

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-517824

(P2004-517824A)

(43) 公表日 平成16年6月17日(2004.6.17)

(51) Int.Cl.⁷**C07D 417/12****A61K 9/20****A61K 31/427****A61K 47/12****A61P 9/00**

F 1

C07D 417/12

A61K 9/20

A61K 31/427

A61K 47/12

A61P 9/00

テーマコード(参考)

4 C063

4 C076

4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-544060 (P2002-544060)	(71) 出願人	591063187 バイエル アクチエンゼルシャフト ドイツ連邦共和国 レーフエルクーゼン (番地なし) D-51368 Leverkusen, Germany
(86) (22) 出願日	平成13年11月9日 (2001.11.9)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成15年5月22日 (2003.5.22)	(74) 代理人	100103230 弁理士 高山 裕貢
(86) 國際出願番号	PCT/EP2001/012968	(74) 代理人	100087114 弁理士 齋藤 みの里
(87) 國際公開番号	W02002/041881		
(87) 國際公開日	平成14年5月30日 (2002.5.30)		
(31) 優先権主張番号	100 58 119.6		
(32) 優先日	平成12年11月22日 (2000.11.22)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レピノタンのキット

(57) 【要約】

本発明は、レピノタンまたは生理学的に許容されるレピノタンの塩を含有する医薬組成物と体液内のレピノタンまたはその代謝産物の濃度を測定する手段とを包含するキット；レピノタンまたは生理学的に許容されるレピノタンの塩を含有する新規医薬組成物；およびその製法；に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

a) レピノタンおよび／またはレピノタンの生理学的に許容される塩を含有する医薬組成物、および

b) 体液中のレピノタンまたはその代謝産物の濃度を測定するための手段、を含むキット。

【請求項 2】

該医薬組成物がレピノタン塩酸塩を含有する請求項 1 に記載のキット。

【請求項 3】

血液中または血液から得られる画分中の被分析物の濃度を測定するための手段を包含する 10
、請求項 1 または 2 に記載のキット。

【請求項 4】

血漿中の被分析物の濃度を測定するための手段を包含する、請求項 3 に記載のキット。

【請求項 5】

該手段が免疫反応に従って作用する、請求項 1 から 4 までのいずれかに記載のキット。

【請求項 6】

該手段を処置する場所にて使用する、請求項 1 から 5 までのいずれかに記載のキット。

【請求項 7】

神経変性疾患の緊急処置のための、請求項 1 から 6 までのいずれかに記載のキット。

【請求項 8】

脳卒中または頭蓋脳損傷の緊急処置のための、請求項 1 から 6 までのいずれかに記載のキット。

【請求項 9】

レピノタンまたはレピノタンの生理学的に許容される塩、および生理学的に許容される酸を含有する、固形状医薬組成物。

【請求項 10】

活性化合物の重量比が 0 . 0 1 ~ 1 5 重量 % であり、酸の重量比が 0 . 5 ~ 1 5 重量 % である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

活性化合物としてレピノタン塩酸塩を、および酸としてクエン酸または酒石酸を含有する 30
、請求項 9 または 1 0 に記載の組成物。

【請求項 12】

活性化合物、酸、およびさらに医薬用添加剤を水および／またはその他の適当な溶媒に溶解し、要すればその溶液を滅菌し、次にその溶液を凍結乾燥する、請求項 9 から 1 1 までのいずれかに記載の組成物の製造方法。

【請求項 13】

請求項 1 2 に記載の方法によって得ることができる組成物。

【請求項 14】

レピノタンまたはレピノタンの生理学的に許容される塩、およびリンゴ酸、ピルビン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸および酒石酸から構成される群から選択される酸の 1 種またはそれ以上を含有する注入用液剤。

【請求項 15】

酸がクエン酸または酒石酸である、請求項 1 4 に記載の注入用液剤。

【請求項 16】

レピノタンまたはレピノタンの生理学的に許容される塩、およびリンゴ酸、ピルビン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸および酒石酸から構成される群から選択される酸の 1 種またはそれ以上を含有する注入用液剤の製造方法であって、水または等張電解質溶液を請求項 1 3 に記載の組成物に添加することからなる方法。

【請求項 17】

請求項 1 6 に記載の方法によって得ることができる注入用液剤。

10

20

30

40

50

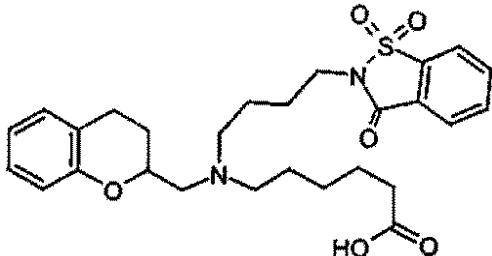
【請求項 1 8】

注入用液剤を調製するための、請求項 1 3 に記載の組成物の使用。

【請求項 1 9】

式 :

【化 1】



10

で示される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、レピノタンまたは生理学的に許容されるレピノタンの塩を含む医薬組成物を含有するキット、および体液中のレピノタンまたはその代謝産物の濃度を測定する方法、およびレピノタンまたは生理学的に許容されるレピノタンの塩を含有する新規医薬組成物、およびその製造方法、に関する。

20

【背景技術】

【0 0 0 2】

患者が神経的および機能的な長期欠陥に到ることの多い脳卒中および頭蓋脳損傷のような神経変性疾患の緊急処置には、有効であると世界的に認められた処置の原則は今までのところ存在しない。虚血性発作後 3 時間以内に血栓溶解剤（例えば t - P A ）を使用すること、または外傷性クモ膜下出血の患者にニモジピンを使用すること、を除いて病理生理学的カスケードを適切に配慮した医学的手法は依然存在しない。

【0 0 0 3】

欧洲特許公開第 0 3 5 2 6 1 3 号は、中枢神経系疾患、特に脳卒中を処置するための 2 - [4 - ({ [(2 R) - クロマン - 2 - イル] メチル } アミノ) ブチル] - 1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 (2 H) - オン 1 , 1 - ジオキシド（一般名：レピノタン）およびレピノタンの塩を開示している。

30

【0 0 0 4】

ドイツ特許公開第 1 9 5 4 3 4 7 6 号は、レピノタンとその塩が頭蓋脳損傷の処置に対して適切であることを記載している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 5】

多数の臨床研究では、レピノタンは健康人と脳卒中または頭蓋脳損傷後の患者において、良好な許容性を示している。さらに、現存する臨床試験結果は、神経学的および機能的欠陥（適用に依存して 3 ヶ月および 6 ヶ月後に）を改善することができる事実を証明している。特に血中濃度が約 5 - 2 0 μ g / L の範囲内である患者の症例では、処置の結果はプラセボ処置を受けた患者の症例よりも著しい改善を示した。

40

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 6】

本発明のキットを使用すれば特に良好な処置結果が得られる。このキットには、レピノタンまたはレピノタンの生理学的に許容される塩を含む医薬組成物および体液中のレピノタンまたはその代謝産物の濃度を測定する手段が含まれている。

【発明の効果】

【0 0 0 7】

50

本発明のキットを使用すれば、遊離塩基または酸付加塩の形態にてレピノタンを活性化合物として含む薬剤を投与でき、また処置された患者の体液中のレピノタンまたはその代謝産物の実際の濃度を短時間に測定することができる。従って、本発明は、最適治療に必要なことがある用量調節を遅滞なく、かつ人材および装置を小規模として行うことができる。それ故、本発明のキットは神経変性疾患、特に脳卒中および頭蓋脳損傷の緊急な治療に顕著な進歩を与える。

【0008】

本発明のキットに含まれる医薬組成物は、例えば錠剤、コーティングした錠剤、丸剤、顆粒剤、エアロゾル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁液剤、液剤または再構成で液剤にできる凍結乾燥剤として存在できる。活性化合物として、この医薬組成物はレピノタンまたはレピノタンの生理学的に許容される塩を含有する。ここでは、この活性化合物は混合物全体の約0.05から95重量%、好ましくは約0.5から90重量%の濃度、すなわち処方された用量範囲を達成するために充分な重量で存在すべきである。活性化合物に加えて、本医薬組成物はさらに不活性で非毒性の医薬的に適切な添加剤を含有する。

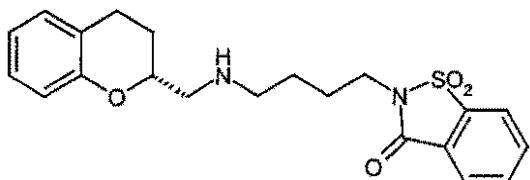
10

20

【0009】

「レピノタン」は次式の構造式で示される：

【化2】



【0010】

レピノタンの「生理学的に許容される塩」は、レピノタンと鉱酸、カルボン酸またはスルホン酸との塩でありうる。レピノタンの好適な塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸または安息香酸との塩である。レピノタン塩酸塩は殊に好適である。

【0011】

「添加剤」の選択は製剤の様式に依存する。指摘しうる添加剤は例えば、水、非毒性有機溶媒、例えばパラフィン（石油画分など）、植物油（南京豆油、ゴマ油など）、アルコール（エチルアルコール、グリセリンなど）、担体、例えば粉碎した天然鉱物（カオリין、粘土、タルク、白亜など）、粉碎した合成鉱物（高度に分散した珪酸、珪酸塩など）、糖類（ショ糖、乳糖、デキストロースなど）、乳化剤（ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪族アルコールエーテルなど）、分散剤（リグニン亜硫酸廃液、メチルセルロース、澱粉、ポリビニルピロリドンなど）、および滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸、硫酸ナトリウムなど）であることができる。

30

【0012】

本発明のキットには好ましくは、活性化合物を含有する注入用溶液（液剤）、または水か等張電解質溶液かを添加すれば注入用液剤を調製できる固形状医薬組成物が医薬組成物として包含される。

40

【0013】

好適な固形状医薬製剤は凍結乾燥剤であり、これは水か等張電解質溶液かを添加して、例えば注入用液剤に再構成できる。本凍結乾燥剤では、活性化合物の貯蔵安定性が増大しており、また凍結乾燥剤からは、患者に直接使用するのに適した粒子不含溶液、例えば注入液剤を無菌条件下に容易かつ迅速に製造することができる。活性化合物に加え、本凍結乾燥剤はさらに医薬的に適切な添加剤、特にマトリックス形成剤を含有させるのが有益である。

【0014】

本発明における「マトリックス形成剤」には、グリシン、アラニンまたはアスパラギン酸

50

のようなアミノ酸；ゼラチン、コラーゲンまたはアルブミンのようなペプチド；グルコースまたは乳糖のような单糖類；麦芽糖、蔗糖またはトレハロースのような二糖類；サイクロデキストリンまたはマルトデキストリンのような寡糖類；澱粉および澱粉誘導体または纖維素および纖維素誘導体のような多糖類；ポリビニルピロリドンまたはポリエチレングリコールのような高分子マトリックス形成剤；塩化ナトリウムまたは炭酸カルシウムのような塩；マンニトール、ソルビトールまたはキシリトールのような糖アルコール；も包含する。マンニトール、塩化ナトリウム、グリシン、蔗糖、麦芽糖および乳糖は好適である。マンニトールは非常に好適である。

【0015】

この凍結乾燥剤を注入用液剤作製のために再構成するなら、等張性であるのが有利である。これは、例えば塩化ナトリウムのような電解質、マンニトールまたはグルコースを予め適量含む凍結乾燥剤によって、あるいは再構成および溶液の希釈に使用する等張性電解質溶液によって、達成できる。

【0016】

「等張性電解質溶液」は例えば、0.9重量%塩化ナトリウム水溶液または5重量%グルコース溶液である。

【0017】

注入液剤内の活性化合物の量は、約0.1μg/mLから1mg/mL、好ましくは約0.5から5μg/mLとなろう。

【0018】

レピノタンおよびレピノタン塩の製造は欧州特許公開第0352613号に記載されている。レピノタン塩酸塩はこの文献の実施例92Hに対応する。

【0019】

本発明の塩は、レピノタン遊離塩基を適当な溶媒中で化学量論的または超化学量論的な量の目的とする塩に対応する酸と0から溶媒の沸点までの範囲内の温度で反応させれば得られる。適当な溶媒は例えば、水；メタノール、エタノール、2-プロパノールのような脂肪族アルコール；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのような脂肪族の開環または環状エーテル；または2-プロパノン、2-ブタノンのような脂肪族ケトン、およびこれらの混合物である。この塩は、この混合物から直接に固体として得られるが、要すれば溶媒を部分的または完全に留去した後に得られる；塩は、例えば前記溶媒または溶媒混合物中の再結晶または再沈殿によって精製できる。

【0020】

本発明キットの医薬組成物は、レピノタンとその塩との混合物またはレピノタンの様々な塩の混合物を含有できる。

【0021】

レピノタンまたはその生理学的に許容される塩は、不活性で非毒性の医薬的に適当な賦形剤または溶媒を使用して例えば錠剤、コーティング錠剤、丸剤、顆粒剤、エアロゾル剤、シロップ剤、乳液剤、懸濁液剤および液剤のような通常の製剤に公知の様式で変換できる。好適な活性化合物溶液または固形状医薬組成物は、例えば凍結乾燥物のように液剤に変換できるものである。ここに治療的に活性な化合物は、いずれの場合も混合物全体の約0.05から9.5重量%の濃度、好ましくは約0.5から9.0重量%、すなわち指示された用量範囲を達成するために充分な量、で存在することになろう。

【0022】

この製剤は、例えば活性化合物を溶媒および/または添加剤で增量することによって製造するが、もしも適当であるならば乳化剤および/または分散剤を使用し、また、ここに、例えば水を希釈剤として使用する場合には、要すれば補助溶剤として有機溶媒を使用することも可能である。

【0023】

本発明のキットはさらに、体液中のレピノタンまたはその代謝産物の濃度を測定する手段

10

20

30

40

50

を包含する。

【0024】

使用した活性化合物ではなく、レピノタンの代謝産物を被分析物として測定することが有利なこともある。レピノタンの代謝産物は記載されている。

【0025】

本発明における「体液」は例えば、尿、血液、および血清または血漿のような血液から得られる画分である。血液および血液から得られる画分は好適であり、殊に血漿が好ましい。

【0026】

レピノタンの濃度は血液または血液から得られる画分において測定するが、血漿が好ましい。 10

【0027】

「濃度測定に適する手段」は、例えば液体クロマトグラフィーまたはガスクロマトグラフィーのようなクロマトグラフ装置であるが、要すれば、質量分析スペクトロメータと組合せてよい(LC-MSまたはGC-MS)。同様にして例えばELISA(酵素免疫吸着測定法)のような免疫学的方法に従って操作する方法も適当である。この型の手段は公知である。

【0028】

特に好適な手段は、処置の場所で採用できるものである(ベッドサイド試験または医療現場試験)。何故ならこれによって最適治療のために必要な用量調製を時間的遅滞なく、随意に達成できるからである。 20

【0029】

本発明のキットにおいて、好適な方法は、WO-A-99/46591号に記載されている被分析物濃度測定装置である。この装置はここに記載の方法で生産し、使用できる。それによって遅滞なしに小規模な人員および装置で最適治療を行うために必要となりうる用量調製が可能になる。

【0030】

本発明のキットは、殊に神経変性疾患、特に脳卒中または頭蓋脳損傷の緊急処置に適している。

【0031】

本発明の医薬組成物は、好ましくは経口的にまたは非経口的、殊に舌下的または脈管内的に、通常の様式で投与される。経口投与の場合には、前記の添加剤とは別に、勿論、錠剤はクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよび磷酸二カルシウムのような賦形剤も、たとえば澱粉、好ましくはバレイショ澱粉、ゼラチンなどのような様々な追加的物質とともに含有することができる。ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルクのような滑沢剤も打錠のためにさらに添加できる。水性懸濁液剤の場合には、前記添加剤とは別に、本活性化合物を様々な嗜味増強剤または着色剤で処理できる。非経口投与の場合には、適当な液体担体物質を使用する活性化合物の液剤を採用できる。 30

【0032】

一般に、脈管内投与の場合、有効な結果を得るためにには、用量約0.01μg/kg/時から10μg/kg/時(毎時体重kg当りμgまたはmg)まで、好ましくは約0.05μg/kg/時から2μg/kg/時までの量の活性化合物を投与することが有利であることが証明されている。いずれの場合も投与は個々の用量剤として行うことができる。 40

【0033】

経口投与の場合には、活性化合物の日用量は0.001から0.2mg/体重kg、好ましくは10から100μg/体重kgである。

【0034】

前記に拘らず適当であれば、すなわち、体重、投与経路の型、薬剤に対する個体の反応、製剤の様式、投薬の時間または間隔、などに依存して、前記用量範囲から外れることが必要な場合もある。そこで、症例によっては前記最低量以下で処置するのが適当であり、一 50

方、他の症例では、前記最大限度を超えて処置しなければならない。比較的多量を投与する症例では、1日の間に多回の投薬に分けて分服させるのが得策である。

【0035】

治療的に最も良好なレピノタン濃度に対して患者を安定化させるためには、患者に所定の初期用量でレピノタンを投与し、本発明の手段を使用して、所定の予め決定しておいた回数レピノタン濃度を検査して、必要ならば、以後の用量を調整する。

【0036】

例えば、患者にレピノタンとして日用量1.25mgの速度でレピノタン塩酸塩溶液を注入する。6時間後、本発明の手段を用いてレピノタンの血中濃度が約17μg/Lよりも高いか低いかを測定する。レピノタンの血中濃度が前記閾値濃度以下であれば、前記速度で注入を続行する。しかし、レピノタンの血中濃度が前記閾値を超えていれば、注入速度をレピノタンとして日用量0.5mgに減速する。注入開始から12時間後に、レピノタン血中濃度をもう一度検査する。今回も、レピノタン血中濃度が約17μg/L以下であれば注入速度を維持し、レピノタン血中濃度が約17μg/Lを超えていればレピノタン日用量を0.625mgまたは0.25mgに注入速度を低下させる。こうして、最大数の患者をレピノタン血漿中濃度の好ましい治療用の用量範囲、約5から20μg/Lに維持することができる。

【0037】

さらに、別の側面では、本発明はレピノタンまたはその生理学的に許容できる塩と、生理学的に許容される酸と、を含有する固形状医薬組成物に関する。

【0038】

驚くべきことに、生理学的に許容される酸の添加によって、レピノタンまたはその生理学的に許容できる塩を含有する固体医薬組成物の貯蔵安定性が向上することが明らかである。

【0039】

本発明の生理学的に許容される酸は、例えばリンゴ酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、安息香酸、コハク酸、ピルビン酸、クエン酸、フマル酸、グルタミン酸、グリコール酸、馬尿酸、マレイン酸、乳酸、硫酸、ソルビン酸、酒石酸または桂皮酸である。リンゴ酸、ピルビン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸および酒石酸は好適である。クエン酸および酒石酸は、殊に好適である。

【0040】

本発明の作用は、殊に本活性化合物、すなわちレピノタンまたはその生理学的に許容される塩が組成物全重量の0.01-15重量%を占め、かつ、生理学的に許容される酸が組成物全重量の0.5-15重量%を占める、固形状医薬組成物で達成される。

【0041】

レピノタン塩酸塩およびクエン酸または酒石酸を含有する固形状医薬組成物は、本発明のために特別に好適である。

【0042】

本発明による固形状医薬組成物は、常法に従って製造できる。

【0043】

本発明の別な側面は、レピノタンまたはその生理学的に許容できる塩と生理学的に許容される酸とを含む、凍結乾燥剤に関するが、ここに好適な活性化合物はレピノタン塩酸塩であり、好適な酸はリンゴ酸、ピルビン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸および酒石酸であるが、クエン酸および酒石酸は殊に好適である。これに加えて、本凍結乾燥剤は、例えば前記マトリックス形成剤などの、医薬的添加剤を有利に含有することができる。

【0044】

例えば、本凍結乾燥剤を製造するには、前記量のレピノタンまたはレピノタン塩、生理学的に許容される酸、および要すれば別の医薬用添加剤を、水および/または他の適当な溶媒に溶解し、滅菌し、適当な容器に充填し、凍結乾燥する。

10

20

30

40

50

【0045】

本発明の意味における適当な溶媒は、例えば冰酢酸またはtert-ブタノールである。

【0046】

この溶液は、常法によって5から35、好ましくは20から25の温度で製造できる。本発明の溶液を滅菌とは、例えば、ポリエーテルスルホンまたはナイロン6.6などの適当なフィルター素材製の最大ポア0.2μmのフィルターを通過させる無菌濾過などによってこの溶液を無菌の状態に変換することを意味する。

【0047】

この凍結乾燥のために適当な容器は、例えば、吹き込み成形したガラスビンまたは管状のガラスビンである。分注する溶液の容量は0.2mLと20mLとの間、好ましくは0.5mLと5mLとの間であり、殊に好ましくは0.7mLと3.0mLとの間である。 10

【0048】

この溶液は容器内で凍結乾燥する。これには、溶液を入れた容器を予め冷却してあるか、冷却していない棚板(shelf plate)の上に置き、凍結する。続けて行う主乾燥は、室圧0.05ミリバールから1.8ミリバールの真空下に、棚板温度-40から+60で行う。事後乾燥を、室圧1マイクロバールから1.8ミリバール、棚板温度-20から+70で行う。

【0049】

あるいは、この凍結乾燥工程を国際特許出願PCT/EP00/07034号に記載の方法によって行うこともできる。この凍結乾燥によって、前記組成物の貯蔵に安定な凍結乾燥剤が形成される。 20

【0050】

本発明はさらに、レピノタンまたはレピノタンの生理学的に許容される塩、およびリンゴ酸、ピルビン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸および酒石酸から構成される群から選択された酸、好ましくは、クエン酸または酒石酸から構成される群から選択された酸の1種またはそれ以上を含有する注入用溶液に関する。

【0051】

本発明の注入用液剤は予期以上の高度な貯蔵安定性を示す。

【0052】

本発明における注入用液剤は、主に溶媒としての水を含む溶液であって、通常は250から500ミリオスモル/kg、好ましくは、280から350ミリオスモル/kgの浸透圧重量モル濃度を有する。この注入用液剤の前記浸透圧重量モル濃度は、例えば塩化ナトリウム、マンニトールまたはグルコースの必要量が既に固体医薬組成物に入れてあれば、これを水で再構築および/または希釈するか、あるいは必要量のこれらの物質を再構築媒体/希釈媒体に添加すれば、達成できる。注入用液剤のレピノタン濃度は、通常レピノタン0.1から500μg/mL、好ましくは0.5から5μg/mLの溶液である。この注入用液剤は、20でpHが3.5から5、好ましくは約4になるのに充分な酸を含有する。 30

【0053】

通常、この溶液は室温で添加する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0054】

実施例1：レピノタン塩酸塩含有組成物の凍結乾燥剤

レピノタン塩酸塩55mg(レピノタン50mg相当)、マンニトール20gおよびクエン酸3.7gの混合物を、水で1000mLとした。この水溶液を最大ポア径0.2μmのポリエーテルスルホン製フィルターで滅菌濾過し、筒状ガラスビンに分注した。この溶液の注入量は1mLであった。 40

【0055】

この溶液を筒状ガラスビン中で凍結乾燥した。そのために、室温で溶液を注入した筒状ガラスビンを凍結乾燥機の棚板上に置いて、-40で凍結した。続いて室圧0.2mba 50

r の真空下に、棚板温度 0 で主乾燥を行った。事後乾燥は室圧 10 μbar、棚板温度 40 で行った。この凍結乾燥によって貯蔵安定性の高い最終産物が形成された。

【0056】

これとは別に、この凍結乾燥は、国際特許出願 PCT/EP00/07034 号に記載の方法に従って行うこともできる。

【0057】

実施例 1 に記載の方法に準じて、レピノタン 0.25 g、0.625 g、1.25 g および 2.5 g に対応するレピノタン塩酸塩各々 0.27 g、0.681 g、1.36 g および 2.73 g を含有する凍結乾燥剤を、実施例 1 に使用した所定量のマンニトール、クエン酸および水を使用して、製造した。

【0058】

実施例 2：レピノタン塩酸塩含有注入用液剤

実施例 1 に記載の凍結乾燥産物から、0.9 重量% NaCl 溶液を用いて凍結乾燥産物を再構成し、次にこの溶液で全容積 500 ml に希釈することによって、使用準備完了注入用液剤を製造する。この使用準備完了液剤は、室温では少なくとも 30 時間の貯蔵に当って化学的に安定であって、すなわち、この溶液はその時点で未だに少なくとも 90% の不変化レピノタンを含有する。

【0059】

実施例 3：マイクロタイタープレート上、ELISA によるレピノタンの測定

この試験は、競合 ELISA に基づいて行う。レピノタンに類似するハプテンのプロテイン複合体と、レピノタンの化学構造に特異的なモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体 Fa b または Fa b 2 断片の定常量と、レピノタン含有標品の定常容とを反応させる。結合したプロテイン複合体と、遊離のプロテイン複合体との比率から、既知濃度のレピノタンで並行してプロットした検量曲線を用いて被検標品内レピノタン濃度を測定できる。

【0060】

ヤギ IgG をモル比 1 : 7.5 で後記のレピノタン類似体に化学的に結合した。この複合体を pH = 9.6 の 0.1 M - 炭酸ナトリウム緩衝液中 37 で 1 時間、マイクロタイタープレート (Dynex Immulon 2 HB など) 中でインキュベーションした。次に、これを磷酸緩衝力ゼイン (1%) 含有食塩水溶液を用いて室温で 30 分間ブロックした。続いて、トウイーン (0.05%) 含有磷酸緩衝食塩水溶液で 3 回洗浄した。

【0061】

この方法で製造したプレート上で、競合試験を行うことができる。そのため、標品 100 μL をマイクロタイターウェルに注入し、抗体溶液 (マウス抗レピノタン抗体 10 ng / mL 磷酸緩衝食塩水溶液) 100 μL で処理する。この混合物を室温で 1 時間インキュベーションする。洗浄緩衝液 (前記参照) で 3 回洗浄した後、セイヨウワサビペルオキシダーゼ (1 : 1、Zymed ヤギ抗マウス IgG、1 : 1000 希釀) に結合した次段反応用二次抗体をマイクロタイターウェルにピベットで入れる。これは、レピノタン類似体ハプテン複合体と結合したレピノタン特異的マウス抗体に結合する。このようして生成したレピノタン特異的マウス抗体結合物の量と、間接的に標品内遊離レピノタンの量とが比例する。3 回洗浄して、過剰な抗体 - 酵素複合体を洗い去り、酵素の基質 (TMB) を添加後、残留する結合量を光学的に反応速度論的な測定を行う。ここに示すプロトコルを用いて、1 ng / mL から 100 ng / mL までのレピノタン濃度を適当なカリブレータを用いて測定できる。

【0062】

実施例 4：ベッドサイドでのレピノタン検査

このレピノタン検査は集中治療室など院内での使用を意図し、全血、血清または血漿中のレピノタン濃度が所定の閾値濃度約 17 ng / mL 以上かまたはそれ以下かを測定するものである。これは可視的に表示されるワンス・オフ (once off) 検査である。

【0063】

装置の概要 :

この検査は、競合的免疫学的過程に基づく前記低分子の測定法である。表示機構としては、酵素的な光学スペクトル法の代わりに、コロイド金粒子の反射信号を使用する。通常の免疫学的検定法を行うために必要な、装置部品および機械的操作は全て、プラスチック製の装置に組み込んである。この装置には、血清から血球を分離する機構と、このようにして分離した血清の一定量から正確に測定するための機構とを含む。緩衝液容器には、反応に必要で、系内で毛細管運動を可能にする、液相を含有する。抗レピノタン抗体およびハプテンヤギ IgG - 金複合体は、このプラスチック製装置の反応槽内で凍結乾燥する。毛細管末端の混合室および免疫クロマトグラフィー試験片をもってこの系が完成する。ロバ抗マウス抗体およびウサギ抗ヤギ抗体の試験片に、静的反応ゾーンを適用する。

10

【 0 0 6 4 】

レピノタン不在時には、ロバ抗マウス抗体が金複合体の大部分を捕捉し、赤色のゾーンを形成する。試験すべき標品中のレピノタン濃度が増加すると、抗レピノタン抗体に比例して置換された金複合体は、ウサギ抗ヤギ反応に捕捉される。

【 0 0 6 5 】

免疫クロマトグラフィー試験片の末端には吸収ゾーンがあり、その開始点には水溶性色素を適用する。この色素は液の先端とともに前進して、吸収ゾーン末端まで移動させる。これが検査反応の終了を示す。

【 0 0 6 6 】

この検査の所要時間は標品の仕込みから結果の読み出しまで約15分間である。この検査は血清約15μLの取得が保証される全血100 - 150μLで実施できる。

20

【 0 0 6 7 】

この試験装置の製造には次の反応成分が必要である：

- a) モノクローナル抗レピノタン抗体
- b) 金 - レピノタン類似体 - ヤギ IgG 複合体
- c) コロイド金、20nm
- d) ニトロセルロース膜
- e) ヤギ抗マウス抗体
- f) ウサギ抗ヤギ抗体
- g) 標準レピノタン
- h) 磷酸緩衝食塩水検定緩衝液中、0.2%トリトンX-305
- f) 磷酸緩衝食塩水凍結乾燥緩衝液中、0.4%Nonidet P-40、2%BSA、2.5%蔗糖、1.25%トレハロース
- g) 2.5cmシンク部材
- h) プラスチック裏板、幅5.3cm、厚さ8mm
- i) ヒト血清

30

【 0 0 6 8 】**検査の操作法 :**

全血約150μL(5滴)、血清または血漿を標品プレートに載せる。

装置を約3分間水平に維持する。添加フラスコのハンドルを約90度回転して、装置の底部に水平にする。次に装置を水平な位置に室温で15分間貯蔵する。表示ウィンドウに青色の点が現れた時に、検査が終了し、結果を読み取ることができる。

40

【 0 0 6 9 】

標品の仕込みおよび添加フラスコの操作を除けば、全検査にわたって標品または装置の操作はこれ以上不要である。それ故、この検査は技術者でない者でも実施できる。

【 0 0 7 0 】**結果の解釈 :**

WO-A-99/46591号に記載の通り、ウィンドウAおよびウィンドウB内にあるバンドの濃度2種を比較すれば、レピノタン濃度の簡単で半定量的な測定が可能になる。ウィンドウAのシグナルがウィンドウBのシグナルよりも強ければ、レピノタン濃度は閾

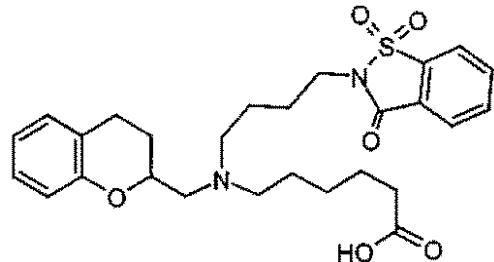
50

値よりも高く、シグナルの強さが逆の場合には閾値以下である。この閾値は凍結乾燥物内の抗レピノタン抗体濃度と金 - レピノタン類似体ヤギ Ig G の濃度との比率によって確定することができる。

【0071】

金 - レピノタン類似体ヤギ Ig G 複合体に含まれているレピノタン類似体は、次式で示される化合物である：

【化3】



10

【0072】

この化合物は新規化合物であって、E P - A - 0 3 5 2 6 1 3 号に記載の方法に従って、例えば、レピノタンと 6 - ブロモヘキサンカルボン酸 3 級ブチルエステルとを、塩基存在下に適当な溶媒中で反応させ、続いて酸でエステルを分解させて製造できる。

【国際公開パンフレット】

(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
30. Mai 2002 (30.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/41881 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁵: A61K 31/00 (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, 51368 Leverkusen (DE)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12968

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. November 2001 (09.11.2001)

(25) Erreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 58 119.6 22. November 2000 (22.11.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder: und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KROLL, Werner [DE/DE]; Pfaffenberger Weg 310, 42659 Solingen (DE); ROMBOUT, Ferdinand [NL/NL]; Tarnvor 5, NL-6343 CL Klimmen (NL). WEBER, Horst [DE/DE]; In den Gärten 15, 53844 Troisdorf (DE). RODRIGUEZ, Maria-Luisa [ES/DE]; Oberer Hang 15, 40699 Erkrath (DE). SENNHENN, Bernd [DE/DE]; Martin-Buber-Str. 72, 51377 Leverkusen (DE). SCHOHE-LOOP, Rudolf [DE/DE]; Amdistr. 10 a, 42327 Wuppertal (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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zwei-Buchstaben-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) Titel: REPINOTAN KIT

(54) Bezeichnung: REPINOTAN-KIT

(57) Abstract: The invention relates to a kit comprising a pharmaceutical composition that contains repinotan or a physiologically acceptable salt of repinotan, and to a means for determining the concentration of repinotan or its metabolites in body fluids. The invention further relates to novel pharmaceutical compositions that contain repinotan or a physiologically acceptable salt of repinotan, and to a method for producing the same.

WO 02/41881 A2

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Kit umfassend eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Repinotan oder ein physiologisch unbedenkliches Salz von Repinotan, und ein Mittel zur Bestimmung der Konzentration von Repinotan oder seinen Metaboliten in Körperflüssigkeiten, sowie neue pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend Repinotan oder ein physiologisch unbedenkliches Salz von Repinotan, und Verfahren zu deren Herstellung.

Repinotan-Kit

Die Erfindung betrifft ein Kit umfassend eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Repinotan oder ein physiologisch unbedenkliches Salz von Repinotan, 5 und ein Mittel zur Bestimmung der Konzentration von Repinotan oder seinen Metaboliten in Körperflüssigkeiten, sowie neue pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend Repinotan oder ein physiologisch unbedenkliches Salz von Repinotan, und Verfahren zu deren Herstellung.

10 Zur akuten Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen wie Schlaganfall und Schädel-Hirn Trauma, die häufig zu neurologischen und funktionalen Langzeitdefiziten bei diesen Patienten führen, ist bisher noch kein Behandlungsprinzip weltweit als wirksam akzeptiert. Außer dem Einsatz von Thrombolytika (beispielsweise t-PA) in den ersten 3 Stunden nach einem ischämischen Schlaganfall 15 bzw. dem Einsatz von Nimodipin bei Patienten mit einer traumatischen Subarachnoidalblutung gibt es noch keine medikamentösen Ansätze, die der pathophysiologicalen Kaskade ausreichend Rechnung tragen.

20 Die EP-A-0 352 613 offenbart 2-[4-({[(2R)-Chroman-2-yl]methyl}amino)butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on 1,1-dioxid (generischer Name: Repinotan) und Repinotan-Salze zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere Schlaganfall.

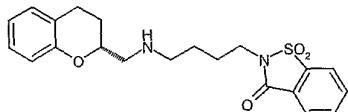
25 In der DE-A-195 43 476 wird die Eignung von Repinotan und seinen Salzen zur Behandlung von Schädel-Hirn-Tauma beschrieben.

Repinotan hat in mehreren klinischen Studien seine gute Verträglichkeit in gesunden Probanden und Patienten nach einem Schlaganfall oder Schädelhirntrauma gezeigt. 30 Darüber hinaus deuten die vorliegenden klinischen Daten darauf hin, dass die neurologischen und funktionalen Defizite (nach 3 bzw. 6 Monaten je nach Indikation) verbessert werden konnten. Insbesondere bei Patienten, die Blutplasmakonzentra-

tionen im Bereich von ca. 5-20 µg/l erreichten, war das Behandlungsergebnis deutlich besser als bei den Patienten, die Placebo erhalten hatten.

- Ein besonders guter Behandlungserfolg lässt sich mit dem erfindungsgemäßen Kit, das eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Repinotan oder ein physiologisch unbedenkliches Salz von Repinotan und ein Mittel zur Bestimmung der Konzentration von Repinotan oder seinen Metaboliten in Körperflüssigkeiten umfasst, erzielen.
- 5 Der Einsatz des erfindungsgemäßen Kits erlaubt es, ein Arzneimittel, das als Wirkstoff Repinotan in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes enthält, zu applizieren und innerhalb von kurzer Zeit die aktuellen Konzentrationen von Repinotan oder dessen Metaboliten in Körperflüssigkeiten des behandelten Patienten zu bestimmen. Somit können ohne zeitliche Verzögerung und mit geringem personellem und apparativem Aufwand die für eine optimale Therapie gegebenenfalls erforderlichen Dosisanpassungen vorgenommen werden. Das erfindungsgemäße Kit stellt daher einen wesentlichen Fortschritt in der Akuttherapie neurodegenerativer Erkrankungen insbesondere von Schlaganfall und Schädelhirntrauma dar.
- 10 Die vom erfindungsgemäßen Kit umfassten, pharmazeutischen Zusammensetzungen können beispielsweise als Tabletten, Dragees, Pillen, Granulat, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspension, Lösungen oder Lyophilisate, die zu einer Lösung rekonstituiert werden können, vorliegen. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten als Wirkstoff Repinotan oder ein physiologisch unbedenkliches Salz von Repinotan. Hierbei soll der Wirkstoff in einer Konzentration von etwa 0,05 bis 95 Gew.-%, bevorzugt von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosisierungsspielraum zu erreichen. Neben dem Wirkstoff enthalten die pharmazeutischen Zusammensetzungen zusätzlich inerte, nicht-toxische, pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe.
- 15
- 20
- 25
- 30

Repinotan hat folgende Strukturformel:



5 Physiologisch unbedenkliche Salze von Repinotan können Salze von Repinotan mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Bevorzugt sind Salze von Repinotan mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure. Besonders bevorzugt ist
10 Repinotan Hydrochlorid.

15 Die Wahl der Hilfsstoffe ist abhängig von der Art der Formulierung. Als Hilfsstoffe erwähnt seien beispielsweise Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuss/Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethylalkohol, Glycerin), Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfatablaugen, Methylcellulose, Stärke und
20 Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumsulfat).

25 Vorzugsweise umfasst das erfindungsgemäße Kit als pharmazeutische Zusammensetzung eine den Wirkstoff enthaltende Infusionslösung oder eine feste pharmazeutische Zusammensetzung, aus der dann diese Infusionslösung durch Zugabe von Wasser oder isotonische Elektrolytlösung hergestellt werden kann.

- Eine bevorzugte feste pharmazeutische Formulierung ist das Lyophilisat, das durch Zugabe von Wasser oder einer isotonischen Elektrolytlösung zu beispielsweise einer Infusionslösung rekonstituiert werden kann. Im Lyophilisat hat der Wirkstoff eine erhöhte Lagerstabilität, und aus dem Lyophilisat kann leicht und schnell unter 5 sterilen Bedingungen eine teilchenfreie Lösung hergestellt werden, die direkt zur Anwendung beim Kranken, beispielsweise als Infusionslösung, geeignet ist. Zusätzlich zum Wirkstoff enthält das Lyophilisat vorteilhafterweise weitere pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe, insbesondere Gerüstbildner.
- 10 Gerüstbildner im Sinne der Erfindung sind Aminosäuren wie Glycin, Alanin oder Asparaginsäure, Peptide wie Gelatine, Collagen oder Albumin, Monosaccharide wie Glucose oder Lactose, Disaccharide wie Maltose, Saccharose oder Trehalose, Oligosaccharide wie Cyclodextrine oder Maltodextrine, Polysaccharide wie Stärke und Stärkederivate oder Cellulose und Cellulosederivate, polymere Gerüstbildner wie 15 Polyvinylpyrrolidon oder Polyethylenglycol, Salze wie Natriumchlorid oder Calciumcarbonat, Zuckeralkohole wie Mannit, Sorbit oder Xylit. Bevorzugt sind Mannit, Kochsalz, Glycin, Saccharose, Maltose oder Lactose. Ganz besonders bevorzugt ist Mannit.
- 20 Wenn das Lyophilisat zu einer Infusionslösung rekonstituiert wird, ist diese vorteilhafterweise isotonisch. Dies kann dadurch erreicht werden, dass bereits das Lyophilisat ausreichende Mengen an Elektrolyt, wie beispielsweise Kochsalz, Mannit oder Glucose, enthält, oder dadurch, dass eine isotonische Elektrolytlösung zur Rekonstitution und Verdünnung der Lösung verwendet wird.
- 25 Isotonische Elektrolytlösungen sind beispielsweise wässrige 0,9 Gew.-% Kochsalzlösungen oder 5 Gew.-% Glucoselösungen.
- Der Anteil des Wirkstoffs an der Infusionslösung sollte etwa 0,1 µg/ml bis 1 mg/ml, 30 bevorzugt etwa 0,5 bis 5 µg/ml betragen.

Die Herstellung von Repinotan und Repinotan-Salzen ist in der EP-A-0 352 613 beschrieben. Repinotan Hydrochlorid entspricht dort dem Beispiel 92H.

Die erfindungsgemäßen Salze können außerdem erhalten werden, indem man die freie Base Repinotan in geeigneten Lösemitteln mit stöchiometrischen oder überstöchiometrischen Mengen der dem Salz zugrundeliegenden Säure in einem Temperaturbereich von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösemittels umsetzt. Geeignete Lösemittel sind beispielsweise Wasser, aliphatische Alkohole wie Methanol, Ethanol, oder 2-Propanol, aliphatische offenkettige oder cyclische Ether wie Diethylether, 5 tert. Butyl-methylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder aliphatische Ketone wie 2-Propanon, 2-Butanon, sowie deren Gemische. Die Salze werden direkt aus dieser Mischung, gegebenenfalls nach teilweisem oder vollständigem Abdestillieren des Lösemittels, als Feststoff gewonnen; sie können durch Umkristallisation oder Umfällung in zum Beispiel oben aufgeführten Lösemitteln oder deren Gemischen 10 gereinigt werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen des Kits können auch Gemische aus Repinotan und seinen Salzen oder aus verschiedenen Repinotan-Salzen enthalten.

20 Repinotan oder seine physiologisch unbedenklichen Salze können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulat, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspension und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder 25 Lösungsmittel. Bevorzugt sind Wirkstofflösungen oder feste pharmazeutische Zusammensetzungen, die in eine Lösung überführt werden können, wie beispielsweise Lyophilisate. Hierbei soll der therapeutisch wirksame Wirkstoff jeweils in einer Konzentration von etwa 0,05 bis 95 Gew.-%, bevorzugt von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% 30 der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als 5 Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Außerdem umfasst das erfindungsgemäße Kit Mittel zur Bestimmung der Konzentration von Repinotan oder seinen Metaboliten in Körperflüssigkeiten.

10 Es kann vorteilhaft sein, statt des eingesetzten Wirkstoffes als Analyten einen Metaboliten des Repinotans zu bestimmen. Metaboliten des Repinotans sind beschrieben.

15 Körperflüssigkeiten im Sinne der Erfindung sind beispielsweise Urin, Blut und aus Blut gewonnene Fraktionen wie Serum oder Plasma. Bevorzugt sind Blut und aus Blut gewonnene Fraktionen, besonders bevorzugt Blutplasma.

Die Bestimmung der Konzentration von Repinotan erfolgt in Blut oder in aus Blut gewonnenen Fraktionen, vorzugsweise in Blutplasma.

20 Als Mittel zur Konzentrationsbestimmung eignen sich beispielsweise chromatographische Vorrichtungen wie Flüssig- oder Gaschromatographie, die gegebenenfalls mit einem Massenspektrometer gekoppelt sein können (LC-MS oder GC-MS). Ebenfalls geeignet sind Mittel, die nach immunologischen Methoden arbeiten, wie 25 beispielsweise ELISA's (enzyme linked immunosorbent assays). Mittel dieser Art sind bekannt.

30 Besonders geeignet sind Mittel, die am Ort der Behandlung eingesetzt werden können (bedside- oder point-of-care-Tests), da mit diesen ohne zeitliche Verzögerung die für eine optimale Therapie gegebenenfalls erforderlichen Dosisanpassungen vor- genommen werden können.

Bevorzugt werden im erfindungsgemäßen Kit als Mittel die in der WO-A-99/46391 offenen Vorrichtungen zur Bestimmung der Konzentration von Analyten. Diese Vorrichtungen können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt und verwendet werden und erlauben, ohne zeitliche Verzögerung und mit geringem 5 personellem und apparativem Aufwand die für eine optimale Therapie gegebenenfalls erforderlichen Dosisanpassungen vorzunehmen.

Besonders eignet sich das erfindungsgemäße Kit zur akuten Behandlung von neuro-degenerativen Erkrankungen, insbesondere Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma.

10 Die Applikation der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calcium-carbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie 15 Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talcum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den oben genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacks- 20 aufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden. Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

25 Im allgemeinen hat es sich bei intravenöser Applikation als vorteilhaft erwiesen, den Wirkstoff in Mengen von etwa 0,01 µg/kg/h bis 10 µg/kg/h (µg oder mg pro kg Körpergewicht pro Stunde), vorzugsweise etwa 0,05 µg/kg/h bis 2 µg/kg/h zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Die Verabreichung kann jeweils in Form von Einzelgaben erfolgen.

30 Bei oraler Applikation beträgt die Tagesdosis des Wirkstoffs 0,001 bis 0,2 mg/kg, vorzugsweise 10 bis 100 µg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Um die Patienten auf die therapeutisch günstigste Konzentration von Repinotan einzustellen, wird den Patienten eine definierte Anfangsdosis von Repinotan verabreicht, nach festen, vorher bestimmten Zeitpunkten die Konzentration von Repinotan mit den erfundungsgemäßen Mitteln kontrolliert und dann die weitere Dosierung gegebenenfalls angepasst.

Beispielsweise werden Patienten mit einer Lösung, die Repinotan Hydrochlorid enthält, mit einer Rate von 1,25 mg Repinotan/Tag infundiert. Nach 6 Stunden wird mit dem erfundungsgemäßen Mittel bestimmt, ob die Repinotan-Plasmakonzentration über oder unter ca. 17 µg/l liegt. Wenn die Repinotan-Plasmakonzentration unter der angegebenen Grenzkonzentration liegt, wird die Infusion mit der angegebenen Rate weitergeführt. Übersteigt dagegen die Repinotan-Plasmakonzentration die angegebene Grenzkonzentration, wird die Infusionsrate auf 0,5 mg Repinotan/Tag reduziert. 12 Stunden nach Infusionsbeginn wird die Repinotan-Plasmakonzentration ein weiteres Mal kontrolliert. Wiederum wird die Infusionsrate beibehalten, wenn die Repinotan-Plasmakonzentration unter ca. 17 µg/l liegt, und auf 0,625 bzw. 0,25 mg Repinotan/ Tag reduziert, wenn die Repinotan-Plasmakonzentration ca. 17 µg/l übersteigt. Auf diese Weise gelingt es bei einer maximalen Anzahl von Patienten, die Repinotan-Plasmakonzentration im günstigen therapeutischen Dosisbereich von ca. 5 bis 20 µg/l zu halten.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung feste pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend Repinotan oder dessen physiologisch verträgliches Salz, und eine physiologisch unbedenkliche Säure.

5

Überraschenderweise zeigt sich, dass durch Zusatz einer physiologisch unbedenklichen Säure die Lagerstabilität fester pharmazeutischer Zusammensetzungen enthaltend Repinotan oder dessen physiologisch verträglicher Salze erhöht wird.

10 Physiologisch unbedenkliche Säuren im Sinne der Erfindung sind beispielsweise Äpfelsäure, Asparaginsäure, Ascorbinsäure, Benzoësäure, Bernsteinsäure, Brenztraubensäure, Citronensäure, Fumarsäure, Glutaminsäure, Glycolsäure, Hippursäure, Maleinsäure, Milchsäure, Schwefelsäure, Sorbinsäure, Weinsäure oder Zimtsäure.
15 Bevorzugt sind Äpfelsäure, Brenztraubensäure, Citronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure und Weinsäure. Besonders bevorzugt sind Citronensäure und Weinsäure.

20 Die erfindungsgemäße Wirkung wird insbesondere mit festen pharmazeutischen Zusammensetzungen erreicht, bei denen der Wirkstoff, d.h. Repinotan oder dessen physiologisch verträglicher Salze, 0,01 – 15 Gew.-% und die physiologisch unbedenklichen Säure 0,5 - 15 Gew.-% des Gesamtgewichtes der Zusammensetzung ausmachen.

25 Ganz besonders bevorzugt sind dabei feste pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend Repinotan Hydrochlorid und Citronensäure oder Weinsäure.

Die erfindungsgemäßen festen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach üblichen Verfahren hergestellt werden.

30 Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft Lyophilisate enthaltend Repinotan oder dessen physiologisch verträgliche Salze, und eine physiologisch unbedenkliche

Säure, wobei als Wirkstoff Repinotan Hydrochlorid, als Säuren Äpfelsäure, Brenztraubensäure, Citronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure und Weinsäure, insbesondere Citronensäure und Weinsäure, bevorzugt sind. Zusätzlich können die Lyophilisate vorteilhafterweise pharmazeutische Hilfsstoffe wie beispielsweise die oben genannten Gerüstbildner enthalten.

5 Zur Herstellung des Lyophilisats werden beispielsweise die oben genannten Mengen des Repinotans oder Repinotan-Salzes, der physiologisch unbedenklichen Säure und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfsstoffe in Wasser und/oder anderen geeigneten Lösungsmitteln gelöst, steril gemacht, in geeignete Behälter gefüllt und gefriergetrocknet.

10 Geeignete Lösungsmittel im Sinne der Erfindung sind beispielsweise Eisessig oder tert.-Butanol.

15 Die Lösung kann üblicherweise bei Temperaturen von 5 bis 35°C hergestellt werden, bevorzugt bei 20 bis 25°C. Sterilmachen der Lösung im Sinne der Erfindung bedeutet die Überführung der Lösung in den sterilen Zustand, beispielsweise durch Sterifiltration durch Filter mit maximaler Porenweite von 0,2 µm aus geeigneten Filtermaterialien wie z.B. Polyethersulfon oder Nylon 6.6.

20 Geeignete Behälter für die Gefriergetrocknung sind beispielsweise Hüttenglas- oder Röhrenglasflaschen. Das Abfüllvolumen der Lösung beträgt zwischen 0,2 ml und 20 ml, bevorzugt 0,5 ml bis 5 ml, besonders bevorzugt 0,7 ml bis 3,0 ml.

25 Die Lösung wird in den Behältern gefriergetrocknet. Dazu werden die Behälter mit der Lösung auf vorgekühlte oder nicht vorgekühlte Stellplatten gestellt und eingefroren. Die anschließende Haupttrocknung wird im Vakuum bei Kammerdrucken von 0,05 mbar bis 1,8 mbar mit Stellplattentemperaturen von -40°C bis 30 +60°C durchgeführt. Die Nachtrocknung wird bei Kammerdrucken von 1 µbar bis 1,8 mbar mit Stellplattentemperaturen von -20°C bis +70°C durchgeführt.

Alternativ kann das Gefriertrocknungsverfahren nach dem in der internationalen Anmeldung PCT/EP00/07034 beschriebenen Verfahren durchgeführt werden. Durch die Gefriertrocknung entsteht das lagerstabile Lyophilisat der oben genannten Zusammensetzungen.

10 Außerdem betrifft die Erfindung Infusionslösungen enthaltend Repinotan oder ein physiologisch unbedenkliches Salz von Repinotan, und eine oder mehrere Säuren ausgewählt aus der Gruppe Äpfelsäure, Brenztraubensäure, Citronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure und Weinsäure, vorzugsweise Citronensäure oder Weinsäure.

15 Die erfindungsgemäßen Infusionslösungen zeigen eine unerwartet hohe Lagerstabilität.

20 Eine Infusionslösung im Sinne der Erfindung ist eine Lösung, die als Lösungsmittel überwiegend Wasser enthält und normalerweise über eine Osmolalität im Bereich von 250 bis 500 mOsmol/kg, bevorzugt 280 bis 350 mOsmol/kg verfügt. Die oben genannte Osmolalität der Infusionslösung kann dadurch erzielt werden, dass die notwendigen Mengen an beispielsweise Kochsalz, Mannit oder Glucose bereits Bestandteil der festen pharmazeutischen Zusammensetzung sind und mit Wasser rekonstituiert und/oder verdünnt wird, oder dass die notwendigen Mengen an diesen Substanzen mit dem Rekonstitutions-/Verdünnungsmedium zugegeben werden. Die Repinotan-Konzentration der Infusionslösung beträgt gewöhnlich 0,1 bis 500 µg Repinotan/ml Lösung, vorzugsweise 0,5 bis 5 µg/ml. Die Infusionslösung enthält soviel Säure, dass bei 20°C der pH-Wert 3,5 bis 5, vorzugsweise ungefähr 4 beträgt.

25 Normalerweise erfolgt die Zugabe dieser Lösungen bei Raumtemperatur.

Ausführungsbeispiele:Beispiel 1: Lyophilisat einer Zusammensetzung enthaltend Repinotan Hydrochlorid

- 5 Eine Mischung aus 55 mg Repinotan Hydrochlorid (entspricht 50 mg Repinotan), 20 g Mannit und 3,7 g Citronensäure wurde auf 1000 ml mit Wasser aufgefüllt. Diese wässrige Lösung wurde über Filter mit einer maximalen Porenweite von 0,2 µm aus Polyethersulfon sterilfiltriert und in Röhrenglasflaschen abgefüllt. Das Abfüllvolumen der Lösung betrug 1ml.
- 10 Die Lösung wurde in den Röhrenglasflaschen gefriergetrocknet. Dazu wurden die Röhrenglasflaschen mit der Lösung bei Raumtemperatur auf die Stellplatten des Gefrieretrockners gestellt und bei -40°C eingefroren. Die anschließende Haupttrocknung wurde im Vakuum bei einem Kammerdruck von 0,2 mbar bei einer Stellplattentemperatur von 0°C durchgeführt. Die Nachtrocknung wurde bei einem Kammerdruck von 10 µbar mit einer Stellplattentemperatur von 40°C durchgeführt. Durch die Gefrieretrocknung entsteht das lagerstabile Endprodukt.
- 15
- 20 Alternativ kann die Gefrieretrocknung nach dem in der internationalen Anmeldung PCT/EP00/07034 beschriebenen Verfahren durchgeführt werden.
- Analog dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden mit den in Beispiel 1 benutzten Mengen von Mannitol, Citronensäure und Wasser Lyophilisate mit 0,27 g, 0,681 g, 1,36 g und 2,73 g Repinotan Hydrochlorid, entsprechend 0,25 g, 0,625 g, 25 1,25 g bzw. 2,5 g Repinotan, hergestellt.

Beispiel 2: Infusionslösung enthaltend Repinotan Hydrochlorid

- Aus dem gefriergetrockneten Produkt gemäß Beispiel 1 wird eine anwendungsfertige Infusionslösung hergestellt, indem das Lyophilisat mit Hilfe einer 0,9 Gew.-% NaCl-Lösung rekonstituiert und dann mit dieser Lösung auf ein Gesamtvolumen von

500 ml verdünnt wird. Die anwendungsfertige Lösung ist chemisch für mindestens 30 h bei Raumtemperatur lagerstabil, d.h. die Lösung enthält dann noch mindestens 90 % unverändertes Repinotan.

5 **Beispiel 3:** Bestimmung von Repinotan mit Hilfe eines ELISA auf Mikrotiterplatte

Der Test wird auf Basis eines kompetitiven ELISA durchgeführt. Das Proteinkonjugat eines dem Repinotan analogen Haptens wird in konstanter Menge mit einer konstanten Menge monoklonalen oder polyklonalen Antikörpers Fab oder Fab2 Fragments, spezifisch gegen die chemische Struktur des Repinotan, und einem konstanten Volumen an Repinotan-haltiger Probe zur Reaktion gebracht. Aus dem Verhältnis an gebundenem zu freiem Proteinkonjugat kann dann über eine parallel zu erstellende Eichkurve mit bekannten Konzentrationen an Repinotan in der zu untersuchenden Probe die Konzentration von Repinotan bestimmt werden.

10 15 Ziegen-IgG wird mit dem unten genannten Repinotan-Analogen im molaren Verhältnis 1 : 7.5 chemisch verknüpft. Dieses Konjugat wird in einem 0.1 m Natriumcarbonat-Puffer pH=9.6 für 1 h bei 37 °C in einer Mikrotiterplatte (z. B. Dynex Immulon 2HB) inkubiert. Anschließend wird 30 min bei Raumtemperatur mit einer phosphatgepufferten, caseinhaltigen (1 %) Salinelösung geblockt. Nachfolgend wird mit tweenhaltiger (0.05 %) phosphatgepufferter Salinelösung drei Mal gewaschen.

20 25 Auf der so vorbereiteten Platte kann nun der kompetitive Test durchgeführt werden. Dazu werden 100 µl Probe in ein Mikrotiterwell vorgelegt und mit 100 µl Antikörperlösung (maus-anti-Repinotan-Antikörper 10 ng/ml in phosphatgepufferter Salinelösung) versetzt. Bei Raumtemperatur wird 1 h inkubiert. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer (s. oben) wird in einer weiteren Reaktion sekundärer Antikörper, gekoppelt an Horseradish Peroxidase (1:1; Zymed Ziege-anti-Maus IgG; 30 1:1000 verdünnt), in das Mikrotiterwell pipettiert. Dies bindet an den Repinotan-spezifischen Mausantikörper, der an das Repinotan-analoge Haptenkonjugat gebun-

den ist. Die Menge an so gebundenem Repinotan-spezifischen Mäusantikörper ist der Menge an freiem Repinotan in der Probe indirekt proportional. Durch dreimaliges Waschen wird überschüssiges Antikörper-Enzymkonjugat ausgewaschen und nach Zugabe von Enzymsubstrat (TMB) die verbliebene gebundene Menge photometrisch über eine kinetische Messung bestimmt. Mit dem aufgezeigtem Protokoll lassen sich unter Verwendung entsprechender Kalibratoren Repinotankonzentrationen zwischen 5 1 und 100 ng/ml bestimmen.

Beispiel 4: Point-of-Care Repinotan-Test

10

Dieser Repinotantest ist bestimmt zur Verwendung im Bereich der Intensivpflege und anderen Krankenhausbereichen zur Bestimmung von Repinotankonzentrationen oberhalb und unterhalb einer definierten Grenzkonzentration von ungefähr 17 ng/ml in Vollblut, Serum oder Plasma. Hierbei handelt es sich um einen Einmaltest mit 15 visuellem Readout.

Beschreibung der Vorrichtung:

20

Dem Test liegt das oben beschriebene kompetitive immunologische Verfahren zur Bestimmung kleiner Moleküle zugrunde. Als Auslesemechanismus wird anstatt eines enzymatischen spektroskopischen Verfahrens das reflektorische Signal von kolloidalen Goldpartikeln verwendet. Alle notwendigen Testkomponenten und mechanischen Manipulationen, die zur Durchführung konventioneller Immunoassays notwendig sind, sind in einem Plastikdevice untergebracht. Dies beinhaltet einen Mechanismus zur Separation der Blutzellen vom Serum und einen Mechanismus zur 25 exakten Abmessung einer bestimmten Menge des so separierten Serums. Ein Pufferreservoir beinhaltet die für die Reaktion notwendige flüssige Phase, die die Kapillarbewegung innerhalb des Systems ermöglicht. Anti-Repinotan-Antikörper und Hapten-Ziegen-IgG-Gold-Konjugat sind in einer Reaktionszelle des Plastikdevices lyophilisiert. Eine Mischkammer am Ende einer Kapillare sowie ein 30 immunochromatographischer Teststreifen vervollständigen das System. Auf den

Teststreifen sind stationäre Reaktionszonen aufgetragen: ein Esel-anti-Maus Antikörper und ein Kaninchen-anti-Ziege-Antikörper.

- 5 In Abwesenheit von Repinotan fängt der Esel-anti-Maus Antikörper den überwiegenden Teil des Goldkonjugats ab und bildet eine rote Farbzone. Mit steigender Repinotankonzentration in der zu untersuchenden Probe wird das proportional am anti-Repinotan-Antikörper verdrängte Goldkonjugat in der Kaninchen-anti-Ziege Reaktion abgefangen.
- 10 10 Am Ende des immunochromatographischen Teststreifens ist eine Absorptionszone an deren Beginn ein wasserlöslicher Farbstoff aufgetragen ist. Dieser Farbstoff bewegt sich mit der Flüssigkeitsfront vorwärts und bewegt ihn an das Ende der Absorptionszone. Dies zeigt das Ende der Testreaktionen an.
- 15 15 Die Dauer des Testes beträgt ca. 15 min, von der Applikation der Probe bis zum Auslesen des Ergebnisses. Der Test kann mit 100 – 150 µl Vollblut durchgeführt werden, was die Generierung von ca. 15 µl Serum garantiert.
- 20 20 Die folgenden Reaktions-Komponenten werden zur Herstellung des Testdevices benötigt:
- a) Monoklonaler anti-Repinotan
- b) Gold-Repinotanalog-Ziegen-IgG-Konjugat
- c) kolloidales Gold, 20 nm
- 25 d) Nitrocellulose Membrane
- e) Esel anti-Maus
- f) Kaninchen anti-Ziege
- g) Repinotan Standard
- h) 0.2% Triton x 305 in Phosphate Buffered Saline Assay Buffer
- 30 i) 0.4% Nomidet P-40, 2% BSA, 2.5% Sucrose, 1.25%Trehclose, in Phosphate Buffered Saline Lyophilized Buffer

- j) 2.5 cm Sink Material
- k) Plastic Backing, 5.3 cm wide and 8 mil. Thick
- l) Human Serum

5

Testdurchführung:

Ca. 150 µl Vollblut (5 Tropfen), Serum oder Plasma werden auf den Probenteller appliziert. Das Device wird ca. 3 Minuten in horizontaler Position gelagert. Dann wird der Griff des Dosierkolbens um 90° gedreht, bis er flach auf dem Boden des

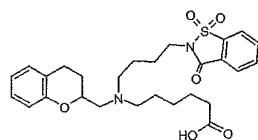
- 10 Devices aufliegt. Das Device wird anschließend für 15 min bei Raumtemperatur in horizontaler Position gelagert. Wenn am Indikatorfenster ein blauer Punkt erscheint, ist der Test abgeschlossen und das Ergebnis kann ausgelesen werden.

- 15 Außer der Probenauftragung und dem Betätigen des Dosierkolbens sind keine weiteren Manipulationen der Probe oder des Devices zur gesamten Durchführung des Testes notwendig. Der Test kann daher auch von nichttechnischem Personal durchgeführt werden.

Ergebnisinterpretation:

- 20 Wie in der WO-A-99/46591 beschrieben, lässt der Vergleich der Intensität der beiden Banden in den Fenstern A und B die einfache halbquantitative Bestimmung der Repinotankonzentration zu. Ist das Signal in Fenster A intensiver als das in Fenster B, liegt die Repinotankonzentration oberhalb eines bestimmten Grenzwertes, bei umgekehrter Intensitätsverteilung unterhalb eines bestimmten Grenzwertes. Der
- 25 Grenzwert kann durch das Verhältnis der anti-Repinotan-Antikörperkonzentration und der Konzentration des Gold-Repinotananalogen-Ziegen-IgGs im Lyophilisat festgelegt werden.

Das Repinotananalог im Gold-Repinotananalог-Ziegen-IgG-Konjugat ist eine Verbindung der Formel:



5

Diese Verbindung ist neu und kann nach den in der EP-A-0 352 613 beschriebenen Verfahren, beispielsweise durch Reaktion von Repinotan mit 6-Bromo-hexan-carbonsäure Tertiärbutylester in Gegenwart einer Base in geeigneten Lösungsmitteln und anschließender saurer Esterspaltung hergestellt.

10

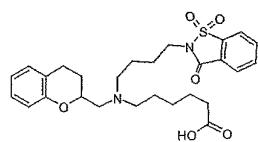
Patentansprüche

1. Kit umfassend
 - 5 a) eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Repinotan und/oder ein physiologisch unbedenkliches Salz von Repinotan, und
 - b) ein Mittel zur Bestimmung der Konzentration von Repinotan oder seinen Metaboliten in Körperflüssigkeiten.
- 10 2. Kit nach Anspruch 1, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung Repinotan Hydrochlorid enthält.
- 15 3. Kit nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Kit ein Mittel zur Konzentrationsbestimmung des Analyten in Blut oder in aus Blut gewonnenen Fraktionen umfasst.
4. Kit nach Anspruch 3, wobei das Kit ein Mittel zur Konzentrationsbestimmung des Analyten in Blutplasma umfasst.
- 20 5. Kit nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Mittel nach einem immunologischen Verfahren arbeitet.
- 25 6. Kit nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Mittel am Ort der Behandlung eingesetzt werden kann.
7. Kit nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur akuten Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen.
- 30 8. Kit nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur akuten Behandlung von Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma.

9. Feste pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Repinotan oder ein physiologisch unbedenkliches Salz von Repinotan, und eine physiologisch unbedenkliche Säure.
5
10. Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei der Gewichtsanteil des Wirkstoffs 0,01 – 15 Gew.-% und der Gewichtsanteil der Säure 0,5 – 15 Gew.-% ist.
10
11. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10, wobei die Zusammensetzung als Wirkstoff Repinotan Hydrochlorid und als Säure Citronensäure oder Weinsäure enthält.
15
12. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, wobei der Wirkstoff, die Säure und weitere pharmazeutische Hilfsstoffe in Wasser und/oder anderen geeigneten Lösungsmitteln aufgelöst werden, die Lösung gegebenenfalls steril gemacht wird und die Lösung dann lyophilisiert wird.
15
13. Zusammensetzung erhältlich nach dem Verfahren gemäß Anspruch 12.
20
14. Infusionslösung enthaltend Repinotan oder ein physiologisch unbedenkliches Salz von Repinotan, und eine oder mehrere Säuren ausgewählt aus der Gruppe Äpfelsäure, Brenztraubensäure, Citronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure und Weinsäure.
25
15. Infusionslösung nach Anspruch 14, wobei die Säure Citronensäure oder Weinsäure ist.
30
16. Verfahren zur Herstellung einer Infusionslösung enthaltend Repinotan oder ein physiologisch unbedenkliches Salz von Repinotan, und eine oder mehrere Säuren ausgewählt aus der Gruppe Äpfelsäure, Brenztraubensäure, Citronen-

säure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure und Weinsäure, wobei zu einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 13 Wasser oder eine isotonische Elektrolytlösung gegeben wird.

- 5 17. Infusionslösung erhältlich nach dem Verfahren gemäß Anspruch 16.
18. Verwendung von Zusammensetzungen nach Anspruch 13 zur Herstellung von Infusionslösungen.
- 10 19. Verbindung der Formel



【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(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
30. Mai 2002 (30.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/041881 A3

(51) Internationale Patentklassifikation*: A61K 31/35. (81) Bestimmungsstaaten (national): AF, AG, AI, AM, AT, 31/425, G01N 33/94 AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, 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, KR, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, IV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SL, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/IB01/12968

(22) Internationales Anmeldedatum: 9. November 2001 (09.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 100 58 119.6 22. November 2000 (22.11.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KROLL, Werner [DE/DE]; Pfäffinger Weg 310, 42659 Solingen (DE); ROMBOUT, Ferdinand [NL/NL]; Termse 5, NL-6343 CL Klimmen (NL); WEBER, Horst [DE/DE]; In den Gütern 15, 53844 Troisdorf (DE); RODRIGUEZ, Maria-Luisa [ES/DE]; Oberer Hang 15, 40699 Erkrath (DE); SENNHENN, Bernd [DE/DE]; Martin-Buber-Str. 72, 51377 Leverkusen (DE); SCHOHE-LOOP, Rudolf [DE/DE]; Amidstr. 10 a, 42327 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),

eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,

ES, FI, FR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR),

OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,

ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 10. Oktober 2002

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.

WO 02/041881 A3

(54) Title: REPINOTAN KIT

(54) Bezeichnung: REPINOTAN-KIT

(57) Abstract: The invention relates to a kit comprising a pharmaceutical composition that contains repinotan or a physiologically acceptable salt of repinotan, and to a means for determining the concentration of repinotan or its metabolites in body fluids. The invention further relates to novel pharmaceutical compositions that contain repinotan or a physiologically acceptable salt of repinotan, and to a method for producing the same.

WO 02/041881 A3

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Kit umfassend eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Repinotan oder ein physiologisch unbedenkliches Salz von Repinotan, und ein Mittel zur Bestimmung der Konzentration von Repinotan oder seinen Metaboliten in Körperflüssigkeiten, sowie neue pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend Repinotan oder ein physiologisch unbedenkliches Salz von Repinotan, und Verfahren zu deren Herstellung.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/12968
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/35 A61K31/425 G01N33/94		
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 G01N		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 26621 A (FAHRIG THOMAS ;GERLACH IRENE (DE); HORVATH ERWIN (DE); JORK REINHHA) 3 June 1999 (1999-06-03) abstract	9,11-18
Y	page 12 -page 15 page 2, paragraph 2 page 3 page 4, line 19-26 page 8, paragraph 4 page 9, paragraph 2	19
Y	EP 0 352 613 A (BAYER AG) 31 January 1990 (1990-01-31) page 76 -page 81	19
		-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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 doubt on priority claim(s) or which is used to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
C 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		
Date of the actual completion of the international search 16 July 2002		Date of mailing of the international search report 09/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 PatentMail 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Weijland, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 01/12968
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 46591 A (BAYER AG ;STRATEGIC DIAGNOSTICS INC (US)) 16 September 1999 (1999-09-16) the whole document -----	1-19
A	EP 0 749 970 A (BAYER AG) 27 December 1996 (1996-12-27) abstract -----	1-19
A	DE 197 54 573 A (BAYER AG) 10 June 1999 (1999-06-10) the whole document -----	1-19
A	DE 195 43 476 A (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 28 May 1997 (1997-05-28) the whole document -----	1-19

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/12968

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9926621	A	03-06-1999	DE 19751949 A1 AT 206615 T AU 745759 B2 AU 1668599 A BG 104466 A CA 2311126 A1 CN 1279604 T DE 59801724 D1 DK 1051170 T3 WO 9926621 A1 EP 1051170 A1 ES 2164465 T3 HU 0004369 A2 JP 2001523716 T NO 20002638 A NZ 504656 A PL 340674 A1 PT 1051170 T SI 1051170 T1 TR 200001471 T2 US 6235774 B1 US 2001018530 A1 ZA 9810668 A	27-05-1999 15-10-2001 28-03-2002 15-06-1999 28-02-2001 03-06-1999 10-01-2001 15-11-2001 27-12-2001 03-06-1999 15-11-2000 16-02-2002 28-04-2001 27-11-2001 23-05-2000 01-02-2002 12-02-2001 28-02-2002 31-12-2001 23-10-2000 22-05-2001 30-08-2001 26-05-1999
EP 0352613	A	31-01-1990	DE 3901814 A1 AT 104668 T AU 627478 B2 AU 3898989 A CN 1039809 A ,B DD 287500 A5 DE 58907493 D1 DK 371389 A EP 0352613 A2 ES 2052829 T3 FI 893571 A ,B, HK 38695 A HU 58036 A2 HU 211160 B3 IE 62704 B IL 91126 A JP 2096552 A JP 2963107 B2 KR 183006 B1 NZ 230071 A PT 91299 A ,B SG 12595 G US 5506246 A US 5137901 A US 5585392 A US 5300523 A ZA 8905713 A	01-02-1990 15-05-1994 27-08-1992 01-02-1990 21-02-1990 28-02-1991 26-05-1994 29-01-1990 31-01-1990 16-07-1994 29-01-1990 24-03-1995 28-01-1992 30-10-1995 22-02-1995 30-03-1995 09-04-1990 12-10-1999 01-05-1999 26-03-1992 08-02-1990 16-06-1995 09-04-1996 11-08-1992 17-12-1996 05-04-1994 25-04-1990
WO 9946591	A	16-09-1999	AU 2988799 A CA 2324096 A1 EP 1062510 A2 WO 9946591 A2	27-09-1999 16-09-1999 27-12-2000 16-09-1999
EP 0749970	A	27-12-1996	DE 19522088 A1	02-01-1997

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/12968

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP 0749970	A	AT 198749 T AU 706755 B2 AU 5593896 A CA 2179205 A1 CN 1143079 A ,B DE 59606332 D1 DK 749970 T3 EP 0749970 A1 ES 2155152 T3 HU 9601680 A2 IL 118672 A JP 9003068 A NO 962579 A NZ 286824 A PT 749970 T SG 47153 A1 US 5942529 A ZA 9605144 A	15-02-2001 24-06-1999 09-01-1997 20-12-1996 19-02-1997 22-02-2001 05-02-2001 27-12-1996 01-05-2001 28-07-1998 31-10-2000 07-01-1997 20-12-1996 26-08-1998 30-04-2001 20-03-1998 24-08-1999 23-01-1997	
DE 19754573	A	10-06-1999	DE 19754573 A1 AU 1488999 A WO 9929346 A1 EP 1067965 A1 JP 2001525376 T	10-06-1999 28-06-1999 17-06-1999 17-01-2001 11-12-2001
DE 19543476	A	28-05-1997	DE 19543476 A1	28-05-1997

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/12968
A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/35 A61K31/425 G01N33/94		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestpräzision (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole) IPK 7 A61K G01N		
Recherchierte aber nicht zum Mindestpräzess 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		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 26621 A (FAHRIG THOMAS ;GERLACH IRENE (DE); HORWATH ERVIN (DE); JORK REINHHA) 3. Juni 1999 (1999-06-03) Zusammenfassung	9,11-18
Y	Seite 12 -Seite 15 Seite 2, Absatz 2 Seite 3 Seite 4, Zeile 19-26 Seite 8, Absatz 4 Seite 9, Absatz 2 ---	19
Y	EP 0 352 613 A (BAYER AG) 31. Januar 1990 (1990-01-31) Seite 76 -Seite 81 ---	19 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*B* anderes Dokument, das jedoch erst und/oder nach dem internationalen Anmeldungsdatum erstellt wurde</p> <p>*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 aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie zugeschürt)</p> <p>*C* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung einer Benutzung, einer Ausstellung oder anderer Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die von einem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>		
<p>Datum des Abschlusses der internationalen Recherche</p> <p>16. Juli 2002</p>		<p>Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts</p> <p>09/08/2002</p>
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.O. 5918 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Weijland, A

Formblatt PCT/ISA2/10 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/12968

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
A	WO 99 46591 A (BAYER AG ;STRATEGIC DIAGNOSTICS INC (US)) 16. September 1999 (1999-09-16) das ganze Dokument ----	1-19
A	EP 0 749 970 A (BAYER AG) 27. Dezember 1996 (1996-12-27) Zusammenfassung ----	1-19
A	DE 197 54 573 A (BAYER AG) 10. Juni 1999 (1999-06-10) das ganze Dokument ----	1-19
A	DE 195 43 476 A (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 28. Mai 1997 (1997-05-28) das ganze Dokument -----	1-19

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortschreibung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/12968

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9926621	A	03-06-1999	DE 19751949 A1 AT 206615 T AU 745759 B2 AU 1668599 A BG 104466 A CA 2311126 A1 CN 1279604 T DE 59801724 D1 DK 1051170 T3 WO 9926621 A1 EP 1051170 A1 ES 2164465 T3 HU 0004369 A2 JP 2001523716 T NO 20002638 A NZ 504656 A PL 340674 A1 PT 1051170 T SI 1051170 T1 TR 200001471 T2 US 6235774 B1 US 2001018530 A1 ZA 9810668 A	27-05-1999 15-10-2001 28-03-2002 15-06-1999 28-02-2001 03-06-1999 10-01-2001 15-11-2001 27-12-2001 03-06-1999 15-11-2000 16-02-2002 28-04-2001 27-11-2001 23-05-2000 01-02-2002 12-02-2001 28-02-2002 31-12-2001 23-10-2000 22-05-2001 30-08-2001 26-05-1999
EP 0352613	A	31-01-1990	DE 3901814 A1 AT 104668 T AU 627478 B2 AU 3898989 A CN 1039809 A ,B DD 287500 A DE 58907493 D1 DK 371389 A EP 0352613 A2 ES 2052829 T3 FI 893571 A ,B, HK 38695 A HU 58036 A2 HU 211160 B3 IE 62704 B IL 91126 A JP 20966552 A JP 2963107 B2 KR 183006 B1 NZ 230071 A PT 91299 A ,B SG 12595 G US 5506246 A US 5137901 A US 5585392 A US 5300523 A ZA 8905713 A	01-02-1990 15-05-1994 27-08-1992 01-02-1990 21-02-1990 28-02-1991 26-05-1994 29-01-1990 31-01-1990 16-07-1994 29-01-1990 24-03-1995 28-01-1992 30-10-1995 22-02-1995 30-03-1995 09-04-1990 12-10-1999 01-05-1999 26-03-1992 08-02-1990 16-06-1995 09-04-1996 11-08-1992 17-12-1996 05-04-1994 25-04-1990
WO 9946591	A	16-09-1999	AU 2988799 A CA 2324096 A1 EP 1062510 A2 WO 9946591 A2	27-09-1999 16-09-1999 27-12-2000 16-09-1999
EP 0749970	A	27-12-1996	DE 19522088 A1	02-01-1997

Formblatt PCT/ISA210 (Anhang Patentfamilie)(Julii 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/12968

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0749970	A	AT 198749 T AU 706755 B2 AU 5593896 A CA 2179205 A1 CN 1143079 A ,B DE 59606332 D1 DK 749970 T3 EP 0749970 A1 ES 2155152 T3 HU 9601680 A2 IL 118672 A JP 9003068 A NO 962579 A NZ 286824 A PT 749970 T SG 47153 A1 US 5942529 A ZA 9605144 A	15-02-2001 24-06-1999 09-01-1997 20-12-1996 19-02-1997 22-02-2001 05-02-2001 27-12-1996 01-05-2001 28-07-1998 31-10-2000 07-01-1997 20-12-1996 26-08-1998 30-04-2001 20-03-1998 24-08-1999 23-01-1997
DE 19754573	A 10-06-1999	DE 19754573 A1 AU 1488999 A WO 9929346 A1 EP 1067965 A1 JP 2001525376 T	10-06-1999 28-06-1999 17-06-1999 17-01-2001 11-12-2001
DE 19543476	A 28-05-1997	DE 19543476 A1	28-05-1997

Formblatt PCT/SA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/53	G

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ヴェルナー・クロール

アメリカ合衆国 0 6 9 0 6 コネチカット州スタンフォード、スコフィールド・アベニュー・ナンバー1、42番

(72)発明者 フェルディナント・ロムボウト

オランダ、エヌエル-6 3 4 3 セーエル・クリメン、テルマール5番

(72)発明者 ホルスト・ヴェーバー

ドイツ連邦共和国デ-5 3 8 4 4 トロイスクドルフ、イン・デン・ゲルテン15番

(72)発明者 マリア-ルイサ・ロドリゲス

ドイツ連邦共和国デ-4 0 6 9 9 エルクラート、オーベラー・ハング15番

(72)発明者 ベルント・ゼンヘン

ドイツ連邦共和国デ-6 7 5 5 1 ヴォルムス、クライストシュトラーセ20番

(72)発明者 ルドルフ・ショーエ-ロープ

ドイツ連邦共和国デ-4 2 3 2 7 ヴッパータール、アルントシュトラーセ10ア一番

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC79 DD61 EE01 EE10
 4C076 AA11 AA36 BB01 BB11 BB21 CC01 DD41 DD42 DD43 FF01
 FF11 GG06 GG43 GG47
 4C086 AA01 AA02 BC81 GA02 GA10 GA13 MA01 MA02 MA04 MA05
 MA09 MA16 MA34 MA52 MA66 NA04 NA05 ZA02 ZA15 ZA36