

(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)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

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

(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.

(71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG**
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(72) **Erfinder; und**

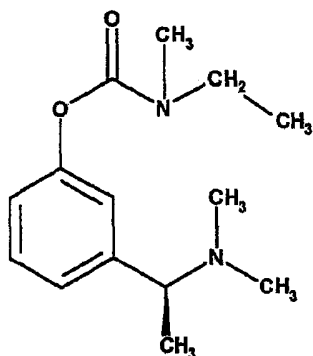
(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **BECHER, Frank**
[DE/DE]; Keltenstrasse 84, 56072 Koblenz (DE). **HILLE,**
Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2a, 56567 Neuwied
(DE). **THEOBALD, Frank** [DE/DE]; Eifelstrasse 65,

(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).

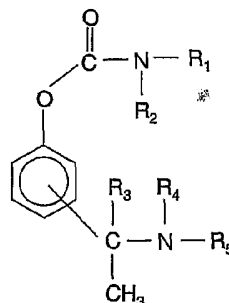
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(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.

(57) **Zusammenfassung:** (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenyl-carbamate (1) oder ein oder mehrere Wirkstoffe
gemäss Formel (2) werden zum vorbeugenden Schutz von Personen gegen Vergiftungen, die durch Cholinesterase-Hemmstoffe ver-
ursacht werden, verwendet.

WO 2004/064829 A1

**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 be-
10 trifft 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 An-
25 wendung, zurückzuführen.

Das Risiko, einem Giftgasangriff ausgesetzt zu werden, hat in jüngster Zeit aufgrund terroristischer Aktivitäten wieder zugenommen. Hinzu kommt, daß einige Staaten Kampfgase
30 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 Ret-
35 tungskräfte.

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), 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-methylcarbamoylmethyldithiophosphat) und Malathion genannt.

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.

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 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.

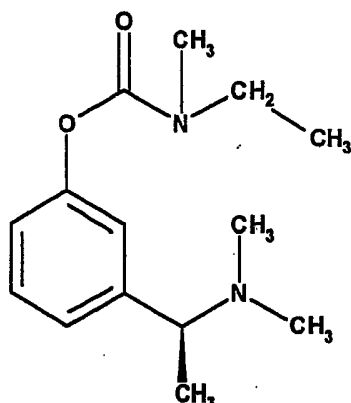
Des Weiteren bieten die derzeit verfügbaren Antidot-Therapien keinen adäquaten Schutz gegen Anfälle infolge einer Nervengift-Exposition und die daraus resultierenden langfristigen Hirnschädigungen und kognitiven Störungen.

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]-phenylcarbamate ("Verbindung (1)") als prophylaktischer Wirkstoff gelöst wird.



Verbindung (1)

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.

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

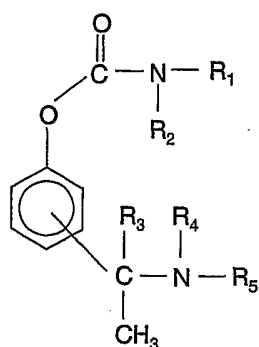
Die Verwendung von (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamat als sicheres Prophylaktikum zur Vorbeugung gegen Vergiftungen durch Cholinesterase-Hemmer, insbesondere Organophosphat-Vergiftungen, ist bislang nicht bekannt. Diese spezifische, besonders gute Eignung hat sich überraschenderweise 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]-phenylcarbammat 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.

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)

In dieser Formel ist der Rest R_1 aus der Gruppe ausgewählt, die Wasserstoff, unverzweigte und verzweigte Niederalkylreste (1 bis 5 C-Atome), Cyclohexyl, Allyl und Benzyl umfaßt; der Rest R_2 ist aus der Gruppe ausgewählt, die Wasserstoff, Methyl, Ethyl und Propyl umfaßt; der Rest R_3 ist aus der Gruppe ausgewählt, die Wasserstoff sowie

unverzweigte und verzweigte Niederalkylreste (1 bis 5 C-Atome) umfaßt; die Reste R_4 und R_5 sind aus der Gruppe der unverzweigten und verzweigten Niederalkylreste (1 bis 5 C-Atome) ausgewählt, wobei R_4 und R_5 gleich oder verschieden
5 sein können; die Dialkylaminoalkylgruppe mit den Resten R_3 , R_4 und R_5 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-
10 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
15 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
20 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
25 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
30 zeitlich aufeinanderfolgend) mit einem oder mehreren zusätzlichen(n) Wirkstoff(en) an die zu behandelnde Person verabreicht. Der/die genannte(n) Wirkstoff(e) ist/sind aus der Gruppe der Parasympatholytika ausgewählt, vorzugsweise
35 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-Hemmwirkung der Verbindung (1) hervorgerufenen unerwünschten Wirkungen vermindern.

10

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 Phenylcarbamatwirkstoff als alleinige Wirkstoffkomponente enthalten.

20

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

35

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.

- 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 Mundschleim-
- 10 haut 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 gehalten 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.
- 20

- Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können aber auch als Injektionslösungen formuliert sein und beispielsweise in einer Einwegspritze aufgezogen enthalten sein.
- 25 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. Ascorbylpalmitat), Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol und
- 35

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]-phenyl-carbamat ("Verbindung (1)"), insbesondere bevorzugt in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff (insbesondere Scopolamin), in einer flachen, filmförmigen oralen Darreichungsform enthalten. Diese Darreichungsfor-
30 men, 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
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.

10 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

15 Gruppe ausgewählt sind: Cellulosederivate (insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Methylcellulose); wasserlösliche Polysaccharide, die pflanzlichen oder mikrobiellen Ursprungs sind (insbesondere Pullulan, Xanthan, Alginate,

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 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 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.

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 basierendes Reservoir handeln kann ("Matrix-System"); der letztgenannte Typ wird bevorzugt. Das Reservoir ist üblicherweise 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 fluorosilikonisiert; z. B. 50-250 µm Dicke).

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. B. BIO-PSA®-Haftkleber, insbesondere Q7-4302; Dow Corning). Mit Vorteil können auch geeignete 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); Polyoxyethylenglykol-Fettalkoholether, z. B. Polyethylenglykol(6-25)-cetylether, 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, Diisopropyladipat; Glycerin-Polyethylenglykol-Ricinoleat (z. B. Cremophor EL, BASF®); Triacetin-(1,2,3); Fettsäuren, Fettalkohole, jeweils bevorzugt C₁₂-C₁₈.

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

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.

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 Silikon-schicht 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 aus einem solchen Laminat einzelne TTS hergestellt. Alternativ kann die Herstellung der wirk-

stoffhaltigen Polymermatrix ausgehend von einer Polymer-
schmelze erfolgen, wobei die wirkstoffhaltige geschmolzene
Polymermasse auf einen folienförmigen Träger in dünner
Schicht extrudiert wird. Die Dicke der wirkstoffhaltigen
5 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.

10 Falls ein TTS, wie nach einer besonders bevorzugten Aus-
führungsform vorgesehen, den Wirkstoff (S)-N-Ethyl-N-
methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamate ("Verbin-
dung (1)") in Kombination mit mindestens einem weiteren
Wirkstoff (vorzugsweise aus der Gruppe der Tropan-Alkalo-
15 ide, 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
20 durch die Art oder/und Konzentration des enthaltenen
Wirkstoffs unterscheiden.

Beispielsweise kann ein TTS nach einer bevorzugten Ausfüh-
rungsform der Erfindung zwei Kompartimente umfassen, die
25 jeweils als Reservoir für den Phenylcarbamate-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 viskösen) Zusammensetzung enthalten, die in einem beutelförmigen Behältnis eingeschlossen ist. Die Wirkstofffreisetzung er-
10 folgt 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.

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 Arzneimittelzusammensetzungen 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 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 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.

10 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

15 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

25 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]-phenylcarbammat (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

5 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 modifizie-
10 ren, 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
15 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).

20 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.

25 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]-phenyl-
30 carbamat, oder einer Verbindung gemäß Formel (2), zur prophylaktischen Behandlung von Soldaten, Polizisten und Zivilpersonen zum Schutz vor den genannten Kampfstoffen oder Nervengasen mit ein.

35 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.

- 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]-phenylcarbammat 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 einen der obengenannten Phenylcarbammat-Wirkstoffe enthalten, wird vorzugsweise mindestens
20 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 Freisetzungsrate wird die Applikation beispielsweise 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 einzel-
- 15 ner 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
- 20 (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
- 25 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
- 30 parenteralen Verabreichung mindestens eines weiteren Wirkstoffs, vorzugsweise aus der Gruppe der Parasympatholytica, zu kombinieren.

- Im Falle der transdermalen Verabreichung der Wirkstoffe
- 35 (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 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).

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

Beispiel:

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

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. 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:

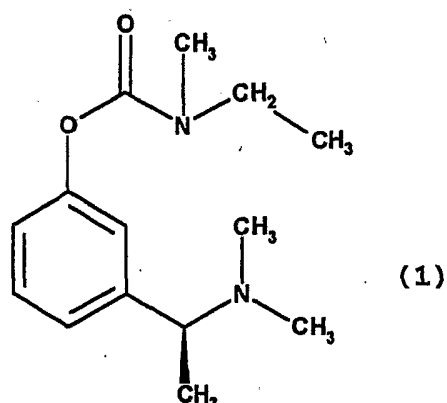
Schutz von Schweinen gegen Sarin (2 x LD₅₀) durch prophylaktische Behandlung mit (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamat-Hydrogentartrat (oral) und Scopolamin (Infusion).

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

ChE = Cholinesterase.

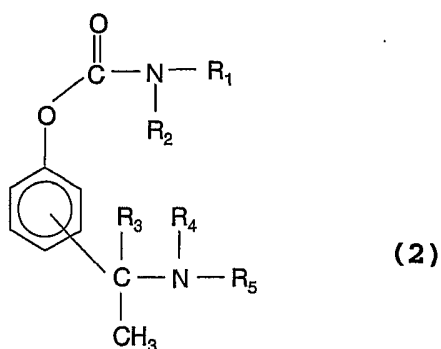
Ansprüche

1. Verwendung von (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethyl-
amino)ethyl]-phenylcarbammat (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,
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.

10. Arzneimittel zur Prophylaxe einer Vergiftung durch Cholinesterase-Hemmstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß es den Wirkstoff (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)-ethyl]-phenylcarbamate (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 vor-
liegt, vorzugsweise als Hydrochlorid-Form oder Hydrogen-
tartrat-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 transder-
male Darreichungsform oder als Injektionsflüssigkeit vor-
20 liegt, 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 Einwir-
kung von Cholinesterase-Hemmstoffen, insbesondere von phos-
phororganischen Hemmstoffen, hervorgerufen werden, dadurch
35 gekennzeichnet, daß das Verfahren mindestens einen Schritt
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.

25

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.

30

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.

35

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)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbammat (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]-phenylcarbammat (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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational 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	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	<p>BALLARD, THERESA M. ET AL: "The acetylcholinesterase inhibitor, ENA 713 (Exelon), attenuates the working memory impairment induced by scopolamine in an operant DNMT task in rats" PSYCHOPHARMACOLOGY (BERLIN) (1999), 146(1), 10-18 , XP001188978</p> <p>page 12, column 1, paragraph 4 - paragraph 5</p> <p>page 17, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 2</p> <p>---</p>	10-14
Y	<p>US 6 114 347 A (ASMUSSEN BODO ET AL) 5 September 2000 (2000-09-05) column 2, paragraph 1 - paragraph 3 claims 1,4</p> <p>column 1, line 62 - line 65</p> <p>---</p>	1-24
A	<p>WO 00/32185 A (FISCHER PETER) 8 June 2000 (2000-06-08) page 3, paragraph 3</p> <p>page 7, paragraph 4</p> <p>---</p>	
X	<p>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</p> <p>ISSN: 0271-0749</p> <p>the whole document</p> <p>---</p>	1-24
A	<p>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</p> <p>ISSN: 0393-6384</p> <p>---</p>	
A	<p>CHOI S J ET AL: "Lithium and cholinesterase" PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY 1980 UNITED KINGDOM, vol. 4, no. 1, 1980, pages 107-109, XP008030226</p> <p>abstract</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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

PCT/EP2004/000289

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/325 A61K31/46

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter 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 ^o	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	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

^o 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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. April 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

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

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

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

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

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

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 Recherchegebühren 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 Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren 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 Recherchegebühren 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 Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ionales Aktenzeichen

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