



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 27 960 T2 2006.07.20

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 063 999 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 27 960.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP99/01496

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 914 491.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 1999/045931

(86) PCT-Anmeldetag: 10.03.1999

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 16.09.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 03.01.2001

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 26.10.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 20.07.2006

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/57 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

37869 11.03.1998 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Backström, Torbjörn, Umea, SE; Wang, Ming-De,
Umea, SE

(72) Erfinder:

Backström, Torbjörn, 907 38 Umea, SE; Wang,
Ming-De, 906 27 Umea, SE

(74) Vertreter:

Klunker, Schmitt-Nilson, Hirsch, 80797 München

(54) Bezeichnung: EPIALLOPREGNANOLON ZUR BEHANDLUNG VON KRANKHEITEN DES CNS

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregnan-20-on zur Herstellung eines Parmazeutikums zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems (CNS, central nervous System) und insbesondere von Steroid-induzierten Stimmungsstörungen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Progesteron-Metaboliten, die als Pregnanolon bekannt sind, waren Gegenstand verschiedener Studien, die ihre Rolle im neurologischen Signalsystem bei Säugetieren zumindest teilweise aufklären. Die Nomenklatur auf dem Gebiet unterscheidet sich etwas, aber im allgemeinen geht man davon aus, dass die Pregnanolon-Gruppe die folgenden Verbindungen umfaßt: 3alpha-Hydroxy-5alphapregn-20-on (Allopregnanolon), 3-alpha-Hydroxy-5beta-pregn-20-on (Pregnanolon), 3-beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on (Epiallo pregnanolon) und 3-beta-Hydroxy-5beta-pregn-20-on (Tabelle 1).

Tabelle 1

Nomenklatur der Pregnanolon-Gruppe

IUPAC-Nomenklatur	Freie Nomenklatur
3alpha-OH-5alpha-Pregn-20-on	Allopregnanolon
3alpha-OH-5beta-Pregn-20-on	Pregnanolon
3alpha-OH-5alpha-Pregn-21-ol-20-on	Allotetrahydrodeoxy-corticosteron
3alpha-OH-5beta-Pregn-21-ol-20-on	Tetrahydrodeoxy-corticosterone
3beta-OH-5alpha-Pregn-20-on	Epiallo pregnanolon
3beta-OH-5beta-Pregn-20-on	Epipregnanolon

[0003] Allopregnanolon oder 3alpha-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on ist ein wichtiger spezifischer Verstärker des GABA-A (γ -Aminobutansäure (A))-Rezeptors. Es hat eine spezifische Bindungsstelle, die sich an der alpha- und/oder beta-Baueinheit des GABA-A-Rezeptors befindet. Es wirkt durch Verstärken der Wirkung von GABA auf die Öffnungsrate des GABA-A-Rezeptors und die Öffnungszeitdauer. Es hat eine Wirkung, die sowohl Benzodiazepine als auch Barbiturate ähnlich ist, hat aber eine Bindungsstelle, die von beiden dieser Verbindungen getrennt ist. Die Wirkung ist spezifisch auf den GABA-A-Rezeptor und kann durch den GABA-Antagonisten Picrotoxin blockiert werden. Allopregnanolon hat eine CNS-dämpfende Wirkung und es ist möglich, mit einer hohen pharmakologischen Dosis eine Anästhesie zu induzieren. Es kann auch als eine anti-epileptische Substanz, eine Schlaftablette und als Anti-Migräne-Wirkung genutzt werden. Es hat auch angstlösende Wirkungen in Tierversuchen gezeigt. All dies in hohen Konzentrationen und in hohen Dosen.

[0004] 3alpha-Hydroxy-5beta-pregn-20-on (Pregnanolon), 3alpha-OH-5alpha-Pregn-21-ol-20-on (Allotetrahydrodeoxy-corticosteron) und 3alpha-OH-5beta-Pregn-21-ol-20-on (Tetrahydrodeoxy-corticosteron) haben ähnliche Wirkungen wie das oben beschriebene Steroid, sind aber weniger wirksam. Sie haben geringfügig verschiedene pharmakogenetische Eigenschaften, was nahelegt, dass es zwei Bindungsstellen für die Steroide auf dem GABA-A-Rezeptor geben könnte.

[0005] 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on (Epiallo pregnanolon). Dieser Progesteron-Metabolit ist das in die vorliegende Erfindung einbezogene Steroid, das unten genauer beschrieben wird.

[0006] 3beta-Hydroxy-5beta-pregn-20-on (Epipregnanolon). Dieses Steroid scheint keine Wirkung entweder als ein Blocker oder als ein Antagonist der obigen beruhigenden Steroide zu haben. Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben auch 3beta-Hydroxy-pregnenolon getestet, das ein Steroid mit einer Doppelbindung zwischen dem vierten und fünften Kohlenstoffatom und ohne 5-Reduktion ist. Dieses Steroid hat keine Wirkung entweder als ein Agonist oder Blocker oder Antagonist. Offensichtlich haben die Pregnanolone trotz ihrer strukturellen Ähnlichkeiten hochgradig unterschiedliche Wirkungsweisen, falls vorhanden, in der neuro-

chemischen Umgebung von Säugetieren.

[0007] Steroid-induzierte Stimmungsstörungen sind ein häufiges Problem bei Frauen und insbesondere während der Lutealphase des Menstruationszyklus. Damit im Zusammenhang haben einige orale Kontrazeptiva gezeigt, dass sie einen negativen Einfluß auf das CNS haben, wie Stimmungsstörungen. Außerdem glaubt man von vielen anderen CNS-Störungen, dass sie Steroid-induziert sind. Schließlich erfordert die Entwicklung von Anästhetika auf Steroid-Basis die Verfügbarkeit effektiver Anti-Anästhetika.

Stand der Technik

[0008] Prince und Simmons (Neuropharmacology, vol. 32, Nr. 1, Seiten 59–63, 1993) haben ein Modell von Membranfraktionen von männlichem Ratten-Ganzhirn verwendet. In dieser Unterfraktion von Ganzhirn-Homogenisat haben sie die Bindung eines Benzodiazepins, 3H-Flunitrazepam, als ein Modell für die Steroid-Wirkung und Veränderung der GABA-A-Rezeptor-Konformation verwendet. Dieser Test wurde als ein Indikator einer allosterischen Modulation des GABA-A-Rezeptors vorgeschlagen. Die Beziehung zwischen der Veränderung der Flunitrazepam (FNZ)-Bindung und der Veränderung des Chlorid-Flusses bei GABA-Stimulierung ist unsicher, und eine Veränderung bei der Bindung kann nicht als ein Beweis einer Veränderung des Chlorid-Flusses durch den GABA-Rezeptor oder einer Veränderung der GABA-A-Rezeptor-Funktion betrachtet werden. Die Veränderung des Chlorid-Flusses ist der wichtige Effekt.

[0009] Die zentrale Frage, ob es eine Beziehung zwischen der Veränderung der FNZ-Bindung und der neuronalen Erregbarkeit gibt, ist sogar weniger klar, und derartige Schlußfolgerungen können nicht aus FNZ-Bindungsergebnissen gezogen werden. Eine Veränderung der FNZ-Bindungseigenschaften oder ein Fehlen einer derartigen Veränderung der Bindungseigenschaften bedeutet nicht eine Veränderung oder ein Fehlen einer Veränderung der neuralen Aktivität oder des GABA-A-vermittelten Chloridflusses.

[0010] Es ist auch wohl bekannt, dass der GABA-A-Rezeptor mehrere Untereinheiten enthält, die auf vielfache Arten kombiniert werden können. Es ist bekannt, dass bestimmten Kombinationen Steroid-Erkennungsstellen fehlen. Es ist auch bekannt, dass die Steroid-Wirkung auf die Bindung einer krampfauslösenden Substanz TBPS (t-Butylbicyclo-phosphorthionat) in verschiedenen Gehirnregionen verschieden ist. Außerdem ist bekannt, dass die Bindung von TBPS bei weiblichen Ratten mit dem Brunstzyklus variiert, was eine Wirkungsänderung anzeigt, die mit der Eierstock-Hormonproduktion in Beziehung steht. Diese mit dem Brunstzyklus in Beziehung stehenden Veränderungen können bei männlichen Ratten, die in den Studien von Prince und Simmons (*supra*) verwendet wurden, nicht festgestellt werden.

[0011] WO 98/50042 offenbart die Substanz 5alpha-Pregn-3beta-ol-20-on-3-sulfat-ester und schlägt vor, dass diese Substanz über den Progesteron-Rezeptor eine progestagene Wirkung hat. Die Substanz wird als ein gegen Krebs schützendes Mittel in der postmenopausalen Östrogen-Ersatztherapie vorgeschlagen.

[0012] Es gibt keinen Hinweis im Stand der Technik, dass Epiallo pregnanolon selbst irgendwelche meßbaren CNS-Aktivitätsveränderungen in vitro oder in vivo bewirkt. Im Gegenteil, die Befunde sind tatsächlich widersprüchlich.

Zusammenfassung der Erfindung

[0013] Die vorliegende Erfindung offenbart erstmalig eine praktische Verwendung von Epiallo pregnanolon (3beta-OH-5alpha-Pregn-20-on) als ein Pharmazeutikum zur Behandlung Steroid-induzierter CNS-Störungen, Stimmungsstörungen, Merkfähigkeitsstörungen, und zur Verwendung als ein Anti-Anästhetikum und Anti-Sedativum, gemäß den angefügten Ansprüchen.

Kurze Beschreibung der Figuren

[0014] Die Erfindung wird im folgenden detaillierter beschrieben unter Bezugnahme auf die angefügten Zeichnungen, in denen

[0015] [Fig. 1](#) die Dosierung von Allopregnanolon, 3alpha-OH-5alpha-Pregn-20-on (mg/kg, Y-Achse), die erforderlich ist, um das Schwellenkriterium der "stillen Sekunde" für tiefe Anästhesie bei steigenden Dosierungen von Epiallo pregnanolon 3beta-OH-5alpha-Pregn-20-on (mg/kg, X-Achse), zu erreichen, zeigt und

[0016] [Fig. 2](#) die Dosierung von Pregnanolon, 3alpha-OH-5beta-Pregn-20-on (mg/kg, Y-Achse), die erfor-

derlich ist, um das Schwellenkriterium der "stillen Sekunde" für tiefe Anästhesie bei steigenden Dosierungen von Epiallopregnanolon, 3beta-OH-5alpha-Pregnan-20-on (mg/kg, X-Achse), das gleichzeitig in einer intravenösen Infusion gegeben wird, zu erreichen, zeigt.

Beschreibung der Erfindung

[0017] Die vorliegende Erfindung richtet sich auf 3beta-Hydroxy-5alpha-pregnan-20-on (Epiallopregnanolon, 3beta5alpha). Von diesem Steroid wurde von den Erfindern der vorliegenden Erfindung gezeigt, dass es ein Antagonist ist und dass es die Wirkung von 3alpha-Hydroxy-5alpha-pregnan-20-on (Allopregnanolon, 3alpha5alpha) und 3alpha-Hydroxy-5beta-pregnan-20-on (Pregnanolon, 3alpha5beta) in vivo blockieren kann. Überraschenderweise hemmt eine gleichzeitige Behandlung mit Epiallopregnanolon in vivo die CNS-dämpfende Wirkung von 3alpha-Hydroxy-5alpha-pregnan-20-on. Epiallopregnanolon an sich hat keine Wirkung auf den GABA-A-Rezeptor, und gemäß der verfügbaren Literatur wurde von ihm bisher nicht gezeigt, dass es in vitro-Experimenten oder in vivo-Experimenten an sich irgendeine Wirkung hat: die Wirkung besteht also darin, die Wirkungen des beruhigenden 3alpha-Hydroxy-5alpha-pregnan-20-ons und 3alpha-Hydroxy-5beta-pregnan-20-ons zu blockieren und ihnen entgegenzuwirken.

[0018] Es kann daher geschlossen werden, dass 3beta-Hydroxy-5alpha-pregnan-20-on in seiner Wirkung als ein Blocker von Steroid-induzierter Sedierung spezifisch ist. Dies ist ein überraschender Befund, der der vorliegenden Erfindung zugrundeliegt.

[0019] Um in der Lage zu sein, herauszufinden, ob ein bestimmtes Steroid eine agonistische oder antagonistische Wirkung hat oder ob es als eine therapeutische Substanz verwendet werden könnte, muß man zeigen, dass es in vivo eine übliche CNS-Funktion, die von dem zu blockierenden Steroid induziert wird, blockieren kann.

[0020] Von 3beta5alpha wurde von den Erfindern der vorliegenden Erfindung gezeigt, dass es die Wirkung von 3alpha5alpha und 3alpha5beta bei Ratten hemmt. Es wurde auch gezeigt, dass 3alpha5alpha im Gehirn von Frauen, die in der Lutealphase starben, verglichen mit entsprechenden postmenopausalen Frauen, vermehrt ist. 3alpha5alpha und 3 alpha5beta sind auch im Plasma während der Lutealphase höher als in der Follikelphase. Die Lutealphase ist hinsichtlich des Vorkommens von negativer Stimmung, Merkfähigkeitsveränderungen beim prämenstruellen Syndrom und Veränderungen in epileptischen Anfällen bei bestimmten Frauen mit Epilepsie die kritische Phase des ovariellen Zyklus bei Menschen.

[0021] Wenn man die FNZ-Bindung studiert, kann man nicht annehmen, dass dieselbe Wirkung bei einer neuronalen Aktivität in vivo zu sehen sein wird. Dies wurde von Prince und Simmons in ihrer Schrift (supra) auch nicht behauptet. Sie haben nur Bedeutungen für Bindungsstellen von Steroiden diskutiert, und ob sie dieselben sind oder nicht. Dies ist nicht eine neue Diskussion, und die Diskussion mehrerer Bindungsstellen für Steroide wurde früher in anderen Schriften angegeben. Die einzige Schlußfolgerung, die von ihnen gezogen wurde, und die möglichen Schlußfolgerungen, die unter Verwendung ihrer experimentellen Anordnung und des Modells durchzuführen sind, ist, dass das Steroid die Bindung von FNZ unterschiedlich verändert und einige Auswirkungen auf die FNZ-Bindung hat. Aus den Ergebnissen von Prince und Simmons kann keine Schlußfolgerung auf Wirkungen auf die neurale Aktivität oder auf klinische Bedeutungen gezogen werden. Derartige Ergebnisse können jedoch aus in vivo-Befunden bei Ratten, die von den Erfindern der vorliegenden Erfindung berichtet werden, gezogen werden.

[0022] Ein möglicher Wirkungsmechanismus von 3beta5alpha bei der Behandlung des prämenstruellen Syndroms wäre, eine Regulierung des GABA-Rezeptors nach unten zu hemmen und so die Empfindlichkeit des GABA-Systems aufrecht zu erhalten und die Entwicklung eines weniger empfindlichen Zustands während der Lutealphase zu hemmen. Es wurde an Ratten gezeigt, dass es während einer chronischen Progesteron-Behandlung von Ratten eine Veränderung des GABA-A-Rezeptors gibt. Dies verringert die Empfindlichkeit für Benzodiazepine, 3alpha5alpha und 3alpha5beta, mit einem Rückschlageffekt nach Progesteron-Entzug. Der Effekt stand im Zusammenhang mit der 3alpha5alpha-Konzentration, und der Effekt konnte durch Blockieren der Synthese von 3alpha5alpha aus Progesteron blockiert werden. Eine ähnliche Situation fand man bei Menschen mit prämenstruellem Syndrom, die während der Lutealphase eine verringerte Empfindlichkeit der GABA-A-Funktion haben. Eine Hypothese ist, dass die verringerte Empfindlichkeit im GABA-A-System bei PMS-Patienten an der Herrunterregulierung des GABA-A-Rezeptors durch 3alpha5alpha, das von dem Corpus luteum des Eierstock erzeugt wird, liegt. Diese Herrunterregulierung kann durch einen Antagonisten zu 3alpha5alpha, welcher 3beta5alpha ist, gehemmt werden. In einer solchen Situation ist 3beta5alpha eine Behandlung für das prämenstruelle Syndrom.

[0023] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on zur Herstellung eines Pharmazeutikums zur Behandlung von und/oder Vorbeugung gegen Steroid-induzierte Stimmungsschwankungen bei menschlichen Patienten. Geeignete Verabreichungswege sind beispielsweise die folgenden: intravenös, nasal, rektal, intravaginal, perkutan und oral. Insbesondere die nasale Verabreichung ist eine vielversprechende Alternative, da sie die Vorteile von Einfachheit und die Möglichkeit der Selbstverabreichung durch den Patienten bietet. Die perkutane Verabreichung unter Verwendung von Arzneimittel-Klebefpästern mit langsamer Freisetzung ist eine andere mögliche Verabreichungsform, die gleichermaßen zur Selbstmedikation geeignet ist. Bei jedem dieser Verabreichungswege muß der Formulierung der Zusammensetzung, die das wirksame Pharmazeutikum in einer chemischen Form, die für den gewählten Weg geeignet ist, zusammen mit üblicherweise verwendeten Hilfsstoffen und Vehikeln, enthält, spezielle Beachtung geschenkt werden.

[0024] Zur Behandlung vieler CNS-Erkrankungen und für die Verwendungen als ein Antianästhetikum ist es jedoch bevorzugt, dass der Wirkstoff intravenös verabreicht werden sollte.

[0025] Geeignete Dosen sind erfindungsgemäß bei der intravenösen Verabreichung Dosen im Bereich von 0,2 bis 20 mg pro kg Körpermengewicht.

[0026] Außerdem umfaßt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von und/oder Vorbeugung gegen CNS-Erkrankungen bei menschlichen Patienten, wobei bei der Behandlung 3 beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on (Epiallopregnanolon) dem Patienten zu verabreichen ist. Derartige Erkrankungen, von denen man glaubt, dass sie Steroid-induziert sind, bestehen aus den folgenden: Epilepsie, vom Menstruationszyklus abhängige Epilepsie, Depression, mit Stress im Zusammenhang stehende Depression, Migräne, Müdigkeit und insbesondere mit Stress im Zusammenhang stehende Müdigkeit, prämenstruelles Syndrom, prämenstruelle Gereiztheitsstörung, mit dem Menstruationszyklus verbundene Stimmungsschwankungen, mit dem Menstruationszyklus verbundene Merkfähigkeitsschwankungen, mit Stress im Zusammenhang stehende Merkfähigkeitsschwankungen, Alzheimer-Demenz, mit dem Menstruationszyklus verbundene Konzentrationsschwierigkeiten, mit dem Menstruationszyklus verbundenen Schlafstörungen und Müdigkeit.

[0027] Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung, die ein Problem anspricht, das zahlreiche Frauen plagt, ist ein Verfahren zur Behandlung von und/oder Vorbeugung gegen Nebenwirkungen postmenopausaler Therapie bei menschlichen Patienten, wobei bei der Behandlung dem Patienten 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on zu verabreichen ist.

[0028] Eine andere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist die Behandlung von und/oder Vorbeugung gegen Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva bei menschlichen Patienten, wobei bei der Behandlung dem Patienten 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on zu verabreichen ist. Bei dieser Anwendung ist es bevorzugt, dass die wirksame Zusammensetzung 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on zusammen mit dem oralen Kontrazeptivum, das von dem Patienten genommen wird, zu verabreichen ist. Nasale und perkutane Verabreichung sind ebenfalls geeignete Verabreichungswege.

[0029] Außerdem wird die Kontrolle und die Beendigung einer Steroid-Anästhesie bei menschlichen Patienten geeigneterweise erfindungsgemäß dadurch durchgeführt, dass dem Patienten 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on zu verabreichen ist. Intravenöse Verabreichung ist der bevorzugte Verabreichungsweg, andere Wege können jedoch erwogen werden.

[0030] Gemäß der vorliegenden Erfindung kann Müdigkeit bei menschlichen Patienten durch die Verabreichung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on an den menschlichen Patienten behandelt werden und/oder ihr vorgebeugt werden.

[0031] Allgemein offenbart die vorliegende Erfindung erstmalig die Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on als ein Therapeutikum, und insbesondere die Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on zur Behandlung von Steroid-induzierten Stimmungsstörungen.

[0032] Eine bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on zur Behandlung von und Vorbeugung gegen Nebenwirkungen postmenopausaler Therapie, sowie die Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on zur Behandlung von und Vorbeugung gegen Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva.

[0033] Die vorliegende Erfindung offenbart die Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on zur

Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von oder zur Vorbeugung gegen irgendeine der folgenden CNS-Erkrankungen: Epilepsie, vom Menstruationszyklus abhängige Epilepsie, Depression, mit Stress im Zusammenhang stehende Depression, Migräne, Müdigkeit und insbesondere mit Stress im Zusammenhang stehende Müdigkeit, prämenstruelles Syndrom, prämenstruelle Gereiztheitsstörung, mit dem Menstruationszyklus verbundene Stimmungsschwankungen, mit dem Menstruationszyklus verbundene Merkfähigkeitsschwankungen, mit Stress im Zusammenhang stehende Merkfähigkeitsschwankungen, Alzheimer-Demenz, mit dem Menstruationszyklus verbundene Konzentrationsschwierigkeiten, mit dem Menstruationszyklus verbundene Schlafstörungen und Müdigkeit.

[0034] Folglich umfaßt die vorliegende Erfindung die Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregnan-20-on zur Herstellung eines Pharmazeutikums zur Behandlung von Steroid-induzierten Stimmungsstörungen, die Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregnan-20-on zur Herstellung eines Pharmazeutikums zur Behandlung von und Vorbeugung gegen Nebenwirkungen postmenopausaler Therapie, und die Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregnan-20-on zur Herstellung eines Pharmazeutikums zur Behandlung von und Vorbeugung gegen Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva.

[0035] Allgemein umfaßt die vorliegende Erfindung die Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregnan-20-on zur Herstellung eines Pharmazeutikums zur Behandlung von oder Vorbeugung gegen irgendeine der folgenden Erkrankungen: Epilepsie, vom Menstruationszyklus abhängige Epilepsie, Depression, mit Stress im Zusammenhang stehende Depression, Migräne, Müdigkeit und insbesondere mit Stress im Zusammenhang stehende Müdigkeit, prämenstruelles Syndrom, prämenstruelle Gereiztheitsstörung, mit dem Menstruationszyklus verbundene Stimmungsschwankungen, mit dem Menstruationszyklus verbundene Merkfähigkeitsschwankungen, mit Stress im Zusammenhang stehende Merkfähigkeitsschwankungen, Alzheimer-Demenz, mit dem Menstruationszyklus verbundene Konzentrationsschwierigkeiten, mit dem Menstruationszyklus verbundene Schlafstörungen und Müdigkeit.

Beispiele

[0036] Die vorliegende Erfindung basiert auf Experimenten *in vivo*, die durchgeführt wurden, um die Blockierungswirkung von 3beta-5alpha(Epiallopregnolon) auf 3alpha5alpha(Allopregnanolon) in einer Vorab-Studie zu bestätigen. 3beta5alpha, gelöst in 20% Cyclodextrin, wurde männlichen Sprague-Dawley-Ratten in einer i.v. Infusionsdosisrate von nahe 3,0 mg/kg/min gegeben. Dies ist die optimale Dosisrate für 3alpha5alpha. 3alpha5alpha und 3beta5alpha wurden in Cyclodextrin enthaltender Wasserlösung 50/50% gelöst. Die Kontrolllösung enthielt nur 3alpha5alpha. Die Menge an 3alpha5alpha, die erforderlich war, um die stille Sekunde, das Anästhesiekriterium, zu erreichen, war mit der vereinigten Lösung im Vergleich zu 3alpha5alpha alleine um 21 % höher, was eine Wechselwirkung zwischen 3alpha5alpha und 3beta5alpha *in vivo* zeigt. Es gab keine Überschneidung zwischen der Wirkung der vereinigten Lösung und der Kontrolllösung von 3alpha5alpha.

[0037] In weiteren Studien, die nach dem Prioritätsdatum durchgeführt wurden, wurde die vorliegende Erfindung in *in vivo* Experimenten getestet, in denen die Blockierungswirkung von 3beta5alpha durch Ermitteln der Dosis von 3alpha5alpha und 3alpha5beta, die erforderlich war, um eine tiefe Anästhesie in der Anwesenheit steigender Mengen an 3beta5alpha zu induzieren, geprüft wurde. Es wurde ein EEG-Schwellenverfahren für tiefe Anästhesie verwendet. Das Verfahren wurde entwickelt, um die Empfindlichkeit im zentralen Nervensystem (CNS) für die dämpfenden Arzneimittel, hauptsächlich intravenöse anästhetische Mittel, zu bestimmen. Die Arzneimittel werden durch kontinuierliche intravenöse Infusion in die Schwanzvene verabreicht, während ein Elektroenzephalogramm (EEG) aufgezeichnet wird. Die Infusion wurde sofort gestoppt und die Infusionszeit aufgezeichnet, als der erste EEG-Unterdrückungsausbruch für eine Sekunde oder mehr festgestellt wurde, das Schwellenkriterium für eine tiefe Anästhesie, die "stille Sekunde" (SS). Das Auftreten einer SS wird als ein tieferer Anästhesie-Zustand betrachtet als der Verlust des Stellreflexes. Die Schwellendosis (mg/kg) wird berechnet durch Multiplizieren der Zeit zum Erreichen einer SS mit der Dosisrate (mg/kg/min). Die Schwellendosis des getesteten Arzneimittels zeigt seine relative anästhetische Wirksamkeit an. Die Schwellendosen stehen auch im Zusammenhang mit der CNS-Erregbarkeit. Eine Erhöhung oder Verringerung der CNS-Erregbarkeit kann durch eine Veränderung der Schwellendosen von Anästhetika gemessen werden. Die Dosisrate, die die niedrigste Schwellendosis ergibt, wird als die optimale Dosisrate betrachtet. Die optimale Dosisrate und die anästhetische Schwellendosierung für 3alpha5alpha und 3alpha5beta wurden mehrere Male bestimmt, und die optimale Dosisrate liegt sowohl für 3alpha5alpha als auch für 3alpha5beta nahe an 3,0 mg/kg/min. Die anästhetische Schwellendosierung liegt für 3alpha5alpha zwischen 6,5 bis 8,0 mg/kg und für 3alpha5beta zwischen 9 bis 11 mg/kg, abhängig vom Alter der Ratten und dem verwendeten Lösungsmittel.

[0038] 3alpha5alpha und 3alpha5beta, gelöst in 20% Cyclodextrin, wurden Sprague-Dawley-Ratten in einer

intravenösen Infusion in der optimalen Dosisrate gegeben. 3beta5alpha wurde ebenfalls in einer 20%igen Cyclodextrin-Lösung gelöst und gleichzeitig in einer Dosierung von 100%, 123% und 143% der 3alpha5alpha-Dosierung (n = 11) und 70%, 100%, 123% und 143% der 3alpha5beta-Dosierung (n = 16) gegeben. Der Zusatz von 3beta5alpha zu der 3alpha5alpha- und 3alpha5beta-Infusion verringerte die anästhetische Wirksamkeit von 3alpha5alpha und 3alpha5beta in einer dosisabhängigen Weise. Die Korrelation zwischen der gegebenen Dosierung von 3beta5alpha und der Dosierung von 3alpha5alpha und 3alpha5beta, die erforderlich war, um das SS-Kriterium zu erreichen, ist hochgradig signifikant ([Fig. 1](#) und [Fig. 2](#)). 3beta5alpha an sich hat keine Wirkung auf die CNS-Aktivitäten, ein Ergebnis, das von mehreren Gruppen gefunden wurde und in früheren Berichten beschrieben ist.

[0039] [Fig. 1](#) zeigt die Dosierung von 3alpha5alpha (mg/kg, Y-Achse), die erforderlich war, um das SS-Kriterium bei steigenden Dosierungen von 3beta5alpha (mg/kg, X-Achse), die gleichzeitig in einer intravenösen Infusion gegeben wurden, zu erreichen. Man beachte die klare lineare Beziehung zwischen den Dosierungen von 3beta5alpha und 3alpha5alpha. Korrelationskoeffizient $r = 0,90$; $p < 0,001$, $df = 9$, mit der Regressionslinie $3\text{alpha}5\text{alpha} = 0,43 \times 3\text{beta}5\text{alpha} + 6,9$ ist die Steigung der Linie signifikant verschieden ($p < 0,001$) von 0, d. h. der X-Achse.

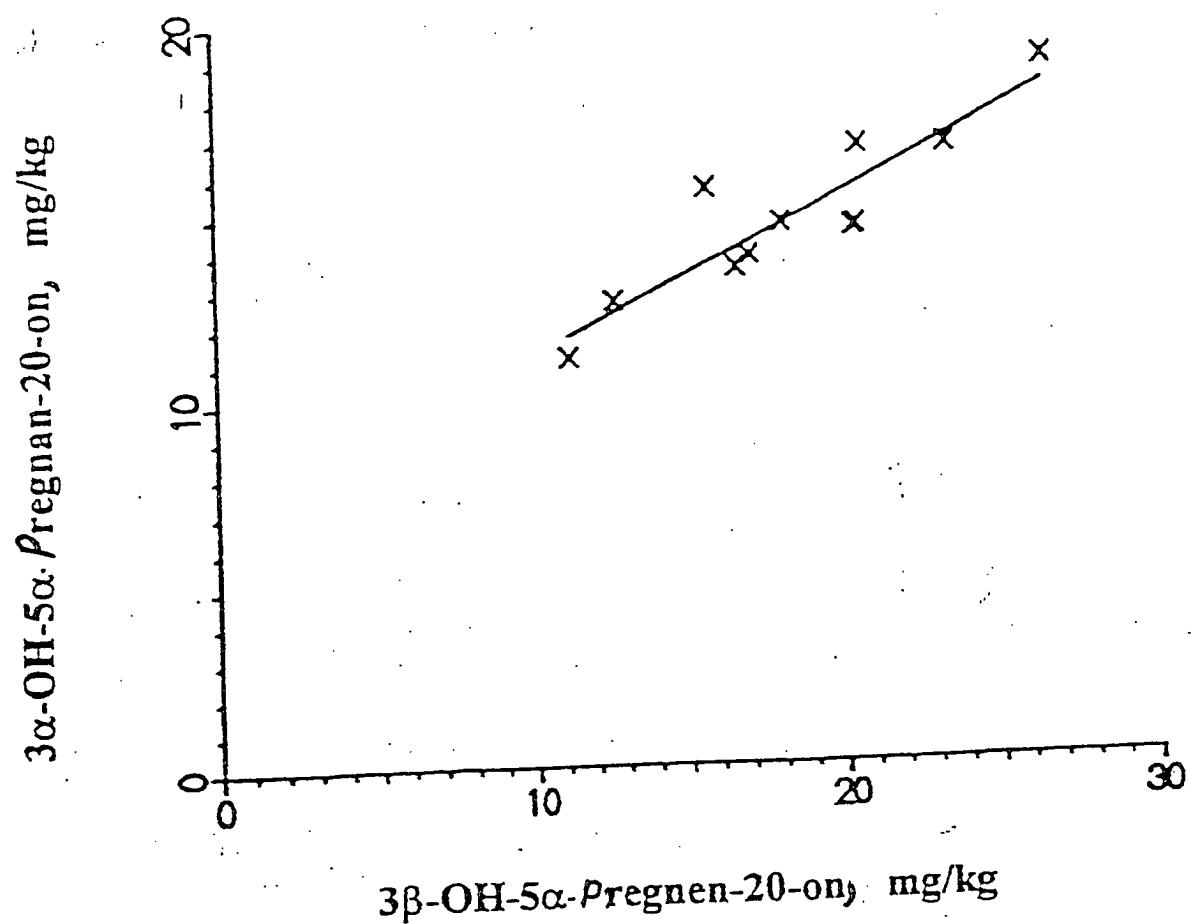
[0040] [Fig. 2](#) zeigt die Dosierung von 3alpha5beta (mg/kg, Y-Achse), die erforderlich war, um das SS-Kriterium bei steigenden Dosierungen von 3beta5alpha (mg/kg, X-Achse), die gleichzeitig in einer intravenösen Infusion gegeben wurden, zu erreichen. Man beachte die klare lineare Beziehung zwischen den Dosierungen von 3beta5alpha und 3alpha5beta. Korrelationskoeffizient $r = 0,78$; $p < 0,001$, $df = 14$, mit der Regressionslinie $3\text{alpha}5\text{beta} = 0,46 \times 3\text{beta}5\text{alpha} + 9,1$ ist die Steigung der Linie signifikant verschieden ($p < 0,001$) von 0, d. h. der X-Achse.

Patentansprüche

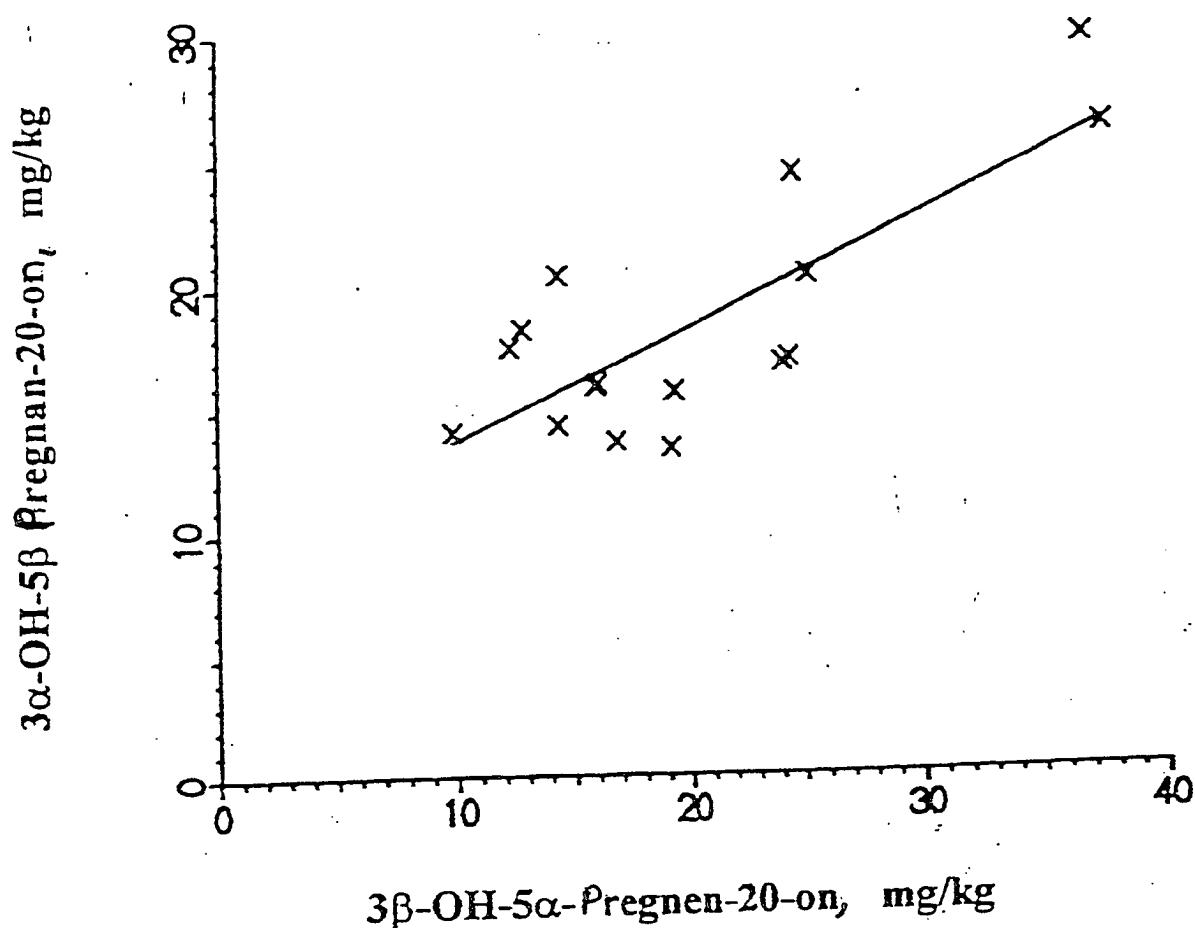
1. Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on zur Herstellung eines Pharmazeutikums zur Behandlung einer Störung des zentralen Nervensystems, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Epilepsie, mit dem Menstruationszyklus verbundener Epilepsie, Depression, mit Stress im Zusammenhang stehender Depression, Migräne, Müdigkeit, mit Stress im Zusammenhang stehender Müdigkeit, prämenstruellem Syndrom, prämenstrueller Gereiztheitsstörung, mit dem Menstruationszyklus einhergehenden Stimmungsschwankungen, mit dem Menstruationszyklus einhergehenden Merkfähigkeitsschwankungen, mit Stress im Zusammenhang stehenden Merkfähigkeitsschwankungen, Steroid-induzierten Stimmungsstörungen, Alzheimer-Demenz, mit dem Menstruationszyklus verbundenen Konzentrationsschwierigkeiten und mit dem Menstruationszyklus verbundenen Schlafstörungen und Müdigkeit besteht.
2. Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on zur Herstellung eines Pharmazeutikums zur Behandlung von und/oder Vorbeugung gegen Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva.
3. Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on zur Herstellung eines Pharmazeutikums zur Behandlung von und/oder Vorbeugung gegen Nebenwirkungen post-menopausaler Therapie.
4. Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on zur Herstellung eines Pharmazeutikums zur Behandlung von und/oder Vorbeugung gegen Müdigkeit bei einem menschlichen Patienten.
5. Verwendung von 3beta-Hydroxy-5alpha-pregn-20-on zur Herstellung eines Pharmazeutikums zur Kontrolle und Beendigung einer Steroid-Anästhesie bei einem menschlichen Patienten.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



Figur I



Figur 2