



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

215 122 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 00602

(22) A bejelentés napja: 1992. 02. 24.

(30) Elsőbbségi adatok:

07/660,767 1991. 02. 25. US

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/135

(40) A közzététel napja: 1993. 04. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1998. 09. 28.

(72) Feltaláló:

Foreman, Mark Mortensen, Indianapolis, Indiana
(US)

(73) Szabadalmas:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(74) Képviseelő:

S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

Eljárás tomoxetintartalmú, az alsó húgyvezeték zavarainak kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, mely abból áll, hogy az ismert módon előállított tomoxetint [(-)-N-metil-3-(2-metil-fenoxi)-3-fenil-propil-amin] vagy gyógyászati szempontból alkalmaz-

ható sóját alkalmas vivőanyaggal keverik össze olyan gyógyszerkészítményt nyerve, mely alkalmas alsó húgyvezeték betegségeinek kezelésére.

A találmány tárgya az alsó húgyvezetési betegségek, például vizeletsurgás, záróizom-instabilitás, intersticiális húgyhólyaggyulladás kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

A vizeletsurgást (inkontinencia) általában úgy határozhatjuk meg, mint önkéntelen vizeletürítést. A betegek négy csoportjában a legáltalánosabb: gyermekek, nők, idősek és idegbetegek. A záróizom-instabilitást a húgyhólyag görcsös összehúzódásai vagy olyan húgyhólyag összehúzódás jellemzi, ami kistérfogatú vizelet ürítésével jár. Gyakran kíséri inkontinencia és gyakori vizezés. Az intersticiális húgyhólyaggyulladás idiopátiás medencetáji fájdalommal jár, patológiás összetevője lehet a záróizom instabilitása is.

Az éjszakai ágybavizelés öt éves koron túli önkéntelen vizezés alvás közben. Primer vagy szekunder alakban jelentkezhet. Primer éjszakai ágybavizelés diagnózisát állapítjuk meg, ha a betegnél az alvás alatti vizezés kontrollja soha nem jelentkezik. Szekunder éjszakai ágybavizelésről beszélünk, ha az alvás alatti vizezési kontroll csak átmeneti periódusokban jelentkezik. Négy éves gyermekek 30%-ánál, hat évesek 10%-ánál, tíz évesek 3%-ánál és 18 évesek 1%-ánál fordul elő éjszakai ágybavizelés. A gyermekgyógyászati esetek 20–25%-ánál jelentkezik a szekunder forma. Noha az éjszakai ágybavizelő gyermekek némelyikénél nappali bevizelés (enurézis) is megfigyelhető, 80% felett van azok száma, akikre csak az éjszakai enurézis jellemző.

A nőknél az inkontinencia túlsúlyban lévő típusai közé tartozik a stressz- és a kényszerinkontinencia. A stressz inkontinenciánál önkéntelen vizeletürítés történik az ép húgycsövön keresztül olyan megnövekedett hasüregi nyomásnál, ami például fizikai erőfeszítéskor vagy köhögéskor jelentkezik. Ez azt jelenti, hogy a húgycső nem tud kellő ellenállást kifejteni, amivel ellenállhatna a megnövekedett húgyhólyagon belüli nyomásnak. A vizeletürítés nem jár együtt a vizezési kényszer előzetes érzésével, és nincs kapcsolatban a húgyhólyag telítettségével. A kényszerinkontinencia a megnövekedett húgyhólyagon belüli nyomás kiváltotta önkéntelen vizeletürítés az ép húgycsövön keresztül. Ellentétben a stresszinkontinenciával, a kényszerinkontinenciát epizódusos húgyhólyag-összehúzódás (záróizom instabilitás) okozza, ami legyőzi a húgycső külső nyomásellenállását, és együttjár a nyomásérzés megszüntetésével.

A stresszinkontinencia az önkéntelen vizezés legáltalánosabb formája fiatal nőknél. Két hosszú kiterjedésű vizsgálatnál a 17–75 éves nők 15–22%-nál találtak stresszinkontinenciát. A legmagasabb előfordulást (25–30%-ot) 25–45 évesek között vagy a fogamzásképes korú nőknél tapasztalták. Az első gyermek után az összelőfordulás és a súlyos stresszinkontinencia gyakorisága megduplázódik. Azonban a nem-szült nők 35–50%-ánál is jelentkezik esetenkénti stresszinkontinencia. 17–24 év közötti, nem-szült ápoló tanulók 17%-ánál írtak le mindennapos stresszinkontinenciát. A kényszerinkontinencia a 17–75 éves nők körülbelül 10%-ánál jelentkezik, és a kor előrehaladtával az előfordulás progresszíven nő. 17–75 éves nők 7–15%-ánál

a kényszer- és a stresszinkontinencia egyaránt megfigyelhető. Ennek a „komplex inkontinenciának” a gyakorisága megduplázódik a fogamzásképes évek alatt.

Az idősebbeknél jelentkező inkontinencia típusai: a kényszerinkontinencia (záróizom-instabilitás), stresszinkontinencia, komplex inkontinencia (kényszer- és stresszinkontinencia együtt) és a teljes inkontinencia. A kényszerinkontinencia az idősebb férfiakra és nőkre jellemző, és a húgyhólyag rendellenes neuromuskuláris reakciója okozza. Gyakoriság szempontjából ezt követi a komplex, a stressz-, a túlfolyásos, illetve a teljes inkontinencia. A stresszinkontinencia viszonylag ritka az idősebb férfiaknál, de általános a nőknél. Stresszinkontinenciát okoz a medencei sebészeti beavatkozás, a húgyhólyag és a húgycső elhelyezkedésének anatómiai megváltozása, a medencei izmok csökkent tónusa, az ösztrogénkiválasztás megszűnését követő húgycső-degenerálódás és a húgycső neuromuskuláris reakciójának idiopátiás csökkenése. A túlfolyásos inkontinencia oka, hogy a reflexnélküli húgyhólyag annyira túltöltődik és kitágul, hogy a nyomás túllépi a húgycső ellenállását. A teljes inkontinencia elmebajjal vagy a körkörös záróizom működési zavarával vagy idegi károsodással jár együtt.

A fent leírt inkontinenciátípusok mellett a kényszer-vizezés idegrendszeri betegségekkel is együtt jár, például szklerózis multiplexszel, Alzheimer-kórral, Parkinson-kórral. Az idegrendszeri betegség okozta kényszerinkontinencia a húgyhólyag hiperaktivitásával kapcsolatos. A szklerózis multiplexben szenvedő betegek 60–90%-ánál állapítható meg inkontinencia. Az önkéntelen vizezés a Parkinson-kór korai idegrendszeri tünete, és gyakran kiújul a Parkinson-kór-ellenes szerek alkalmazásakor.

Az intersticiális húgyhólyaggyulladás jellemző tünetei a gyakori vizeletürítés, vizezési kényszer, a húgyhólyag-telítettséggel együttjáró ágyék feletti nyomás- és fájdalomérzet. A betegség nem kapcsolódik fertőzéshez vagy citológiai károsodáshoz. A betegség megjelenésének átlagos kezdeti kora 40–50 év. A betegek életminősége rosszabb, mint a vesebetegség végső állapotában. A NIH jelentések szerint az Amerikai Egyesült Államokban 20 000–90 000 intersticiális húgyhólyaggyulladásban szenvedő diagnosztizált beteg van, a nem diagnosztizált esetek száma ennek 4–5-szöröse.

Az inkontinencia kezelése a betegség típusától függ. Így például az éjszakai ágybavizelés kezelés nélküli spontán gyógyulási mértéke 15% évente. A nem gyógyszeres kezelés – például oki felvilágosítás, húgyhólyaggyakorlatok és enurézis-felkészülés – sikeres hatása 25–70%-os. Az éjszakai ágybavizelés leghatásosabb gyógyszerei a triciklusos antidepresszánsok. A legszélesebb körben alkalmazott hatóanyag az imipramin, de más triciklusos hatóanyagok is hatásosak, mint amilyen például a notriptilin, amitriptilin és dezipramin. Az imipraminnal történő kezelést követően az enurézisben szenvedő betegek több, mint 50%-ánál találtak gyógyulást, és 15–20%-ánál az állapot javulását. A gyógykezelés sikeres hatása rendszerint a kezelés első hetében jelentkezik, gyakran már az első kezelés után. A leg-

jobb eredményt a normális méretű húgyhólyaggal rendelkező gyermekeknél tapasztalhatjuk, akik éjjel esetenként kontinensek. A legrosszabb az eredmény azoknál a gyermekeknél, akiknek kicsi a húgyhólyagjuk, és az idősebb serdülőkorúaknál. Ez a gyógykezelés azonban toxicitási kockázattal jár. A triciklusos antidepresszánsokat, és különösen az imipramint nem javalt 5 éves kor alatt alkalmazni, minthogy ezek a vegyületek különösen toxikusak, és kis dózisban is potenciálisan letálisak. A gyógyászati terápiában alkalmazott más hatóanyagok az oxibutinin, ami a záróizom-összehúzóaszt csökkentő görcsoldószer, valamint az antidiuretikus hatású dezmpresszin.

Az inkontinens nők gyógykezelésének elsődleges módja a különféle sebészeti beavatkozások, melyek arra irányulnak, hogy a húgyhólyagot felfüggesztik és/vagy a húgycsövet megerősítik; továbbá a medencefenéki gyakorlatok és a gyógyszeres kezelések. A stresszinkontinens nőknél hatásos az egymagában alkalmazott imipraminnal történő kezelés. A kényszerinkontinencia imipraminnal történő kezelésének hatásossága már változó, és hatásosabbnak tűnik, ha antikolinerg hatású szerekkel vagy görcsoldószerekkel együtt alkalmazzák.

Az idősebbek inkontinenciájának nem-gyógyszeres kezeléséhez tartozik a viselkedésmód befolyásolása, abszortív párna, katéterezés és sebészeti beavatkozás. A stresszinkontinencia gyógyszeres kezelésének célja a belső záróizom tónusának növelése az alfa adrenerg receptorstimuláció fokozásán keresztül. A legáltalánosabban alkalmazott hatóanyagok a triciklusos antidepresszánsok, az ephedrin és a fenilpropanol-amin. Nőknél az ilyen terápiában ösztrogént is használnak, hogy az ösztrogénválasztás megszűnté után a húgy- és ivarszervi rendszerben jelentkező elváltozásokat ezáltal megfordítsák vagy csökkentik. A kényszerinkontinencia gyógyszeres kezelésének célja az epizódoszerű húgyhólyag-összehúzóaszt megszüntetése; a kezeléshez propantelint, oxibutinint és imipramint használnak.

Az intersticiális húgyhólyaggyulladás nem-gyógyszeres kezeléséhez tartozik a húgyhólyag érzéstelenítés mellett végzett hidrodisztenziója, extrém esetben a húgyhólyag eltávolítása, amikor is bélszegmensekből rekonstruálják az új húgyhólyagot. Gyógyszeres kezelésnél a hólyagba beadott dimetil-szulfoxidot vagy nátrium-pentozán-poliszulfátot alkalmaznak, vagy triciklusos antidepresszánsokat – például amitriptilint, dezipramin – használnak. Az intravezikuláris terápiánál érzéketlenné teszik a húgyhólyag falát, míg a ciklusos antidepresszánsokat arra használják, hogy megváltoztassák a központi fájdalomküszöböt, és befolyásolják a húgyhólyag működését.

A gyermekek, nők és idősebb betegek inkontinenciájának kezelésére legszélesebb körben alkalmazott gyógyszerek a ciklusos antidepresszánsok, például az imipramin. Hatásukra csökken a húgyhólyag nyomása, és a húgycsőnyomás növekedésével csökken a kimenő ellenállás. Amint azonban fent említettük, az imipramin és más triciklusos antidepresszánsok urológiai alkalmazása korlátozott, minthogy az antikolinerg hatásuk kö-

vetkezében jelentős mellékhatással bírnak. Sajátos mellékhatások: a száj kiszáradása, székrekedés, álomság, remegés, szédülés és túlzott verejtékezés. Ezen felül, amint említettük, gyermekeknél a triciklusos antidepresszánsok alkalmazása potenciális toxicitásuk miatt korlátozott.

A legáltalánosabban alkalmazott volta miatt az imipramin a leginkább tanulmányozott hatóanyag az inkontinencia kezelésében. Legalább 5 olyan mechanizmust írtak le, amiről feltételezik, hogy az az alapja az inkontinenciára gyakorolt hatásának.

Az imipraminról kimutatták, hogy antikolinerg hatása van. Tengerimalac húgyhólyagjából kimetszett csíkokon in vitro, valamint tengerimalacon in vivo végzett húgyhólyag cisztometrogram vizsgálatoknál kimutatták, hogy az imipraminnak antikolinerg, görcsoldó és helyi érzéstelenítő hatása van [Noronha-Blob és munkatársai, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 251: 586 (1989)]. Nyúl húgyhólyag-preparátumnál az imipramin 50%-ban megszüntette a helyi stimuláció és betanekollal kiváltott összehúzóaszt. A betanekol indukálta összehúzóaszt atropin 70%-ban, a helyi stimuláció okozta összehúzóaszt 30%-ban gátolta; ugyanezeket a verapamil 85, illetve 81%-ban gátolta [Kato és munkatársai, *J. Urol.*, 141: 1471 (1989)].

Az imipraminról kimutatták, hogy meggátolja a nyúl, a kutya és az ember húgyhólyagcsikjának az acetilkolinra (ACH) adott in vitro összehúzóási reflexét [Labay és Boyarsky, *J. Urol.*, 109: 385 (1973)]; Labay és munkatársai, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 55: 166 (1974)]. Ugyancsak felfüggeszti az imipramin a kutya húgyhólyagcsik butanekol indukálta összehúzóasztát. A szerzők azt a következtetést vonják le, hogy az imipraminnak antikolinergikus hatása van [Benson és munkatársai, *Urology*, 9: 31 (1977)]. Az imipramin a nőstény kutya pelvikus ideg által stimulált húgyhólyag-összehúzóaszt is csökkenti. A szerzők szerint ez a hatás „összeegyeztethető a paraszimpatikus aktivitással” [Gregory és munkatársai, *Invest. Urol.*, 12: 233 (1974)]. Somogyi és munkatársai (Society for neurosciences meeting – 1989, Abstract # 326.6) újabban az imipraminnak a patkány-húgyhólyagszövetben lejátszódó in vitro norepinefrin-felszabadulásra gyakorolt hatását vizsgálták, és megállapították, hogy „a muszkarinra reagáló preszinaptikus receptorokra gyakorolt erős antagonistikus hatás nagyon valószínű, hogy összefüggésben van a hatóanyag terápiás hatásával”. A húgyhólyag homogenizátumban a triciált kvinuklidinol-benzoát (QNB)-kötődés meggátolásának IC₅₀-értéke imipramin esetében 13,0 μM, míg atropinnál, propantelinnél és oxibutininnél ez az érték 52,0, 29,5, illetve 1,4 μM [Levin és munkatársai, *J. Urol.*, 128: 396 (1982)]. A QNB a kolinerg receptorok radioligandja.

Az imipramin a kalcium-csatornát is blokkolja. Olubadewo [Arch. Int. Pharmacodyn., 245: 84 (1980)] úgy találta, hogy az imipramin gátolja úgy a kalciumion (Ca²⁺), mint a karbakol által indukált összehúzóaszt, ami arra vall, hogy antikolinerg és kalciumcsatorna-blokkoló hatása van. A szerzők megállapítják, hogy „ezen bizonyítékok és az irodalmi adatok alapján meg-

állapítható, hogy az imipramin az enurézist alapvetően nem a kolinerg vagy adrenerg húgyhólyagműködésre gyakorolt hatáson keresztül befolyásolja”. Malkowicz és munkatársai megfigyelték, hogy imipramin jelenlétében csökkent a kalciumnak a nyúl-húgyhólyagcsík butakenol indukálta összehúzódásra gyakorolt hatása [J. Urol., 138: 667 (1987)]. A triciklusos amitriptilin és dezipramin antidepresszánsok gátolják a patkány-húgyhólyagcsík elektromos ingerre adott összehúzódási választ. Ez a hatás fokozódik alacsonyabb kalciumkoncentrációnál, és gátlódik magas kalciumkoncentrációjú közegben. A triciklusos antidepresszánsok az atropin hatását is fokozzák. A szerzők ebből arra következtetnek, hogy ezek a triciklusos hatóanyagok hatása azzal kapcsolatos, hogy megzavarják a kalciumáthaladást, ami közvetlen membrán-relaxációt eredményez, továbbá hogy antikolinerg hatásuk van [Akah, Arch. Int. Pharmacodyn., 284: 231 (1989)]. Az imipramin a nyúl-húgyhólyag szervpreparátumának a helyi ingerre adott és betanekol-indukálta összehúzódását is gátolta (Kato és munkatársai, mint fent).

Az imipraminról kimutatták, hogy helyi érzéstelenítő hatása is van. Noronh-Blob és munkatársai cikke (lásd fent) mellett beszámoltak arról is, hogy az imipramin a karbamil-kolin és a bárium-klorid indukálta nyúl-húgyhólyagcsík in vitro összehúzódását antagónizálja, és in vitro gátolja a béka-faridegeknek összehúzó impulzusát. Minthogy az imipramin mind ezen modelleknél felfüggesztette a reakcióválaszt, a szerzők arra a következtetésre jutnak, hogy „az imipramin úgy a karbamil-kolin, mint a bárium-klorid indukálta záróizomgörcsnél jelentős, nem-kompeptitív antagonizmust mutat, valamint helyi érzéstelenítő hatása van [Fredericks és munkatársai, Urology, 12: 487 (1978)]. Az imipramin ugyancsak csökkenti az in vitro elektromos ingerre adott összehúzódási választ. A szerzők az imipramin erőteljes blokkoló hatását az idegvégződésnél és a szomszédos effektorsejt membránjánál kifejtett, prokainszerű aktivitásának tulajdonítják [Dhattiwala, J. Pharm. Pharmac., 28: 453 (1976)]. Az imipramin a bárium-klorid által kiváltott összehúzódási választ is felfüggeszti, jelezve, hogy görcsoldó hatása van [Benson és munkatársai, Urology, 9: 31 (1977)]. A szerzők arra a következtetésre jutnak, hogy az imipramin húgyhólyagra gyakorolt hatásmechanizmusa sok munkának és vitának volt eddig is a tárgya. Több elképzelés született: 1. központi antidepresszáns hatás; 2. a perifériás kolinergreceptor blokkolása; 3. perifériás szimpatikus hatása a norepinefrin (NE) idegvégződési újrafelvételének koinerger blokkolásán keresztül; 4. közvetlen simaizomra gyakorolt hatás... A mi adataink azt mutatják, hogy az imipraminnak muszkulotropikus relaxáns hatása van, ami a flavoxát hatásánál erősebb.

A kolinerg receptorhelytől disztálisan, a húgyhólyag simaizomzatára gyakorolt közvetlen hatás... lehet az a fontos mechanizmus, melyen keresztül a gyógyszer kifejti aktivitását a húgyszervekre”. A kutya húgyhólyagjának és húgycsővének a pelvikus ideg stimulálására vagy más ingerre adott nyomásreflexét ugyancsak csök-

kenti az imipramin [Creed és munkatársai, Brit. J. Urol., 54: 5 (1982)]. A szerzők megállapítják, hogy ez a hatóanyag „szelektíven hat, mint helyi érzéstelenítő”. Ugyancsak kijelentik, hogy „nem valószínű, hogy az imipramin blokkolná a biogén aminok felvételét”, azon az alapon, hogy nem fokozza a norepinefrinre adott választ. Az imipramin gátolja a tengerimalac húgyhólyag-csíkjának kálium-indukálta in vitro összehúzódását is; az atropinnak és a lidokainnak nincs hatása magas koncentrációnál sem (Noronha-Blob és munkatársai, lásd fentebb).

Az imipramin gátolja a norepinefrin-újrafelvételt. Macskánál in vivón fokozza a hipogasztrikus idegi inger húgyhólyag-relaxációra gyakorolt hatását [Schaffer és munkatársai, Neuropharm., 18: 33 (1979)]. Ezek a kutatások azt látszanak bizonyítani, hogy a húgyhólyag katekolaminerg terminálisainál a felvétel gátlódik. Az imipramin in vitro fokozza a norepinefrin relaxációs hatást kutyahúgyhólyag izomcsíkjánál, de önmagában nincs hatása [Lipshultz és munkatársai, Invest. Urol., 11: 182 (1973)]. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy az imipramin hatásai közvetettek, és a húgyhólyag katekolinergerikus beidegzettségén keresztül hatnak. Az imipramin a nőstény kutya húgycsőnyomását is növeli, és ez a hatás fenoxi-benzaminnal felfüggeszthető [Khanna és munkatársai, Urology, 6: 48 (1975)].

Az imipraminról kimutatták, hogy a szerotonin (5-HT) újrafelvételét is gátolja. Imipramin beadásra megnövekszik a húgyhólyag-gerincvelő-húgyhólyag (vezikovezikális) vizeleti reflex küszöbértéke, de az akut bevételnek nincs hatása a szupraspinális reflexre vagy a húgyhólyag miogén aktivitására. Az imipramin ismételt beadása növeli a szupraspinális reflex küszöbét. PCPA- (egy szerotonint gyengítő anyag) kezelésre az akut kezelés hatása csökken, de az ismételt nem [Maggi és munkatársai, J. Pharm. Exp. Ther., 248: 278 (1988)].

A norepinefrinnek az alsó húgyszervek fiziológiájában játszott szerepe mellett a szerotonerg neuronok és receptorok alsó húgyszervek működésére kifejtett hatását ugyancsak kimutatták. Ezek közé a hatások közé tartozik a záróizom összehúzódási aktivitásának gátlása és a húgyhólyagfal kifeszülésére adott reflexválasz befolyásolása a szenzoringer küszöbének a megváltoztatásán keresztül [Thor és munkatársai, Development Brain Res., 54: 35 (1990); de Groat és Ryall, Exp. Brain Res., 3: 299 (1967); McMahon és Spillane, Brain Res., 234: 237 (1982)].

A fentiekből kitűnik, hogy miközben az imipramint és más triciklusos antidepresszánt az alsó húgyszervek különféle betegségeinek kezelésére használják, a klinikai hatások elsődleges mechanizmusai még mindig tisztázatlanok. Az világos, hogy ezek a vegyületek több mechanizmuson keresztül hatnak, de hogy elsődlegesen melyik az, amelyiken keresztül az alkalmazásuk magyarázatot nyer, az további kísérletek és tanulmányozások tárgya. A kísérleti bizonyítékok alapján B. D. Schmidt „Nocturnal enuresis: An update on treatment” című átfogó cikkében [Pediatr. Clin. N. Amer., 29: 21 (1982)] azt

állítja, hogy az imipramin hatásmechanizmusa főként az antikolinerg hatásán keresztül történik. H. G. Rushton a „Nocturnal enuresis: Epidemiology, evaluation and currently available treatment options” című összefoglalójában [J. Pediatr., 114: 691 (1989)] megállapítja: „az imipraminnak perifériás antikolinerg és görcsoldó hatása van, valamint komplex hatást gyakorol a húgyhólyag szimpatikus bemeneti szabályozására”. L. M. D. Shortliffe és T. A. Stamey a „Campbell's urology” című munka általuk írt fejezetében („Urinary incontinence in the female-stress urinary incontinence”) azt írják: „az imipramin egy dibenzazepin származék, melynek antikolinerg hatása van, és alkalmas gyermekkori bevétel kezelésére. Noha a gyógyszer enurézist megszüntető mechanizmusa nem ismert, feltehetően felfüggeszti a rendellenes záróizom-összehúzódást, és fokozza az uretrális alfa-adrenerg aktivitást.”

Így az irodalom legjobb esetben is bizonytalan a biológiai mechanizmust illetően, melyen keresztül az inkontinencia a triciklusos antidepresszánsokkal gyógyítható. Az is ismert, hogy akár egy, akár több mechanizmuson át érünk el hasznos eredményt, a vegyületek olyan mechanizmusokat is elindítanak, melyek nemkívánt mellékhatásokat okoznak. Mint fentebb említettük, az imipramin és más triciklusos antidepresszánsok erős antikolinerg hatással rendelkeznek, és valószínűleg ez okozza az említett mellékhatásokat. Ezek a mellékhatások nemcsak zavarók, de korlátozhatják ezeknek a hatóanyagoknak a hatékonyságát vagy alkalmazhatóságát is. Következésképpen szükség van olyan gyógyszerek feltalálására, melyekkel mellékhatások nélkül kezelhető az inkontinencia.

A jelen találmány az alsó húgyszervek betegségeinek kezelésére szolgált eljárás, mely során tomoxetint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját használjuk.

Kémiai nevén a tomoxetin: (-)-N-metil-3-(2-metilfenoxi)-3-fenil-propil-amin előállítható az US 4018 895 számú szabadalmi leírás szerint. A klinikai vizsgálatokban a tomoxetin-hidroklorid antidepresszáns és elhízás elleni hatását vizsgálták. Az NE-újrafelvétel gátlásának a tomoxetin IC₅₀-értéke 1,9±0,4 nM, az antikolinerg IC₅₀-értéke 21 µM [Wong és munkatársai, J. Pharm. Exp. Therap., 222: 61 (1982)]. Az NE-felvétel vizsgálata itt in vitro NE-újrafelvétel vizsgálatként, a ³H-QNB ligand helyettesítési vizsgálat, mint in vitro antikolinerg vizsgálat szerepel. A tomoxetin inkontinenciát gyógyító képességre az alábbi megfigyeléseket tettük:

Miközben a tomoxetinnek és az imipraminnak, mint potenciális depresszióellenes szernek a klinikai minősítését végeztük, mindkét vegyületnél mellékhatásként megfigyeltük a vizeletvisszatartó hatást. A tomoxetinnél azonban lényegesen kevesebb mellékhatás jelentkezik, így például nincs szájkiszáradás, álomság, szédülés, ami valószínűleg az imipramin antikolinerg hatásaival kapcsolatos. A macskánál a tomoxetin hasonlóképpen megnöveli a húgyhólyag befogadóképességét, és csökkenti az összehúzódás mértékét és gyakoriságát.

Az in vitro vizsgálatoknál kimutatható, hogy a tomoxetin és az imipramin a kutya és a nyúl húgyhólyag- és húgycső-preparátumaiban fokozza az NE-fel szabadulást. A tomoxetin szignifikánsan megnöveli a patkányhúgycső szövetpreparátumának NE-re adott összehúzóási reakcióját, és fokozza a húgyhólyag NE kiváltotta relaxációt. Ezek a hatások összhangban vannak az NE-újrafelvétel inhibitorainak ismert tulajdonságaival.

5 Felnőtt betegeknél a tomoxetin hatásos adagja napi 20–200 mg. Természetesen a vegyület ténylegesen beadandó mennyiségét az orvos határozza meg olyan fontos körülmények figyelembevételével, mint a kezelendő állapot, a bevétel módja.

15 A találmány szerinti vegyület bevihető szájon át, végbélen keresztül, helyi alkalmazással, parenterálisan; például injekcióval, folyamatos vagy megszakított artériás infúzióval; tablettá, lószeg, nyelv alatti pirula, elixír, gél, szuszpenzió, aeroszol, 1–10% hatóanyagot tartalmazó kenőcs, fiziológiailag elfogadható közegben készült injektálható oldat vagy szuszpenzió, injektálható oldat elkészítésére alkalmazható hordozóanyagra kötve steril csomagolt por alakjában, ostyaalakban, tasakban, kemény vagy lágy zselatinkapszulában. Cél-
20 szerű a készítményt dózisegységekben kiszerezni, hogy egy egységnyi adag 5–500 mg hatóanyagot tartalmazzon. Tipikus adag, mely a tárgyaló kívánalmakat figyelembe veszi naponként és testtömegkilogrammonként 0,5–300 mg, előnyösen 0,5–20 mg.

30 A jelen találmány szerinti készítmények tomoxetint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazzák elkeverve vagy hígítva vivőanyaggal, beadható hordozóba zárva, ami lehet kapszula, tasak, ostyatók, papír stb. vagy eldobható ampullában. A hordozó- vagy hígítóanyag lehet szilárd, félfolyékony vagy folyékony közeg.

A gyógyszerkészítményekhez alkalmazható hígító- vagy hordozóanyag például a laktóz, dextróz, szacharóz, szorbitol, mannitol, propilén-glikol, folyékony paraffin, fehér lágy paraffin, kaolin, kolloidális szilícium-dioxid, mikrokristályos cellulóz, kalcium-szilikát, szilícium-dioxid, polivinil-pirrolidon, cetosztearil-alkohol, keményítő, módosított keményítők, akácmézga, kalcium-foszfát, kakaóvaj, etoxi-észterek, kakaócserje-olaj, földimogyoró-olaj, alginátok, tragakant, zselatin, szirup, metil-cellulóz, polioxi-etilén-szorbitán-monolaurát, etil-laktát, metil-hidroxi-benzoát, propil-hidroxi-benzoát, szorbitán-trioleát, szorbitán-szeszkviolet, oleil-alkohol, valamint a hajtóanyagok, például triklór-monofluor-metán, diklór-difluor-metán és a diklór-tetrafluor-etán.

50 Tablettáknál sikosítóanyagokat is adhatunk a készítményhez, hogy megakadályozzák az elporított alkotórészeknek a tablettázógép préslyukaihoz való tapadását. Ilyen célra alkalmazhatunk alumínium-, magnézium- vagy kalcium-sztearátot, talkumot vagy ásványi olajat.

55 Előnyös kiszerezési forma a kapszula, tablettá, kúp, injektálható oldat, krém és kenőcs. Különösen előnyösek a szájon át beadható készítmények.

Példa

A norepinefrin újrafelvételének gátlásával okozott változások a ³H-norepinefrinnek K⁺-ionok által a húgycső- és húgyhólyagszövetekben előidézett felszabadulásában és az összehúzóási válaszokban

A tomoxetint nemrég in vitro és in vivo módszerekkel úgy jellemezték, mint a norepinefrin (NE) újrafelvételének szelektív inhibitorát a centrális és a perifériális neuronokban [D. Wong, P. Threlkeld, K. Best és F. Bymaster: J. Pharm. Exp. Therap., 222, 61–65 (1982); R. Fuller és S. Hemrick-Luecke: Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 41, 169–172 (1983); R. Fuller és D. Wong: Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 9, 485–490 (1985); R. Zerbe, H. Rowe, G. Enas, D. Wong, N. Farid és L. Lemberger: J. Pharmacol. Exp. Therap., 232, 139–143 (1985)]. In vitro a tomoxetin K_i-értéke az NE újrafelvételénél 1,9 nmol/l, míg a szerotonin vagy a dopamin K_i-értéke 750, illetve 1600 nmol/l [D. Wong, P. Threlkeld, K. Best és F. Bymaster: J. Pharm. Exp. Therap., 222, 61–65 (1982)]. A triciklusos antidepresszánsokkal, azaz például az imipraminnal ellentétben a tomoxetinnek nincs jelentős affinitása az agyi membránokban lévő dopaminerg, szerotoninerg, muszkarin, H₁-hisztaminerg, α₁-adrenerg vagy α₂-adrenerg receptorokhoz [D. Wong, P. Threlkeld, K. Best és F. Bymaster: J. Pharm. Exp. Therap., 222, 61–65 (1982)] A tomoxetin in vivo blokkolja az NE kimerülését a szívizomban, blokkolja az NE 6-hidroxidopamin kezeléssel okozott kimerülését az agyban, és blokkolja a hipotalamuszos NE és epinefrin α-metil-m-tirozin kezeléssel okozott kimerülését. A tomoxetin azonban nem befolyásolja a szerotonin p-klór-amfetamin által okozott kimerülését az agyban [D. Wong, P. Threlkeld, K. Best és F. Bymaster: J. Pharm. Exp. Therap., 222, 61–65 (1982); R. Fuller és S. Hemrick-Luecke: Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 41, 169–172 (1983); R. Fuller és D. Wong: Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 9, 485–490 (1985)]. Mivel a monoaminoknak az ezekkel a reagensekkel okozott kimerülése függ a monoaminok neuronokba történő aktív transzportjától, ezek a vizsgálatok közvetett bizonyítékkal szolgálnak az adrenerg neuronokba az újrafvételt végző pumpa gátlására.

A jelen vizsgálatokban az in vitro kísérleteket úgy hajtjuk végre, hogy értékelni lehessen a tomoxetinnek a norepinefrin húgycsőszövetekből való felszabadulására, valamint az exogén norepinefrin beadására a húgycső és húgyhólyagszövetek által adott simaizomválaszokra gyakorolt hatását. Ezek a hatások pre- és poszt-szinaptikus modellek az újrafelvétel inhibitorok hatékonyságának mérésére ezekben a szövetekben. Ezeknek az eredményeknek a potenciális klinikai alkalmazása az alsó húgyvezeték neuromuszkuláris rendellenességeinek kezelésében van.

*Módszerek**Anyagok*

Az imipramint a Research Biochemical Inc.-től vásároljuk, a pargylint a Sigma Chemicals-től vásároljuk,

és az L-[7-³H]-NE-t (14,2 Ci/mmol) a New England Nuclear-től vásároljuk. A tomoxetint a Lilly Research Laboratories-ban szintetizálták. Az ezekben a vizsgálatokban használt szövet-szolubilizáló és szcintillációs 50 kóktél a Soluene 350 (Packard Instrument Company, Inc.), valamint a Ready Solv HP szcintillációs kóktél (Beckman).

Állatok

Minden, az ezekben a kísérletekben használt szövetet felnőtt nőstény New-Zealand White Rabbit-okból (Hazelton Research Laboratories) nyerünk ki, közvetlenül azután, hogy az állatokat 0,5 ml/tesztömegkilogramm T-61 eutanázia-oldat beadásával leöljük.

*Norepinefrin felszabadulási vizsgálatok**Pufferek és reagensek*

Két kiegyensúlyozott sóoldat puffert használunk a kísérletekben. A szövet készítéséhez, az izotópos jelzéshez és az alap-felszabaduláshoz használt puffer összetétele a következő (mmol/l-ben): NaCl (118,0); KCl (4,2); NaH₂PO (1,0); NaHCO₃ (25,0); MgCl₂ (1,2); CaCl₂ (1,3); pargylin (0,01) és β-D-glükóz (11,1), majd telítésig 95/5% összetételű O₂/CO₂ gázkeveréket bocsátunk át rajta, a pH-t 7,4 ± 0,1-re állítva. Az NE-felszabadulás 25 kiváltására használt puffer összetétele azonos az előző pufferével, azzal az eltéréssel, hogy a NaCl és a KCl koncentráció 72,2 mmol/l, illetve 50 mmol/l.

Szövetek készítése és izotópos jelölés

Közvetlenül a leölés után húgycsőszöveteket távolítunk el nyulakból. Az izomhüvely- és zsírszöveteket eltávolítjuk, majd a húgycsőszövetet körülbelül 4–8 mg súlyú fragmensekre szabdaljuk. Ezeket a fragmenseket (10 per jelző küvetta) 30 percig 37 °C-on pufferben inkubáljuk (2 ml/küvetta), ami 1 μmol/l L-[7-³H]-NE-t tartalmaz, majd mossuk, és újabb 10 percig inkubáljuk 15 ml/küvetta mennyiségű pufferben, ami nem tartalmaz izotópot. A fragmenseket 200 μl szuperfúziós kamrába visszük át (2 fragmens/kamra), majd 37 °C-on pufferrel szuperfundáltjuk, 1,0 ml/perc sebességgel. 40 A szuperfúzió megkezdése után 90 perccel a szöveteket 10 percre a serkentő pufferrel hozzuk érintkezésbe, majd további 40 percig szuperfundáltjuk az alap-felszabadító pufferrel. A szuperfúziós kamrákból távozó folyadékot ötpercenként összegyűjtjük. A kísérlet végén a szöveteket eltávolítjuk, és 10 órára 1 ml szövet-szolubilizálóba tesszük 45 °C-on. Minden elfolyó folyadék kollektiót és a szolubilizált szöveteket 10 ml szcintillációs kóktéllal egyesítjük, majd relatív radioaktivitást kioltásra korrigált folyadék-szcintillációs spektrometriával becsüljük meg. A trícium frakcionális effluxát úgy számítjuk ki, hogy meghatározzuk a szövetből felszabadult trícium mennyiségét, majd ezt elosztjuk a szövetben lévő összes trícium mennyiségével. A kiváltott frakcionális felszabadulást ugyanúgy számítjuk ki, mint az alap pufferrel való érintkezés során megfigyelt szint feletti frakcionális felszabadulást, közvetlenül a serkentő pufferrel való érintkezés előtt.

Simaizom vizsgálatok

A húgycső- és húgyhólyagszöveteket eltávolítjuk, levágjuk róluk a kötőszöveteket, kiegyensúlyozott só-

nátrium-hidrogénkarbonát-oldatba tesszük, majd tovább daraboljuk a kontraktilitási berendezésben való szuszpendáláshoz. A kiegyensúlyozott só-nátrium-hidrogénkarbonát-puffer összetétele a következő (mmol/l): NaCl (119,0); KCl (4,6); NaH₂PO₄ (1,2); NaHCO₃ (24,8); MgCl₂ (1,2); CaCl₂ (1,6); pargylin (0,01) és β-D-glükóz (11,1), majd telítésig 95/5% összetételű O₂/CO₂ gázkeveréket bocsátunk át rajta (pH=7,4 ± 0,1). Az ebben a vizsgálatban használt összes vegyületet desztillált vízben oldjuk, majd semleges pH-ját 0,1 mol/l nátrium-hidroxiddal állítjuk be.

Húgycsősimaizom-vizsgálatok

A húgycsőből átlós szekciókat (1,5–2 mm) készítünk, majd az energiaátalakító és egy rögzített üvegpálca között felfüggesztjük, hogy egy körülbelül 1,0–2,0 g indító feszítőerőt állítsunk be. Az alapvonal-kiegyenlítési periódus során (60 perc) a szöveteket pufferrel mossuk, 95% O₂/5% CO₂ jelenlétében. Egy kumulatív norepinefrin dózishatásgörbét veszünk fel minden szövetnél, 0,1–100 μmol/l norepinefrint használva erre a célra. A 100 μmol/l NE-re adott választ állítjuk be az összehúzódnak maximumának ezeknél a szöveteknél. A szöveteket a pufferrel addig mossuk, amíg az alapvonal stabilizálódik. Vagy hordozót (desztillált víz), vagy különböző koncentrációjú tomoxetint vagy imipramint tartalmazó oldatot adunk véletlenszerűen a szövetfürdőkhöz, majd további 20–30 percig hagyjuk, hogy kialakuljon az egyensúly. A kiegyensúlyozási periódus teljes lejátszódása után egy másik NE dózishatásgörbét veszünk fel. A tomoxetinhez és imipraminhoz használt hordozóknak nincs hatásuk az NE-re adott válaszra.

Húgyhólyagsimaizom-vizsgálatok

Hosszanti szövetcsíkokat távolítunk el a húgyhólyag boltozatából, majd az energiaátalakító és egy rögzített üvegbot között felfüggesztjük, hogy egy körülbelül 1,0–2,0 g indító feszítőerőt állítsunk be. Az alapvonal kiegyenlítési periódus során (60 perc) a szöveteket pufferrel mossuk, 95% O₂/5% CO₂ jelenlétében. Az alapvonal stabilizálása után 3 μmol/l carbachol adunk mind-egyik fürdőhöz, a kontraktilis válasz indukálására. Hagyjuk, hogy a szövetek stabil feszítőerőt érjenek el (5 perc), amit maximális feszítőerő válaszként használunk. A szöveteket újra egyensúlyba hozzuk a pufferrel, majd véletlenszerűen szétosztjuk kezelési csoportokba, egy norepinefrin felvétel inhibitorral vagy anélkül. Kumulatív dózishatás-vizsgálatokat végzünk 0,1–100 μmol/l NE-vel tomoxetin vagy imipramin jelenlétében vagy távollétében. A további, carbachol-kezeléssel végzett kontrollokat csak arra használjuk, hogy megbecsüljük a hólyagszövet természetes relaxációját a kísérlet során. Az NE-hez, tomoxetinhez és imipraminhoz használt hordozóknak nincs hatásuk a carbacholra adott válaszra.

Statisztikai módszerek

Az NE-felszabadítási kísérletekben a kezeléssel indukált változásokat a variancia egyutas elemzésével lehet kiértékelni, amit egy Dunnett-teszt követi, JMP statisztikai szoftverrel (SAS Institute, Cary, NC). A simaizom kísérletekben az adatok elemzésénél vagy egy nem-lineáris görbeillesztési módszert használunk a dózishatásgörbékhez, amiket a JMP statisztikai szoft-

verból fejlesztettünk ki, vagy egy Student-féle t-tesztet, amivel össze lehet hasonlítani a kezeléssel indukált hatásokat a különböző koncentrációkban. A statisztikai szignifikancia szintjét p<0,05-re állítjuk.

Eredmények

Norepinefrin-felszabadítási vizsgálatok

A tomoxetin (0,1 és 1,0 μmol/l) és az imipramin (1 μmol/l) jelentősen fokozza a K⁺-ionok által előidézett trícium-felszabadulást nyúl-húgycsőszövetből, amit előzőleg ³H-NE-vel jeleztünk (1. ábra). Az 1. ábrán az értékek átlag ± S.E.M. formában vannak megadva 6 szövetre. A csillag az ábrákon statisztikai szignifikanciát jelez.

In vitro simaizom-vizsgálatok

Húgycsősimaizom-vizsgálatok

A húgycsőszöveteknek a csak NE-re adott kontraktilis válaszában ED₅₀-értéke 10,9 ± 1,6 μmol/l és 1,6 ± 0,8 μmol/l volt a tomoxetin és imipramin kísérletekben. A tomoxetin (2. ábra) egy koncentrációfüggő meghosszabbított kontraktilis választ produkált NE-re, statisztikailag szignifikáns csökkenéssel az ED₅₀-ben 0,1 μmol/l-nél (ED₅₀ = 3,1 ± 0,9 μmol/l) és 1,0 μmol/l (ED₅₀ = 19,2 ± 0,3 μmol/l). Ezeknél a szöveteknél nem figyelhető meg változás a tomoxetin vagy imipramin (3. ábra) egyik koncentrációjában sem. A 3. és 4. ábrán az értékek átlag ± S.E.M. formában vannak megadva 4 szövetre.

Húgyhólyagsimaizom-vizsgálatok

A tomoxetin (0,1 és 1,0 μmol/l) és az imipramin (1 μmol/l) jelentősen fokozza a carbachollal összehúzott húgyhólyag-simaizom NE-vel indukált relaxációját (4. és 5. ábra). Egyik ilyen felvétel-inhibitornak sincs hatása ezeknek a szöveteknek a kontraktilis tulajdonságaira NE távollétében. A 4. és 5. ábrákon az értékek átlag ± S.E.M. formában vannak megadva 3 szövetre.

Egy NE-újrafelvétel inhibitorról azt várnánk, hogy növelje az NE szinaptikus felezési idejét az eltávolítás sebességének csökkentésével. Az NE megnövekedett szinaptikus felezési ideje az NE megnövekedett nettó outputját eredményezi egy depolarizáló stimulust követően. Az NE-felszabadulási kísérletekben mind a tomoxetin, mind az imipramin fokozza az NE-nek a stimulus által kiváltott felszabadulását, összhangban ezeknek a vegyületeknek az elméletileg feltételezett preszinaptikus hatásával. A tomoxetinnek az imipraminhoz viszonyított nagyobb hatékonysága megegyezik ezeknek a vegyületeknek a korábbi farmakológiai összehasonlításával [D. Wong, P. Threlkeld, K. Best és F. Bymaster: J. Pharm. Exp. Therap., 222, 61–65 (1982); R. Fuller és S. Hemrick-Luecke: Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 41, 169–172 (1983); R. Fuller és D. Wong: Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 9, 485–490 (1985)].

Az in vitro végzett simaizom-vizsgálatokat használjuk az NE-újrafelvétel-gátlás indirekt poszt-szinaptikus hatásainak a kiértékelésére. Az NE-újrafelvétel-gátlás elméletileg feltételezett hatása a húgycsőszövetekben az NE kontraktilis válaszában a növekedése, ami az α₁-

adrenerg receptorral való meghosszabbodott kölcsönhatás következménye [O. P. Khanna: *Urol.*, 8, 316–328 (1975); L. I. Lipschultz, T. J. Rohner, T. H. Curry, D. M. Raezer és H. W. Schoenberg: *Invest Urol.*, 11, 182–185 (1973)]. A tomoxetin fokozza az exogén NE-re adott kontraktilis választ. Az imipramin a húgycső NE-re adott válaszainak koncentrációfüggő gátlását okozza, ami kapcsolatban állhat az α_1 -adrenerg antagonistá aktivitásával [D. Wong, P. Threlkeld, K. Best és F. Bymaster: *J. Pharm. Exp. Therap.*, 222, 61–65 (1982); O. P. Khanna, D. Heber és P. Gonick: *Urol.*, 5, 616–623 (1975); L. I. Lipschultz, T. J. Rohner, T. H. Curry, D. M. Raezer és H. W. Schoenberg: *Invest Urol.*, 11, 182–185 (1973)], valamint a görcsoldó vagy lokális érzéstelenítő hatásával [L. Noronoha-Blob, V. C. Lowe, J. S. Peterson és R. C. Hanson: *J. Pharm. Exp. Therap.*, 251, 586–593 (1989)]. Az NE-újrafelvétel gátlásának elméletileg feltételezett hatása a húgyhólyagszövetben egy megerősödött relaxáció, amit az NE közvetít a β -adrenerg receptorokon keresztül [O. P. Khanna: *Urol.*, 8, 316–328 (1976); L. I. Lipschultz, T. J. Rohner, T. H. Curry, D. M. Raezer és H. W. Schoenberg: *Invest Urol.*, 11, 182–185 (1973); D. Shaffer, J. D. Stephenson és D. V. Thomas: *Neuropharmacol.*, 18, 33–37 (1979)]. Ezekben a vizsgálatokban mind a tomoxetin, mind az imipramin fokozza az exogén NE-re adott relaxációs választ.

A triciklusos antidepresszánsokat (TCA), azaz például az imipramint általánosan használják a vizeletinkontinencia kezelésére, gyerekekben és felnőttekben egyaránt [A. J. Wein: *Urol. Clinics N. Am.*, 12, 259–269 (1985); K. E. Andersson: *Drugs*, 35, 477–494 (1988); G. Barker és P. Glenning: *Aust. NZ J. Obst. Gyn.*, 27, 152–154 (1987); C. M. Castleden, C. G. George, A. G. Renwick és M. J. Asher: *J. Urol.*, 125, 318–320 (1981); A. T. Cole és F. A. Fried: *J. Urol.*, 107, 44–45 (1972); I. Gilja, M. Radej, M. Kovacic és J. Parazajder: *J. Urol.*, 132, 909–911 (1984); T. B. Haaglund és K. V. Parkkulainen: *Ann. Paediatr. Fenn.*, 11, 53–55 (1965); D. T. Mahoney, R. O. Laferte és J. E. Mahoney: *Urol.*, 1, 314–323 (1973)]. Az NE újrafelvételének gátlása a TCA-k egyik olyan farmakológiai tulajdonsága, amely hozzájárulhat a hasznosságukhoz. A hólyagtestben a norepinefrin-újrafelvétel gátlása növelheti a húgyhólyag simaizom β -adrenerg relaxációját, ami megnövekedett húgyhólyagtárolási kapacitást eredményez [D. Shaffer, J. D. Stephenson és D. V. Thomas: *Neuropharmacol.*, 18, 33–37 (1979)]. A húgyhólyag nyakának és belső záróizmának szintjén a norepinefrin-újrafelvétel gátlása indirekt módon fokozhatja a simaizom összehúzódását, ami megnövekedett kimeneti rezisztenciát eredményez [O. P. Khanna: *Urol.*, 8, 316–328 (1976); D. Shaffer, J. D. Stephenson és D. V. Thomas: *Neuropharmacol.*, 18, 33–37 (1979)]. Az NE-újrafelvétel gátlásának az alsó húgyvezeték-szövetekre gyakorolt hatásai mellett a krónikusan adagolt triciklusos antidepresszánsok megfigyelt további jótékony hatása lehet a katekolaminerg válaszok megerősödése a gerincvelő vagy szupraspinális útvonalakon, amelyek a vizeletet szabályozzák [D. Shaffer, J. D.

Stephenson és D. V. Thomas: *Neuropharmacol.*, 18, 33–37 (1979); C. A. Maggi, F. Borsini, A. Lecci, S. Giuliani, P. Meli, L. Graghani és A. Meli: *J. Pharm. Exp. Therap.*, 248, 278–285 (1989)]. Az imipramin további farmakológiai tulajdonságai, amelyek hozzájárulhatnak az inkontinenciával kapcsolatos klinikai hatásaihoz, az 5-HT újrafelvétel-gátlási aktivitás és az antikolinerg-aktivitás. Az imipramin antikolinerg aktivitása nem nyilvánvaló ezekből a vizsgálatokból, ami alátámasztja a korábbi közleményeket a húgyhólyagban lévő muszkarin receptorok alacsony affinitásáról és potenciáljáról [O. P. Khanna, D. Heber és P. Gonick: *Urol.*, 5, 616–623 (1975); L. I. Lipschultz, T. J. Rohner, T. H. Curry, D. M. Raezer és H. W. Schoenberg: *Invest Urol.*, 11, 182–185 (1973); L. Noronoha-Blob, V. C. Lowe, J. S. Peterson és R. C. Hanson: *J. Pharm. Exp. Therap.*, 251, 586–593 (1989); D. Shaffer, J. D. Stephenson és D. V. Thomas: *Neuropharmacol.*, 18, 33–37 (1979); R. M. Levin és A. J. Wein: *J. Urol.*, 28, 396–398 (1982)]. Az imipraminról azonban ismert, hogy blokkolja a muszkarin-receptorokat az agyban és a nyálmirigyekben, ami hozzájárul a legfőbb klinikai mellékhatásaihoz, azaz például az életlen látáshoz, szédüléshez és szájszárazsághoz.

A tomoxetinnek az ezekben a vizsgálatokban leírt farmakológiai jellemzői azt sugallják, hogy az imipraminnál sokkal hatékonyabb lehet a vizeletinkontinencia kezelésében, mivel nagyobb a potenciálja az NE nettó szinaptikus felszabadulásának növelésében, és nagyobb a hatékonysága az NE húgycső- és húgyhólyagszövetre gyakorolt hatásainak potenciózásában. A tomoxetinnek nincs jelentős affinitása az agy kolinerg receptoraira a preklinikai vizsgálatokban [D. Wong, P. Threlkeld, K. Best és F. Bymaster: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 222, 61–65 (1982); R. Fuller és D. Wong: *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 9, 485–490 (1985)], és nincs nagy kolinerg mellékhatása a klinikai kiértékelések szerint [R. Zerbe, H. Rowe, G. Enas, D. Wong, N. Farid és L. Lemberger: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 232, 139–143 (1985)], és nincs α_1 -adrenerg antagonistá aktivitása [D. Wong, P. Threlkeld, K. Best és F. Bymaster: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 222, 61–65 (1982)]. A szelektív NE-újrafelvétel inhibitorok egy új megközelítési módját jelenthetik az alsó húgyvezeték rendellenességei kezelésének, ami a húgyhólyag instabilitására (azaz kényszeres ürítés) és a csökkent húgyvezetéknyomásra (azaz stresszinkontinencia) vonatkozik. Az in vivo vizsgálatok azonban szükségesek ahhoz, hogy megfelelően kiértékeljük ennek a megközelítési módnak a lehetőségeit.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított tomoxetin vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sóját alkalmas közömbös vivőanyagokkal keverjük össze olyan gyógyszerkészítményt nyerve, ami alkalmas az alsó húgyszervek betegségeinek kezelésére.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított tomoxetint vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sóját alkalmas közömbös vivőanyaggal keverjük össze olyan gyógyszerkészítményt nyerve, mely alkalmas az önkéntelen vizelés (inkontinencia) kezelésére.

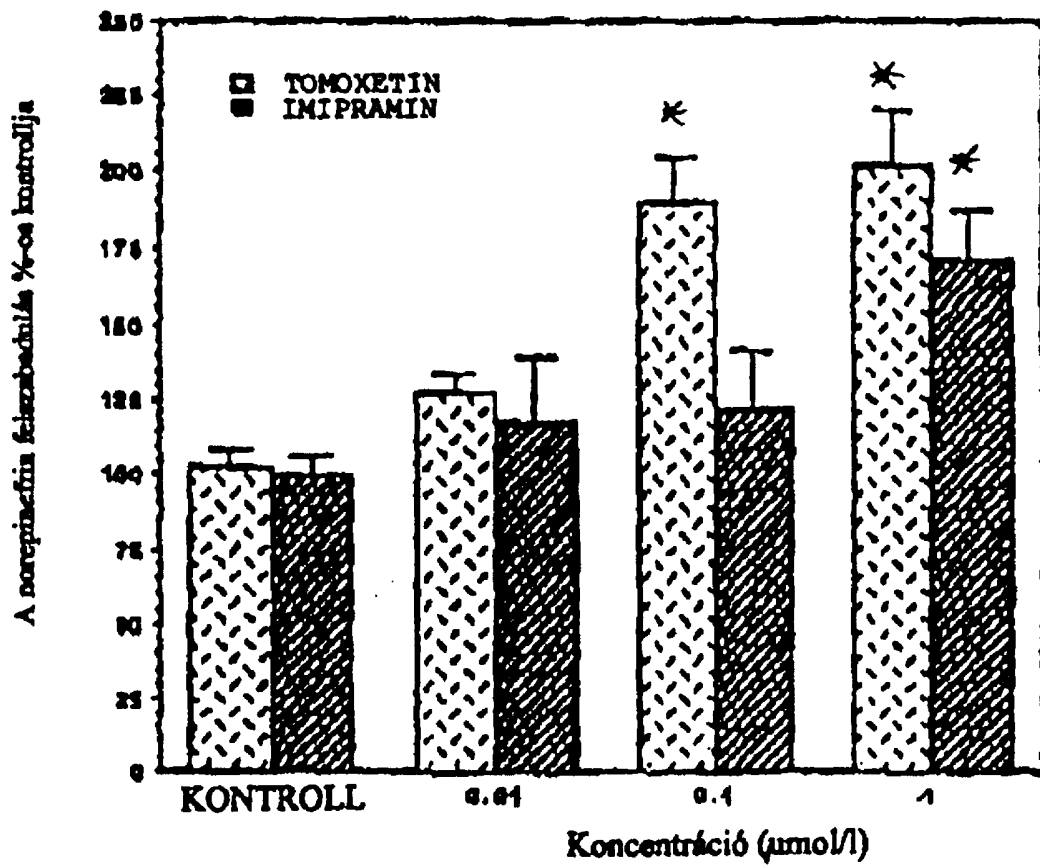
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított tomoxetint vagy gyógyászati szempont-

ból alkalmazható sóját alkalmas közömbös vivőanyaggal keverjük össze olyan gyógyszerkészítményt nyerve, mely alkalmas a záróizom-instabilitás kezelésére.

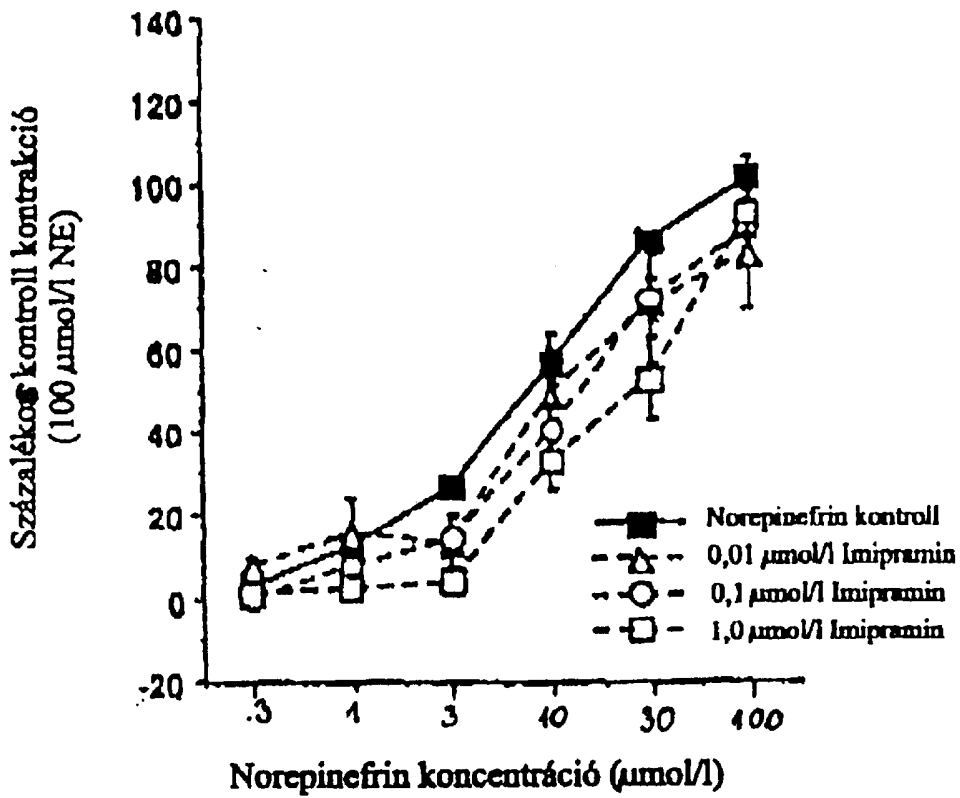
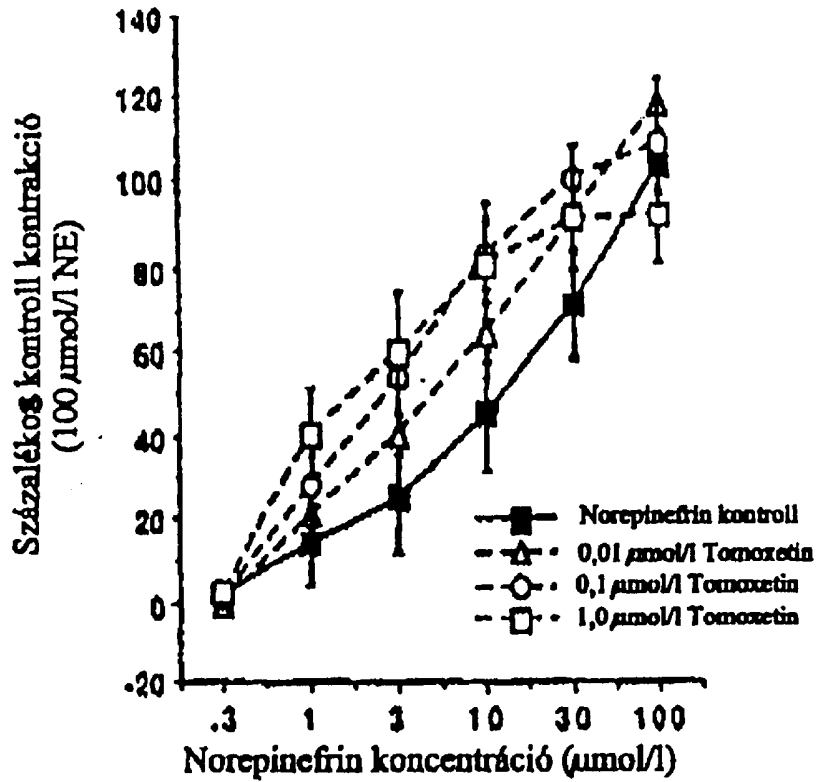
5 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított tomoxetint vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sóját alkalmas közömbös vivőanyaggal keverjük össze olyan gyógyszerkészítményt nyerve, mely alkalmas az intersticiális húgyhólyaggyulladás kezelésére.

10

1. ábra

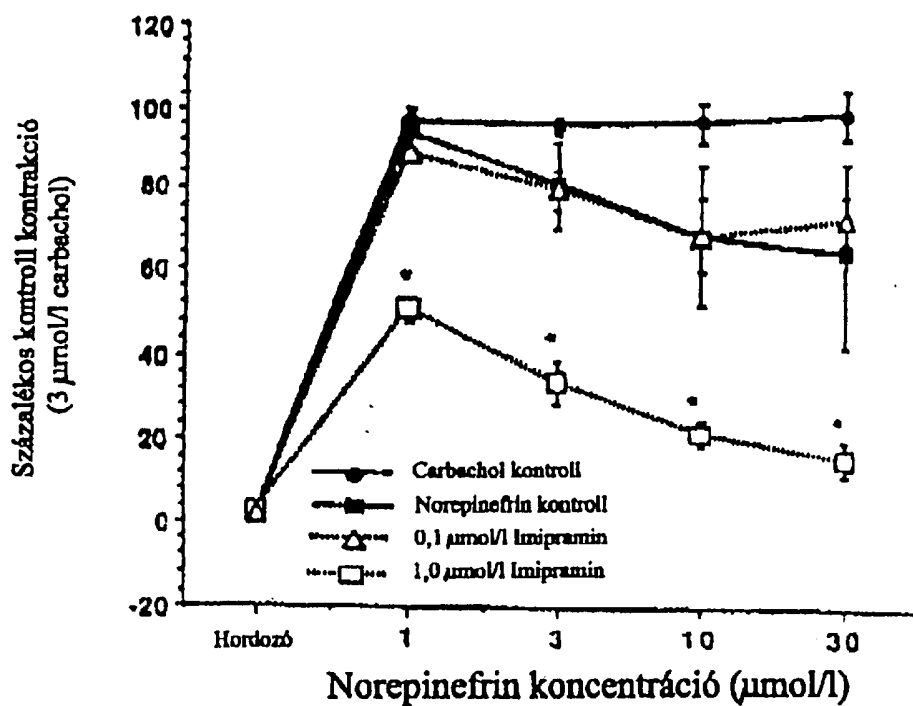
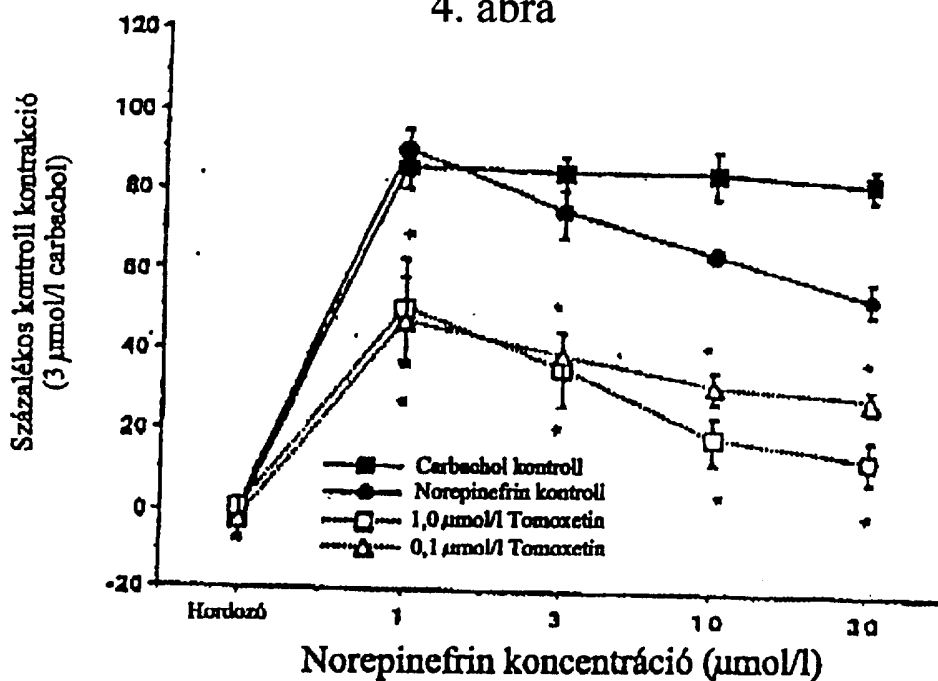


2. ábra



3. ábra

4. ábra



5. ábra