

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 000 124**A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG(21) Anmeldenummer: **78100113.6**(51) Int. Cl.²: **A 61 K 37/64** //(A 61 K 37/64, 31/70), (A 61 K 37/64, 31/64), (A 61 K 37/64, 31/14)(22) Anmeldetag: **07.06.78**(30) Priorität: **28.06.77 DE 2729096**(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.01.79 Patentblatt 79/1(84) Benannte Vertragsstaaten:
CH FR GB NI SE(71) Anmelder: **THERA Gesellschaft für Patentverwertung mbH,**
Schmidschneiderstrasse 15,
D-8036 Herrsching (DE)(72) Erfinder: **Die Erfinder haben auf ihre Nennung verzichtet**(74) Vertreter: **Wuesthoff, Franz, Dr.-Ing. et al,**
Patentanwälte Wuesthoff -v. Pechmann-Behrens-Goetz
Schweigerstrasse 2,
D-8000 München 90 (DE)(54) **Mittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels.**

(57) Die Inhibitorpeptide des Angiotensin-Umwandlungsenzyms verbessern die Glucosediffusion in die Zellen und sind daher zur Bereitung von neuen Arzneimittelzubereitungen mit blutzuckersenkender Wirkung geeignet, wobei sie zusammen mit anderen Wirkstoffen als Infusionslösungen oder mit oral zu verabreichenden Mitteln in Form von Tabletten oder Dragees applizierbar sind oder auch als Salben in Kombination mit lokal wirksamen Stoffen, wobei durch die Steigerung der Glucosediffusion die Durchblutung und Wundheilung verbessert wird.

EP 0 000 124 A1

0000124

D-8000 MÜNCHEN 90
SCHWEIGERSTRASSE 2

TELEFON: (089) 66 20 51

TELEGRAMM: PROTECTPATENT

TELEX: 524 070

Unser Az.: EP-50 988

B e s c h r e i b u n g

zur Patentanmeldung der

THERA Gesellschaft für Patentverwertung mbH

5 Mittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels

Es ist bekannt, dass bestimmte niedermolekulare Peptide, die aus dem Gift der Schlange Bothrops jararaca isoliert wurden, eine blutdrucksenkende Wirkung besitzen. So ist in The Lancet 1973, S.
10 72, beschrieben, dass das als Pentapeptid erkannte Oligopeptid der Bezeichnung B.P.P._{5a} ebenso wie das Nonapeptid der Bezeichnung B.P.P._{9a} oder SQ 20881, das die Aminosäurefolge Tyr-Tryp-Pro-Arg-Pro-Glu-Ileu-Pro-Pro aufweist, eine starke blutdrucksenkende Wirkung bei dem durch Angiotensin I ausgelösten Hochdruck beim
15 Menschen zeigen. Die Wirkung kann mit einer Blockierung des Enzyms erklärt werden, das im Organismus das Angiotensin I in das blutdruckwirksame Angiotensin II umwandelt. Die Inhibitorpeptide des Angiotensin-Umwandlungsenzyms (angiotensin-converting enzyme) wurden auch bereits mit Erfolg bei Hochdruckpatienten angewendet,
20 vgl. The New English Journal of Medicine, 1974, S. 817-821.

Es würde nun überraschenderweise festgestellt, dass diese Inhibitorpeptide eine blutzuckersenkende Wirkung aufweisen. Die näheren Untersuchungen dieses Effekts haben erkennen lassen, dass diese
25 Wirkung auf einer Verbesserung der Diffusion der Glucose durch die Zellmembranen der Nerven- und Muskelzellen beruhen dürfte. Die neue Erkenntnis der blutzuckersenkenden Wirkung der Inhibitorpeptide ist deshalb so überraschend, weil einerseits die bekannten Arznei-

mittel gegen Diabetes, sei es nun das parenteral zu applizierende Insulin oder die oralen Antidiabetika, wie z.B. die Benzolsulfonylharnstoff-Derivate, keinerlei blutdrucksenkende Wirkung erkennen lassen, während andererseits auch die bekannten blutdrucksenkenden Wirkstoffe
5 keinen Einfluss auf den Blutzucker zeigen. Auch ist nicht bekannt, dass das System Angiotensin I - Angiotensin II in irgendeinem unmittelbaren Zusammenhang mit der Glucoseverwertung steht.

Die Inhibitorpeptide des Angiotensin-Umwandlungsenzyms eignen
10 sich wegen dieser neuartigen, für den Fachmann überraschenden Wirkung als Mittel zur Behandlung des Diabetes sowie auch zur Verbesserung der Glucoseverwertung im Organismus. Sie können percutan oder oral appliziert werden, wobei die Dosierung $1\text{ }\mu\text{g}$ - 3 mg betragen kann. Bei der Ernährung durch parenterale Infusionen enthalten daher glucose-
15 haltige Infusionslösungen, die gegebenenfalls noch Aminosäuren, andere Zucker, Alkohole, Mineralsalze oder andere übliche Zusätze enthalten können, erfindungsgemäss diese Inhibitorpeptide in einer Menge von $10\text{ }\mu\text{g}$ - 3 g je Liter. Trotz relativ hoher Infusionsgeschwindigkeiten kann hierdurch eine unerwünschte Steigerung des Blutzuckerspiegels ver-
20 hindert werden, da durch die Gegenwart der Inhibitorpeptide die Glucosekonzentration im Blut vermindert wird.

Der Zusatz dieser Inhibitorpeptide zu bestimmten Extraktstoffen aus dem Bluteiweiss junger Kälber führt zu einer Verbesserung der
25 mit diesen Wirkstoffen erzielten Heilungen, d.h. die Wirkung der Extraktstoffe wird durch den Gehalt an Inhibitorpeptiden deutlich potenziert, was darauf zurückgeführt werden kann, dass der Stoffwechsel mangelhaft versorgter Gewebspartien durch die Inhibitorpeptide verbessert wird. Diese Extraktstoffe, die bei Durchblutungs- und Stoff-
30 wechselstörungen Anwendung finden können, vgl. Med. Welt, Bd. 19, S. 198 (1968), sind u.a. unter der geschützten Bezeichnung "Actihaemyl" der Firma Solko und unter dem Namen "Actovegin" der Firma

Hormonchemie im Handel. Sie können oral, intravenös oder intra-
arteriell infundiert oder intramuskular injiziert oder als Salbe
appliziert werden. Durch die Inhibitorpeptide wird nunmehr erreicht,
dass speziell bei diabetischer Stoffwechsellage die Durchblutungs-
5 wirkung verstärkt und bei lokaler Anwendung die Wundheilung schneller
eintritt.

Auch allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika wird
eine Verminderung des Blutzuckerspiegels bei Diabetespatienten er-
10 reicht. Die Wirkung bei der neuen Kombination der Inhibitorpeptide
mit den oralen Antidiabetika der Benzolsulfonylharnstoffreihe kann
nicht mit einer blossen Addition erklärt werden. Die festgestellte
Potenzierungswirkung lässt erkennen, dass hier ganz unterschiedliche
Wirkungsmechanismen vorliegen, welche im Zusammenspiel eine be-
15 sonders deutliche Senkung des bei den Diabetespatienten erhöhten Blut-
zuckerspiegels bewirken.

Da die blutzuckersenkenden Wirkungen bereits bei Dosierungen ein-
treten, bei denen die Wirkung auf den Blutdruck sich noch nicht deutlich
20 zeigt, wird hierdurch der Kreislauf nicht gestört und belastet. Die
neuen blutzuckersenkenden Präparate stellen daher eine wertvolle Be-
reicherung des Arzneimittelschatzes dar.

B e i s p i e l 1

25

Durch Auflösen von 250 g Glucose und 100mg Inhibitorpeptid
(Pentapeptid) in Wasser (aqua pro injectione) bis zu einem Gesamt-
volumen von 1000 ml wurde eine Infusionslösung für die Kalorienzu-
fuhr erhalten, die mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 500 ml in
30 3 Stunden appliziert werden konnte, ohne dass eine wesentlich uner-
wünschte Steigerung des Blutzuckerspiegels auftrat.

B e i s p i e l 2

150 g Glucose, 50 g Fruktose, 50 g Xylit, 100 mg In-
hibitorpeptid mit Wasser (aqua pro injectione) bis 1000 ml
5 versetzt. Die Lösung wurde bei 120° sterilisiert und dient
für die Kalorienzufuhr.

B e i s p i e l 3

10	Es wurden	Glucose	100	g
		Isoleucin	2,2	
		Leucin	3,4	
		Lysin	3,7	
		Methionin	2,4	
15		Phenylalanin	2,3	
		Threonin	1,9	
		Tryptophan	0,7	
		Valin	2,0	
		Arginin	4,3	
20		Histidin	2,1	
		Asparaginsäure	1,1	
		Glutaminsäure	6,0	
		Glycin	3,8	
		Alanin	6,5	
25		Tyrosin	0,4	
		Prolin	6,0	
		Serin	2,0	
		Asparagin	1,5	
		Cystin	0,2	
30		Ornitin	1,2	
		KOH	1,71	
		Magnesiumacetat		
		x 4H ₂ O	1,12	
		NaOH	1,55	
35		Äpfelsäure	1,99	
		Inhibitorpeptid	150 mg	

in Wasser (aqua pro injectione), zu 1000 ml aufgelöst und wie
 üblich sterilisiert. Die Lösung dient für die partielle
 parenterale Ernährung mit Aminosäurezufuhr zum Proteinaufbau
 und kann mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 500 ml in
 5 3 Stunden appliziert werden.

B e i s p i e l 4

	Es wurden	Glucose	100	g
10		Isoleucin	1,0	
		Leucin	1,6	
		Lysin	1,2	
		Methionin	1,1	
		Phenylalanin	1,1	
15		Threonin	0,9	
		Tryptophan	0,5	
		Valin	1,0	
		Arginin	2,1	
		Histidin	1,0	
20		Asparaginsäure	0,5	
		Glutaminsäure	3,0	
		Glycin	1,9	
		Alanin	3,2	
		Tyrosin	0,2	
25		Prolin	3,0	
		Serin	0,9	
		Asparagin	0,7	
		Cystin	0,1	
		Ornitin	0,5	
30		KOH	0,85	
		Magnesiumacetat x 4H ₂ O	0,56	
		NaOH	0,77	
		Äpfelsäure	0,99	
		Fructose	25,0	
35		Xylit	25,0	
		Inhibitorpeptid (Nonapeptid)	100 mg	

in Wasser (aqua pro injectione) ad 1000 ml gelöst und dann sterilisiert. Die Lösung kann für die vollständige parenterale Ernährung verwendet werden.

5 B e i s p i e l 5a

400 mg Blutextrakt (Extr. sanguin. deprot. sicc.) und 150 mg Inhibitorpeptid werden mit einer Zelluloseglucolat-Propylenglycol-Geleegrundlage ad 100 ml vermischt. Der erhaltene Gelee dient zur äusserlichen Anwendung bei offenen
10 Hautdefekten.

B e i s p i e l 5b

100 mg Blutextrakt (Extr. sanguin. deprot. sicc.) und 75 mg Inhibitorpeptid werden mit einer Polyäthylen-glycol-cetyl-
15 alkohol-Grundlage ad 100 ml vermischt. Die erhaltene Creme dient zur äusserlichen Anwendung bei nicht nässenden Hautschäden.

B e i s p i e l 5c

20 0,5 g Blutextrakt (Extr. sanguin. deprot. sicc.) und 50 mg Inhibitorpeptid werden in aqua pro injectione ad 250 ml gelöst. Die Lösung dient zur intravenösen Infusion bei einer Infusionszeit von ca. 30 Minuten.

25 B e i s p i e l 5d

100 mg Blutextrakt (Extr. sanguin. deprot. sicc.) 0,230 g NaCl und 10 mg Inhibitorpeptid werden in aqua pro injectione
30 ad 100 ml gelöst. Die erhaltene Lösung dient zur intra-arteriellen Infusion.

B e i s p i e l 6a

Ein wachs- und fetthaltiges Retardgranulat, das in 100 g Granulatmaterial 200 mg Inhibitorpeptid enthält, wird zu einer 0,5 g schweren Tablette verpresst. Mit einer Dosierung von 1 - 2 Tabletten am Morgen sowie 1 bis 2 Tabletten am Abend konnte die diabetische Stoffwechsellaage bei Patienten mit Diabetes vom Erwachsenentyp auf gute postprandiale Blutzuckerwerte unter 180 mg% bei Aglukosurie gehalten werden.

B e i s p i e l 6b

Pulverisiertes N-(4-Methyl-benzol-sulfonyl)N-n-butylharnstoff (Tolbutamid), das in 100 g Granulatmaterial 200 mg Inhibitorpeptid enthält, wurden miteinander im Gewichtsverhältnis von 7 : 3 vermischt und diese Mischung zu 0,5 g schweren Tabletten verpresst. Jede Tablette enthält somit 0,35 Tolbutamid und 200 mg Inhibitorpeptid. Mit einer Dosierung von 1 bis 2 Tabletten morgens sowie am Abend konnte die diabetische Stoffwechsellaage bei Patienten vom Erwachsenentyp gut eingestellt werden, wobei im Vergleich zur Vorperiode eine wesentlich geringere Menge an Sulfonylharnstoff erforderlich war.

B e i s p i e l 6c

Wie in Beispiel 6b beschrieben wurde eine Mischung aus pulverisiertem N-[(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-phenyl-sulfonyl-N-cycloheptyl-harnstoff (Glibenclamid) und einer Tablettengrundmasse (Agar-Agar, Calciumcarbonat und Talkum) im Verhältnis 1 : 100 hergestellt und dann mit dem Retardgranulat des Beispiels 6a im Gewichtsverhältnis von 7 : 3 vermischt. Die 0,5 g schweren Tabletten enthalten dann 3,75 mg Glibenclamid und 200 mg Inhibitorpeptid. Auch mit diesen Tabletten konnten die Patienten auf dem gewünschten

0000124

Blutzuckerspiegel bei einer Dosierung von 1/2 bis 2 Tabletten morgens und 1 bis 2 Tabletten abends gehalten werden.

Anstelle von Glibenclamid können auch andere hochwirksame Vertreter der Sulfonylharnstoffreihe, z.B. Glisoxepid,

- 5 Glibenurid in der gleichen Konzentration verwendet werden.

9121


BAD ORIGINAL

Patentansprüche:

1. Mittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels dadurch g e -
k e n n z e i c h n e t , dass sie die Inhibitorpeptide des
5 Angiotensin-Umwandlungsenzyms in einer Menge von 1 μ g
- 3 g je Dosierungseinheit in Kombination mit anderen Wirk-
stoffen enthalten.
2. Mittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels nach Anspruch 1
10 zur Anwendung als Infusionslösung, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , dass sie 10 μ g - 3 g Inhibitorpeptide je
Liter Lösung in Kombination mit Glucose, Aminosäuren,
anderen Zuckern, physiologisch verträglichen Alkoholen,
Mineralsalzen und/oder anderen üblichen Zusätzen enthalten.
- 15 3. Mittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels nach Anspruch 1,
dadurch g e k e n n z e i c h n e t , dass sie die In-
hibitorpeptide in Kombination mit blutzuckersenkenden
Benzolsulfonylharnstoff-Derivaten enthalten.
- 20 4. Mittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels und Verbesserung
der Durchblutung und Wundheilung nach Anspruch 1, dadurch
g e k e n n z e i c h n e t , dass sie die Inhibitorpeptide
in Kombination mit Extraktstoffen aus enteweisstem Kälber-
25 blut in einer Menge von 0,1 μ g - 250 μ g je mg Extraktstoff
enthalten.



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl. ²)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	US - A - 3 947 575 (MIQUEL A. ONDETTI) * Patentansprüche 1 und 5 * --- THE MERCK INDEX, 8th edition, Merck & Co. Rahway, N.Y. (1968) * Zeile 494, "Glucose" * --- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 79, 27505m (1973) & Verh. Deut. Ges. Inn. Med, 78, 1272-5 (1972) --- UNLISTED DRUGS, vol. 24, no. 11, 176 (1972) * "Solcoseryl" * ----	1-4 1,2 1,3 1,4	A 61 K 37/64// (A 61 K 37/64 A 61 K 31/70) A 61 K 37/64// (A 61 K 37/64 A 61 K 31/64) A 61 K 37/64// (A 61 K 37/64 A 61 K 35/14) A 61 K 37/64 RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.²) A 61 K 37/64 KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patent- familie, übereinstimmendes Dokument
70	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	