

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

200094 B

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 31/335

(22) Bejelentés napja: 1985.06.14. (21) 3134/85
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP85/00285
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO86/00805
(30) Bejelentés elsőbbsége:
(P 34 27 209.7) 1984.07.24. DE

(40) Közzététel napja: 1987.06.29.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.04.30.

(72) Feltalálók:

STREIN Klaus, Hemsbach,
MÜLLER-BECKMANN Bernd, Grünstadt,
BÖHM Erwin, Schriesheim, (DE)

(73) Szabadalmas:

Boehringer Mannheim GmbH,
Mannheim, (DE)

(54) ELJÁRÁS A VÉR REOLÓGIAI TULAJDONSÁGAINAK BEFOLYÁSOLÁSÁRA SZOLGÁLÓ, DOXAMINOLT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új gyógyhatású hatóanyagként N-metil-N-[2-(6,11)-dihidro-dibenz[b,e]oxepin-11-il-etil]-1-amino-3-fenoxi-propanol-(2)-t (doxaminolt) tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot vagy ennek valamely fiziológiai szempontból megfelelő sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó- és segédanyagokkal kombinálva véráramlási zavarok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítménnyé alakítják.

A leírás terjedelme: 7 oldal, 2 rajz, 2 ábra

HU 200094 B

A doxaminol, kémiai nevén: N-metil-N-[2-(6,11)-dihidrodibenz[b,e]oxepin-11-il-etil]-1-amino-3-fenoxi-propanol-(2), ismert vegyület, amely a béta-receptorokra hat és a szív verőtérfogatót növeli. Ez a vegyület a tárgya a DE-PS 23 35 943 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásnak. Hasonló tulajdonságokkal rendelkező, analóg szerkezetű vegyületeket írnak le a DE-PS 1 568 145 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásban, ahol azt is megemlítik, hogy az említett hatás a vénás vérraktárok kiürülése révén következik be.

Az említett hatást hipotónia (alacsony vérnyomás) és ortosztatikus panaszok (különösen a vízszintes helyzetből függőleges helyzetbe történő átmenetkor fellépő vérnyomásesés) kezelésére lehet hasznosítani.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a doxaminol a vér reológiai (vagvis folyási) tulajdonságait is befolyásolja. Ennek következménye, hogy az indikációs terület a fenti ortosztatikus panaszokon és a hipotónián túlmenően még a perifériás erek, a koszorúerek és az agyi erek akut és krónikus vérátáramlási zavarai is kibővíül.

Mindezekhez hozzájön még az is, hogy a doxaminol - a további körképek kezelésére irányuló alkalmassági vizsgálatok szerint - a vér folyási tulajdonságainak csökkenésével kapcsolatban fellépő betegségek kezelésére is használható. Ilyen például a polycythaemia vera (a vörösvérsejtek számának kóros megnövekedése) vagy bizonyos koszorúér-eredetű szívbetegségek, különösen ha azokat a vér folyási tulajdonságai, mint például a vörösvérsejtek alakulási képességének csökkenése, illetve a plazma magasabb viszkozitása, kedvezőtlen irányban befolyásolják.

A doxaminol általunk felismert tulajdonságai igen meglepőek a következők miatt.

A β -receptorok az adrenalin és noradrenalin specifikus kötődési helyei a szervezetben. Amikor az adrenalin vagy a noradrenalin megkötődik egy β -receptoron, a receptort tartalmazó sejtben megnő a ciklikus AMP mennyisége. Ez a növekedés szerвенként eltérő farmakológiai hatást vált ki. A szív esetében nő a frekvencia és a kontraktilis erő; az erek és a hörgőizomzat kitágulnak; a zsírszövetben megnő a lipolízis a zsírsejtekben, stb. A β -receptor-blokkolók gátolják a szervezetből származó adrenalin és noradrenalin fenti hatásait. Így például β -receptor-blokkolók adagolása hatására csökken a szívfrekvencia és a kontraktilis erő, összehúzódnak a véreerek, a perifériás érellenállás növekszik. Tipikus β -receptor-blokkolók például a propranolol és a metoprolol. Ezzel szemben az olyan anyagok, mint az adrenalin és a noradrenalin β -receptor-stimulálók, más néven β -szimpatomimetikumok; ezek a β -blokkolók abszolút ellentétei.

Ha egy állatnak intravénásan, orálisan vagy más módon doxaminolt adunk be, ennek

hatásprofilja teljes mértékben megfelel egy β -szimpatomimetikuménak. A doxaminol imitálja az adrenalin és a noradrenalin fent leírt hatását a szív (frekvencia és a kontraktilis erő növekedése) az erek (kitágulás) és más szervek esetében, így hatása éppen ellentétes egy β -blokkolóéval.

Régóta ismeretes, hogy a β -blokkolók kedvezően befolyásolják a vörösvértestek reológiai tulajdonságait [Boogaerts, M. A., Roelant, C., Temmerman, J., Goossens, W., Verwilghen, R. L.: Effect of beta-blocking drugs on red cell adhesive and rheological properties; J. Lab. Clin. Med., 102, 899-908, (1983)] és egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálatokkal az is bizonyítható volt, hogy ezáltal az eritrociták alakíthatósága is közvetlenül befolyásolható [Ernst, E., Roloff, Ch., Marshall, M.: Betablocker erhöht Blutfluidität; Herz und Gefässe, 4, 470-479, (1984)]. A β -blokkolók alkalmazása ilyen célra azonban azzal a nyilvánvaló hátránnyal jár, hogy érosszehúzódás jöhet létre, és a véráramlás csökkenhet, ami abban az esetben, ha vérellátási zavarok is fellépnek, súlyos következményekkel járhat. Ezzel összefüggésben a β -blokkolók szokásos ellenjavallata az úgynevezett Reynand-szindróma, ami tulajdonképpen érgörcs következtében fellépő vérellátási zavar. A β -blokkolók ezeket a görcsöket fokozhatják.

A doxaminol hatásprofilja teljesen eltér a β -blokkolókéétól. Ez a vegyület tágítja az ereket, ezért nem lép fel az érszűkületek miatt vérellátási zavar veszélye. Emellett a doxaminol serkenti a szív működését, azaz növekszik a vér kiáramlása a szívből. A β -blokkolók hatása éppen ellentétes, minthogy csökkentik a vér kiáramlását a szívből; a véráramlás így fellépő csökkenése szintén kiválthatja a fent említett súlyos vérellátási zavarokat. Ez a veszély doxaminol alkalmazásakor nem áll fenn.

Mindezek alapján igen meglepő, hogy a doxaminol - ami a szívre és a véreerekre a β -blokkolókkal éppen ellentétesen hat - a vér reológiáját teljesen úgy befolyásolja, mint egy β -blokkoló.

Az általunk felismert fenti hatásokat szemlélteti az 1. és 2. ábra, ami a doxaminolal éber kutyán végzett vizsgálatok eredményeit mutatja. Az ábrákon a szív perctérfogatójának és a szívfrekvenciának a növekedését tüntettük fel (középerték \pm a középerték átlagos hibája); látható, hogy nagyobb dózis növekvő hatást vált ki. Egy β -blokkoló a perctérfogatót és a szívfrekvenciát nem növeli, sokkal inkább csökkenti azokat.

A kísérlet ismertetése

Számos betegségben, így különösen a perifériás és a cerebrális vérátáramlási zavaroknál, rosszabbodnak a vér folyási tulajdonságai. Ez a megállapítás mindenekelőtt a

vörösvérsejtek alakulási képességére nézve igaz. Mivel a jó alakulási képesség előfeltétel ahhoz, hogy a vörösvérsejtek a hajszálerek rendszerén át tudjanak jutni, a megrosszabodott alakulási képesség miatt fellépő vérértáramlási zavarok és az ilyen zavarok következtében lecsökkent perfúziós nyomás a szövetek oxigénellátásának erős csökkenéséhez vezet. Ezért nagyon fontos célkitűzés az említett betegségek kezelésére olyan hatóanyagokat felkutatni, melyek a vörösvérsejtek alakulási képességét javítják.

A vörösvérsejtek alakulási képességének mérésére manapság rendszerint az úgynevezett „filtrációs teszt”-et használják. Ennek során a vörösvérsejtek szuszpenzióját olyan szűrőre viszik fel, melynek pórusátmérője a kis hajszálerek átmérőjével azonos. Bármely vegyület, amely a vörösvérsejtek alakulási képességét javítja, egyúttal feltétlenül növeli a vörösvérsejtek átjutását a már említett szűrő pórusain keresztül és ezzel a vörösvérsejt-suszpenzió szűrhetőségét fokozza.

Ilyen kísérleti elrendezésben vizsgáltuk azt, hogy a doxaminol, illetve a DE-PS 15 68 145 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásból ismert N-demetil-doxaminol (jele: WW 241), miként változtatja meg szuszpendált emberi vörösvérsejtek alakulási képességét. Az emberi vörösvérsejtek perifériális és cerebrális vérértáramlási zavarokban szenvedő betegektől származtak.

Módszer

Egy bizonyos Angiológiai Klinika bizonnyítottan perifériális, illetve cerebrális vérértáramlási zavarokban szenvedő betegeitől, a rutinvizsgálatokhoz egyébként is szükséges vérvétel során, még 20 ml vért vettünk be-
tegenként, a vörösvérsejtek alakulási képes-

ségének vizsgálata céljából. A vérmintákhoz heparint adtunk a véralvadás megakadályozása végett. Legkésőbb 2 órán belül a vérmintákat centrifugáltuk, ezután a vörösvérsejteket izotóniás pufferoldattal két ízben mostuk, majd ilyen pufferoldatban szuszpendáltuk; ennek során a hematokrit-értéket 3%-ra állítottuk be. Ezután az egyes szuszpenziókat több részre osztottuk és az egyes mintákhoz vagy a fent nevezett két vegyület közül az egyiket, vagy pedig kontrollként csupán oldószert adtunk. 37 °C-on 30 percig tartó inkubálás után az egyes próbákat speciális berendezésben szűrtük. Az említett szűrési műveletet úgynevezett nukleopórus-szűrőn keresztül végeztük, aminek a pórusmérete egységesen 5 μm . Az idő függvényében mértük a szűrőn keresztül folyó szuszpenzió mennyiségét és a kapott adatokból kiszámítottuk az úgynevezett folyási állandót. Elvileg ez a folyási állandó kifejezi a vörösvérsejtek átfolyásának sebességét a nukleopórus szűrőn keresztül, a szűrés első fázisa alatt. Amennyiben a vörösvérsejtek alakulási tulajdonságai rosszabbak, úgy erre a folyási állandó kisebb számértéke utal. Szélsőséges esetben ez a folyási állandó zérus is lehet; ilyen értéket például akkor kaptunk, ha a vörösvérsejtek alakulási képességét teljesen megszüntettük, ami például tejsav nagy koncentrációban történő hozzáadására következett be.

A vizsgálatokat 10 különböző betegről származó 10 vérmintával folytattuk le. A doxaminolt és a WW 241 jelű vegyületet 10^{-7} és 10^{-6} mól/liter koncentrációban alkalmaztuk. Az említett koncentrációk egyébként nagyjából azonosak azzal a koncentrációval, ami a mondott két vegyület terápiás dózisban történő beadása után a vérben várható.

1. táblázat

Kontroll (betegtől származó vér)	Doxaminol 10^{-7} mól/l	Doxaminol 10^{-6} mól/l	WW 241 10^{-7} mól/l	WW 241 10^{-6} mól/l	Kontroll (egészségesektől származó vér)
16,5 \pm 4,1	19,2 \pm 3,7 *	20,0 \pm 2,8 *	16,3 \pm 5,0	17,1 \pm 4,3	21,2 \pm 4,1 *

A doxaminol és a WW 241 hatása a vörösvérsejt-suszpenziók *folyási állandójára*

Középtérték \pm standard eltérés n = 10 kísérlet alapján

WW 241 = N-[2-(6,11)-dihidrodibenz(b,e)oxepin-11-il-etil]-1-amino-3-fenoxi-propanol-(2)

* = szignifikáns különbség (p < 0,05) a beteg egyénekből származó vérhez, mint kontrollhoz képest.

Eredmények

Az eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze. Ebből kitűnik, hogy a doxaminol a folyási állandót mind 10^{-6} mól/l, mind 10^{-7} mól/l koncentrációban alkalmazva csökkenti.

A szignifikancia-teszt (Wilcoxon szerint, párosított teszt) azt mutatja, hogy a hatás szignifikáns. Ezzel szemben a WW 241 nem befolyásolja szignifikánsan az ún. folyási állandót. Igen érdekes az olyan összehasonlítás is, ha a beteg egyének véreinek folyási ál-

landóját önként jelentkezett egészséges donorokból származó vérminták folyási állandójával hasonlítjuk össze. Ebben az esetben a betegekétől származó vér folyási állandója szignifikánsan alacsonyabb, mint az egészséges kontrollok vérenek hasonló mutatója. Ez még inkább alátámasztja a szakirodalomban többször is idézett azon megállapítást, miszerint beteg egyének véreben a vörösvérsejtek alakulási képessége csökkent mértékű. A doxaminol a betegek vérenek szűrhetőségét megváltoztatja oly módon, hogy az megközelítőleg azonos lesz az egészségesek vérenek szűrhetőségével.

Egy másik kísérletben a doxaminolt placeboval hasonlítottuk össze, a vér folyási tulajdonságaira gyakorolt hatás megfigyelése céljából. A kísérletet beteg egyének vérével végeztük.

A kísérlet ismertetése

Kiválasztottunk 10 olyan beteget, akiknek a vére fokozott viszkozitású és egyúttal csökkent szűrhetőségű volt. A betegeknek a kettős vakpróba szabályai szerint 50 mg doxaminolt, illetve placebo adtunk be per os. A betegek a gyógyszert, illetve a placebo reggel vették be és ennek megtörténte után 30, 60 és 90 perc múlva kari vénából vérmintákat vettünk.

A vérminták megalvadását 10%-os K⁺-EDTA hozzáadásával (2 mg/ml vérminta)

meggátoltuk, majd a teljes vérminta viszkozitását és szűrhetőségét mértük.

A teljes vér viszkozitását egy .kúp-lap 1/4 LVT microviscometer* műszerrel (Well Brookfield) mértük 37 °C-on, 450, 225, 90 és 45 sec⁻¹ nyirási foknál.

A vér szűrhetőségét a nukleopórusos membránon (13 mm) végzett szűrés módszerével határoztuk meg. A membrán pórusainak átmérője 5 μm volt és a mérést 37 °C hőmérsékleten, 20 cm vizoszlopnyomás-különbséget alkalmazva végeztük.

Eredmények

A placebo beadása utáni eredményeket a 2. táblázatban, míg a doxaminol beadása után mért adatokat a 3. táblázatban mutatjuk be.

50 mg doxaminol bevétele után 60 perccel a vér szűrhetőségében egy szignifikáns javulás következik be és ez a hatás 90 perc múlva még kifejezettebbé válik.

Ugyanezekben az időpontokban a vér viszkozitásának szignifikáns csökkenését lehet megfigyelni, amit a legkisebb nyirási foknál (45 sec⁻¹) határoztuk meg.

A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy 100 mg doxaminol alkalmazásával még erősebb hatás érhető el, mint 50 mg használata esetén.

2. táblázat

	Kiindulási érték	30'	't'	60'	't'	90'	't'
Szűrhetőség (V _{sc})	0,328 ± 0,009	0,328 ± 0,009	1,38	0,328 ± 0,009	2,04	0,328 ± 0,009	2,13
Hematokrit (%)	39,6 ± 1,19	39,5 ± 1,18	1,00	39,5 ± 1,18	1,5	39,5 ± 1,13	1,15
Viszkozitás (cPs)							
450 s ⁻¹	3,79 ± 0,06	3,79 ± 0,07	0,25	3,77 ± 0,06	1,28	3,79 ± 0,07	0,23
250	3,98 ± 0,07	3,99 ± 0,08	0,49	3,97 ± 0,08	0,72	3,99 ± 0,07	0,22
90	4,38 ± 0,09	4,38 ± 0,10	0,04	4,35 ± 0,12	0,75	4,33 ± 0,11	1,42
45	4,78 ± 0,12	4,80 ± 0,14	0,66	4,77 ± 0,13	0,16	4,75 ± 0,12	0,68

't' = A párosított adatokból származó t-teszt mutatója (statisztikus szignifikancia-teszt)

3. táblázat

	Kiindulási érték	30'	't'	60'	't'	90'	't'
Szűrhetőség (V _{ac})	0,337 ± 0,08	0,356 ± 0,01	2,16	0,360 ± 0,01	2,34	0,368 ± 0,01	3,84
Hematokrit (%)	39,7 ± 1,20	39,3 ± 1,35	0,87	39,2 ± 1,39	1,16	39,3 ± 1,14	0,96
Viszkozitás (cPs)							
450 s ⁻¹	3,78 ± 0,06	3,77 ± 0,07	0,79	3,77 ± 0,07	0,76	3,73 ± 0,07	2,82 *
225	3,98 ± 0,07	3,99 ± 0,07	0,47	3,97 ± 0,08	0,34	3,94 ± 0,08	2,15
90	4,34 ± 0,10	4,36 ± 0,11	0,63	4,30 ± 0,10	1,15	4,26 ± 0,10	2,95 *
45	4,71 ± 0,13	4,72 ± 0,15	0,28	4,65 ± 0,14	1,17	4,58 ± 0,14	2,20

* = p < 0,05

** = p < 0,01

Az antiisémias hatás vizsgálata in vivo

A kísérlet ismertetése

Főleg az EHRLY¹ által végzett klinikai vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a perifériális artériák obstrukciós (elzáródásos) jellegű betegségeiben szenvedőknél a szövetekben levő oxigén parciális nyomása - ami az isémias szövetben uralkodó nutritív vérellátásra jellemző adat - egészséges végtaghoz viszonyítva csökkent nagyságú. Valamely vegyület antiisémias hatásának vizsgálatához ezért igen előnyös egy olyan modellkísérlet állatokon, amelyet a klinikai képhez hasonlóan az oxigén csökkent mértékű parciális nyomása és a vele járó isémias állapot jellemmez. Egy ilyen állatmodell például a patkány, melynek combverőerét (arteria femoralis) lekötik. Klinikai értelemben véve hatásosnak ismert vegyületekkel végzett kísérletek alapján (például melyekkel a fájdalomtól mentes járási szakaszt meg lehet hosszabbítani) ismert az a tény, hogy a mikrocirkulációban bekövetkező vérellátási javulást az említett állatkísérleti modellben, csakúgy mint a klinikumban, a szövetekben levő oxigén parciális nyomásának növekedése jelzi. Ebből az következik, hogy a szóban forgó állatkísérleti modell igen alkalmas a különféle anyagok hatásosságának vizsgálatára. A találmány kidolgozása során ezért az említett módszert alkalmaztuk annak igazolására, hogy a BM 10,188 jelű anyagunk isémias szövetben milyen mértékben képes a szövet perfúzióját javítani.

Módszer

Rövid ideig tartó penthran-narkózisban 6 patkány (súlyuk: 450-550 g) jobboldali combverőerét duplán leköttöttük. Ezt követően a bőrön ejtett metszést elvarrtuk. Ugyanezt a beavatkozást 5 további patkányon is elvégeztük, ezeket később kontrollként használtuk. A beavatkozást az összes állat problémamentesen elviselte és túlélte. A patk-

nyok egyik csoportja a beavatkozást követő nap reggelétől fogva állatonként naponta két alkalommal 5 ml/kg 1%-os metil-cellulózban szuszpendált 4 mg/kg BM 10,188-at kapott (a 809002 A gyári számú sarzs terméke) per os, öt napon keresztül. A kontrollállatok azonos térfogatú, de hatóanyagot nem tartalmazó oldatot kaptak. Az utolsó dózis beadását követő napon az azonos csoportba tartozó összes állaton megmértük az oxigén parciális nyomását. Ennek érdekében a patkányokat előbb a nagyságuktól függően 1,3-2 ml 5%-os Thiobutabarbitallal (Inaktin[®]) narkotizáltuk, majd a lábikraizmot (musculus gastrocnemicus) mind a két oldalon kipreparáltuk és a fasciát nagyon óvatosan eltávolítottuk. Ezután magára az izomra felhelyeztünk egy KESSLER² és LÜBBERS³ szerinti többhuzaloz felületi elektrodát, amelyet például az Eschweiler cégnél (Kiel, NSZK) lehet beszerezni. [KESSLER és LÜBBERS közleményét lásd az irodalomjegyzékben].

Az elektróda 8 huzaljával külön-külön felvett és az oxigén parciális nyomását ábrázoló görbéket egy megfelelő számítógép képernyőjén jelenítettük meg [a hardware és a software a Bruins Instruments cég (München, NSZK) terméke]. Az így kapott adatok kiértékelésére az úgynevezett integrálmódszert alkalmaztuk. Ezt úgy kell érteni, hogy az oxigén parciális nyomását ábrázoló 8 görbe integrálját átlagoltuk, egy bizonyos - tetszőlegesen megválasztott - időtartamon belül. Ez az idő az általunk végzett kísérlet során 30 perc volt.

A szövetekben levő oxigén parciális nyomásán túlmenően a fejverőérbe (carotis) vezetett katéter segítségével meghatároztuk még a vérnyomást [a Bell és Howell cég (Pasadena, Kalifornia, USA) „Dehnungsmessstreifen-aufnehmer” nevű műszerével], valamint a szívfrekvenciát [a Michael Nowak cég (Berlin) „Pulsfrequenzmessgerät PFM 2 Mino” műszerével]. Mindezekon túlmenően az egyes kísérletek kezdetén és végén meghatároztuk az artériás pO₂, pH- és pCO₂-értéket. Az oxigénkinálat állandóságának biztosítása érdeké-

ben az állatokat mesterségesen lélegeztettük és a légzési paramétereket (frekvencia: 55/-perc, $P_{\text{kilégzési O}_2} = 18$ térfogatszázalék, $P_{\text{kilégzési CO}_2} = \text{kb. } 5$ térfogatszázalék) Engström Eliza Duo (Svédország) légzésanalizátorral regisztráltuk. A vérnyomást, a szívfrekvenciát és a $P_{\text{kilégzési CO}_2}$ -értéket folyamatosan regisztráltuk egy négycsatornás kiíró-berendezéssel [Schwarzer cég (München, NSZK) „Physiopolygraph Varioscript” műszere]. A fentiekben leírt kísérlet állatonként kb. egy órát vett igénybe.

Eredmények

A 4. táblázatból kitűnik, hogy az oxigén átlagos parciális nyomása a bal lábikrában és a jobb lábikrában mérve szignifikáns eltérést mutat a kontrollcsoportnál. Fel lehet ismerni továbbá, hogy a BM 10,188 hatására a lekötött oldalon a pO_2 értékek átlaga mintegy 533 Pa mértékben nagyobb (a kontrollokhöz képest), míg a le nem kötött oldalon kb. 1600 Pa átlagos csökkenés mutatkozik (ugyancsak a kontrollokhöz képest). Így a baloldalon és a jobboldalon mért parciális oxigénnyomás szignifikáns különbsége olyan jelentősen csökken, hogy a szórásokat tekintve véve statisztikailag értékelhető eltérést kimutatni többé már nem lehet.

A BM 10,188 hatása folytán fellépő hemodinamikai változásokat az 5. táblázat adatai

szemléltetik. Ezek szerint statisztikailag szignifikáns hatás nem lép fel. Felismerhető azonban, hogy a szisztolés vérnyomás jelentős mértékben meghaladja a kontrolloknál mért értékeket. Feltűnő eltérések sem a kilégzett levegő O_2 - és CO_2 -tartalmában, sem az artériás vér pH-, pO_2 - és pCO_2 -értékében nem észlelhetők, az említett paraméterek valamennyien a normális határértékek között vannak.

IRODALOM:

- (1) EHRLY, A.: Verbesserung der nutritiven Durchblutung bei peripheren ischämischen Erkrankungen. VASA Suppl. 11, 1 (1983);
- (2) KESSLER, M.: Possibilities of measuring oxygen pressure fields in tissue by multiwire platinum electrodes. Progr. Resp. Res. 3, 136-147 (1969);
- (3) LÜBBERS, D. W.: Principle of construction and application of various platinum electrodes. Progr. Resp. Res. 3, 136 (1969).

4. táblázat

A szövetekben levő oxigén parciális nyomásának mérési eredményei; kísérleti állat: patkány, állandó jelleggel lekötött combverőérrel; BM 10,188 dózisa: 4 mg/kg per os, metil-cellulóz-oldatban szuszpendálva (6 patkány); kontrollcsoport: azonos térfogatú metil-cellulóz-oldat (5 patkány)

Állat sorsz.	BM 10,188		Kontrollcsoport	
	ligatúra nélkül	ligatúrával	ligatúra nélkül	ligatúrával
1.	25,3	21,3	34,0	9,1
2.	37,1	18,6	41,8	29,9
3.	18,4	10,9	46,1	26,0
4.	29,2	35,5	40,4	7,0
5.	30,9	32,9	39,3	22,7
6.	27,7	20,6	-	-
$\bar{x} \pm s-x$	$28,1 \pm 2,5$	$23,0 \pm 3,6$	$40,3 \pm 2,0$	$18,9 \pm 4,6$
	nem szignifikáns		$p < 0,01$	

adatpárok számára t-teszt

5. táblázat

A hemodinamikai mérések eredményei; hatóanyaggal kezelt csoport: BM 10,188 per os, metil-cellulóz-oldatban szuszpendálva (6 patkány); kontrollcsoport: azonos térfogatú metil-cellulóz-oldat (5 patkány); a statisztikai összehasonlítás, kétoldalas WILCOXON-U-tesztel végezve ($p \leq 0,05$), szignifikanciát nem mutat

Állat sorsz.	BM 10,188			Kontroll		
	Szívfrekvencia (szívverés/perc)	P _{sziszt} (mmHg)	P _{diaszt} (mmHg)	Szívfrekvencia (szívverés/perc)	P _{sziszt} (mmHg)	P _{diaszt} (mmHg)
1.	370	165	135	430	140	110
2.	320	170	135	380	140	115
3.	340	160	125	425	180	145
4.	170	195	150	325	125	95
5.	330	165	130	360	145	120
6.	260	160	125	-	-	-
$\bar{x} \pm s_x$	298 \pm 73	169 \pm 13	133 \pm 9	384 \pm 44	146 \pm 20	117 \pm 18

A találmány tárgya tehát a doxaminol és fiziológiai szempontból elfogadható sói újfajta alkalmazása a vér folyási tulajdonságainak befolyásolása, főleg a perifériális erek, a koszorúerek és az agyi erek vérátáramlási zavarainak kezelése céljából.

A fiziológiai szempontból elviselhető sókat ismert módon a szabad bázisból lehet előállítani, szervesen vagy szerves savak segítségével. A doxaminolt és sóit folyékony vagy szilárd formában alkalmazhatjuk és a beadás módja enterális vagy parenterális lehet. Injekciós készítményekhez előnyösen vizet alkalmazunk közegként, ez az injekciós célokra szolgáló oldatoknál szokásos hozzátételeket, mint például stabilizálószereket, oldásközvetítőket vagy puffereket tartalmazhat. Ilyen hozzátételek például a tartarát- és citrát-puffer, az etanol, a különböző komplexképzők (így az etilén-diamin-tetraecetsav és ennek nem toxikus sói), valamint a nagymolekulájú polimerek (így folyékony polietilén-oxid). Az utóbbiak a viszkozitás szabályozására szolgálnak.

Szilárd hordozóanyagok például a keményítőféleségek, a tejcukor, a mannit, a metil-cellulóz, a talkum, a nagydiszperzitású kovasav, a magasabb molekulású zsírsavak (mint például a sztearinsav), a zselatin, az agar-agar, a kalcium-foszfát, a magnézium-sztearát, bizonyos állati vagy növényi eredetű zsírok, nagymolekulájú szilárd polimerek (mint például polietilén-glikolok). Az orá-

lis beadásra alkalmas készítmények kivánt esetben még izesztő- vagy édesítőszereket is tartalmazhatnak.

Az adagolás többféle tényezőtől, így a beadás módjától, a kezelt élőlény fajtájától, annak életkorától és/vagy egyéni állapotától függ. Kb. 70 kg testsúlyú ember számára a szokásos egy napi dózis 25-500 mg, előnyösen naponta 50-200 mg, amit napi 1-4 részletben adunk be.

A formulázott gyógyszerkészítmények ezért (adagolási egységenként) 50-100 mg hatóanyagot tartalmaznak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként N-metil-N-[2-(6,11)-dihidro-dibenz[b,e]oxepin-11-il-etil]-amino-3-fenoxi-propanol-(2)-t (doxaminolt) tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot vagy ennek valamely fiziológiai szempontból megfelelő sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó- és segédanyagokkal kombinálva véráramlási zavarok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

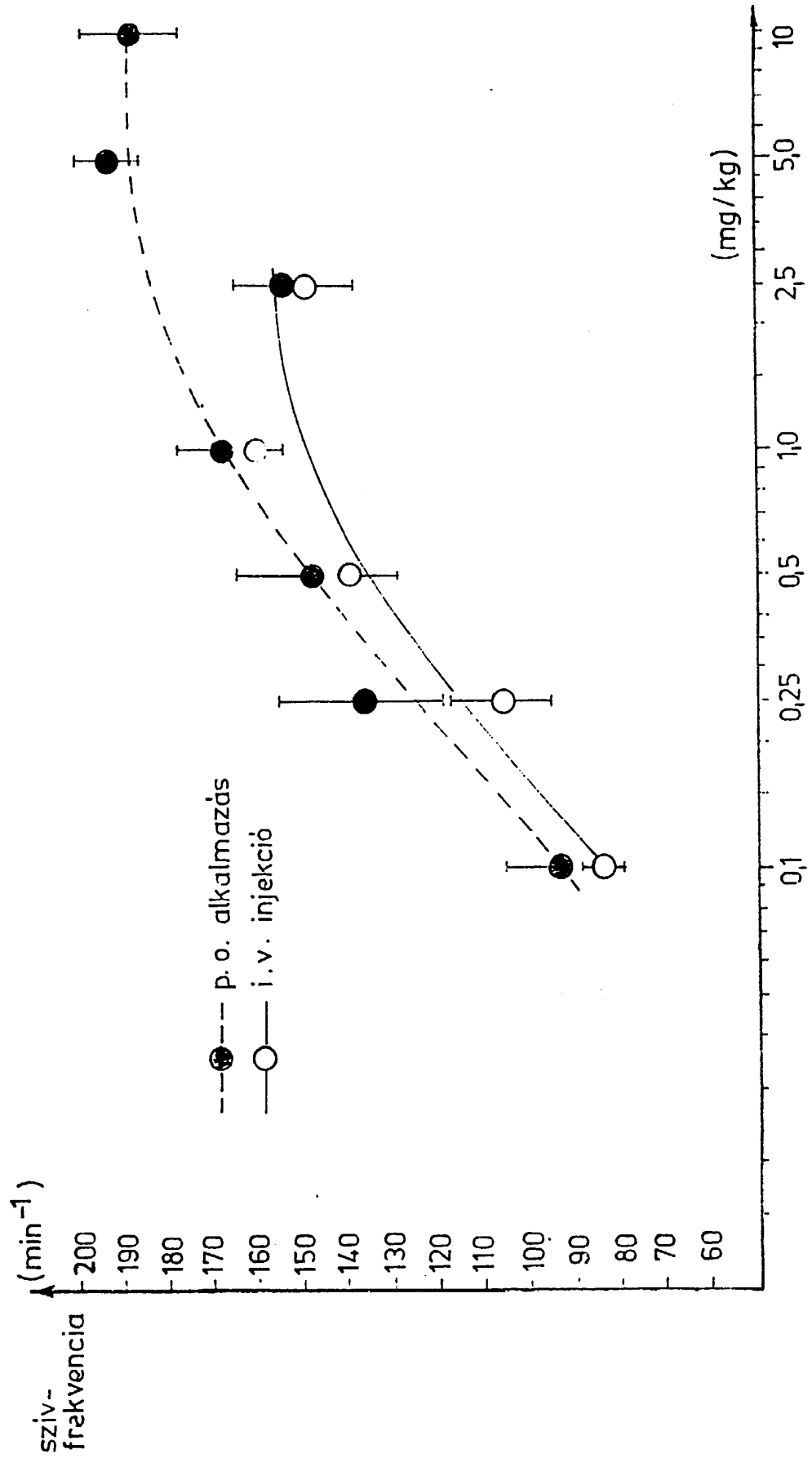
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy adagolási egységenként 50-100 mg hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményt állítunk elő.

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest - A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
R 4926 - KJK

90.2856.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató

1. ábra

A szívfrekvencia időtől független növekedése a doxaminoldosis függvényében



2. ábra

A szív perctérfogatának időtől függetlenül növekedése a doxaminoldosis függvényében

