

<b>Dokumentenidentifikation</b>	DE19840995A1 09.03.2000
<b>Titel</b>	Verwendung von g-Strophanthin zur Behandlung physiologischer Erschöpfungszustände
<b>Anmelder</b>	B·R·A·H·M·S Arzneimittel GmbH, 65205 Wiesbaden, DE
<b>Erfinder</b>	Görlisch, Hans D., Dr.med., 55218 Ingelheim, DE; Hildebrand, Berthold W., 61440 Oberursel, DE
<b>Vertreter</b>	Andrae Flach Haug, 81541 München
<b>DE-Anmeldedatum</b>	08.09.1998
<b>DE-Aktenzeichen</b>	19840995
<b>Offenlegungstag</b>	09.03.2000
<b>Veröffentlichungstag im Patentblatt</b>	<a href="#">09.03.2000</a>
<b>IPC-Hauptklasse</b>	<a href="#">A61K 31/704</a>
<b>Zusammenfassung</b>	Verwendung von g-Strophanthin, insbesondere in Form eines Arzneimittels für die orale oder perorale Verabreichung, zur Behandlung von physiologischen Erschöpfungszuständen aufgrund chronischer Streßbelastung, die insbesondere ein chronisches Erschöpfungssyndrom von Nebennierenrinde, Hypophyse und Hypothalamus umfassen, das sich in Symtomen wie Blutdruckabfall, vermehrter Flüssigkeitszunahme im Körper und/oder verringerter Natriuresis äußert.

### **Beschreibung[de]**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von g-Strophanthin für eine neue medizinische Indikation.

g-Strophanthin (Englisch: Ouabain) ist eine zu den Herzglykosiden gezählte Verbindung pflanzlicher Herkunft, die aufgrund ihrer typischen Wirkung auf Herzdynamik und Herzrhythmik wie die bekannteren Herzglykoside Digitoxin und Digoxin in Arzneimitteln gegen schwere akute und chronische Herzinsuffizienz eingesetzt sind. Da g-Strophanthin peroral vergleichsweise schlecht resorbierbar ist, wird es für die genannten Anwendungen in erster Linie parenteral bzw. intravenös verabreicht. Es sind in Deutschland jedoch auch Arzneimittel in Kapselform im Handel, die für eine Anwendung bei Linksmyokardschaden (Herzmuskelschwäche) bestimmt sind und bei deren sachgemäßer Einnahme eine Resorption des Wirkstoffs g-Strophanthin über die Mundschleimhaut bzw. im Dünndarm erfolgt (Strodival®, Strodival®spezial, Strodival®mr).

Umfangreiche Informationen zu g-Strophanthin (Ouabain), seinem Vorkommen, seiner Struktur und Verwendungsgeschichte finden sich in einschlägigen Lexika und Fachbüchern,

wobei beispielsweise verwiesen wird auf Römpp Chemie Lexikon, 9. Auflage, Stichwort "Strophanthine" sowie die zu diesem Stichwort genannte allgemeine und speziellere Literatur.

Während Strophanthine zu den seit der zweiten Hälfte des 19. Jh. bekannten Substanzen gehören und bereits 1906 in die Herztherapie eingeführt wurden, ist es eine vergleichsweise neue Erkenntnis, daß im menschlichen Körper als endogener Faktor ein Hormon vorkommt, das g-Strophanthin (Ouabain) sehr ähnlich ist oder mit diesem sogar identisch ist. Zur Wirkung und Funktion dieses Hormons im Körper existiert inzwischen eine umfangreiche Fachliteratur, auf die hiermit pauschal verwiesen wird (vgl. beispielsweise Blaustein, M.P., Hamlyn, J.M.: Endogenous Ouabain Implications for Cardiovascular Disease Diagnosis and Therapy, *MMJ*, 6: 501-504, 1992; Blaustein, M.P.: Physiological Effects of Endogenous Ouabain: Control of Intracellular Calcium Stores and Cell Responsiveness, *Am J Physiol*, 264: C1367-1387, 1993; Delva et al: Plasma Ouabain-Like Activity in Essential Hypertensive Patients and in Subjects with Primary Aldosteronism, *Miner. Electrolyte Metab.*, 15: 315-20, 1989; Deray et al: Evidence of an Endogenous Digitalis-Like Factor in the Plasma of Patients with Acromegaly, *NEJM*, 10: 575-580, 1987; Editorial: Welcome to ouabain - a new steroid hormone, *The Lancet*, 338: 543-544, 1991; Goto et al: Minireview: Endogenous Digitalis: Reality or Myth?, *Life Sciences*, 48: 2109-2118, 1991; Goto et al: Physiology and Pharmacology of Endogenous Digitalis-like Factors, *Pharmacol. Rev.* 44: 377-399, 1992; Goto et al: Stress induced Elevation of Ouabainlike compound in Rat Plasma and Adrenal, *Hypertens.*, 26: 1173-1176, 1995; Gottlieb et al: Elevated Concentrations of Endogenous Ouabain in Patients with Congestive Heart Failure, *Circulation*, 2: 420-425, 1992; Graves et al: An Endogenous Digoxin-like Substance in Patients with Renal Impairment, *Ann. Internal Med.*, 99: 604-608, 1983; Graves, S.W., Williams G.H.: Endogenous Digitalis-like Natriuretic Factors, *Annual Rev. Med.*, 38: 433-444, 1987; Hamlyn et al: A circulating Inhibitor of Na-K-ATPase Associated with Essential Hypertension, *Nature*, 300: 650-652, 1982; Hasegawa et al: Increase in Plasma Ouabain Like Inhibitor of Na-K-ATPase with High Sodium Intake in Patients with Essential Hypertension, *J Clin Hypertens*, 3: 419-429, 1987; Hinson et al: Why we should give a qualified welcome to Ouabain: a whole new family of adrenal steroid hormones?, *J Endocrinol*, 146: 369-372, 1995; Kelly R.A., Smith, T.W.: Editorial Comment: Is Ouabain the Endogenous Digitalis?, *Circulation*, 2: 694-697, 1992; Masugi et al: Circulating Factor with Ouabain-Like Immunoreactivity in Patients with Primary Aldosteronism, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1: 41-45, 1986; Masugi et al: Ouabain-Like and Non-Ouabain-Like Factors in Plasma of Patients with Essential Hypertension, *Clin. Exper. Theor. Pract.*, A9 (7): 1233-1242, 1987; Masugi et al: Normalization of High Plasma Level Ouabain-Like Immunoreactivity in Primary Aldosteronism after Removal of Adenoma, *J Hum. Hypertens.*, 2: 17-20, 1988; Morise et al: Stimulation of Adrenal Natriuretic Peptide Secretion and Synthesis by Na-K-ATPase Inhibitors, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2: 875-881, 1981; Rossi et al: Immunoreactive Endogenous Ouabain in Primary Aldosteronism and Essential Hypertension: Relationship with Plasma Renin, Aldosterone and Blood Pressure Levels, *J. Hypertens.*, 10: 1181-1191; Sagnella et al: Evidence for Increased Levels of a Circulating Ouabain-Like Factor in Essential Hypertension, *Hypertension*, 5: 433-437, 1986; Soszynski et al: Increased Activity of Digoxin-Like Substance in Low-Renin Hypertension in Acromegaly, *Clin. Exper. Hyper. - Theory and Practice*, A12 (4): 533-549, 1990; Szalay, K.S.: Ouabain - A Local Paracrine Aldosterone Synthesis Regulating Hormone?, *Life Sciences*, 52: 1777-1780, 1993; Valdez, R.: Endogenous Digoxin - Immunoactive Factor in Human Subjects, *Fed. Proc.*, 44: 2800-2805, 1985).

Der aktuelle Kenntnisstand zu diesem endogenen Hormon läßt sich vereinfacht wie folgt zusammenfassen: Das Hormon (nachfolgend als "g-Strophanthin-Hormon" bezeichnet) wird

in der Nebennierenrinde gespeichert, evtl. auch gebildet und/oder dort auf seiner Vorstufe synthetisiert, und wird außerdem auch in Hypothalamus und Hypophyse gebildet und/oder gespeichert. Es konnte nachgewiesen werden, daß es bei Streßreaktionen vermehrt ausgeschüttet wird.

Am Herzmuskel wirkt es positiv inotrop, d. h. die Kontraktilität des Herzmuskels erhöhend, und zwar über eine Einflußnahme auf den Ionentransfer von extrazellulär nach intrazellulär, der von dem Enzym Na-k-ATPase gesteuert wird. In ähnlicher Weise wie auf den Herzmuskel wirkt es auch in anderen Zellen, wo es natriuretisch wirkt, die Produktion des atrial natriuretischen Peptids stimuliert, die Reninsekretion hemmt, die vaskuläre Antwort von Angiotensin II und Noradrenalin verstärkt sowie die vasokonstriktorische Wirkung des Sympathicus steigert.

Zu den physiologischen Streßreaktionen, die zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration des g-Strophanthin-Hormons beim Menschen führen, zählen u. a. Hypertonie, Akromegalie, Niereninsuffizienz, primärer Aldosteronismus, weitere Krankheiten mit Volumenüberlastung des Körpers, Schwangerschaft, Präeklampsie, schwangerschaftsausgelöste Hypertonie und schwere Lebererkrankungen.

Die Erkenntnisse über den Charakter von g-Strophanthin (Ouabain) als körpereigenes Hormon und seine Wirkung haben bisher nicht dazu geführt, daß g-Strophanthin für therapeutische Anwendungszwecke vorgeschlagen wurde, die über die traditionelle Verwendung als typisches Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen (Herzinsuffizienzen, akutes Herzversagen, Altersherz) hinausgehen.

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine derartige neue Verwendung von g-Strophanthin gelehrt und beansprucht, wobei die Patentansprüche die neue Verwendung in Formulierungen gemäß der deutschen Praxis bzw. der Praxis des europäischen Patentamts wiedergeben.

Am Ausgangspunkt der erfindungsgemäßen Lehre zur neuartigen Verwendung von g-Strophanthin stand die in dieser Form der Fachliteratur nicht entnehmbare Überlegung, daß die festgestellte Erhöhung des endogenen Hormons unter Streßreaktionen dann, wenn die auslösenden Einflüsse über längere Zeiträume fortbestehen, zu einem Mangel an endogenem Hormon führen, und zwar in Form chronischer Erschöpfungszustände der Speicher- bzw. Bildungsorgane für das endogene Hormon. Tritt ein solches Erschöpfungssyndrom in Form einer Nebennierenrindeninsuffizienz oder einer streßinduzierten hypothalamischen oder hypophysären Insuffizienz auf, kommt es zu Fehlregulationen, die sich als latente oder manifeste Herzinsuffizienz, Volumenüberlastung des Körpers durch fehlende Natriurese und Blutdruckabfall äußern können.

Störungen, die mit einer Unterfunktion der Nebennierenrinde verbunden sind, sind bisher bekannt als Morbus Addison mit Schwäche, Hypotonie, Gewichtsverlust, Hypotension, Salzhunger, Diarrhoe, Obstipation, und anderen Symptomen.

Bisher erfolgt die Behandlung eines Nebennierenrindenerschöpfungssyndroms durch externe Zufuhr von Glukokortikoiden und/oder Mineralo-Kortikoiden (ähnlich wie Aldosteron wirkenden Substanzen als Substitutionsbehandlung). Liegen als Grundkrankheiten erhöhte Flüssigkeitsretention und/oder Herzmuskelschwäche vor, sind Diuretika und oder Digitalis-Präparate Mittel der Wahl. Außerdem werden in jüngerer Zeit häufig Angiotensin-II-

Converting-Enzyme(ACE)-Hemmstoffe verwendet.

Die Verabreichung von g-Strophanthin (Ouabain) beim Auftreten der beschriebenen Symptome gehört bisher noch nicht zu den in diesem Zusammenhang angewandten und/oder diskutierten Behandlungen.

Durch die erfindungsgemäße neuartige Verwendung von g-Strophanthin wird der durch chronische Streß- und Erschöpfungszustände bewirkte Mangel an endogenem Hormon ausgeglichen. Im Gegensatz zu einer Anwendung in parenteraler oder intravenöser Form, wie sie gegen Herzinsuffizienzen und akutes Herzversagen bevorzugt wird, steht bei der erfindungsgemäßen neuen Verwendung, die im wesentlichen der Wiederauffüllung der endogenen Hormonspeicher dient, die perorale Verabreichung im Vordergrund. Es können zu diesem Zweck die o.g. Strodival®-Arzneimittel-Kapseln verwendet werden, es können jedoch auch neue, speziell angepaßte Arzneimittelformen für die erfindungsgemäße neuartige Verwendung geschaffen werden. Es ist davon auszugehen, daß für die neue Verwendung g-Strophanthin in individuell angepaßten Tagesdosen (R) oral verabreicht werden kann, die im Bereich von 9 bis 24 mg pro Tag liegen.

#### **Anspruch[de]**

1. 1. Verwendung von g-Strophanthin zur Behandlung von physiologischen Erschöpfungszuständen aufgrund chronischer Streßbelastung.
2. 2. Verwendung von g-Strophanthin zur Herstellung eines Mittels für die (per) orale Verabreichung zur Behandlung von physiologischen Erschöpfungszuständen aufgrund chronischer Streßbelastung.
3. 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die physiologischen Erschöpfungszustände ein chronisches Erschöpfungssyndrom von Nebennierenrinde, Hypophyse und Hypothalamus umfassen, das sich in Symptomen wie Blutdruckabfall, vermehrter Flüssigkeitszunahme im Körper und/oder verringerter Natriurese äußert.
4. 4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß g-Strophanthin in einer Arzneimittelform für die orale oder perorale Verabreichung verwendet wird.
5. 5. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß g-Strophanthin zur Herstellung eines Arzneimittels in Kapsel- oder Tablettenform verwendet wird.