



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 100 52 375 A 1**

⑤1 Int. Cl.7:  
**A 61 K 31/21**

⑳1 Aktenzeichen: 100 52 375.7  
⑳2 Anmeldetag: 20. 10. 2000  
⑳3 Offenlegungstag: 2. 5. 2002

DE 100 52 375 A 1

⑦1 Anmelder:  
Alpharma GmbH & Co. KG, 40764 Langenfeld, DE

⑦2 Erfinder:  
Bassenge, Eberhard, Prof. Dr., 79219 Staufen, DE;  
Stalleicken, Dirk, Dr., 76199 Karlsruhe, DE; König,  
Gerd, 08056 Zwickau, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑤4 Cholesterolsenker  
⑤7 Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung organischer Nitrate zur Senkung der Konzentration von Cholesterol in Organismen.

DE 100 52 375 A 1

## Anwendungsgebiet der Erfindung

**[0001]** Vorliegende Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie anwendbar. 5

## Bekannter technischer Hintergrund

**[0002]** Es ist bekannt, daß erhöhte Konzentrationen von Cholesterol im menschlichen Blut den Ausbruch und die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen fördern oder dafür verantwortlich sind. Eine Vielzahl von Verbindungen sind als sogenannte Lipidsenker beschrieben. Beispielhaft seien Simvastatin und Atorvastatin genannt. Pentaerythrityltetranitrat ist ein allgemein anerkannter potenter Vasodilatator mit auch bei Hypercholesterinämie beschriebener endotelprotektiver, antiatherosklerotischer Wirkung (Schriftenreihe "Pentaerythrityltetranitrat", Steinkopff Verlag 1994–2000). 10 15 20

## Darlegung der Erfindung

**[0003]** Aufgabe der Erfindung ist die Senkung der Konzentration von Cholesterol in Geweben und Flüssigkeiten von Organismen, insbesondere dem menschlichen Organismus. Die Aufgabe der Erfindung wird gelöst durch die Verwendung von Pentaerythrityltetra-, -di-, -tri- oder -mononitrat zur Senkung der Konzentration von Cholesterol in Geweben und Flüssigkeiten von Organismen. Besonders bevorzugt ist der menschliche Organismus. Die Bereitstellung der wirksamen Verbindungen erfolgt dabei nach den dem Fachmann bekannten Arbeitsmethoden und -regeln. Es zeigte sich überraschenderweise, daß die wirksame Verbindung Pentaerythrityltetranitrat, in Verbindung mit ihren Metaboliten oder selbst, eine cholesterolsenkende Wirkung entfaltet, die der Wirkung entspricht, wie sie beispielsweise die Lipidsenker Simvastatin oder Atorvastatin zeigen. Der besondere Vorteil dieser Verwendung ist insbesondere in der großen therapeutischen Breite, fehlenden bis geringsten Toxizität, verminderten Nebenwirkungen und damit guter Verträglichkeit der wirksamen Verbindungen begründet. Sie sind weiterhin einfach und äußerst kostengünstig zugänglich. Dies erlaubt ein sehr flexibles Therapieregime in sehr weit gefaßten Dosisbereichen. Auf Veröffentlichungen in der Schriftenreihe "Pentaerythrityltetranitrat" wird ausdrücklich Bezug genommen. 25 30 35 40 45

**[0004]** Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung hinsichtlich ihrer Ausführung und ihres Wesens erläutern, ohne sie zu beschränken. 50

## Ausführungsbeispiele

## Beispiel 1

**[0005]** Bei Meerschweinchen wurden mit einem Zusatz von 0,5% Cholesterol im Futter über 2 Monate eine Hypercholesterinämie und eine Atherosklerose induziert. Der Cholesterolspiegel wurde auf das 6fache erhöht, das Ausmaß der Atherosklerose betrug in der Aorta ca. 50% der Oberfläche (Vergleich). 55 60

## Beispiel 2

**[0006]** Meerschweinchen wurden nach Beispiel 1 und zusätzlich kontinuierlich mit  $6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ Tag}^{-1}$  Pentaerythrityltetranitrat gefüttert. 65

**[0007]** Meerschweinchen wurden nach Beispiel 2 mit  $10 \text{ mg kg}^{-1} \text{ Tag}^{-1}$  Simvastatin gefüttert.

## Beispiel 4

**[0008]** Meerschweinchen wurden nach Beispiel 2 mit  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ Tag}^{-1}$  Atorvastatin gefüttert.

## Beispiel 5

**[0009]** Die Cholesterolspiegel im Blut der Meerschweinchen wurden nach Ende der Behandlungen nach Beispiel 1 bis 4 bestimmt. Die Cholesterolspiegel der mit Pentaerythrityltetranitrat behandelten Tiere waren um mehr als 30% im Vergleich zur Kontrollgruppe des Beispiel 1 erniedrigt. Dies liegt im Bereich der gezielt eingesetzten Lipidsenker Simvastatin und Atorvastatin. Pentaerythrityltetranitrat kann somit zur Reduktion von hohen Cholesterolspiegeln verwendet werden.

## Patentansprüche

1. Verwendung von Pentaerythrityltetra-, -di-, -tri- oder -mononitrat zur Senkung der Konzentration von Cholesterol in Geweben und Flüssigkeiten von Organismen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration von Cholesterol im menschlichen Organismus gesenkt wird.
3. Verwendung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration von Cholesterol im Blut gesenkt wird.
4. Verwendung von Pentaerythrityltetra-, -di-, -tri- oder -mononitrat zur Herstellung von pharmazeutischen Mitteln zur Senkung der Konzentration von Cholesterol in Geweben und Flüssigkeiten des menschlichen Organismus.
5. Pharmazeutische Mittel zur Senkung der Konzentration von Cholesterol in Geweben und Flüssigkeiten des menschlichen Organismus enthaltend Pentaerythrityltetra-, -di-, -tri- oder -mononitrat.