



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 10 2004 015 752 A1 2005.11.03

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 10 2004 015 752.9

(22) Anmeldetag: 31.03.2004

(43) Offenlegungstag: 03.11.2005

(51) Int Cl.7: **A61K 31/40**  
**A61P 13/00**

(71) Anmelder:  
**Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, 24118  
Kiel, DE**

(74) Vertreter:  
**BOEHMERT & BOEHMERT, 24105 Kiel**

(72) Erfinder:  
**Erfinder wird später genannt werden**

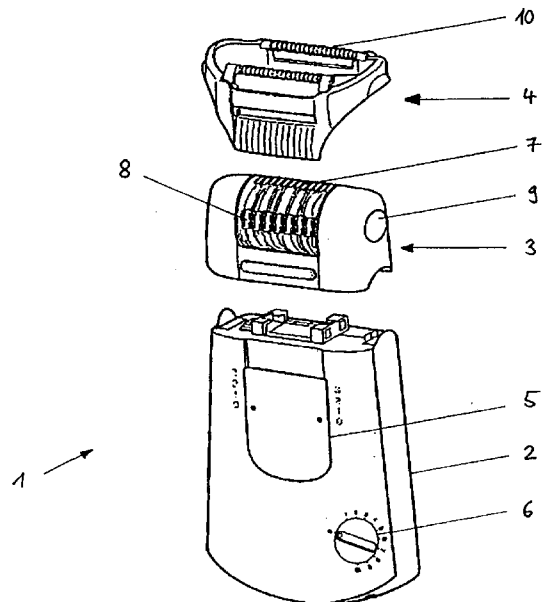
(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:  
**US2002/01 98 261 A1**  
**Jehle, T. [u.a.], In: Naunyn Schmiedebergs Arch.**  
**Pharmacol., 2000, Vol. 362, S. 74-81 (Zusammen-**  
**fassung);**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Verwendung von Gabapentin-Laktam zur Behandlung renaler Erkrankungen**

(57) Zusammenfassung: Verwendung von Gabapentin-Laktam zur Behandlung von und/oder zur Vorbeugung vor renalen Erkrankungen.



## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft die Verwendung von Gabapentin-Laktam (GBP-L) als pharmazeutischer Wirkstoff zur Behandlung renaler Erkrankungen.

**[0002]** Das akute Nierenversagen führt trotz großer therapeutischer Fortschritte, insbesondere im Bereich der maschinellen Nierenersatzverfahren, immer noch in einem hohen Prozentsatz zum Tod. Dies gilt insbesondere für Patienten, welche ein Multiorganversagen aufweisen und intensivmedizinischer Therapie bedürfen. Zu den pathologischen Gründen des akuten Nierenversagens zählen u. a. hämodynamische und vasculäre Ursachen. Z. B. führen Störungen der Herzfunktion oder der arteriellen Gefäße zu einer gestörten Perfusion der Nieren und somit zu einem Abfall oder Ausfall glomerulärer bzw. tubulärer Funktionen. Neben Nierenarterienstenosen können auch intrarenale Durchblutungsstörungen (bedingt durch Vaskulopathien, Embolien oder Gerinnungsstörungen) Perfusionsstörungen der Nieren auslösen und somit ischaemische und postischaemische Schädigungen verursachen. An etwa 20% aller akuten Nierenversagen sind potentiell nephrotoxische Pharmaka oder Umwelttoxine beteiligt. Wichtige Auslöser sind z. B. Antirheumatika, Aminoglykoside, ACE-Hemmer in Kombination mit nicht-steroidalen Antiphlogistika, Immunsuppressiva, bestimmte Virustatika, Analgetikakombinationen, ernährungsbedingte Nephrotoxine oder Pilzgifte. Auch relativ unbedenkliche Präparate können bei Langzeitgabe eine terminale Niereninsuffizienz auslösen.

**[0003]** Obwohl man die pathogenetischen Mechanismen des akuten Nierenversagens zunehmend besser versteht, beschränkt sich dessen Behandlung auch heute noch weitgehend auf symptomatische Maßnahmen zur Begrenzung der Niereninsuffizienz, auf eine Therapie der bisher bekannten auslösenden Ursachen sowie auf die maschinelle Überbrückung des meist nur temporären Funktionsausfalls der Nieren. Neuere Befunde haben gezeigt, daß selbst bei scheinbar geringer Ischaemieschädigung bereits auf zellulärer Ebene Prozesse anlaufen können, die mit zeitlicher Verzögerung postischaemisch zum Zelluntergang und damit erheblichen Einschränkungen der Nierenfunktionen führen können.

**[0004]** Die Ursachen hierfür liegen im Wesentlichen an ischaemischen/anoxischen Veränderungen in den Mitochondrien, die postischaemisch/postanoxisch zu einer übermäßigen Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) führen. Deren schädigende Wirkung kann z.B. in der Zelle zu einer Kreuzvernetzung von zellulären Funktionsproteinen (z. B. Inaktivierung von Enzymen und Ionenkanälen) oder der Veränderung von Basensequenzen im Zellkern führen (mutagene und karzinogene Wirkung der ROS). In der Mitochondrienmembran können freie ROS die Bildung einer mi-

tochondrialen „Transitions-pore“ (MTP) mit unphysiologisch hoher Durchlässigkeit für Makromoleküle fördern. Hierdurch kommt es zur Mitochondrienschwellung mit Austritt von Matrixbestandteilen in das Zytosol der Zelle (z. B. Cytochrom c und Matrixenzyme). Im Zellkern können diese mitochondrialen Signale den programmierten Zelltod einleiten (Apoptose), d. h. trotz postischämischer/anoxischer Wiederherstellung der renalen Durchblutung und Sauerstoffversorgung kann es zum verzögerten Zelluntergang und Nierenversagen kommen. Selbst bei geringerem ischämischen Schaden werden in der Niere nach Reoxygenierung die Reparaturprozesse dadurch behindert, daß durch Mitochondrienschäden nicht nur die ATP-Produktion verringert, sondern auch die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) gefördert wird. Während das Nierenmark relativ unempfindlich gegenüber Sauerstoffmangel ist, kommt es, bedingt durch die hohe Stoffwechselaktivität der Rinde und Querdiffusion des Sauerstoffs, im Übergangsbereich zwischen Rinde und Mark zu extrem niedrigen Sauerstoffspannungen ( $PO_2 < 10$  mm Hg). Dementsprechend zeigen sich hier in der Klinik bevorzugt ischaemische/postischaemische Funktionsausfälle der Niere.

**[0005]** Neuere Untersuchungen am Gehirn und an Herzmuskelzellen haben gezeigt, daß ein „praeischaemisches Konditionieren“ der Zellen (z. B. durch milde Hypoxie) oder pharmakologisch mit mitochondrialen „ $K^+$ <sub>APT</sub>-Kanal-Öffnern“ wie z. B. Diazoxid (DAO) die Toleranz dieser Zellen gegenüber Ischaemie- und Reperfusionsschäden steigern kann. Wirkstoffe zur Prophylaxe der beschriebenen renalen ischaemischen/postischaemischen Zellschäden sind weitgehend unbekannt.

## Aufgabenstellung

**[0006]** Es ist daher die Aufgabe der Erfindung einen Wirkstoff zur Verfügung zu stellen, der die Behandlung und Prophylaxe renaler Ischaemie/Postischaemie- bzw. Perfusions-/Reperfusionsschäden ermöglicht.

**[0007]** Die Aufgabe wird gelöst durch die Merkmale des Anspruchs 1. Die Unteransprüche geben die vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung an.

**[0008]** Als Ischämie-Modell wurde das in vitro-Modell isolierter Tubulussegmente (ITS) aus der Nierenrinde der Ratte gewählt. Diese bieten, im Gegensatz zu Gewebsschnitten, den pharmakologischen Vorteil frei einstellbarer Sauerstoff-, Substrat- und Wirkstoffkonzentrationen an der Zelloberfläche. Im Folgenden wird anhand dieses Präparates und mit Hilfe bestimmter Meßparameter gezeigt, daß durch Vorbehandlung mit Gabapentin-Laktam (GBP-L) Schädigungen der ITS durch Substrat und Sauerstoffmangel drastisch verringert werden können.



(unter N<sub>2</sub> minus 41%, unter O<sub>2</sub> minus 16%) und GIDH-Verluste (unter N<sub>2</sub> minus 68%, unter O<sub>2</sub> minus 64%) in Gegenwart von 0,05 mM GBP-L signifikant niedriger als mit 0,05 mM DAO (LDH minus 23 – 28%, GIDH minus 16 – 31%). Abb. 5 zeigt, dass sich ein ähnliches Bild für die ATP-abhängigen Zellfunktionen in Gegenwart von 0,05 mM GBP-L (K<sup>+</sup> unter N<sub>2</sub> plus 11,6%, unter O<sub>2</sub> plus 9,7%, GNG unter O<sub>2</sub> plus 44%) ergab. In Abb. 6 ist dargestellt, dass dies auch die für die ROS-abhängige Bildung von TBARS (TBARS unter N<sub>2</sub> minus 9%, unter O<sub>2</sub> minus 38%) und die Schädigung der Zellkerne (nTBS unter N<sub>2</sub> kein Effekt, unter O<sub>2</sub> minus 26%) gilt. Wurde der „K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>-Kanal-Öffner“ DAO mit dem „K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>-Kanal-Blocker“ 5-HD kombiniert, ergaben sich keine Unterschiede zu den Kontrollen. Ebenso zeigte sich – als Beleg für die neuartige Wirkung des GBP-L – zwischen der Wirkung der Muttersubstanz GBP und unbehandelten Kontrollen kein signifikanter Unterschied. Wurde GBP-L mit dem „K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>-Kanal-Blocker“ 5-HD kombiniert, wurde die zytoprotektive Wirkung des GBP-L – ähnlich wie bei der Kombination DAO + 5-HD – aufgehoben.

**[0015]** Diese Beobachtungen machen deutlich, daß in Nierenrindenzellen durch die Vorbehandlung mit GBP-L zytoprotektive Effekte ausgelöst werden können. Durch „Präkonditionierung“ der Zellen in der Vorinkubation wurden offensichtlich in den Mitochondrien Veränderungen eingeleitet, die nicht nur den darauf folgenden Anoxie-Schaden begrenzten, sondern auch Reperusionsdefizite nach dem Wiederanfluten mit Sauerstoff signifikant verringerten, angezeigt durch den geringeren Verlust des mitochondrialen Matrix-Enzyms GIDH, durch die reduzierte Freisetzung von Sauerstoffradikalen (TBARS), weniger Anzeichen für Kernuntergänge (nTBS) und verbesserte ATP-abhängige Zellfunktionen.

### Patentansprüche

1. Verwendung von Gabapentin-Laktam zur Behandlung von und/oder zur Vorbeugung vor renalen Erkrankungen.

2. Verwendung nach Anspruch 1 zur Behandlung und Prophylaxe von Nierenischaemien, Postischaemien, Perfusions- und/oder Reperusionsstörungen.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Gabapentin-Laktam in einer an der Zellmembran verfügbaren Konzentration von 0,01 – 0,5 mM eingesetzt wird

Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

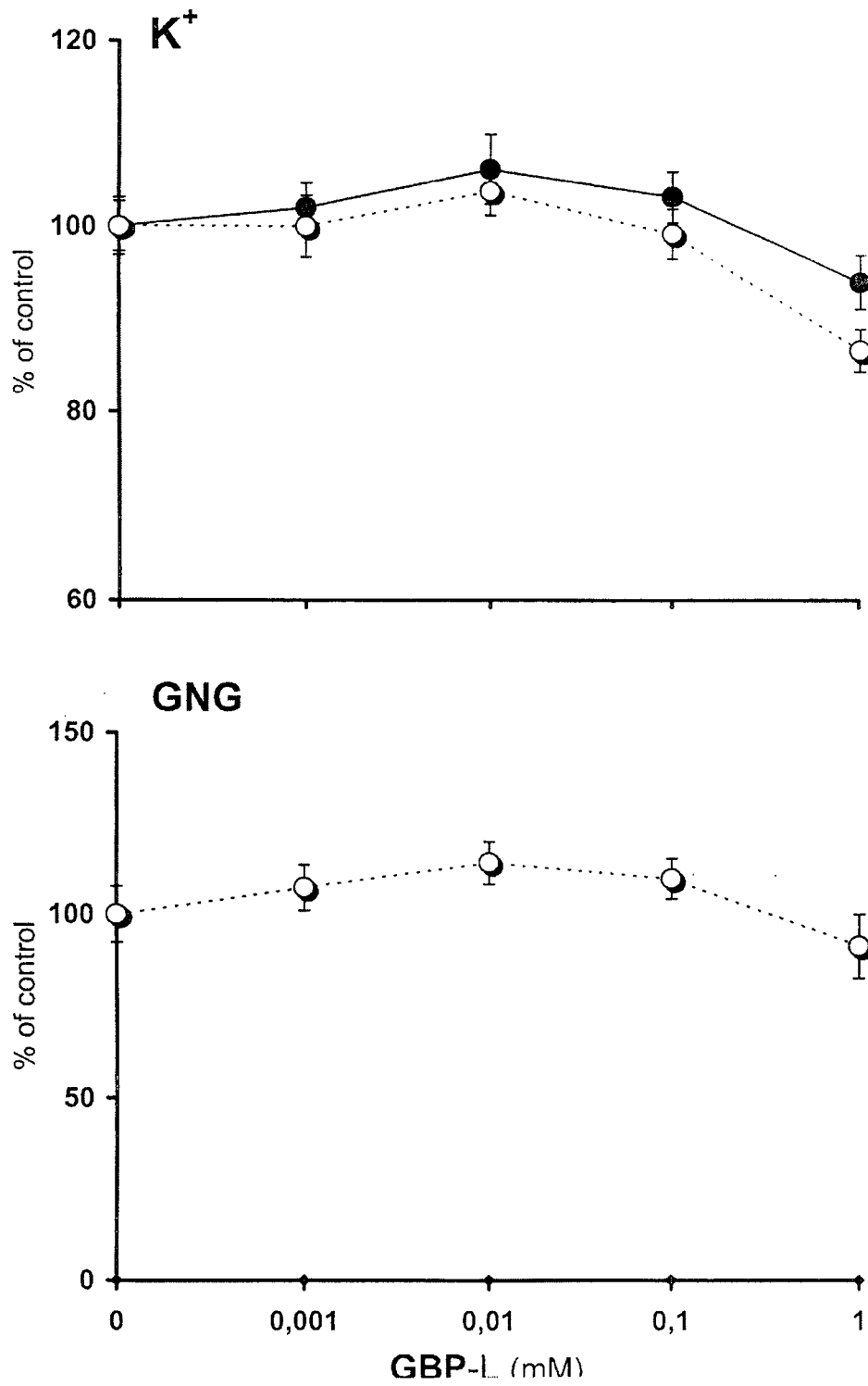
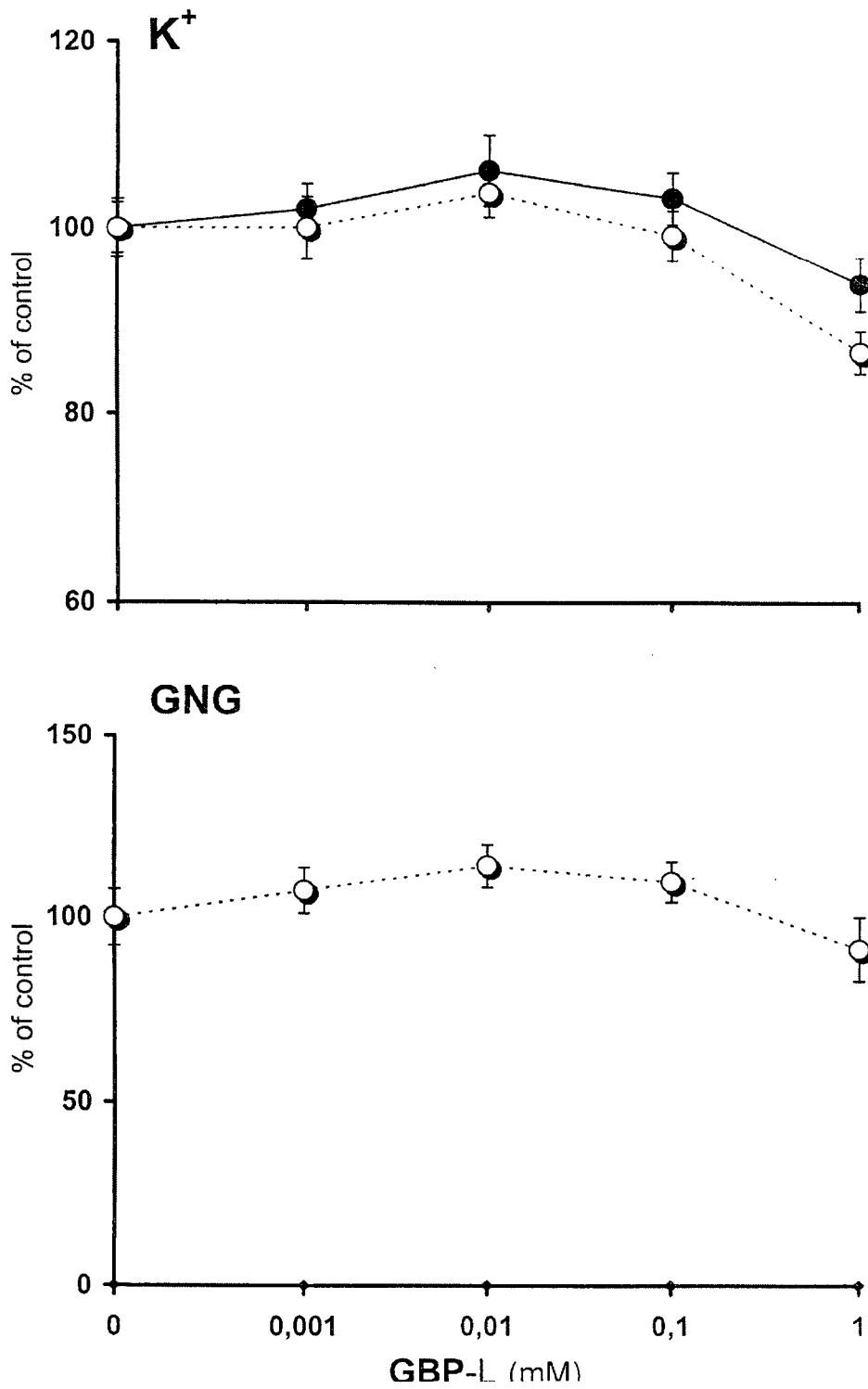
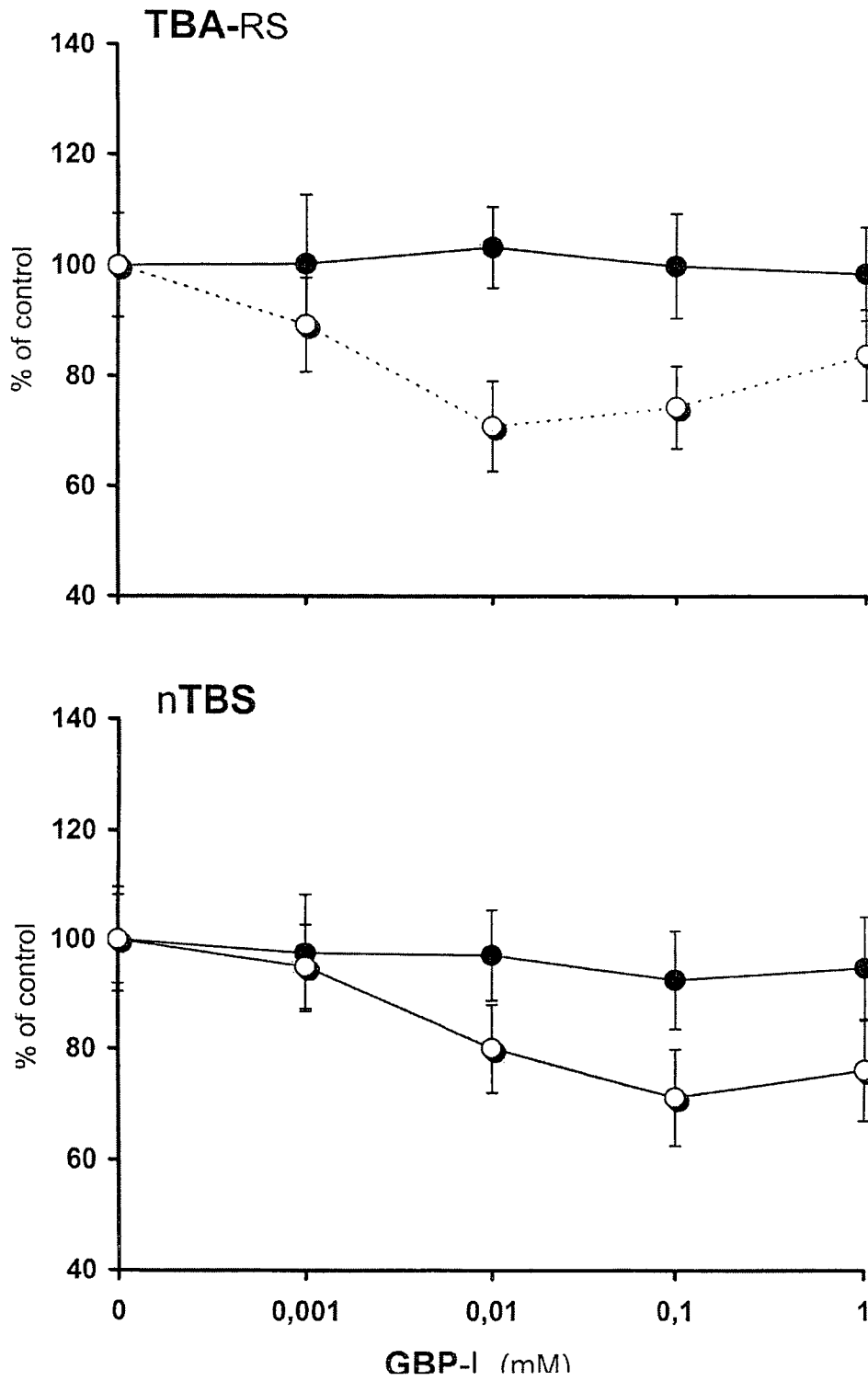


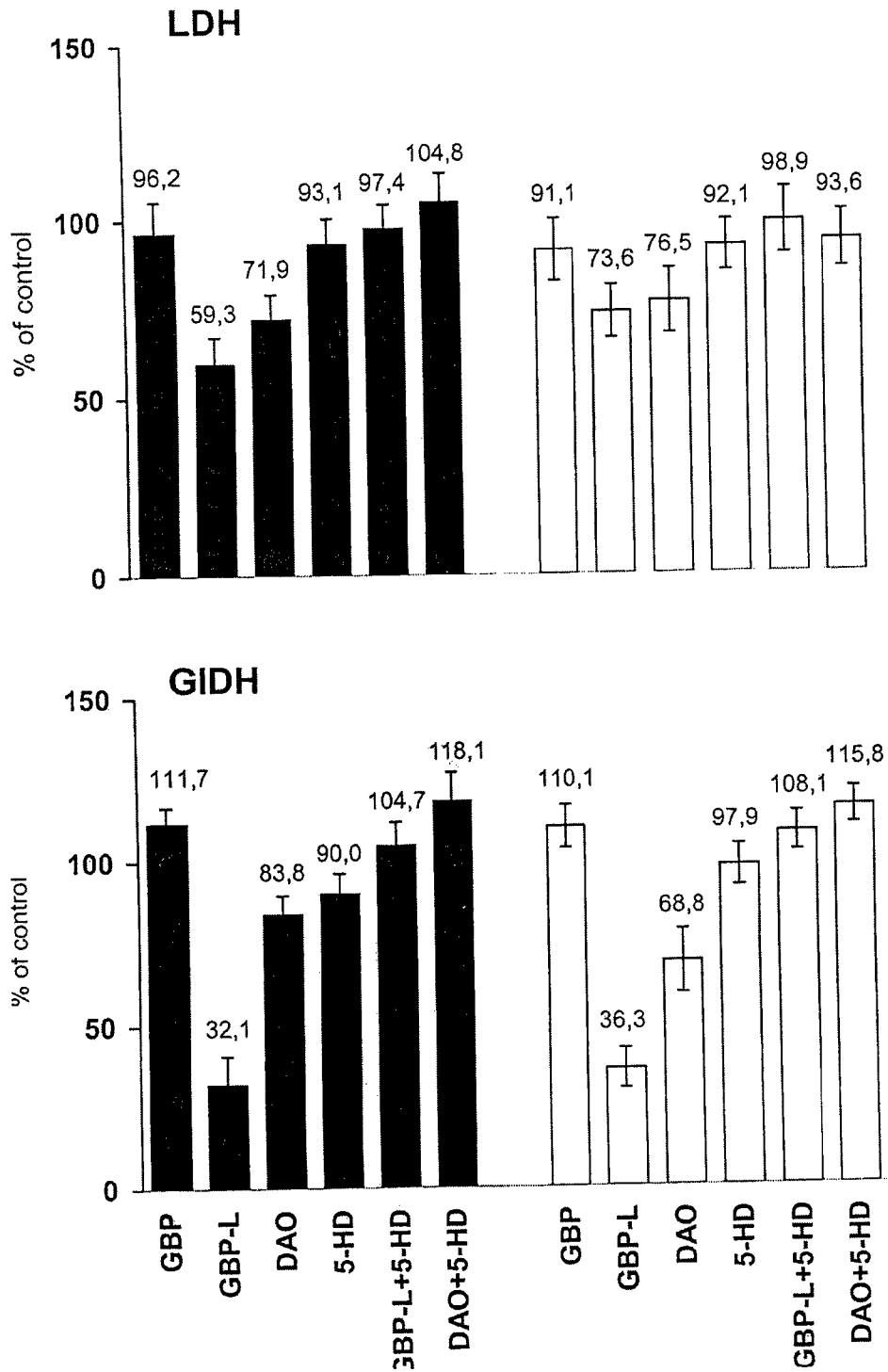
Abb. 1



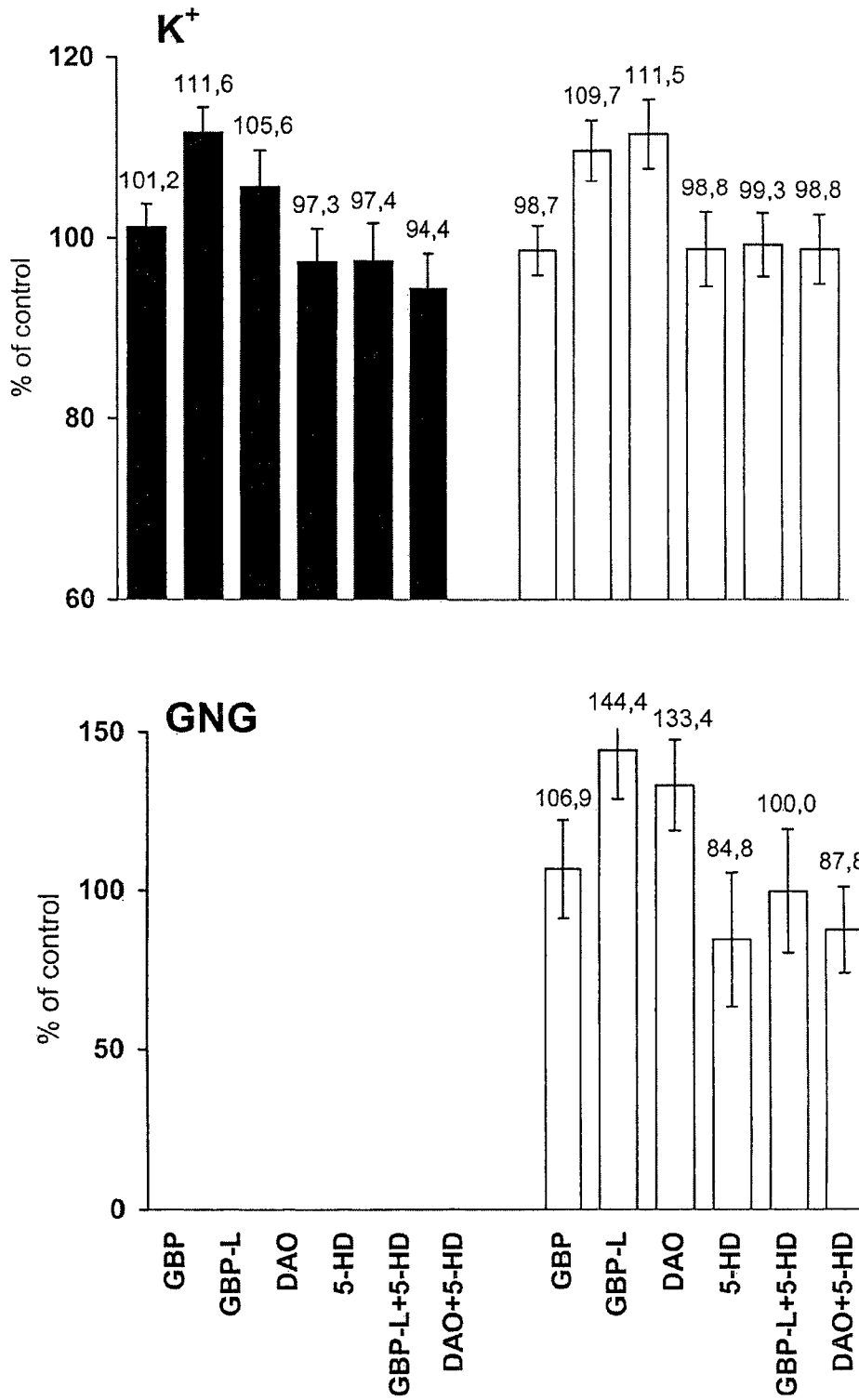
**Abb. 2**



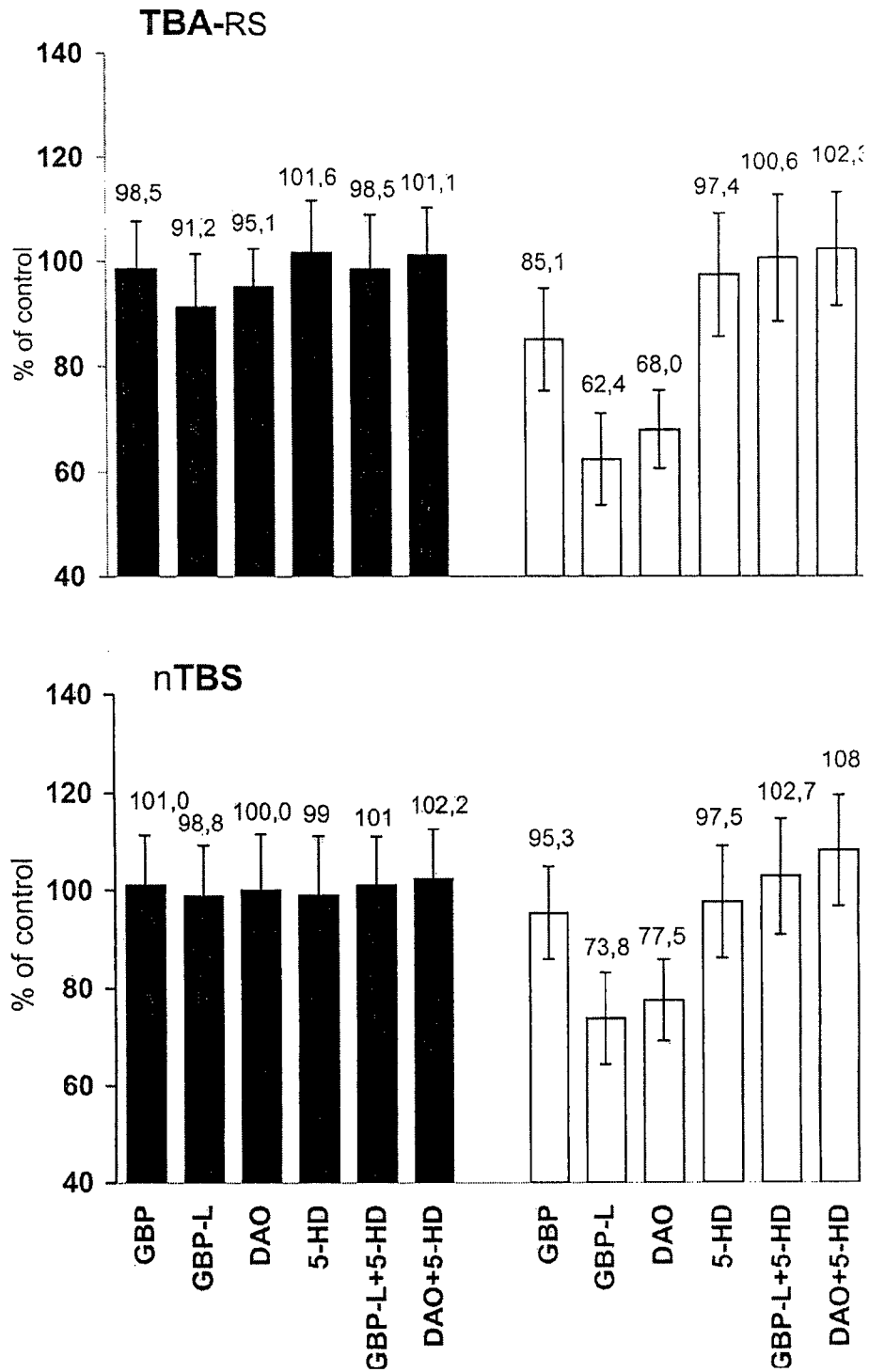
**Abb. 3**



**Abb. 4**



**Abb. 5**



**Abb. 6**