebralen und peripheren Durchblutungs- und Stoffwechselstörungen, dadurch gekennzeichnet, dass man pro Einzeldosis 50 bis 500 mg L-Glutaminsäure, 10 bis 150 mg L-Isoleucin und 10 bis 150 mg L-Alanin oder die äquivalente Menge Kalium- oder Magnesiumsalz dieser Säuren in einer geringen Menge von Wasser auflöst, den pH der Lösung auf 6,6 bis 7,6 einstellt und der erhaltenen Lösung noch 50 bis 1500 internationale Einheiten von menschlichem Choriongonadotropin zusetzt.

6. Verfahren nach Patentanspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltene Lösung sterilfiltriert und lyophilisiert.

7. Verfahren zur Herstellung eines Antihypoxidotikums gemäss Patentanspruch 4 zur Behandlung von zerebralen peripheren Durchblutungs- und Stoffwechselstörungen, dadurch gekennzeichnet, dass man 50 bis 500 mg L-Glutaminsäure, 10 bis 150 mg L-Isoleucin und 10 bis 150 mg L-Alanin oder die äquivalente Menge von Kalium- oder Magnesium-Salz dieser Säuren sowie 50 bis 1500 internationale Einheiten von menschlichem Choriongonadotropin zusammen mit Schutzkolloiden mischt und in eine magensaftresistente Kapsel abfüllt oder zu einer Tablette presst und magensaftresistent dragiert oder zu einem Suppositorium verarbeitet.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein zentral und peripher wirkendes Antihypoxidotikum auf der Basis einer Kombination von Choriongonadotropin und natürlichen Aminosäuren, welches insbesondere zur Behandlung von arteriosklerotisch bedingten Schädigungen geeignet ist.

Mit dem Älterwerden der Menschen nehmen auch deren Risikofaktoren zu. Dazu gesellen sich auch zunehmende Schwierigkeiten für die persönliche, familiäre und gesellschaftliche Situation dieser Menschen. Zerebrale Mangel-durchblutungen schädigen das Hirngewebe, vermindern die Gewebsatmung und führen zu Erscheinungen, welche gewöhnlich mehr oder weniger korrekt als Arteriosklerose bezeichnet werden. Der konservativen Therapie der zerebrovaskulären Insuffizienz kommt daher eine grosse Bedeutung zu, wobei der soziale Aspekt bei den betroffenen Menschen von eminenter Bedeutung ist.

Die Aufrechterhaltung einer menschenwürdigen Lebensform des zerebral Geschädigten stellt eine grosse Verpflichtung dar, unabhängig davon, ob der Patient zuhause oder in einem Pflegeheim untergebracht ist.

Die durch zerebrale Minderdurchblutungen verursachten Hirnschädigungen bilden die grösste Krankheitsgruppe in der Neuropsychiatrie. Sie sind bedingt durch die Arteriosklerose der Hirngefässe aber auch durch einen reduzierten Metabolismus der Gehirnzellen im allgemeinen. Infolge ihrer meist generalisierten Ausbreitung zeichnen sich die Folgen dieser Hirnschädigungen vornehmlich durch eine psychiatrische Symptomatik aus. Diese ist gekennzeichnet durch eine Einengung der affektiven Reaktion und Anpassung, durch Störungen der Auffassung, der Konzentration und Ausdauer, durch raschere Ermüdbarkeit, Tendenz zu Verstimmungen und Affektreaktionen. Ausserdem finden sich Beeinträchtigung von Merkfähigkeit und Gedächtnis, Antriebschwäche, flüchtige oder länger anhaltende Verwirrheitszustände und verschieden stark ausgeprägte Grade von Bewusstseinstrübung hin bis zur Bewusstlosigkeit und Koma.

In den letzten Jahrzehnten hat man versucht, durch Anwendung von Vasodilatoren eine Verbesserung der Hirndurchblutung und eine Erhöhung des Perfusionsvolumens zu erreichen. Die damit erzielten Ergebnisse waren nicht durchwegs befriedigend. Das rührt wahrscheinlich daher, dass der geschädigte zerebrale Zellstoffwechsel durch die bessere Blutversorgung und die damit erreichte erhöhte Glukosezufuhr nicht grundsätzlich verbessert werden konnte.

Heute steht die Normalisierung des zerebralen Zellstoffwechsels im Vordergrund der Therapie der zerebrovaskulären Insuffizienz. Man setzt dazu immer mehr sogenannte Antihypoxidotika ein. Das sind Pharmaka, welche die infolge Sauerstoffmangels herabgesetzte Zellatmung fördern. Sie beseitigen die Störungen der oxidativen Energiegewinnung in den Zellen. Diese Pharmaka sollen eine Verbesserung des Zellstoffwechsels und gleichzeitig eine Verbesserung der zerebralen Hämodynamik bewirken. Wenn es dadurch gelingt, Störungen des Energiestoffwechsels des Zentralnervensystems und der damit eingehenden funktionellen Ausfälle zu beseitigen oder zu mildern, so ist das Ziel der Therapie erreicht worden.

Als Antihypoxidotika wurden zwei Gruppen von Präparaten vorgeschlagen:

1. Präparate, welche den Zellstoffwechsel verbessern sollen wie Solcoseryl^(R) und Hydergin^(R).

Solcoseryl^(R) ist ein Dialysekonzentrat aus deproteinisiertem, enzymatisch angedautem Kälberblut nach DE-PS 1 076 888.

Hydergin^(R) ist ein Kombinationspräparat enthaltend Dihydroergocornin, Dihydroergocristin, Dihydro- α -ergokryptin sowie Dihydro- β -ergokryptin.

Es liegen noch wenig schlüssige Untersuchungen über die antihypoxidotische Wirkung dieser Präparate vor.

2. Präparate, welche die kollaterale zerebrale Zirkulation verbessern, wie beispielsweise die unter dem internationalen Freinamen (INN) verwendeten Arzneimittel Hexobendin (= 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure-1,2-ethandiylbis[(methylimino)-3,1-propandiyl]-ester, Pyritinol (= 3,3'-[Dithiobis(methylen)]bis[5-hydroxy-6-methyl-4-pyridinmethanol]) und Betahistidinhydrochlorid (= N-Methyl-2-pyridinethanamin dihydrochlorid).

Die Präparate dieser 2. Gruppe wirken nur indirekt antihypoxidotisch.

Es wurde überraschend gefunden, dass die Kombination von menschlichem Choriongonadotropin (HCG) mit natürlichen Aminosäuren ausgezeichnete, bisher von keinem bekannten Präparat erreichte antihypoxidotische Aktivitäten

aufweist. Die Komponenten dieser Kombination wirken für sich nicht antihypoxidotisch.

Menschliches Choriongonadotropin wird in Dosen von 250 bis 5000 internationalen Einheiten verwendet zur Behandlung der Amenorrhoe und Sterilität bei der Frau sowie bei Kryptorchismus, Hypogonadismus, Pubertas tarda und Impotentia coeundi.

Natürliche Aminosäuren, wie z. B. mono-Magnesium-L-aspartat werden angewendet bei Störungen der Coronardurchblutung und des Myokardstoffwechsels, etwa bei Angina pectoris. Mono-Magnesium-L-glutamat wird zur Beseitigung von Magnesiummangel während der Schwangerschaft, zur Therapie der Präeklampsie, Eklampsie bei Wadenkrämpfen und stenokardischen Beschwerden verwendet.

Das erfindungsgemässe Antihypoxidotikum zur Behandlung von zerebralen und peripheren Durchblutungs- und Stoffwechselstörungen ist dadurch gekennzeichnet, dass es pro Einzeldosis 50 bis 1500 internationale Einheiten menschliches Choriongonadotropin (HCG) sowie natürliche Aminosäuren enthält.

Als natürliche Aminosäuren enthält dieses Kombinationspräparat im allgemeinen L-Glutaminsäure, L-Isoleucin und L-Alanin oder Salze davon. Es kann aber ausserdem noch weitere Aminosäuren wie beispielsweise γ -Aminobuttersäure, Leucin oder Asparaginsäure bzw. Salze davon enthalten.

Als Salze der Aminosäuren werden Kalium-, Magnesium- oder Natrium-Salze verwendet.

Das Antihypoxidotikum ist im speziellen dadurch gekennzeichnet, dass es ausser menschlichem Choriongonadotropin pro Dosis noch 50 bis 500 mg L-Glutaminsäure, 10 bis 150 mg L-Isoleucin und 10 bis 150 mg L-Alanin bzw. Kalium- oder Magnesiumsalze davon enthält.

Das erfindungsgemässe Antihypoxidotikum kann in Form von intramuskulär zu verabreichenden Injektionslösungen als magensaftresistente Kapseln oder Dragées oder in Form von Suppositorien verabreicht werden.

Das Verfahren zur Herstellung dieses Antihypoxidotikums zur Behandlung von zerebralen peripheren Durchblutungs- und Stoffwechselstörungen ist demnach dadurch gekennzeichnet, dass man pro Einzeldosis 50 bis 500 mg L-Glutaminsäure, 10 bis 150 mg L-Isoleucin und 10 bis 150 mg L-Alanin oder Kalium- bzw. Magnesiumsalze dieser Aminosäuren in wenig Wasser auflöst, den pH der Lösung auf 6,6 bis 7,6 einstellt und der erhaltenen Lösung noch 50 bis 1500 internationale Einheiten von menschlichem Choriongonadotropin zusetzt.

Die erhaltene Lösung wird beispielsweise sterilfiltriert und anschliessend lyophilisiert, um sie in eine lagerfähige Form überzuführen. Unmittelbar vor dem Gebrauch wird das Lyophilisat durch Zusatz von 1 bis 20 ml bidestilliertem Wasser oder sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung in die gebrauchsfertige Injektionslösung übergeführt.

Man kann aber vorteilhafterweise auch die Lösung der Aminosäuren bzw. deren Salze sterilisieren und unmittelbar vor Gebrauch in eine Trockenampulle, welche die gewünschte Menge (50–1500 I.E.) Choriongonadotropin enthält, einspritzen und derart die gebrauchsfertige Injektionslösung erzeugen.

Zur Herstellung von festen Darreichungsformen des erfindungsgemässen Antihypoxidotikums werden 50 bis 500 mg L-Glutaminsäure, 10 bis 150 mg L-Isoleucin und 10 bis 150 mg L-Alanin oder die äquivalente Menge Kalium- oder Magnesiumsalz davon sowie 50 bis 1500 internationale Einheiten von menschlichem Choriongonadotropin zusammen mit Schutzkolloiden vermischt und in magensaftresistente Kapseln abgefüllt zu einer Tablette gepresst und ma-

gensaftresistent dragiert oder zu einem Suppositorium verarbeitet.

Die pharmakologische Wirkung eines neuen Antihypoxidotikums lässt sich beispielsweise durch die Bestimmung des DNS-Gehaltes verschiedener Organe unter Einwirkung des Präparates nachweisen und messen.

Es wurde gefunden, dass der DNS-Gehalt des Herzens und der Aorta durch das neue Antihypoxidotikum entscheidend erhöht wird.

10 Tierexperimentelle Untersuchungen:

Die Untersuchungen wurden an 108 weiblichen Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt, die bei Versuchsbeginn 15 Monate alt waren. Die Applikation der untersuchten Substanzen erfolgte täglich peroral mittels Schlundsonde bzw. durch intramuskuläre Injektion. Die Tiere wurden vor Versuchsbeginn randomisiert auf die einzelnen Versuchsgruppen aufgeteilt. Die Körpergewichte wurden wöchentlich bestimmt.

20 Kontrollgruppe:

Die Tiere blieben unbehandelt.

TAA-Gruppe. Die Tiere erhielten 25 mg Thioacetamid pro kg Körpergewicht im Tag per os.

25 Präparate-Gruppe: Die Tiere erhielten täglich pro kg Körpergewicht Einzeldosen bestehend aus 150 internationalen Einheiten HCG, 50 mg L-Isoleucin, 50 mg L-Alanin und 200 mg L-Glutaminsäure intramuskulär verabreicht.

TAA + Präparat-Gruppe: Diese Tiergruppe erhielt die 30 oben angegebene Tagesdosis TAA und Präparat.

Pen-Gruppe: Diese Rattengruppe erhielt täglich 200 mg D-Penicillamin pro kg Körpergewicht und Tag per os.

Erläuterung:

35 Thioacetamid (TAA) ist ein Zellgift, das den Leistungsstoffwechsel der Zelle reduziert, der sinkende DNS-Gehalt des Gewebes ist ein Mass für den Abfall des Leistungsstoffwechsels der Zelle. Vergl. dazu M. Helle et al und Fahrhat et al, Arzneimittel-Forschung 29 (1979) S. 71–81 und S. 82–90.

40 D-Penicillamin (Pen) wird hier als Vergleichspräparat verwendet. Es wirkt der TAA-Schädigung entgegen.

Die DNS-Bestimmung im Herz erfolgte nach der Methode von Dische 1929, adaptiert von Seibert 1940, bei den Aorten nach der Methode von Burton 1956. Siehe beispielsweise 45 Mulzer et al, Arzneimittel-Forschung 29 (1979) S. 207–212.

Die Ergebnisse der Tierversuche sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Aus den Messdaten der Tierversuche geht hervor, dass unter der Einwirkung des erfindungsgemässen Präparates 50 der DNS-Gehalt des Herzens und der Aorta erhöht wurde.

Das Präparat vermag auch den durch Thioacetamid (TAA) bewirkten Abfall des Leistungsstoffwechsels der Zelle zu kompensieren und zwar stärker als D-Penicillamin (Pen).

Das erfindungsgemässe antihypoxidotisch wirkende Präparat ist praktisch untoxisch. Nach subkutaner Applikation 55 von bis zu 2500 mg pro kg Körpergewicht ist keine der damit behandelten Ratten gestorben.

Klinischen Untersuchungen.

60 Aus den tierexperimentellen Untersuchungen geht hervor, dass die Kombination von menschlichem Chorionadotropin (HCG), L-Glutaminsäure, L-Isoleucin und L-Alanin bzw. deren Kalium- und Magnesiumsalzen bei der Ratte eine Verbesserung des Leistungsstoffwechsels der Zelle herbeiführen. Eine Pilotstudie an Patienten mit zerebrovaskulärer Insuffizienz und teilweise mit peripheren Durchblutungs- und Stoffwechselstörungen zeigte, dass eine auffallende Beserung mit dem neuen Antihypoxidotikum erzielt werden

Tab. 1: DNS-Gehalt des Herzens ($\mu\text{g/g TG}$) ($\bar{x} \pm s$) (n=6)

Substanz	Behandlungszeit 4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
Kontrolle	656,21 $\pm$ 87,27	693,84 $\pm$ 68,33	663,46 $\pm$ 72,43
TAA	488,75 $\pm$ 48,45	519,75 $\pm$ 79,86	497,25 $\pm$ 39,79
Präparat	732,38 $\pm$ 39,75	768,17 $\pm$ 54,78	709,12 $\pm$ 47,41
TAA + Präparat	676,46 $\pm$ 26,28	714,62 $\pm$ 48,13	683,68 $\pm$ 34,27
Pen	783,87 $\pm$ 67,65	792,61 $\pm$ 69,19	758,30 $\pm$ 59,32
TAA + Pen	635,74 $\pm$ 98,27	661,46 $\pm$ 84,12	684,15 $\pm$ 64,37

Tab. 2: DNS-Gehalt der Aorta ($\mu\text{g/g TG}$) ($\bar{x} \pm s$) (n=6)

Substanz	Behandlungszeit 4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
Kontrolle	464,24 $\pm$ 82,15	392,65 $\pm$ 26,57	438,41 $\pm$ 47,36
TAA	388,18 $\pm$ 63,35	317,27 $\pm$ 37,84	337,67 $\pm$ 39,78
Präparat	508,34 $\pm$ 67,22	442,22 $\pm$ 88,37	468,88 $\pm$ 53,64
TAA + Präparat	425,87 $\pm$ 41,77	379,78 $\pm$ 48,76	389,23 $\pm$ 67,82
Pen	530,71 $\pm$ 53,43	449,09 $\pm$ 54,12	501,42 $\pm$ 72,61
TAA + Pen	478,72 $\pm$ 69,54	404,88 $\pm$ 61,72	452,07 $\pm$ 63,24

kann. Insbesondere wurde eine Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit, des Kurzzeitgedächtnisses, sowie eine beachtliche Zunahme der Leistungssteigerung und des Antriebes festgestellt.

Zur Behandlung und Vorbeugung krankhafter Abläufe der Biomorphose, insbesondere der Störungen des Energiestoffwechsels des Zentralnervensystems und der damit einhergehenden funktionellen Ausfälle wird das Präparat täglich oder mehrmals wöchentlich intramuskulär injiziert oder in Form von Kapseln oder magensaftresistenten Dragées oder Suppositorien verabreicht.

Für die klinischen Untersuchungen wurden 53 Patienten mit zerebrovaskulärer Insuffizienz ausgewählt. Es handelt sich durchwegs um prognostisch ungünstige Fälle. Das Durchschnittsalter betrug 81,6 Jahre. Als Basismedikation erhielten sämtliche Patienten das pharmakologisch geprüfte Präparat gemäss Beispiel 1 in den ersten beiden Behandlungswochen täglich. Ab der dritten Behandlungswoche dreimal wöchentlich. Die zur Beurteilung des Therapieerfolges ausgewählten Symptome und deren Beeinflussung sind in der Tabelle 3 dargestellt. Während des Einsatzes des Präparates wurde festgestellt, dass sich ein positiver Wirkungseintritt nach 5 bis 8 Injektionen einstellt und die Wirkung des Medikamentes nach Absetzen noch 2 bis 3 Wochen anhält. Die Behandlung wurde über einen Zeitraum von 12 Wochen durchgeführt. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Im Vordergrund des Therapieerfolges standen eine Besserung der Konzentrationsfähigkeit, des Kurzzeitgedächtnisses, von Verwirrheitszuständen und Desorientierung sowie eine beachtliche Zunahme der Leistungssteigerung und des Antriebes. Besonders beeindruckend war das Aufhellen des Sensoriums und das Nachlassen von über Wochen und Monate bestehenden Verwirrheitszuständen, was vom Pflegepersonal und den Angehörigen besonders beobachtet und gemeldet wurde.

Während der Behandlung wurden regelmässige Laborkontrollen durchgeführt. Die Kontrolluntersuchungen liessen keine Abweichungen von der Norm erkennen.

Eindrucksvoll waren auch einige Fälle von Dekubitus, die zuvor jeglicher Behandlung getrotzt haben. Nach Verabreichung des erfindungsgemässen Präparates heilte der Dekubitus teilweise bereits innerhalb von 6 bis 8 Wochen völlig ab. Dies erlaubt den Schluss, dass das Präparat neben der ze-

rebralen auch periphere Durchblutungs- und Stoffwechselstörungen zu beseitigen vermag.

30 Tab. 3: Beurteilung des Behandlungserfolges nach 12wöchiger Therapie

Symptome	nach Therapie gebessert	%	unverändert
35 Konzentrationsschwäche	44	35	79,5
Desorientiertheit	25	22	88,0
Verwirrtheit	16	10	62,5
Depressive Verstimmung	23	19	82,6
40 Reizbarkeit	14	8	57,1
Antriebsarmut	36	27	75,0
rasche Ermüdbarkeit	36	30	83,3
Dekubitus	8	5	62,5
Appetitlosigkeit	34	34	100,0

45

Beispiel 1

Antihypoxidotikum enthaltend pro Einzeldosis
50 150 Internationale Einheiten (I.E.) Choriongonadotropin (HCG)

200 mg L-Glutaminsäure

50 mg L-Isoleucin

50 mg L-Alanin

55 Diese Einzeldosis wird nach Auflösen in 3 ml physiologischer Kochsalzlösung intramuskulär verabreicht.

Beispiel 2

60 Antihypoxidotikum enthaltend pro Einzeldosis

50 mg L-Glutaminsäure

50 mg L-Asparaginsäure

50 mg γ -Aminobuttersäure

10 mg L-Leucin

65 10 mg L-Alanin

200 I.E. HCG

Diese Einzeldosis wird nach Auflösen in 2 ml physiologischer Kochsalzlösung intramuskulär verabreicht.

Beispiel 3

Antihypoxidotikum bestehend pro Einzeldosis aus

- 1) Lösung enthaltend:
 - 100 mg L-Glutaminsäure
 - 20 mg L-Isoleucin
 - 10 mg L-Alanin in
 - 2 ml bidestilliertem Wasser
- 2) 200 I.E. HCG in Serumfläschchen oder Trockenampulle.

Beispiel 4

Kapseln enthaltend pro Einzeldosis

- 100 mg Magnesiumglutamat
- 50 mg Kalium-aspartat
- 50 mg Natrium-aspartat
- 20 mg L-Isoleucin
- 20 mg L-Alanin

300 I.E. HCG

abgefüllt in eine magensaftresistente, Kapsel, welche vom Darmsaft aufgelöst wird.

Beispiel 5

Herstellung einer Darreichungsform aus Lyophilisat und physiologischer Kochsalzlösung.

10 g L-Glutaminsäure, 2 g L-Isoleucin sowie 2 g L-Alanin werden in 200 ml Wasser gelöst und durch Zusatz von wenig Natriumhydroxid auf pH $7 \pm 0,3$ eingestellt. Es wird so lange gerührt, bis völlige Lösung eingetreten ist. Nunmehr werden 10 mg eines standardisierten Lyophilisates, das pro mg 1000 I.E. menschliches Choriongonadotropin enthält, der Lösung zugegeben und kurz durchgerührt, durch einen Filter mit einem Porendurchschnitt von 0,22 m μ filtriert und unter sterilen Bedingungen in Portionen von je 2 ml in Ampullen abgefüllt und anschliessend lyophilisiert. Die Ampullen werden zugeschmolzen. Unmittelbar vor Gebrauch wird das Lyophilisat mit jeweils 2,5 ml bidestilliertem Wasser versetzt, durch Schütteln in Lösung verbracht, mit der Injektionsspritze aufgezogen und intramuskulär verabreicht.

Beispiel 6

Herstellung einer Darreichungsform bestehen aus Solvens- und Trockenampulle.

- 1) Solvensampullen:

10 g L-Glutaminsäure, 2 g L-Isoleucin sowie 2 g L-Alanin werden in 200 ml Wasser gelöst und durch Zusatz von wenig Natriumhydroxid auf pH $7 \pm 0,3$ eingestellt. Es wird so lange gerührt, bis völlige Lösung eingetreten ist. Die Lösung wird durch einen Filter mit einem Porendurchmesser von 0,22 m μ filtriert und in Portionen von je 2 ml in Ampullen abgefüllt. Die Ampullen werden zugeschmolzen und in einem Autoklaven sterilisiert.
- 2) HCG-Trockenampullen:

Nunmehr werden 10 mg eines standardisierten Lyophilisates, das pro mg 1000 I.E. HCG enthält, in 200 ml Wasser

pro inj. gelöst, kurz durchgerührt und durch einen Filter mit einem Porendurchmesser von 0,22 m μ filtriert und unter sterilen Bedingungen in Portionen von je 2 ml in Ampullen abgefüllt und das Wasser durch Gefriertrocknung entfernt. Die Ampullen werden zugeschmolzen. Unmittelbar vor Gebrauch wird die Trockenampulle mit der Solvensampulle versetzt, mit der Injektionsspritze aufgezogen und intramuskulär verabreicht.

Beispiel 7

Herstellung von Dragées.

- 10 000 g L-Glutaminsäure, 2000 g L-Isoleucin und 2000 g L-Alanin werden mit 2 l Stärkekleister, welcher 100 g Amylum solani enthält, in einer Knetmaschine angeteigt.
- 10 g eines standardisierten Lyophilisates, das pro mg 10 000 I.E. Choriongonadotropin enthält, werden in 500 ml ca. 30 °C warmes Wasser eingetragen, bis zur völligen Auflösung gerührt, der feuchten Masse zugesetzt und in der Knetmaschine kräftig durchgerührt. Danach wird die feuchte Masse mit etwas trockener Stärke versetzt, in einer Granuliermaschine granuliert und im Vakuum getrocknet. Das fertige Granulat wird danach mit 865 g Amylum solani und 25 g Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten mit einem Kerngewicht von 0,15 g verpresst.
- Der Wirkstoffgehalt pro Tablette beträgt 100 mg L-Glutaminsäure, 20 mg L-Isoleucin, 20 mg L-Alanin und 100 I.E. HCG.

Die Tabletten werden dragiert und mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

Beispiel 8

Herstellung von Kapseln.

- Dieselben Wirkstoffe in denselben Mengen wie zur Herstellung von Dragées werden mit 1000 g Sojalecithin, 11 500 g Rüböl gut durchgemischt. Diese Mischung wird in 100 000 darmlösliche Weichgelatine-Kapseln abgefüllt, deren Gelatinehülle zu 67% aus Gelatine und 33% aus Glycerin besteht.

Beispiel 9

Herstellung von Suppositorien.

- 10 g L-Glutaminsäure, 2 g L-Isoleucin sowie 2 g L-Alanin werden in 200 ml Wasser gelöst. Es wird so lange gerührt, bis völlige Lösung eingetreten ist. Nunmehr werden 10 mg eines Lyophilisates, das pro mg 1000 I.E. HCG enthält, der Lösung zugegeben und kurz durchgerührt.

Auf dem Wasserbad werden 2000 g Polyäthylenoxid erwärmt und mit der obigen Aminosäurelösung mit dem HCG unter gleichmässigem Rühren versetzt. Anschliessend wird die so gewonnene Masse in Suppositorien-Formen eingegossen. Nach dem Erkalten werden die Suppositorien kühl aufbewahrt.