

(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  
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/105844 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/439**, 38/49, A61P 9/10 // (A61K 31/439, 38:49)
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05813
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
4. Juni 2003 (04.06.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
102 26 814.2 15. Juni 2002 (15.06.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BANZET, Sophie** [FR/DE]; Panoramaweg 23, 88339 MENNISWEILER - BAD WALDSEE (DE). **DUETTMANN, Hermann** [DE/DE]; Caprino-Veronese-Strasse 16, 55435 GAU-ALGESHEIM (DE). **MAUZ, Annerose** [DE/DE]; Habsbergerstrasse 59, 88515 LANGENENSLINGEN-EMERFELD (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (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).
- 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.

(54) Title: MEDICAMENT COMBINATIONS OF SODIUM CHANNEL BLOCKERS AND FIBRINOLYTICS FOR TREATING ISCHAEMIC CONDITIONS

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELKOMBINATIONEN AUS NATRIUMKANALBLOCKERN UND FIBRINOLYTIKA ZUR BEHANDLUNG ISCHÄMISCHER ZUSTÄNDE

(57) Abstract: The invention relates to novel medicament combinations based on sodium channel blockers (1) and fibrinolytics (2), to a method for producing the same and to the use thereof for producing medicaments for treating ischaemic conditions.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Arzneimittelkombinationen auf der Basis von Natriumkanalblockern 1 und Fibrinolytika 2, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung ischämischer Zustände.



WO 03/105844 A1

ARZNEIMITTELKOMBINATIONEN AUS NATRIUMKANALBLOCKERN UND FIBRINOLYTIKA  
ZUR BEHANDLUNG ISCHÄMISCHER ZUSTÄNDE

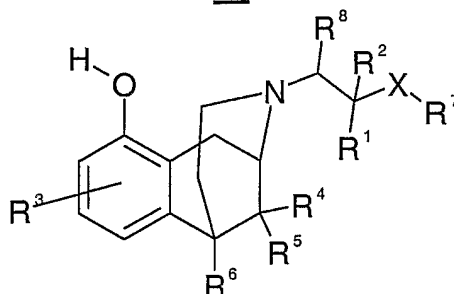
Die Erfindung betrifft neue Arzneimittelkombinationen auf der Basis von Natriumkanalblockern 1 und Fibrinolytika 2; Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung ischämischer Zustände.

Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft Arzneimittelkombinationen enthaltend einen oder mehrere, bevorzugt einen Natriumkanalblocker 1 und ein oder mehrere, bevorzugt ein Fibrinolytikum 2, gegebenenfalls in Gegenwart üblicher Hilfs- oder Trägerstoffe.

A) Erfindungsgemäß einsetzbare Natriumkanalblocker 1:

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung der oder die Natriumkanalblocker 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pirmencol, Sipatrigine, Irampanel, Pilsicainide, Oxcarbazepine, Topiramate, Fosphenytoin, Flunarizin, Ropivacaine, Levobupivacaine, Zonisamide, Mexiletine, Bipridil, Bisaramil, Milacainide, Safinamide, Bupivacaine, Tetrodotoxin, NS 7, den Verbindungen der allgemeinen Formel 1a



1a

worin

X eine Einfachbindung, -O-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen, eine Alkylenbrücke mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen die verzweigt oder unverzweigt sein kann und an beliebiger Stelle in der Brücke ein oder zwei Sauerstoffatom(e) oder ein Stickstoffatom aufweisen kann, vorzugsweise O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylen oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-;

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Phenyl;

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Methyl;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Methoxy;

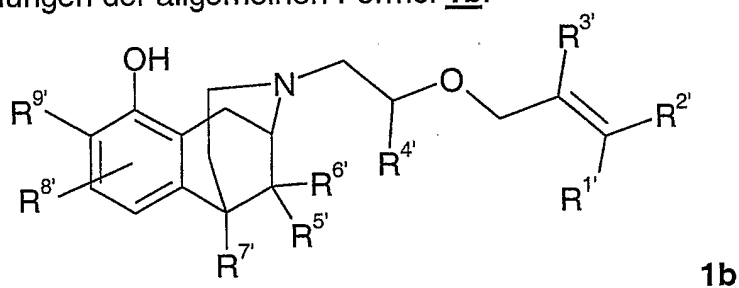
R<sup>4</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl;

R<sup>6</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl;

- R<sup>7</sup> tert.-Butyl, Cyclohexyl oder Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>, die gleich oder verschieden sein können;
- R<sup>8</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;
- 5 R<sup>9</sup> Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy;
- R<sup>10</sup> Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy;
- bedeuten können gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze
- 10 mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren;

und den Verbindungen der allgemeinen Formel **1b**.



- worin
- 15 R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup> und R<sup>3'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
- R<sup>4'</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
- R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup> und R<sup>7'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
- R<sup>8'</sup> und R<sup>9'</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Methoxy bedeuten können,
- 20 gegebenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

- Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung der oder die
- 25 Natriumkanalblocker **1** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pirmencol, Pilsicainide, Sipatrigine, Irampanel, Fosphenytoin, Zonisamide, Mexiletine, Bipridil, Bisaramil, Milacainide, NS 7, den Verbindungen der allgemeinen Formel **1a** worin
- X C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-;
- R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl;
- 30 R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Methyl;
- R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Chlor;
- R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Methyl;
- R<sup>5</sup> Wasserstoff oder Methyl;
- R<sup>6</sup> Methyl oder Ethyl;

- R<sup>7</sup> tert.-Butyl, Cyclohexyl oder Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>, die gleich oder verschieden sein können;
- R<sup>8</sup> Wasserstoff;
- 5 R<sup>9</sup> Wasserstoff, Methyl, Fluor oder Chlor;
- R<sup>10</sup> Wasserstoff, Methyl, Fluor oder Chlor;  
bedeuten können gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entstprechenden Säureadditionssalze
- 10 mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren;

und den Verbindungen der allgemeinen Formel **1b**, worin

- R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup> und R<sup>3'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Methyl;
- R<sup>4'</sup> Wasserstoff oder Methyl;
- 15 R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup> und R<sup>7'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Methyl, vorzugsweise Methyl;
- R<sup>8'</sup> Wasserstoff, Methyl, Hydroxy oder Methoxy, bevorzugt Wasserstoff oder Methyl,
- R<sup>9'</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeuten können,
- 20 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

- Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung
- 25 der oder die Natriumkanalblocker **1** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fosphenytoin, Zonisamide, Sipatrigine, Irampanel, Mexiletine, NS 7, den Verbindungen der allgemeinen Formel **1a** worin

- X C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylen oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;
- R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl;
- 30 R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Methyl;
- R<sup>3</sup> Wasserstoff;
- R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Methyl;
- R<sup>5</sup> Wasserstoff oder Methyl;
- R<sup>6</sup> Methyl;
- 35 R<sup>7</sup> Phenyl, das Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>, die gleich oder verschieden sein können;
- R<sup>8</sup> Wasserstoff;
- R<sup>9</sup> Wasserstoff, Methyl, Fluor oder Chlor;
- R<sup>10</sup> Wasserstoff, Methyl, Fluor oder Chlor;

bedeuten können gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entstprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren;

5

und den Verbindungen der allgemeinen Formel **1b**, worin

R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup> und R<sup>3'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Methyl;

R<sup>4'</sup> Wasserstoff oder Methyl;

R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup> und R<sup>7'</sup> Methyl;

10 R<sup>8'</sup> Wasserstoff oder Methyl, bevorzugt Wasserstoff;

R<sup>9'</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeuten können,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

15

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bzw. C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht im allgemeinen für einen verzweigten oder unverzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 1 bis 8

Kohlenstoffatom(en), der gegebenenfalls mit einem oder mehreren

Halogenatom(en) - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander

20 gleich oder verschieden sein können. Als Beispiele seien folgende

Kohlenwasserstoffreste genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl (Isopropyl),

n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl,

2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-

Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-

25 Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-

Dimethylbutyl, 2,2,-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-

Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-

methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl. Bevorzugt sind - sofern nicht anders

angegeben - Niederalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl,

30 Propyl, *iso*-Propyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-

Dimethylethyl.

Entsprechend bedeutet Alkylen eine verzweigte oder unverzweigte zweibindige

Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls mit

35 einem oder mehreren Halogenatom(en) - vorzugsweise Fluor - substituiert sein

kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können.

Alkoxy steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen

geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest - bevorzugt ist ein

Niederalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatom(en). - Besonders bevorzugt ist die Methoxygruppe.

Besonders bevorzugt ist als Verbindung der Formel **1a** das (-)-(1R,2"S)-2-(2"-

5 Benzyloxy)propyl-4'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan in Form der freien Basen oder der entstprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren. Diese Verbindung ist auch unter dem Namen Crobenetine bekannt.

10 Von besonderem Interesse sind die nachfolgenden Verbindungen der allgemeinen Formel **1b**: (2R)-N-Allyloxyethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid und (2R,2"S)-N-(2-Allyloxy-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid.

15

Dementsprechend ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Komponente **1** besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fosphenytoin, Zonisamide, Sipatrigine, Irampanel, Mexiletine, NS 7, Crobenetine, (2R)-N-Allyloxyethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid und (2R,2"S)-N-(2-Allyloxy-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid, besonders bevorzugt Crobenetine, (2R)-N-Allyloxyethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid und (2R,2"S)-N-(2-Allyloxy-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid, wobei Crobenetine herausragende Bedeutung zukommt.

25

Gegebenenfalls können die Verbindungen **1** in Form ihrer Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze mit einer anorganischen oder organischen Säure eingesetzt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Bernsteinsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Weinsäure oder Zitronensäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

35

Die Verbindungen der Formel **1a** sind aus der WO 99/14199 bekannt. Die Verbindungen der Formel **1b** sind noch nicht im Stand der Technik bekannt. Die im Stand der Technik noch nicht bekannten erfindungsgemäß einsetzbaren Verbindungen der Formel **1b** lassen sich in Analogie zu an sich bekannten

Synthesemethoden herstellen. Mögliche Synthesewege zu den Verbindungen der Formel **1b** sind beispielhaft nachstehend erläutert.

Synthesebeispiel 1: (2R)-N-Allyloxyethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid

1,8 g Allyloxyessigsäure werden in 15 mL Dichlormethan vorgelegt, mit 4,8 g TBTU und 7,5 mL Ethyldiisopropylamin versetzt und 15 Min. bei RT gerührt. Anschließend wird auf -5°C abgekühlt und 3.1 g 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol zugegeben. Man läßt 30-Min bei 0°C rühren, und 1 h bei RT. Anschließend wird je einmal mit 100ml 2nHCL und 100ml 10%iger Kaliumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und i.Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in 50 mL THF aufgenommen und unter Stickstoff zu einer Suspension von 1,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 50ml THF zugetropft. (Temp. steigt auf 35°C an) Anschließend wird auf 50°C erwärmt, 1 h gerührt, abgekühlt und bei 0 -10°C 1ml Wasser zugetropft, 30 Min gerührt, 3ml NaOH zugegeben und 30 Min gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, die Mutterlauge i.Vak. eingeeengt und der Rückstand über eine kurze Säule filtriert. (ca 75 ml Kieselgel; Dichlormethan 70, Essigester 20, Methanol 10). Die geeignete Fraktionen werden i.V. eingeeengt, aus Aceton + eth.HCl kristallisiert. Ausbeute 2.8 g (77%), Schmp.: 236 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -78,3^\circ$  (c = 1; Methanol).

Synthesebeispiel 2: (2R,2"S)-N-(2-Allyloxy-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid

Die Darstellung erfolgt analog zur Durchführung nach Beispiel 1. Ausbeute 56%, Schmp.: 239 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -33,9^\circ$  (c = 1; Methanol).

Synthesebeispiel 3: (2R,2"S)-N-(2-But-2-enoxy-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid

Die Darstellung erfolgt analog zur Durchführung nach Beispiel 1. Ausbeute 47%, Schmp.: 205 °C

Synthesebeispiel 4: (2R,2"S)-N-[2-(2-Methyl-propenoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid

Die Darstellung erfolgt analog zur Durchführung nach Beispiel 1. Ausbeute 12%, Schmp.: 240 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -29,6^\circ$  (c = 1; Methanol).

Synthesebeispiel 5: (2R)-N-[2-Allyloxy-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid

1,9 g (2R)-N-Allyloxyethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid (Beispiel 1) werden in 40 mL Methanol gelöst und mit

3 g 30%iger Formalinlösung und 3 mL 4 N NaOH versetzt. Man erhitzt 12 Std auf 50 °C, zieht das Lösungsmittel i.Vak. ab, versetzt den Rückstand mit 100 mL Wasser und extrahiert 2 mal mit je 200ml Ether. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und i.Vak. eingengt. Der Rückstand wird in 20 mL  
5 Dichlormethan gelöst und bei RT 1,5 g SOCl<sub>2</sub> zugetropft. Nach 30 min. wird i.Vak. eingengt, der Rückstand in 20 ml THF aufgenommen und unter Stickstoff zu einer Suspension von 0,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 20ml Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird 2 h auf 50 °C erwärmt, abgekühlt, 1,5mL 4N NaOH zugetropft und 30 min gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und die Mutterlauge i.Vak.  
10 eingengt. Der Rückstand wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (ca 30 mL Kieselgel, ca 250 mL Essigester). Die geeigneten Fraktionen werden i.V. eingengt, aus Aceton + eth.HCl kristallisiert. Ausbeute 1.1 g (56%), Schmp.: 212 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -71,6^\circ$  (c = 1; Methanol).

15 Synthesebeispiel 6: (2R,2'S)-N-[2-Allyloxy-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,9,11,11-tetramethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid

Die Darstellung erfolgt analog zur Durchführung nach Beispiel 5 ausgehend von Beispiel 2. Ausbeute 60%, Schmp.: 215 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -29,3^\circ$  (c = 1; Methanol).

20 B) Erfindungsgemäß einsetzbare Fibrinolytika 2:

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Fibrinolytika 2 ausgewählt aus der Gruppe der Plasminogenaktivatoren. Von besonderem Interesse sind dabei Alteplase (humaner Gewebepasminogenaktivator, t-PA), Tenecteplase, Reteplase, Streptokinase, Urokinase, Anistreplase, Montepase, Nateplase, Duteplase,  
25 Lanoteplase, Silteplase, Amediplase und Desmoteplase. All diese Fibrinolytika sind im Stand der Technik bekannt.

Alteplase (Aminosäuresequenz: GenBank Accession No. AAB59510) ist ein als Arzneimittel zugelassenes Fibrinolytikum, dessen Herstellung durch rekombinante  
30 Expression, vorzugsweise in Zelllinien des chinesischen Hamsters Cricetulus griseus (CHO-Zellen), sowie seine pharmazeutische Formulierung und medizinische Anwendung im Stand der Technik ausführlich beschrieben ist (Pennica et al., Nature 301, 214-221 (1983); EP 0 093 619; Andersen et al., Biotechnol Bioeng 70 (1), 25-31 (2000); Dowd et al., Biotechnol Prog 16 (5), 786-794 (2000); Fann et al., Biotechnol  
35 Bioeng 69 (2), 204-212 (2000); Werner et al., Arzneimittelforschung 48 (8), 870-880 (1998); Wernicke et Will, Anal Biochem 203 (1), 146-150 (1992); Bos et al., Biochim Biophys Acta 1117 (2), 188-192 (1992); Dodd et al., FEBS Lett 209 (1), 13-17 (1986); Matsuo et al., J Chromatogr 369 (2), 391-397 (1986); Einarsson et al., Biochim Biophys Acta 830 (1), 1-10 (1985); Kruithof et al., Biochem J 226 (3), 631-

636 (1985); Nguyen et al., Pharm Biotechnol. 5, 91-134 (1993); The Gusto III Investigators, N Engl J Med. 1997 Oct 16;337(16):1118-23; EP 0 239 292; WO 86/05514).

- 5 Tenecteplase (TNK-tPA; T103N,N117Q,KHRR(296-299)AAAA-tPA) ist ebenfalls ein als Arzneimittel zugelassenes Fibrinolytikum. Seine Herstellung und Verwendung ist in den Literaturstellen WO 93/24635; Keyt et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1994 Apr 26;91(9):3670-4; Turcasso et Nappi, Ann Pharmacother. 2001 Oct;35(10):1233-40; MacGahan, Issues Emerg Health Technol. 2001 Jan;(13):1-6; Davydov et Cheng,  
10 Clin Ther. 2001 Jul;23(7):982-97; The Assent II investigators, Lancet. 1999 Aug 28;354(9180):716-22 ausführlich beschrieben.

- Die Herstellung der ebenfalls als Arzneimittel zugelassenen Reteplase und ihrer pharmazeutischen Formulierungen und Verwendungen sind in den Literaturstellen  
15 WO 90/03497; WO 91/08765, WO 91/08766, und Noble et McTavish, Drugs. 1996 Oct;52(4):589-605 beschrieben. Herstellung, pharmazeutische Formulierung und medizinische Verwendung von Lanoteplase sind in den Literaturstellen WO 87/04722 und WO 90/08557 beschrieben. Herstellung, pharmazeutische Formulierung und medizinische Verwendung von Desmoteplase sind in den  
20 Literaturstellen WO 90/09438 und WO 97/29188 beschrieben. Herstellung, pharmazeutische Formulierung und medizinische Verwendung der als Arzneimittel zugelassenen Anistreplase ist in den Literaturstellen EP 0 028 489, Fears, Semin Thromb Hemost 15 (2), 129-139 (1989); Anderson et al., Circulation. 1991 Jan;83(1):126-40; Been et al., Int J Cardiol. 1986 Apr;11(1):53-61; Marder et al., Ann  
25 Intern Med. 1986 Mar;104(3):304-10; Walker et al, Thromb Haemost. 1984 Apr 30;51(2):204-6, und Matsuo et al, Thromb Res Suppl. 1981 Nov 15;24(4):347-58 beschrieben. Urokinase ist beschrieben in EP 0 143 949, EP 0 154 272, EP 0 303 028, und EP 0 620 279.

- 30 In der Literatur ist eine grosse Anzahl weiterer Plasminogenaktivatoren beschrieben, die für die erfindungsgemässe Kombination als Komponente 2 zur Anwendung kommen können.

- Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Fibrinolytika 2  
35 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alteplase (t-PA), Tenecteplase, Reteplase, Streptokinase, Urokinase, Anistreplase, Montepulse und Nateplase. Erfindungsgemäss besonders bevorzugte Fibrinolytika 2 sind ausgewählt aus der Gruppe Alteplase (t-PA), Tenecteplase, Reteplase, Urokinase und Anistreplase,

wobei Alteplase, Tenecteplase und Reteplase, besonders bevorzugt Alteplase erfindungsgemäß herausragende Bedeutung zukommt.

**C) Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2:**

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen von einem oder mehreren, bevorzugt einem Natriumkanalblocker 1 und einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese. Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der
- 10 erfindungsgemäßen Kombinationen von einem oder mehreren, bevorzugt einem Natriumkanalblocker 1 und einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardialen oder Gehirnschämien, besonders bevorzugt zur Behandlung von Schlaganfall. Von besonderer Bedeutung im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung
- 15 der erfindungsgemäßen Kombinationen von einem oder mehreren, bevorzugt einem Natriumkanalblocker 1 und einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2 zur Behandlung von ischämischem Schlaganfall, besonders bevorzugt von akutem, ischämischem Schlaganfall.
- 20 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine erfindungsgemäße Kombination von einem oder mehreren, bevorzugt einem Natriumkanalblocker 1 und einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2 appliziert wird. Bevorzugt betrifft die vorliegende
- 25 Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von kardialen oder Gehirnschämien, besonders bevorzugt von Schlaganfall, erfindungsgemäß bevorzugt ferner von ischämischem Schlaganfall, besonders bevorzugt von akutem, ischämischem Schlaganfall, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine erfindungsgemäße Kombination von einem oder mehreren, bevorzugt einem Natriumkanalblocker 1 und
- 30 einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2 appliziert wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von einem oder mehreren, bevorzugt einem Natriumkanalblocker 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur kombinierten Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese

35 mit einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2. Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur kombinierten Behandlung von kardialen oder Gehirnschämien, besonders bevorzugt zur Behandlung von Schlaganfall mit einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2. Von besonderer Bedeutung im Rahmen der

vorliegenden Erfindung ist die vorstehende Verwendung zur kombinierten Behandlung von ischämischem Schlaganfall, besonders bevorzugt von akutem, ischämischem Schlaganfall mit einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß ein oder mehrere, bevorzugt ein Natriumkanalblocker 1 und ein oder mehrere, bevorzugt ein Fibrinolytikum 2 gleichzeitig oder sequentiell in einer  
10 einzigen oder zwei getrennten, bevorzugt in zwei getrennten Darreichungsformen appliziert werden. Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von kardialen oder Gehirnschlämien, besonders bevorzugt von Schlaganfall, erfindungsgemäß bevorzugt ferner von ischämischem Schlaganfall, besonders bevorzugt von akutem, ischämischem Schlaganfall, welches dadurch  
15 gekennzeichnet ist, daß ein oder mehrere, bevorzugt ein Natriumkanalblocker 1 und ein oder mehrere, bevorzugt ein Fibrinolytikum 2 gleichzeitig oder sequentiell in einer einzigen oder zwei getrennten, bevorzugt in zwei getrennten Darreichungsformen appliziert werden.

20 **D.1) Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2:**

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen können die aktiven Bestandteile 1 und 2 in einer einzigen, oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Bei den erfindungsgemäß besonders bedeutsamen Kombinationen von Zonisamide, Mexiletine, NS 7, Crobenetine, (2R)-N-Allyloxyethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid oder (2R,2"S)-N-(2-Allyloxy-  
25 propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid als Komponente 1 mit Alteplase (t-PA), Tenecteplase, Reteplase, Urokinase oder Anistreplase als Komponente 2 liegen die beiden Komponenten bevorzugt in zwei getrennten Darreichungsformen vor, zum Beispiel in Form eines  
30 sogenannten Kits. Getrennte Darreichungsformen der beiden Komponenten 1 und 2 sind in den nachstehenden Abschnitten detailliert beschrieben.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Kombination von 1 und 2 im Rahmen der vorstehend genannten Verwendung und im Rahmen des vorstehend genannten  
35 Verfahrens kann durch gleichzeitige Gabe der Kombination aus 1 und 2 oder, bei Vorliegen von 1 und 2 in unterschiedlichen Darreichungsformen durch gleichzeitige oder sequentielle Gabe der Komponenten 1 und 2 erfolgen. Unter sequentiell ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung jede Applikation der Komponenten 1 oder 2 zu verstehen, die nicht gleichzeitig erfolgt. Unter gleichzeitiger Applikation wird hierbei

insbesondere auch diejenige Art der Applikation verstanden, bei der wenigstens eine der Komponenten **1** und **2** beispielsweise mittels einer Infusion über einen längeren Zeitraum verabreicht wird und die jeweils andere Komponente während dieses Applikationsintervalls ebenfalls zum Einsatz gelangt. Werden beide Komponenten **1** und **2** mittels Infusion über einen längeren Zeitraum appliziert, so bedeutet gleichzeitig im Sinne der vorliegenden Erfindung, daß sich die Infusionsintervalle zumindest kurzzeitig überschneiden.

Insbesondere bei Therapie der im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugten Indikation ischämischer Schlaganfall, besonders bevorzugt bei Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls werden die Komponenten **1** und **2** bevorzugt gleichzeitig oder in zumindest in geringem zeitlichem Abstand appliziert, d.h. beispielsweise innerhalb von einer Stunde. Hierbei ist eine Behandlung mit den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen besonders wirksam, wenn sie innerhalb kürzester Zeit nach Auftreten des Schlaganfalls erfolgt. Besonders bevorzugt setzt die Therapie spätestens innerhalb von etwa 5 Stunden, besonders bevorzugt innerhalb von 4 Stunden, ferner bevorzugt innerhalb von 3 Stunden nach Auftreten des Schlaganfalls ein.

**D.2) Pharmazeutische Formulierung und Applikation der Komponente 1:**

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen **1** oral, transdermal, inhalativ oder parenteral verabreicht werden. Die Verbindungen **1** liegen hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, beispielsweise in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffs bestehen, wie beispielsweise Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien, transdermale Systeme etc.. Eine wirksame Dosis der Verbindungen **1**, insbesondere der Verbindungen der Formeln **1a** und **1b** liegt bei einer oralen Anwendung zwischen 1 und 1000, vorzugsweise zwischen 1 und 500, besonders bevorzugt zwischen 5-300 mg/Dosis, bei intravenöser, subcutaner oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 100, vorzugsweise zwischen 0,1 und 70 mg pro Dosis.

Es ist insbesondere möglich, die erfindungsgemäße Komponente **1** als Infusionslösung, vorzugsweise in einer physiologischen Kochsalzlösung oder Nährsalzlösung einzusetzen. Bei einer Infusion können beispielsweise 10-100 mg/h bevorzugt 25-60 mg/h der Verbindung **1** zur Anwendung kommen. Die letztgenannte Applikationsform ist erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung.

Bei Applikation der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Verbindung **1** Crobenetine, ist die intravenöse Gabe als Infusion besonders bevorzugt. Hier kommen dann vorzugsweise zwischen 10 und 60 mg (bezogen auf die freie Base Crobenetine) pro Dosis zur Anwendung. Dabei ist es möglich Crobenetine als

5 Komponente **1** der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in unterschiedlichen zeitlichen Intervallen mit unterschiedlichen Dosierungen pro Therapie zu verabreichen. Beispielsweise kann Crobenetine als Komponente **1** zunächst in einer Dosis von 20-70 mg, bevorzugt 30 bis 60 mg, besonders bevorzugt 50 mg über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten bis 2 Stunden, bevorzugt über 45 bis 90

10 Minuten, besonders bevorzugt über eine Stunde appliziert werden. Dieser ersten Applikation der Komponente **1** Crobenetine können sich dann weitere Applikationen in Dosierungen von beispielsweise 5 bis 50 mg, bevorzugt 10 bis 40 mg, besonders bevorzugt 20 bis 30 mg über einen Zeitraum von 2 bis 8 Stunden, bevorzugt 3 bis 7 Stunden, besonders bevorzugt 4 bis 6 Stunden anschließen. Gegebenenfalls können

15 sich dieser zweiten Applikation der Komponente **1** Crobenetine weitere anschließen.

Nachfolgend werden besondere Ausführungsformen von parenteral applizierbaren Formulierungen beschrieben, die insbesondere bei den erfindungsgemäß besonders bevorzugt als Natriumkanalblocker **1** zum Einsatz gelangenden Verbindungen der

20 Formeln **1a** und **1b** Anwendung finden können.

Diese Formulierungen umfassen wenigstens eine Verbindung der Formel **1a** oder **1b** oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze und ein Cyclodextrin-Derivat, insbesondere gamma-Cyclodextrin ( $\gamma$ -CD), Hydroxypropyl-gamma-cyclodextrin (HP-

25  $\gamma$ -CD), Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD) oder Sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBE- $\beta$ -CD). Das bevorzugte Cyclodextrin-Derivat ist Hydroxypropyl- $\gamma$ -cyclodextrin. Hydroxypropyl- $\gamma$ -cyclodextrin mit einem molaren Substitutionsgrad von 0,5 bis 0,7 ist beispielsweise von der Firma Wacker-Chemie GmbH, D-Burghausen, unter dem Namen „CAVASOL® W8 HP Pharma“ im Handel. „CAVASOL® W8 HP

30 Pharma“ ist für diese pharmazeutischen Zusammensetzungen besonders bevorzugt. Neben der Verbindung der Formel **1a** oder **1b** und dem Cyclodextrin-Derivat können die zur parenteralen Anwendung bestimmten erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen Hydroxysäuren wie beispielsweise Äpfelsäure, Milchsäure, Weinsäure oder Zitronensäure enthalten. Gegebenenfalls enthalten sie ferner

35 übliche Hilfs- und Trägerstoffe wie beispielsweise die Isotonanzen Glucose, Mannitol oder Natriumchlorid oder Natriumacetat bzw. Natriumacetat-Trihydrat als Puffer in Verbindung mit Essigsäure oder einen Zitronensäure/Phosphat-Puffer bestehend z.B. aus Zitronensäure und Dinatriumhydrogenphosphat bzw.

Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat. Als Lösungsmittel dient üblicherweise Wasser für Injektionszwecke.

Das molare Verhältnis der Verbindung der Formel **1a** oder **1b** zu Cyclodextrin liegt in diesen Formulierungen beispielsweise zwischen 1:1 und 1:5. Bevorzugt ist ein  
5 molares Verhältnis von 1 : 2,5 bis 1 : 3,5. In Gegenwart von Hydroxysäure liegt dieses molare Verhältnis erfindungsgemäß bevorzugt zwischen 1 : 0,5 und 1 : 3; besonders bevorzugt ist ein molares Verhältnis von 1 : 0,5 bis 1 : 1,5.  
Diese Formulierungen gelangen besonders bevorzugt bei Applikation von Crobenetine als Komponente **1** zur Anwendung.

10

Neben den vorstehend beschriebenen Formulierungen, umfassend wenigstens eine Verbindung der Formel **1a** oder **1b** oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze und ein Cyclodextrin-Derivat, sind erfindungsgemäß solche Formulierungen zur parenteralen Applikation von gleichrangiger Bedeutung, die neben einer  
15 Verbindung der Formel **1a** bzw. **1b** oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze, Mannitol als Hilfsstoff enthalten. Die Menge an Mannitol wird bevorzugt so gewählt, daß eine isotonische Lösung erhalten wird.

Gegebenenfalls enthalten diese pharmazeutische Zusammensetzungen außerdem weitere übliche Hilfs- und Trägerstoffe wie beispielsweise einen Essigsäure/Acetat-  
20 Puffer bestehend aus Essigsäure und Natriumacetat bzw. Natriumacetat-Trihydrat oder einen Zitronensäure/Phosphat-Puffer bestehend z.B. aus Zitronensäure und Dinatriumhydrogenphosphat bzw. Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat.

Üblicherweise wird die Menge der Pufferkomponenten so gewählt, daß ein bestimmter pH-Wert und eine bestimmte Pufferkapazität erreicht wird. Als  
25 Lösungsmittel dient üblicherweise Wasser für Injektionszwecke.

Bevorzugterweise enthält die pharmazeutische Zusammensetzung neben dem Isotonanz Mannitol einen Essigsäure/Acetat-Puffer. Besonders bevorzugt ist dabei ein 0,005 bis 0,05 molarer, vorzugsweise ein 0,005 bis 0,02 molarer Essigsäure/Acetat-Puffer mit einem pH-Wert von 3,8 bis 5, ganz besonders bevorzugt ist ein  
30 0,01 molarer Essigsäure/Acetat-Puffer mit einem pH-Wert von etwa 4. Die Konzentrationsangabe bezieht sich hierbei auf die Gesamtkonzentration von Essigsäure und Acetat; das Verhältnis von Essigsäure zu Acetat ergibt sich aus dem gewünschten pH-Wert. Der angegebene pH-Wert wird sowohl in der reinen Puffer- als auch in der fertigen Injektions- bzw. Infusionslösung gemessen.  
35 Diese Formulierungen gelangen besonders bevorzugt bei Applikation von Crobenetine als Komponente **1** zur Anwendung.

**D.2.1) Pharmazeutische Formulierungsbeispiele der Komponente 1:****Formulierungsbeispiel 1:**

|   |                                |           |
|---|--------------------------------|-----------|
|   | Crobenetine Hydrochlorid       | 767 mg    |
| 5 | HpyCD*)                        | 10000 mg  |
|   | Mannitol                       | 11000 mg  |
|   | Essigsäure 99%                 | 125,25 mg |
|   | Natriumacetat-Trihydrat        | 56,5 mg   |
|   | Wasser für Injektionszwecke ad | 250 ml    |

10

\*) beispielsweise „CAVASOL ® W8 HP Pharma“ von Wacker

**Formulierungsbeispiel 2:**

|    |                                |          |
|----|--------------------------------|----------|
|    | Crobenetine Hydrochlorid       | 383,5 mg |
| 15 | $\gamma$ CD                    | 5000 mg  |
|    | NaCl                           | 2250 mg  |
|    | Wasser für Injektionszwecke ad | 250 ml   |

**Formulierungsbeispiel 3:**

|    |                                |           |
|----|--------------------------------|-----------|
| 20 | Crobenetine Hydrochlorid       | 767 mg    |
|    | HP $\beta$ CD                  | 7500mg    |
|    | Mannitol                       | 12500 mg  |
|    | Essigsäure 99%                 | 125,25 mg |
|    | Natriumacetat-Trihydrat        | 56,5 mg   |
| 25 | Wasser für Injektionszwecke ad | 250 ml    |

**Formulierungsbeispiel 4:**

|    |                                |           |
|----|--------------------------------|-----------|
|    | Crobenetine Hydrochlorid       | 767 mg    |
|    | SBE $\beta$ CD                 | 5000 mg   |
| 30 | Mannitol                       | 12500 mg  |
|    | Essigsäure 99%                 | 125,25 mg |
|    | Natriumacetat-Trihydrat        | 56,5 mg   |
|    | Wasser für Injektionszwecke ad | 250 ml    |

15

Formulierungsbeispiel 5:

|   |                                |           |
|---|--------------------------------|-----------|
|   | Crobenetine Hydrochlorid       | 767 mg    |
|   | HP $\gamma$ CD                 | 2500 mg   |
|   | Citronensäure                  | 708 mg    |
| 5 | Mannitol                       | 12500 mg  |
|   | Essigsäure 99%                 | 125,25 mg |
|   | Natriumacetat-Trihydrat        | 56,5 mg   |
|   | Wasser für Injektionszwecke ad | 250 ml    |

10 Formulierungsbeispiel 6:

|    |                                |           |
|----|--------------------------------|-----------|
|    | Crobenetine Hydrochlorid       | 767 mg    |
|    | $\gamma$ CD                    | 2500 mg   |
|    | Weinsäure                      | 138,25 mg |
|    | NaCl                           | 2250 mg   |
| 15 | Wasser für Injektionszwecke ad | 250 ml    |

Formulierungsbeispiel 7 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4))

|    |                                |          |
|----|--------------------------------|----------|
|    | Croebentine Hydrochlorid       | 274 mg   |
|    | Mannitol                       | 25000 mg |
| 20 | Essigsäure 99%                 | 250,5 mg |
|    | Natriumacetat-Trihydrat        | 113,0 mg |
|    | Wasser für Injektionszwecke ad | 500 ml   |

Formulierungsbeispiel 8 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4,5))

|    |                                |          |
|----|--------------------------------|----------|
| 25 | Crobenetine Hydrochlorid       | 274 mg   |
|    | Mannitol                       | 25000 mg |
|    | Essigsäure 99%                 | 180,0 mg |
|    | Natriumacetat-Trihydrat        | 265,0 mg |
| 30 | Wasser für Injektionszwecke ad | 500 ml   |

Formulierungsbeispiel 9 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4))

|    |                                |          |
|----|--------------------------------|----------|
|    | Crobenetine Hydrochlorid       | 383,6 mg |
|    | Mannitol                       | 25000 mg |
| 35 | Essigsäure 99%                 | 501,0 mg |
|    | Natriumacetat-Trihydrat        | 226,0 mg |
|    | Wasser für Injektionszwecke ad | 500 ml   |

Formulierungsbeispiel 10 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4))

|   |                                |           |
|---|--------------------------------|-----------|
|   | Crobenetine Hydrochlorid       | 767 mg    |
|   | Mannitol                       | 11000 mg  |
|   | Essigsäure 9%                  | 125,25 mg |
| 5 | Natriumacetat-Trihydrat        | 56,5 mg   |
|   | Wasser für Injektionszwecke ad | 250 ml    |

Formulierungsbeispiel 11 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4,5))

|    |                                |          |
|----|--------------------------------|----------|
|    | Crobenetine Hydrochlorid       | 767 mg   |
| 10 | Mannitol                       | 25000 mg |
|    | Essigsäure 99%                 | 90,0 mg  |
|    | Natriumacetat-Trihydrat        | 132,5 mg |
|    | Wasser für Injektionszwecke ad | 500 ml   |

15 Formulierungsbeispiel 12 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4))

|    |                                |          |
|----|--------------------------------|----------|
|    | Crobenetine Hydrochlorid       | 219,1 mg |
|    | Mannitol                       | 5000 mg  |
|    | Essigsäure 99%                 | 50,1 mg  |
|    | Natriumacetat-Trihydrat        | 22,6 mg  |
| 20 | Wasser für Injektionszwecke ad | 100 ml   |

Durch Gabe eines bestimmten Volumens einer der oben beschriebenen Lösungen kann die verabreichte Menge des Wirkstoffs gesteuert werden. Beispielsweise entspricht die tägliche Applikation von 100 ml einer Lösung gemäß Beispiel 1 einer

25 Gabe von 280 mg Crobenetine täglich.

**D.3) Pharmazeutische Formulierung und Applikation der Komponente 2:**

Das im Rahmen der erfindungsgemäßen Kombination zum Einsatz kommende Fibrinolytikum 2 ist in der Regel ein Polypeptid, das parenteral verabreicht werden

30 muss. Die Applikation kann dabei insbesondere durch intravenöse, intraarterielle, intramuskuläre, intra- oder subkutane Injektion erfolgen, aber auch die Verabreichung durch Inhalation eines Pulvers oder Aerosols ist möglich. Typische Formulierungen sind gefriergetrocknete Präparationen (Lyophilisate) des Polypeptids, die unmittelbar vor der Verabreichung mit einer Injektions- oder

35 Infusionslösung rekonstituiert werden. Die Rekonstitutionslösung kann Wasser oder eine gepufferte wässrige Lösung sein. Die Formulierung kann aber auch aus einer wässrigen Lösung bestehen, die vorzugsweise mit einem physiologisch verträglichen Puffer gepuffert ist und zusätzlich übliche Stabilisatoren, Lösungsvermittler, und Konservierungsstoffe enthalten kann. Beispiele für übliche Hilfsstoffe für solche

- festen oder flüssigen Formulierungen sind Alkalihydrogenphosphat/Alkalidihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Serumalbumin, Polyoxyethylensorbitan-Monolaurat (Tween<sup>®</sup> 20), Polyoxyethylensorbitan-Monooleat (Tween<sup>®</sup> 80), Ethylendiamin-Tetraacetat (EDTA), Saccharose, Mannitol, Dextran, Aminosäure, und Benzylalkohol (letzteres nur für flüssige Formulierungen). Die Applikation erfolgt in der Regel parenteral, vorzugsweise durch intravenöse Injektion oder Infusion. Applikationsmodus und Dosierung hängen dabei vom gewählten Fibrinolytikum ab, insbesondere von dessen spezifischer biologischer Aktivität und Halbwertszeit im Blutplasma. So wird Alteplase, das eine relativ kurze Halbwertszeit hat, typischerweise in einer Gesamtdosierung von 100 mg wie folgt appliziert: 10-15 mg als intravenöser Bolus, gefolgt von einer intravenösen Infusion von 50 mg über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten, gefolgt von einer weiteren Infusion von 60-180 Minuten bis zur Maximaldosis. Tenecteplase hat eine längere Halbwertszeit und kann daher als Einfachbolus körpertgewichtsbezogen bis zu einer Maximaldosis von 50 mg verabreicht werden. Die Verabreichung von Reteplase, das eine mittlere Halbwertszeit und eine geringere spezifische Aktivität hat, erfolgt als intravenöser Doppelbolus im Abstand von 30 Minuten in einer Dosierung von jeweils 10 Einheiten (560 mg) pro Bolus. Dem Fachmann ist bekannt, wie er für ein neues Arzneimittel geeignete Dosierungen auffinden kann. Für die namentlich genannten Palsminogenaktivatoren kann der Fachmann Formulierungs- und Dosierungsinformationen den oben genannten Literaturatellen entnehmen.

### **D.3.1) Pharmazeutische Formulierungsbeispiele der Komponente 2:**

- Formulierungen der Komponente **2** sind im Stand der Technik bekannt und auf dem Markt erhältlich. Nachstehend werden einige, kommerziell erhältliche Formulierungen, die erfindungsgemäß zum Einsatz gelangen können, exemplarisch und zur Verdeutlichung aufgeführt.

- Alteplase: (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung)
- |                       |                                                                         |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Zusammensetzung:      | Alteplase 10 mg/ 20 mg/ 50 mg/ 100 mg.                                  |
| weitere Bestandteile: | Arginin, Phosphorsäure, Polysorbat 80.<br>Wasser für Injektions-zwecke. |

- Tenecteplase: (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung)
- |                       |                                                                                    |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Zusammensetzung:      | Tenecteplase 8 000 U/ 10 000 U (40 mg/50 mg).                                      |
| weitere Bestandteile: | Arginin, Phosphorsäure, Polysorbat 20.<br>Wasser für Injektionszwecke 8 ml/ 10 ml. |

Retepase: (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung)

Zusammensetzung: Retepase 0,56 g (entspr. 10 E.).

weitere Bestandteile: Tranexamsäure, Kaliummonohydrogenphosphat,  
Phosphorsäure, Saccharose, Polysorbat 80.

5

Wasser für Injektionszwecke 10 ml.

Streptokinase: (Trockensubstanz für Infusionslösung)

Zusammensetzung: hochgereinigte Streptokinase 250000 I.E./ 750000 I.E./  
1500000 I.E. als Trockensubstanz.

10 weitere Bestandteile: Human-Albumin, Natrium-L-hydrogenylglutamat 1H<sub>2</sub>O,  
Polygelin.

Streptokinase: (oral Tabletten)

Zusammensetzung: Streptokinase 10 000 I.E., Streptodornase 2500-  
10 000 I.E.

15

weitere Bestandteile: Magnesiumstearat, Calciumhydrogenphosphat,  
Maisstärke, Arabisches Gummi.

Urokinase: (Trockensubstanz)

20 Zusammensetzung: Urokinase 500 000 I.E.

weitere Bestandteile: Natriummonohydrogenphosphat,  
Natriumdihydrogenphosphat, Human-Albumin.

Urokinase: (Trockensubstanz)

25 Zusammensetzung: Urokinase (human) 500.000 I.E.

weitere Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Natriummonohydrogen-  
phosphat, Natriumchlorid, Dextran 40.

Anistreplase: (Trockensubstanz und Lösungsmittel zur i.v. Injektion)

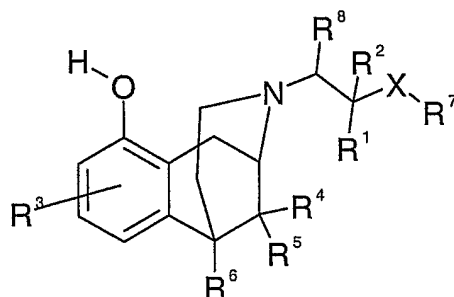
30 Zusammensetzung.: 209-230 mg Trockensubstanz mit Anistreplase 29,55-  
30,03 mg.

weitere Bestandteile: 4-Amidinophenyl (p-anisat)-HCl 0,15-0,17 mg,  
Dimethylsulfoxid 1-2 mg, Aminocaprinsäure 1,2-1,6 mg,  
D-Mannitol, Humanalbumin, Lysin-1HCl, Natriumhydroxid,  
Glycerol, Aqua ad injectabilia.

35

# Patentansprüche

- 1) Arzneimittelkombinationen enthaltend einen oder mehrere, bevorzugt einen Natriumkanalblocker 1 und ein oder mehrere, bevorzugt ein Fibrinolytikum 2,  
 5 gegebenenfalls in Gegenwart üblicher Hilfs- oder Trägerstoffe.
- 2) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pirmencol, Sipatrigine, Irampanel, Pilsicainide, Oxcarbazepine, Topiramate, Fosphenytoin, Flunarizin, Ropivacaine,  
 10 Levobupivacaine, Zonisamide, Mexiletine, Bipridil, Bisaramil, Milacainide, Safinamide, Bupivacaine, Tetrodotoxin, NS 7, den Verbindungen der allgemeinen Formel 1a



**1a**

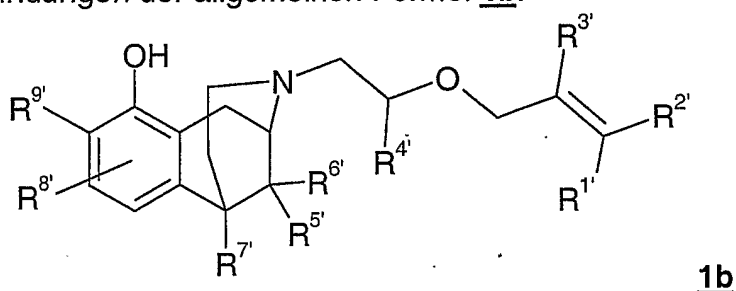
- worin
- 15 X eine Einfachbindung, -O-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen, eine Alkylenbrücke mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen die verzweigt oder unverzweigt sein kann und an beliebiger Stelle in der Brücke ein oder zwei Sauerstoffatom(e) oder ein Stickstoffatom aufweisen kann, vorzugsweise O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylen oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-;
- 20 R<sup>1</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Phenyl;  
 R<sup>2</sup> Wasserstoff, Methyl;  
 R<sup>3</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Methoxy;  
 R<sup>4</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl;  
 R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl;  
 25 R<sup>6</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl;  
 R<sup>7</sup> tert.-Butyl, Cyclohexyl oder Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>, die gleich oder verschieden sein können;  
 R<sup>8</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;  
 30 R<sup>9</sup> Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy;  
 R<sup>10</sup> Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy;

20

bedeuten können gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren;

5

und den Verbindungen der allgemeinen Formel **1b**.



worin

- 10 R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup> und R<sup>3'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;  
 R<sup>4'</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;  
 R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup> und R<sup>7'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;  
 R<sup>8'</sup> und R<sup>9'</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl,  
 Ethyl, Hydroxy oder Methoxy bedeuten können,  
 gegebenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer  
 15 Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer  
 pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

- 3) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß **1**  
 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pirmencol, Pilsicainide, Sipatrigine,  
 20 Irampanel, Fosphenytoin, Zonisamide, Mexiletine, Bipridil, Bisaramil, Milacainide,  
 NS 7, den Verbindungen der allgemeinen Formel **1a** worin  
 X C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-;  
 R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl;  
 R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Methyl;  
 25 R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Chlor;  
 R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Methyl;  
 R<sup>5</sup> Wasserstoff oder Methyl;  
 R<sup>6</sup> Methyl oder Ethyl;  
 R<sup>7</sup> tert.-Butyl, Cyclohexyl oder Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls  
 30 substituiert sein kann durch R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>, die gleich oder verschieden  
 sein können;  
 R<sup>8</sup> Wasserstoff;  
 R<sup>9</sup> Wasserstoff, Methyl, Fluor oder Chlor;  
 R<sup>10</sup> Wasserstoff, Methyl, Fluor oder Chlor;

bedeuten können gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entstprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren;

5

und den Verbindungen der allgemeinen Formel **1b**, worin

R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup> und R<sup>3'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Methyl;

R<sup>4'</sup> Wasserstoff oder Methyl;

R<sup>5'</sup>, R<sup>6'</sup> und R<sup>7'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Methyl, vorzugsweise

10

Methyl;

R<sup>8'</sup> Wasserstoff, Methyl, Hydroxy oder Methoxy, bevorzugt

Wasserstoff oder Methyl,

R<sup>9'</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeuten können,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer

15

Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer

pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

4) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß **2** ausgewählt ist aus der Gruppe der

20

Plasminogenaktivatoren.

5) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß **2** ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alteplase (humaner Gewebeplasminogenaktivator, t-PA), Tenecteplase, Reteplase, Streptokinase, Urokinase, Anistreplase, Montepase, Nateplase, Duteplase, Lanoteplase, Silteplase, Amediplase und Desmoteplase.

25

6) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die aktiven Bestandteile **1** und **2** in einer einzigen, oder in zwei getrennten, bevorzugt in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.

30

7) Verwendung einer Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese.

35

8) Verwendung nach Anspruch 7, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardialen oder Gehirnischämien, besonders bevorzugt zur Behandlung von Schlaganfall.

22

- 9) Verwendung von einem oder mehreren, bevorzugt einem Natriumkanalblocker 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur kombinierten Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese mit einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2.

5

- 10) Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß 1 ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen nach Anspruch 2 und ferner dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen nach Anspruch 4.

10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05813

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/439 A61K38/49 A61P9/10 //(A61K31/439,38:49)

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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, 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          | DE LEY, G; WEYNE, J; DEMEESTER, G;<br>STRYCKMANS K; GOETHALS, P; LEUSEN, I:<br>"Streptokinase treatment versus calcium<br>overload blockade in experimental<br>thromboembolic stroke"<br>STROKE,<br>vol. 20, no. 3, 1989, pages 357-361,<br>XP009016621<br>abstract | 1-10                  |
| Y          | ---<br>-/--                                                                                                                                                                                                                                                         | 1-10                  |



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

2 September 2003

Date of mailing of the international search report

24/09/2003

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

Taylor, G.M.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05813

## 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>YANG, Y; LI Q; MIYASHITA H; HOWLETT W;<br/>SIDDQUI M; SHUAIB A: "Usefulness of<br/>post-ischaemic thrombolysis with or<br/>without neuroprotection in a focal embolic<br/>model of cerebral ischaemia"<br/>J. NEUROSURGERY,<br/>vol. 92, no. 5, 2000, pages 841-847,<br/>XP009016622<br/>abstract</p>  | 1-10                  |
| Y          | ----                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1-10                  |
| X          | <p>YANG, Y; LI Q; SHUAIB A: "Enhanced<br/>neuroprotection and reduced haemorrhagic<br/>incidence in focal cerebral ischaemia of<br/>rat by low dose combination therapy of<br/>urokinase and topiramate"<br/>NEUROPHARMACOLOGY,<br/>vol. 39, no. 5, 2000, pages 881-888,<br/>XP002253109<br/>abstract</p> | 1-10                  |
| Y          | ----                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1-10                  |
| Y          | <p>WO 99 14199 A (BECHTEL WOLF DIETRICH<br/>;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); CARTER<br/>AD) 25 March 1999 (1999-03-25)<br/>cited in the application<br/>abstract<br/>page 17, paragraph 1 -page 19, paragraph 2<br/>claims 1-13</p>                                                                     | 1-10                  |
| P,X        | <p>BITTNER CH; ZUBER M; EISNER L: "Akute<br/>Ischaemie der Hand bei einem<br/>Drogenabhängigen nach akzidenteller<br/>intraarterieller Injektion"<br/>SWISS SURGERY,<br/>vol. 8, no. 6, 2002, pages 281-284,<br/>XP009016623<br/>abstract</p>                                                             | 1-10                  |
| P,A        | <p>WO 02 064085 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC)<br/>22 August 2002 (2002-08-22)<br/>abstract<br/>claims 1-24</p>                                                                                                                                                                                               | 1-10                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05813

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9914199                                | A | 25-03-1999          | DE 19740110 A1             | 18-03-1999          |
|                                           |   |                     | AU 751036 B2               | 08-08-2002          |
|                                           |   |                     | AU 9624298 A               | 05-04-1999          |
|                                           |   |                     | BG 104232 A                | 31-10-2000          |
|                                           |   |                     | BR 9812443 A               | 26-09-2000          |
|                                           |   |                     | CA 2302347 A1              | 25-03-1999          |
|                                           |   |                     | CN 1269790 T               | 11-10-2000          |
|                                           |   |                     | EE 200000129 A             | 15-02-2001          |
|                                           |   |                     | WO 9914199 A1              | 25-03-1999          |
|                                           |   |                     | EP 1015433 A1              | 05-07-2000          |
|                                           |   |                     | HR 980502 A1               | 30-06-1999          |
|                                           |   |                     | HU 0004588 A2              | 30-07-2001          |
|                                           |   |                     | JP 2001516747 T            | 02-10-2001          |
|                                           |   |                     | NO 20001288 A              | 13-03-2000          |
|                                           |   |                     | NZ 503710 A                | 26-04-2002          |
|                                           |   |                     | PL 339061 A1               | 04-12-2000          |
|                                           |   |                     | SK 3342000 A3              | 12-09-2000          |
|                                           |   |                     | TR 200000697 T2            | 22-01-2001          |
|                                           |   |                     | TW 505645 B                | 11-10-2002          |
|                                           |   |                     | US 6455538 B1              | 24-09-2002          |
|                                           |   |                     | ZA 9808285 A               | 12-03-1999          |
| WO 02064085                               | A | 22-08-2002          | WO 02064085 A2             | 22-08-2002          |
|                                           |   |                     | US 2002169109 A1           | 14-11-2002          |

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/439 A61K38/49 A61P9/10 //(A61K31/439,38:49)

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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                                                                                                                                      | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| X          | DE LEY, G; WEYNE, J; DEMEESTER, G;<br>STRYCKMANS K; GOETHALS, P; LEUSEN, I:<br>"Streptokinase treatment versus calcium<br>overload blockade in experimental<br>thromboembolic stroke"<br>STROKE,<br>Bd. 20, Nr. 3, 1989, Seiten 357-361,<br>XP009016621 | 1-10               |
| Y          | Zusammenfassung<br>---<br>-/--                                                                                                                                                                                                                          | 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\* 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

\*&amp;\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. September 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/09/2003

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

Taylor, G.M.

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Kategorie*                                           | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                                                                                                                                                                                               | Betr. Anspruch Nr. |
| X                                                    | <p>YANG, Y; LI Q; MIYASHITA H; HOWLETT W;<br/>SIDDQUI M; SHUAIB A: "Usefulness of<br/>post-ischaemic thrombolysis with or<br/>without neuroprotection in a focal embolic<br/>model of cerebral ischaemia"<br/>J. NEUROSURGERY,<br/>Bd. 92, Nr. 5, 2000, Seiten 841-847,<br/>XP009016622<br/>Zusammenfassung</p>  | 1-10               |
| Y                                                    | ---                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1-10               |
| X                                                    | <p>YANG, Y; LI Q; SHUAIB A: "Enhanced<br/>neuroprotection and reduced haemorrhagic<br/>incidence in focal cerebral ischaemia of<br/>rat by low dose combination therapy of<br/>urokinase and topiramate"<br/>NEUROPHARMACOLOGY,<br/>Bd. 39, Nr. 5, 2000, Seiten 881-888,<br/>XP002253109<br/>Zusammenfassung</p> | 1-10               |
| Y                                                    | ---                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1-10               |
| Y                                                    | <p>WO 99 14199 A (BECHTEL WOLF DIETRICH<br/>;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); CARTER<br/>AD) 25. März 1999 (1999-03-25)<br/>in der Anmeldung erwähnt<br/>Zusammenfassung<br/>Seite 17, Absatz 1 -Seite 19, Absatz 2<br/>Ansprüche 1-13</p>                                                                      | 1-10               |
| P,X                                                  | <p>BITTNER CH; ZUBER M; EISNER L: "Akute<br/>Ischaemie der Hand bei einem<br/>Drogenabhängigen nach akzidenteller<br/>intraarterieller Injektion"<br/>SWISS SURGERY,<br/>Bd. 8, Nr. 6, 2002, Seiten 281-284,<br/>XP009016623<br/>Zusammenfassung</p>                                                             | 1-10               |
| P,A                                                  | <p>WO 02 064085 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC)<br/>22. August 2002 (2002-08-22)<br/>Zusammenfassung<br/>Ansprüche 1-24</p>                                                                                                                                                                                           | 1-10               |

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05813

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9914199 A                                       | 25-03-1999                    | DE 19740110 A1                    | 18-03-1999                    |
|                                                    |                               | AU 751036 B2                      | 08-08-2002                    |
|                                                    |                               | AU 9624298 A                      | 05-04-1999                    |
|                                                    |                               | BG 104232 A                       | 31-10-2000                    |
|                                                    |                               | BR 9812443 A                      | 26-09-2000                    |
|                                                    |                               | CA 2302347 A1                     | 25-03-1999                    |
|                                                    |                               | CN 1269790 T                      | 11-10-2000                    |
|                                                    |                               | EE 200000129 A                    | 15-02-2001                    |
|                                                    |                               | WO 9914199 A1                     | 25-03-1999                    |
|                                                    |                               | EP 1015433 A1                     | 05-07-2000                    |
|                                                    |                               | HR 980502 A1                      | 30-06-1999                    |
|                                                    |                               | HU 0004588 A2                     | 30-07-2001                    |
|                                                    |                               | JP 2001516747 T                   | 02-10-2001                    |
|                                                    |                               | NO 20001288 A                     | 13-03-2000                    |
|                                                    |                               | NZ 503710 A                       | 26-04-2002                    |
|                                                    |                               | PL 339061 A1                      | 04-12-2000                    |
|                                                    |                               | SK 3342000 A3                     | 12-09-2000                    |
|                                                    |                               | TR 200000697 T2                   | 22-01-2001                    |
|                                                    |                               | TW 505645 B                       | 11-10-2002                    |
|                                                    |                               | US 6455538 B1                     | 24-09-2002                    |
|                                                    |                               | ZA 9808285 A                      | 12-03-1999                    |
| WO 02064085 A                                      | 22-08-2002                    | WO 02064085 A2                    | 22-08-2002                    |
|                                                    |                               | US 2002169109 A1                  | 14-11-2002                    |