

(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

28. März 2013 (28.03.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2013/041206 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/4164 (2006.01) A61K 33/24 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/003889

(22) Internationales Anmeldedatum:

18. September 2012 (18.09.2012)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2011 113 831.9

21. September 2011 (21.09.2011)

DE

(71) Anmelder: ACROVIS BIOSTRUCTURES GMBH

[DE/DE]; Rathausgasse 1, 89160 Dornstadt (DE).

Universität Ulm [DE/DE]; Helmholtzstr. 16, 89081 Ulm (DE).

(72) Erfinder: DIESINGER, Torsten; Burgunderweg 3, 89075

Ulm (DE). HAEHNER, Thomas; Rathausgasse 9, 89160 Dornstadt (DE).

(74) Anwalt: DINNÉ, Erlend; Hardenbergstr. 11, D-22587

Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für

jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Identität des Erfinders (Regel 4.17 Ziffer i)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATION DRUG

(54) Bezeichnung : PHARMAZEUTISCHES KOMBINATIONSPRÄPARAT

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical combination drug containing 12-imidazolyl-1-dodecanol or a pharmaceutically acceptable salt thereof and cisplatin or a platinum complex-analogue in a weight ratio of 1 weight part 12-imidazolyl-1-dodecanol to 5 - 400 weight parts cisplatin or platinum complex analogue.

(57) Zusammenfassung: Pharmazeutisches Kombinationspräparat enthaltend 12-Imidazolyl-1-dodecanol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon sowie Cisplatin oder ein Platin-Komplex- Analogon in einem Gewichtsverhältnis von 1 Gew. Teil 12-Imidazolyl-1-dodecanol auf 5 bis 400 Gew. Teile Cisplatin oder Platin-Komplex-Analogon.



WO 2013/041206 A1

Pharmazeutisches Kombinationspräparat.

Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Kombinationspräparat enthaltend 12-Imidazolyl-1-dodecanol und Cisplatin oder ein Platin-Komplex-Analogon; dabei sind hier und im folgenden mit 12-Imidazolyl-1-dodecanol auch seine pharmazeutisch akzeptablen Salze gemeint.

Bei der Behandlung von Krebserkrankungen mit Zytostatika spielen Cisplatin und Platin-Komplex-Analoga, wie Carboplatin, eine zentrale Rolle, obwohl der Wirkstoff von Cisplatin, cis-Diammindichloroplatin, eine beträchtliche Toxizität aufweist und es bei der Behandlung mit Cisplatin regelmäßig zu toxischen Nebenwirkungen kommt; für die Platin-Komplex-Analoga gilt das Gleiche. Besonders bedeutsam sind dabei die Nephrotoxizität, die Neurotoxizität, die Ototoxizität und die Hepatotoxizität.

Die Behandlung dieser Nebenwirkungen ist ein möglicher Weg; die Vermeidung dieser Nebenwirkungen ein anderer – und hier setzt die vorliegende Erfindung an, die sich zur Aufgabe gemacht hat, diese Nebenwirkungen gar nicht erst entstehen zu lassen, sie also zu vermeiden bzw. von vornherein signifikant zu reduzieren, ganz besonders bei der Cisplatin induzierten Nephropathie.

Gelöst wird dies erfindungsgemäß mit einem pharmazeutischen Kombinationspräparat enthaltend 12-Imidazolyl-1-dodecanol und Cisplatin oder ein Platin-Komplex-Analogon in einem bezogen auf 12-Imidazolyl-1-dodecanol erstaunlich niedrigen Gewichtsverhältnis; es hat sich nämlich überraschend gezeigt, dass schon geringe Anteile an 12-Imidazolyl-1-dodecanol genügen, um den gewünschten Zweck zu erreichen.

Dieses erfindungsgemäße Gewichtsverhältnis beträgt 1 Gew. Teil 12-Imidazolyl-1-dodecanol auf 5 bis 400 Gew. Teile Cisplatin oder ein Platin-Komplex-Analogon, bevorzugt 1 Gew. Teil 12-Imidazolyl-1-dodecanol auf 10 bis 300 Gew. Teile Cisplatin oder ein Platin-Komplex-Analogon.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Besonders bevorzugt sind Kombinationen mit Cisplatin in einem Gewichtsverhältnis von 1 Gew. Teil 12-Imidazolyl-1-dodecanol auf 5 bis 80 Gew. Teile Cisplatin, ganz besonders in einem Gewichtsverhältnis von 1 Gew. Teil 12-Imidazolyl-1-dodecanol auf 10 bis 30 Gew. Teile Cisplatin.

Für den Hochdosisbereich ist insb. eine Kombination mit Carboplatin geeignet in einem Gewichtsverhältnis von 1 Gew. Teil 12-Imidazolyl-1-dodecanol auf 200 bis 300 Gew. Teile Carboplatin, ganz besonders in einem Gewichtsverhältnis von 1 Gew. Teil 12-Imidazolyl-1-dodecanol auf 250 bis 300 Gew. Teile Carboplatin. Gleiches gilt für Cisplatin.

Für die Behandlung von toxischen Nebenwirkungen von Cisplatin u.a. empfiehlt WO 2007/124734 A2 12-Imidazolyl-1-dodecanol. Es hat sich demgegenüber aber gezeigt, dass erstaunlich niedrige Dosen an 12-Imidazolyl-1-dodecanol diese toxischen Nebenwirkungen bereits in ihrer Entstehung vermeiden können, wenn sie zusammen mit dem Cisplatin oder Platin-Komplex-Analogen verabreicht werden. Besonders gilt dies bezüglich Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Ototoxizität und Hepatotoxizität, ganz besonders bei der Cisplatin induzierten Nephropathie.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht damit einen beachtlichen Fortschritt gegenüber den derzeitigen Möglichkeiten beim Einsatz von Cisplatin und Platin-Komplex-Analoga, indem nicht abgewartet wird, bis sich Nebenwirkungen einstellen und diese dann behandelt werden, sondern indem diesen Nebenwirkungen prophylaktisch entgegen getreten wird; und dies mit überraschend niedrigen Dosen an der Co-Komponente 12-Imidazolyl-1-dodecanol im Verhältnis zu Cisplatin bzw. Platin-Komplex-Analogen.

So ist bei einer Einmaldosierung von 180 mg Cisplatin ein Zusatz von 10 mg 12-Imidazolyl-1-dodecanol in Form eines Kombinationspräparats geeignet, die Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Ototoxizität und Hepatotoxizität des Cisplatin signifikant zu vermindern, sodass eine solche Einmaldosierung in Abständen von 3 – 4 Wochen ohne die bisherigen Komplikationen wiederholt erfolgen kann.

Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat kann in an sich bekannter Weise weitere pharmazeutische Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthalten, wie Konservierungsmittel, Lösungsvermittler und Kochsalz, insb. in Form einer physiologischen Kochsalzlösung.

Auch als Konzentrat kann ein erfindungsgemäßes Präparat vorliegen, das dann zur Anwendung wie an sich bekannt verdünnt werden kann.

Als Lösungsvermittler hat sich Cyclodextrin als überaus geeignet herausgestellt, insb. Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, bevorzugt in einem molaren Verhältnis von 1 Gew. Teil Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin zu 1,7 Gew. Teilen 12-Imidazolyl-1-dodecanol in Wasser (40mM in sterilem Wasser mit 150 mM NaCl). Mit dieser Stocklösung wurden auch die weiter unten beschriebenen Untersuchungen durchgeführt.

Die vorteilhaften Eigenschaften des erfindungsgemäßen Kombinationspräparats belegen die folgenden Untersuchungen.

Die zytostatische bzw. antiproliferative Wirkung von Cisplatin auf die Zelllinie LLC-PK1 sollte ohne und mit der Inkubation von 12-Imidazolyl-1-dodecanol (gelöst in Cyclodextrin) untersucht werden. Hierfür wurde der *CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (G7570)* der Firma Promega® verwendet. Dabei korreliert die Bestimmung des ATP-Gehaltes mit der Anzahl an gesunden Zellen.

Cisplatin wurde in den Konzentrationen 0,1 mM, 0,5 mM, 1 mM und 1,5 mM, die CDKontrollgruppe als 1 μ M Lösung und die 12-Imidazolyl-1-dodecanol-Kontrollgruppe als 0,1 μ M Lösung inkubiert.

1 mM Cisplatin wurde zusammen mit 0,1 und 1 μ M 12-Imidazolyl-1-dodecanol inkubiert. Die Inkubationsdauer der von Cisplatin betrug 1, 2,5, 6, 12 und 24 Stunden und die von Cyclodextrin und 12-Imidazolyl-1-dodecanol jeweils eine Stunde weniger.

Innerhalb der ersten sechs Stunden nach der Inkubation mit Cisplatin sind keine Effekte in den verschiedenen Versuchsgruppen erkennbar. Nach 12 Stunden Inkubationsdauer führt Cisplatin in den Konzentration 0,1 μ M, 0,5 μ M, 1,0 μ M und 1,5 μ M zu einer durchschnittlichen Abnahme der Viabilität von ca. 150 %, wobei keine signifikante Konzentrationsabhängigkeit feststellbar ist. Durch die Inkubation von 1 μ M Cyclodextrin kommt es zu einer Verringerung der Viabilität um 50 %. 12-Imidazolyl-1-dodecanol

verursacht in einer Konzentration von 0,1 μ M keinerlei zytotoxischen Effekte trotz der inversen Eigenwirkung von Cyclodextrin. Bei der nachfolgenden Inkubation einer 1 mM Cisplatin-Lösung kann die Viabilität durch 12-Imidazolyl-1-dodecanol um 100 Prozentpunkte gesteigert werden.

Den gleichen Effekt besitzt auch 12-Imidazolyl-1-dodecanol in der Konzentration von 1 μ M, wobei die negative Wirkung von Cyclodextrin berücksichtigt werden muss.

Ein vergleichbares Bild zeigt sich nach einer Inkubationsdauer von 24 Stunden:

Auffallend ist hier jedoch, dass 12-Imidazolyl-1-dodecanol in der niedrigeren Dosierung von 0,1 μ M eine Steigerung der Viabilität auf 100 % gegenüber der Kontrollgruppe bedingt. Auch führt die Inkubation von 12-Imidazolyl-1-dodecanol in der höheren Dosierung zu einer Abschwächung der anti-viablen Eigenschaften von Cisplatin um fast 200 Prozentpunkte.

Insgesamt verhindert 12-Imidazolyl-1-dodecanol, dass Cisplatin die epithelialen Zellen des proximalen Nierentubulus in ihrer Regenerationsfähigkeit nachhaltig beeinflusst.

Der zytotoxische Effekt von Cisplatin auf die Zelllinie LLC-PK1 sollte ohne und mit der Inkubation von 12-Imidazolyl-1-dodecanol (gelöst in Cyclodextrin) untersucht werden. Hierfür wurde der *CytoTox-Glo™ Cytotoxicity Assay (G9290)* der Firma Promega® verwendet.

Cisplatin wurde in den Konzentrationen 0,1 mM, 0,5 mM, 1 mM und 1,5 mM, die CDKontrollgruppe als 1 μ M Lösung und die 12-Imidazolyl-1-dodecanol-Kontrollgruppe als 0,1 μ M Lösung inkubiert. 1 mM Cisplatin wurde zusammen mit 0,1 und 1 μ M 12-Imidazolyl-1-dodecanol inkubiert, jeweils für 2, 4, 12, 24, 48 und 72 Stunden. Die Inkubationsdauer von Cisplatin betrug 1, 6, 12 und 24 Stunden und die von Cyclodextrin und 12-Imidazolyl-1-dodecanol jeweils eine Stunde weniger.

Die Anzahl der zytotoxisch affizierten Zellen wurde auf die im jeweiligen Reaktionsansatz bezogene Gesamtzellzahl normiert und als Prozentwert angegeben. Schließlich wurden die Werte aller Inkubationsgruppen auf den Wert der Kontrollgruppe bezogen.

Es zeigt sich, dass innerhalb der ersten sechs Stunden nach der Applikation von Cisplatin keine Effekte in den verschiedenen Gruppen auftreten. Nach 12 Stunden Inkubation einer 1,5 mM Cisplatin-Lösung steigt die Zytotoxizität in der Zellkultur um

400 % und nach weiteren 12 Stunden auf fast 900 %. Nach 24 Stunden zeigen alle Versuchsgruppen unterschiedlich starke Effekte:

Die Inkubation von Cisplatin führt in einer konzentrationsabhängigen Weise zu einem Anstieg der Zytotoxizität um 350 % (0,1 mM), 610 % (0,5 mM), 630 % (1,0 mM) und 900 % (1,5 μ M). Die Inkubation von 1 μ M Cyclodextrin besitzt mit einem Anstieg von 630 % einen starken zytotoxischen Effekt. 12-Imidazolyl-1-dodecanol verursacht in einer Konzentration von 0,1 μ M keinerlei zytotoxische Effekte trotz der inversen Eigenwirkung von Cyclodextrin. Dennoch führt die nachfolgende Inkubation einer 1 mM Cisplatin-Lösung zu keiner signifikanten Verringerung der Zytotoxizität.

Inkubiert man hingegen 12-Imidazolyl-1-dodecanol in einer Konzentration von 1 μ M, wird der zytobische Effekt um fast 200 Prozentpunkte auf 440 % gesenkt. Diese Beobachtung ist unter Verweis auf die negative Wirkung von Cyclodextrin umso bemerkenswerter.

Man kann festhalten, dass 12-Imidazolyl-1-dodecanol den zytotoxischen Effekt von Cisplatin auf die epithelialen Zellen des proximalen Nierentubulus signifikant reduziert.

Um die Wirkung von Cisplatin auf die mitochondriale Integrität der LLC-PK1-Zelllinie ohne und mit der Inkubation von 12-Imidazolyl-1-dodecanol (gelöst in Cyclodextrin) untersuchen zu können, wurde der *MitoProbe™ JC-1 Assay Kit for Flow Cytometry* (M34152) der Firma Invitrogen® verwendet. Der Fluoreszenzfarbstoff JC-1 lagert sich in Abhängigkeit des mitochondrialen Potenzials in die Membranen der Mitochondrien ein. Mithilfe der Durchflusszytometrie kann der Anteil an Zellen bestimmt werden, dessen Mitochondrien im Zuge eines apoptotischen Ereignisses depolarisieren.

Als Positivkontrolle wurde CCCP (Carbonylcyanide-3-Chlorophenylhydrazon) entsprechend den Herstellerangaben verwendet. Cisplatin wurde in einer Konzentration von 1 mM über einen Zeitraum von 2,5 Stunden ohne und mit weiteren Experimentalsubstanzen inkubiert, deren Inkubationszeit 3,5 Stunden betrug:

AFS (Ammoniumeisen-(II)-sulfat-hexahydrat)	freies Eisen	1,0	μM
CD-Kontrolle	Trägersubstanz Cyclodextrin	0,1 1,0	μM μM
Mannit	Scavenger von Hydroxylradikalen	1,0	mM
2,2'-Bipyridine	Eisenchelator	1,0	mM
12-Imidazolyl-1-dodecanol	CYP2E1- Inhibitor	0,1 1,0	μM μM

Als Positivkontrolle wurde CCCP verwendet, welches in 98 % der Zellen zu einer Depolarisation des Potenzials führt (Daten nicht gezeigt). Dies entspricht einer Steigerung von über 500 % im Vergleich zu der Kontrollgruppe. AFS (1 mM) erhöht den Anteil um über 250 %, was die Bedeutung von freiem Eisen bei der Destabilisierung des mitochondrialen Membranpotenzials unterstreicht. Eine 1 mM Cisplatin-Lösung verursacht eine Steigerung um ca. 150 %. Cyclodextrin führt in einer konzentrationsabhängigen Weise ebenfalls zu einem Anstieg von 100 % bei einer Endkonzentration von 1 μM . Dieser Effekt wird durch die „reine“ Wirkung von 12-Imidazolyl-1-dodecanol nicht beeinflusst.

Der Hydroxylradikal-Scavenger Mannit (1 mM) senkt die Wirkung von Cisplatin um fast 120 Prozentpunkte, wohingegen der Eisenchelator 2,2'-Bipyridine keinen Effekt ausübt. Die Vorinkubation von 12-Imidazolyl-1-dodecanol senkt den Effekt von Cisplatin um 100 Prozentpunkte bei einer Konzentration von 1 μM und um 150 Prozentpunkte bei einer Konzentration von 0,1 μM . Dadurch hebt 12-Imidazolyl-1-dodecanol die membran-destabilisierende Wirkung von Cisplatin in einem Konzentrationsverhältnis von 1:10.000 komplett auf. Eine mögliche Erklärung für den geringen Effekt von 12-Imidazolyl-1-dodecanol bei einer 10-fach höheren Konzentration wäre der Verweis auf die starke inverse Wirkung von Cyclodextrin.

Es ist evident, dass 12-Imidazolyl-1-dodecanol die zerstörerische Wirkung von Cisplatin auf das mitochondriale Membranpotenzial komplett verhindern kann. Dadurch werden mit hoher Wahrscheinlichkeit die nachfolgenden pathologischen Prozesse (intrinsischer Weg der Apoptose) ursächlich verhindert.

12-Imidazolyl-1-dodecanol zeigt in allen durchgeführten Untersuchungen eine ausgeprägte nephroprotektive Wirkung gegenüber der durch Cisplatin verursachten

Schädigung des proximalen Tubulusepithels. Hierbei ist insbesondere die Wiederherstellung des Redoxmilieus hervorzuheben, dessen Ungleichgewicht als entscheidender Faktor die Pathophysiologie bestimmt.

Im Folgenden soll die Erfindung beispielhaft erläutert werden, ohne sie damit unnötig einschränken zu wollen.

Beispiel 1: Infusionslösung

Einer im Handel als „Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac“ erhältlichen Lösung von Natriumchlorid, Salzsäure und Wasser, enthaltend pro 50 ml Lösung 25 mg cis-Diammindichloroplatin werden pro 50 ml Lösung 1,25 mg 12-Imidazolyl-1-dodecanol (mittels der oben beschriebenen Stocklösung) zugesetzt. Die Lösung wird, wie dem Fachmann geläufig, als Infusionslösung aufbereitet und zur Verwendung abgefüllt. Das Gewichtsverhältnis von 12-Imidazolyl-1-dodecanol zu cis-Diammindichloroplatin (Cisplatin) in der Infusionslösung beträgt 1 zu 20.

Beispiel 2: Infusionslösung

Einer im Handel als „Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac“ erhältlichen Lösung von Natriumchlorid, Salzsäure und Wasser, enthaltend pro 100 ml Lösung 50 mg cis-Diammindichloroplatin, werden pro 100 ml Lösung 0,4 mg 12-Imidazolyl-1-dodecanol (mittels der oben beschriebenen Stocklösung) zugesetzt. Die Lösung wird, wie dem Fachmann geläufig, als Infusionslösung aufbereitet und zur Verwendung abgefüllt. Das Gewichtsverhältnis von 12-Imidazolyl-1-dodecanol zu cis-Diammindichloroplatin (Cisplatin) in der Infusionslösung beträgt 1 zu 125.

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Kombinationspräparat enthaltend 12-Imidazolyl-1-dodecanol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon sowie Cisplatin oder ein Platin-Komplex-Analogon in einem Gewichtsverhältnis von 1 Gew.Teil 12-Imidazolyl-1-dodecanol auf 5 bis 400 Gew.Teile Cisplatin oder Platin-Komplex-Analogon.
2. Pharmazeutisches Kombinationspräparat nach Anspruch 1, enthaltend 12-Imidazolyl-1-dodecanol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon sowie Cisplatin oder ein Platin-Komplex-Analogon in einem Gewichtsverhältnis von 1 Gew.Teil 12-Imidazolyl-1-dodecanol auf 10 bis 300 Gew.Teile Cisplatin oder Platin-Komplex-Analogon.
3. Pharmazeutisches Kombinationspräparat nach Anspruch 1, enthaltend 12-Imidazolyl-1-dodecanol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon sowie Cisplatin in einem Gewichtsverhältnis von 1 Gew.Teil 12-Imidazolyl-1-dodecanol auf 5 bis 80 Gew.Teile Cisplatin.
4. Pharmazeutisches Kombinationspräparat nach Anspruch 1, enthaltend 12-Imidazolyl-1-dodecanol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon sowie Cisplatin in einem Gewichtsverhältnis von 1 Gew.Teil 12-Imidazolyl-1-dodecanol auf 10 bis 30 Gew.Teile Cisplatin.
5. Pharmazeutisches Kombinationspräparat nach Anspruch 1, enthaltend 12-Imidazolyl-1-dodecanol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon sowie Carboplatin in einem Gewichtsverhältnis von 1 Gew.Teil 12-Imidazolyl-1-dodecanol auf 200 bis 300 Gew.Teile Carboplatin.
6. Pharmazeutisches Kombinationspräparat nach Anspruch 1, enthaltend 12-Imidazolyl-1-dodecanol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon sowie Carboplatin in einem Gewichtsverhältnis von 1 Gew.Teil 12-Imidazolyl-1-dodecanol auf 250 bis 300 Gew.Teile Carboplatin.

7. **Pharmazeutisches Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 – 6, zur Behandlung von Krebserkrankungen, insb. zur Verminderung der Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Ototoxizität und Hepatotoxizität von Cisplatin oder des Platin-Komplex-Analogons.**
8. **Pharmazeutisches Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 – 6, zur Behandlung von Cisplatin induzierter Nephropathie.**
9. **Verwendung eines pharmazeutischen Kombinationspräparats nach einem der Ansprüche 1 – 6 zur Behandlung von Krebserkrankungen, insb. zur Verminderung der Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Ototoxizität und Hepatotoxizität von Cisplatin oder des Platin-Komplex-Analogons.**
10. **Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats nach einem der Ansprüche 1 – 8 durch Mischen der Komponenten.**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/003889

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4164 A61K31/555 A61K33/24 A61K9/00
ADD.

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)

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 practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	DE 10 2010 012234 A1 (ACROVIS BIOSTRUCTURES GMBH [DE]; UNIV ULM [DE]) 22 September 2011 (2011-09-22) the whole document	1-10
L	-----	
A	WO 2007/124734 A2 (MUELLER-ENOCH DIETER [DE]; HAEHNER THOMAS [DE]) 8 November 2007 (2007-11-08) cited in the application page 11 - page 12 page 9 -----	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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 application or patent 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

10 January 2013

Date of mailing of the international search report

18/01/2013

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/003889

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102010012234 A1	22-09-2011	NONE	

WO 2007124734 A2	08-11-2007	AU 2007246023 A1	08-11-2007
		BR PI0710796 A2	09-08-2011
		CA 2650577 A1	08-11-2007
		CN 101478960 A	08-07-2009
		DE 102006019906 A1	31-10-2007
		DE 112007001669 A5	16-04-2009
		EP 2023911 A2	18-02-2009
		JP 2009535309 A	01-10-2009
		KR 20090023590 A	05-03-2009
		RU 2008146974 A	10-06-2010
		RU 2009113390 A	20-10-2010
		US 2009191262 A1	30-07-2009
		WO 2007124734 A2	08-11-2007

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61K31/4164 A61K31/555 A61K33/24 A61K9/00
 ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 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, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	DE 10 2010 012234 A1 (ACROVIS BIOSTRUCTURES GMBH [DE]; UNIV ULM [DE]) 22. September 2011 (2011-09-22) das ganze Dokument	1-10
L	-----	
A	WO 2007/124734 A2 (MUELLER-ENOCH DIETER [DE]; HAEHNER THOMAS [DE]) 8. November 2007 (2007-11-08) in der Anmeldung erwähnt Seite 11 - Seite 12 Seite 9	1-10



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" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. 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 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

10. Januar 2013

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/01/2013

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/003889

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 102010012234 A1	22-09-2011	KEINE	
WO 2007124734 A2	08-11-2007	AU 2007246023 A1	08-11-2007
		BR PI0710796 A2	09-08-2011
		CA 2650577 A1	08-11-2007
		CN 101478960 A	08-07-2009
		DE 102006019906 A1	31-10-2007
		DE 112007001669 A5	16-04-2009
		EP 2023911 A2	18-02-2009
		JP 2009535309 A	01-10-2009
		KR 20090023590 A	05-03-2009
		RU 2008146974 A	10-06-2010
		RU 2009113390 A	20-10-2010
		US 2009191262 A1	30-07-2009
		WO 2007124734 A2	08-11-2007