

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 890776 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **890776**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C215/60
C07C217/62
C07C237/30
A61B 5/02
A61B 10/00
A61N 1/30**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **17.02.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.02.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.08.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

19.02.1988 US 157875 09.02.1989 US 308683

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Gensia Pharmaceuticals Inc., 11075 Roselle Street, Suite A San Diego, Cal. 92121, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Tuttle, Ronald Ralph, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Browne, III, Clinton Eugene, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Sepelvaltimotaudin diagnoosi, arviointi ja hoito rasisimuloinnilla käyttäen hyväksi rasisimuloivan beta-agonistin antoa suljetussa sys teemissä

Diagnos, bedömning och terapi av kranskärslssjukdom genom belastningssimulering genom administrering av en belastningssimulerande betaantagonist i ett slutet system

Sepelvaltimotaudin diagnoosi, arviointi ja hoito rasitus-
simuloinnilla käyttäen hyväksi rasitussimuloivan β -agonis-
tin antoa suljetussa systeemissä

5 Keksintö koskee yleisesti sepelvaltimotaudin diag-
nosointia, arviointia ja hoitoa ja tarkemmin ilmaistuna
järjestelmää liikuntaa simuloivan aineen, joka aiheuttaa
sekä akuutteja että adaptiivisiä kardiovaskulaarisia vas-
teita, jotka ovat samankaltaisia kuin aerobisesta liikun-
10 nasta seuraavast, annostelemiseksi suljetusti (suljettua
piiriä käyttäen). Tämä keksintö koskee myös uusia liikun-
taa simuloivia aineita ja terapeutisia aineita, joilla
on sekä akuutteja että adaptiivisiä kardiovaskulaarisia
ja metabolisia vaikutuksia.

15 Julkaisut ja muut lähdemateriaalit, joihin tässä
viitataan, on mainittu tässä tietolähteinä ja niihin vii-
tataan numeroin ja ne on ryhmitelty vastaavalla tavalla
oheiseen, välittömästi ennen patenttivaatimuksia olevaan
kirjallisuusluetteloon.

20 Tässä kuvattuja ja patenttivaatimusten piiriin kuu-
luvia lääkeaineita, jotka saavat aikaan akuutteja ja adap-
tiivisiä kardiovaskulaarisia vasteita, jotka ovat saman-
kaltaisia kuin ne vastetyypit, joita aerobinen liikunta
aiheuttaa, kutsutaan liikuntasimulaatioaine- β -agonisteiksi
25 (jäljempänä "liikuntaa simuloiviksi aineiksi" tai "ESATM-
 β -agonisteiksi") tämän keksinnön tarkoituksia ajatellen.
On havaittu, että samalla kun ESATM- β -agonistit aiheutta-
vat kyseisiä kardiovaskulaarisia vasteita, niiden antami-
sen vaikutuksia voidaan säädellä tarkasti, niin että sydän
30 saa osakseen halutuntasoista harjoitusta tai rasitusta
ilman ruumiillista liikuntaa.

American Heart Association -yhdistyksen mukaan sy-
däntauti, aivohalvaus ja niitä lähellä olevat sairaudet
vastasivat vuonna 1984 lähes miljoonasta kuolemasta, mel-
kein yhtä suuresta määrästä kuin kaikki muut kuolinsyyt
35

yhteensä. Yhdysvalloissa sydän-verisuoni- ja aivo-verisuonisairauksista kärsii yli 63 miljoonaa ihmistä, mikä vastaa joka neljättä amerikkalaista. Noin 5 miljoonaa yhdysvaltalaisista sairastaa sepelvaltimotautia (jäljempänä "CAD"), joka johtaa vuosittain yli 1,5 miljoonaan sydänkohtaukseen, joista 550 000 aiheuttaa kuoleman. Pelkästään sydän-verisuonitaudista aiheutuvien taloudellisten kustannusten arvioidaan olevan 85 miljardia dollaria vuodessa. Sydän-verisuonisairaudella on monia ilmenemismuotoja, kuten luonnollista, muiden muassa ateroskleroosi.

Ateroskleroosi on arterioskleroosin, jota kutsutaan yleisesti "valtimoiden kovettumiseksi", yleisin muoto. Ateroskleroosi on rappeutumisilmiö, joka ahtauttaa tai tukkii sydämen, aivojen ja ruumiinosien valtimoita; valtimoiden sisäseinät vuorautuvat rasva-, kolesteroli-, fibriini-, solujäte- ja kalsiumkerrostumilla. Nämä kerrostumat muodostavat verisuonten sisäpuolelle karkean ja paksun pinnan ja vaikuttavat haitallisesti sekä veren tasaiseen virtaukseen että valtimoiden läpi kulkevaan verimäärään. Tämä verisuonten ahtautuminen rajoittaa veren virtausta aiheuttaen iskemiaa (joko verisuonen funktionaalisista konstriktioista tai tukkeutumisesta johtuvaa veren puutetta) ja on se patologinen tila, joka on monien sydän-verisuonisairauden muotojen, kuten esimerkiksi CDA:n, aortanpullistuman, ääreisverisuonisairauden ja aivohalvauksen, taustalla. Suurimmassa osassa tapauksista ensimmäinen oire ateroskleroosista havaitaan liikunnan aikana, kun sydänlihaksen (myokardiumin) hapentarve kasvaa.

Ateroskleroosi on tosiaankin yleensä hiljaa, kunnes se tulee ilmi CAD:nä, ääreisverisuonisairautena, aivohalvauksena tai äkillisenä kuolemana. Ei ole olemassa periaatteessa mitään helppoja, nopeita tai taloudellisia testejä ateroskleroosin toteamiseksi, ennen kuin se tulee ilmi kliinisesti, ja sen ainoa hoito on riskitekijöiden (ts. tupakoinnin, korkean verenpaineen ja veren kolesteroli-

litason sekä sokeritaudin) muuntaminen heti, kun oireet-
tomalla henkilöllä todetaan ateroskleroosi.

Ateroskleroosin tavallisia ilmenemismuotoja ovat
sepelvaltimosairaudet. CAD kehittyy, kun sepelvaltimove-
renkierto on riittämätöntä täyttämään sydänlihaksen hapen-
tarvetta, mistä on seurauksena iskemia. CAD:llä on kolme
kliinistä pääilmenemismuotoa: angina pectoris, tila, jolle
ovat ominaisia ajoittaiset rintakipujaksot, joita ilmenee
erityisesti liikunnan aikana ja jotka ovat seurausta ohi-
menevästä ja palautuvasta myokardiaalisesta iskemiasta
(kun CAD on edennyt niin pitkälle, että se ilmenee kliini-
sesti, sitä kutsutaan myös iskeemiseksi sydäntaudiksi);
sydäninfarkti, jota ilmausta käytetään kuvaamaan sydänli-
haksessa tapahtuvia akuutteja nekroottisia muutoksia, jot-
ka ovat tavallisesti sepelvaltimontukoksen (sydänkohtaus-
ten) seurausvaikutuksia; ja äkillinen kuolema, odottamaton
sydänkuolema, joka tapahtuu tunnin kuluessa sydänkohtauk-
sen alkamisesta, usein oireettomasti. CAD on selvä diag-
nostinen haaste vastaanottavalle lääkärille, koska se on
usein hiljaa ja sen kliininen eteneminen johtaa vakasiin
seurauksiin.

CAD:n diagnosoinnissa on tapahtunut monenlaista
kehitystä menneiden noin 15 vuoden aikana. Ennen vuotta
1970 tärkeimmät tekniikat, jotka olivat käytettävissä sy-
däntautia sairastavan potilaan tilan arvioimiseksi, olivat
kliininen tutkimus, rintaröntgenkuvaus ja elektrokardio-
grafia (jäljempänä "EKG"). Mikäli nämä eri tavat olivat
riittämättömiä ja kliinisiä oireita esiintyi, potilaat
joutuivat usein ja joutuvat monissa tapauksissa vieläkin
sellaisten tunkeutuvien menettelytapojen kuin sydänkatet-
rointi ja selektiivinen angiografia tai molempien kohteik-
si, mistä oli/on seurauksena epämukavuutta, vaaraa ja sai-
raalassaolon tarve. Potilaille, jotka tutkittiin CAD:n
toteamiseksi, tehtiin tavallinen kliininen tutkimus, jota
täydennettiin suhteellisen epätarkalla rintaröntgenkuvauk-

sella ja EKG:llä. Muiden ei-tunkeutuvien menettelytapojen, kuten EKG:n, johon on yhdistetty liikuntarasitustesti ("EST"), siirrettävän tarkkailu-EKG:n ja eri radionuklidikuvausmuotojen, käyttöönotto on parantanut sydäntaudin diagnosointia ja hoitoa, mutta näissäkin tekniikoissa on vakavia puutteita. Ei-tunkeutuvien menettelytapojen arvoa rajoittavat sopivan diagnosointimenettelyn tai -menettelyjen valinta, menettelyn toteuttavan henkilön tai henkilöiden ammattitaito ja asiantuntemus, potilaan kyky kestää testi menestyksellisesti loppuun saakka, tulosten oikea tulkinta ja erikoislaitteiden hinta ja saatavuus.

Edellä mainituista ei-tunkeutuvista tekniikoista liikuntarasitustesti, johon liittyy EKG-tarkkailu, on yksi yleisimmin CAD:n diagnosoinnissa käytetyistä testeistä Yhdysvalloissa. Kliiniset kokemukset ovat toistuvasti vahvistaneet EST:n arvon sellaisten oireellisten sydämen tilojen diagnosoinnissa, jotka eivät ilmene levossa, mutta joita esiintyy olosuhteissa, joissa sydän on rasituksen alainen. Levossa sydämen toiminta saattaa olla riittävä ja täyttää ruumiin tarpeet hapen ja muiden ravintoaineiden suhteen, mutta sydämen ollessa liikunnan rasittama, CAD on helpommin todettavissa. Muutoksia, joita rasitus saa aikaan sydämessä, ovat (1) sydämen lyöntitiheyden kasvu, (2) sydämen pumppausvolyymien kasvu, (3) sydämen lyöntivolyymien kasvu, joka aiheutuu lisääntyneestä laskimopalautuksesta ja kasvaneesta sydänlihaksen kontraktiiliteetista ja (4) systolisen verenpaineen kohoaminen. Nämä muutokset lisäävät sydämen hapentarvetta ja siten sepelvaltimoverivirtauksen tarvetta aiheuttaen diagnostisesti paljastavan vasteen CAD:n toteamiseksi.

Liikuntarasitustesti tehdään sen jälkeen, kun perus-EKG levossa on otettu. Potilasta seurataan sitten tarkasti läpi ohjelman, joka koostuu tasoltaan vaihtelevan liikunnan jaksoista. Yhdysvalloissa yleisimmin käytetty ohjelma on Brucen ohjelma. Tämä ohjelma määrittelee tar-

kasti moottorikäyttöisen juoksumaton nopeuden ja kaltevuustason kaikkiaan seitsemän kolminuuttisen liikuntavaiheen, joihin ei sisälly lepojaksoja, aikana. Testi lopetetaan, kun tapahtuu jokin seuraavista: ohjelma on loppussa; potilaan sydämen lyöntitiheys saavuttaa ennalta asetetun tavoitearvon; potilas tuntee äkillistä epämukavuutta; EKG:ssä tai verenpaineessa ilmenee diagnostinen muutos; tai potilas uupuu.

Huolimatta siitä, että liikuntarastitustesti on tärkeä menetelmä CAD:n diagnosoimiseksi, sillä on haittapuolia, jotka rajoittavat sen yleistä käyttöä. Eräs merkittävä kyseiseen menettelyyn liittyvä ongelma on se, että liikunnan on oltava maksimitehoista suurimman herkkyyden saavuttamiseksi. Toisin sanoen, jotta testiä voidaan pitää diagnostisessa mielessä paljastavana, potilaan täytyy joko saavuttaa iskemian aiheuttava rastitustaso tai suorittaa ohjelma loppuun saavuttamalla ennalta määrätty sydämen maksimilyöntitiheys. Suuri osa kohderyhmään kuuluvista potilaista on fyysisesti kykenemättömiä harjoittamaan minäänlaista liikuntaa tai kykenemättömiä maksimitestiin sellaisten ongelmien vuoksi kuin niveltulehdus, raajojen epämuodostumat, liikalihavuus ja muut tilat. Tämän tekniikan käyttöön liittyy muitakin ongelmia, muiden muassa se, että liikuntarastitustesti on epämukava sekä potilaalle että lääkärille. Maksimirastitustesti uuvuttaa useimmat potilaat ja vaatii huomattavan palautumisajan. Lisäksi maksimirastitustestiin liittyy jonkinasteinen vaara, että potilas kaatuu, mikä on suoraan yhteydessä juoksumaton käyttöön. Liikuntaan liittyvän fyysisen liikkeen vuoksi myös elektrodien sijoittaminen on ongelmallista. Vastaan suunnitellut elektrodit, jotka minimoivat liikkeestä aiheutuvat virhetekijät, täytyy kiinnittää lujasti. Elektrodien asettaminen saattaa vaatia karvojen ajamista miehen rinnasta ja joskus ihon kiillottamista asianmukaisen elektrodikontaktin saavuttamiseksi. Kokonaisuutena

ottaen nämä välttämättömyydet tekevät liikuntarasitustestissä sekä potilaalle että lääkärille epämukavan testin. Luontaisen hankaluutensa, herkkyyden ja spesifisyyden puutteensa sekä kustannustensa vuoksi liikuntarasitustest

5 tiä ei yleensä suositella oireettomille henkilöille (1).

CAD:n diagnosointi menetelmin, joilla pystytään rasittamaan sydäntä aerobista liikuntaa jäljittelevällä tavalla, vaikka potilasta ei pakotetakaan osallistumaan sellaisiin rasittaviin toimintoihin, poistaisivat useita

10 niistä ongelmista, jotka liittyvät CAD:n diagnosointiin liikuntarasitustestien avulla. Itse asiassa testi, jossa sydäntä saadaan rasitetuksi ilman fyysisen liikunnan tarvetta, mahdollistaisi sen lisäksi, että on erittäin käytännöllinen, myös sellaisten henkilöiden testauksen, jotka

15 eivät ole tähän saakka voineet osallistua liikuntarasitustestiin.

Muutamit tutkimusryhmät ovat raportoineet synteettisten katekolamiinien infusoinnista laskimonsisäisesti (2, 3, 4, 5). US-patenttijulkaisussa 3 987 200, jonka ot-

20 sikko on Method for Increasing Cardiac Contractility ja joka patentti on myönnetty 19. lokakuuta 1976 (Tuttle et al.), on esitetty synteettinen katekolamiini dobutamiini. Dobutamiini saa aikaan eräitä spesifisiä kardiaalisia vasteita aiheuttamatta sellaisia haitallisia sivuvaikutuksia,

25 jotka liittyvät luonnollisen katekolamiinin antoon. Dobutamiini saa aikaan positiivisen inotrooppisen vaikutuksen (lisäten sydämen kontraktiiliteettiä) aiheuttamatta arytmi

30 maa ja vaikuttaen vain mitättömän vähän sydämen lyöntitiheyteen ja verenpaineeseen. Laskimoon suurina annoksina infusoituna dobutamiini aiheuttaa sydämen lyöntitiheyden kohoamisen, sydänlihaksen kontraktiiliteetin lisääntymisen, valtimoverenpaineen kohoamisen sekä sepelvaltimon ja luurankoli

35 haksen verenkierron kasvun. Nämä vasteet ovat samankaltaisia kuin fyysisen liikunnan vaikutukset. Vaikka sydämen lyöntitiheys tosiaan kohoaa dobutamiinin infuusion

myötä, lääke tarkoitettiin nimenomaan minimoimaan tämä vaikutus. Sydämen lyöntitiheyden kohoaminen katsotaan positiiviseksi inotrooppiseksi vaikutukseksi.

5 Dobutamiinin kehittämisen jälkeen tieteellisessä kirjallisuudessa on esiintynyt rapotteja dobutamiinin ja fyysisen harjoittelun välisestä yhteydestä (6). Dobutamiinin käyttöä CAD:n diagnosoinnissa koskevien tutkimusten tulokset (7, 8, 9) viittaavat siihen, että dobutamiinin infuusio saattaa olla järkevä, hyvin siedettävissä oleva
10 kardiiovaskulaarinen rasitustesti erilaisten diagnosointitapojen kanssa käytettynä. Dobutamiinin käytöstä ESATM- β -agonistina adaptiivisen vasteen saavuttamiseksi on myös raportoitu (10, 11, 12, 13, 14, 15). Dobutamiinin käyttö on kuitenkin huolimatta siitä, että se saa aikaan liikun-
15 taan normaalisti liittyviä kardiiovaskulaarisia vasteita, ollut rajoittunutta, koska lääkeaine on infusoitava laskimoon sen suhteellisen alhaisen tehon vuoksi, mikä vaatii lisää aikaa ja on monimutkaista sekä potilaan että lääkärin kannalta.

20 Dobutamiinia on myös annettu vuodelevosta aiheutuvan fyysisen kunnon heikkenemisen estämiseksi ja on raportoitu, että dobutamiini-infusioilla pystyttiin pitämään ennallaan tai parantamaan monia fyysiseen kuntoon liittyviä fysiologisia merkkejä (16). Siirrettävien infuusio-
25 pumppujen käyttäminen dobutamiinin antoon paransi mahdollisuutta välttää sairaalassaolon pakko sallimalla hiukan liikkumista jalkeilla (17, 18, 19, 20). Sellaisen systeemin käyttämisen avohoito-olosuhteissa yleisiin diagnoosi- ja hoitotarkoituksiin tekee luonnollisesti mahdottomaksi
30 potilaaseen kiinnitetyn katetrin tarve. On kiinnitetty huomiota suun kautta annettavien inotrooppisten aineiden tarpeeseen tämän hoitomuodon korvaamiseksi (17, 19). Suun kautta annettava aine ei kuitenkaan olisi käyttökelpoinen diagnosoinnissa, vaikka se ehkä olisikin potentiaalisesti
35 sopiva hoitotarkoituksiin, lääkeaineen kardiaalisen vas-

teen tarkan säätelyn tarpeen vuoksi. Diagnostisia tarkoituksia ajatellen olisi toivottavaa, että pystyttäisiin saamaan aikaan määrätyn ajanjakson kestävä kardiaalinen vaste ja vaikutus pystyttäisiin kumoamaan tai pienentämään yksinkertaisesti ja nopeasti.

Erästä suun kautta annettuna tehokasta yhdistettä, "KM-13", joka saadaan muuntamalla dobutamiinin kemiallista rakennetta määrätyllä tavalla, on käsitelty hiljattain (21) ja se on erään US-patenttijulkaisun kohteena (22).

Yhdiste saa aikaan akuutteja adrenergisiä kardiovaskulaarisia vasteita, jotka ovat samanlaisia kuin dobutamiinilla, mutta KM-13 on voimakkaampi ja tehokas suun kautta annettuna, toisin kuin dobutamiini. Useita synteettisiä yhdisteitä, joilla on sydän- verisuonijärjestelmään liittyvää käyttöä ja joita voidaan antaa suun kautta, tunnettiin jo ennen KM-13:n esittämistä (23, 25, 25, 26).

Koska KM-13 on ioniyhdiste, lääke on mahdollista antaa muita ei-tunkeutuvia tekniikoita käyttäen. Hiljattain on raportoitu, että KM-13:a voidaan antaa koirille iontoforeettista annostussysteemiä käyttäen (27). Vaikka KM-13 on voimakkaampi kuin dobutamiini, se ei kuitenkaan ole riittävän voimakas annettavaksi iontoforeettisesti ihmisille, koska tehoavan annoksen antamiseen vaadittava virta aiheuttaisi haitallisia vaikutuksia, kuten esimerkiksi palovammoja ihoon.

Transdermaalinen iontoforeesi on ei-tunkeutuva tekniikka, jossa ihoon johdetaan sähkövirta kahden elektrodin kautta, jolloin toisen elektrodin sisältämä ionisoitunut lääke siirtyy sarveiskerroksen (stratum corneum), esimerkiksi ihon, läpi ruumiiseen reaktiona elektrodien väliseen potentiaaliin. Tällainen annostussysteemi antaa mahdollisuuden säädellä ihon läpi verivirtaan imeytyvää lääkeainemäärää käytettävän virran voimakkuuden funktiona. Koska systeemi on ei-tunkeutuva sekä trauma että infektion vaara supistuvat minimiin; jälkimmäinen on käynyt yhä toivotto-

mammaksi ihonalaisista injektioista seurauksena olevien tautien, esimerkiksi AIDSin, herättämien pelkojen vuoksi. Transdermaalisia iontoforeesilaitteita on markkinoitu useiden vuosien ajan ja Food and Drug Administration on

5 hyväksynyt ne tiettyjen lääkkeiden annostuksessa käytettäviksi (28). Hiljattain on raportoitu, että metoprololia, joka on β -salpaaja, voidaan antaa iontoforeettisesti (29).

On olemassa viisi kriteeriä, jotka käytettävän laitteen ja kemiallisen aineen on täytettävä, jotta kardiaalisen rasituksen indusointiin tarkoitettu ESATM- β -agonistisysteemi on sekä kliinisissä että avohoito-olosuhteissa lääketieteellisesti järkevä ja jotka tässä kuvattu ja patenttivaatimusten kohteena oleva keksintö täyttää: (1) vasteen samankaltaisuus liikunnan aiheuttaman rasituksen aikaansaaman vasteen kanssa (ESATM- β -agonistin täytyy saada kardiovaskulaarisia vasteita, jotka jäljittelevät aerobisen liikunnan aiheuttamia, diagnostisesti paljastavia vasteita); (2) vasteen nopea alkua ja päättymisen (kuten liikunnan yhteydessä, sydämen vaste ESATM- β -agonistille täytyy ilmetä lähes välittömästi); (3) vaste suhteessa annokseen (kuten liikunnan yhteydessä, sydämen vastaan ESATM- β -agonistiin täytyy olla sillä tavalla suhteessa annokseen, että ESATM- β -agonistin annostuksen lisäyksen täytyy saada aikaan siihen yhteydessä oleva kardiaalisen vasteen kasvu); (4) turvallisuus (sydämen vasteen ESATM- β -agonistin on oltava yhtä turvallinen kuin vasteen liikuntaan); ja (5) mukavuus (on oltava olemassa mukava, eittunkeutuva menetelmä ESATM- β -agonistin annostelemiseksi potilaaseen). ESATM- β -agonistit, joilla on β -1-adrenergistä aktiivisuutta, ovat tässä yhteydessä edullisia, joskin yhdisteet, joilla on β -2-adrenergistä aktiivisuutta, voivat myös olla käyttökelpoisia.

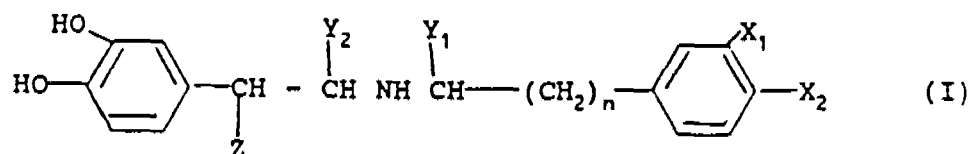
20
25
30

Tämä keksintö koskee menetelmää välittömien fyysisten vasteiden, jotka ovat samankaltaisia kuin aerobisen liikunnan aiheuttamat fyysiset vasteet, aikaansaamiseksi

35

nisäkkäässä, joka menetelmä käsittää liikuntaa simuloivan aineen antamisen suljettua lääkkeenannostussysteemiä käyttäen. Edullisia ovat liikuntaa simuloivat aineet ("ESATM-β-agonistit"), joiden yleinen kemiallinen rakenne on

5



- 10 jossa X_1 ja X_2 ovat kumpikin itsenäisesti vety, hydroksyyli, metoksyyli tai karbamoyyli sillä seurauksella, että X_1 ja X_2 eivät molemmat voi olla vetyjä tai karbamoyylejä; toinen substituentaista Y_1 ja Y_2 on vety ja toinen on vety tai metyyli sillä edellytyksellä, että Y_1 :n ollessa metyyli, X_1 ei ole karbamoyyli; Z on vety tai hydroksyyli; ja
15 n on 2 tai 3; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

- Vielä edullisempia ovat ESATM-β-agonistit, jotka vastaavat edellä esitettyä rakennekaavaa I, jossa Z on
20 hydroksyyli ("rakenne II"). Tämä keksintö koskee siis myös uusia ESATM-β-agonistiyhdisteitä, joilla on rakenne II ja jotka ovat dobutamiinia tehokkaampia sydämen lyöntitiheyden kohottamisessa ja voimakkaampia (sekä mooleina että mg:ina/kg ilmaistuna) kuin aikaisemmin tunnetut aineet,
25 kuten esimerkiksi KM-13 ja dobutamiini ja jotka, toisin kuin KM-13 ja dobutamiini, soveltuvat ei-tunkeutuvien keinoin, kuten esimerkiksi iontoforeesin avulla, annettaviksi. Erityisen edullisia diagnostisiin käyttötarkoituksiin ovat yhdisteet, joilla on rakenne II, jossa X_1 on vety, X_2 on hydroksyyli tai metoksyyli ja Y_1 ja Y_2 ovat vetyjä.
30 R-enantiomeerit ja raseemiset seokset, jotka sisältävät R- ja S-enantiomeerejä, ovat edullisia ja näitä R-enantiomeerit edullisimpia.

- Yksi puoli tätä keksintöä koskee menetelmää välittömien kardiovaskulaaristen vasteiden, jotka ovat saman-
35

kaltaisia kuin aerobisesta liikunnasta aiheutuvat kardio-
vaskulaariset vasteet, aikaansaamiseksi nisäkkäässä, joka
menetelmä käsittää (1) liikuntaa simuloivan aineen (ESATM-
β-agonistin) antamisen mainitulle nisäkkäälle suljetusti
5 lääkettä annostelevan laitteen avulla; (b) mainitun lii-
kuntaa simuloivan aineen infuusion mainitun nisäkkään ve-
renkiertoon säätelyn niin, että saavutetaan ennalta mää-
rätty kardiovaskulaaristen vasteiden skaala; (c) mainitus-
sa nisäkkäässä ilmenevien vasteiden skaalan tarkkailun;
10 ja (d) mainitun liikuntaa simuloivan aineen infusoinnin
muuttamisen sen mukaan, mitä mainitun vasteskaalan ylläpi-
täminen vaatii. Sopivia ESATM-β-agonisteja ovat yhdisteet,
jotka vastaavat kaavaa I. Edullisia ESATM-β-agonisteja
ovat yhdisteet, joilla on rakenne II.

15 Edellä kuvattu, tämän keksinnön mukainen menetelmä
tarjoaa erään näkökannan mukaan menetelmän jäljitellä lii-
kuntarasitustestin nisäkkäässä aiheuttamia kardiovaskulaa-
risia vasteita ("ESATM-β-agonistitesti"), jossa menetel-
mässä mainitun nisäkkään sydäntä harjoitetaan tai rasite-
20 taan määrätyllä tasolla ilman ruumiillista liikuntaa ja
joka menetelmä käsittää (a) ESATM-β-agonistin, jolla on
β-adrenergistä aktiivisuutta, antamisen mainitulle nisäk-
käälle suljetusti lääkettä annostelevan laitteen avulla,
jolloin mainittu liikuntaa simuloiva aine indusoi rever-
25 siibelin myokardiaalisen iskemian, jos mainitulla nisäk-
käällä on CAD ja sitä annetaan sellainen määrä, joka on
tehokas ennalta määrätyn fyysisten vasteiden skaalan ai-
kaansaannissa mainituissa nisäkkäässä; (b) mainitun ESATM-
β-agonistin infuusion mainitun nisäkkään verenkiertoon
30 säätölemisen niin, että mainittu ennalta määrätty vaste-
skaala saadaan ylläpidetyksi ennalta määrätty ajanjakso;
ja (c) mainitun liikuntaa simuloivan aineen infusoinnin
lopettamisen, kun mainittu ennalta määrätty aika on kulu-
nut tai kun mainitut fyysiset vasteet ovat ylittäneet mai-
35 nitut ennalta määrättyt rajat. Edullisia ESATM-β-agonisteja

ovat yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa I ja erityisen edullisia yhdisteet, joilla on rakenne II. Kaksi erityisen edullista ESATM- β -agonistia diagnostisiin käyttötarkoituksiin, kuten esimerkiksi edellä kuvattuun ESATM- β -agonistitestiin, ovat ne kaksi valmistetta, joita kuvataan esimerkeissä 1 ja 2 ja joista käytetään nimityksiä "ESATM- β -agonisti I" ja "ESATM- β -agonisti II", tässä järjestyksessä. ESATM- β -agonisti I:ssä ja ESATM- β -agonisti II:ssa yhdistyvät edullisesti suuri voimakkuus ja lyhyt puoliintumisaika elimistössä, jotka tekevät niistä erityisen sopivia käytettäviksi diagnosointiaineina. ESATM- β -agonistin infuusiota voidaan haluttaessa valvoa virranlähteen avulla, joka on yhdistetty toiminnallisesti nisäkkääseen ja jota säätelee mikroprosessori, joka on yhdistetty sekä virranlähteeseen että EKG-tarkkailulaitteeseen, joka on yhdistetty nisäkkääseen, jolloin mainitun ESATM- β -agonistin infuusiota säätelee mikroprosessori takaisinkytkentäperiaatteella reagoiden sydämen lyöntitiheyden muutoksiin.

ESATM- β -agonistitestimenetelmä voi haluttaessa sisältää, ESATM- β -agonistin infusoinnin keskeytyksen jälkeen, antagonistisen aineen, jolla on adrenergisiä β -reseptoreja salpaava vaikutus, antamisen samanaikaisesti sellaisena määränä, joka vaikuttaa tehokkaasti ESATM- β -agonistin aikaansaamia fyysisiä vasteita vastaan.

ESATM- β -agonistitestimenetelmään voi haluttaessa liittyä se lisäpiirre, että sähkövirran kulku virranlähteestä katkaistaan, kun EKG:ssä havaitaan esiohjelmointon alkuperää olevia ennenaikaisia lyöntejä, joita ei ole määrännyt sinussolmuke. Toinen mahdollinen ESATM- β -agonistitestimenetelmän piirre on se, että virranlähteestä tulevan tasavirran suunta käännetään päinvastaiseksi mikroprosessoriin etukäteen ohjelmoidun tapahtuman (kuten esimerkiksi lyöntitiheyden maksimin) ilmetessä.

Ilmaisulla "suljettu" (tai "suljettupiirinen") tarkoitetaan lääkkeenannostussysteemejä, joissa lääke ane-

taan automaattisena reaktiona fyysiseen paluusignaaliin (eli vasteeseen), joka voisi olla sydämen lyöntitiheydessä, verenpaineessa, EKG:ssä tai sydämen pumppausvolyymissä ilmenevä vaste tai muu samankaltainen fyysinen vaste.

5 Ilmaisulla "avoin" tarkoitetaan lääkkeenannostussysteemejä, joissa lääkettä annetaan ennalta määrätyllä nopeudella ilman mitään suoraa tai automaattista säätelyä reaktioina fysiologisiin muutuksiin.

10 Suljettu lääkkeenannostussysteemi on systeemi, jolla potilaalle kyetään antamaan lääkettä (ESATM- β -agonistia) tarkkoina määrinä, niin että voidaan pitää yllä haluttu vastetaso tai mahdollisesti kohottaa tai alentaa sitä. Sopivia lääkkeenannostussysteemejä ovat transdermaaliset iontoforeesiannostuslaitteet ja laskimoonannostus-

15 laitteet. Lääkkeen antaminen sellaisella laitteella voi tapahtua sykäyksittäin tai vakionopeudella. Sykäyksittäistä annostusta käytettäessä saattaa olla mahdollista antaa yhteensä pienempi määrä lääkettä ja saavuttaa silti sama vaste kuin vakiona pysyvällä lääkkeen annostuksella.

20 Suljettu lääkkeenannostussysteemi voi sisältää automatisoidun verenpaineenmittaus- ja EKG-laitteen, jotta potilaan verenpainetta ja sydämen lyöntitiheyttä voidaan tarkkailla jatkuvasti ESATM- β -agonistiliikuntatestimenetelyn aikana. Seuraamalla potilaan reagointia ESATM- β -agonistiin ESATM- β -agonistiannoksen antamista voidaan säädellä takaisinkytkentäperiaatteella, niin että saavutetaan

25 toivottu vasteskaala. Sitä paitsi sellainen potilaan sydämen lyöntitiheyden ja verenpaineen jatkuva tarkkailu antaa, kun mukaan liitetään erilaisia "turvallisuus riittämätön" -parametrejä, systeemille mahdollisuuden keskeyttää

30 ESATM- β -agonistin antaminen potilaalle tai estää suurempi kardiovaskulaarinen vaikutus reaktiona ESATM- β -agonistiin. Tämän keksinnön mukainen systeemi tarjoaisi siten potilaalle paremman valvonnan ja suuremman turvallisuuden,

35 jollaisia ei ole tarjolla tavanomaisen liikuntarastitustestien aikana.

Edellä mainittujen tämän keksinnön mukaisen suljetun systeemin ominaispiirteiden vuoksi, joihin kuuluvat (a) ESATM- β -agonistien annon automaattinen säätely takaisinkytkennän kautta; (b) soveltuvuus käytettäväksi CAD:n diagnosoinnissa sellaisten potilaiden tapauksessa, joille ei ole aikaisemmin voitu tehdä liikuntarastitustestiä; ja (c) edellä mainittujen "turvallisuus riittämätön" -parametrien liittäminen mukaan; tämän keksinnön mukainen menetelmä tarjoaa todella turvallisen ja tehokkaan systeemin CAD:n diagnosoinniseksi ja hoitamiseksi. Monet huonokuntoisista potilaista tuntevat olonsa huonoksi liikuntarastitus-

5 diagnostin jälkeen, koska he eivät ole tottuneet rasittavaan ruumiilliseen liikuntaan. Sellaisilla huonokuntoisilla potilailla, jotka läpikävisivät tämän keksinnön mukaisen

10 ESATM- β -agonistitestin, ei esiintyisi epämieluisia lihasvaikutuksia eikä uupunutta oloa, joita esiintyy usein liikuntarastitus-

15 diagnostin jälkivaikutuksina.

Tämän keksinnön mukaisia ESATM- β -agonistitestimenetelmiä voidaan käyttää yhdessä muiden diagnostikeinojen kanssa lisätietojen saamiseksi potilaan kardiovaskulaarisesta tilasta. Esimerkiksi ESATM- β -agonistitestin käyttäminen yhdessä sellaisten diagnostikeinojen kuin ultraäänikardiografia ja radionukleotidikuvaus kanssa lisäisi kyseisten tekniikkojen käyttökelpoisuutta. Ultraäänikardiografia on aikaisemmin ollut liikunnan yhteydessä epä-

20 käytännöllinen käytettyyn laitteistoon liittyneiden teknisten rajoitusten vuoksi, jotka rajoitukset olivat yhteydessä liikkuvan potilaan, jonka keuhkot laajenivat nopeasti ja sydän löi tiheästi, tarkkailemisen vaikeuteen. Niinpä, koska tämän keksinnön mukaisella testimenetelmällä

25 kyetään simuloimaan aerobisen liikunnan kardiovaskulaarisia vaikutuksia ilman ruumiillista liikuntaa, keksinnön mukaisen testausmenetelmän käytöstä yhdessä ultraäänikardiografian kanssa voi olla tuloksena simuloita liikunta-

30 ultraäänikardiografia, joka on kliinisesti käyttökelpoi-

35

nen. ESATM- β -agonistitestiä voidaan käyttää myös yhdessä radionukleotidikuvauksen kanssa, jossa käytetään sellaisia isotooppeja kuin tallium-201. Koska radionuklidikuvaus vaatii tavallisesti riittävää liikunnan tasoa optimitulosten saavuttamiseksi, sen käyttökelpoisuus sellaisten potilaiden, jotka eivät kykene harjoittamaan riittävästi liikuntaa tai saavuttamaan sydämen maksimilyöntitiheyttä, tapauksessa on äärimmäisen rajoittunutta. Kyseisten tekniikoiden käyttäminen yhdessä ESATM- β -agonistitestiä kanssa antaa mahdollisuuden soveltaa niitä kliinisisissä tilanteissa, joita on aikaisemmin pidetty soveltumattomina, koska potilas on ollut kykenemätön harjoittamaan liikuntaa tai saavuttamaan sydämen maksimilyöntitiheyttä.

Eräs toinen puoli tätä keksintöä koskee menetelmää adaptiivisten kardiovaskulaaristen ja metabolisten vasteiden, jotka ovat samankaltaisia kuin aerobisesta liikunnasta aiheutuvat adaptiiviset ja metaboliset vasteet, aikaansaamiseksi. Eräessä suoritussuorituksessa potilaalle annetaan tässä kuvattua ESATM- β -agonistia 0,5 - 4,0 tunnin jakso päivittäin 1 - 30 vuorokauden ajan. Tämä voidaan toteuttaa joko tässä kuvatulla iontoforeesiannostuslaitteella ja ilman sellaista.

Eräs toinen puoli tätä keksintöä koskee menetelmää sydämen kontraktiivisuuden lisäämiseksi nisäkkäällä, jonka sydämen kontraktiivisuus on alentunut, antamalla mainitulle nisäkkäälle tehoava määrä ESATM- β -agonistia, jolla on rakenne II. Eräs edullinen ESATM- β -agonisti on yhdiste, jonka valmistusta kuvataan esimerkissä 3 ja josta käytetään nimitystä "ESATM- β -agonisti III".

Tämä keksintö koskee myös menetelmää samankaltaisten adaptiivisten vaikutusten aiheuttamiseksi nisäkkäällä kuin ne, joita aerobinen liikunta aiheuttaa ajan myötä, jossa menetelmässä mainitulle nisäkkäälle annetaan tehoava määrä ESATM- β -agonistia, jolla on rakenne II. Erityisen

edullisia ovat ESATM- β -agonistit I, II ja III. Pitemmän elimistössäpuoliintumisaikansa ja suuremman voimakkuutensa vuoksi ESATM- β -agonisti III on erityisen sopiva tällaiseen terapeuttiseen käyttöön.

5 Lisäksi tämä keksintö koskee laitetta kardiovasku-
laaristen vasteiden, jotka ovat samankaltaisia kuin aero-
bisen liikunnan aiheuttamat kardiovaskulaariset vasteet,
aikaansaamiseksi ("ESATM- β -agonistilaitte"), joka laite
käsittää (a) suljetun lääkkeenannostussysteemin ESATM- β -
10 agonistin antamiseksi nisäkkään verenkiertoon; (b) infu-
usionsäätelysysteemin verenkiertoon tapahtuvan ESATM- β -ago-
nistin infusoinnin valvomiseksi, joka systeemi on kytketty
toiminnallisesti lääkkeenannostussysteemiin; ja (c) tark-
kailusysteemin, joka on yhdistetty nisäkkääseen, nisäkkään
15 vasteiden ESATM- β -agonistiin mittaamiseksi, joka systeemi
on kytketty toiminnallisesti sekä lääkkeenannostussysteemiin
että infuusionsäätelysysteemiin siten, että ESATM- β -
agonistin infuusiota voidaan säädellä ennalta määrätyn
vasteskaalan ESATM- β -agonistiin saavuttamiseksi ja ylläpi-
20 tämiseksi. Laite voi haluttaessa sisältää katkaisusysteemiin
ESATM- β -agonistin infusoinnin lopettamiseksi, kun en-
nalta määrätty ajanjakso on kulunut tai vasteet ovat ylit-
täneet ennalta määrätyt vasteiden rajat, joka systeemi on
kytketty lääkkeenannostussysteemiin ja infuusionsäätely-
25 systeemiin. ESATM- β -agonistilaitteessa voidaan käyttää
mikroprosessoria lääkkeenannostussysteemin, infuusionsää-
telysysteemin ja tarkkailusysteemin (samoin kuin mahdol-
lisen katkaisusysteemin) säatelemiseen ja siten ESATM- β -
agonistin infuusion säatelemiseen mitattujen kardiovasku-
30 laaristen vasteiden mukaan, jotta saavutetaan toivottu,
ennalta määrätty vasteskaala. Sellaiset ESATM- β -agonisti-
laitteet voivat haluttaessa sisältää toisenkin lääkkeen-
annostussysteemin, joka on tarkoitettu adrenergisiä β -resep-
toreja salpaavan aineen antamiseen ja joka on kytketty
35 katkaisusysteemiin ja aktivoituu samanaikaisesti katkai-

susysteemin kanssa. Sellaiset ESATM- β -agonistilaitteet voivat haluttaessa sisältää myös pysäytyssysteemin, joka on tarkoitettu lopettamaan ESATM- β -agonistin imeytyminen verenkiertoon katkaisusysteemin aktivoituaessa. Sopiva pysäytyssysteemi sisältää ilman vaikutuksesta aktivoituvan suonenpuristimen tai sulkumansetin.

Kuvio 1 on suljetun transdermaalisen iontoforeesiannostussysteemin lohkokaavio.

Kuvio 2 on suljettuun transdermaaliseen iontoforeesiannostussysteemiin sisältyvän mikroprosessoriohjelmiston logiikkakaavio.

Vaikka tämän keksinnön mukainen liikuntasimulaatiomenetelmä, jossa käytetään suljettua lääkkeenannostuspiiriä, sulkee sisäänsä monenlaisten suljettujen lääkkeenannostussysteemien, mm. laskimonsisäisen annon, käyttämisen, transdermaalinen iontoforeettinen annostus on ei-tunkeutuvan luonteensa ja siitä seuraavien etujen vuoksi edullinen.

Eräässä tämän keksinnön mukaisen järjestelmän muo-
dossa potilaalle voidaan antaa massaltaan tarkkoja lääke-
määriä suljettua lääkkeenannostuspiiriä käyttäen ja koska
annettava lääkemäärä säädellään lääkeaineen ihon läpi
siirtyäkseen vaatiman sähkövirran määrällä, lääkkeen an-
nostus voidaan lopettaa helposti joko katkaisemalla vir-
ransyöttö elektrodieihin tai kääntämällä virran suunta
päinvastaiseksi.

Sellaisessa tämän keksinnön mukaisessa suljetussa
iontoforeesiannostussysteemissä voidaan käyttää mikropro-
sessoripiiriä sellaisissa tekijöissä kuin ihon impedanssi
potilaiden välillä esiintyvien erojen tai jopa elektrodien
sijoituserojen samalla potilaalla tai saman kardiaalisen
vasteen saavuttamiseen eri potilailla vaadittavien ESATM-
 β -agonistiannosten erojen kompensoimiseksi automaattises-
ti. Tarkkailemalla jatkuvasti ESATM- β -agonistin kardiovas-
kulaarisia vaikutuksia EKG:n välityksellä, käsittelemällä

tiedot sen määrittämiseksi, lisätäänkö vai pienennetäänkö ESATM- β -agonistin antoa (ja siis sydämen lyöntitiheyttä) ja säätämällä sitten syötettävän virran määrää ja siten annettavaa ESATM- β -agonistimäärää, pystyy tämä systeemi
 5 säätämään tehokkaasti ESATM- β -agonistin vaikutuksia. Sellainen suljettu järjestelmä kykenee säätämään turval-
 lisesti potilaan verenkiertoon annosteltavaa ESATM- β -ago-
 nistimäärää ja tekee siten mahdolliseksi ennalta määrätyn
 kardiaalisen vasteen saavuttamisen. Myös iontoforeesivir-
 10 taa tai elektrodien impedanssia voidaan tarkkailla.

Transdermaalinen iontoforeettinen lääkkeenannostus-
 laite sisältää lääkkeenannostuselektrodin, joka sisältää
 ESATM- β -agonistia sekä indifferentin elektrodin, joka ei
 sisällä ESATM- β -agonistia ja jonka tehtävänä on sulkea
 15 sähkövirtapiiri.

Transdermaaliseen iontoforeesiannostuslaitteeseen
 tarkoitettu lääkkeenannostuselektrodi voi olla konstruoitu
 monen erilaisen mallin mukaan, jotka ovat tällä alalla
 tunnettuja (31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40). Ylei-
 20 sesti ottaen tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä lääk-
 keenannostuselektrodeina soveltuvat käytettäviksi kolmen-
 tyyppiset elektrodityyppien, jotka ryhmitellään seuraavasti:
 (1) yksikappaleiset tyynyt, (2) säiliölliset tyynyt ja (3)
 monikerroksiset tyynyt. Edullisia ovat yksikappaleinen ja
 25 säiliöllinen tyyny.

Yksikappaleinen elektrodityynykonstruktio antaa
 mahdollisuuden sisällyttää ESATM- β -agonisti polymeeriin,
 joka kiinnitetään elektrodiin. Polymeeri voi sisältää myös
 liimaa kosketuksen säilyttämiseksi potilaan ihoon. ESATM-
 30 β -agonisti dispergoidaan polymeeriin valmistuksen aikana;
 tästä materiaalista muodostetaan sitten itse tyyny. Yksi
 esimerkki sellaisessa tyynyssä käyttökelpoisesta polyme-
 riryhmästä ovat hydrogeelit. Edullisiin hydrogeeleihin
 kuuluu poly(hydroksietyyli-metakrylaatti) (HEMA).

35 Säiliöllinen elektrodityynykonstruktio antaa mah-
 dollisuuden lisätä ESATM- β -agonistilääkeaine elektrodiin,

joka sisältää pyöreän kiekon, joka kiinnitetään potilaan ihoon. Sellaisessa konstruktiossa ESATM- β -agonisti sisällytetään itse elektrodissa olevaan säiliöön tai onteloon. Säiliö tai ontelo muodostetaan elektrodin valmistuksen aikana. ESATM- β -agonisti voidaan lisätä geelin muodossa tyynyn valmistuksen aikana, sen valmistuksen jälkeen tai juuri ennen sen käyttöä.

Monikerroksinen elektrodityyny sisältää erilliset kerrokset puskuriliuosta, ioninvaihtokalvoa ja lääkeainesäiliötä varten.

Lääkkeen annostukseen käytettävän elektrodityynyn rakennetyypistä riippumatta tyyny itsessään voi olla muoltaan millainen tahansa, mutta sen tulisi mukautua sen kehon alueen muotoon, jossa sitä käytetään. Tyyny voi olla kooltaan jopa noin 20 cm², mutta edullisesti se on ainoastaan niin suuri kuin virrantiheyden pitäminen arvon 0,5 mA/cm² alapuolella vaatii, koska tyynyn lisäpinta-ala alentaa virrantiheyttä, mikä saattaa olla tärkeä tekijä pH:n muuttumisessa ja potilaan ihon vahingoittumisessa sekä lääkeainevaraston kerääntymisessä. Mikäli lääkettä sisältävällä matriksilla itsellään ei ole puskuroidintikykyä, elektrodimateriaalin tulisi olla materiaali, joka pystyy osallistumaan hapetus-pelkistysreaktioon. Sopivia materiaaleja ovat hopea-hopeakloridi- ja sinkki-sinkki-kloridielektrodit; muussa tapauksessa voidaan käyttää hiiliäytteistä elektrodia.

Geeli voi olla liukeneva polyHEMA (hydroksietyyli-metakrylaatti, Benz Research), hydroksipropyyliselluloosa (methocel, E10M, Dow Chemical) tai Carbopol (934P, BF Goodrich) ja voi sisältää säilöntäainetta mikrobien kasvun estämiseksi; edullisia säilöntäaineita ovat parabeenit, kuten esimerkiksi metyyli-, etyyli- ja propyyliparabeeni. Mukaan voidaan sisällyttää pieniä määriä EDTAa kelatoivaksi aineeksi. Edulliset geelit sisältävät myös antioksidanttia lääkeaineen ja elektrodin välisestä vuorovaikutuk-

sesta aiheutuvan hapettumisen estämiseksi. Edullisia antioksidantteja ovat natriumvetysulfiitti ja C-vitamiini. Geelin liuotin voi olla deionisoitu, pyrogeeneistä vapaa vesi tai polyetyleeniglykoli (PEG 400, 10 - 20 %). Haluttaessa voidaan lisätä apuliuottimeksi etanolia (100 %).
 5 Lääkeaineen pitoisuus geelissä on edullisesti noin 5-25 mg/ml geeliä. pH:n säilyttämiseksi vakiona elektrodissa saattaa olla toivottavaa lisätä pieni määrä jotakin puskuria (esim. sitraatti- tai fosfaattipuskuria).

10 Saattaa olla toivottavaa, että ennen lääkkeenannostuselektrodityynyn sijoittamista potilaan iholle, tekniikko tai lääkäri hioo ihon kliinisesti hyväksyttävää laastari-materiaalia käyttäen tai jollakin muulla menetelmällä. Tämä poistaa osan sarveiskerroksesta, joka on suurin este
 15 lääkeaineen siirtymiselle ihon läpi. Lämpäisyä parantavia aineita voidaan käyttää paikallisesti ennen lääkkeenannostuselektrodityynyn asettamista ihon läpi tapahtuvan lääke-ainevirran lisäämiseksi; edullisia lämpäisyä parantavia aineita ovat pinta-aktiiviset aineet, kuten esimerkiksi
 20 natriumlauryylisulfaatti.

Vastaavasti indifferentti elektrodi (eli paluuelektrodi) voi olla rakenteeltaan samanlainen kuin lääkkeenannostuselektrodi, paitsi että se ei sisällä lainkaan ESATM- β -agonistia. Koska indifferentin elektrodin sijain-
 25 tikohdassa voi kehittyä hydroksidi-ioneja, saattaa potilaan sietokyvyn ja mukavuuden lisäämiseksi ja potilaan ihon kemiallisten palovammojen vähentämiseksi olla toivottavaa, että indifferentti elektrodi on puskuroitu elektrodin sijaintikohdassa syntyvien ionien neutraloimiseksi
 30 ja pH:n nousujen vähentämiseksi.

Tyypillinen ESATM- β -agonistitesti voi käsittää useita vaiheita: (a) ESATM- β -agonistia edeltävä tarkkailuvaiheen, (b) ESATM- β -agonistiannostusvaiheen ja (c) ESATM- β -agonistia seuraavan tarkkailuvaiheen. ESATM- β -agonistia
 35 edeltävässä tarkkailuvaiheessa potilaan fyysisiä vasteita

tarkkaillaan tietty ajanjakso ennen ESATM- β -agonistin antamisen aloitusta. Tämä vaihe antaa mahdollisuuden määrittää fyysisten vasteiden (kuten esimerkiksi verenpaineen, sydämen lyöntitiheyden jne.) perusarvot ja antaa potilaalle mahdollisuuden tottua testauslaitteistoon. ESATM- β -agonistia edeltävän tarkkailuvaiheen kesto on tavallisesti noin 10 minuuttia ja sitä pitempi, mikä sopivien perusarvojen määrittäminen vaatii enemmän aikaa. ESATM- β -agonistin annostusvaiheen aikana potilaalle annetaan ESATM- β -agonistia valitun anto-ohjelman mukaisesti. Anto-ohjelmiin kuuluvat tasaisen kasvun ohjelmat, joissa ESATM- β -agonistia annetaan sellaisella nopeudella, joka johtaa jatkuvaan, pohjimmiltaan lineaariseen vasteen (kuten esimerkiksi sydämen lyöntitiheyden) kasvuun ajan funktiona ja asteittaiset ohjelmat, joissa vaste kasvaa jaksoittaisin lisäyksin ja pidetään sitten kohonneella tasolla jonkin aikaa ennen seuraavaa lisäystä. Lääkkeenannostusvaihe kestää siihen saakka, että saavutetaan ennalta määrätty piste, kuten esimerkiksi suositeltu sydämen maksimilyöntitiheys tai asetettu ajallinen päätepiste tai se voidaan päättää ennen loppuunmenoa esimerkiksi silloin, kun fyysiset vasteet ylittävät ennalta määrätyt vasterajat tai ilmenee arytmiää. ESATM- β -agonistin jälkeisessä vaiheessa potilasta tarkkaillaan, kunnes vastearvot ovat lähellä perusarvoja tai kunnes saavutetaan toinen ennalta määrätty vastetaso (kuten esimerkiksi 100:n alapuolella oleva sydämen lyöntitiheys).

Tämän keksinnön mukaisesti seurataan siis fysiologisia muuttujia (esim. sydämen lyöntitiheyttä, verenpainetta, arytmiää tai iskemiaa, esim. ST-jakson poikkeamaa) ja määrätään ESATM- β -agonistien annostus sekä säädellään sitä automaattisesti suljetun annostussysteemin avulla, joka koostuu mikroprosessorista ja ohjelmistosta, jotka on yhdistetty toiminnallisesti fysiologiseen tarkkailuanturiin ja iontoforeesiannostuslaitteeseen, jotka anturi

ja annostuslaite on kiinnitty potilaaseen, kuten kuviossa 1 on esitetty. Viitaten kuvioon 1, mikroprosessori (1) säätelee signaali-ohjatusta valvontalaitteesta (4) syötet-
5 tävän sähkövirran määrää ja siten lääkeainesäiliöstä, joka sijaitsee toisessa elektrodista (3a) [toisen elektrodin ollessa indifferentti elektrodi (3b)], potilaaseen trans-dermaalisen iontoforeesiannostuslaitteen (3) avulla annos-
10 teltavaa lääkeainemäärää. Syöttövirran määrä on lääkärin [joka on kuviossa 1 esitetty yleisesti käyttäjänä (5)] mikroprosessoriin ohjelmoimien, kullekin potilaalle spesi-
15 fisten tietojen ja lääkeaineen potilaassa aiheuttaman vas-teen funktio tai fysiologisesti tarkkailuanturista (2) saatavien paluutietojen ("feedback"-tietojen), jotka pe-
20 rustuvat ESATM- β -agonistin potilaassa aikaansaamaan vaiku-
15 tukseen liittyviin potilaan erikoistarpeisiin tai fyysi-
siin ominaispiirteisiin, funktio. Lääkäri voi esimerkiksi haluta käyttää tavanomaista ohjelmaa, jolloin potilaan sydämen lyöntitiheys pysyy 110:nä yhtämittaisesti kolmen
20 minuutin ajan ja sen jälkeen 120:nä kahden minuutin ajan, erilaisten räsitus-
20 tasojen kohdistamiseksi sydämeen. Kul-
loisenkin lyöntitiheyden ja vastaavasti sen kestoajan voi määrätä lääkäri; "software" voidaan ohjelmoida antamaan
25 signaali lääkärille, kun ennalta määrätty sydämen maksimi-
lyöntitiheys lähestyy. Vaihtoehtoisesti lääkäri voi valita
25 valikosta jonkin monista esiohjelmoituista kiinteistä
anto-ohjelmista (hidas lyöntitiheyden kasvu tms.), joka
voisi olla sopivin kulloisellekin potilaalle. Lääkäri voi
sitten säätää käsin tai mikroprosessori automaattisesti
30 valittua esiohjelmoitua kiinteää anto-ohjelmaa (tarvit-
taessa) halutun maksimin asettamiseksi sydämen lyöntiti-
30 heydelle. Lisäksi joko lääkärin valitsemien kiinteiden
ohjelmien tai lääkärin totunnaisten ohjelmien varsinaisen
toteutuksen aikana systeemin käyttäjä voi halutessaan va-
lita pysäyttämisen (HOLD-toiminnon) määrättyssä tasaises-
35 sa sydämen lyöntitiheydessä (ei maksimilyöntitiheydessä)

vähän aikaa (mahdollisesti muutamia minuutteja) diagnostisten toimenpiteiden mahdollistamiseksi. Tällä HOLD-toiminnoilla mirosprossori keskeyttää tilapäisesti alkuperäisen ohjelman ja sydämen lyöntitiheys säilytetään vakiona (säätelämällä ESATM- β -agonistilääkeaineen antoa suljetun piirin avulla) lääkärin haluaman ajan. HOLD-toiminnon päättyessä (jonka ilmoittaa lääkäri käsin tai mirosprossori automaattisesti) alkuperäistä ohjelmaa voidaan jatkaa keskeytyspisteestä tai se voidaan lopettaa (käsin lääkärin toimesta tai automaattisesti mirosprossorin toimesta).

Ihon ominaisvastusten erot potilaiden välillä tai jopa elektrodien erilaiset sijainnit samalla potilaalla voivat vaikuttaa siihen viran määrään, joka tarvitaan tietyn lääkeainemäärän annostelemiseen iontoforeettisesti. Lisäksi eri potilaat saattavat vaatia myös erilaisia annoksia ESATM- β -agonistia saman kardialaisen vasteen aikaansaamiseksi. Tämän keksinnön mukainen suljettu järjestelmä kompensoi nämä erot automaattisesti tarkkailemalla anturin välityksellä jatkuvasti ESATM- β -agonistin kardiovaskulaarista vaikutusta kulloiseenkin potilaaseen ja säätämällä iontoforeesiannostuslaitteeseen syötettävää virtamäärää ja siten potilaalle annettavaa ESATM- β -agonistimäärää säädellään potilaassa tapahtuviin fysiologisiin muutoksiin tai ennalta määrättyihin, lääkärin mirosprossoriin syöttämiin tietoihin perustuvien paluutietojen avulla kulloisenkin potilaan tarpeiden mukaan.

Potilaan sydämen lyöntitiheyttä ja verenpainetta tarkkailemaan järjestetään EKG:tä (sydän lyöntitiheyttä) seuraava laite (2a) ja verenpainetta seuraava laite (2b), jotta kyetään tarkkailemaan potilaan vastetta ESATM- β -agonistiin ja takaamaan hänen turvallisuutensa. Nämä muuttujat voidaan näyttää selvästi mirosprossorin näyttöruudussa. Potilaan ihon kyky päästää lävitseen jotakin määrättyä ESATM- β -agonistia ihon impedanssin perusteella, voidaan määrittää etukäteen ja ohjelmoida mirosprossoriin. Lisäk-

si miroprosessoriin voidaan ohjelmoida potilaskohtaiset parametrit, kuten esimerkiksi potilaan ikä, pituus, sukupuoli ja muut tarpeelliset tiedot.

Kuvio 2 esittää eräässä tämän keksinnön mukaisessa suoritusmuodossa käyttökelpoisen ohjelmiston logiikkakaaviota. Syöttömuuttujia ja anturin ilmaisemia muuttujia käyttäen voidaan laskea virta, joka tarvitaan annostelemaan ESATM-β-agonisti potilaaseen iontoforeesilaitteen avulla; näitä muuttujia tarkkaillaan ja käytetään ESATM-β-agonistiannoksen ja tutkimuksen aikana tapahtuvan ESATM-β-agonistiannoksen suurentamisen tai pienentämisen määrän laskennassa. Tietojen sisäänsyöttämisen jälkeen avainparametrit (esimerkiksi verenpaine, sydämen lyöntitiheys, impedanssi ja virta/annos, mA/mmol) otetaan näyttöruutuun ja asetetaan hälytyssignaalit, jotka ilmaisevat, milloin tietty ennalta määrätty taso on saavutettu. Mikroprosessorin "software" käsittelee potilaaseen kytketyn anturin antamat tiedot ja niiden tietojen - samoin kuin valitun sydämen tavoitelyöntitiheyden saavuttamisen tai jonkin sellaisen tapahtuman, jonka vuoksi lääkäri tai potilas haluaa pysäyttää ESATM-β-agonistin annostuksen, ilmenemisen - perusteella valvontaohjelmisto antaa signaali-ohjausvalvontalaitteelle (4) merkin joko lisätä, pienentää, katkaista tai kääntää virran kulku ja siten ESATM-β-agonistin anto.

Toisena järjestelmän asianmukaisen toiminnan merkinä tarkkaillaan virtaa, sillä jos mitattu poikkeama asetetusta virran arvosta on liian suuri, on saattanut ilmetä jokin ongelma. Valvontaohjelmisto käsittelee erilaiset paluutiedot, jotka saadaan antureista ja lisää tai pienentää virtaa tai katkaisee tai kääntää päinvastaiseksi virran kulun transdermaaliseen iontoforeettiseen annostuslaitteeseen; näin sellaisten tietojen valvontaohjelmistokäsittely heijastuu lääkesäiliöstä vapautuvaan ESATM-β-agonistimäärään. tutkimuksen aikana voidaan rekisteröidä

elektrokardiogrammi kokonaisuudessaan; elektroninen muistiväline sisältää koko yksityistä potilasta koskevan tutkimuksen. Tiedot voidaan myös tulostaa mirosprossoriin liitetyn kirjoittimen avulla. Molemmat toimivat pysyvinä
 5 potilastutkimusrekistereinä.

Heti kun lääkkeenannostuselektrodi ja indifferentti elektrodi kiinnitetään potilaaseen ja sähkövirta alkaa kulkea niin, että ESATM- β -agonisti alkaa vaikuttaa potilaan sydämen lyöntitiheyteen, verenpaineanturi ja lyöntitiheysanturi toimittavat mirosprossoriin ja valvontaohjelmistolle tietoja, jotta sähkövirtaa iontoforeesilaitteeseen (lääkkeenannostuselektrodiin) voidaan lisätä tai pienentää tarpeen mukaan lääkemäärän lisäämiseksi tai pienentämiseksi sellaiseksi, joka vaaditaan halutun vasteen
 10 (kuten esimerkiksi lyöntitiheyden) saavuttamiseksi potilaassa.

Kuten kuviossa 1 on esitetty, EKG-elektrodeihin voidaan kytkeä EKG-vahvistin (6) niistä tulevan signaalin vahvistamiseksi, ja signaalia tarkkaillaan R-aaltodetektorin (7) avulla, joka antaa signaaliohjausvalvontalaitteelle (4) tiedot potilaan sydämen lyöntitiheydestä. Jos sydämen lyöntitiheys tai verenpaine ylittää esiohjelmoidut rajat tai syntyy rytmihäiriöitä, valvontaohjelmisto voi katkaista virran kulun iontoforeesilaitteeseen, joka lopettaa välittömästi ESATM- β -agonistin annostuksen potilaaseen. Heti kun sydämen maksimilyöntitiheys saavutetaan, virran kulkukin katkeaa automaattisesti. Mikäli havaitaan iskemiaa, virran kulku voidaan katkaista käsin tai automaattisesti.
 20

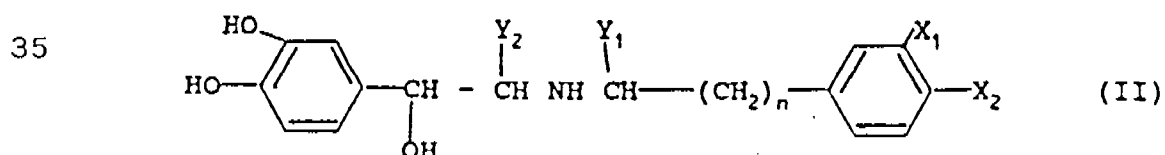
Niiden ESATM- β -agonistien, joita tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä edullisesti käytetään, puoliintumisajat potilaan verenkierrassa ovat edullisesti mahdollisimman lyhyitä. Voidaan kuitenkin järjestää lisäturvallisuutta antava yksityiskohta, jonka muodostaa ilmalla
 30 aktivoitava suonenpuristin (8), joka sijoitetaan potilaan

kehoon iontoforeesilaitteen ja sydämen välille ja joka voidaan aktivoida käsin tai automaattisesti, jos sydämen lyöntitiheys tai verenpaine ylittää ennalta ohjelmoidut rajat tai ilmenee arytmiää. Tämä yksityiskohta mahdollistaa mahdollisesti jäljellä olevan lääkeaineen hajoamisen kaikkialla läsnä olevien entsyymien toimesta ja/tai hitaan annostuksen systeemiseen verenkiertoon. Mikroprosessori voidaan, mikäli niin halutaan, ohjelmoida kääntämään iontoforeesilaitteeseen tapahtuva sähkövirran kulku päinvas-
 10 taiseksi edellä mainittujen tilojen ilmetessä, mikä estäisi ESATM-β-agonistin pääsyn verenkiertoon yhtenä lisäosana turvallisuutta. Virran suunnan kääntö kumoaisi myös mahdollisen lääkeaineen varastoitumisen. Haluttaessa tämän keksinnön mukainen menetelmä voi käsittää lisäksi ESATM-
 15 β-agonistin antagonistin, esimerkiksi adrenergisiä β-reseptoreja salpaavan aineen, kuten propranolin tai esmololin, antamisen rinnakkaisesti haluttaessa kumota ESATM-β-agonistin vaikutukset potilaan elimistöön nopeammin kumoamalla potilaan reaktio ESATM-β-agonistiin.

20 Toisessa tämän keksinnön mukaisessa suoritusmuodossa suljettupiirinen annostuslaite on laskimoon ("IV") annosteleva laite. Sopivia IV-annostuslaitteita ovat tietokoneen valvomat IV-infuusiopumput, joita voidaan valvoa mikroprosessorin avulla jokseenkin samalla tavalla kuin
 25 edellä kuvattuja transdermaalisia iontoforeesiannostuslaitteita. Sopivia IV-laitteita ovat peristalttista tyyppiä, kasettityyppiä, ruiskutyyppiä ja tiputustyyppiä olevat laitteet sekä muut IV-nesteenannostuslaitteet ja niihin kuuluvat laitteet, joita toimittavat Harvard Apparatus
 30 ja IVAC Corp.

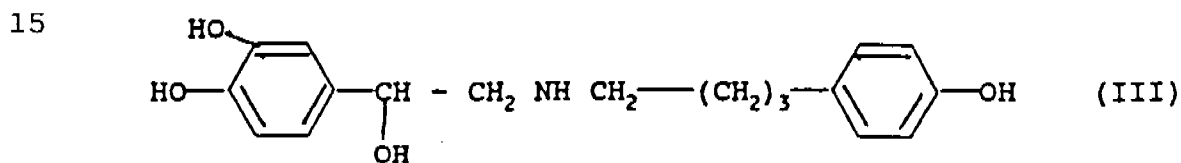
Uudet ESATM-β-agonistiyhdisteet

Yksi puoli tätä keksintöä koskee uusia ESATM-β-agonistiyhdisteitä, joilla on seuraava rakenne:



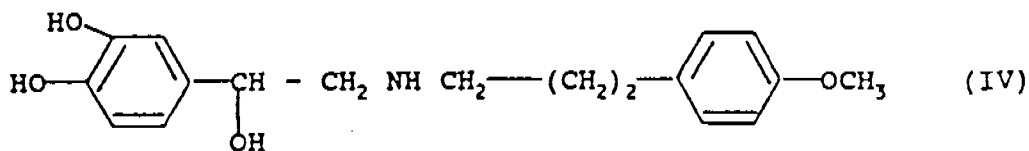
jossa X_1 ja X_2 ovat kumpikin itsenäisesti vety, hydroksyyli, metoksyyli tai karbamoyyli sillä varauksella, että X_1 ja X_2 eivät molemmat voi olla vetyjä tai karbamoyylejä; toinen substituentaista Y_1 ja Y_2 on vety ja toinen on vety tai metyyli sillä edellytyksellä, että Y_1 :n ollessa metyyli, X_1 ei ole karbamoyyli; Z on vety tai hydroksyyli; ja n on 2 tai 3; sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja. Vielä edullisempia ovat yhdisteet, joissa Y_2 on vety. Erityisen edullisia ovat yhdisteet, joissa X_1 on vety.

Erikoisen edullisia käytettäväiksi diagnosointiaineina tämän keksinnön mukaisesti ovat erityisesti seuraavat yhdisteet:



"ESATM-β-agonisti I"

20 ja



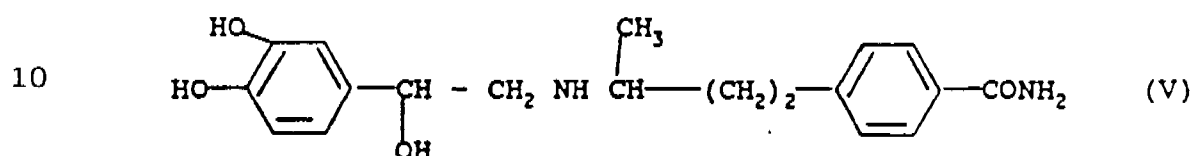
"ESATM-β-agonisti II"

25

koska niissä yhdistyvät edullisella tavalla lisääntynyt voimakkuus (sekä mooleina että mg:ina/kg ilmaistuna) sellaisiin aineisiin kuin KM-13 ja dobutamiini verrattuna sekä edullinen puoliintumisaika elimistössä ja edullinen vasteen nopea alkaminen ja päättyminen. Nimenomaan ESATM-β-agonisti I on noin 100 kertaa voimakkaampi kuin dobutamiini ja noin 15 kertaa voimakkaampi kuin KM-13 mooleina ilmaistuna.

35 Edullisen voimakkuutensa, johon yhdistyy pitempi vaikutuksen kesto, vuoksi muut tämän keksinnön mukaiset

uudet ESATM- β -agonistit soveltuvat erityisesti terapeut-
 tisina aineina käytettäväiksi. Ne olisivat esimerkiksi
 käyttökelpoisia aineina, joilla aiheutetaan samankaltaisia
 adaptiivisia kardiovaskulaarisia ja metabolisia vasteita
 5 kuin ne vasteet, joita aerobinen liikunta saa aikaan. Yksi
 sellainen edullinen terapeutti ESATM- β -agonisti on yh-
 diste, jolla on seuraava kaava



"ESATM- β -agonisti III"

15 Tämän keksinnön mukaisia uusia ESATM- β -agonistiyh-
 disteitä voidaan käyttää terapeuttisina aineina niiden
 terapeuttisten vaikutusten hyödyntämiseksi. Nämä vaikutuk-
 set voidaan jakaa kahteen yleiseen ryhmään: (a) akuutit
 ja (b) adaptiiviset.

20 Akuuttien vaikutusten katsotaan aiheutuvan sydämen
 kontraktiiliteetin lisääntymisestä, joka tapahtuu samalla,
 kun ESATM- β -agonistia annetaan.

Adaptiiviset vaikutukset ovat ne eläimessä ilmene-
 vät kardiovaskulaariset ja metaboliset vasteet, joita ai-
 heuttaa eläimen joutuminen toistuvasti alttiiksi ESATM- β -
 25 agonistin vaikutukselle. Näitä adaptiivisia vasteita il-
 menee viikkojen pituisen ajanjakson kuluessa. Nämä adap-
 tiiviset vasteet ovat samankaltaisia kuin vasteet, joita
 ilmenee ajan myötä viikkoja kestäneen liikunnan harjoituk-
 sen tuloksena. Yksi tärkeimpiä adaptiivisiä vasteita on
 30 eläimen hapenottokyvyn kasvu, joka parantaa sen liikunnan-
 sietokykyä.

Akuuttien vaikutustensa vuoksi nämä ESATM- β -agonis-
 tit olisivat käyttökelpoisia kongestiivisen sydämen vajaa-
 35 toiminnan oireiden lievityksessä.

Adaptiivisten vaikutustensa, ts. kykynsä saada aikaan samankaltaisia vasteita kuin liikunnan harjoitus, vuoksi nämä ESATM- β -agonistit olisivat käyttökelpoisia monenlaisten oireiden lievityksessä. Näitä ESATM- β -agonisteja voidaan käyttää keinona kuntouttaa potilaat, joiden kykyä sietää liikuntaa on heikentänyt sairaus, joka on pakottanut olemaan jonkin aikaa vailla ruumiillista liikuntaa. Sellaisia potilaita voivat olla joko CAD:n tai primaarisen sydänlihassairauden aiheuttamasta sydämen vajaatoiminnasta kärsivät potilaat. Muita potilaita, joille saattaa olla hyötyä sellaisesta hoidosta, ovat potilaat, joiden kyky sietää liikuntaa on heikentynyt ääreisverisuonisairauden, esimerkiksi katkokävelyn, seurauksena. Toinen potilasryhmä, jolla olisi hyötyä näiden ESATM- β -agonistien adaptiivisistä vaikutuksista, ovat potilaat, jotka jokin vamma on pakottanut olemaan ilman liikuntaa; ne voisivat siis olla käyttökelpoisia sellaisten potilaiden, jotka ovat joutuneet vuoteeseen sidotuiksi jonkin vamman seurauksena, kuntoutuksessa. ESATM- β -agonistit olisivat myös käyttökelpoisia sellaisten potilaiden, jotka eivät pysty ruumiilliseen liikuntaan, kuten esimerkiksi molemmin puolin halvaantuneiden, neliraajahalvaantuneiden, amputaatiopotilaiden, aivohalvauspotilaiden sekä yksilöiden, joilla on pitkälle kehittynyt artriitti, hoidossa. Eräs toinen näiden ESATM- β -agonistien adaptiivinen vaikutus olisi glukositoleranssin lisääntyminen esimerkiksi diabetespotilailla. Adaptiivisten vaikutustensa vuoksi näitä ESATM- β -agonisteja voitaisiin käyttää rasvan vähentämiseen kehosta ilman rasvattoman kudoksen (esim. lihaksen) menetystä ja siten liikalihavuuden hoitamiseen sekä keinoina säilyttää ja parantaa liikunnansietokykyä geriatrisilla potilailla.

Näitä uusia ESATM- β -agonisteja voidaan antaa kätevästi monia eri teitä. Sopivia antoteitä ovat bukkalainen, oraalinen, transdermaalinen passiivinen ja transdermaalinen iontoforeettinen tie. Erityisesti ESATM- β -agonisti III

tarjoaa terapeuttisena aineena etuja dobutamiiniin verrattuna siinä suhteessa, että se on yli 300 kertaa niin voimakas kuin dobutamiini ja vaikuttaa samalla tavalla kuin dobutamiini, mutta sitä ei tarvitse antaa parenteraalisesti.

Voimakkuutensa vuoksi tämän keksinnön mukaiset ESATM- β -agonistiyhdisteet (joista esimerkkejä ovat ESATM- β -agonistit I, II ja III) ovat erityisen sopivia annettaviksi transdermaalista iontoforeesia käyttäen. Kuten aikaisemmin mainittiin, transdermaalinen iontoforeesi tarjoaa ei-tunkeutuvan systeemin diagnostisten ja terapeutisten aineiden antamiseksi, joka systeemi pienentää traumaa ja infektion vaaraa. Viimeksi mainittu ominaispiirre on käynyt yhä toivottavammaksi niiden pelkojen vuoksi, joita laskimonsisäisistä tai ihonalaisista injektioista aiheutuvien tautien vaara herättää. Soveltuaakseen iontoforeettisesti annettavaksi diagnostisen tai terapeuttisen aineen on oltava riittävän voimakas, jotta tehokas annos kyetään antamaan sähkövirralla, jonka potilas kestää. Ilman puskurin käyttämistä elektrodissa suuruusluokkaa 1 mA/cm^2 olevan virran käyttäminen yhden tunnin ajan synnyttää kemiallisen palovamman. Huomattavan puskurimäärän käyttäminen lääkkeenannostuselektrodissa saattaa sen lisäksi, että se nostaa lisää tehoavan annoksen antamiseen vaadittavaa sähkövirtaa, myös inaktivoida aineen. Yleensä tasoltaan jopa noin $0,5 \text{ mA/cm}^2$ oleva virta on siedettävissä 30 minuutin ajan ilman haittavaikutuksia, kuten esimerkiksi palovammoja. Riittävän voimakkaiden aineiden tapauksessa voidaan käyttää niinkin pientä virtaa kuin noin $0,05 \text{ mA/cm}^2$ tai jopa $0,01 \text{ mA/cm}^2$. Sähkövirran edullinen vaihtelualue tämän keksinnön mukaisten ESATM- β -agonistien tapauksessa on noin $0,1 - 0,5 \text{ mA/cm}^2$. Uusiin ESATM- β -agonisteihin, joilla on rakenne II, verrattuna pienemmän voimakkuutensa vuoksi KM-13 ja dobutamiini edellyttävät niin suurta virtaa tehoavan annoksen antamiseksi, että sitä ei

voida hyväksyä, ja siksi ne eivät sovellu transdermaalisesti iontoforeesin avulla annettaviksi.

Tämä keksintö koskee ESATM- β -agonistien antamista nisäkkäille suljettua piiriä käyttäen sydäntaudin diagno-

5 soimiseksi, arvioimiseksi ja hoitamiseksi suljetun systeemin avulla ja keksinnön piiriin kuuluvat niin tässä esitetyt uudet ESATM- β -agonistit kuin niiden johdannaiset ja suolat samoin kuin muutkin ESATM- β -agonistit, joilla saavutetaan keksinnön tavoitteet. Suoloihin kuuluvat orgaanisten ja epäorgaanisten happojen muodostamat happoadditiosuolat. Hydrokloridisuolat ovat edullisia. Muita suoloja ovat asetaatti-, sitraatti-, vetyoksalaatti-, vetytartraatti-, hydrobromidi- ja vetysulfaattisuolat sekä muut farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

10

Seuraavat esimerkit havainnollistavat eräiden tämän keksinnön mukaisten uusien ESATM- β -agonistien (mukaan luettuina ESATM- β -agonistit I, II ja III) valmistusta kah-

15 ta nimenomaista synteetitietä käyttäen. Näiden ESATM- β -agonistien valmistus ei kuitenkaan rajoitu tässä kuvattuihin teihin. Muitakin tavanomaisia syntetisointimenetelmiä, jotka ovat alan ammatti-ihmisille tuttuja, voidaan käyttää näiden ESATM- β -agonistiyhdisteiden valmistamiseen.

20

Kahdesta kuvatusta synteetitiestä ensimmäinen (ks. esimerkki 2) käsittää sopivalla tavalla suojatun bromike-

25 tonin, kuten esimerkiksi 3,4-dibentsyylioksi-2'-bromiasetofenonin ja amiinin välisen kondensaatioreaktion, tulokseksi saatavan aminoketonin pelkistyksen aminoalkoholiksi ja bentsyyლისuojausryhmien poiston.

Toinen tie käsittää R-norepinefriinin liittämisen ketoniin tai aldehydiin vedyn ja hydrauskatalysaattorin, kuten esimerkiksi platina- ja palladiumkatalysaattorin seoksen, edullisesti platinaoksidin ja hiilikantoaineella olevan palladiumin, ollessa mukana. Tämän toisen tien käyttö vaikuttaa parantavan halutun tuotteen saantoa. Tämä

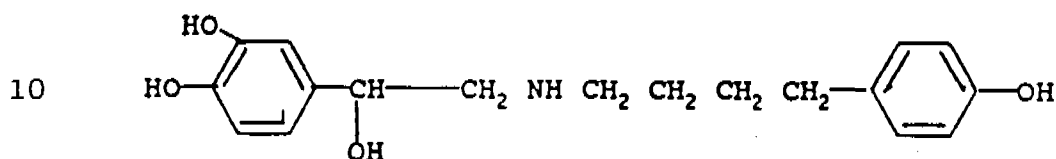
30

35 tie antaa myös suoraan mahdollisuuden valmistaa ESATM- β -agonistin edullinen R-isomeeri.

Seuraavat esimerkit kuvaavat käyttökelpoisten liikuntaa simuloivien aineiden valmistusta. Ne annetaan ai-noastaan valmistuksen valaisemiseksi eikä niitä pidä kä-sittää patenttivaatimuksia rajoittaviksi.

5 Esimerkki 1

1-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-[4-(4-hydroksifenyyli)-butyyliamino]etanoli-hydrokloridin valmistus



R-enantiomeeri valmistetaan alla kuvatuin menette-lytavoin; myös hiukan S-enantiomeeriä saattaa syntyä.

15 (a) 4-(4-hydroksifenyyli)butanolin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi 4-(4-++)butanolia (100 g, 0,55 mol) dikloorimetaanissa ja joka oli jäähdytetty -75 °C:seen hiilihappojää-asetonihauteessa, lisättiin yh-den tunnin aikana liuos, joka sisälsi booritribromidia
20 (278 g, 2,0 mol). Sen jälkeen jäähdytyshaude poistettiin ja reaktioseoksen annettiin lämmetä hitaasti 15 °C:seen. Ohutkerroskromatografia (TLC) osoitti reaktion menneen loppuun. Reaktioseos jäähdytettiin uudelleen jäävesihau-teessa ja siihen lisättiin 10-%:ista natriumhydroksidi-
25 liuosta, kunnes saavutettiin suunnilleen pH 9. Tulokseksi saadun seoksen pH säädettiin sitten väkevällä HCl:llä suunnilleen arvoon 2. Orgaaninen kerros erotettiin ja ve-sikerros uutettiin kerran etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suo-datettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 90 g raakatuo-
30 tetta. Raakatuote puhdistettiin kuivapylväskromatografian avulla käyttäen eluenttina 10 % etyyliasetaattia sisältä-vää dikloorimetaania, jolloin saatiin puhdasta 4-(4-hyd-roksifenyyli)butanolia 86 %:n saannolla. ¹H-NMR-spektri
35 vastasi tavoitteena ollutta rakennetta.

(b) 4-(4-bentsyylioksifenyyli)butanolin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi 4-(4-hydroksifenyyli)butanolia (125 g, 0,75 mol) asetonissa (72,5 g, 1,25 mol), lisättiin vedetöntä kaliumkarbonaattia (285,8 g, 1,25 mol) ja sen jälkeen bentsyylibromidia (0,94 mol). Reaktioseosta refluksoitiin sitten 25 tuntia. Huoneenlämpötilaan jäädyttämisen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodatuskakku pestiin asetonille. Suodos haihdutettiin kuiviin. Kiinteä jäännös pestiin kahdesti heksaanilla (500 ml). Suuressa alipaineessa yön yli kuivauksen jälkeen saatiin 161 g haluttua tuotetta, joka oli TLC:n perusteella homogeenistä. ^1H -NMR-spektri vastasi tavoitteena ollutta rakennetta.

(c) 4-(4-bentsyylioksifenyyli)butanaalin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi 4-(4-bentsyylioksifenyyli)butanolia (170,0 g, 0,66 mol) dikloorimetaanissa ja joka oli jäädytetty jäävesihauteessa, lisättiin erissä pyridiniumkloorikromaatti (215,0 g, 1,0 mol). Lisäyksen päätyttyä jäädytyshaude poistettiin. Reaktioseosta sekoitettiin voimakkaasti antaen sen lämmetä samalla huoneenlämpötilaan. Kolmen tunnin kuluttua tummanruskea liuos dekantoiitiin ja jäännökseen lisättiin eetteriä (1,5 l). Jäännöstä sekoitettiin eetterissä 15 - 30 minuuttia, jonka jälkeen se suodatettiin. Orgaaniset uuttoliuokset yhdistettiin ja suodatettiin bentoniittikerroksen läpi. Kirkas suodos kuivattiin mangesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin puhdistamatonta aldehydiä lähes kvantitatiivisellä saannolla (166 g). Puhdistettaessa aldehydiraakatuote kuivapylväskromatografian avulla käyttäen eluenttina 3 % heksaania sisältävää etyyliasettaattia, saatiin 134 g tuotetta. ^1H -NMR-spektri vastasi tavoitteena ollutta rakennetta.

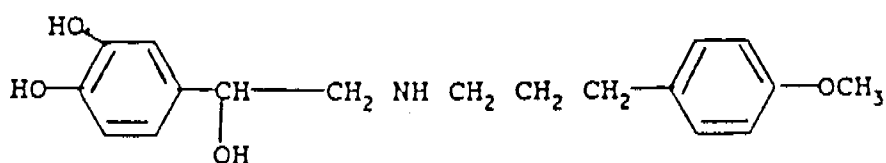
(d) 1-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-[4-(4-hydroksifenyyli)butyyliamino]etanolihydrokloridin valmistus

3,8 litran paineastiaan laitettiin metanolia, joka sisälsi 2-%:ista etikkahappoa (2,6 l) ja T-norepinefriiniä

(44,0 g, 0,26 mol) ja sen jälkeen PtO_2 :ta (5,86 g) ja Pd/C :tä (3,9 g). Seosta hydrattiin sitten 1,0 baarin paineessa 15 minuuttia. Seokseen lisättiin edellä valmistettua butanaalia (85,9 g, 0,34 mol) ja hydrausta jatkettiin 2,1 baarin paineessa 24 - 48 tuntia. Katalysaattorit poistettiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Raakatuote puhdistettiin kromatografia-pylväässä käyttäen eluenttina dikloorimetaani-metanoli-etikkahapposeosta (10:2:0,1). Haluttua tuotetta ($R_f =$ 0,45, dikloorimetaani-metanoli-etikkahapposeos, 8:2:1) sisältävät jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös (18,0 g) liuotettiin metanoliin ja liuos käsiteltiin Dowex 50 X-8 -hartsilla ja suodatettiin. Suodoksen pH säädettiin väkevällä HCl :llä suunnilleen arvoon 4, väkevöitiin pieneen tilavuuteen ja lisättiin sitten vedetömään eetteriin. Haluttu hydrokloridisuola saostui liuoksesta, kerättiin talteen ja kuivattiin suuressa alipaineessa, jolloin saatiin 13,5 g tuotetta. Tuoteseosta sisältävien jakeiden lisäpuhdistus ja Dowex-5 8X -käsittely tuottivat tulokseksi 12,5 g lisää tuotetta, joka ei ollut yhtä puhdasta. Ensimmäinen suolaerä lisäpuhdistettiin veden liuottamalla, suodattamalla ja kylmäkuivaamalla; $sp. = 55 - 58^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -18,5^\circ$ ($c = 1,0$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). IR: 3 500, 1 600, 1 250 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,95 (d, 2H, OH); 8,90 - 8,50 (leveä s, 2H, NH, OH); 7,00 - 6,60 (m, 7H, ArH); 6,95 (d, 2H, CHOH); 4,75 (m, 1H, CHOH); 3,00 - 2,90 (m, 4H, CH_2N); 2,50 - 2,40 (m, 2H, ArCH_2); 1,70 - 1,50 (m, 4H, CH_2CH_2).

Esimerkki 2

1-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-[3-(4-metoksifenyyli)-propyyliamino]etanolivetyoksalaatin valmistus



(a) N-bentsyyli-3-(4-metoksifenyyli)propanamidin valmistus

Liukokseen, joka sisälsi 3-(4-metoksifenyyli)propaanihappoa (10,80 g, 0,060 mol) ja trietyyliamiinia (6,57 g, 0,065 mol) dikloorimetaanissa (25 ml) noin 0,5 °C:ssa, lisättiin pisaroittain etyyliklooriformiaattia (6,84 g, 0,063 mol). Seosta sekoitettiin noin 5 - 10 °C:n lämpötilassa noin 15 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin bentsyyliamiinia (6,96 g, 0,065 mol). Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin noin 30 minuuttia ja liuotin haihdutettiin pois. Jäännös lietettiin 5-%:iseen natriumhydroksidin vesiliuokseen. Kiinteä aine kerättiin talteen suodattamalla ja huuhdottiin vedellä neutraaliksi. Pesutoimenpide toistettiin 5-%:ista suolahappoa käyttäen. Jäännös kuivattiin aliapineessa, jolloin saatiin 11,0 g edellä mainittua tuotetta (sp. = 92 - 94 °C), joka oli sopivaa käytettäväksi vaiheessa b.

(b) N-bentsyyli-3-(4-metoksifenyyli)propyyliamiinin valmistus

1 M liuokseen (50 ml), joka sisälsi BH_4 :ä THF:ssä argonkaasukehän alla ja 0 °C:seen jäädytettynä, lisättiin liuos, joka sisälsi N-bentsyyli-3-(4-metoksifenyyli)propanamidia (4,2 g, 0,015 mol) vedettömässä THF:ssä (10 ml). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli, jonka jälkeen siihen lisättiin vettä ja seos haihdutettiin. Jäännöstä ravistettiin eetterin ja 5-%:isen natriumhydroksidin kanssa. Orgaaninen kerros (eetterikerros) erotettiin, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin seokseen (50 ml), joka sisälsi 10 % etanolia eetterissä, jonka jälkeen lisättiin väkevää suolahappoa (2,6 ml). Seosta sekoitettiin yön yli. Kiinteä aine kerättiin talteen suodattamalla, huuhdottiin eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin hydrokloridisuola. Vapaa emäs saatiin aikaan liuottamalla suola seokseen, joka sisälsi 10-%:ista kaliumkarbonaatin vesiliuosta ja eetteriä. Eetteriuuttoliuos kui-

vattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 2,8 g edellä mainittua yhdistettä vapaana emäksenä. ^1H -NMR-spektri vastasi tavoitteena ollutta rakennetta.

(c) R,S-1-(3,4-dibentsyylioksifenyyli)-2-[N-bentsyyli-3-(4-metoksifenyyli)propyyliamino]etanolin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi N-bentsyyli-3-(4-metoksifenyyli)propyyliamiinia (vaiheen b tuotetta, 2,04 g, 9,0 mmol) dimetyyliformamidissa (DMF, 20 ml), lisättiin vedetöntä kaliumkarbonaattia (1,0 g). Tähän seokseen, jota sekoitettiin, lisättiin pisaroittain liuos, joka sisälsi 3,4-dibentsyylioksi-2'-bromiasetofenonia (3,31 g, 8,05 mmol). Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin yön yli, jonka jälkeen se kaadettiin veteen, uutettiin metyleenikloridilla ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 10 % dioksaania sisältävään etanoliin. Liuos jäähdytettiin noin 0 - 5 °C:seen sekoittaen sitä samalla ja siihen lisättiin NaBH_4 :ä (2,0 g). Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin yön yli, jonka jälkeen se haihdutettiin ja jäännöstä ravistettiin veden ja eetterin kanssa. Orgaaninen kerros kuivatettiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina kloroformi-etyyliasetaatista. Asianmukaiset jakeet (TLC-seuranta, kloroformi-metanoli-seos, 95:5) yhdistettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin etanoli-eetteriseoksesta, jolloin saatiin 2,4 g edellä mainittua tuotetta (sp. = 59 - 62 °C). ^1H -NMR-spektri vastasi tavoitteena ollutta rakennetta.

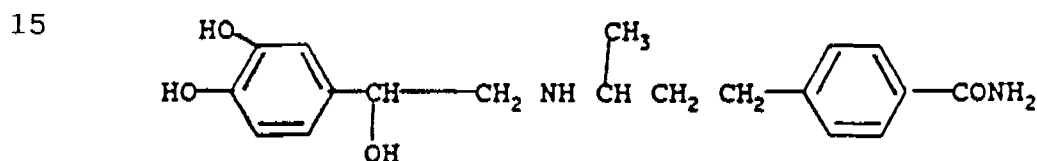
(d) R,S-1-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-[3-(4-metoksifenyyli)propyyliamino]etanolivetyoksalaatin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua bentsyyliisuojaattua aminoalkoholia (vaiheen c tuotetta, 1,50 g, 2,6 mmol) etanolissa (150 ml), joka sisälsi 10 % dioksaania, lisättiin katalysaattoria (400 mg), joka sisälsi 10 % Pd hiilellä. Reaktioseosta hydrattiin yön yli 1,7 baarin paineessa. Reaktioseokseen lisättiin liuos, joka sisälsi

oksaalihappoa (0,23 g, 2,60 mmol) etanolissa (2 ml). Sekoituksen jälkeen liuos suodatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös litettiin eetteriin. Sakka kerättiin talteen suodattamalla, huuhdottiin eetterillä ja sitten asetonilla ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin 0,570 g edellä mainittua tuotetta (sp. = 158-162 °C). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,0 - 6,5 (m, 7H, ArH); 4,8 (m, 1H, CHOH); 3,3 (s, 3H, CH_3O); 3,00 - 2,90 (m, 4H, CH_2N); 2,5 - 2,4 (m, 2H, ArCH_2); 1,6 - 1,5 (m, 2H, CH_2).

10 Esimerkki 3

1-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-[3-(4-karbamoyylifenyyli)-1-metyylipropyliamino]etanoliasetaatti ja -vetytartraatti



20 (a) 4-(4-syaanifenyyli)-2-butanonin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi 4-(kloorimetyyli)bentsonitriiliä (80,0 g, 0,4 mol) ja 2,4-pentaanidionia (60,0 g, 0,60 mol) etanolissa (0,5 l) ja jota sekoitettiin, lisättiin kaliumkarbonaattia (60,7 g, 0,44 mol). Sen jälkeen reaktioseosta refluksoitiin kuusi tuntia sekoittaen sitä samalla. Yhdistetyt eetteriuuttoliuokset pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös tislattiin. Jae, jonka kiehumispiste oli 90 - 110 °C/5 mmHg, kiteyttiin uudelleen eetteristä, jolloin saatiin 42,3 g edellä mainittua tuotetta. $^1\text{H-NMR}$ -spektri vastasi tavoitteena ollutta rakennetta.

(b) 4-(4-karbamoyylifenyyli)-2-butanonin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi 4-(4-syaanifenyyli)-2-butanonia (vaiheen a tuotetta, 9,70 g, 0,056 mol) metanolissa (15 ml), lisättiin kaliumvetykarbonaattia (1,80 g) ja ka-

liumkarbonaattia (0,20 g). Tulokseksi saatuun seokseen lisättiin pisaroittain yhden tunnin aikana 30-%:inen vetyperoksidi (10,0 ml, 0,088 mol). Reaktioseosta sekoitettiin 24 tuntia, jonka jälkeen se jäähdytettiin. Kiinteä aine
 5 kerättiin talteen suodattamalla, huuhdottiin kahdesti vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 9,67 g edellä mainittua tuotetta (sp. = 152 - 154 °C). ^1H -NMR-spektri vastasi tavoitteena ollutta rakennetta.

(c) R,R- ja R,S-1-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-[3-(4-karbamoyylifenyyli)-1-metyylipropyyliamino]etanolivetytartraatin valmistus

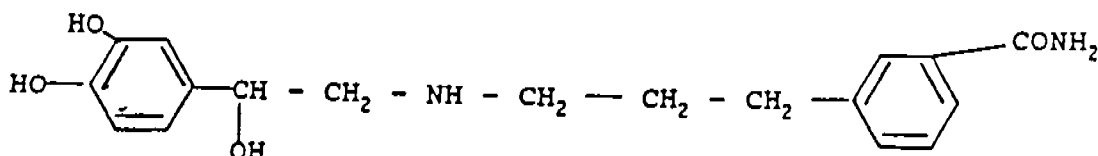
Liuosta, joka sisälsi R-norepinefriinia (3,40 g) ja 4-(4-karbamoyylifenyyli)-2-butanonia (vaiheen b tuotetta, 4,20 g) metanolissa, joka sisälsi 2 % etikkahappoa,
 15 hydrattiin 2,1 baarin PrO_2 :n ja Pd/C:n ollessa läsnä, kuten esimerkin 1 vaiheessa b on esitetty. 24 tunnin kuluttua seos suodatettiin, haihdutettiin ja käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina kloroformi-etanoli-etikkahapposeosta (4:1:1). Jakeet, jotka TLC:n
 20 perusteella sisälsivät haluttua tuotetta, yhdistettiin, haihdutettiin ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin asetaattisuolaa öljynä. ^1H -NMR (CD_3OD): δ 7,5 - 6,7 (m, 8H); 4,7 (m, 1H, CH_2N ja CH_3CHN); 2,8 - 2,5 (m, 4H, CH_2CH_2); 2,0 (leveä s, AcO); 1,35 (2d, 6H, CH_3). Metyyli-
 25 duplettien integrointi osoitti R,R- ja R,S-enantiomeerin suhteeksi 53:47.

Vetytartraattisuola valmistettiin liuottamalla asetaattisuola metanoliin ja laskemalla syntynyt liuos Dowex 50 X-8 -hartsin läpi. Suodos käsiteltiin ekvivalenttisella
 30 moolimäärällä viinihappoa, seosta sekoitettiin, kunnes se oli homogeeninen, se väkevöitiin ja sitä trituroitiin eetterin kanssa. Kiinteä aine kerättiin talteen suodattamalla ja kuivattiin alipaineessa, jolloin saatiin edellä mainittua tuotetta (sp. = 85 - 90 °C).

Esimerkki 4

1-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-[3-(3-karbamoyylifenyyli)propyyliamino]etanolin valmistus

Yhdiste, jota esittää seuraava kemiallinen rakennekaava:



valmistettiin seuraavaa menettelytapaa noudattaen:

(a) 3-(3-syaanifenyyli)propanihapon valmistus

Liuokseen (200 ml), joka sisälsi kaliumkarbonaattia (20,0 g) vedessä (250 ml) lisättiin 3-syaanikanelihappoa (15 g) ja tulokseksi saatua seosta kuumennettiin, kunnes kaikki happo oli liuennut. Liuos jäähdytettiin, suodatettiin ja huuhdottiin vedellä, niin että kokonaistilavuudeksi tuli 250 ml. Sen jälkeen lisättiin katalysaattori (0,95 g), joka sisälsi 10 % palladiumia hiilellä, ja liuosta hydrattiin kaksi tuntia 0,6 baarin paineessa. Reaktioseos suodatettiin, jonka jälkeen sen pH säädettiin suunnilleen arvoon 1 lisäämällä pisaroittain väkevää suolahappoa pyrkien varovaisuudella välttämään liiallinen vaahtoaminen. Seos jäähdytettiin jäähauteessa ja suodatettiin saostuneen happotuotteen keräämiseksi talteen. Sakka huuhdottiin useaan kertaan kylmällä vedellä ja sitä kuivatettiin yön yli, jolloin saatiin 13 g edellä mainittua tuotetta kiinteänä aineena (sp. = 95 °C).

(b) 3-(3-syaanifenyyli)-1-propanolin valmistus

Uunissa kuivattuun 500 ml:n pulloon, joka oli varustettu 2-kaulavälikappaleella ja sekoitussauvalla, laadittiin 3-(3-syaanifenyyli)propanihappo (vaiheen a tuote, 12,9 g). systeemi huuhdottiin argonkaasulla, jonka jälkeen happoon lisättiin tetrahydrofuraania (84 ml). Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin, kunnes happo oli kokonaan

liuennut. Sen jälkeen kun liuosta oli jäähdytetty jäähauteessa noin 10 minuuttia, lisättiin kahdessa 44 ml:n eräässä 20 minuutin aikana boraani tetrahydrofuraanissa (88 ml). Reaktioseosta sekoitettiin jäähauteessa 20 minuuttia, jonka jälkeen ylimääräinen boraani tuhottiin lisäämällä pisaroittain vettä (noin 17 ml). Seos haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, jossa oli valkeita kiteitä. Öljyyn lisättiin eetteriä (200 ml) ja liuos, joka sisälsi natriumhydroksidia (8,8 g, 0,22 mol) vedessä (150 ml). Orgaaninen faasi erotettiin. Vesikerros uutettiin vielä eetterillä (35 ml). Yhdistetyt eetteriuuttoliuokset kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Tulokseksi saatu öljy tislattiin kuulaputkilaitteistolla ja jae, jonka kiehumispiste oli 95 - 110 °C, kerättiin talteen, jolloin saatiin 11,5 g edellä mainittua tuotetta.

(c) 3-(3-bromopropyli)syaanibentseenin valmistus

Seokseen, joka sisälsi trifenyylifosfiinia (21,8 g, 0,083 mol) asetonitriilissä (30 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin pisaroittain ja samalla jäähauteessa sekoittaen bromia (13,2 g, 4,26 ml) asetonitriilissä (75 ml). Lisäyksen päätyttyä jäähaude poistettiin ja seos lämmitettiin huoneenlämpötilaan. Siihen lisättiin sitten pisaroittain seos, joka sisälsi 3-(3-syaanifenyyli)-1-propanolia (vaiheen b tuotetta, 12,1 g, 0,075 mol) asetonitriilissä (30 ml). Tulokseksi saadun seoksen annettiin lämmetä noin 45 - 50 °C:seen, sitä sekoitettiin yön yli ja sitten se haihdutettiin. Jäännökseen lisättiin bentseeniä (50 ml) ja seos haihdutettiin. Seosta sekoitettiin ja sen jälkeen se suodatettiin trifenyylifosfiinin poistamiseksi. Suodos haihdutettiin, jolloin saatiin öljy. Öljy käsiteltiin kromatografiapylväässä, joka sisälsi 9 mm silikageeliä (200 mesh, Merck), eluoiden pylvästä bentseenillä, kunnes pylvästä ei enää eluoitunut lisää tuotetta TLC:n mukaan. Eluaatit yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 17 g öljyä. Öljy tislattiin kuulaputkilaitteistolla ja

jae, jonka kiehumispiste oli 102 - 103 °C, kerättiin talteen, jolloin saatiin 15,7 g edellä mainittua tuotetta öljynä.

(d) 3-(3-bromipropyyli)bentsamidin valmistus

5 Liuokseen, joka sisälsi 3-(3-bromipropyyli)syaanibentseeniä (vaiheen c tuotetta, 15,2 g, 0,067 mol) metanolissa (55 ml), lisättiin kaliumvetykarbonaattia (2,2 g) ja tähän seokseen lisättiin pisaroittain 30-%:ista vetyperoksidia (15,2 ml). Reaktioseosta sekoitettiin noin
10 45 minuuttia. Sen jälkeen lisättiin kaliumkarbonaattia (113 mg) ja tulokseksi saatua seosta sekoitettiin yön yli. Reaktioseokseen lisättiin vettä (noin 35 ml) ja tulokseksi saatu liuos laitettiin pakastimeen noin 50 minuutiksi. Kiinteä aine kerättiin talteen suodattamalla ja sitä kuivattiin yön yli, jolloin saatiin 15,9 g edellä mainittua
15 tuotetta kiinteänä aineena (sp. = 109 °C).

(e) N-[3-(3-karbamoyylifenyyli)propyyli]ftalimidin valmistus

Seosta, joka sisälsi 3-(3-bromipropyyli)bentsamidia
20 (vaiheen d) tuotetta, 14,0 g, 0,057 mol), kaliumftalimidiä (11,5 g) ja dimetyyliformamidia (26,3 ml), refluksoitiin argonkaasun alla neljä tuntia. Lämmitin poistettiin ja seosta sekoitettiin sen jäädyttämiseksi huoneenlämpötilaan. Seokseen lisättiin vettä (noin 85 ml). Tulokseksi
25 saatua lietettä sekoitettiin 20 minuuttia, jonka jälkeen se suodatettiin ja pestiin kolmesti kylmällä vedellä (kuakin pesu tuotti tulokseksi lietteen suppilossa). Sen jälkeen kiintoaine pestiin kylmällä isopropyylialkoholi-vesiseoksella (1:1, noin 20 ml) ja sitä kuivattiin alipaineessa
30 yön yli, jolloin saatiin 17,04 g edellä mainittua tuotetta.

(f) 3-(3-aminopropyyli)bentsamidin valmistus

Seosta, joka sisälsi N-[3-(3-karbamoyylifenyyli)propyyli]ftalimidiä (vaiheen e tuotetta, 15,42 g,
35 0,05 mol), hydratsiinimonohydraattia (2,76 g, 0,055 mol)

ja etanolia (100 ml), refluksoitiin argonin alla noin neljä tuntia, jonka jälkeen sitä sekoitettiin yön yli. Reaktioseoksen pH säädettiin 30-%:isella (V/V) suolahapolla suunnilleen arvoon 1. Sakeaan seokseen lisättiin lisää etanolia (noin 10 - 20 ml). Seos suodatettiin ja kiintoaine huuhdottiin etanolilla. Suodos haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta. Kiintoaineeseen lisättiin vettä (noin 15 ml) ja tulokseksi saatu seos suodatettiin. Suodos kyllästettiin kuivalla kaliumkarbonaattiemäksellä ja uutettiin sitten kolmesti butanolilla (20 ml). Butanoliuottoliuoksia kuivattiin natriumsulfaatilla ja kaliumkarbonaatilla yön yli ja ne suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 4,25 g edellä mainittua tuotetta.

15 (g) 3-[3-(bentsyyliamino)propyyli]bentsamidivetyok-
salaatin valmistus

Seokseen, joka sisälsi 3-(3-aminopropyyli)bentsamidia (vaiheen f tuotetta, 4,25 g, 0,023 mol) etanolissa (55 ml), lisättiin bentsaldehydiä (2,79 g, 2,67 ml). Tulokseksi saatua seosta refluksoitiin yksi tunti ja se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja suodatettiin sen jälkeen. Suodos siirrettiin Parrin pulloon, joka sisälsi katalyysaattoria (222 mg), joka sisälsi 10 % platinaa hiilellä (katalyysaattorin kostuttamiseksi lisättiin 5 ml etanolia), etanolilla huuhtoen, niin että kokonaistilavuudeksi tuli noin 80 ml. Sen jälkeen kun liuoksen läpi oli johdettu argonia, se sijoitettiin Parrin laitteeseen yön ajaksi noin 2,1 baarin vetypaineeseen. Seos suodatettiin ja kiintoaine huuhdottiin etanolilla. Suodos haihdutettiin, jolloin saatiin öljy.

30 Öljy liuotettiin uudelleen etanoliin (30 ml) ja tähän liuokseen lisättiin pisaroittain ja samalla sekoittaen liuos, joka sisälsi oksaalihappoa (2,14 g) etanolissa (13 ml). Muodostunutta valkeaa sakkaa sekoitettiin 25 minuuttia ja jäähdytettiin sitten 25 minuuttia ja seos suodatettiin valkean kiintoaineen keräämiseksi talteen. Kiin-

toaine lietetttiin kylmään etanoliin (8 ml) ja asetoniin (14 ml) ja kuivattiin sen jälkeen, jolloin saatiin 6,9 g edellä mainittua tuotetta.

5 (h) 3-[3-(bentsyyliamino)propyyli]bentsamidin (vap-
paan emäksen) valmistus

3-[3-(bentsyyliamino)propyyli]bentsamidioksalaat-
tiin (vaiheen g tuotteeseen, 6,7 g, 0,0187 mol), joka oli
lietetty veteen (20 ml), lisättiin kaliumkarbonaattia
(7,7 g, 0,056 mol) ja kaliumhydroksidia (700 mg) etyyli-
10 asetaatissa (50 ml) ja seosta sekoitettiin, kunnes kaikki
kiinteä aine oli liuennut. Vesifaasi ja etyyliasetaatti-
faasi erotettiin. Vesikerros pestiin etyyliasetaatilla
(noin 30 ml). Etyyliasetaattikerrokset yhdistettiin, pes-
tiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin nat-
15 riumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodosta kuivattiin yön
yli vakuumpumpulla, jolloin saatiin 4,9 g edellä mainit-
tua tuotetta öljynä.

(i) 1-(3,4-dibentsyylioksifenyyli)-2-[N-bentsyyli-
3-(3-karbamoyylifenyyli)propyyliamino]etanolin valmistus

20 Seokseen, joka sisälsi 3-[3-(bentsyyliamino)propyy-
li]bentsamidia (vaiheen h tuotetta, 5,00 g, 0,018 mol)
dimetyyliformamidissa (DMF, 50 ml), lisättiin kaliumkar-
bonaattia (3,75 g, 0,027 mol) ja sen jälkeen pisaroittain
3,4-dibentsyylioksi-2'-bromiasetofenolia (8,13 g,
25 0,019 mol). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli; käytettiin
kuivausputkea. Noin 20 tunnin sekoituksen jälkeen reaktio-
seos kaadettiin 1 000 ml:n erotussuppiloon, jossa oli vet-
tä (375 ml). Seos uutettiin kolmesti kloroformilla (60 ml,
30 ml ja 20 ml). Kloroformiuuttoliuokset takaisinpestiin
30 kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin natrium-
sulfaatilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin ja jään-
nös kuivattiin vakuumpumpulla, jolloin saatiin öljy.

Öljy liuotettiin absoluuttiseen etanoliin (300 ml).
Tähän seokseen lisättiin natriumboorihydridiä (2,5 g,
35 0,065 mol) ja tulokseksi saatua seosta sekoitettiin yön

yli (käytettiin kuivausputkea). Reaktioseos suodatettiin ja kiintoaine pestiin etanolilla. Kiintoaine lietettiin absoluuttiseen etanoliin (noin 35 - 40 ml). Lietettä sekoitettiin lämpimässä vesihauteessa noin 30 minuuttia, jonka jälkeen se jäähdytettiin jääkaapissa ja suodatettiin. Kiinteä aine pestiin absoluuttisella etanolilla ja sitä kuivattiin alipainepumpulla yön yli, jolloin saatiin 7,0 g edellä mainittua tuotetta kiinteänä aineena (sp. = 131 °C).

10 (j) 1-(3,4-dihydroksifenyyli)2[3-(3-karbamoyylifenyyli)propyyliamino]etanolivetyoksalaatin valmistus

Erä (2,0 g) 1-(3,4-dibentsyylioksifenyyli)-2-[N-bentsyyli-3-karbamoyylifenyyli)propyyliamino]etanolia (vaiheen i tuotetta) kiteytettiin uudelleen seuraavaa nettelytapaa noudattaen: Se liuotettiin absoluuttiseen etanoliin kuumentaen ja jäähdytettiin sitten huoneenlämpötilaan ja alempaan lämpötilaan jääkaapissa. Kiintoaine kerättiin talteen suodattamalla, huuhdottiin etanolilla ja kuivattiin ilmassa (30 min). Kiintoaine liuotettiin etyyliasetattiin lämpöä apuna käyttäen. Seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen sitä jäähdytettiin jääkaapissa noin 30 minuutin ajan. Kiintoaine kerättiin talteen suodattamalla ja kuivattiin alipaineessa.

Erä (0,85 g, 1,4 mmol) uudelleenkiteytettyä 1-(3,4-dibentsyylioksifenyyli)-2-[N-bentsyyli-3-(3-karbamoyylifenyyli)propyyliamino]etanolia liuotettiin metanoliin (50 ml) lämpöä apuna käyttäen. Palladiumia hiilikantoaineella sisältävä katalysaattori (300 mg) kostutettiin metanolilla (5 ml) Parrin pullossa. Lisättiin metanoliliuos huuhtoen se vielä metanolilla (10 ml). Seosta hydrattiin noin 1,45 - 1,55 baarin paineessa noin 24 tuntia. Reaktion eteneminen tarkistettiin TLC:n avulla. Reaktiosysteemin läpi johdettiin argonia (ilman poistamiseksi systeemistä), samalla kun ajettiin ohutkerroskromatogrammi. Reaktion päätyttyä lisättiin liuos, joka sisälsi oksaalihappoa

(126 mg, 1,4 mmol) etanolissa (noin 2 ml) ja tulokseksi saatua seosta sekoitettiin noin 10 minuuttia, samalla kun reaktioseoksen läpi johdettiin argonia. Seos suodatettiin ja haihdutettiin ja sen jälkeen jäännökseen lisättiin metanolia (noin 10 ml). Tähän liuokseen lisättiin pisaroit-
5 tain eetteriä (10 ml) hiilihappojäähauteessa. Seos laitettiin pakastimeen yön ajaksi. Metanoli-eetteriliuos poistettiin pipetoimalla. Kiinteä aine pestiin kahdesti metanoli-eetteriseoksella (50:50) ja kahdesti eetterillä, min-
10 kä jälkeen sitä kuivattiin alipaineessa yön yli, jolloin saatiin noin 310 mg edellä mainittua oksalaattisuolaa.

Kirjallisuus

1. T. Sheffield, Exercise Stress Testing, Heart Disease:
A Textbook of Cardiovascular Medicine, toim. E.
5 Branwald, W.P. Saunders Co. 1980, s. 253 - 277
2. Combs et al., Evaluation of isoproterenol as a method
of stress testing, Am. Heart. J. 97 (1974) 711 - 715
3. Wexler et al., Electrocardiographic effects of iso-
prenaline in normal subjects and patients with coron-
10 ary atherosclerosis, Br. Heart J. 33 (1971) 759 - 764
4. Manca et al., Comparison of Five Different Stress
Testing Methods in the ECG Diagnosis of Coronary
Artery Disease: Correlation with Coronary Arterio-
graphy, Cardio. 64 (1979) 325 - 332
- 15 5. Kawashima et al., Noninvasive Demonstration of Under-
lying Severe Coronary Disease in Patients with
Vasospastic Angina, Clin. Cardiol. 10 (1987) 329-
333
6. Tuttle et al., Dobutamine Conditions the Heart of
20 Dogs with Surgically Narrowed Coronary Arteries, Am.
J. Cardiol. 39 (1977) 298 - 302
7. Berthe et al., Predicting the Extent and Location of
Coronary Artery Disease in Acute Myocardial Infarc-
tion by Echocardiography During Dobutamine Infusion,
25 Am. J. Cardiol. 58 (1979) 1167 - 1172
8. Mason et al., Thallium Scintigraphy During Dobutamine
Infusion, Am. Heart J. 107 (1984) 481 - 485
9. Mannering et al., Dobutamine: An alternate Post In-
farction Stressor to Exercise Testing, JACC 9 (1987)
30 121A
10. Liang et al., Conditionig Effects of Chronic In-
fusions of Dobutamine: Comparison with Exercise
Training, J. Clin. Invest. 64 (1979) 613 - 618
11. Unverferth et al., Long-term Benefit of Dobutamine
35 in Patients with Congestive CARDIOMYOPATHY, Am. Heart
J. 100 (1980) 622 - 630

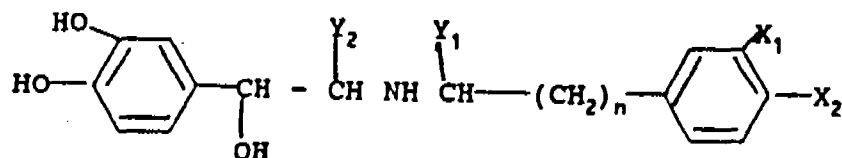
12. Leier et al., Diagnosis and Treatment. Drugs Five Years Later--Dobutamine, *Ann. Int. Med.* 99 (1983) 490 - 496
- 5 13. Leier et al., Drug-Induced Conditioning on Congestive Heart Failure, *Circulation* 65 (1982) 1381 - 1387
14. Liang et al., Sustained Improvement of Cardiac Function in Patients with Congestive Heart Failure after Shortterm Infusion of Dobutamine, *Circulation* 69 (1984) 113 - 119
- 10 15. Buttrick, The Effects of Chronic Dobutamine Treatment on the Normotensive and Hypertensive Heart, *JACC* 9 (1987) 37A
16. Sullivan et al., Prevention of Bederst-Induced Physical Deconditioning by Daily Dobutamine Infusions. Implications for Drug-Induced Physical Conditioning, *J. Clin. Invest.* 76 (1985) 1632 - 1642
- 15 17. Appelled et al., Intermittent, Continuous Outpatient Dobutamine Infusion in the Management of Congestive Heart Failure, *Am. J. Cardiol.* 51 (1983) 455 - 458
- 20 18. Hodgson et al., Intermittent Ambulatory Dobutamine Infusions for Patients Awaiting Cardiac Transplantation, *Am. J. Cardiol.* 53 (1984) 375 - 376
19. Dies, Intermittent Dobutamine in Ambulatory Patients with Chronic Cardiac Failure, *Brit. J. Clin. Prac. Supp. (suullinen esitys)* 45, 37 - 39
- 25 20. Roffman, Intermittent Dobutamine Hydrochloride Infusions in Outpatients with Chronic Congestive Heart Failure, *Clin. Pharm.* 4 (1985) 194 - 199
21. Caldwell et al., Cardiovascular Effects of KM-13, a New, Orally Effective, Cardiotonic Sympathomimetic Amine, *J. Car. Pharmacology* 9 (1987) 375 - 384
- 30 22. Tuttle, R., Orally Effective Inotropic Compounds, *US-patenttijulkaisu* 4 562 206, 31. joulukuuta 1985
23. Cox et al., PhenylAlkanolamine, Alkylamine and Alpha-Aminoalkyl Ketone Derivatives as Heart Stimulants, *US-patenttijulkaisu* 3 816 516, 11. kesäkuuta 1974
- 35

24. Cox et al., PhenylAlkanolamine, Alkylamine and Alpha-Aminoalkyl Ketone Derivatives as Heart Stimulants, US-patenttijulkaisu 4 086 272, 25. huhtikuuta 1975
25. Jack et al., 5-[2[(1-methyl-3-phenylpropyl)amino]-ethylsalicylamide Hydrochloride, US-patenttijulkaisu 3 803 230, 9. huhtikuuta 1974
26. Ainsworth et al., Secondary Amines, Their Preparation and Use in Pharmaceutical Compositions, US-patenttijulkaisu 4 396 627, 2. elokuuta 1983
27. Sanderson et al., Noninvasive Delivery of a Novel Inotropic Catecholamine: Iontophoretic versus Intravenous Infusions in Dogs, J. Pharm. Sci. 76 (1987) 215 - 218
28. Tyle, P., Iontophoretic Devices for Drug Delivery, Pharmaceutical Research 3 (1986, nro 6) 318
29. Okabe et al., New Iontophoretic Transdermal Administration of the Beta-Blocker Metoprolol, J. Controlled Release 4 (1986) 79 - 85
30. Sibalis, D., Transdermal Drug Applicator and Electrodes Therefor, US-patenttijulkaisu 4 460 689, 3. helmikuuta 1987
31. Sibalis, D., Indicator for Electrophoretic Transcutaneous Drug Delivery Device, US-patenttijulkaisu 4 622 031, 11. marraskuuta 1986
32. Sibalis, D., Applicator for Non-Invasive Transcutaneous Delivery of Medicament, US-patenttijulkaisu 4 557 723, 10. joulukuuta 1985
33. Ariura et al., Iontophoresis Device, US-patenttijulkaisu 4 474 450, 2. lokakuuta 1984
34. Tapper et al., Iontophoretic Treatment Apparatus, US-patenttijulkaisu 4 340 047, 20. heinäkuuta 1982
35. Tapper, R., Iontophoretic Treatment Apparatus, US-patenttijulkaisu 4 325 367, 20. huhtikuuta 1987
36. Jacobsen et al., NonInvasive Chemical Species Delivery Apparatus and Method, US-patenttijulkaisu 4 250 878, 17. helmikuuta 1981

37. Tapper, R., Iontophoretic Burn-Protection Method, US-patenttijulkaisu 4 211 222, 8. heinäkuuta 1980
38. Jacobsen et al., Epidermal Iontophoresis Device, US-patenttijulkaisu 4 141 354, 27. helmikuuta 1979
- 5 39. Vernon et al., Iontophoresis Apparatus for Applying Local Anesthetics, US-patenttijulkaisu 3 991 755, 16. marraskuuta 1976

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola, tunnettu siitä, että mainittu yhdiste vastaa kaavaa



jossa X_1 ja X_2 ovat kumpikin itsenäisesti vety, hydroksyyli, metoksyyli tai karbamoyyli, sillä varauksella, että X_1 ja X_2 eivät molemmat voi olla vetyjä tai karbamoyylejä; toinen substituentteista Y_1 ja Y_2 on vety ja toinen on vety tai metyyli, sillä edellytyksellä, että Y_1 :n ollessa metyyli, X_1 ei ole karbamoyyli; ja n on 2 tai 3.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että X_1 on vety, X_2 on hydroksyyli, Y_1 ja Y_2 ovat vetyjä ja n on 3.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että X_1 on vety, X_2 on metoksyyli, Y_1 ja Y_2 ovat vetyjä ja n on 2.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että X_1 on vety, X_2 on karbamoyyli, Y_1 on metyyli, Y_2 on vety ja n on 2.

5. Lääkkeen antamiseen nisäkkäälle suljettua piriä käyttäen soveltuva transdermaalinen iontoforeesilaitte, tunnettu siitä, että

se sisältää ainakin yhden kardiovaskulaarisen ilmaisinelaitteen, joka on yhdistetty toiminnallisesti mainittuun nisäkkääseen;

mainittu ilmaisinelaitte on samanaikaisesti kytkettynä toiminnallisesti laitteeseen, jonka tehtävänä on vastaanottaa ja käsitellä mainitun ilmaisinelaitteen antama

signaali;

mainittu vastaanotto- ja käsittelylaite on samanaikaisesti kytkettynä toiminnallisesti virranlähteeseen;

mainittu virranlähde on samanaikaisesti kytkettynä toiminnallisesti lääkeainetta transdermaalisesti annostelemaan iontoforeesilaitteeseen; ja

mainittu lääkkeenannostuslaite on samanaikaisesti kytkettynä toiminnallisesti mainittuun nisäkkääseen.

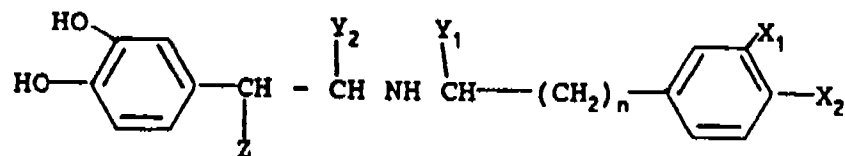
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen lääkkeenannostuslaite, tunnettu siitä, että mainittu kardiovaskulaarinen ilmaisinalaite on elektrokardiografi.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen lääkkeenannostuslaite, tunnettu siitä, että mainittuun vastaanotto- ja käsittelylaitteeseen on kytketty toiminnallisesti ilmalla aktivoitava suonenpuristin.

8. Patenttivaatimuksen 5 mukainen lääkkeenannostuslaite, tunnettu siitä, että mainittu lääkeaine on liikuntaa simuloiva aine.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen lääkkeenannostuslaite, tunnettu siitä, että mainittu lääkeaine on katekolamiini.

10. Patenttivaatimuksen 5 mukainen lääkkeenannostuslaite, tunnettu siitä, että mainittu lääkeaine on yhdiste, jonka kemiallinen rakenne on



jossa X_1 ja X_2 ovat kumpikin itsenäisesti vety, hydroksyyli, metoksyyli tai karbamoyyli, sillä varauksella, että X_1 ja X_2 eivät molemmat voi olla vetyjä tai karbamoyylejä; toinen substituentaista Y_1 ja Y_2 on vety ja toinen on vety tai metyyli sillä edellytyksellä, että Y_1 :n ollessa metyy-

11, X_1 ei ole karbamoyyli; Z on vety tai hydroksyyli; ja n on 2 tai 3; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

5 11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen lääkkeenannostuslaite, t u n n e t t u siitä, että X_1 on vety, X_2 on hydroksyyli, Y_1 ja Y_2 ovat vetyjä, Z on hydroksyyli ja n on 3.

10 12. Patenttivaatimuksen 10 mukainen lääkkeenannostuslaite, t u n n e t t u siitä, että X_1 on vety, X_2 on metoksyyli, Y_1 ja Y_2 ovat vetyjä, Z on hydroksyyli ja n on 2.

13. Suljettu transdermaalinen iontoforeettinen annostussysteemi nisäkkäälle tapahtuvan lääkeaineen antamisen säätelemiseksi, t u n n e t t u siitä, että se
15 sisältää

välineen ainakin yhden kardiovaskulaarisen muuttujan tarkkailemiseksi mainitussa nisäkkäässä ja välineen signaalin antamiseksi mainitusta tarkkailuvälineestä;

20 välineen mainitun signaalin vastaanottamiseksi ja käsittelemiseksi; ja

välineen mainitulle nisäkkäälle transdermaalisien iontoforeettisen annostuslaitteen avulla tapahtuvan lääkeaineen annon säätelemiseksi mainitun signaalin mukaan.

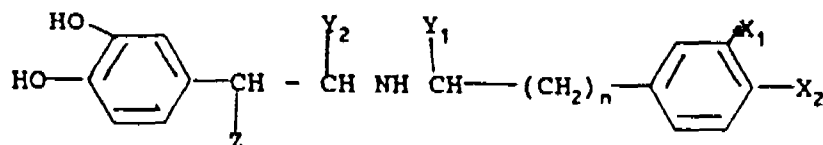
25 14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen systeemi t u n n e t t u siitä, että mainittu kardiovaskulaarinen muuttuja on mainitun nisäkkään sydämen lyöntitiheys.

30 15. Patenttivaatimuksen 13 mukainen systeemi t u n n e t t u siitä, että mainittu väline mainitun lääkkeen annostuksen säätelemiseksi on pienitehoinen virranlähde, joka on yhdistetty sekä mainittuun signaalin vastaanottoon ja käsittelyyn tarkoitettuun välineeseen että mainittuun transdermaaliseen iontoforeesiannostuslaitteeseen.

35 16. Patenttivaatimuksen 13 mukainen systeemi, t u n n e t t u siitä, että mainittu lääkeaine on ioni-

soitunut katekolamiini.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen systeemi, tunnettu siitä, että mainittu lääkeaine on yhdiste, jonka kemiallinen rakenne on



jossa X_1 ja X_2 ovat kumpikin itsenäisesti vety, hydroksyyli, metoksyyli tai karbamoyyli sillä varauksella, että X_1 ja X_2 eivät molemmat voi olla vetyjä tai karbamoyylejä; toinen substituentaista Y_1 ja Y_2 on vety ja toinen on vety tai metyyli sillä edellytyksellä, että Y_1 :n ollessa metyyli X_1 ei ole karbamoyyli; Z on vety tai hydroksyyli; ja n on 2 tai 3; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen systeemi, tunnettu siitä, että X_1 on vety, X_2 on hydroksyyli, Y_1 ja Y_2 ovat vetyjä, Z on hydroksyyli ja n on 3.

19. Patenttivaatimuksen 17 mukainen systeemi, tunnettu siitä, että X_1 on vety, X_2 on metoksyyli, Y_1 ja Y_2 ovat vetyjä, Z on hydroksyyli ja n on 2.

20. Patenttivaatimuksen 13 mukainen systeemi, tunnettu siitä, että se sisältää lisäksi välineen mainitun lääkeaineen imeytymisen mainitun nisäkkään verenkiertoon lopettamiseksi.

21. Patenttivaatimuksen 20 mukainen systeemi, tunnettu siitä, että mainittu lopetusväline on ilmalla aktivoitava suonenpuristin, joka on toiminnallisesti yhdistetty mainittuun vastaanotto- ja käsittelyvälineeseen ja mainittuun nisäkkääseen.

22. Laite samankaltaisten vasteiden aikaansaamiseksi nisäkkäässä kuin kardiovaskulaariset vasteet, joita

aerobinen liikunta aiheuttaa, t u n n e t t u siitä, että se sisältää

5 (a) lääkkeenannostussysteemin mainitun liikuntaa simuloivan aineen annostelemiseksi mainitun nisäkkään verenkiertoon;

(b) infuusionsäätelysysteemin, jonka tehtävänä on säädellä mainitun liikuntaa simuloivan aineen infusointia mainitun nisäkkään verenkiertoon ja joka on yhdistetty toiminnallisesti mainittuun annostussysteemiin; ja

10 (c) tarkkailusysteemin, joka on yhdistetty toiminnallisesti mainittuun nisäkkääseen mainitun liikuntaa simuloivan aineen mainituksa nisäkkäässä aiheuttaman vasteen tason mittaamiseksi ja yhdistetty toiminnallisesti mainittuun lääkkeenannostussysteemiin ja infuusionsäätelysysteemiin, niin että liikuntaa simuloivan aineen infusointia
15 voidaan säädellä takaisinkytkentäperiaatteella ennalta määrätyn vasteskaalan mainittuun liikuntaa simuloivaan aineeseen saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi mainituksa nisäkkäässä.

20 23. Patenttivaatimuksen 22 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että mainittu säätelysysteemi sisältää katkaisusysteemin liikuntaa simuloivan aineen infuusion mainitun nisäkkään verenkiertoon katkaisemiseksi, kun ennalta määrätty aika on kulunut tai kun mainitut kardiovas-
25 kulaariset vasteet ovat mainitun ennalta määrätyn asteikon ulkopuolella, joka katkaisusysteemi on kytketty toiminnallisesti mainittuun lääkkeenannostussysteemiin.

24. Patenttivaatimuksen 23 mukainen laite,
t u n n e t t u siitä, että mainittu säätelysysteemi si-
30 sältää toisen lääkkeenannostussysteemin adrenergisiä β -reseptoreja salpaavan aineen antamiseksi, jota toista annostussysteemiä säätelee mainittu katkaisusysteemi ja joka aktivoituu samanaikaisesti mainitun katkaisusysteemin kanssa ja annostelee mainitun salpaajan, kun mainittu kat-
35 kaisusysteemi aktivoituu.

35

35

35

35

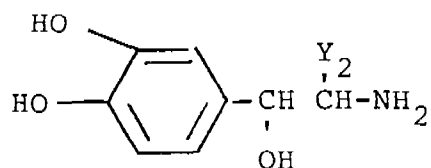
35



jossa X_1 ja X_2 ovat kumpikin itsenäisesti vety, hydroksyyli, metoksyylili tai karbamoyyli sillä varauksella, että X_1 ja X_2 eivät molemmat voi olla vetyjä tai karbamoyylejä; toinen substituentaista Y_1 ja Y_2 on vety ja toinen on vety tai metyyli sillä edellytyksellä, että Y_1 :n ollessa metyyli, X_1 ei ole karbamoyyli; ja n on 2 tai 3; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että olosuhteissa, jotka

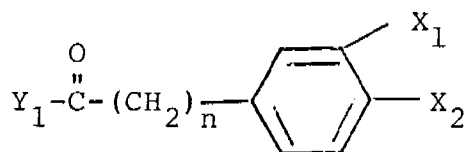
riittävät reaktion aikaansaamiseksi, saatetaan yhdiste, jolla on kaava

5



reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

10



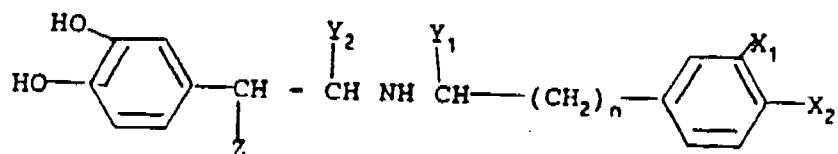
jossa X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 ja n ovat yllä määriteltäviä, edellyttäen, että jos X_1 tai X_2 on hydroksyyli, se voi olla suojattu bentsyyliryhmällä tai muulla hyväksyttävällä suojaryhmällä.

31. Patenttivaatimuksen 30 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että X_1 on vety, X_2 on hydroksi tai metoksi ja Y_1 ja Y_2 ovat vetyjä.

32. Patenttivaatimuksen 30 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että X_1 on vety, X_2 on karbamoyyli, Y_1 on metyyli, Y_2 on vety ja n on 2.

33. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

25

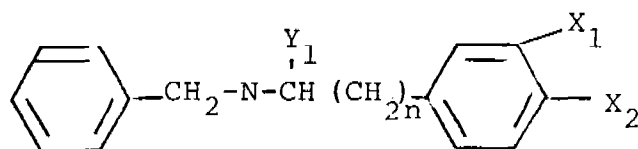


30

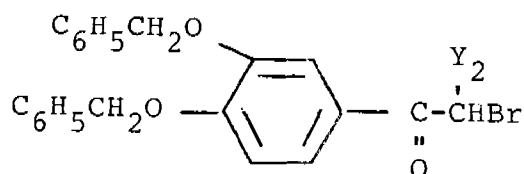
jossa X_1 ja X_2 ovat kumpikin itsenäisesti vety, hydroksyyli, metoksyyli tai karbamoyyli, sillä varauksella, että X_1 ja X_2 eivät molemmat voi olla vetyjä tai karbamoyylejä; toinen substituentteista Y_1 ja Y_2 on vety ja toinen on vety tai metyyli sillä edellytyksellä, että Y_1 :n ollessa metyy-

35

li, X_1 ei ole karbamoyyli; ja n on 2 tai 3; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että (a) olosuhteissa, jotka riittävät reaktion aikaansaamiseksi, saatetaan yhdiste, jolla on kaava



reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

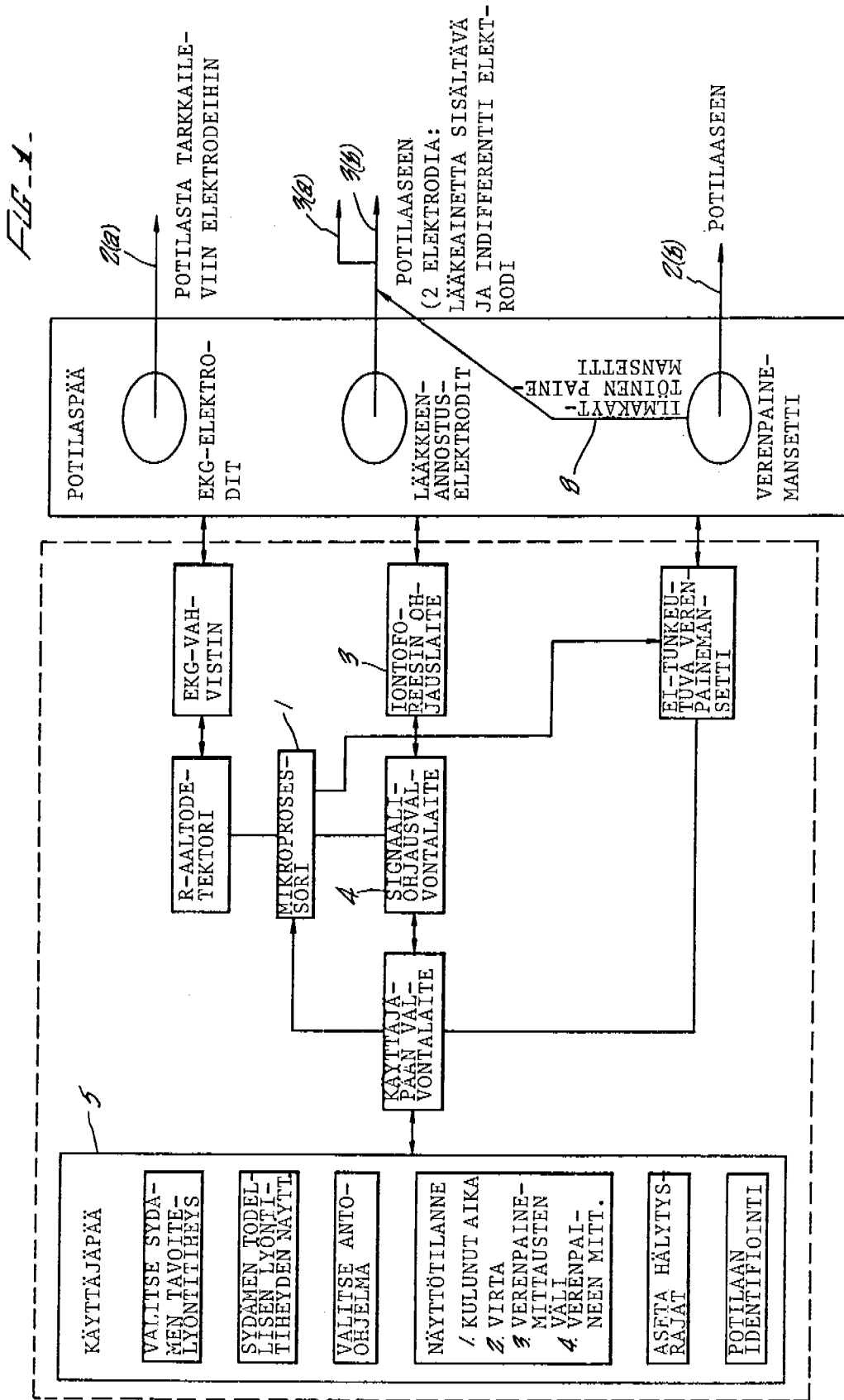


jossa X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 ja n ovat yllä määriteltäviä, edellyttäen, että jos X_1 tai X_2 on hydroksyyli, se voi olla suojattu bentsyyliryhmällä tai muulla hyväksyttävällä suojaryhmällä; ja b) hydrogenoidaan vaiheen (a) tuote.

34. Patenttivaatimuksen 33 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että X_1 on vety, X_2 on hydroksi tai metoksi ja Y_1 ja Y_2 ovat molemmat vetyjä.

35. Patenttivaatimuksen 33 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että X_1 on vety, X_2 on karbamoyyli, Y_1 on metyyli, Y_2 on vety ja n on 2.

310808



SYÖTTÖMUUTTUJAT
 IKÄ, SUKUPUOLI, PITUUS,
 / PAINO, IHON VASTUS
 2. SYDÄMEN TAVOITELYÖNTI-
 TIHEYS
 (B/P LYÖNTITIHEYSRAJAT)
 3. ARYTMIA TASO
 4. ISKEMIATASO
 5. ANTO-OHJELMA

ANTURIMUUTTUJAT

/ EKG-TARKKAILU

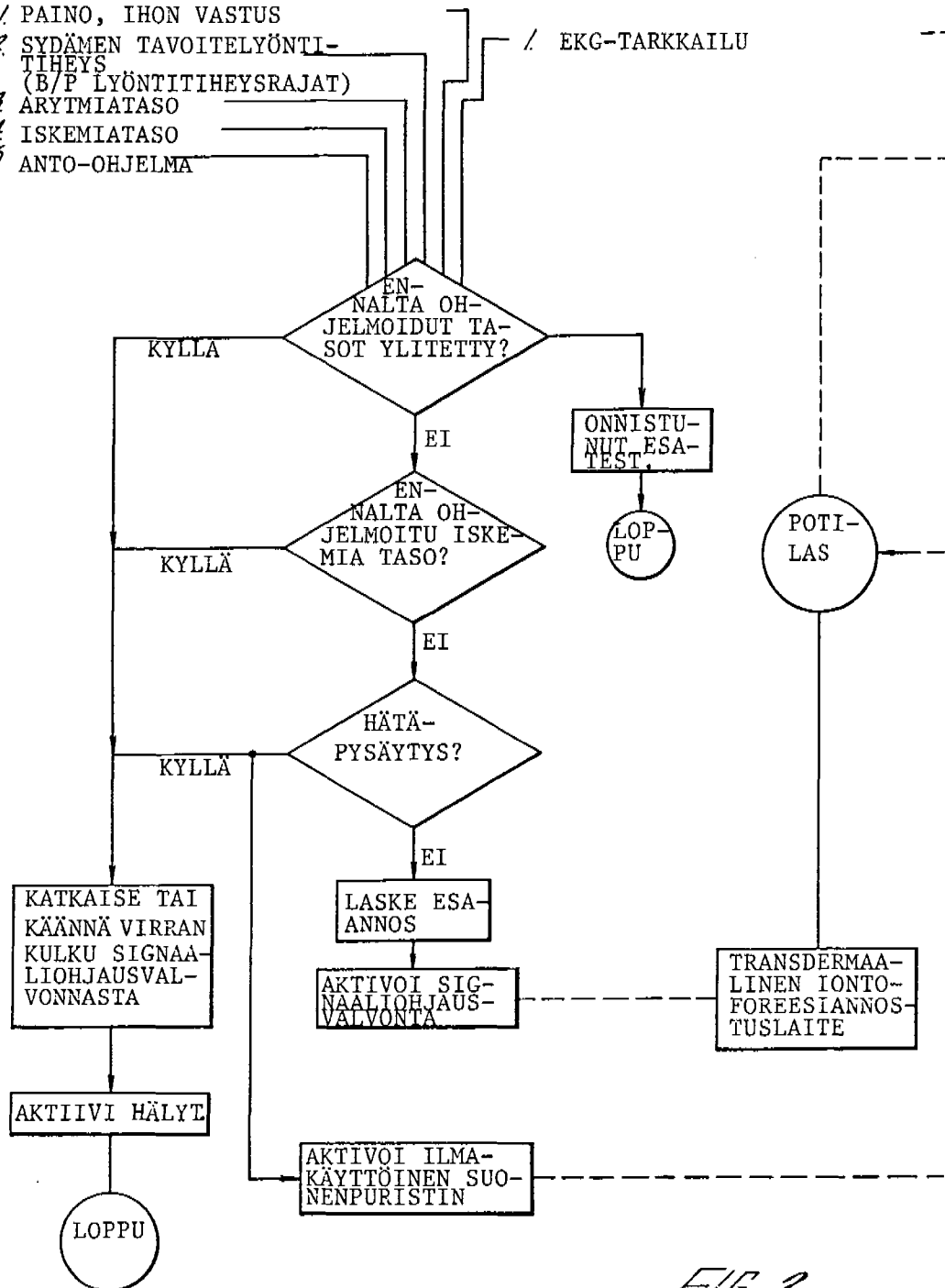


FIG. 2.