



(11)

EP 1 896 846 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
15.10.2014 Patentblatt 2014/42

(21) Anmeldenummer: **06761702.7**

(22) Anmeldetag: **26.06.2006**

(51) Int Cl.:

A61B 5/00 (2006.01) **A61K 49/00** (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01) **A61B 5/083** (2006.01)
A61B 5/097 (2006.01) **A61M 16/06** (2006.01)
G01N 33/497 (2006.01)

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/DE2006/001086

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2007/000145 (04.01.2007 Gazette 2007/01)

(54) **WÄSSRIGE 13C-METHACETIN-LÖSUNG**

AN AQUEOUS 13C METHACETIN SOLUTION

UNE SOLUTION DE 13C-METHACETINE AQUEUSE

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR

(30) Priorität: **25.06.2005 DE 102005028836**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
12.03.2008 Patentblatt 2008/11

(60) Teilanmeldung:
14183208.9

(73) Patentinhaber:
• **Freie Universität Berlin**
14195 Berlin (DE)
• **Charité - Universitätsmedizin Berlin**
10117 Berlin (DE)

(72) Erfinder:
• **STOCKMANN, Martin**
14129 Berlin (DE)
• **RIECKE, Björn**
14548 Schwielowsee (DE)

(74) Vertreter: **Gross, Felix et al**
Patentanwälte Maikowski & Ninnemann
Postfach 15 09 20
10671 Berlin (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 913 161 **EP-A1- 0 705 601**
WO-A-99/30760 **DD-A1- 225 789**

US-A- 6 123 071 **US-A1- 2004 211 428**
US-A1- 2005 061 321 **US-A1- 2005 085 799**

- **MATSUMOTO ET AL:** "[13C]methacetin breath test for evaluation of liver damage" **DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES**, Bd. 32, Nr. 4, April 1987 (1987-04), Seiten 344-348, XP002400541
- **BRADEN B ET AL:** "13C-methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection" **ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS**, Bd. 21, Januar 2005 (2005-01), Seiten 179-185, XP002400542
- **SCHNEIDER J F ET AL:** "Validation of 13CO2 breath analysis as a measurement of demethylation of stable isotope labeled aminopyrine in man" **CLINICA CHIMICA ACTA**, Bd. 84, Januar 1978 (1978-01), Seiten 153-162, XP002400543
- **PAUWELS S ET AL:** "Breath14CO2 after intravenous administration of [14C]aminopyrine in liver diseases" **DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCE**, Bd. 27, Nr. 1, Januar 1982 (1982-01), Seiten 49-56, XP002400544
- **LINGENFELSER T ET AL:** "Intravenous (13C)-methacetin breath test for evaluation of liver function in cirrhotic patients and healthy controls", **GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA LNKD- DOI:** 10.1016/S0016-5085(98)85241-4, vol. 114, no. 4 Part 2, 15 April 1998 (1998-04-15), page A1291, XP009105110, ISSN: 0016-5085

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann nach Maßgabe der Ausführungsordnung beim Europäischen Patentamt gegen dieses Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 1 896 846 B1

- WATKINS J B ET AL: "Diagnosis and differentiation of Fat Malabsorption in Children Using ¹³C-Labeled Lipids: Trioctanoin, Triolein, and Palmitic Acid Breath Tests", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 82, no. 5, 1 May 1982 (1982-05-01), pages 911-917, XP002089943, ISSN: 0016-5085
- "The Merck Index", 1989, Merck & co., Inc., Rahway, N.J., USA page 8,
- STOCKMANN, MARTIN: 'Habilitationsschrift: Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAX-Test)',
- GIUDICE E L ET AL: "Needle-free vaccine delivery", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 1, 20 April 2006 (2006-04-20) , pages 68-89, XP024892073, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2005.12.003 [retrieved on 2006-04-20]

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine wässrige Methacetin-Lösung nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

[0002] Die Bestimmung eines Organfunktionsparameters, insbesondere die quantitative Bestimmung der Leberfunktion, ist in vielen Bereichen der Medizin von großer Bedeutung. Chronische Lebererkrankungen sind in Europa weit verbreitet, allein mit Hepatitis C sind 8,9 Millionen Menschen infiziert. Diese Individuen bzw. Patienten befinden sich mit fortschreitender Erkrankung in meist dauerhafter medizinischer Betreuung. In Therapie und Management von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen kann durch Quantifizierung der Leberfunktion eine deutlich bessere Therapiesteuerung erfolgen und zur Fällung der richtigen Therapieentscheidungen ist die Einschätzung der Leberfunktion entscheidend.

[0003] Die Leberteilresektion ist ein gängiges Verfahren in der heutigen Chirurgie. Sie wird als Segmentresektion oder Hemihepatektomie entlang der anatomischen Grenzen durchgeführt. Ausgedehnte Eingriffe in dem parenchymatösen Organ wurden durch die Entwicklung der verschiedensten Operationstechniken ermöglicht. Die postoperative Morbidität und Mortalität durch Leberversagen aufgrund fehlender Leberfunktionskapazität bei vorgeschädigtem oder zu geringem Leberrestgewebe ist aber weiterhin ein bedeutendes Problem. Ein Großteil der operativen Eingriffe muss aber in vorgeschädigtem Lebergewebe, meist einer zirrhotisch umgebauten Leber, vorgenommen werden. Es ist daher notwendig, die funktionelle Leberkapazität eines Patienten schon vor der Leberteilresektion bestimmen zu können, um Patienten, die keine ausreichenden funktionellen Reserven ihres Lebergewebes mehr haben, nicht dem für sie hohen Operationsrisiko auszusetzen oder anderen Therapieverfahren zuzuführen.

[0004] In der Lebertransplantation kommt der Einschätzung der Leberfunktion besondere Bedeutung zu, da hier kurzfristig die Organfunktion eingeschätzt und eine schnelle Therapieentscheidung getroffen werden muss. Hier lässt sich außerdem in vielen klinischen Situationen schwer einschätzen, ob eine parenchymatöse Funktionsstörung vorliegt, oder ob andere Ursachen für die klinischen Symptome der Patienten verantwortlich sind. Zusammengefasst besteht daher ein erheblicher Bedarf, einen tatsächlich quantitativen Leberfunktionstest für die breite Anwendung in der Medizin anzubieten.

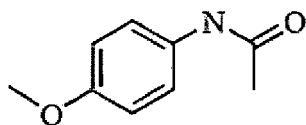
[0005] Es gibt deshalb weltweit Anstrengungen, einfache Tests zu entwickeln, die es ermöglichen prognostische Aussagen bezüglich der funktionellen Reserven des Leberzellgewebes zu machen. Konventionelle Laborparameter sind sehr unsicher und deshalb hierfür ungeeignet. Sie sind nicht sensitiv genug, die komplexen biologischen Vorgänge im Hepatozyten (Biosynthese, Biotransformation, Katabolismus von Xenobiotika etc.) sowie deren Veränderungen bei Erkrankung verlässlich zu evaluieren.

[0006] Zusätzlich unterliegen sie einer Vielzahl äußerer Einflüsse und werden hierdurch verfälscht. Beispielsweise werden sie teilweise durch den therapeutischen Interventionsbedarf durch Substitution von Humanplasma, Gerinnungsfaktoren oder Albumin verfälscht und somit als Leberfunktionsparameter unbrauchbar. Eine Vielzahl verschiedener Leberfunktionstests ist in der Literatur beschrieben worden (Matsumoto, K., M. Suehiro, et al. (1987). "[13C]methacetin breath test for evaluation of liver damage." Dig Dis Sci 32 (4): 344-8, 1987; Brockmoller, J. and I. Roots (1994). "Assessment of liver metabolic function. Clinical implications." Clin Pharmacokinet 27 (3): 216-48).

[0007] Bisher ist es aber mit keinem Testverfahren gelungen, valide und tatsächlich quantitative Aussagen zur Leberfunktion zu treffen. Bisher konnte in allen Verfahren nur eine signifikante Differenzierung zwischen verschiedenen Krankheitsgruppen mit klinisch schon erkennbaren Zeichen erreicht werden. Daher wird in der klinischen Praxis kein Leberfunktionstest in der Routine-Diagnostik eingesetzt, da diese in der derzeitigen Genauigkeit keinen zusätzlichen klinischen Nutzen bringen.

[0008] Der bisher verwandte ¹³C-Methacetin-Atemtest mit einer ausschließlich oralen Gabe der Substanz ist eine Methode, die die Leberfunktionskapazität von gesunden Probanden und Patienten mit einer chronischen Hepatitis ohne Zirrhose und mit Zirrhose in den unterschiedlichen Child-Pugh-Stadien unterscheiden kann (Matsumoto, K., M. Suehiro, et al. (1987). "[13C]methacetin breath test for evaluation of liver damage." Dig Dis Sci 32 (4): 344-8, 1987), eine tatsächliche Quantifizierung aber nicht erlaubt.

[0009] Die Substanz Methacetin wird über das Enzym CYP1A2 in der Leber in einer schnell ablaufenden Einschrittreaktion zu Paracetamol demethyliert, wobei anschließend CO₂ entsteht. Durch ¹³C-Markierung der über die Etherbrücke gebundenen Methylgruppe kann dann ¹³CO₂ in der Ausatemluft gemessen werden. Die folgende Formel (I) gibt die Strukturformel von Methacetin wieder:



(I)

[0010] Mit den bisherigen Verfahren kann das Ziel einer tatsächlichen Quantifizierung mit einem individuellen Meßergebnis nicht erreicht werden. Dies hat zwei Ursachen:

1. Die Grundlage von Aussagen aus einem Atemtest ist, dass der zu evaluierende Schritt in der Kaskade der Vorgänge von Absorption und Metabolismus der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein muss. Bei den bisherigen Verfahren zur Evaluierung der Leberfunktion (orale Verabreichung der Testsubstanz) allerdings ist größtenteils die Resorption der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, nicht die Umsetzung des Substrats in der Leber.

2. Um über ein Enzymsystem quantitative Aussagen treffen zu können - in dem vorliegenden Fall: um die maximale Leberfunktionsleistung, also die funktionelle Leberkapazität bestimmen zu können - muss das zu prüfende Enzymsystem wenigstens kurzfristig ausgelastet werden. Nur in diesem Fall läuft die Reaktion unabhängig von der Substratkonzentration ab.

[0011] Es ist also für eine tatsächliche Quantifizierung unabdingbar, den Substratüberschuss zu erreichen. Wird dies nicht erreicht, ist die Umsatzgeschwindigkeit direkt proportional zur und damit abhängig von der Substratkonzentration, die ihrerseits nichtlinear abfällt. Eine quantitative Aussage über die funktionelle Kapazität wird unmöglich. In sämtlichen Arbeiten mit oral eingesetzten Testsubstanzen konnte daher keine tatsächliche Quantifizierung erfolgen, da eine Enzymauslastung mit den bisherigen Verfahren nicht erreicht wird. Dies hat folgende Ursachen:

1. Bei oralem Einsatz muss Methacetin zunächst den Magen passieren und bis ins Duodenum und proximale Jejunum transportiert werden, um resorbiert werden zu können. Erst dann kann die Substanz über die Pfortader die Leber erreichen. Grundsätzlich kostet dieser Vorgang Zeit und bewirkt eine verzögerte und unvollständige Anflutung in der Leber. Dies ist äußerst variabel und wird von zahlreichen physiologischen und pathologischen Zuständen beeinflusst. Beispielsweise bei Leberzirrhose, bei der Leberfunktionstests zur Stadieneinteilung und zum Therapiemanagement eingesetzt werden könnten, ist die intestinale Passage und Resorption stark verändert (Castilla-Cortazar, I., J. Prieto, et al. (1997). "Impaired intestinal sugar transport in cirrhotic rats: correction by low doses of insulin-like growth factor I." Gastroenterology 113 (4): 1180-7). Auch im Verlauf nach abdominellen Operationen (z. B. Leberresektionen oder Lebertransplantation) ist durch eine Darmatonie (paralytischer Ileus) überhaupt keine sichere Aussage möglich.

2. Eine ausreichende Dosierung der Testsubstanz ist notwendig. Bei zu geringer Dosierung wie in den meisten Verfahren zur Durchführung des oralen Methacetin-Atemtests wird eine Auslastung des Enzymsystems per se nicht erreicht.

[0012] Ferner ist zu beachten, dass Methacetin in Wasser oder in einem wässrigen Puffer extrem schlecht löslich ist. Es kristallisiert aus einer gewöhnlichen wässrigen Lösung innerhalb von Stunden bis Tagen aus. Eine solche Lösung kann - wenn überhaupt - nur für orale Applikationen von Methacetin verwandt werden. Andere Applikationsformen sind nicht möglich.

[0013] Weiterhin wird in den bisherigen Verfahren die prozentuale Wiederfindungsrate der eingesetzten Dosis (Dosis%/h) sowie die kumulative Dosis zu bestimmten Zeitpunkten bzw. Zeitintervallen analysiert, um die Leberfunktion zu bestimmen. Die Berechnung der Dosis%/h definiert die umgesetzten Substratmengen nicht absolut und berücksichtigt ebenfalls das individuelle Körpergewicht des Patienten nicht. Eine Individualisierung und damit Normierung zur Einordnung der maximalen funktionellen Leberkapazität in ein Standardkollektiv kann hiermit nicht erfolgen.

[0014] Die bisherige Bestimmung der metabolisierten Kumulativdosis D_{kum} über einen bestimmten Zeitraum ist bezüglich funktioneller Leberkapazität ebenso wenig aussagefähig. Für eine reliable (verlässliche) Aussage über die maximale Umsatzleistung des Enzymsystems über die Zeit müsste dieses hierbei über den gesamten Zeitraum ausgelastet sein. Dies ist aus den oben genannten Gründen nicht der Fall. Somit ist die derzeit verwendete Berechnung der Kumulativdosis zur Quantifizierung der funktionellen Leberkapazität unbrauchbar.

[0015] Um die mit der oralen Gabe verbundenen Nachteile bezüglich Resorption zu umgehen, wurde ein Atemtest mit einer intravenösen Injektion von ^{13}C -Methacetin entwickelt (Lingenfelser, Th., et al. (1998). "Intravenous [^{13}C] -Methacetin breath test for evaluation of liver function in cirrhotic patients and healthy controls." Gastroenterology 114 (4): A1291). Dabei wurde den Probanden eine ^{13}C -Methacetin Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht injiziert. Die Zusammensetzung der Lösung wurde nicht beschrieben. Anhand von diesem Atemtest konnten gesunden Personen von Patienten mit Leberzirrhose unterschieden werden.

[0016] Aus dem Merck-Index, 11. Auflage, 1989 ist bekannt, dass Methacetin in Wasser schlecht löslich ist, in verdünnten Säuren oder Basen hingegen löslich ist.

[0017] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Methacetin-Lösung zu schaffen, in der gelöstes Methacetin über einen Zeitraum von Wochen oder Monaten stabil gelöst bleibt.

[0018] Diese Aufgabe wird durch eine wässrige Methacetin-Lösung mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Weitere Ausgestaltungen sind in den Ansprüchen 2 bis 8 genannt.

[0019] Diese Methacetin-Lösung kann beispielsweise in einem Analyseverfahren zur Bestimmung eines Organfunk-

tionsparameters eines menschlichen oder tierischen Individuums verwendet werden. Gemäß diesem Analyseverfahren wird der $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt in der Ausatemluft des Individuums gemessen, wobei das $^{13}\text{CO}_2$ im Körper des Individuums enzymatisch aus einem Substrat, das dem Individuum zuvor verabreicht wurde, gebildet wird und anschließend von dem Individuum ausgeatmet wird. Die Messung des $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft des Individuums erfolgt dabei mit einem entsprechenden Messgerät. Die maximale Umsatzgeschwindigkeit des Substrats im Körper des Individuums wird durch eine Veränderung des gemessenen $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft des Individuums mittels einer Enzymkinetik nullter Ordnung bestimmt. Dieses Analyseverfahren geht also von einer enzymkinetischen Betrachtungsweise aus.

[0020] Vorzugsweise handelt es sich bei dem zu bestimmenden Organfunktionsparameter um die Leberfunktionskapazität und/oder die Mikrozirkulation in der Leber. Somit eignet sich das Analyseverfahren insbesondere zur Quantifizierung der funktionellen Leberkapazität des Individuums. Die Funktion der Leber ist als zentrales Stoffwechselorgan extrem komplex. Viele biochemische Synthese- und Abbauewege sind in der Leber vorhanden. Gemeinsam ist aber nahezu allen, dass sie über einen enzymatischen Stoffumsatz funktionieren.

[0021] Vorzugsweise wird das $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis in der Ausatemluft des Individuums bestimmt. Dieser Wert kann als $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Ratio in die unten stehende Formel (1) eingesetzt werden.

[0022] In einer besonders bevorzugten Ausgestaltung des Verfahrens erfolgt die Berechnung der maximalen Umsatzgeschwindigkeit (LiMAX) durch umgesetzte Substratmenge pro Zeit in $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ Körpergewicht zu variablen Zeitpunkten, an denen der Maximalwert erreicht wird, damit die tatsächliche Quantifizierung der maximalen funktionellen Leberkapazität erfolgen kann. Die Berechnung erfolgt nach folgender Formel (1), welche eine Enzymkinetik nullter Ordnung beschreibt:

$$\text{LiMAX} = \frac{(\delta^{13}\text{C}_{t_{\max}} - \delta^{13}\text{C}_{t_0}) \cdot R_{\text{PDB}} \cdot P \cdot M}{\text{KG}} \quad [\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}] \quad (1)$$

[0023] Hierbei ist $\delta^{13}\text{C}$ die Differenz zwischen der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Ratio der Probe und des Pee Dee Belmite (PDB) Standards in delta per mil, R_{PDB} ist die $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Ratio des PDB-Standards (0,0112375), P ist die CO_2 -Produktionsrate ($300 \text{ mmol}/\text{h} \cdot \text{Körperoberfläche in m}^2$), M ist das Molekulargewicht des Substrats und KG das aktuelle Körpergewicht des Individuums in kg.

[0024] In einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung des Verfahrens wird nicht das $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis, sondern der absolute $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt in der Ausatemluft des Individuums bestimmt. Dies ist beispielsweise mittels isotopenselektiver Infrarotspektroskopie möglich. In der Formel (1) wird dann direkt mit den absoluten $^{13}\text{CO}_2$ -Volumen-Konzentrationen integriert über die Zeit statt der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisse gearbeitet, und es entfallen dadurch auch die Faktoren R_{PDB} und P und damit die Abhängigkeit von der nur pauschal abgeschätzten CO_2 -Produktionsrate. Die $^{13}\text{CO}_2$ -Volumen-Konzentration stellt dabei die Konzentration des $^{13}\text{CO}_2$ in der gesamten Ausatemluft dar, das heißt, dass bei der bevorzugten Verwendung des $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft des Individuums neben der $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration auch das Volumen des gesamten Atemgasstroms bestimmt wird. Dadurch erhält man ebenfalls die Stoffumsatzrate ($\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$), das heißt, die umgesetzte Substratmenge pro Zeit normiert auf das Körpergewicht des Individuums.

[0025] Die Formel (1) vereinfacht sich bei Bestimmung der absoluten $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration zur Formel (2):

$$\text{LiMAX} = \frac{\int_{t=t_{\max}}^{t=t_{\max}+i} [^{13}\text{CO}_2] dt \cdot \int_{t=t_{\max}}^{t=t_{\max}+i} \dot{V} dt \cdot M}{\text{KG}} \quad [\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}] \quad (2)$$

[0026] Hierbei ist $[^{13}\text{CO}_2]$ die absolute Konzentration des $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft des Individuums pro Volumeneinheit, \dot{V} ist das Volumen pro Zeiteinheit, t ist die Zeit, t_{\max} der Zeitpunkt des maximalen Stoffumsatzes, i die entsprechend der Meßmethodik kleinste mögliche Zeitauflösung, M ist das Molekulargewicht des Substrats und KG ist das aktuelle Körpergewicht des Individuums in kg.

[0027] Zur Bestimmung des $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft wird vorzugsweise ein Infrarotspektrometer verwendet, da $^{13}\text{CO}_2$ eine gut separierbare Absorptionsbande im Infrarotbereich aufweist.

[0028] Bei NDIRS-Messgeräten (NDIRS = nicht dispersive Infrarotspektroskopie) wird der in der Ausatemluft enthaltene Wasserdampf vor der Messung vorteilhafterweise durch einen Feuchtetauscher, der vor das Messgerät geschaltet ist, entfernt, um unerwünschte Absorptionen des Wasserdampfs im Infrarotbereich zu vermeiden. Ein besonders ge-

eigneter Feuchtetauscher ist beispielsweise ein Nafion-Feuchtetauscher. Andere Feuchtetauscher, die die Ausatemluft des Individuums effektiv zu trocknen vermögen, sind aber ebenso geeignet.

[0029] Bei einer isotopenselektiven Bestimmung des absoluten $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft eines Individuums entfällt diese Trocknung der zu analysierenden Ausatemluft vorzugsweise, da sich die Banden des Wasserdampfs nicht mit der oder den zu beobachtenden Bande(n) des $^{13}\text{CO}_2$ überlagern.

[0030] In einer bevorzugten Ausgestaltung des Verfahrens wird neben der maximalen Umsatzgeschwindigkeit des Substrats im Körper des Individuums auch die Anflutungszeit, das heißt, die Zeit, die zum Erreichen der maximalen Umsatzgeschwindigkeit notwendig ist, bestimmt.

[0031] Die Anflutungszeit wird vorzugsweise zur Beurteilung der Mikrozirkulation in der Leber herangezogen, so dass Mikrozirkulationsstörungen erkennbar werden. Schnellstmögliche Anflutung durch insbesondere intravenöse Bolusinjektion und Substratüberschuss sowie den hohen first-pass-Effekt von Methacetin oder einem anderen Substrat vorausgesetzt, kann man die hepatische Mikrozirkulation besonders vorteilhaft beurteilen. Hierbei wird die Anflutungszeit bis zum Erreichen der maximalen Umsatzrate t_{vmax} bestimmt, die sich bei Mikrozirkulationsstörungen verlängert, da in diesem Fall die Substratanflutung nicht in allen Bereichen der Leber gleichmäßig oder insgesamt verzögert ist. So kann eine Leberperfusion beurteilt werden.

[0032] Vorzugsweise werden die Mikrozirkulation und die Leberperfusion nicht nur isoliert beurteilt, sondern auch in ein Standardkollektiv eingeordnet. Dazu wird die Anflutungszeit unter Berücksichtigung des Körpergewichts des Individuums mit einem Normalkollektiv normiert. Gleiches gilt auch für die maximale Umsatzgeschwindigkeit. Durch den Bezug auf das individuelle Körpergewicht werden die Elimination einer interindividuellen Variabilität und damit eine Normierung erreicht. Erst hiermit ist die Einordnung der individuellen funktionellen Leberkapazität in ein Vergleichskollektiv möglich. Mit dem beschriebenen Verfahren ist man in der Lage, nicht nur zwischen eingeschränkter Leberfunktion (z. B. bei manifester Leberzirrhose) und gesunder Leberleistung zu unterscheiden, sondern durch die schnelle und vollständige Auslastung des Enzymsystems können nunmehr sehr geringe Unterschiede in der maximalen Umsatzrate (funktionelle Leberkapazität) über einen weiten Messbereich festgestellt werden.

[0033] Um den Zeitpunkt der maximalen Umsatzgeschwindigkeit detektieren zu können, ist eine Analyse der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Ratio bzw. des relativen oder absoluten $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft über die Zeit notwendig.

[0034] Daher werden vorzugsweise zu definierten Zeitpunkten Atemgasproben diskontinuierlich gewonnen und mit einem Atemgasanalysator (Messgerät) nach einer der oben beschriebenen Techniken analysiert. So können die Atemgasproben beispielsweise zu den Zeitpunkten 0 min und 2½, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 und 60 min nach Applikation der Testsubstanz (Substrat) gewonnen werden. Dieses Messverfahren bezeichnet man auch als diskontinuierliche Offline-Messung. Die Messung der Atemgasproben, das heißt, der zu analysierenden Ausatemluft, kann dabei direkt im Anschluss an die Probengewinnung oder mit einer zeitlichen Verzögerung erfolgen. Das heißt, die gewonnenen Atemgasproben können vor einer Messung zwischengelagert werden, wenn beispielsweise gerade kein Messgerät zur Verwendung bereit steht.

[0035] Idealer- und bevorzugterweise wird eine kontinuierliche Analyse der Ausatemluft mit einem Atemgasanalysator als Messgerät durchgeführt (Online-Messung).

[0036] Dabei erstreckt sich die Messung vorzugsweise über ein Zeitintervall, in dem die Enzymkinetik abläuft bzw. dass das kürzeste Zeitintervall ist, innerhalb dessen eine sichere Bestimmung der Enzymkinetik erfolgt. Bei kranken Individuen ist eine Analyse während eines Zeitintervalls von rund 60 Minuten notwendig. Bei gesunden Individuen, bei denen bereits nach wenigen Minuten die maximale Umsatzgeschwindigkeit des Substrats in der Leber erreicht wird, kann das Analyseverfahren bereits nach Erreichen der maximalen Umsatzgeschwindigkeit, das heißt nach wenigen Minuten (beispielsweise 5 Minuten) abgebrochen werden.

[0037] Aus der kontinuierlichen Online-Messung des $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft des Individuums resultiert insbesondere ein großer Zeitvorteil bei der Untersuchung gesunder Individuen, denn bei der Offline-Messung werden zunächst die Atemproben gesammelt und anschließend analysiert, so dass ein vorzeitiger Abbrechen des Analyseverfahrens kaum möglich ist. Aber auch bei kranken Individuen resultiert noch immer ein deutlicher Zeitvorteil, da das Ergebnis der Messung sofort nach Abschluss der Messung vorliegt und ein Versand an ein Labor oder ein erneuter Bedieneringriff entfällt.

[0038] Durch eine Erhöhung der Zeitauflösung bei der kontinuierlichen Online-Messung gegenüber der diskontinuierlichen Offline-Messung werden mehr Datenpunkte gewonnen, was in einer höheren Präzision der Kurvenanalyse resultiert.

[0039] Da bei der kontinuierlichen Online-Messung keine Atemgasbeutel zu festgelegten Zeiten aufgeblasen werden müssen, entfällt die Bedienerabhängigkeit hinsichtlich der entsprechenden Zeitpunkte; die Datenpunkte können somit mit einem signifikant reduzierten Fehler einem Zeitpunkt der ablaufenden Enzymkinetik zugeordnet werden.

[0040] Die kontinuierliche Online-Messung wird auch deshalb bevorzugt, da so eine vollautomatische Messung möglich ist, insbesondere wenn durch geeignete Maßnahmen der Gaszufluss (d.h. der korrekte Sitz einer Atemmaske auf dem Gesicht des Individuums) sichergestellt wird.

[0041] Vorzugsweise wird die Ausatemluft des Individuums mittels einer Atemmaske am Gesicht des Individuums

gesammelt und von dort über einen Schlauch oder eine andere Verbindungsleitung in das Messgerät überführt, um anschließend das Analyseverfahren durchzuführen.

[0042] In einer besonders bevorzugten Ausgestaltung des Verfahrens wird als Substrat ^{13}C -markiertes Methacetin verwendet. Dieses ^{13}C -Methacetin hat ein Molekulargewicht von 166,19 g/mol.

[0043] Bei der Umsetzung des ^{13}C -Methacetin in dem Körper des Individuums wird ein leberspezifisches Enzymsystem getestet, das aber nicht in so großem Verhältnis vorkommt, dass eine Auslastung des Enzyms zu keinem Zeitpunkt erreichbar wäre. Geeignet ist daher das Cytochrom-p450-Isoenzym CYP1A2. Über CYP1A2 werden nur verhältnismäßig wenig Substanzen verstoffwechselt, so dass die Einfluss- und Störfaktoren gering sind. Dennoch ist es als repräsentativ für die Leberfunktion anzusehen.

[0044] Die Substanz Methacetin wird über CYP1A2 in einer schnell ablaufenden Einschrittreaktion zu Paracetamol demethyliert, wobei anschließend CO_2 entsteht. Durch den hohen first-pass-Effekt ist eine schnelle und vollständige Umsetzung gewährleistet. ^{13}C -Methacetin ist daher bestens geeignet. Durch ^{13}C -Markierung der über die Etherbrücke gebundenen Methylgruppe kann dann $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft gemessen werden. Dies kann durch Analyse der Ausatemluft mit einem geeigneten Atemgasanalysator erfolgen. Hierzu geeignet sind beispielsweise die Verfahren der isotopenselektiven nichtdispersiven Infrarotspektroskopie oder der isotopenselektiven Massenspektrometrie. Mit beiden Verfahren wird als Messwert die Differenz zwischen der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Ratio ($^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis) der Probe und des Pee Dee Belmite (PDB) Standards in delta per mil ($\delta^{13}\text{C}$) geliefert.

[0045] Der pH-Wert der beanspruchten Methacetin-Lösung so eingestellt, dass die Lösung basisch ist, wobei ein pH-Wert von 7,5 bis 9,5 und insbesondere von 8,0 bis 8,5 besonders bevorzugt ist. So hat sich beispielsweise ein pH-Wert von 8,2 als besonders vorteilhaft erwiesen.

[0046] Zur besseren Lösung des Methacetins weist die Methacetin-Lösung einen Lösungsvermittler auf.

[0047] Gute Eigenschaften hinsichtlich einer Lösungsvermittlung weist dabei Propylenglykol bei einer Konzentration von 10 bis 100 mg/ml auf, noch bevorzugter bei 20 bis 50 mg/ml, besonders bevorzugt bei 25 bis 35 und ganz besonders bevorzugt bei 30 mg/ml des Propylenglykols dessen vorteilhafte lösungsvermittelnde Eigenschaften zum Tragen kommen.

[0048] Die Methacetin-Lösung ist in einer bevorzugten Variante der Erfindung steril und/oder pyrogenfrei, so dass die Methacetin-Lösung einem menschlichen oder tierischen Individuum bzw. Patienten appliziert werden kann, ohne dass gesundheitliche Komplikationen befürchtet werden müssen.

[0049] Das Methacetin hat in der Methacetin-Lösung eine Konzentration von 0,2 bis 0,6 % (w/v), besonders bevorzugt von 0,3 bis 0,5 % und ganz besonders bevorzugt von 0,4 %. Bei dieser Konzentration ist das Methacetin in der erfindungsgemäßen Methacetin-Lösung gut löslich. Bei hinsichtlich der Löslichkeit bevorzugten niedrigeren Konzentrationen steigt das Volumen der Methacetin-Lösung, die einem zu untersuchenden Individuum appliziert werden muss, signifikant an, was unerwünscht ist. Bei einer höheren Methacetin-Konzentration besteht hingegen die Gefahr, dass das Methacetin aus der Lösung ausfällt bzw. auskristallisiert.

[0050] Um die Methacetin-Lösung für die Durchführung vom Atemtests zur Bestimmung von Organfunktionsparametern vorteilhaft einsetzen zu können, ist das gelöste Methacetin mit dem Kohlenstoffisotop ^{13}C markiert. Diese Markierung ist vorzugsweise nur auf die Bereiche des Moleküls beschränkt sein, die bei einer Umsetzung im Körper eines Individuums als CO_2 freigesetzt werden. Dies ist die in der Formel (I) am linken Rand dargestellte Methylgruppe. Durch eine Beschränkung der ^{13}C -Markierung auf diese Methylgruppe weisen andere Abbauprodukte des Methacetins als das CO_2 keine Markierung auf, so dass diese Abbauprodukte Messungen, die auf der Bestimmung des Gehalts des $^{13}\text{CO}_2$ basieren, unbeeinträchtigt lassen.

[0051] Ferner ist die Verwendung einer erfindungsgemäßen Methacetin-Lösung in einem analytischen oder diagnostischen Verfahren zur Bestimmung der dynamischen Verteilung des Methacetins in einem Organ eines Individuums mittels kernmagnetischer Resonanzspektroskopie bzw. Magnetresonanztomographie (NMR bzw. MRT) möglich. Da ^{13}C NMR-aktiv ist, bietet es sich an, die dynamische Verteilung des Methacetins beispielsweise in der Leber zu untersuchen, um so Rückschlüsse auf Leberschäden ziehen zu können. In einem derartigen Verfahren können mit verhältnismäßig hoher Zeitauflösung (im Minutenbereich) dynamische Vorgänge in der Leber untersucht werden. Leberbereiche, die einer Methacetin-Durchströmung nicht zugänglich sind, werden auch mit anderen Substanzen nur noch unzureichend oder gar nicht mehr versorgt, so dass auf diese Weise eine Korrelation zu (partiellen) Leberschäden gezogen werden kann.

[0052] Die erfindungsgemäße Methacetin-Lösung kann in einem Diagnoseverfahren zur Bestimmung eines Organfunktionsparameters eines menschlichen oder tierischen Individuums bzw. Patienten verwendet werden. Dabei erfolgt eine intravenöse Injektion der erfindungsgemäßen ^{13}C -markierten Methacetin-Lösung in den Körper des Individuums und anschließend eine Analyse des relativen und/oder absoluten $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft des Patienten gemäß einem Analyseverfahren, das bereits oben erläutert wurde.

[0053] Vorzugsweise ist der zu bestimmende Organfunktionsparameter die Leberfunktionskapazität und/oder die Mikrozirkulation in der Leber.

[0054] Die zur enzymkinetischen Auswertung erforderliche schnelle Substratanflutung wird dadurch gewährleistet,

dass ¹³C-Methacetin intravenös im Bolus verabreicht wird. Durch die intravenöse Bolusinjektion wird eine unmittelbare und vollständige Substratanflutung in der Leber erreicht. Die Resorption der Testsubstanz ¹³C-Methacetin ist nicht mehr der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Mit der bevorzugten Dosierung von 2 mg Methacetin pro kg Körpergewicht wird auch bereits beim Lebergesunden durch einen kurzfristigen Substratüberschuss eine temporäre Enzymauslastung ermöglicht. Auf diese Weise wird die tatsächliche quantitative Aussagefähigkeit möglich, da eine Enzymkinetik nullter Ordnung erreicht wird und nur diese eine Aussage über die maximale Leistungsfähigkeit eines Enzymsystems zulässt.

[0055] Die stabile intravenöse Zubereitung des schwer wasserlöslichen ¹³C-Methacetins in einer für die Bolusinjektion ausreichenden Konzentration wird vorzugsweise dadurch erreicht, dass ¹³C-Methacetin in einer Konzentration von 4 mg/ml in aqua ad injectabilia und dem Zusatz von 30 mg Propylenglykol pro ml sowie einer basischen pH-Wert-Einstellung von 8,5 gelöst wird. Die Lösung wird steril und pyrogenfrei zubereitet und ist von der Osmolarität so eingestellt, dass sie dem zu untersuchenden Individuum problemlos über eine periphere Vene verabreicht werden kann.

[0056] Die Erfindung soll anhand der nachfolgenden Figuren und eines Ausführungsbeispiels näher erläutert werden, ohne dass diese Erläuterungen eine einschränkende Wirkung auf den Schutzbereich der Erfindung entfalten sollen.

[0057] Es zeigen:

Fig. 1 eine graphische Darstellung von Delta-over-baseline-Mittelwerten über der Zeit einer Leberfunktionsstudie an Patienten, die einer Leberteilresektion unterzogen wurden;

Fig. 2 eine graphische Darstellung der aus den Daten der Figur 1 berechneten maximalen funktionellen Leberkapazitäten (LiMAX) in Abhängigkeit von der Zeit;

Fig. 3 eine graphische Darstellung der mittleren Anflutungszeit des Substrats ¹³C-Methacetin in der Leber in Abhängigkeit von der Zeit zur Bestimmung der Mikrozirkulation in der Leber;

Fig. 4 eine Seitenansicht eines Beispiels einer Atemmaske und

Fig. 5 eine Draufsicht auf die Atemmaske aus Figur 4.

[0058] Die Figuren 1 bis 3 sollen anhand des nachfolgenden Ausführungsbeispiels näher erläutert werden.

Beispiel 1

[0059] Im Rahmen einer prospektiven Studie wurde mit einem Verfahren, das im Nachfolgenden näher charakterisiert ist, die Leberfunktion vor und nach Leberteilresektionen bei mehreren Patienten evaluiert:

1. Verfahren und Mittel zur enzymkinetischen Quantifizierung der Leberfunktionskapazität und zur Beurteilung von Mikrozirkulationsstörungen der Leber, wobei

a) eine spezielle intravenös applizierbare Gebrauchslösung von ¹³C-markierten-Methacetin intravenös in ausreichender Dosierung injiziert wird und hierdurch eine schnelle Anflutung der Substanz in der Leber mit Substratüberschuß am verstoffwechselnden Enzymsystem gewährleistet wird.

b) durch Analyse des ¹³CO₂/¹²CO₂ - Verhältnisses in der Ausatemluft über einen Zeitraum von einer Stunde nach Injektion die maximale Umsatzgeschwindigkeit des ¹³C-markierten Methacetins nach einer Enzymkinetik nullter Ordnung bestimmt wird.

c) durch Normierung auf das individuelle Körpergewicht eine Vergleichbarkeit mit einem Normalkollektiv hergestellt wird.

d) durch Bestimmung der Anflutungszeit bis zum Erreichen der maximalen Umsatzgeschwindigkeit Mikrozirkulationsstörungen der Leber beurteilt werden können.

2. Dabei kann eine ¹³C-markierte Methacetin-Lösung in einer Konzentration von 0,4% verwendet werden..

3. Dabei kann die ¹³C-markierte Methacetin-Lösung zur Stabilisierung 30 mg/ml Propylenglykol enthalten, und der pH-Wert kann basisch eingestellt sein.

4. Dabei kann die ¹³C-markierte Methacetin-Lösung steril und pyrogenfrei sein.

5. Dabei kann das $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ - Verhältnis idealerweise kontinuierlich oder sonst zu den definierten Zeitpunkten 0 min und 2½, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 und 60 min nach Injektion des ^{13}C -markierten Methacetins bestimmt werden.

5 **[0060]** Die Figur 1 zeigt die der prospektiven Studie zugehörigen Kurven der Delta over baseline (DOB)-Mittelwerte des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses in der Ausatemluft der Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten im zeitlichen Verlauf.

[0061] Präoperativ ist bei normaler maximaler funktioneller Leberkapazität ein Kurvenverlauf mit steilem Anstieg und erneutem Abfall nach Erreichen des Maximalwertes zu erkennen. Nach Leberteilresektion ändert sich am 1. postoperativen Tag (POD1) der Kurvenverlauf drastisch hin zu einer Sättigungskinetik bei deutlich reduzierter Maximalfunktion. Mit zunehmender Leberregeneration nach der Leberteilresektion ändert sich die Kurvenform wieder hin zu der präoperativen Kurve (POD3-10).

10 **[0062]** Die hieraus berechnete tatsächliche funktionelle Leberkapazität in $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ gibt die Figur 2 wieder. Am POD1 fällt die maximale funktionelle Leberkapazität (LiMAX) von $301 \pm 24 \mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ auf $141 \pm 13 \mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ ab, um sich dann langsam wieder auf einen Wert von $249 \pm 17 \mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ am 10. postoperativen Tag (POD10) zu regenerieren.

15 **[0063]** Die Analyse der Mikrozirkulation, welche in Figur 3 dargestellt ist, zeigt parallel nach der Leberteilresektion eine deutliche Störung mit einer Verlängerung der Anflutungszeit (t_{vmax}) von $11,9 \pm 2,17 \text{ min}$ auf $53,5 \pm 7,51 \text{ min}$, die im sich im weiteren Verlauf wieder erholt.

[0064] Figur 4 zeigt ein Beispiel einer Atemmaske 1, die sich insbesondere zur Einleitung von Ausatemluft eines Individuums in ein Messgerät zur Durchführung des oben beschriebenen Analyseverfahrens eignet. Bei der Atemmaske 1 handelt es sich um eine Mittelgesichtsatemmaske.

20 **[0065]** Die Atemmaske 1 weist ein Gehäuse 2 als Atemmaskengrundkörper und ein Luftkissen 3 als Gaskissen auf, das an der in der Figur 4 unten dargestellten Seite der Atemmaske 1 rings um das Gehäuse 2 läuft. Diese Seite ist bei einer Verwendung der Atemmaske 1 dem Gesicht des Individuums, das die Atemmaske 1 trägt, zugewandt.

[0066] Das Gehäuse 2 der Atemmaske 1 ist aus einem festen Kunststoff gefertigt. Die Grundform des Gehäuses kann dabei unterschiedlich gestaltet sein, damit Individuen mit unterschiedlich geformten Gesichtern eine möglichst passgenaue Atemmaske 1 aufsetzen können.

25 **[0067]** An der in der Oberseite der Atemmaske 1, die den Nasenbereich N der Atemmaske 1 darstellt, sind seitlich zwei Einatemventile 4 angeordnet, von denen in der Figur 4 nur eines sichtbar ist. Durch in diesen Einatemventilen 4 angeordnete Durchlassöffnungen 40 strömt Luft in den Raum zwischen der Atemmaske 1 und dem Gesicht des Individuums, das die Atemmaske 1 trägt, wenn das Individuum einatmet.

30 **[0068]** An der Vorderseite der Atemmaske 1, die in der Figur 4 oben angeordnet ist, ist ein Ausatemventil 5 angeordnet. Durch in dem Ausatemventil 5 angeordnete Durchlassöffnungen 50 strömt vom Individuum ausgeatmete Luft, wenn das Individuum die Atemmaske 1 ordnungsgemäß trägt und ausatmet. In der Mitte dieses Ausatemventils 5 ist ein minimal konischer Anschluss 6, der einen Innendurchmesser von 22 mm aufweist, angeordnet. Durch diesen Anschluss 6 wird vom Individuum ausgeatmete Luft abgeleitet. Dazu kann ein - hier nicht dargestellter - Schlauch verwendet werden, der an den Anschluss 6 angeschlossen wird.

35 **[0069]** Durch die spezifische Anordnung der Einatemventile 4 einerseits und des Ausatemventils 5 andererseits sowie die Ausgestaltung der Einatemventile 4 und des Ausatemventils 5 wird eine Separation der Einatemluft von der Ausatemluft des Individuums, das die Atemmaske 1 trägt, gewährleistet. Darüber hinaus sind die Misch- und Totvolumina in der Atemmaske durch die Anordnung der Einatemventile 4 und des Ausatemventils 5 minimiert.

40 **[0070]** Das Gehäuse 2 weist ferner einen konischen Gasanschluss 7 auf, durch den Sauerstoff oder eine Gasmischung in den Raum zwischen der Atemmaske 1 und dem Gesicht des Individuums, das die Atemmaske 1 trägt, bei Bedarf eingeleitet werden. Damit ist beispielsweise eine zusätzliche Sauerstoffversorgung des die Atemmaske 1 tragenden Individuums möglich.

45 **[0071]** An Halterungen 8 als Befestigungselementen, die beispielsweise die Form von Ösen oder Nippeln haben können, wird ein in der Figur 4 nicht dargestelltes Gummiband befestigt, mittels dessen ein sicherer Halt der Atemmaske 1 auf dem Gesicht des die Maske tragenden Individuums gewährleistet wird. Statt eines Gummibands könnte auch eine andere Haltevorrichtung verwendet werden. Die Halterungen 8 sind dabei jeweils paarweise an der Oberseite im Nasenbereich N und an der Unterseite im Mundbereich M der Atemmaske 1 angeordnet.

50 **[0072]** Das Luftkissen 3 der Atemmaske 1 weist ein im Mundbereich M der Atemmaske 1 angeordnetes Ventil 9 mit Luer-Anschluss auf, durch das die Füllmenge der Luft im Luftkissen 3 reguliert werden kann. Durch diese Anpassungsmöglichkeit ist eine optimale Anpassung der Atemmaske 1 an die Gesichtsform des die Atemmaske 1 tragenden Individuums möglich.

55 **[0073]** In das Luftkissen 3 ist darüber hinaus ein Drucksensor 10 integriert, mittels dessen der Druck im Luftkissen 3 bestimmt werden kann. Dazu erstreckt sich vom Drucksensor 10 auf der Vorderseite des Maskengehäuses eine Kabelverbindung 11 zum Ausatemventil 5. Im Bereich des Ausatemventils 5 bzw. des auf das Ausatemventils aufgesetzten Anschlusses 6 weist die Kabelverbindung 11 eine Steckverbindung 12 auf, an die eine weitere Kabelverbindung zur Ansteuerung bzw. zum Auslesen des Drucksensors angeschlossen werden kann.

[0074] Mittels des Drucksensors 10 ist es möglich, zu detektieren, ob die Atemmaske 1 auf dem Gesicht eines Indi-

viduums sitzt oder ob sie nicht aufgesetzt ist. Der Andruck durch die Gummibänder führt zu einer Druckerhöhung im Luftkissen 3. Durch diese Druckänderung und den Verlauf des Drucks über die Zeit ist es möglich, die Zeiten, in denen die Atemmaske 1 dicht aufsitzt, zu bestimmen. Ferner kann ein (ungewünschtes) Absetzen der Atemmaske durch das Individuum automatisch registriert werden. Diese Kontrollmöglichkeit durch den in das Luftkissen 3 eingebauten Drucksensor 10 ist auch in vielen Situationen und bei anderen Atemmasken mit Luftkissen denkbar (z.B. in der Intensivmedizin).
 [0075] Figur 5 zeigt eine frontale Ansicht der Vorderseite der Atemmaske 1 aus Figur 4. Zur Erläuterung der Atemmaske 1 wird unter Bezugnahme auf die gleichen Bezugszeichen für die bereits erläuterten Elemente auf Figur 4 verwiesen. In Figur 5 sind in Ergänzung zur Darstellung der Figur 4 die seitliche Anordnung der Einatemventile 4 sowie die paarweise Anordnung der Halterungen 8 im Nasenbereich N und im Mundbereich M der Atemmaske 1 gut zu erkennen.

Patentansprüche

1. Wässrige Methacetin-Lösung, wobei das Methacetin mit dem Kohlenstoffisotop ¹³C markiert ist, **dadurch gekennzeichnet, dass** der pH-Wert der Lösung größer als 7,0 und bis 9,5 ist, dass das Methacetin eine Konzentration von 0,2 bis 0,6 % (w/v) hat und dass die Methacetin-Lösung Propylenglykol als Lösungsvermittler, der das Lösen von Methacetin begünstigt, in einer Konzentration von 10 bis 100 mg/ml enthält.
2. Wässrige Methacetin-Lösung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** der pH-Wert der Lösung 7,5 bis 9,5 beträgt.
3. Wässrige Methacetin-Lösung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** der pH-Wert der Lösung 8,0 bis 8,5 beträgt.
4. Wässrige Methacetin-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Konzentration des Propylenglykols 20 bis 50 mg/ml beträgt.
5. Wässrige Methacetin-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Konzentration des Propylenglykols 25 bis 35 mg/ml beträgt.
6. Wässrige Methacetin-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Methacetin-Lösung steril und/oder pyrogenfrei ist.
7. Wässrige Methacetin-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Methacetin-Lösung eine Konzentration von 0,3 bis 0,5 % (w/v) Methacetin aufweist.
8. Wässrige Methacetin-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Methacetin-Lösung eine Konzentration von 0,4 % (w/v) Methacetin aufweist.

Claims

1. Aqueous methacetin solution, wherein the methacetin is labelled with the carbon isotope ¹³C, **characterized in that** the pH value of the solution is higher than 7.0 and up to 9.5, **in that** the methacetin has a concentration of 0.2 to 0.6 % (w/v) and **in that** the methacetin solution contains propylene glycol in a concentration of 10 to 100 mg/ml as solubilizer that promotes the dissolution of methacetin.
2. Aqueous methacetin solution according to claim 1, **characterized in that** the pH value of the solution is 7.5 to 9.5.
3. Aqueous methacetin solution according to in claim 1 or 2, **characterized in that** the pH value of the solution is 8.0 to 8.5.
4. Aqueous methacetin solution according to any of the preceding claims, **characterized in that** the concentration of the propylene glycol is 20 to 50 mg/ml.
5. Aqueous methacetin solution according to any of the preceding claims, **characterized in that** the concentration of the propylene glycol is 25 to 35 mg/ml.

EP 1 896 846 B1

6. Aqueous methacetin solution according to any of the preceding claims, **characterized in that** the methacetin solution is sterile and/or pyrogen-free.
7. Aqueous methacetin solution according to any of the preceding claims, **characterized in that** the methacetin solution has a concentration of 0.3 to 0.5 % (w/v) methacetin.
8. Aqueous methacetin solution according to any of the preceding claims, **characterized in that** the methacetin solution has a concentration of 0.4 % (w/v) methacetin.

Revendications

1. Solution aqueuse de méthacétine, dans laquelle la méthacétine est marquée avec l'isotope de carbone ^{13}C , **caractérisée en ce que** la valeur pH de la solution est supérieure à 7.0 et jusqu'à 9.5, **en ce que** la méthacétine a une concentration de 0.2 à 0.6% (masse volumique) et **en ce que** la solution de méthacétine comprend comme agent de solubilisation, qui favorise la solubilisation de la méthacétine, du propylène glycol dans une concentration de 10 à 100 mg/ml.
2. Solution aqueuse de méthacétine selon la revendication 1, **caractérisée en ce que** la valeur pH de la solution est de 7.5 à 9.5.
3. Solution aqueuse de méthacétine selon la revendication 1 ou 2, **caractérisée en ce que** la valeur pH est de 8.0 à 8.5.
4. Solution aqueuse de méthacétine selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** la concentration du propylène glycol est de 20 à 50 mg/ml.
5. Solution aqueuse de méthacétine selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** la concentration du propylène glycol est de 25 à 35 mg/ml.
6. Solution aqueuse de méthacétine selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** la solution de méthacétine est stérile et/ou apyrogène.
7. Solution aqueuse de méthacétine selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** la solution de méthacétine a une concentration en méthacétine de 0.3 à 0.5 % (masse volumique).
8. Solution aqueuse de méthacétine selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée en ce que** la solution de méthacétine a une concentration en méthacétine de 0.4 % (masse volumique).

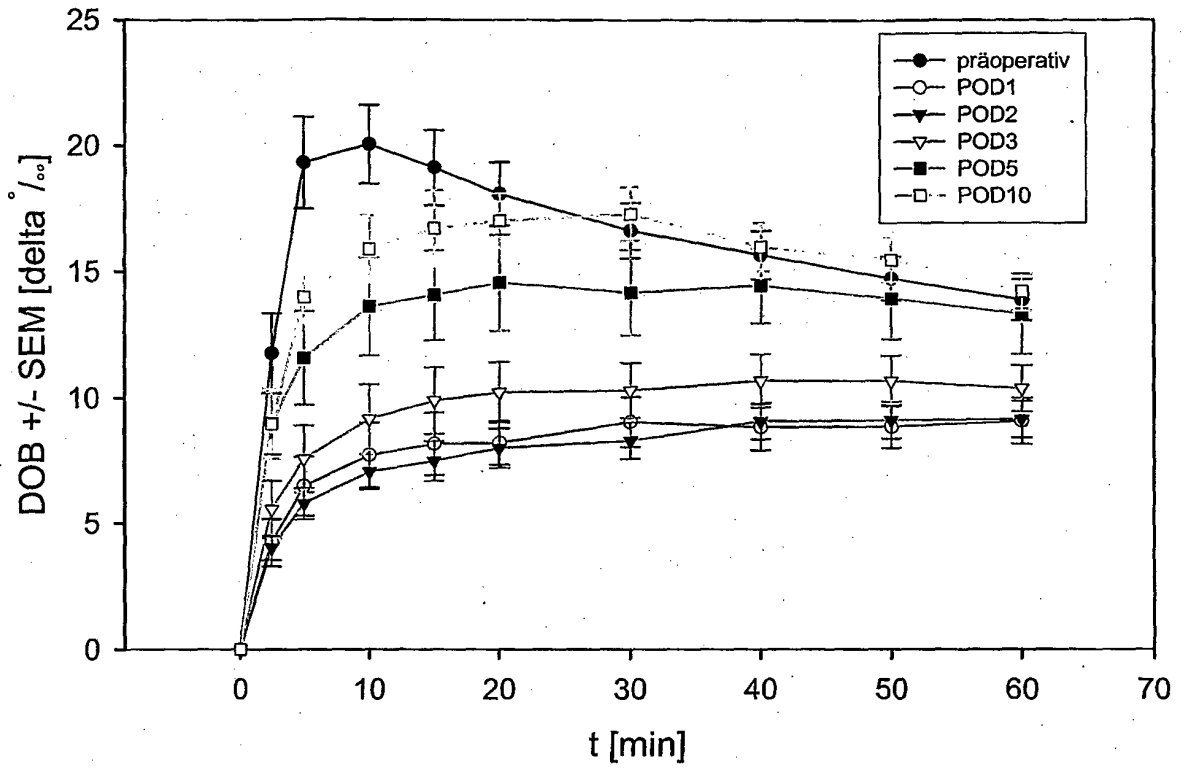


FIG. 1

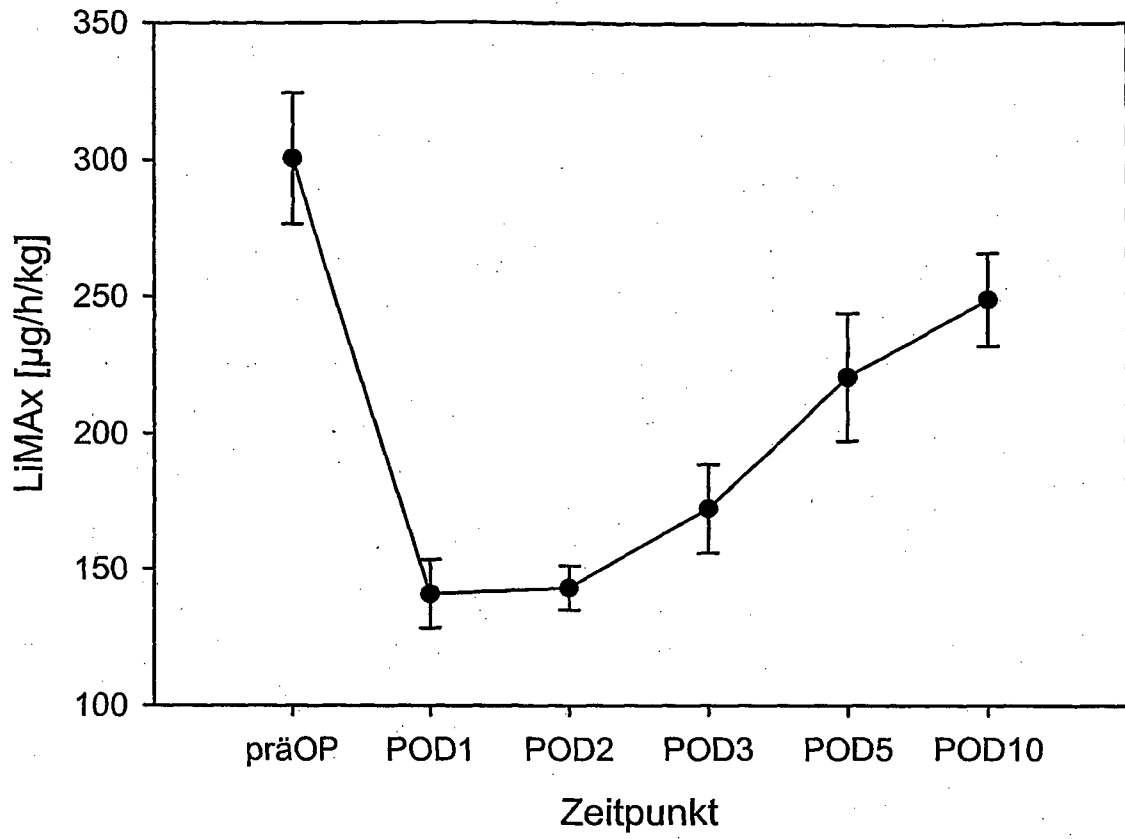


FIG. 2

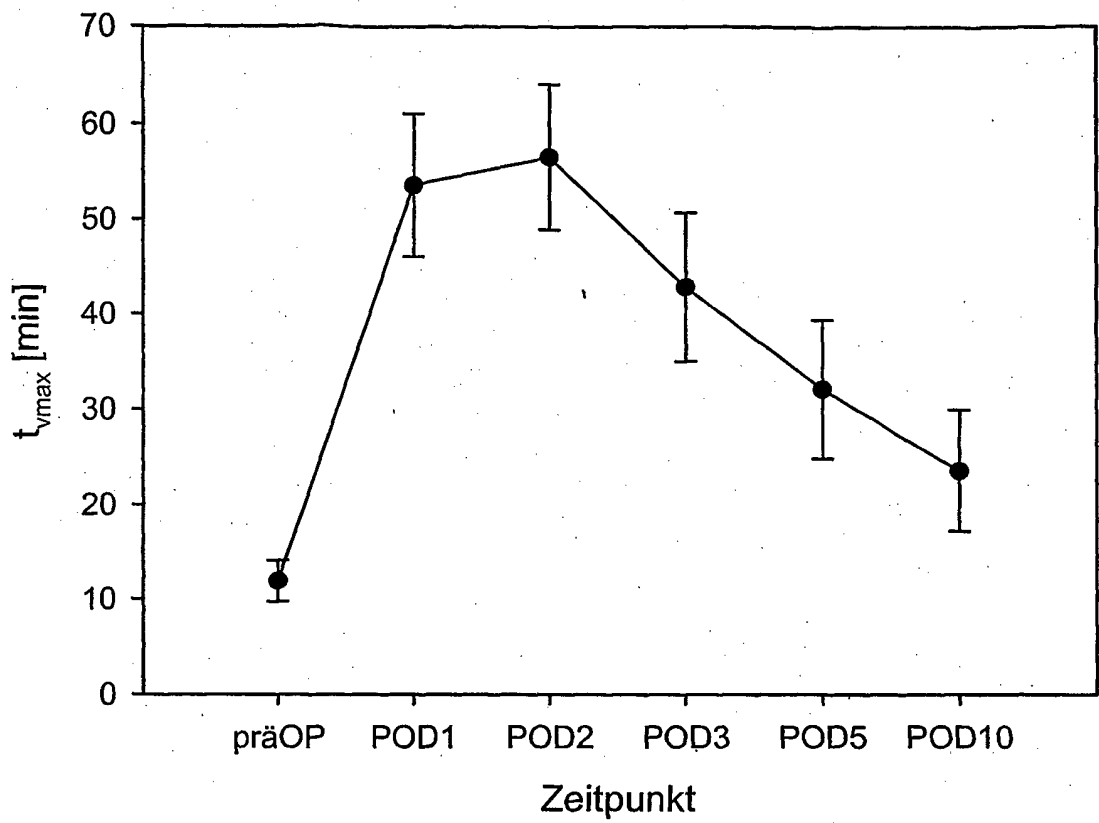


FIG. 3

Fig. 4

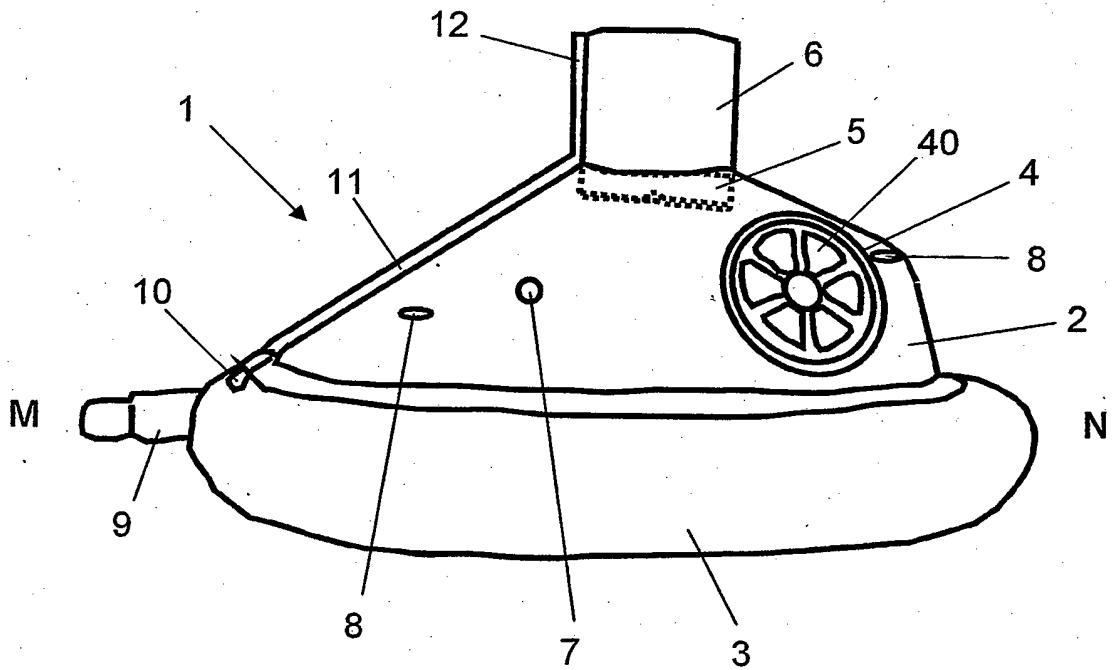
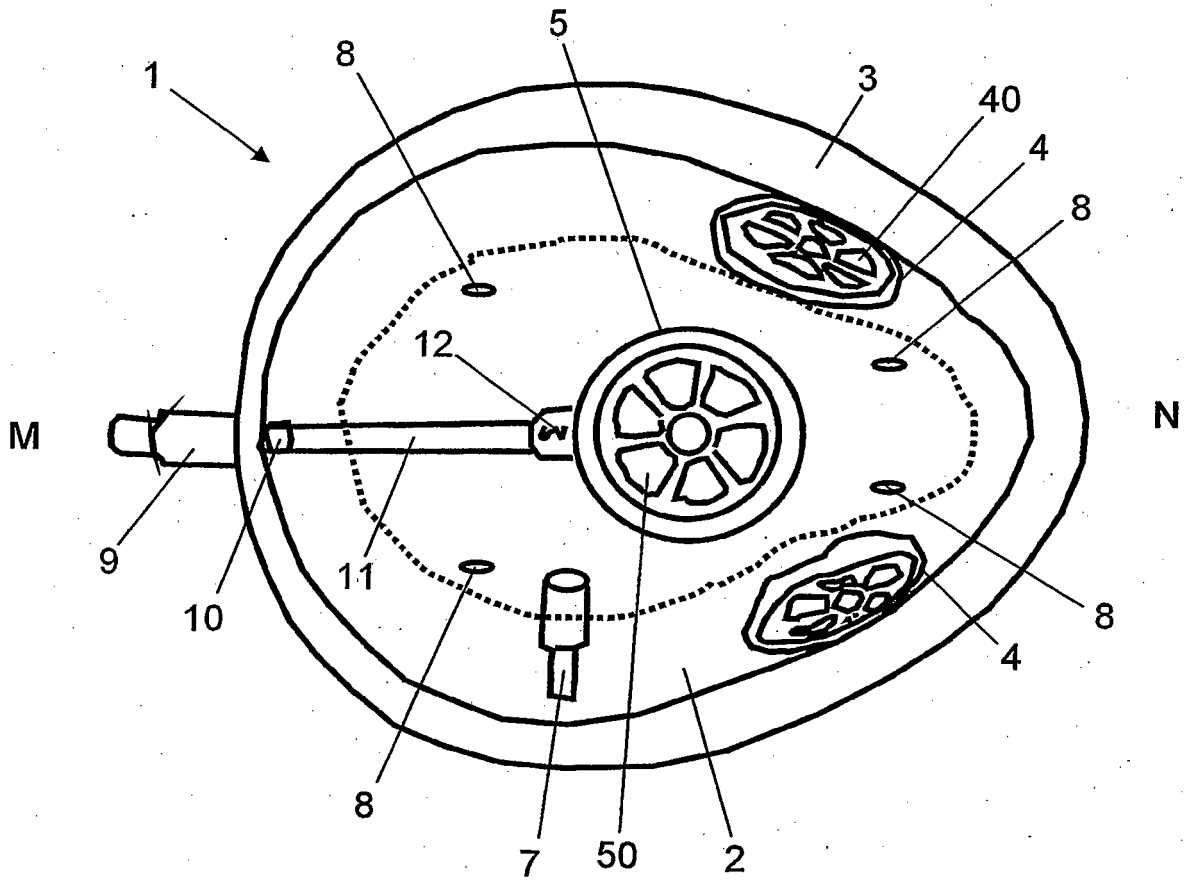


Fig. 5



IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Nicht-Patentliteratur

- **MATSUMOTO, K. ; M. SUEHIRO et al.** C]methacetin breath test for evaluation of liver damage. *Dig Dis Sci*, 1987, vol. 32 (4), 344-8 [0006] [0008]
- **BROCKMOLLER, J. ; I. ROOTS.** Assessment of liver metabolic function. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet*, 1994, vol. 27 (3), 216-48 [0006]
- **CASTILLA-CORTAZAR, I. ; J. PRIETO et al.** Impaired intestinal sugar transport in cirrhotic rats: correction by low doses of insulin-like growth factor I. *Gastroenterology*, 1997, vol. 113 (4), 1180-7 [0011]
- **LINGENFELSER, TH. et al.** Intravenous [13C]-Methacetin breath test for evaluation of liver function in cirrotic patients and healthy controls. *Gastroenterology*, 1998, vol. 114 (4), A1291 [0015]
- Merck-Index. 1989 [0016]

专利名称(译)	13c美沙西丁水溶液		
公开(公告)号	EP1896846B1	公开(公告)日	2014-10-15
申请号	EP2006761702	申请日	2006-06-26
[标]申请(专利权)人(译)	柏林夏里特综合医药大学		
申请(专利权)人(译)	柏林自由大学 慈善 - UNIVERSITÄTSMEDIZINBERLIN		
当前申请(专利权)人(译)	柏林自由大学 慈善 - UNIVERSITÄTSMEDIZINBERLIN		
[标]发明人	STOCKMANN MARTIN RIECKE BJORN		
发明人	STOCKMANN, MARTIN RIECKE, BJÖRN		
IPC分类号	A61B5/00 A61K49/00 A61K51/04 A61B5/083 A61B5/097 A61M16/06 G01N33/497		
CPC分类号	A61B5/00 A61B5/0836 A61B5/097 A61B5/413 A61B5/4244 A61K49/0004 A61K51/04 A61M16/06 A61M16/0858 G01N33/497 Y10S436/90 A61K49/10 C12Q1/26 G01N2333/90245		
代理机构(译)	GROSS , FELIX		
优先权	102005028836 2005-06-25 DE		
其他公开文献	EP1896846A2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及一种通过测量个体呼出的空气中的 $^{13}\text{CO}_2$ 含量来确定人或动物个体器官的功能参数的分析方法。已经施用了底物，其在个体体内的反应使个体呼出的空气富含 $^{13}\text{CO}_2$ 。该方法的特点是使用测量装置，通过改变测量的 $^{13}\text{CO}_2$ 含量来确定个体体内基质的最大反应速率。个体使用零级酶动力学呼出的空气。本发明还涉及用于所述分析方法的美沙西丁水溶液，溶液的pH值大于7.0。本发明还涉及一种面罩 (1) 用于本发明的方法，用于将呼出的空气与个人吸入的空气分离。所述面罩包括面罩主体 (2) 和环绕面罩主体的气垫 (3)。所述气垫充满气体并在个人的面部和放置在个人面部上的面罩 (1) 之间建立基本上气密的接触，使得个人呼吸和呼出空气所需的空气由个人必须基本上完全流过面罩 (1)。至少一个呼气阀 (5) 和至少一个吸气阀 (4) 集成在面罩中，并允许吸入和呼出的空气流过面罩。本发明最后涉及用于确定人或动物器官的功能参数的诊断方法个人。

