

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. August 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/064829 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/325**,
31/46

53498 Bad Breisig (DE). LEVY, Aharon [IL/IL]; Moshav,
76868 Beit Hanan (IL).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000289

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Januar 2004 (16.01.2004)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

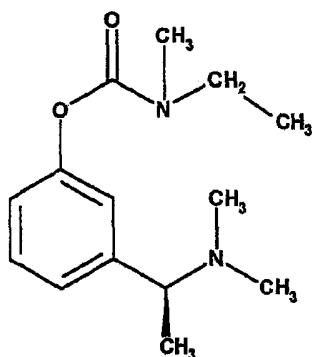
(30) Angaben zur Priorität:
103 01 851.4 17. Januar 2003 (17.01.2003) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

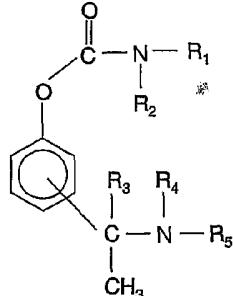
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE MEDICINAL PROPHYLAXIS OF CHOLINESTERASE INHIBITOR INTOXICATION, AND
ACTIVE SUBSTANCES AND MEDICAMENTS SUITABLE THEREFOR

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR MEDIKAMENTÖSEN PROPHYLAXE GEGEN VERGIFTUNGEN DURCH CHOLI-
NESTERASE-HEMMER, SOWIE HIERFÜR GEEIGNETE WIRKSTOFFE UND ARZNEIMITTEL



(1)



(2)

(57) Abstract: Disclosed are (S)-N-ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenyl-carbamate (1) or one or several active substances according to formula (2), which are used for the prophylactic protection of individuals from intoxication caused by cholinesterase inhibitors.

WO 2004/064829 A1

(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.

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

- *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),*

europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

- *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur medikamentösen Prophylaxe gegen Vergiftungen durch Cholinesterase-Hemmer, sowie hierfür geeignete Wirkstoffe und Arzneimittel.

5 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.

15 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 20 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.

25 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.

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

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

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-methyl-carbamoylmethyldithiophosphat) und Malathion genannt.
10

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
20 behandelt werden, können sie zum Tod führen oder dauerhafte Schädigungen verursachen, vergleichbar mit den Folgen einer irreversiblen Hirnschädigung.
25

Zur Therapie akuter Organophosphat-Vergiftungen wird als
30 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
35 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 realistischerweise kaum möglich.

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).

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.

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.

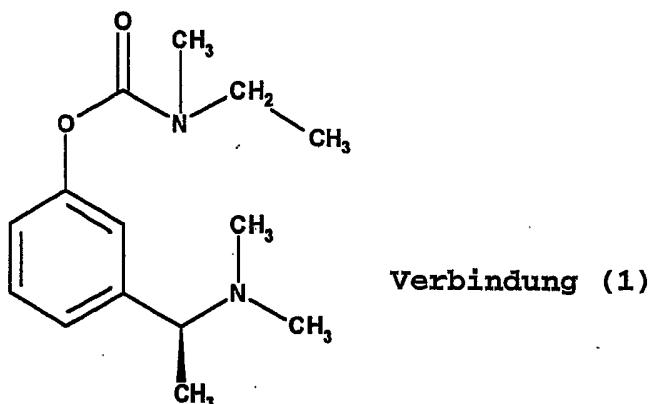
Des weiteren bieten die derzeit verfügbaren Antidot-Therapien keinen adäquaten Schutz gegen Anfälle infolge einer Nervengift-Exposition und die daraus resultierenden langfristigen Hirnschädigungen und kognitiven Störungen.

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.

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.

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.

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.



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]-phenylcarbamat 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]-phenylcarbamat, 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]-phenylcarbamat in Kombination mit mindestens einem weiteren pharmazeutischen Wirkstoff enthalten.

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 cholinriger 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]-phenylcarbamat gut aus dem Magen-Darm-Kanal resorbiert wird und leicht die Blut-Hirn-Schranke passiert.

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

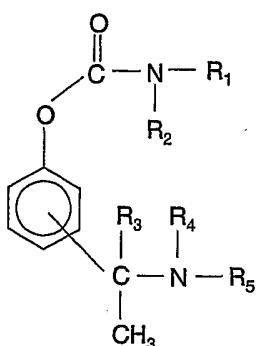
Die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur prophylaktischen Behandlung gegen Organophosphat-Vergiftungen enthalten den Wirkstoff (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamat als freie Base oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzes. Als Salze kommen insbesondere 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.

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

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 10 der Verbindung (1) und seine Säureadditionssalze sind in DE 38 05 744 A1 beschrieben worden.

Als Wirkstoffe, welche gemäß vorliegender Erfindung zur prophylaktischen Behandlung gegen Vergiftungen durch Cholinesterase-Hemmstoffe verwendet werden können, kommen 15 ferner Verbindungen mit der nachfolgenden allgemeinen Strukturformel (2) in Betracht:

20



Formel (2)

30 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 35 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.

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

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

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.

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, Benzatropin. Auch diese Wirkstoffe können in Form ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze vorliegen.

5

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-Hemmung der Verbindung (1) hervorgerufenen unerwünschten Wirkungen vermindern.

15 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 Phenylcarbamatzirkstoff als alleinige Wirkstoffkomponente enthalten.

25 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.

30 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 35 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.

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

Weiterhin kommen auch Vorrichtungen zum Verabreichen von Medikamenten auf Schleimhautgewebe in Betracht, wie sie in DE 0069030095 T2 und DE 0069032982 T2 beschrieben sind.

- 15 Diese Vorrichtungen können wie ein Lutscher angewendet werden und umfassen im wesentlichen eine Trägervorrichtung, die an einer Gesamtmasse gehaltert ist.

- 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.

- 25 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können aber auch als Injektionslösungen formuliert sein und beispielsweise in einer Einwegspritze aufgezogen enthalten sein. Besonders geeignet sind Depot-Arzneiformen oder therapeutische Systeme, welche eine verzögerte oder/und kontrollierte Wirkstofffreisetzung ermöglichen.

- 30 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. Ascorbyl-palmitat), 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

5 bezogen auf die gesamte Arzneizubereitung.

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)).

10 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-
15 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.-%.

20 Die tägliche Höchstdosis (bezogen auf Verbindung (1)) beträgt ca. 2 x 6 mg täglich (oral) oder ca. 24 mg täglich (transdermal).

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist der Wirkstoff
25 (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamat ("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,
30 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
35 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.

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

Wafer enthalten im wesentlichen ein oder mehrere Polymere 10 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 15 Gruppe ausgewählt sind: Cellulosederivate (insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Methylcellulose); wasserlösliche Polysaccharide, die pflanzlichen oder mikrobiellen Ursprungs sind (insbesondere Pullulan, Xanthan, Alginat, 20 Dextrane, Pektine, Stärke); Polyvinylalkohole, Polyacrylate, Polyvinylpyrrolidone; Proteine (vorzugsweise Gelatine oder andere gelbildende Proteine).

Ferner können die genannten Wafer einen oder mehrere 25 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 30 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), 35 Wirkstoff(e), Zusatzstoff(e)) hergestellt und diese

anschließend auf einen flachen, inerten Träger beschichtet und getrocknet.

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

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, daß der Wirkstoff oder, besonders bevorzugt, eine Wirkstoff-Kombination wie oben beschrieben, in 10 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 Verabreichungsroute geeignet.

Transdermale Arzneiformen sind besonders vorteilhaft für die prophylaktische Verwendung von Phenylcarbamatwirkstoffen 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.

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 basie-
rendes Reservoir handeln kann ("Matrix-System"); der letzt-
genannte Typ wird bevorzugt. Das Reservoir ist üblicherwei-
se mit einer Trägerschicht (z. B. Kunststofffolie, 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 fluorosilikonierte; z. B. 50-250 µm Dicke).

Als Polymere zur Herstellung des Wirkstoffreservoirs eignen
sich insbesondere Polymere aus folgenden Gruppen:
Polyacrylate, Poly(meth)acrylate, Polyacrylsäure, Cellu-
lose-Derivate, insbesondere Methyl- und Ethylcellulosen,
Isobutylen, Ethylen-Vinylacetat, natürliche und syntheti-
sche Kautschuke wie Styrol-Dien-Copolymere, Styrol-Buta-
dien-Blockcopolymere, Isopren-Blockcopolymere, Acrylnitril-
Butadien-Kautschuk, Butylkautschuk oder Neoprenkautschuk,
Silikonhaftkleber sowie Heißschmelzkleber. Geeignete Haft-
kleber sind dem Fachmann bekannt (z. B. aminresistente
Silikonhaftkleber wie z. B. BIO-PSA®-Haftkleber, insbeson-
dere Q7-4302; Dow Corning). Mit Vorteil können auch geeig-
nete Mischungen der genannten Polymere zum Einsatz kommen.

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.

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.

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.

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

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); Polyoxyethylen-glykol-Fettalkoholether, z. B. Polyethylenglykol(6-25)-cetyl-ether, Glycerin-Polyethylen-Ricinoleat; Glycerin-

Polyethylen-Glykolstearat (Cremophor®; BASF); Polyoxy-
ethylenglykole im Molekulargewichtsbereich von 200 bis 600
Dalton; Cetiol® HE (Fa. Henkel); Niederalkylester der
Adipinsäure, insbesondere di-n-Butyladipat, Diisopropyl-
5 adipat; Glycerin-Polyethylenglykol-Ricinoleat (z. B. Cremo-
phor EL, BASF®); Triacetin-(1,2,3); Fettsäuren, Fettalko-
hole, jeweils bevorzugt C₁₂-C₁₈.

Als Permeationsverbesserer (Enhancer) werden vorzugsweise
10 Azon (1-Dodecylazacycloheptan-2-on) oder/und DEET (N,N-Di-
ethyl-m-toluamid) verwendet.

Der gesamte Mengenanteil von Weichmachern und permeations-
verbessernden Substanzen kann bis ca. 50 Gew.-% betragen,
15 bezogen auf die wirkstoffhaltige Polymerzubereitung (Wirk-
stoffreservoir). Besonders bevorzugt ist ein Gehalt von
weniger als 1 Gew.-% oder die völlige Abwesenheit solcher
Zusatzstoffe.

20 Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen TTS kann so vor-
gegangen 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
25 geeignete Unterlage, beispielsweise eine mit einer Silikon-
schicht versehene Kunststofffolie, beschichtet wird. Als
Lösemittel können z. B. Aceton, Ethylacetat oder Hexan,
oder auch Lösemittelgemische verwendet werden. Nach Trock-
nen und Abdampfen der Lösemittelanteile wird die wirkstoff-
30 haltige 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 aus einem solchen Laminat einzelne
TTS hergestellt. Alternativ kann die Herstellung der wirk-

- stoffhaltigen 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 5 50 µm bis 0,5 mm. Die Hautkontaktfläche eines TTS kann wahlweise ca. 1 bis 80 cm² betragen, vorzugsweise ca. 2 bis 20 cm².
- 10 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-Alkaloidide, insbesondere Scopolamin) enthält, kann zusätzlich von 15 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 20 durch die Art oder/und Konzentration des enthaltenen Wirkstoffs unterscheiden.

Beispielsweise kann ein TTS nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfahrung zwei Kompartimente umfassen, die 25 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 30 (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.

Wie oben erwähnt, umfaßt die vorliegende Erfindung auch
5 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 viskosen)
Zusammensetzung enthalten, die in einem beutelförmigen
Behältnis eingeschlossen ist. Die Wirkstofffreisetzung er-
folgt über eine adhäsiv beschichtete Membran des Behältnis-
ses, die mit der Haut der zu behandelnden Person in Kontakt
kommt. Geeignete Materialien und Verfahren zur Herstellung
solcher Systeme sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

15 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 Arzneimit-
telzusammensetzungen und Komponenten wird deshalb im
20 Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung ausdrücklich
Bezug genommen.

In Übereinstimmung mit WO-A-99 34782 wird/werden der/die
25 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
wicht liegt bevorzugt im Bereich von ca. 50.000 bis ca.
30 300.000 Dalton. Insbesondere handelt es sich dabei um
Polymere mit filmbildenden Eigenschaften.

In Betracht kommen vorzugsweise Acrylatcopolymere, z. B.
Copolymere von Butylacrylat, Ethylhexylacrylat und Vinyl-
35 acetat, 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).

5 Der Anteil dieser Polymere kann bis zu 90 Gew.-%, vorzugsweise bis zu 70 Gew.-% betragen, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der wirkstoffhaltigen Zubereitung.

Als hydrophile Polymere eignen sich insbesondere Polyacrylamid und dessen Copolymeren, 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 erhältliche Polymere dieser Art sind: Plastoid® B (Fa. Röhm, Darmstadt); Eudragit® RS 100 und RL 100 (Fa. Röhm); Eudragit® E 100 (Fa. Röhm).

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.

Besonders bevorzugt sind TTS, deren Wirkstoffreservoir eine Arzneimittelzubereitung folgender Zusammensetzung enthält: 30 20 bis 40 Gew.-% (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)-ethyl]-phenylcarbamat (als freie Base oder als Salz, insbesondere als Hydrogentartrat); 10 bis 30 Gew.-% Polymethacrylat; 40 bis 60 Gew.-% eines Acrylatcopolymers; 0,05 bis 0,3 Gew.-% α-Tocopherol (insgesamt 100 Gew.-%).

- 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-methylcarbamat).
- 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]-phenylcarbamat, oder einer Verbindung gemäß Formel (2), zur prophylaktischen Behandlung von Soldaten, Polizisten und Zivilpersonen zum Schutz vor den genannten Kampfstoffen oder Nervengasen mit ein.
- Die Schutzwirkung bewirkt eine Verringerung der Toxizität und eine Verbesserung der Überlebenschancen nach einer

Giftstoffexposition. Sie erhöht auch die Erfolgschancen einer Postexpositionstherapie mit einer Atropin-Oxim-Kombination.

5 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
10 sie mindestens einen Schritt umfassen, in dem ein Arzneimittel, welches (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)-ethyl]-phenylcarbamat oder/und einen Wirkstoff nach Formel (2) enthält (jeweils gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes), an eine Person verabreicht
15 wird. Hierbei werden vorzugsweise wirkstoffhaltige Arzneimittel verwendet, wie sie oben beschrieben sind.

Die prophylaktische Verabreichung von Arzneimitteln, welche einen Gehalt an mindestens einem der obengenannten Phenylcarbamat-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
25 Wochen aufrecht erhalten werden. Abhängig vom Wirkstoffgehalt und der Freisetzungsraten wird die Applikation beispielweise täglich wiederholt, oder in Zeitintervallen von bis zu jeweils 7 Tagen.

35 Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird bei dem prophylaktischen Verfahren mindestens ein Arzneimittel

verabreicht, das (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)-ethyl]-phenylcarbamat oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz dieser Verbindung als alleinigen Wirkstoff enthält.

5 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 Parasympatholytica verabreicht wird/werden, vorzugsweise Wirkstoff(e) aus der Gruppe der
10 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]-phenylcarbamat 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]-phenylcarbamat 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]-phenylcarbamat mit der
15 parenteralen Verabreichung mindestens eines weiteren Wirkstoffes, vorzugsweise aus der Gruppe der Parasympatholytica, zu kombinieren.
20
25
30
35

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 vor-
5 liegende 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]-phenylcarbamat
10 (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,
15 die einen Schutz gegen Kampfstoffe vermitteln. Dadurch wird es der behandelten Person ermöglicht, sofort nach einem Notfall-Einsatzbefehl eine kontaminierte Umgebung zu betreten.

20 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
25 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
30 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
35 sicher in der Anwendung; sie ermöglicht den schnellen Aufbau einer prophylaktischen Schutzwirkung bei den zu schüt-

zenden Personen, ohne daß diese einer inakzeptablen Belastung durch Nebenwirkungen ausgesetzt werden.

Bevorzugte orale Darreichungsformen zur Verwendung in dem

5 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
10 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).

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

20

Beispiel:

Um die prophylaktische Eigenschaft der Kombination von (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamat

25 (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
30 verwendet werden soll.

In einem Vorversuch wurden 6 mg (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamat-Hydrogentartrat in Form von Kapseln oral an Ferkel (je 12 kg) verabreicht.

35 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).

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.

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-methyl-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.

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:

10

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).

15

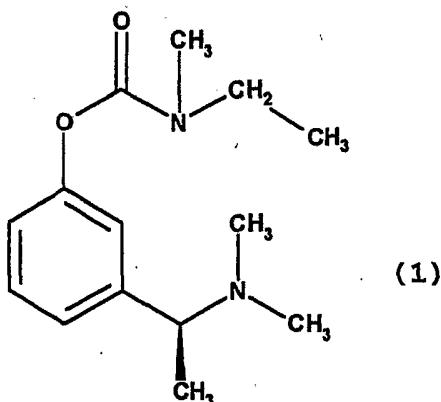
Überlebende Tiere	Durchschnittl. Erholungszeit [min.]	Durchschnittl. ChE-Hemmung [%]	Durchschnittl. Scopo. Konz. [pg/ml]
5/5	17	28	240

ChE = Cholinesterase.

20

Ansprüche

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



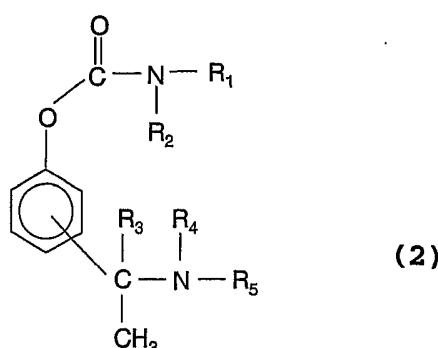
oder eines diese Verbindung (1) enthaltenden Arzneimittels zum vorbeugenden Schutz von Personen gegen Vergiftungen, die durch Cholinesterase-Hemmstoffe verursacht werden.

20

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

25

30



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, 5 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 10 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.
- 15 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindung (1) oder mindestens ein Wirkstoff nach Formel (2) als freie Base vorliegt.
- 20 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.
- 25 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:
- 30 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.

30 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

5 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 10 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 15 ein Wirkstoff nach Formel (2) als Säureadditionssalz vorliegt, vorzugsweise als Hydrochlorid-Form oder Hydrogen-tartrat-Form, wobei die letztgenannte Form am meisten bevorzugt wird.

20 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.

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

30 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 35 umfaßt, bei dem einer zu schützenden Person ein Arznei-

mittel, 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.

5

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.

15

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.

20

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.

30

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.

35

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,

10

wobei die genannten Arzneimittel den Wirkstoff (S)-N-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.

15

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.

25

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.

30

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.

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
PCT/EP2004/000289

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/325 A61K31/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 193 926 A (YISSUM RES DEV CO) 10 September 1986 (1986-09-10) cited in the application page 2, paragraph 2 page 7, paragraph 5 -page 8, paragraph 1 page 19; table 1 page 25, paragraph 3; claim 7 page 24, paragraph 3 table 2	1-8, 13-17, 24
Y	page 2, paragraph 2 page 7, paragraph 5 -page 8, paragraph 1 page 19; table 1 page 25, paragraph 3; claim 7 page 24, paragraph 3 table 2	1-24



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E* earlier document but published on or after the international filing date
- L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- &* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 April 2004

Date of mailing of the international search report

07/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/EP2004/000289

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BALLARD, THERESA M. ET AL: "The acetylcholinesterase inhibitor, ENA 713 (Exelon), attenuates the working memory impairment induced by scopolamine in an operant DNMTP task in rats" PSYCHOPHARMACOLOGY (BERLIN) (1999), 146(1), 10-18 , XP001188978 page 12, column 1, paragraph 4 – paragraph 5 page 17, column 1, paragraph 3 –column 2, paragraph 2 ---	10-14
Y	US 6 114 347 A (ASMUSSEN BODO ET AL) 5 September 2000 (2000-09-05) column 2, paragraph 1 – paragraph 3 claims 1,4 column 1, line 62 – line 65 ---	1-24
A	WO 00/32185 A (FISCHER PETER) 8 June 2000 (2000-06-08) page 3, paragraph 3 page 7, paragraph 4 ---	
X	FISCHER P: "Successful treatment of nonanticholinergic delirium with a cholinesterase inhibitor '7!'" JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY 2001 UNITED STATES, vol. 21, no. 1, 2001, page 118 XP008030183 ISSN: 0271-0749 the whole document ---	1-24
A	DISTEFANO A ET AL: "Rivastigmine and the intoxication from tricyclic antidepressants. The description of a clinical case" ACTA MEDICA MEDITERRANEA 2003 ITALY, vol. 19, no. 3, 2003, pages 193-194, XP008030180 ISSN: 0393-6384 ---	
A	CHOI S J ET AL: "Lithium and cholinesterase" PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY 1980 UNITED KINGDOM, vol. 4, no. 1, 1980, pages 107-109, XP008030226 abstract ---	1-24
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

atational Application No

ru/EP2004/000289

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BEJAR, C. ET AL: "Effect of rivastigmine on scopolamine-induced memory impairment in rats" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY (1999), 383(3), 231-240 , XP001190871 page 237, column 1, paragraph 2 page 239, column 1, paragraph 2 ----	10-14
Y	WO 96/21744 A (YISSUM RES DEV CO ;KOHN KENNETH I (US); SOREQ HERMONA (IL); ZAKUT) 18 July 1996 (1996-07-18) page 1 page 9, line 27 - line 37 -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/000289

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
ALTHOUGH CLAIMS 1 TO 9 AND 15 TO 23 RELATE TO A METHOD FOR TREATMENT OF THE HUMAN OR ANIMAL BODY, THE SEARCH WAS CARRIED OUT AND WAS BASED ON THE STATED EFFECTS OF THE COMPOUND OR COMPOSITION
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/000289

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0193926	A	10-09-1986		IL 74497 A AT 58130 T AU 595504 B2 AU 5428486 A BR 1100327 A3 CA 1284501 C CY 1748 A DE 3675408 D1 DK 99186 A EP 0193926 A2 ES 8801193 A1 FI 860914 A ,B, GR 860586 A1 HK 130293 A HU 41718 A2 IE 58838 B1 JP 1629293 C JP 2055416 B JP 61225158 A KR 9410764 B1 LU 90312 A9 NZ 215348 A PH 23325 A PL 146301 B1 PT 82127 A ,B SG 120793 G US 4948807 A ZA 8601653 A	09-02-1990 15-11-1990 05-04-1990 11-09-1986 08-08-2000 28-05-1991 03-06-1994 13-12-1990 06-09-1986 10-09-1986 01-03-1988 06-09-1986 07-07-1986 03-12-1993 28-05-1987 17-11-1993 20-12-1991 27-11-1990 06-10-1986 11-11-1994 06-01-1999 26-04-1990 14-07-1989 31-01-1989 01-04-1986 14-10-1994 14-08-1990 28-10-1987
US 6114347	A	05-09-2000		DE 4342173 A1 AT 232726 T AU 704020 B2 AU 1242495 A CA 2178605 A1 CZ 9601683 A3 DE 59410246 D1 DK 732926 T3 WO 9515756 A1 EP 0732926 A1 ES 2193185 T3 FI 962369 A HU 74427 A2 IL 111917 A JP 9506361 T NO 962406 A NZ 277258 A PL 314915 A1 PT 732926 T SK 73896 A3 ZA 9409843 A	14-06-1995 15-03-2003 15-04-1999 27-06-1995 15-06-1995 16-10-1996 27-03-2003 10-06-2003 15-06-1995 25-09-1996 01-11-2003 02-08-1996 30-12-1996 16-08-1998 24-06-1997 07-06-1996 29-09-1999 30-09-1996 30-06-2003 04-12-1996 01-09-1995
WO 0032185	A	08-06-2000		AT 5348 U1 WO 0032185 A1 AT 234087 T AU 768331 B2 AU 1252900 A CA 2352564 A1 DE 59904564 D1	25-06-2002 08-06-2000 15-03-2003 11-12-2003 19-06-2000 08-06-2000 17-04-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/EP2004/000289

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0032185	A		DK 1133290 T3 EP 1133290 A1 ES 2168240 T1 GR 2001300072 T1 JP 2002531401 T NZ 512546 A SI 1133290 T1	07-07-2003 19-09-2001 16-06-2002 31-12-2001 24-09-2002 26-11-2002 30-06-2003
WO 9621744	A	18-07-1996	US 5807671 A AU 4751796 A CA 2209683 A1 EP 0801689 A1 JP 10512149 T WO 9621744 A1	15-09-1998 31-07-1996 18-07-1996 22-10-1997 24-11-1998 18-07-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
ruT/EP2004/000289

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/325 A61K31/46

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 193 926 A (YISSUM RES DEV CO) 10. September 1986 (1986-09-10) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Absatz 2 Seite 7, Absatz 5 -Seite 8, Absatz 1 Seite 19; Tabelle 1 Seite 25, Absatz 3; Anspruch 7 Seite 24, Absatz 3 Tabelle 2 ---	1-8, 13-17, 24
Y	Seite 2, Absatz 2 Seite 7, Absatz 5 -Seite 8, Absatz 1 Seite 19; Tabelle 1 Seite 25, Absatz 3; Anspruch 7 Seite 24, Absatz 3 Tabelle 2 ---	1-24 -/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
28. April 2004	07/05/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Bonzano, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000289

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BALLARD, THERESA M. ET AL: "The acetylcholinesterase inhibitor, ENA 713 (Exelon), attenuates the working memory impairment induced by scopolamine in an operant DNMTP task in rats" PSYCHOPHARMACOLOGY (BERLIN) (1999), 146(1), 10-18 , XP001188978 Seite 12, Spalte 1, Absatz 4 - Absatz 5 Seite 17, Spalte 1, Absatz 3 -Spalte 2, Absatz 2 ---	10-14
Y	US 6 114 347 A (ASMUSSEN BODO ET AL) 5. September 2000 (2000-09-05) Spalte 2, Absatz 1 - Absatz 3 Ansprüche 1,4 Spalte 1, Zeile 62 - Zeile 65 ---	1-24
A	WO 00/32185 A (FISCHER PETER) 8. Juni 2000 (2000-06-08) Seite 3, Absatz 3 Seite 7, Absatz 4 ---	
X	FISCHER P: "Successful treatment of nonanticholinergic delirium with a cholinesterase inhibitor '7!'" JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY 2001 UNITED STATES, Bd. 21, Nr. 1, 2001, Seite 118 XP008030183 ISSN: 0271-0749 das ganze Dokument ---	1-24
A	DISTEFANO A ET AL: "Rivastigmine and the intoxication from tricyclic antidepressants. The description of a clinical case" ACTA MEDICA MEDITERRANEA 2003 ITALY, Bd. 19, Nr. 3, 2003, Seiten 193-194, XP008030180 ISSN: 0393-6384 ---	
A	CHOI S J ET AL: "Lithium and cholinesterase" PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY 1980 UNITED KINGDOM, Bd. 4, Nr. 1, 1980, Seiten 107-109, XP008030226 Zusammenfassung ---	1-24
		-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

:/EP2004/000289

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BEJAR, C. ET AL: "Effect of rivastigmine on scopolamine-induced memory impairment in rats" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY (1999), 383(3), 231-240 , XP001190871 Seite 237, Spalte 1, Absatz 2 Seite 239, Spalte 1, Absatz 2 -----	10-14
Y	WO 96/21744 A (YISSUM RES DEV CO ;KOHN KENNETH I (US); SOREQ HERMONA (IL); ZAKUT) 18. Juli 1996 (1996-07-18) Seite 1 Seite 9, Zeile 27 – Zeile 37 -----	1-24

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 1–9, 15–23 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000289

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
EP 0193926	A	10-09-1986		IL 74497 A AT 58130 T AU 595504 B2 AU 5428486 A BR 1100327 A3 CA 1284501 C CY 1748 A DE 3675408 D1 DK 99186 A EP 0193926 A2 ES 8801193 A1 FI 860914 A ,B, GR 860586 A1 HK 130293 A HU 41718 A2 IE 58838 B1 JP 1629293 C JP 2055416 B JP 61225158 A KR 9410764 B1 LU 90312 A9 NZ 215348 A PH 23325 A PL 146301 B1 PT 82127 A ,B SG 120793 G US 4948807 A ZA 8601653 A		09-02-1990 15-11-1990 05-04-1990 11-09-1986 08-08-2000 28-05-1991 03-06-1994 13-12-1990 06-09-1986 10-09-1986 01-03-1988 06-09-1986 07-07-1986 03-12-1993 28-05-1987 17-11-1993 20-12-1991 27-11-1990 06-10-1986 11-11-1994 06-01-1999 26-04-1990 14-07-1989 31-01-1989 01-04-1986 14-10-1994 14-08-1990 28-10-1987	
US 6114347	A	05-09-2000		DE 4342173 A1 AT 232726 T AU 704020 B2 AU 1242495 A CA 2178605 A1 CZ 9601683 A3 DE 59410246 D1 DK 732926 T3 WO 9515756 A1 EP 0732926 A1 ES 2193185 T3 FI 962369 A HU 74427 A2 IL 111917 A JP 9506361 T NO 962406 A NZ 277258 A PL 314915 A1 PT 732926 T SK 73896 A3 ZA 9409843 A		14-06-1995 15-03-2003 15-04-1999 27-06-1995 15-06-1995 16-10-1996 27-03-2003 10-06-2003 15-06-1995 25-09-1996 01-11-2003 02-08-1996 30-12-1996 16-08-1998 24-06-1997 07-06-1996 29-09-1999 30-09-1996 30-06-2003 04-12-1996 01-09-1995	
WO 0032185	A	08-06-2000		AT 5348 U1 WO 0032185 A1 AT 234087 T AU 768331 B2 AU 1252900 A CA 2352564 A1 DE 59904564 D1		25-06-2002 08-06-2000 15-03-2003 11-12-2003 19-06-2000 08-06-2000 17-04-2003	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/000289

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0032185	A	DK	1133290 T3	07-07-2003
		EP	1133290 A1	19-09-2001
		ES	2168240 T1	16-06-2002
		GR	2001300072 T1	31-12-2001
		JP	2002531401 T	24-09-2002
		NZ	512546 A	26-11-2002
		SI	1133290 T1	30-06-2003
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9621744	A 18-07-1996	US	5807671 A	15-09-1998
		AU	4751796 A	31-07-1996
		CA	2209683 A1	18-07-1996
		EP	0801689 A1	22-10-1997
		JP	10512149 T	24-11-1998
		WO	9621744 A1	18-07-1996
-----	-----	-----	-----	-----