

⑬



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪

CH 667 591 A5

⑤

Int. Cl.⁴: A 61 K 31/40

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫

PATENTSCHRIFT A5

⑳

Gesuchsnummer: 4616/85

㉔

Anmeldungsdatum: 29.10.1985

㉓

Priorität(en): 05.11.1984 US 668200
15.04.1985 US 723565

㉒

Patent erteilt: 31.10.1988

㉑

Patentschrift
veröffentlicht: 31.10.1988

㉑

Inhaber:
Dr. med. Wilhelm Hörrmann, Iffeldorf (DE)

㉒

Erfinder:
Hörrmann, Wilhelm, Dr. med., Iffeldorf (DE)

㉒

Vertreter:
Dr. med. Elisabeth Stronski, Adligenswil**㉑ Arzneimittel, die Hydroxyprolin enthalten.**

㉑ Die vorliegende Erfindung beinhaltet Arzneimittel, die als Wirksubstanz Isomere des Hydroxyprolin und zur Unterstützung der Wirkung weitere Aminosäuren enthalten. Das Arzneimittel ist vor allem zur Behandlung von Krebs und Viruserkrankungen bestimmt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Arzneimittel, enthaltend als Wirksubstanz mindestens eines der Isomeren des Hydroxyprolin oder dessen pharmazeutisch annehmbares Säureamid, Äther, Ester oder Peptid zusammen mit Trägern und/oder Hilfsmitteln.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Isomeren des Hydroxyprolin um das 4-L-Hydroxyprolin handelt.

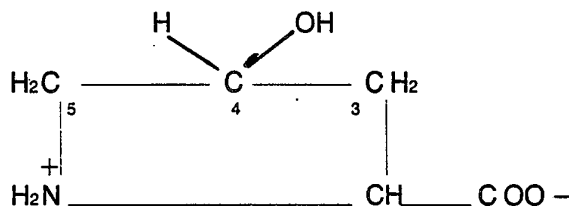
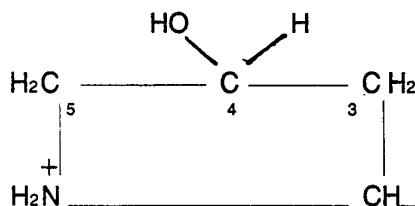
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 bis 2 dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Isomeren des Hydroxyprolin um das cis-4-Hydroxyprolin handelt.

4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 dadurch gekennzeichnet, dass es zusätzlich Prolin, Valin, Alanin, Lysin, Hydroxylysin, Glycin, Cystein und Cystin enthält.

5. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, dass die zusätzlichen Aminosäuren in der L-Form vorliegen.

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel, dass als Hauptwirksubstanz mindestens eines der Isomeren des Hydroxyprolins enthält. Es kann sich dabei um das 4-L-Hydroxyprolin und hier wiederum um das cis-Isomere handeln, wobei diese Aminosäuren auch als pharmazeutisch annehmbare Säureamide, Äther, Ester oder Peptide vorliegen können. Sie werden zusammen mit den pharmazeutisch üblichen Trägern und/oder Hilfsmitteln verwendet.



Alle Isomere des Hydroxyprolins können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Wirkung der Arzneimittel kann durch die Zugabe weiterer Aminosäuren unterstützt, bzw. gesteigert werden, wozu Prolin, Valin, Alanin, Lysin, Hydroxylysin, Glycin, Cystein und Cystin gehören, welche bevorzugt alle in L-Konfiguration vorliegen.

Das Hauptanwendungsgebiet dieser Arzneimittel, die Isomere des Hydroxyprolins enthalten, sind Krebserkrankungen, vor allem Carcinome und verwandte Tumoren. Es gehören also z.B. auch die Gehirngliome dazu.

In den Jahren 1933 bis 1946 hatte Helen M. Dyer vom nationalen Krebsinstitut der Vereinigten Staaten einen weiten Bereich verschiedener Aminosäuren bei experimentellen Tumoren der Maus angewandt. U. a. erwähnte sie dabei Hydroxyprolin. Aber abgesehen davon, dass man Resultate von einem experimentellen Mäusetumor kaum auf die menschliche Krebskrankheit übertragen kann, trug Frau Dyer der cis- trans-Isomerie der Hydroxygruppe des Hydroxyprolins keine Rechnung.

Es ist ein wesentlicher Gegenstand dieser Erfindung, dass der cis- trans-Isomerie des Hydroxyprolins eine überragende, ja entscheidende Bedeutung zukommt. So wurden nach Vorschlägen des Anmelders und Erfinders sowohl das cis- als auch das trans-Isomere des 4-L-Hydroxyprolin bei menschlichen Krebszellen in Zellkultur angewandt. Dabei brachte das trans-Isomere praktisch keine Wirkung, während das cis-Isomere erhebliche Effekte zeitigte. Nicht nur wurde das Wachstum der Krebszellen deutlich verlangsamt, es kam zusätzlich zu einer erheblichen strukturellen Redifferenzierung, d.h., die Zellen ähnelten nicht mehr Tumor-, sondern normalen Zellen. Als Ursache dieser Erscheinungen wird eine Stärkung des Cytoskelettes der Zellen angesehen, die durch die Isomerengabe erreicht wird.

Die Anwendung der erfindungsgemässen Arzneimittel ist jedoch nicht allein auf Krebsfälle beschränkt, sondern ist

auch angezeigt bei Virusinfektionen und Blutgefässerkrankungen, sogar neurologische und rheumatologische Indikationen zeichnen sich ab.

Die Ergebnisse, die bei den genannten Erkrankungen beim bisherigen Stand der Technik medikamentös therapeutisch erzielt werden können, lassen vielfach in hohem Masse zu wünschen übrig, sei es, dass die Wirkungen zu gering, die Nebenwirkungen aber zu hoch sind. Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, das bei weniger Nebenwirkungen die genannten krankhaften Veränderungen in einem besseren Masse lindern oder heilen kann. Diese Aufgabe wird durch ein Arzneimittel dieser Art gelöst.

Die erfindungsgemässen Arzneimittel können die Isomere des Hydroxyprolin und die anderen genannten Aminosäuren auch in Form von pharmazeutisch verträglichen Abkömmlingen enthalten, besonders solche, die im Körper in die freie Form der Substanzen übergehen. Hier können säureamidartige, aetherartige, esterartige und ähnliche Verbindungen mit der Amino-, Hydroxyl- oder Carboxylgruppe genannt werden. Insbesondere sind Oligo- oder Poly-Peptide ein typisches Beispiel hierfür.

Die erfindungsgemässen Arzneimittel werden grundsätzlich gleicherweise verabreicht wie die gewöhnlichen Aminosäuren, also bevorzugt peroral oder intravenös, bzw. zentral-intravenös. Auch die Zufuhr in Tabletten, Dragées, Tropfen, Injektions- und Infusionslösungen ist die gleiche.

Die für Aminosäuren geltenden Kontraindikationen sollen beachtet werden.

Die Dosis für Isomere des Hydroxyprolin ist 0,01 bis 0,1 g/kg täglich, in schweren Fällen bis zu 0,2 g/kg.

Der Dosisbereich für Hydroxyprolin, wenn es zusammengegeben wird mit Prolin, Valin, Alanin, Lysin, Hydroxylysin und Glycin, ist für Isomere des Hydroxyprolin 0,006 bis 0,06 und 0,003 bis 0,03 für jede der anderen genannten Aminosäuren.