



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 103 01 851 A1 2004.07.29

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 103 01 851.4

(22) Anmeldetag: 17.01.2003

(43) Offenlegungstag: 29.07.2004

(51) Int Cl.7: A61K 31/27

(71) Anmelder:

LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626
Andernach, DE

(72) Erfinder:

Becher, Frank, 56072 Koblenz, DE; Hille, Thomas,
Dr., 56567 Neuwied, DE; Theobald, Frank, Dr.,
53498 Bad Breisig, DE; Levy, Aharon, Beit Hanan,
IL

(74) Vertreter:

Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
50389 Wesseling

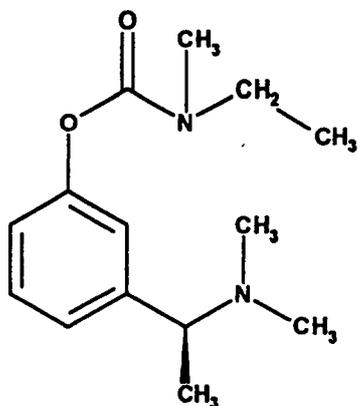
Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

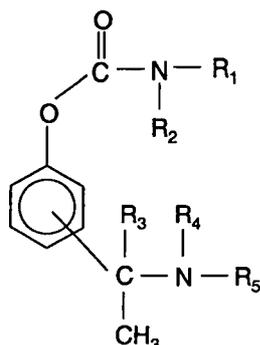
(54) Bezeichnung: Verfahren zur medikamentösen Prophylaxe gegen Vergiftungen durch Cholinesterase-Hemmer, sowie hierfür geeignete Wirkstoffe und Arzneimittel

(57) Zusammenfassung: (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-

phenyl-carbamat (1) oder ein oder mehrere Wirkstoffe gemäß Formel (2) werden zum vorbeugenden Schutz von Personen gegen Vergiftungen, die durch Cholinesterase-Hemmstoffe verursacht werden, verwendet.



(1)



(2)

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur medikamentösen Prophylaxe gegen Vergiftungen, die durch Cholinesterase-Hemmer, insbesondere solche aus der Klasse der phosphororganischen Verbindungen, hervorgerufen werden. Sie betrifft ferner Wirkstoffe und Arzneimittel, die als prophylaktische Mittel gegen derartige Vergiftungen geeignet sind, insbesondere Arzneimittel mit Wirkstoffen aus der Gruppe der Phenylcarbamate. Die Erfindung schließt des Weiteren die Verwendung der genannten Wirkstoffe zur Prophylaxe gegen die genannten Vergiftungen mit ein.

[0002] Verbindungen mit Cholinesterase-hemmender Wirkung werden einerseits als Insektizide und Fungizide im Pflanzenschutz eingesetzt, andererseits sind einige dieser Verbindungen geeignet, als Kampfstoffe oder Kampfgase in Kriegen oder bei Terroranschlägen verwendet zu werden. Während im letztgenannten Fall die Giftwirkung beabsichtigt ist, sind die durch Insektizide oder Fungizide verursachten Vergiftungen von Personen auf unsachgemäße Handhabung, insbesondere unzureichende Schutzmaßnahmen beim Transport oder bei der Anwendung, zurückzuführen.

[0003] Das Risiko, einem Giftgasangriff ausgesetzt zu werden, hat in jüngster Zeit aufgrund terroristischer Aktivitäten wieder zugenommen. Hinzu kommt, daß einige Staaten Kampfgase produzieren oder vorrätig halten und den Einsatz derartiger Waffen zur Erreichung ihrer militärischen Ziele in Betracht ziehen.

[0004] Gefährdet sind nicht nur Soldaten im Kampfeinsatz, sondern zunehmend auch die Zivilbevölkerung und insbesondere Rettungskräfte.

[0005] Nervenkampfstoffe oder Nervengase aus der Klasse der organischen Phosphorsäure-Ester und Phosphorsäure-Ester sind die am häufigsten eingesetzten Giftgase. Die wichtigsten Vertreter dieser Kampfstoffe sind Tabun (GA), Sarin (GB), Soman (GD) und VX.

[0006] Als Vertreter pestizid oder fungizid wirksamer Organophosphate, die in der Landwirtschaft oder im Gartenbau Verwendung finden, seien beispielhaft Parathion (Diethyl-(4-nitrophenyl)-thionophosphat), Dimethoat (Dimethyl-S-methylcarbamoylmethylthiophosphat) und Malathion genannt.

[0007] Die toxische Wirkung dieser Kampfstoffe wie auch diejenige der als Insektizide oder Fungizide verwendeten Organophosphate und Carbamate beruht auf einer Hemmung der Cholinesterase, woraus eine übermäßige Anhäufung des Neurotransmitters Acetylcholin an den cholinergen Rezeptoren resultiert. Durch die exzessive Aktivierung peripherer wie zentraler Rezeptoren werden starke Lähmungserscheinungen hervorgerufen, wobei der Tod meist durch die eintretende Atemlähmung verursacht wird. Als weitere klinische Symptome treten innerhalb der ersten Minuten nach der Kampfstoff-Exposition beispielsweise übermäßiger Speichelfluß, Apnoe und Anfälle auf. Wenn diese nicht adäquat und sofort behandelt werden, können sie zum Tod führen oder dauerhafte Schädigungen verursachen, vergleichbar mit den Folgen einer irreversiblen Hirnschädigung.

[0008] Zur Therapie akuter Organophosphat-Vergiftungen wird als Antidot üblicherweise Atropin in hohen Dosen parenteral verabreicht, um die Acetylcholinwirkung zu antagonisieren. Dies kann mit Hilfe sogenannter Autoinjektoren erfolgen, die es den betroffenen Personen ermöglichen sollen, sich die erforderliche Atropin-Dosis im Notfall selbst zu verabreichen. Allerdings ist eine solche Behandlung nur erfolgversprechend, wenn sie möglichst innerhalb einer Minute nach der Gift-Aufnahme vorgenommen wird. Unter den tatsächlichen Gegebenheiten ist dies in den seltensten Fällen möglich, da die zur Verfügung stehende Zeit im Notfall (z. B. bei Kampfeinsätzen oder terroristischen Angriffen) zu kurz ist. Dies trifft insbesondere auf die äußerst giftigen Kampfstoffe Sarin (GB) und Soman (GD) zu. Ferner muß die zur Behandlung eingesetzte Atropin-Dosis in Abhängigkeit von der Schwere der Vergiftung sorgfältig ausgewählt werden, um eine Überdosierung und Atropinvergiftung zu vermeiden. In der Praxis unter Einsatzbedingungen ist dies realistischweise kaum möglich.

[0009] In manchen Fällen ist es möglich, eine Organophosphat-Vergiftung durch Verabreichung von Oximverbindungen (z. B. Obidoxim, Pralidoxim) zu behandeln. Allerdings sind Oxime nur bei bestimmten Alkylphosphaten (z. B. Parathion) wirksam, und die Behandlung muß möglichst frühzeitig nach der Giftexposition vorgenommen werden. Oxime sind gegen die meisten Organophosphate wirksam, mit Ausnahme von z. B. Soman (GD).

[0010] Gegen die genannten Vergiftungen gibt es nur unzureichende Vorbeugungsmittel. Bekannt ist beispielsweise die orale Applikation von Pyridostigmin, die im zweiten Golfkrieg als Maßnahme zum Schutz der Soldaten vor einer Giftgas-Exposition durchgeführt wurde. Diese Behandlung ist inzwischen aber aufgegeben worden, da Pyridostigmin im Verdacht steht, schwere Nebenwirkungen hervorzurufen, die für das "Gulf War Syndrome" mitverantwortlich sind. Die Verbindung Pyridostigmin hat als solche keine eigenständige Schutzwirkung. Pyridostigmin wurde in dem oben genannten Fall lediglich als Vorbehandlung, nicht aber als prophylaktischer Wirkstoff eingesetzt. Diese Vorbehandlung soll bewirken, daß die eigentliche Behandlung mit dem zweiten Wirkstoff, dem Antidot Atropin, verbessert wird.

[0011] Ein weiterer Grund dafür, dass Pyridostigmin nicht mehr verwendet wird, liegt darin, dass es bis dato noch keine reguläre Zulassung aufgrund ausführlicher klinischer Versuche gibt, mit denen die Unbedenklichkeit des Arzneimittels nachgewiesen wurde.

[0012] Des Weiteren bieten die derzeit verfügbaren Antidot-Therapien keinen adäquaten Schutz gegen Anfäl-

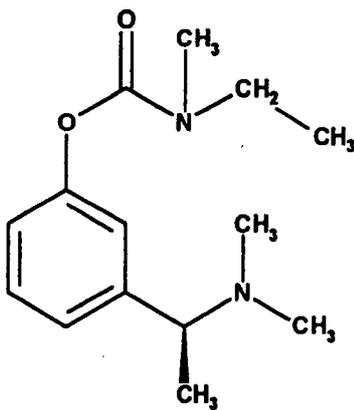
le infolge einer Nervengift-Exposition und die daraus resultierenden langfristigen Hirnschädigungen und kognitiven Störungen.

[0013] In DE 43 42 173 A1 wurde die Verwendung einer Kombination aus Physostigmin und Scopolamin als prophylaktische Maßnahme oder zur Vorbehandlung einer Organophosphat-Vergiftung vorgeschlagen, wobei diese Kombination mittels Injektion oder Hautpflaster verabreicht werden soll.

[0014] Nachteilig ist jedoch, daß auch Physostigmin nicht als Arzneimittel zugelassen ist. Es bestehen somit begründete Bedenken, daß Physostigmin aufgrund seiner chemischen Ähnlichkeit mit Pyridostigmin ähnliche Nebenwirkungen wie dieses hervorrufen könnte.

[0015] Es bestand deshalb die Aufgabe, Verfahren zur Vorbeugung gegen Vergiftungen durch Cholinesterase-Hemmstoffe, und dafür geeignete Arzneimittel anzugeben, wobei die vorgenannten Nachteile bekannter Verfahren und Arzneimittel vermieden oder vermindert werden sollen.

[0016] Überraschenderweise hat sich in Tierversuchen (siehe Beispiel) herausgestellt, dass diese Aufgabe durch die Verwendung von (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)-ethyl]-phenylcarbamat ("Verbindung (1)") als prophylaktischer Wirkstoff gelöst wird.



Verbindung (1)

[0017] Die erfindungsgemäße Lösung umfaßt deshalb verfahren zur prophylaktischen Behandlung gegen Vergiftungen durch Cholinesterase-Hemmstoffe, wobei die Verfahren auf der Verabreichung von (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamate oder eines diesen Wirkstoff enthaltenden Arzneimittels beruhen. Die Erfindung bezieht sich ferner auf die Verwendung von (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamate, oder zur Prophylaxe gegen Vergiftungen durch Cholinesterase-Hemmstoffe. Des weiteren umfaßt die Erfindung Arzneimittel, welche den Wirkstoff (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamate in Kombination mit mindestens einem weiteren pharmazeutischen Wirkstoff enthalten.

[0018] Verbindung (1) ist ein Carbaminsäure-Ester, der das Enzym Cholinesterase durch Carbamylierung hemmt. Diese Hemmung ist mit einer Halbwertszeit von wenigen Minuten reversibel. Aufgrund dieser Eigenschaften wird dieser Wirkstoff zur Therapie der Alzheimer-Krankheit eingesetzt, wobei in diesem Fall ein Ausgleich des durch die Zerstörung cholinergischer Neurone verursachten Acetylcholin-Defizits herbeigeführt werden soll. Verbindung (1) ist als Medikament zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit zugelassen und auf dem Markt; es bewirkt zumindest bei manchen Patienten eine Verbesserung der Gedächtnisleistung. Das Medikament gilt als sicher; schwerwiegende Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Vorteilhaft ist ferner, daß (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamate gut aus dem Magen-Darm-Kanal resorbiert wird und leicht die Blut-Hirn-Schranke passiert.

[0019] Die Verwendung von (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamate als sicheres Prophylaktikum zur Vorbeugung gegen Vergiftungen durch Cholinesterase-Hemmer, insbesondere Organophosphat-Vergiftungen, ist bislang nicht bekannt. Diese spezifische, besonders gute Eignung hat sich überraschenderweise in Tierversuchen herausgestellt. Dabei ist besonders vorteilhaft festgestellt worden, dass offensichtlich eine erheblich niedrigere Dosis benötigt wird als in der regulären Therapie von Alzheimer-Erkrankungen.

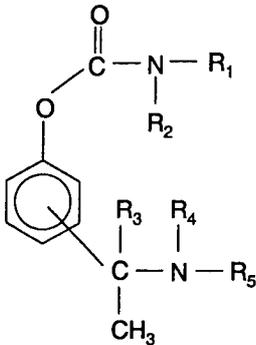
[0020] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur prophylaktischen Behandlung gegen Organophosphat-Vergiftungen enthalten den Wirkstoff (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamate als freie Base oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzes. Als Salze kommen insbesondere in Betracht: Salicylat, Hydrogentartrat, Hydrobromid, Hydrochlorid. Das Hydrogentartratsalz des Wirkstoffs (Summenformel $C_{14}H_{22}N_2O_2 \cdot C_4H_6O_6$) ist besonders geeignet, wobei die Weinsäure vorzugsweise in der Konfiguration (2R, 3R) vorliegt.

[0021] Die freie Wirkstoffbase oder ihre Säureadditionssalze können als racemische Gemische eingesetzt werden; das (-)-Enantiomere von (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamate und dessen Säureadditionssalze werden aufgrund ihrer höheren Selektivität jedoch bevorzugt. Falls der Wirkstoff als

Säureadditionssalz vorliegt, kann der Drehsinn (+) oder (-) sein.

[0022] Die freie Base (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)-ethyl]-phenylcarbamat kann durch Amidierung von α -m-Hydroxyphenylethyl-dimethylamin mit einem entsprechenden Carbamoylhalogenid erhalten werden. Die Trennung der Racemate sowie die Herstellung von Säureadditionssalzen kann nach bekannten Verfahren erfolgen. Das racemische Gemisch der Hydrochlorid-Form der Verbindung (1) ist aus EP-A-0 193 926 bekannt (dort als "RA₇HCl" bezeichnet). Das (-)-Enantiomer der Verbindung (1) und seine Säureadditionssalze sind in DE 38 05 744 A1 beschrieben worden.

[0023] Als Wirkstoffe, welche gemäß vorliegender Erfindung zur prophylaktischen Behandlung gegen Vergiftungen durch Cholinesterase-Hemmstoffe verwendet werden können, kommen ferner Verbindungen mit der nachfolgenden allgemeinen Strukturformel (2) in Betracht:



Formel (2)

[0024] In dieser Formel ist der Rest R₁ aus der Gruppe ausgewählt, die Wasserstoff, unverzweigte und verzweigte Niederalkylreste (1 bis 5 C-Atome), Cyclohexyl, Allyl und Benzyl umfaßt; der Rest R₂ ist aus der Gruppe ausgewählt, die Wasserstoff, Methyl, Ethyl und Propyl umfaßt; der Rest R₃ ist aus der Gruppe ausgewählt, die Wasserstoff sowie unverzweigte und verzweigte Niederalkylreste (1 bis 5 C-Atome) umfaßt; die Reste R₄ und R₅ sind aus der Gruppe der unverzweigten und verzweigten Niederalkylreste (1 bis 5 C-Atome) ausgewählt, wobei R₄ und R₅ gleich oder verschieden sein können; die Dialkylaminoalkylgruppe mit den Resten R₃, R₄ und R₅ kann sich wahlweise in ortho-, meta- oder para-Stellung befinden.

[0025] Die Wirkstoffverbindungen gemäß Formel (2) können als freie Basen oder in Form ihrer pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze verwendet werden. Besonders geeignet sind die in Zusammenhang mit Verbindung (1) genannten Salze, insbesondere das Hydrogentartrat und das Hydrochlorid.

[0026] Verbindungen der Formel (2) und deren Herstellung sind in EP-A-0 193 926 offenbart.

[0027] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung (1) oder eine der Verbindungen nach Formel (2), jeweils gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, als alleiniger Wirkstoff zur Prophylaxe gegen Vergiftungen durch Cholinesterase-Hemmstoffe an gefährdete Person verabreicht. Hierbei handelt es sich um eine prophylaktische Maßnahme, die für sich genommen ausreichend ist und keine weiteren Behandlungsmaßnahmen oder Wirkstoffe erforderlich macht.

[0028] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die Verbindung (1) oder eine der Verbindungen nach Formel (2), jeweils gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, in Kombination (d. h. gleichzeitig oder zeitlich aufeinanderfolgend) mit einem oder mehreren zusätzliche(n) Wirkstoff(en) an die zu behandelnde Person verabreicht. Der/die genannte(n) Wirkstoff(e) ist/sind aus der Gruppe der Parasympatholytika ausgewählt, vorzugsweise aus der Gruppe der Tropan-Alkaloide, wobei Scopolamin besonders bevorzugt wird. Weitere geeignete Wirkstoffe aus dieser Gruppe sind: Atropin, Butylscopolamin, Benztropin. Auch diese Wirkstoffe können in Form ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze vorliegen.

[0029] Die Kombination von Verbindung (1) bzw. eines Wirkstoffs gemäß Formel (2) mit mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Parasympatholytika, insbesondere aus der Gruppe der Tropan-Alkaloide, ist besonders bevorzugt, weil diese Wirkstoffe kompetitive Antagonisten gegen freigesetztes Acetylcholin sind und dadurch die infolge der Cholinesterase-Hemmwirkung der Verbindung (1) hervorgerufenen unerwünschten Wirkungen vermindern.

[0030] Die vorliegende Erfindung erstreckt sich auch auf Arzneimittel, welche einen Gehalt an Verbindung (1) bzw. an einem Wirkstoff gemäß Formel (2), gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, aufweisen. Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Arzneimittel, welche einen solchen Phenylcarbamatwirkstoff als alleinige Wirkstoffkomponente enthalten.

[0031] Das zur Prophylaxe eingesetzte Arzneimittel kann, wie vorstehend beschrieben, einen oder mehrere zusätzliche(n) Wirkstoff(e) enthalten, wobei diese r) Wirkstoff(e) aus der Gruppe der Parasympatholytika ausgewählt ist/sind.

[0032] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel, welche Verbindung (1) oder mindestens eine Verbindung nach Formel (2) enthalten, können unter Verwendung von bekannten Hilfsstoffen in verschiedenartigen Darreichungsformen hergestellt werden. Bevorzugt werden bei den erfindungsgemäßen prophylaktischen Methoden

Arzneiformen zur enteralen oder zur parenteralen, insbesondere transdermalen Verabreichung eingesetzt. Im erstgenannten Fall ist/sind der/die Wirkstoff(e) in einer oralen enteralen Darreichungsform (z. B. Tablette, Dragée, Kautablette, Lutschtablette, Kapsel, Pulver, Suspension, Lösung) oder in einer rektalen Darreichungsform (z. B. Suppositorium) enthalten. Geeignete Formulierungshilfsstoffe sind dem Fachmann bekannt.

[0033] In Betracht kommen auch parenterale orale Darreichungsformen, wie Lutschtablette, Sublingual-Tablette, flächenförmige klebende System, die auf die Mundschleimhaut aufgebracht werden, flächenförmige Systeme, die auf der Zunge oder der Mundhöhle zergehen und durch Anhaftung auf der Mundschleimhaut den Wirkstoff applizieren.

[0034] Weiterhin kommen auch Vorrichtungen zum Verabreichen von Medikamenten auf Schleimhautgewebe in Betracht, wie sie in DE 0069030095 T2 und DE 0069032982 T2 beschrieben sind. Diese Vorrichtungen können wie ein Lutscher angewendet werden und umfassen im wesentlichen eine Trägervorrichtung, die an einer Gesamtmasse gehalten ist.

[0035] Auch eine Applikation mit Hilfe der in US-A 2001037104 (Zhang Jie et al.) beschriebenen „Verfahren und Vorrichtungen zur Verwendung von geregelter Wärme zur Regulation der transdermalen Verabreichung“ kommt in Betracht.

[0036] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können aber auch als Injektionslösungen formuliert sein und beispielsweise in einer Einwegspritze aufgezogen enthalten sein.

[0037] Besonders geeignet sind Depot-Arzneiformen oder therapeutische Systeme, welche eine verzögerte oder/und kontrollierte Wirkstofffreisetzung ermöglichen.

[0038] Besonders vorteilhaft ist der Zusatz eines oder mehrerer Antioxidantien, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, die Tocopherol und dessen Derivate (insbesondere Ester, Acetat), Ascorbinsäure und deren Derivate (z. B. Ascorbylpalmitat), Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol und Propylgallat umfaßt, wobei α -Tocopherol und Ascorbylpalmitat besonders bevorzugt sind. Diese Stoffe werden vorzugsweise in einer Konzentration von 0,01 bis ca. 1,0 Gew.-%, vorzugsweise 0,05 bis 0,5 Gew.-%, zugesetzt, jeweils bezogen auf die gesamte Arzneizubereitung.

[0039] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten vorzugsweise 0,1 bis 100 mg, besonders bevorzugt 0,5 bis 20 mg der Verbindung (1) (bzw. eines Wirkstoffs gemäß Formel (2)). Bei oralen Einzeldosisformen liegt der Wirkstoffgehalt vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 10 mg, bei Depotarzneiformen oder therapeutischen Systemen vorzugsweise im Bereich von 1,0 bis 100 mg. Der Gehalt des/der genannten weiteren Wirkstoffs / Wirkstoffe (vorzugsweise Tropan-Alkaloide) liegt vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 100 mg., insbesondere 0,5 bis 50 mg. Der prozentuale Wirkstoff-Anteil, bezogen auf eine einzelne Arzneizubereitung, liegt vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 50 Gew.-%, insbesondere im Bereich von 5 bis 40 Gew.-%.

[0040] Die tägliche Höchstdosis (bezogen auf Verbindung (1)) beträgt ca. 2×6 mg täglich (oral) oder ca. 24 mg täglich (transdermal).

[0041] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist der Wirkstoff (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbammat ("Verbindung (1)"), insbesondere bevorzugt in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff (insbesondere Scopolamin), in einer flachen, filmförmigen oralen Darreichungsform enthalten. Diese Darreichungsformen, die auch unter der Bezeichnung "Wafer" bekannt sind, sind zur Applikation in der Mundhöhle bestimmt. Das Arzneimittel mit seinen wirksamen und nicht wirksamen Bestandteilen erlangt durch den Zutritt von Speichelflüssigkeit – oder anderer Flüssigkeit – eine gelartige Konsistenz und haftet dadurch an der Schleimhaut. Dort erfolgt die Freisetzung der Wirkstoffe und nachfolgende Resorption über die Mundschleimhaut. Während der Freisetzung verbleibt der Wafer in der Mundhöhle, löst sich quasi auf und setzt den Wirkstoff in sehr kurzer Zeit frei.

[0042] In einer anderen bevorzugten Darreichungsform ist der Wafer mit einer Klebschicht versehen, so dass er eine kontrollierte längere Zeit auf der Mundschleimhaut haftet.

[0043] Wafer enthalten im wesentlichen ein oder mehrere Polymere als Grundsubstanzen, sowie einen oder mehrere darin gelöste(n) oder dispergierte(n) Wirkstoff(e). Als Polymere kommen insbesondere wasserlösliche oder in wässrigen Medien quellbare oder zerfallsfähige Polymere in Betracht. Besonders geeignet sind Polymere, die aus der nachstehenden Gruppe ausgewählt sind: Cellulosederivate (insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Methylcellulose); wasserlösliche Polysaccharide, die pflanzlichen oder mikrobiellen Ursprungs sind (insbesondere Pullulan, Xanthan, Alginate, Dextrane, Pektine, Stärke); Polyvinylalkohole, Polyacrylate, Polyvinylpyrrolidone; Proteine (vorzugsweise Gelatine oder andere gelbildende Proteine).

[0044] Ferner können die genannten Wafer einen oder mehrere Zusatzstoffe enthalten, ausgewählt aus der Gruppe der Weichmacher, Farbstoffe und Pigmente, Antioxidantien, Zerfallsförderer, Netzmittel, resorptions- oder permeationsfördernden Substanzen, pH-Regulatoren, Füllstoffe, Geschmacks- und Aromastoffe und Süßstoffe. Hierfür geeignete pharmazeutisch verträgliche Stoffe sind dem Fachmann bekannt, ebenso Verfahren zur Herstellung derartiger Wafer (siehe z. B. DE-A-196 52 268; DE-A-100 32 456; WO-A-98 26 763). Bei der Herstellung wird im allgemeinen zunächst eine Dispersion oder Lösung der Bestandteile (Polymer(e), Wirkstoff(e), Zusatzstoff(e)) hergestellt und diese anschließend auf einen flachen, inerten Träger beschichtet und

getrocknet.

[0045] Die Dicke dieser filmförmigen Darreichungsformen beträgt vorzugsweise zwischen 0,1 bis 5 mm, besonders bevorzugt zwischen 0,5 bis 1 mm.

[0046] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, daß der Wirkstoff oder, besonders bevorzugt, eine Wirkstoff-Kombination wie oben beschrieben, in einem transdermalen therapeutischen System (TTS) enthalten ist. Da die Hautgängigkeit der Verbindung (1) (als freie Base oder als Säureadditionssalz), wie auch diejenige z. B. von Scopolamin, erwiesen ist, sind diese Stoffe für die transdermale Verabreichungsrouten geeignet.

[0047] Transdermale Arzneiformen sind besonders vorteilhaft für die prophylaktische Verwendung von Phenylcarbamaterwirkstoffen gemäß vorliegender Erfindung, da sie eine präzise Steuerung der Wirkstoffabgabe über einen längeren Zeitraum (bis zu 72 h) ermöglichen, mit der Folge, daß das Dosierungsintervall verlängert werden kann. Auf diese Weise kann eine für die erwünschte prophylaktische Wirkung ausreichende Plasmakonzentration aufrecht erhalten werden, ohne daß ungünstige Plasma-Spitzenwerte oder Schwankungen der Plasmakonzentration auftreten. Deshalb ist die transdermale Verabreichung auch wesentlich günstiger hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen; bei oraler Verabreichung von Verbindung (1) kann es in einzelnen Fällen zu Übelkeit bei den behandelten Personen kommen. Die Gefahr einer Überdosierung ist bei TTS weitestgehend ausgeschlossen; zudem kann mit einer verbesserten Akzeptanz bei den zu behandelnden Personen gerechnet werden.

[0048] Der Aufbau und die Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Diese Systeme umfassen ein Wirkstoff-Reservoir, bei dem es sich entweder um ein membranumschlossenes, beutelförmiges Reservoir oder um ein auf Polymeren basierendes Reservoir handeln kann ("Matrix-System"); der letztgenannte Typ wird bevorzugt. Das Reservoir ist üblicherweise mit einer Trägerschicht (z. B. Kunststoffolie, wie PETP, PE; z. B. 10-15 µm Dicke) verbunden, die während der Applikation als Rückschicht dient und das wirkstoffhaltige Reservoir nach außen hin bedeckt. Die der Haut zugewandte Fläche des Wirkstoffreservoirs (Abgabeseite) kann vor der Applikation wahlweise mit einer ablösbaren Schutzfolie abgedeckt sein (z. B. PE- oder PETP-Folie, silikonisiert oder fluorosilikonisiert; z. B. 50-250 µm Dicke).

[0049] Als Polymere zur Herstellung des Wirkstoffreservoirs eignen sich insbesondere Polymere aus folgenden Gruppen: Polyacrylate, Poly(meth)acrylate, Polyacrylsäure, Cellulose-Derivate, insbesondere Methyl- und Ethylcellulosen, Isobutylen, Ethylen-Vinylacetat, natürliche und synthetische Kautschuke wie Styrol-Dien-Copolymere, Styrol-Butadien-Blockcopolymere, Isopren-Blockcopolymere, Acrylnitril-Butadien-Kautschuk, Butylkautschuk oder Neoprenkautschuk, Silikonhaftkleber sowie Heißschmelzkleber. Geeignete Haftkleber sind dem Fachmann bekannt (z. B. aminresistente Silikonhaftkleber wie z. H. BIO-PSA[®]-Haftkleber, insbesondere Q7-4302; Dow Corning). Mit Vorteil können auch geeignete Mischungen der genannten Polymere zum Einsatz kommen.

[0050] Unter den Begriff "Heißschmelzkleber" fallen alle Kleber, die nicht durch Lösemittel, sondern durch Schmelzen bei erhöhten Temperaturen, beispielsweise im Bereich von 60-200 °C verflüssigt werden. Als Heißschmelzkleber eignen sich z. B. Mischungen aus Estern des hydrierten Kolophoniums mit Cellulosederivaten.

[0051] Das Wirkstoffreservoir der erfindungsgemäßen TTS kann ferner verschiedene Hilfs- oder Zusatzstoffe enthalten, beispielsweise aus der Gruppe der Lösungsvermittler, Lösungsmittel, Weichmacher, Klebrigmacher, Permeationsverbesserer, pH-Regulatoren, Antioxidantien und Konservierungsmittel.

[0052] Die Polymermatrix des Wirkstoffreservoirs kann ein- oder mehrschichtig sein; vorzugsweise hat sie haftklebende Eigenschaften, wodurch ein dauerhafter Kontakt der wirkstoffabgebenden Seite des Reservoirs mit der Haut ermöglicht wird. Alternativ kann eine separate wirkstofffreie haftklebende Schicht oder eine haftklebende Zone vorgesehen sein, wenn das Wirkstoffreservoir keine oder nicht ausreichende haftklebende Eigenschaften aufweist.

[0053] Der typische Aufbau eines TTS nach einer bevorzugten Ausführungsform umfaßt: eine Rückschicht; (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamate (als Base oder als Hydrogentartrat) in einem Acrylatcopolymer als Wirkstoffreservoir; Silikon-Haftklebeschicht (BIO-PSA[®] Q7-4302); ablösbare Schutzschicht.

[0054] Als Weichmacher kommen vorzugsweise Stoffe aus der folgenden Gruppe in Betracht: hautverträgliche Tenside; Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, vorzugsweise mit C₁₂-C₁₈-Alkohol, besonders bevorzugt Polyoxyethylen(10)-Oleylether, insbesondere Brij[®] 97 (Atlas Chemie); Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäure-Ester, vorzugsweise mit C₁₂-C₁₈-Fettsäuren, besonders bevorzugt Polyoxyethylen(20)-Sorbitanmonooleat (z. B. Tween[®] 80; Atlas Chemie); Polyoxyethylen-(5-40)-Stearinsäureester (z. B. Myrj[®]; Atlas Chemie); Polyoxyethylenglykol-Fettalkoholether, z. B. Polyethylenglykol(6-25)-cetylether, Glycerin-Polyethylen-Ricinoleat; Glycerin-Polyethylen-Glykolstearat (Cremophor[®]; BASF); Polyoxyethylenglykole im Molekulargewichtsbereich von 200 bis 600 Dalton; Cetiol[®] HE (Fa. Henkel); Niederalkylester der Adipinsäure, insbesondere di-n-Butyladipat, Diisopropyladipat; Glycerin-Polyethylenglykol-Ricinoleat (z. H. Cremophor EL, BASF[®]); Triacetin-(1,2,3); Fettsäuren, Fettalkohole, jeweils bevorzugt C₁₂-C₁₈.

- [0055] Als Permeationsverbesserer (Enhancer) werden vorzugsweise Azon (1-Dodecylazacycloheptan-2-on) oder/und DEET (N,N-Diethyl-m-toluamid) verwendet.
- [0056] Der gesamte Mengenanteil von Weichmachern und permeationsverbessernden Substanzen kann bis ca. 50 Gew.-% betragen, bezogen auf die wirkstoffhaltige Polymerzubereitung (Wirkstoffreservoir). Besonders bevorzugt ist ein Gehalt von weniger als 1 Gew.-% oder die völlige Abwesenheit solcher Zusatzstoffe.
- [0057] Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen TTS kann so vorgegangen werden, daß Verbindung (1) und/oder ein Wirkstoff der Formel (2), sowie gegebenenfalls weitere Wirkstoffe in einer Lösung von Matrix-Grundpolymeren grob, kolloidal oder molekular dispergiert wird/werden und die Mischung auf eine geeignete Unterlage, beispielsweise eine mit einer Silikonschicht versehene Kunststoffolie, beschichtet wird. Als Lösemittel können z. B. Aceton, Ethylacetat oder Hexan, oder auch Lösemittelgemische verwendet werden. Nach Trocknen und Abdampfen der Lösemittelanteile wird die wirkstoffhaltige Matrixschicht mit einer weiteren Folie abgedeckt, welche die spätere Rückschicht des TTS darstellt. Durch Stanzen flächiger Gebilde in der gewünschten geometrischen Form und Größe werden auf einem solchen Laminat einzelne TTS hergestellt. Alternativ kann die Herstellung der wirkstoffhaltigen Polymermatrix ausgehend von einer Polymerschmelze erfolgen, wobei die wirkstoffhaltige geschmolzene Polymermasse auf einen folienförmigen Träger in dünner Schicht extrudiert wird. Die Dicke der wirkstoffhaltigen Schicht beträgt vorzugsweise 10 µm bis 2 mm, vorzugsweise 50 µm bis 0,5 mm. Die Hautkontaktfläche eines TTS kann wahlweise ca. 1 bis 80 cm² betragen, vorzugsweise ca. 2 bis 20 cm².
- [0058] Falls ein TTS, wie nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform vorgesehen, den Wirkstoff (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamat ("Verbindung (1)") in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff (vorzugsweise aus der Gruppe der Tropan-Alkaloide, insbesondere Scopolamin) enthält, kann zusätzlich von der Maßnahme Gebrauch gemacht werden, daß das TTS aus mehreren Schichten, Flächenbereichen, Abschnitten oder Kompartimenten aufgebaut ist, wobei sich die einzelnen Schichten, Flächenbereiche, Abschnitte oder Kompartimente durch die Art oder/und Konzentration des enthaltenen Wirkstoffs unterscheiden.
- [0059] Beispielsweise kann ein TTS nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung zwei Kompartimente umfassen, die jeweils als Reservoir für den Phenylcarbamat-Wirkstoff (Verbindung (1) oder/und Verbindung nach Formel (2)) bzw. für Scopolamin dienen. Diese beiden Reservoirs sind mit einer gemeinsamen Rückschicht und Schutzschicht verbunden. Die relativen Flächenausdehnungen der beiden Kompartimente (und/oder die relativen Mengen oder Konzentrationen der Wirkstoffe) können entsprechend angepaßt werden, um die Permeationsrate für jeden der Wirkstoffe einzustellen. So kann beispielsweise das erste Kompartiment (mit einem Gehalt an Verbindung (1), z. B. 60 mg) eine Fläche von 25 cm² aufweisen; in diesem Fall hat das zweite Kompartiment (mit Scopolamin; z. B. 4 mg) eine Fläche von 7,5 cm².
- [0060] Wie oben erwähnt, umfaßt die vorliegende Erfindung auch TTS, die als beutelförmige Systeme gestaltet sind. In diesem Fall ist/sind der/die Wirkstoff(e) in einer flüssigen oder halbflüssigen (z. B. gel-artigen oder viskösen) Zusammensetzung enthalten, die in einem beutelförmigen Behältnis eingeschlossen ist. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt über eine adhäsiv beschichtete Membran des Behältnisses, die mit der Haut der zu behandelnden Person in Kontakt kommt. Geeignete Materialien und Verfahren zur Herstellung solcher Systeme sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.
- [0061] Transdermale Systeme, welche sich besonders vorteilhaft für die prophylaktische Verabreichung von Verbindung (1) oder Wirkstoffen gemäß Formel (2), gegebenenfalls in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff eignen, sind in WO-A-99 34782 offenbart. Auf die dort beschriebenen Arzneimittelzusammensetzungen und Komponenten wird deshalb im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung ausdrücklich Bezug genommen.
- [0062] In Übereinstimmung mit WO-A-99 34782 wird/werden der/die Wirkstoff(e) in einem oder mehreren Matrix-Polymeren gelöst, wobei hydrophile Polymere bevorzugt werden. Diese Polymere sind vorzugsweise aus der Gruppe der Polyacrylate und Polymethacrylate ausgewählt; ihr mittleres Molekulargewicht liegt bevorzugt im Bereich von ca. 50.000 bis ca. 300.000 Dalton. Insbesondere handelt es sich dabei um Polymere mit filmbildenden Eigenschaften.
- [0063] In Betracht kommen vorzugsweise Acrylatcopolymere, z. B. Copolymere von Butylacrylat, Ethylhexylacrylat und Vinylacetat, in Betracht. Besonders vorteilhaft ist auch die Verwendung vernetzter Polymere der genannten Art. Als Beispiele für besonders geeignete Polymere sind Durotak 87-2353, Durotak 387-2051 und Durotak 387-2052 zu nennen (erhältlich durch: National Starch and Chemical Company). Der Anteil dieser Polymere kann bis zu 90 Gew.-%, vorzugsweise bis zu 70 Gew.-% betragen, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der wirkstoffhaltigen Zubereitung.
- [0064] Als hydrophile Polymere eignen sich insbesondere Polyacrylamid und dessen Copolymere, Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohol und Derivate davon, Vinylacetat-Vinylalkohol-Copolymere, Ethylcellulose und andere Cellulose- und Stärkederivate. Hydrophile Polyacrylate werden am stärksten bevorzugt; das Polyacrylat kann substituiert sein (z. B. ein Methacrylat), ebenso können einige oder alle Säuregruppen verestert sein, z. B. mit Alkyl(C₁- bis C₁₀)-Gruppen, insbesondere mit Methyl- oder Ethylgruppen. Beispiele für kommerziell er-

- hältliche Polymere dieser Art sind: Plastoid® B (Fa. Röhm, Darmstadt); Eudragit® RS 100 und RL 100 (Fa. Röhm); Eudragit® E 100 (Fa. Röhm).
- [0065] Zusätzlich können hydrophobe Polymere enthalten sein, insbesondere ein oder mehrere synthetische Harze, gegebenenfalls in Kombination mit modifizierenden Substanzen wie z. B. Harzsäuren, Glyceryl- und Phthalat-Estern von Harzsäuren.
- [0066] Besonders bevorzugt sind TTS, deren Wirkstoffreservoir eine Arzneimittelzubereitung folgender Zusammensetzung enthält:
20 bis 40 Gew.-% (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)-ethyl]-phenylcarbamate (als freie Base oder als Salz, insbesondere als Hydrogentartrat); 10 bis 30 Gew.-% Polymethacrylat; 40 bis 60 Gew.-% eines Acrylat-copolymers; 0,05 bis 0,3 Gew.-% α -Tocopherol (insgesamt 100 Gew.-%).
- [0067] Die erfindungsgemäßen, Verbindung (1) oder/und mindestens einen Wirkstoff nach Formel (2) enthaltenden Arzneimittel eignen sich in vorteilhafter Weise zur vorbeugenden Behandlung gegen Vergiftungen, die durch Cholinesterase-Hemmstoffe verursacht werden, insbesondere Giftstoffe der eingangs erwähnten Art. Unter Cholinesterase-Hemmstoffen werden allgemein Verbindungen verstanden, die in der Lage sind, das aktive Zentrum des Enzyms chemisch zu modifizieren, insbesondere durch Reaktion mit Hydroxylgruppen im aktiven Zentrum. Hierbei handelt es sich um erster Linie um phosphororganische Verbindungen, wie organische Phosphorsäure-Ester und organische Phosphonsäure-Ester, und jeweils deren Derivate. Darüber hinaus kommen im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung auch Cholinesterase-Hemmstoffe aus anderen Substanzklassen in Betracht, z. B. Carbamate, insbesondere solche, als Pflanzenschutzmittel verwendet werden (z. B. Carbaryl = 1-Naphthyl-N-methylcarbamate).
- [0068] Die erfindungsgemäßen Vorbeugemittel können in der Landwirtschaft oder im Gartenbau eingesetzt werden, um die Mitarbeiter, die mit den phosphororganischen Insektiziden oder Fungiziden umgehen müssen oder damit in Berührung kommen können, vor möglichen Vergiftungen zu schützen. Diese prophylaktischen Arzneimittel eignen sich ebenfalls zum Schutz von Personen, die für Dekommisionierungsarbeiten von Kampfmitteln oder für Dekontaminationsarbeiten eingesetzt werden. Die Erfindung schließt ferner die Verwendung von (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamate, oder einer Verbindung gemäß Formel (2), zur prophylaktischen Behandlung von Soldaten, Polizisten und Zivilpersonen zum Schutz vor den genannten Kampfstoffen oder Nervengasen mit ein.
- [0069] Die Schutzwirkung bewirkt eine Verringerung der Toxizität und eine Verbesserung der Überlebenschancen nach einer Giftstoffexposition. Sie erhöht auch die Erfolgchancen einer Postexpositionstherapie mit einer Atropin-Oxim-Kombination.
- [0070] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Verfahren zur prophylaktischen Behandlung bzw. Vorbehandlung von Personen, um diese vor Vergiftungen, die durch Einwirkung phosphororganischer Cholinesterase-Hemmer hervorgerufen werden, zu schützen. Diese Verfahren zeichnen sich dadurch aus, daß sie mindestens einen Schritt umfassen, in dem ein Arzneimittel, welches (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)-ethyl]-phenylcarbamate oder/und einen Wirkstoff nach Formel (2) enthält (jeweils gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes), an eine Person verabreicht wird. Hierbei werden vorzugsweise wirkstoffhaltige Arzneimittel verwendet, wie sie oben beschrieben sind.
- [0071] Die prophylaktische Verabreichung von Arzneimitteln, welche einen Gehalt an mindestens einen der obengenannten Phenylcarbamate-Wirkstoffe enthalten, wird vorzugsweise mindestens einen Tag, unter Umständen auch nur mindestens (2) h vor der zu erwartenden Giftstoff-Exposition vorgenommen, sofern es sich um ein vorhersehbares Ereignis handelt (z. B. Umgang mit Insektiziden, Dekontaminationsarbeiten, Beginn eines Kampfeinsatzes). Die Schutzwirkung kann durch Verabreichung mehrerer aufeinanderfolgender Einzeldosen, vorzugsweise durch Applikation von Depotarzneiformen oder therapeutischer Systeme (besonders bevorzugt TTS), über einen Zeitraum von mehreren (1 bis 7) Tagen bis hin zu einigen Wochen aufrecht erhalten werden. Abhängig vom Wirkstoffgehalt und der Freisetzungsrates wird die Applikation beispielsweise täglich wiederholt, oder in Zeitintervallen von bis zu jeweils 7 Tagen.
- [0072] Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird bei dem prophylaktischen Verfahren mindestens ein Arzneimittel verabreicht, das (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)-ethyl]-phenylcarbamate oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung als alleinigen Wirkstoff enthält.
- [0073] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des prophylaktischen Verfahrens ist vorgesehen, daß an die zu behandelnde Person zusätzlich ein oder mehrere weitere Wirkstoffe aus der Gruppe der Parasympatholytika verabreicht wird/werden, vorzugsweise Wirkstoff e) aus der Gruppe der Tropan-Alkaloide, wobei Scopolamin besonders bevorzugt wird. Diese kombinierte Verabreichung kann entweder durch Applikation eines Arzneimittels, welches die genannten Wirkstoffe in Kombination enthält, erfolgen, oder durch die gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Applikation einzelner Arzneimittel, welche jeweils nur einen Wirkstoff der Wirkstoffkombination enthalten. Beispielsweise kann eine Person auf die Weise prophylaktisch behandelt werden, daß ein den Wirkstoff (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamate enthaltendes TTS auf die Haut (z. B. am Oberarm) appliziert wird und während dieser Applikationszeit ein zweites Arzneimittel, welches vorzugsweise Scopolamin enthält, oral an diese Person verabreicht wird. Alternativ kann die

Behandlung auf die Weise erfolgen, daß ein TTS, welches eine Kombination mindestens zweier Wirkstoffe (z. B. (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbammat und Scopolamin) enthält, auf die Haut appliziert wird. Ferner ist auch vorgesehen, die transdermale oder orale Verabreichung von (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbammat mit der parenteralen Verabreichung mindestens eines weiteren Wirkstoffs, vorzugsweise aus der Gruppe der Parasympatholytica, zu kombinieren.

[0074] Im Falle der transdermalen Verabreichung der Wirkstoffe (wie oben beschrieben) tritt die Schutzwirkung frühestens nach ca. 4 h ein. Diese Verzögerung kann unter bestimmten Umständen kritisch sein, z. B. im Falle eines Terror-Anschlags, wenn ein sofortiges Eingreifen durch Soldaten oder Polizei erforderlich ist. Um einen schnelleren Eintritt der Schutzwirkung zu erreichen, beinhaltet die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur prophylaktischen Behandlung, wobei die transdermale Verabreichung mit der oralen Verabreichung der oben genannten Wirkstoffe kombiniert wird. Vorzugsweise wird in einem ersten Schritt (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbammat (oder vorzugsweise eine Kombination dieses Wirkstoffs und Scopolamin) auf oralem Wege an eine Person verabreicht, bei welcher ein rascher Eintritt der Schutzwirkung nötig ist. Auf diese Weise ist es innerhalb kurzer Zeit (ca. innerhalb 1/2 h) möglich, therapeutische Plasmaspiegel hervorzurufen, die einen Schutz gegen Kampfstoffe vermitteln. Dadurch wird es der behandelten Person ermöglicht, sofort nach einem Notfall-Einsatzbefehl eine kontaminierte Umgebung zu betreten.

[0075] In einem zweiten Schritt wird derselben Person ein transdermales System (wie oben beschrieben) verabreicht, um eine anhaltende Schutzwirkung zu erzeugen (z. B. bis zu 24 h). Die Applikation des TTS kann zur gleichen Zeit erfolgen wie die Verabreichung des oralen Arzneimittels; sie kann aber auch erst nach einer zeitlichen Verzögerung vorgenommen werden, vorzugsweise innerhalb von 12 h nach der oralen Verabreichung. Dieser zweite Schritt kann in bestimmten Zeitabständen (z. B. 6 bis 24 h) wiederholt werden, um die Dauer der Schutzwirkung zu verlängern. Nach dieser Methode wird eine orale Verabreichung nur benötigt, um anfangs einen raschen Eintritt der Schutzwirkung herbeizuführen; die Aufrechterhaltung der Schutzwirkung wird durch Verabreichung eines oder mehrerer transdermaler therapeutischer Systeme ermöglicht. Diese Methode ist besonders einfach und sicher in der Anwendung; sie ermöglicht den schnellen Aufbau einer prophylaktischen Schutzwirkung bei den zu schützenden Personen, ohne daß diese einer inakzeptablen Belastung durch Nebenwirkungen ausgesetzt werden.

[0076] Bevorzugte orale Darreichungsformen zur Verwendung in dem vorstehend beschriebenen Verfahren sind Tabletten und besonders bevorzugt "Wafer" (film- oder oblatenförmige Darreichungsformen; wie oben beschrieben). Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens wird ein die Verbindung (1) und Scopolamin enthaltender Wafer in die Mundhöhle einer Person appliziert. Die Wirkstoffe werden dabei aus dem Wafer freigesetzt und über die Mundschleimhaut resorbiert. Ein therapeutischer, prophylaktischer Plasmaspiegel, der eine Schutzwirkung gewährleistet, wird rasch erreicht (z. B. innerhalb von 30 min).

[0077] Die erfindungsgemäßen prophylaktischen Mittel und Verfahren eignen sich in vorteilhafter Weise zur Vorbehandlung von Personen, bei denen das Risiko einer Giftstoffexposition besteht.

Beispiel:

[0078] Um die prophylaktische Eigenschaft der Kombination von (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbammat (Verbindung (1)) und Scopolamin gegen Nervengifte nachzuweisen, wurde die Schutzwirkung in einer Studie an Ferkeln als Tiermodell untersucht. Die Plasmaspiegel der beiden Wirkstoffe wurden in den Tieren in einem Bereich eingestellt, der demjenigen entspricht, der beim Menschen verwendet werden soll.

[0079] In einem Vorversuch wurden 6 mg (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbammat-Hydrogentartrat in Form von Kapseln oral an Ferkel (je 12 kg) verabreicht. Durch diese wurde zwei Stunden nach der Verabreichung eine 20-40%ige Hemmung des Enzyms Cholinesterase im Blut bewirkt. Dieser Bereich entspricht der Hemmung, die beim Menschen angestrebt wird und erreicht werden soll. Dabei ist zu berücksichtigen, daß beim Menschen aufgrund der besseren Absorption des Wirkstoffs eine niedrigere Dosis benötigt wird. Auf Basis der bei Menschen gemessenen Blutcholinesterase-Hemmung kann davon ausgegangen werden, dass eine Behandlung mit 3 mg BID (d.h. zweimal täglich) ausreichend ist, um die erforderliche Schutzwirkung zu gewährleisten. Diese Dosis ist somit erheblich niedriger als die zur Behandlung von Alzheimer-Patienten eingesetzte Dosis (12 mg täglich; Culter NR et al.: Dose-dependent CSF acetylcholinesterase inhibition by SDZ ENA 713 in Alzheimer's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 1998, 97, 244-250).

[0080] In einem weiteren Vorversuch hat sich gezeigt, daß eine intravenöse Infusion von Scopolamin mit einer Rate von 0,8 mg/kg/h zu einer Gleichgewichtskonzentration von ca. 150 pg/ml im Ferkelblut führt; auch hier entspricht dieser Wert derjenigen Konzentration, die erwartungsgemäß beim Menschen erreicht werden soll.

[0081] Bei den Experimenten zur Schutzwirkung wurden die Ferkel einer Dosis des Nervenkampfstoffs Sarin ausgesetzt, die der doppelten LD₅₀-Dosis (40 µg/kg) entspricht; dies erfolgte mittels einer intravenösen Kanüle im Ohr der Ferkel. Unbehandelte Ferkel (Kontrollen) verstarben innerhalb von 4-6 Minuten nach erfolgter Kampfstoff-Exposition. Behandelte Ferkel (jeweils ca. 12 kg) erhielten eine 6mg-Kapsel (S)-N-Ethyl-N-me-

thyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamat-Hydrogentartrat; ferner wurde den Ferkeln 2 h vor der Exposition Scopolamin infundiert (0.8 mg/kg/h). Vor der Wirkstoff-Behandlung und direkt vor der Exposition wurden aus der Vena subclavia Blutproben zur Bestimmung von Scopolamin und zur Beurteilung der Cholinesterase-Hemmung entnommen.

[0082] Wie aus der nachfolgenden Tabelle zu ersehen ist, haben alle fünf behandelten Ferkel überlebt. Darüber hinaus war die durchschnittliche Erholungszeit, wobei die Ferkel fest auf ihren Füßen standen, außerordentlich kurz (17 min); und dies trotz der relativ hohen Dosis des Nervenkampfstoffes.

Tabelle:

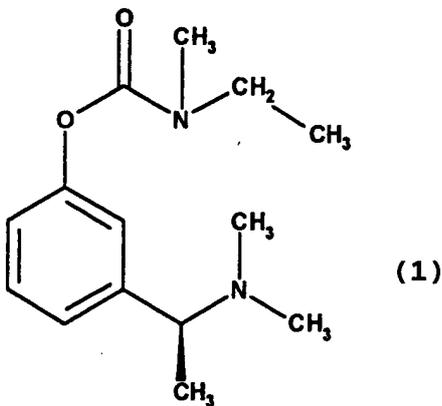
[0083] Schutz von Schweinen gegen Sarin ($2 \times LD_{50}$) durch prophylaktische Behandlung mit (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamat-Hydrogentartrat (oral) und Scopolamin (Infusion).

Überlebende Tiere	Durchschnittl. Erholungszeit [min.]	Durchschnittl. ChE-Hemmung [%]	Durchschnittl. Scopo. Konz. [pg/ml]
5/5	17	28	240

ChE = Cholinesterase.

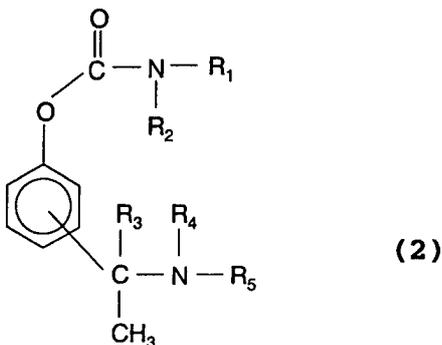
Patentansprüche

1. Verwendung von (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamat (1)



oder eines diese Verbindung (1) enthaltenden Arzneimittels zum vorbeugenden Schutz von Personen gegen Vergiftungen, die durch Cholinesterase-Hemmstoffe verursacht werden.

2. Verwendung eines oder mehrerer Wirkstoffe gemäß nachfolgender Formel (2)



oder eines Arzneimittels, welches mindestens einen solchen Wirkstoff enthält, zum vorbeugenden Schutz von Personen gegen Vergiftungen, die durch Cholinesterase-Hemmstoffe verursacht werden; wobei

- R₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die Wasserstoff, unverzweigte und verzweigte Niederalkylreste (1 bis 5 C-Atome), Cyclohexyl, Allyl und Benzyl umfaßt;
- R₂ aus der Gruppe ausgewählt ist, die Wasserstoff, Methyl, Ethyl und Propyl umfaßt;
- R₃ aus der Gruppe ausgewählt ist, die Wasserstoff sowie unverzweigte und verzweigte Niederalkylreste (1 bis 5 C-Atome) umfaßt;
- die Reste R₄ und R₅ aus der Gruppe der unverzweigten und verzweigten Niederalkylreste (1 bis 5 C-Atome) ausgewählt sind, wobei R₄ und R₅ gleich oder verschieden sein können; und wobei sich die Dialkylaminoalkylgruppe mit den Resten R₃, R₄, und R₅ wahlweise in ortho-, meta- oder para-Stellung befindet.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindung (1) oder mindestens ein Wirkstoff nach Formel (2) als freie Base vorliegt.
 4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindung (1) oder mindestens ein Wirkstoff nach Formel (2) als Säureadditionssalz vorliegt, vorzugsweise als Hydrogentartrat oder als Hydrochlorid, wobei das Hydrogentartrat besonders bevorzugt wird.
 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den genannten Vergiftungen um solche handelt, die durch Aufnahme einer oder mehrerer der folgenden Stoffe hervorgerufen werden:
phosphororganische Verbindungen, insbesondere organische Phosphorsäure-Ester oder organische Phosphonsäure-Ester; Derivate von organischen Phosphorsäure-Estern, Derivate von organischen Phosphonsäure-Estern; Carbamate.
 6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindung (1) oder mindestens ein Wirkstoff nach Formel (2), oder ein Arzneimittel, das Verbindung (1) oder einen genannten Wirkstoff (2) enthält, als prophylaktisches Mittel zum Schutz gegen Vergiftungen verwendet wird, die durch Pflanzenschutzmittel hervorgerufen werden.
 7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindung (1) oder mindestens ein Wirkstoff nach Formel (2), oder ein Arzneimittel, das Verbindung (1) oder einen genannten Wirkstoff (2) enthält, als prophylaktisches Mittel zum Schutz gegen Vergiftungen verwendet wird, die durch Kampfstoffe oder Nervengase verursacht werden.
 8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindung (1) oder ein Wirkstoff nach Formel (2) als alleiniger Wirkstoff zur Prophylaxe eingesetzt wird.
 9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindung (1) oder ein Wirkstoff nach Formel (2) jeweils in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff eingesetzt wird, vorzugsweise aus der Gruppe der Parasympatholytica, besonders bevorzugt aus der Gruppe der Tropan-Alkaloide, wobei Scopolamin am meisten bevorzugt wird.
 10. Arzneimittel zur Prophylaxe einer Vergiftung durch Cholinesterase-Hemmstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß es den Wirkstoff (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)-ethyl]-phenylcarbamat (1) als freie Base oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, sowie zusätzlich einen oder mehrere weitere Wirkstoffe aus der Gruppe der Parasympatholytica enthält, vorzugsweise aus der Gruppe der Tropan-Alkaloide, wobei Scopolamin besonders bevorzugt wird.
 11. Arzneimittel zur Prophylaxe einer Vergiftung durch Cholinesterase-Hemmstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens einen Wirkstoff nach Formel (2) als freie Base oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, sowie zusätzlich einen oder mehrere weitere Wirkstoffe aus der Gruppe der Parasympatholytica enthält, vorzugsweise aus der Gruppe der Tropan-Alkaloide, wobei Scopolamin besonders bevorzugt wird.
 12. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung (1) oder/und mindestens ein Wirkstoff nach Formel (2) als Säureadditionssalz vorliegt, vorzugsweise als Hydrochlorid-Form oder Hydrogentartrat-Form, wobei die letztgenannte Form am meisten bevorzugt wird.
 13. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als orale, rektalen oder transdermale Darreichungsform oder als Injektionsflüssigkeit vorliegt, vorzugsweise als transdermales

therapeutisches System oder als filmförmige orale Darreichungsform.

14. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es 0,1 bis 100 mg, vorzugsweise 0,5 bis 20 mg Phenylcarbamat-Wirkstoff(e) nach Formel (1) oder Formel (2) enthält.

15. Verfahren zur prophylaktischen Behandlung von Personen zum Zwecke des Schutzes vor Vergiftungen, die durch Einwirkung von Cholinesterase-Hemmstoffen, insbesondere von phosphororganischen Hemmstoffen, hervorgerufen werden, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren mindestens einen Schritt umfaßt, bei dem einer zu schützenden Person ein Arzneimittel, das den Wirkstoff (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamat (1) als freie Base oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes enthält, verabreicht wird.

16. Verfahren zur prophylaktischen Behandlung von Personen zum Zwecke des Schutzes vor Vergiftungen, die durch Einwirkung von Cholinesterase-Hemmstoffen, insbesondere von phosphororganischen Hemmstoffen, hervorgerufen werden, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren mindestens einen Schritt umfaßt, bei dem einer zu schützenden Person ein Arzneimittel, das mindestens einen Wirkstoff nach Formel (2) als freie Base oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes enthält, verabreicht wird.

17. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das genannte Arzneimittel den Wirkstoff (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamat (1) als alleinigen Wirkstoff enthält.

18. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich ein oder mehrere weitere Wirkstoffe aus der Gruppe der Parasympatholytica an die zu behandelnde Person verabreicht wird/werden, vorzugsweise Wirkstoff (e) aus der Gruppe der Tropan-Alkaloide, wobei Scopolamin besonders bevorzugt wird.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die genannten Wirkstoffe mittels eines Kombinationspräparates verabreicht werden, welches mindestens einen Wirkstoff nach Formel (1) oder (2) sowie mindestens einen Wirkstoff aus der Gruppe der Parasympatholytica enthält.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Wirkstoffe auf oralem Wege oder auf transdermalem Wege verabreicht wird.

21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß
 – in einem ersten Behandlungs-Schritt eine filmförmige orale Darreichungsform (Wafer) in die Mundhöhle einer Person eingebracht wird oder eine Tablette, Pille, Kapsel oder ein Dragee an diese Person verabreicht wird;
 – und in mindestens einem weiteren Behandlungsschritt ein transdermales therapeutisches System auf die Haut dieser Person appliziert wird,
 wobei die genannten Arzneimittel den Wirkstoff (S)-M-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamat (1) oder/und mindestens einen Wirkstoff nach Formel (2) enthalten, und wobei der/die Wirkstoff(e) als freie Base oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes vorliegen.

22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines oder vorzugsweise alle der an die Person verabreichten Arzneimittel zusätzlich einen oder mehrere Wirkstoffe aus der Gruppe der Parasympatholytica enthalten, vorzugsweise Wirkstoff(e) aus der Gruppe der Tropan-Alkaloide, wobei Scopolamin besonders bevorzugt wird.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß zur Verabreichung des/der Wirkstoff(e) ein oder verschiedene Arzneimittel nach den Ansprüchen 10 bis 14 verwendet werden.

24. Verwendung des Wirkstoffs (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamat (1) oder/und mindestens einen Wirkstoffs nach Formel (2) zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen Behandlung von Personen zum Schutz gegen Vergiftungen, die durch Cholinesterase-Hemmstoffe verursacht werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen