

CH 678599 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ **CH 678599 A5**

⑤① Int. Cl.⁵: **A 61 K 37/547**

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer:	3749/87	㉗ Inhaber:	Vascular Laboratory, Inc., Boston/MA (US)
㉑ Anmeldungsdatum:	28.09.1987		
㉓ Priorität(en):	03.10.1986 GB 8623823 02.12.1986 GB 8628741 30.03.1987 GB 8707551 03.07.1987 GB 8715678	㉘ Erfinder:	Welzel, Dieter, Dr., Nürnberg (DE) Wolf, Helmut, Dr., Winkelhaid (DE)
㉕ Patent erteilt:	15.10.1991		
㉙ Patentschrift veröffentlicht:	15.10.1991	㉚ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Verwendung von Urokinase (UK) für die Herstellung eines Mittels zur Verstärkung der thrombolytischen Wirkung von Pro-Urokinase (Pro-UK).**

⑤⑦ Urokinase wird für die Herstellung eines Mittels zur Verstärkung der thrombolytischen Wirkung von Pro-Urokinase verwendet. Die pharmazeutische Zusammensetzung enthält ein Gemisch von UK und Pro-UK zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger, oder ein Gemisch von UK und Pro-UK in reiner, lyophilisierter Form.

Durch die gemeinsame Verabreichung von Urokinase wird die thrombolytische Wirkung des Plasminogen Aktivators Pro-Urokinase synergistisch verbessert. Diese zwei Komponenten können nacheinander oder gleichzeitig verabreicht werden und falls gleichzeitig, entweder jedes für sich oder als Gemisch. Vorzugsweise erfolgt die Verabreichung initial als Bolusinjektion von Urokinase gefolgt von einer Infusion von Pro-Urokinase.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Urokinase (UK) für die Herstellung eines Mittels zur Verstärkung der thrombolytischen Wirkung von Pro-Urokinase (Pro-UK) sowie eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Gemisch von UK und Pro-UK zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger, oder ein Gemisch von UK und Pro-UK in reiner, lyophilisierter Form enthält. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Zusammensetzung Heparin. Die erfindungsgemässe Zusammensetzung kann zur Auflösung von Fibrin-Blutgerinnseln in Patienten verwendet werden.

Verschiedene in der Natur vorkommende Enzyme sind dafür bekannt, dass sie an der Auflösung von Fibrin-Blutgerinnseln teilnehmen und sie werden deshalb therapeutisch zur Auflösung von Gerinnseln bei Patienten, beispielsweise Herzpatienten, verwendet, bei denen lebensbedrohende Blutgerinnsel entstanden sind. Zwei dieser Enzyme sind Pro-Urokinase (Pro-UK) und Urokinase (UK). Von UK wird angenommen, dass es *in vivo* in einer Einzelkette synthetisiert wird, die zymogene Form (Pro-UK), wird in die Zwei-Kettenform (UK) mittels einer proteolytischen Spaltung umgewandelt. Ein anderer Name für Pro-UK ist der einkettige, aus dem Urin stammende Plasminogen Aktivator (scu-PA).

Beide Wirkstoffe, UK und Pro-UK, können zur Thrombolyse bei frühen myocardialen Infarkten verwendet werden, um eine myocardiale Necrosis zu begrenzen oder sie sogar zu verhindern. UK wird gewöhnlich in Dosen von mehr als 1 000 000 I.E. zu diesem Zweck verwendet, die bevorzugten intravenösen Dosen betragen von 2 000 000–3 000 000 I.E. pro Anwendung. Die Verwendung von Pro-UK für diese Indikation ist zur Zeit in Untersuchung, und bisher erhaltene Resultate zeigen, dass Dosen von mehr als 6 500 000 I.E. notwendig sind, um gute Resultate zu erhalten.

Die Wirkungen von Pro-UK und UK wurden ursprünglich als bestenfalls streng additiv angesehen. Es wurde nunmehr aber gefunden, dass UK überraschenderweise eine synergistische Wirkung auf die therapeutische Wirkung von Pro-UK besitzt. Insbesondere wurde gefunden, dass nach vorheriger Verabreichung eines Bolus von UK eine nachfolgende Verabreichung von Pro-UK wesentlich wirkungsvoller ist, die zu einer dramatischen Reduktion der Gesamtdosis führt, die notwendig ist, um den günstigen therapeutischen Effekt zu erzielen.

Es wurde ebenfalls gefunden, dass dieser synergistische Effekt nicht nur in dem Fall auftritt, in dem eine Verabreichung von UK zu Beginn von einer anschliessenden Verabreichung von Pro-UK gefolgt ist, sondern es wurde ebenfalls gefunden, dass, falls Pro-UK zuerst verabreicht wird und anschliessend UK, oder falls Pro-UK und UK beide gleichzeitig verabreicht werden, entweder mittels separater Infusionen oder Injektionen, mittels einer einzigen Injektion aus einer Doppelkammerspritze oder mittels einer einzigen Injektion oder Infusion eines Ge-

misches von Pro-UK und UK, der gewünschte Effekt auftritt.

Dementsprechend können Patienten zur Auflösung von fibrinhaltigen Blutgerinnseln wirksame Anteile von UK und Pro-UK entweder gleichzeitig oder aufeinanderfolgend innerhalb eines Zeitabschnittes, der eng genug ist, um einen synergistischen Effekt der beiden Enzyme zu gestatten, verabreicht werden.

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend UK zusammen mit Pro-UK, in freier oder in fester Kombination, als ein thrombolytisches Mittel. Als eine weitere Alternative betrifft die Erfindung die Verwendung von UK zur Herstellung eines Mittels, das zur Potenzierung der thrombolytischen Wirkung von Pro-UK geeignet ist.

Unter «synergistischer Wirkung» versteht man eine auflösende Wirkung auf fibrinhaltige Blutgerinnsel, die grösser ist (entweder bezüglich der erhöhten Geschwindigkeit der Auflösung oder einer erhöhten Menge des Aufgelösten oder beides) als angenommen werden könnte aus der additiven Wirkung der beiden Wirkstoffe, falls diese unabhängig voneinander verabreicht werden.

Urokinase (UK) kann entweder ein niederes Molekulargewicht besitzen (LMW-UK, MG ~ 33 000 dalton) oder ein hohes Molekulargewicht (HMW-UK MG ~ 55 000 dalton), wobei die hochmolekulare Form bevorzugt ist.

UK kann aus natürlichen Quellen (beispielsweise Urin) erhalten werden oder es kann erhalten werden mit Hilfe der rekombinanten DNA-Technik, die eine Spaltung der zunächst gebildeten Einfach-Kettenform (Pro-UK) beinhaltet, wie beschrieben von W.E. Holmes *et al.*, in Bio/Technology 3, 923 (1985). HMW-UK ist kommerziell zugänglich als Ukidan (R.T.M.) oder Actosolv (R.T.M.), LMW-UK als Abokinase (R.T.M.).

In der gleichen Weise kann Pro-UK aus Urin erhalten werden, wie ursprünglich im Europäischen Patent Nr. 40 238 beschrieben wird, oder aus Kulturen natürlicher Zelllinien oder Zelllinien, die mittels rekombinanter DNA Technologie transformiert werden, und in Formen erhalten werden, die sich im Glykosyationsgrad oder bezüglich anderer Eigenschaften unterscheiden.

Das Pro-UK, das in der pharmazeutischen Zusammensetzung enthalten ist, ist üblicherweise ein menschliches Pro-UK, das eine Aminosäuresequenz besitzt, wie für Pro-UK in Figur A der Europäischen Patentanmeldung Nr. 92 182 dargestellt wird, wobei die Sequenz von -20 bis -1 nicht berücksichtigt wird. Das Pro-UK, das hier verwendet wird, kann jedoch in seiner Struktur durch Substitution, Entfernung oder Hinzufügung bei einem oder mehreren der Aminosäurereste verändert werden, solange als es im wesentlichen dieselbe biologische Wirkung behält. So kann beispielsweise ein nicht menschliches Pro-UK oder eine Verbindung, die in der PCT Patentanmeldung WO 86/04 351 beschrieben ist, eine andere Aminosäure besitzen, die anstelle von lys-135 und/oder phe-157 tritt oder wie beschrieben in der Europäischen Patentanmeldung 200 451, bei phe-157 oder lys-158 Substitutionen

oder Streichungen besitzt, wobei sich diese innerhalb der Definition von «Pro-UK» befinden, solange sie die biologische Wirkung behalten.

Überdies sind die nur auf die Hauptkette beschränkten Formen von Pro-UK, beispielsweise solche, die von Rijken et al in Thrombosis Research 42 749–760 und 761–768 in die Definition von «Pro-UK» eingegliedert sind umfasst, solange als sie nur ihre biologische Aktivität behalten. Solche Moleküle können ihre endständige Amino-Gruppe bei lys-136 besitzen, was einer einkettigen niedermolekularen UK entspricht oder an anderen entsprechenden Stellungen, z.B. ala-132, lys-144 und glu-150. Pro-UK-Formen, die zusätzliche Aminosäuren enthalten, beispielsweise am Anfang Methionin, werden ebenfalls als aktive Formen umfasst.

In gleicher Weise kann UK, das gemäss der Erfindung verwendet wird, in entsprechender Weise von einem der beiden normalen, menschlichen UK-Moleküle (HMW UK und LMW-UK) verschieden sein, sofern nur ihre biologische Aktivität vorhanden ist.

Patienten, die besondere Vorteile aus der Erfindung ziehen, sind insbesondere nach Operationen befindliche Patienten, Patienten, die vor kurzem Myocardinfarkte erlebt haben, die aus Gerinnsel entstanden sind, und Patienten, die an tiefsitzenden Venenthrombosen leiden. Pro-UK und UK können getrennt oder zusammen, mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, beispielsweise Kochsalzlösung vermischt, und parenteral verabreicht werden, entweder intravenös oder durch Injektion in die betroffenen Arterien des Herzens. Intravenöse Verabreichung, die bevorzugt ist, kann entweder mit Hilfe einer Infusion oder mittels Bolusinjektion oder auch durch Kombination beider erfolgen.

Vorzugsweise erhält der Patient ebenfalls Heparin, beispielsweise eine Bolusinjektion von 5000 I.E. Heparin vor Verabreichung eines Pro-UK oder UK, gegebenenfalls gefolgt von einer Infusion von 1000 I.E./Std. Heparin. Heparin kann ebenfalls verabreicht werden in Form eines Gemisches mit Pro-UK oder UK oder als Gemisch aller dreier Komponenten.

Die bevorzugte Menge von UK, die in der erfindungsgemässen Zusammensetzung enthalten ist, beträgt 100 000 I.E.–300 000 I.E., besonders bevorzugt 150 000 I.E.–250 000 I.E., im besonderen 200 000 I.E. Der bevorzugte Anteil von verwendetem Pro-UK beträgt weniger als 6 500 000 I.E., besonders bevorzugt 2 000 000 I.E.–4 000 000 I.E.

Die obige Menge von UK ist besonders wirkungsvoll, falls sie als Bolusinjektion 15 Minuten oder weniger vor der Verabreichung von Pro-UK gegeben wird. Es kann jedoch bevorzugt sein, aus Gründen der Einfachheit der Verabreichung ein Gemisch von Pro-UK und UK in einer einzigen Injektion oder Infusion zu verabreichen, vorzugsweise jedoch als eine einzelne Bolusinjektion.

Die Komponenten der synergistischen Zusammensetzung gemäss der Erfindung können sich ebenfalls in Form einer Doppelpackung befinden. Das ist eine einzige Packung, die getrennte Einheitsdosen von UK und Pro-UK mit Anweisungen für gemeinsame Verabreichungen enthält.

Vorzugsweise ist die Zusammensetzung im we-

sentlichen rein, das bedeutet, dass sie keine wesentlichen Anteile anderer pharmazeutisch aktiver Wirkstoffe ausser UK und Pro-UK enthält. Besonders bevorzugt ist die Zusammensetzung analytisch rein, das bedeutet, dass sie kein anderes Protein als UK und Pro-UK in Mengen, die am Tag der Verabreichung mit Hilfe gängiger analytischer Methoden festgestellt werden können, enthält. Falls ein Verdünnungsmittel oder Träger anwesend ist, ist dies vorzugsweise ein steriles, zur Injektion geeignetes Wasser oder eine sterile isotonische Salzlösung.

Das Gewichtsverhältnis von UK zu Pro-UK in der Zusammensetzung gemäss der Erfindung beträgt vorzugsweise 1:40–1:6,7, besonders bevorzugt 1:20–1:10, insbesondere 1:15–1:10. Vorzugsweise wird die Zusammensetzung in Einheitsdosisform gebraucht, beispielsweise in Ampullen für Injektion oder in Flaschen zur Infusion, wobei jede 100 000–300 000 I.E. UK und 2 000 000–4 000 000 I.E. Pro-UK, insbesondere 200 000 I.E. UK und 2 000 000–3 000 000 I.E. Pro-UK enthält.

Solch eine Einheitsdosisform enthält bevorzugt eine kombinierte Totaldosis von UK und Pro-UK von 2 100 000 bis 4 300 000 I.E. entsprechend ca. 21–43 mg Protein. Die Anteile jedes Wirkstoffes sind niedriger als der Anteil eines jeden dieser Wirkstoffe der zur optimalen Gerinselauflösung notwendig wäre, falls dieser bei Abwesenheit des anderen in derselben Therapie verwendet werden würde.

Der Patient erhält in der Regel eine Bolusinjektion von UK und eine Bolusinjektion von Pro-UK, gefolgt von einer Infusion von Pro-UK. Der Anteil von UK, der als Bolus gegeben wird, ist oben beschrieben. Das ist vorzugsweise 100 000–300 000 I.E., mehr bevorzugt 150 000–250 000 I.E. insbesondere 200 000 I.E. Der Anteil von Pro-UK verabreicht als Bolus beträgt vorzugsweise 300 000–1 000 000 I.E., mehr bevorzugt 400 000–600 000 I.E., insbesondere 500 000 I.E. Diese Mengen können verabreicht werden in Form von zwei getrennten Bolusinjektionen, die in jeder Reihenfolge verabreicht werden können, oder aus einer Zweikammerspritze oder mittels einer einzigen Bolusinjektion eines Gemisches von UK und Pro-UK, das eine weitere bevorzugte Zusammensetzung gemäss der Erfindung darstellt.

Das Gewichtsverhältnis von UK zu Pro-UK in dieser Zusammensetzung beträgt vorzugsweise von 1:10 bis 1:1, mehr bevorzugt 1:4 bis 1:1,6, insbesondere 1:2,5. Vorzugsweise wird UK jedoch verabreicht, bevor Pro-UK gegeben wird.

Es kann ebenfalls erwünscht sein, Heparin zusammen mit den Bolus von UK und/oder Pro-UK zu verabreichen. Der Anteil von Heparin, das den obigen Anteilen von UK, Pro-UK oder dem UK/Pro-UK-Gemisch zugefügt werden soll, beträgt vorzugsweise 1000–10 000 I.E., ganz besonders bevorzugt ca. 5000 I.E..

Der Anteil von Pro-UK verabreicht als nachfolgende Infusion beträgt vorzugsweise ungefähr 100 000 I.E./Min., die während 40 Min. verabreicht werden, wodurch eine Gesamtmenge von 4 000 000 I.E. gegeben wird. In vielen Fällen kann die Öffnung

der verstopften Arterie innerhalb von 30 Min. oder sogar weniger erfolgen, und die Infusion kann nach dieser Zeit eingestellt werden, falls die arterielle Öffnung festgestellt wird, beispielsweise mit Hilfe einer Koronarangiographie.

Zur Verwendung der erfindungsgemässen Zusammensetzung wird eine Anordnung angeboten, die eine Einheitsdosis von UK zur Injektion enthält, eine Einheitsdosis von Pro-UK zur Injektion und eine Einheitsdosis von Pro-UK zur Infusion. Die Anordnung besteht vorzugsweise aus einer einzigen Packung, zusammen mit einer Anleitung zur Verwendung. Die Einheitsdosisformen zur Injektion können sterile Lösungen von UK und/oder Pro-UK in reinem Wasser oder in physiologischer Kochsalzlösung sein oder können sich in lyophilisiertem oder gefriergetrocknetem Zustand befinden, zu denen steriles Wasser oder Kochsalzlösung vor der Injektion zugefügt werden. Die Einheitsdosisform von Pro-UK zur Infusion kann eine Lösung in physiologischer Kochsalzlösung oder einem anderen sterilen, wässrigen Medium zur Infusion sein oder ein lyophilisierter oder gefriergetrockneter Feststoff oder ein flüssiges Konzentrat, woraus eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Die Injektionslösung oder Infusion kann ebenfalls andere Komponenten beispielsweise Puffersalze wie $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, und Konservierungsmittel, wie beispielsweise Mannitol und menschliches Albumin, enthalten, und diese Komponenten können ebenfalls vorhanden sein in den lyophilisierten oder gefriergetrockneten festen Formen.

Die Anteile von UK und Pro-UK in den zur Injektion geeigneten Einheitsdosen beträgt vorzugsweise wie oben beschrieben, ganz besonders 200 000 I.E. UK und 500 000 I.E. Pro-UK. Die Menge von Pro-UK in der Einheitsdosisform zur Infusion beträgt vorzugsweise 3 000 000–5 000 000 I.E., besonders bevorzugt 4 000 000 I.E.

Die Kombination von niedrig dosiertem UK (200 000 I.E.) und niedrig dosiertem Pro-UK (3 000 000 I.E.) kann eine wirksame Thrombolyse in der Mehrzahl der Fälle eines Myocardinfarktes erreichen. Um die gleiche Erfolgsquote mit UK allein zu erreichen, wären Dosierungen von 2 000 000–2 500 000 I.E. notwendig, wobei bei diesen Dosen Nebenwirkungen wie systemische Fibrinogenolyse und ein Verlust von Plasminogen anzutreffen sind. Um die gleichen Resultate mit Pro-UK allein zu erreichen, müssten die Dosierungen 6 500 000 I.E. bei weitem überschreiten. Es wären beispielsweise 9 000 000 I.E. notwendig.

Diese Resultate zeigen die synergistische Wechselwirkung zwischen UK und Pro-UK bei der Auflösung von Blutgerinnseln.

Die Menge einer jeden Verbindung wird hier entweder durch ihr Gewicht (mg) oder in Internationalen Einheiten (I.E.) ausgedrückt, die auf der internationalen Referenzherstellung von UK, die auf einer Standard Fibrin Platte durchgeführt wird, beruhen (Brakman, Fibrinolysis, a Standardized Fibrin Plate Method and a Fibrinolytic Assay of Plasminogen, Scheltma & Holkema NV, Amsterdam, 1967, pp.1–24). Pro-UK wird nach Aktivierung durch Plasmin, wie von Gurewicz et al., J.Clin. Invest. (1984) 73,

pp. 1731–1739 beschrieben, untersucht. UK (sowohl hochmolekulare als auch niedermolekulare Formen) und Pro-UK geben ähnliche spezifische Wirkungen (ungefähr 100 000 I.E./mg), so dass die Proteinkonzentrationen verglichen werden können (1 I.E. = 10 ng Protein).

Nachdem UK üblicherweise erhältlich ist in Ampullen enthaltend 250 000 I.E., kann eine Dosierung von 250 000 I.E. UK anstelle einer von 200 000 I.E. verwendet werden, die in dieser Anmeldung d.i. Beschreibung, Ansprüchen und Beispielen beschrieben wird. Die Verwendung von 250 000 I.E. erspart die Schwierigkeit, 4/5 einer Ampulle abschätzen zu müssen und gibt die gleichen vorteilhaften Wirkungen wie eine Dosis von 200 000 I.E..

Versuch 1

Eine 58jährige Frau, die einen Myocardinfarkt erlitten hatte, erhielt eine Bolusinjektion von 200 000 I.E. Urokinase i.v. gefolgt von einer Bolusinjektion von 1 000 000 I.E. Pro-Urokinase und einer Infusion von Pro-Urokinase in einem Anteil von 5 500 000 I.E./Std. Eine teilweise Durchströmung wurde nach 15 Minuten erreicht, eine komplette Durchströmung nach 30 Minuten, d.i. nach einer Verabreichung von total 3 250 000 I.E. von Pro-UK. 24 Stunden nach Verabreichung bestand noch immer eine komplette Durchströmung.

Versuch 2

Ein männlicher Patient, der einen Myocardinfarkt erlitten hatte, erhielt ein Gemisch von 200 000 I.E. Urokinase und 2 500 000 I.E. Pro-Urokinase, die innerhalb von 15 Minuten infundiert wurden. Eine komplette Durchströmung wurde am Ende dieser Periode erzielt.

Beispiel 1

Dosierungsformen

a) Injektionsgemisch

200 000 I.E. UK und 2 000 000 I.E. Pro-UK werden in 20 ml steriler isotonischer Kochsalzlösung gelöst und in eine Ampulle zur Injektion abgefüllt.

b) Lyophilisiertes Gemisch

Eine Lösung von 200 000 I.E. UK und 3 000 000 I.E. Pro-UK wird lyophilisiert und der feste Rückstand in einem Behälter verschlossen, dem zur Injektion eine Kochsalzlösung zugefügt werden kann.

c) Zweikammerspritze

Eine Kammer der Spritze enthält 200 000 I.E. UK in 10 ml steriler isotonischer Kochsalzlösung, die andere enthält 3 000 000 I.E. Pro-UK in 10 ml steriler isotonischer Kochsalzlösung.

d) Doppelpackung

Eine Doppelpackung enthält eine Ampulle mit 200 000 I.E. UK in lyophilisierter Form und eine Ampulle mit 3 000 000 I.E. Pro-UK in lyophilisierter Form mit Anweisungen für gemeinsame Verabreichung.

Beispiel 2

Die Dosierungsformen des Beispiels 1 werden verwendet, wobei 500 000 I.E. Pro-UK anstelle von 2 000 000 oder 3 000 000 I.E. Pro-UK verwendet werden.

Versuch 3

In offenen, in mehreren Zentren durchgeführten, klinischen Untersuchungen wurde folgendes Protokoll verwendet:

Kriterien für die Teilnahme

- 1) Schmerz als Charakteristikum für einen Myocardinfarkt mit einer Dauer von mindestens 30 Minuten
- 2) Eintritt von Symptomen weniger als 5 Stunden vor Beginn der lytischen Therapie
- 3) EEG-Befunde, die einen Myocardinfarkt charakterisieren
- 4) Informierte Zustimmung des Patienten

Ausschlusskriterien

- 1) Kontraindikationen für koronare Angiographie
- 2) Kontraindikationen für die lytische Therapie
- a) Beginn der Therapie mit Heparin oder Coumarin
- b) Venöse oder arterielle Punktion innerhalb der letzten acht Tage
- c) Cerebrovaskulärer Unfall innerhalb der letzten zwei Monate
- d) Aktive Blutung
- e) Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür innerhalb des letzten Jahres
- f) Chirurgische Operation innerhalb der letzten acht Tage
- g) Hemorrhagische Diathese
- 3) Unvollständige Blockierung der koronaren Arterie (wie gezeigt durch koronare Angiographie)
- 4) Teilweise oder vollständige Reperfusion nach Verabreichung von Nitroglycerin)
- 5) Mit dem Herzen in Zusammenhang stehendes Koma
- 6) Ernste Herzklappen- oder Herzerkrankungen, hypertrophische Kardiomyopathie
- 7) Ernste Nieren- oder Leberkrankheiten, die die Ausscheidung von Pro-Urokinase beeinflussen könnten
- 8) Verwendung von oralen Kontrazeptiva.

Vorgang

Patienten, die den oberen Kriterien für die Teilnahme an der Untersuchung entsprechen, werden 5000 I.E. Heparin verabreicht und eine koronare

Angiographie durchgeführt. Falls eine vollständige arterielle Blockierung beobachtet wird, werden 100–200 µg Nitroglycerin intrakoronar verabreicht und die Angiographie des blockierten Gefässes wiederholt. Falls keine Öffnung nach Verabreichung von Nitroglycerin beobachtet wird, erhält der Patient 200 000 I.E. hochmolekulare Urokinase mittels einer intravenösen Bolusinjektion, gefolgt von 500 000 I.E. Pro-Urokinase i.v. mittels einer Bolusinjektion, die während 3 Minuten verabreicht wird. Unmittelbar danach erfolgt eine intravenöse Infusion von 4 000 000 I.E. Pro-UK während 40 Minuten. Danach wird eine koronare Angiographie in jeweils 15 Minuten Intervallen durchgeführt, um den Erfolg der Gerinnselauflösung zu beobachten. Dies wird 60 Minuten nach erfolgreicher Auflösung wiederholt und ebenfalls 24 Stunden und 3 Wochen nach Behandlung, um einen möglichen Wiederverschluss zu überprüfen.

Resultate

Von 19 Patienten, die entsprechend diesem Protokoll behandelt wurden, zeigen 14 (74%) eine Wiederöffnung oder eine Durchgängigkeit der verstopften Arterie nach einer 40minütigen Infusion. Von diesen zeigten 2 einen Wiederverschluss nach 24 Stunden.

Patentansprüche

1. Die Verwendung von Urokinase (UK) für die Herstellung eines Mittels zur Verstärkung der thrombolytischen Wirkung von Pro-Urokinase (Pro-UK).
2. Eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein Gemisch von UK und Pro-UK zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger, oder ein Gemisch von UK und Pro-UK in reiner, lyophilisierter Form.
3. Eine Zusammensetzung gemäss Anspruch 2, worin das Gewichtsverhältnis von UK zu Pro-UK von 1:40 bis 1:6,7 beträgt.
4. Eine Zusammensetzung in Einheitsdosisform gemäss Anspruch 3, enthaltend 100 000–300 000 I.E. UK und 2 000 000–4 000 000 I.E. Pro-UK.
5. Eine Zusammensetzung gemäss Anspruch 2, worin das Gewichtsverhältnis von UK zu Pro-UK von 1:4 bis 1:1,6 beträgt.
6. Eine Zusammensetzung in Einheitsdosisform gemäss Anspruch 5, enthaltend 150 000–250 000 I.E. UK und 400 000–600 000 I.E. Pro-UK.
7. Eine Einheitsdosisform gemäss Anspruch 6, enthaltend zusätzlich 1000–10 000 I.E. Heparin.