

P00 3885

66.969/SZE

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Készítmény és eljárás pangásos szívelégtelenség kezelésére

A találmány tárgya orális vagy beültetendő, a hatóanyagot nem azonnal felszabadító gyógyszerkészítmény, mely a monoxinidinnak vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának hatásos mennyiségét tartalmazza egy vagy több vivőanyag, hígító vagy köztesanyag kíséretében, melyek biztosítják, hogy a hatóanyag nem azonnal szabadul fel a készítményből.

jellemző" ábra nincs.
Dr. János László.

P00 3885

12811

Az

66.969/SZE

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Készítmény és eljárás pangásos szívelégtelenség kezelésére

A találmány a farmakológia és a gyógyszerkémia területére tartozik, gyógyszerkészítményeket és eljárást nyújt a pangásos szívelégtelenség 4-klór-5-(imidazolin-2-il)-amino)-6-metoxi-2-metil-pirimidinnel történő kezeléséhez.

A pangásos szívelégtelenséget (congestive heart failure, CHF) úgy határozhatjuk meg, mint a szív azon állapotát amikor képtelen a szervezet perifériás részeinek metabolikus igényeit kielégíteni, azaz elegendő vérrel a megfelelő tápanyag-ellátottságot és a salakanyagok elszállítását biztosítani. Az elnevezés egy összetett tünetegyüttest takar, mely magában foglalja a nehéz légzést (dyspnea), a fáradtság-érzést, a tüdőpangást, a szívnagyobbodást és a perifériás ödémát. A CHF egy hosszú ideig tartó vagy súlyos szív működési vagy keringési elégtelenség végső eredménye. Gyakran okozza hosszantartó magasvérnyomás, akut miokardiális infarktus, a szívbillentyű betegsége, idiopatiás szívizombetegség (cardiomyopathy) és másodlagos bántalmak széleskörű változatai. A CHF esetek száma növekszik, és a 65 éven felüli betegek kórházi kezelésének leggyakoribb oka.

A kórállapot kezdetén úgy a szív szabályozó mechanizmusai, mint a perifériás szabályozó mechanizmusok, a szívpumpa segítségére sietnek, hogy az elsődleges rendellenességet kiegyenlítsék. Így például fokozódik a szívritmus, a bal kamratér-

fogat és a nyomás emelkedhet, a szív kitágulhat és/vagy szívnagyobbodás (hypertorophia) történhet (jelenleg ezt újjáalakító folyamatnak nevezzük). A környéki részeken emelkedik a vérnyomás, nátrium- és vízviasszatartás történik, a szimpatikus idegrendszer működésének reflexszerű fokozódásával növekszik az artériális és a vénás nyomás és növekszik a szív kontraktilitása. A szimpatikus idegrendszer megnövekedett aktivitásának elsődleges eredményeként megemelkedik a vérplazmában a neurohormonok szintje, beleértve a norepinefrint, a renint, a neuropeptid Y-t (NPY), az angiotenzin II-t, az aldosteront, a vazopresszint és a szívpitvari natriuretik faktort. Ezek a kompenzáló változások együttesen az irányba hatnak, hogy fenntartsák az életfontosságú szervek, mint az agy és a szív perfúzióját. Noha ezek a hatásmechanizmusok eredetileg azért fejlődhettek ki, hogy a vértgérfogak akut veszteségét (például vérzésnél) védjék a szervezetet, a krónikus CHF állapotában a kompenzáló mechanizmusok folyamatos aktivitása (különösen a szimpatikus idegrendszeré) megakadályozhatja a hatékony szív működést azáltal, hogy a szív számára még nehezebbé teszi a vér kilökését. Továbbá a perifériás neurohormonok szintjének nemkívánt emelkedése hozzájárul több CHF tünet súlyosbodásához, úgymint a tüdő- és perifériás ödéma, az alacsony vérnátriumszint és vérkalciumszint, kialakulásához.

A neurohormonális rendszerek aktivitása különösen a pozitív visszacsatolási hurok fenntartásában játszhat közre, ami állandósítja a beteg állapotának további romlásához vezető körfolyamatot. Így például a megnövekedett szimpatikus idegtónus közvetlenül vezethet a szívritmus fokozódásához, a növekvő miokardiális újjáalakítást eredményező izomsejtnekrózishoz és hipertrófiához, a fokozódó szívelégtelenséget eredményező megnövekedett falnyomáshoz és a diasztólés rendellenes-

ségekhez. A szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása serkenti az epinefrin, norepinefrin és a renin felhaszabadulását is, ami viszont tovább növeli a ventrikuláris kilökődés impedanciáját és csökkenti a vesék felé irányuló véráramot. Ez utóbbi tényező tovább stimulálja a renin-angiotenzin rendszer aktivitását és a körfolyamat állandósulását. Klinikai szempontból jól értékelhető, hogy a CHF-ben szenvedő betegek fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitása, a plazmában megemelkedett norepinefrin- és reninszintje van, és a neuorhormonok feleslegben lévő emelkedése fontos prognosztikai tényező.

A szindróma összetettsége számos farmakológiai beavatkozás tesz vizsgálódóvá. Ez kiejedhet a szívet serkentő gyógyszerek, például a digitális, a β -agonisták és foszfodiészteráz-inhibitorok alkalmazásától a környéki érhálózatot közvetlenül relaxáló vegyületekig, mint amilyenek a nitrátok, bizonyos kalciumcsatorna blokkolóig, α blokkolóig és közvetlenül ható értágítóig, mint amilyen a hidrolazin. Jelenleg azonban a CHF kezelésénél a legjobb eredményeket azokkal a szerekkel érhetjük el, melyek valamilyen módon megszakítják a fentebb tárgyalt pozitív visszacsatolási körfolyamatot. Különösen jótékony hatásúnak tűnik a feleslegben lévő neurohormonális aktivitás gátlása. Így a terápia hasznos segítő társai az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók, melyek alkalmazása e betegségben szenvedő szinte valamennyi betegnél tanácsolható.

A β -blokkolókkal végzett jelenlegi kísérletek különösen érdekesek, minthogy sokáig úgy gondolták, hogy közvetlenül interferálva a szimpatikus idegrendszer kompenzáló működésével, stimulálják a kontraktilitást és fenntartják a vérnyomást, rontva a CHF állapotot. Valóban ezeknek a szereknek értelmes alkalmazása bizonyítottan jótékony hatású különösen a szívizombetegség esetében, minthogy az

ischemiás szívbetegségek ellen hat. Továbbá bizonyos β -blokkolók, mint például a bucindolol és a karvedilol csökkenthetik a plazma reninszintjét és norepinefrin szintjét is. A gyógyszeres terápia legjobb paradigmája még így is csak 10-15 %-os túlélést ér el, és a CHF összesített morbiditása és mortalitása lehangelő. A New York Heart Association III. és IV. osztályába tartozó CHF betegeknél a központi és környéki idegrendszer norepinefrin túltermelése jelentősen magas még a digitális hatóanyaggal és ACE gátlóval való optimális gyógykezelés mellett is.

Sok klinikus a CHF-et neurohormonális betegségnek kezdi tekinteni. Ezért egy olyan szer, ami a központi idegrendszeren át hatva megszakítja a szimpatikus idegrendszer felől érkező hatást és a megbetegedett szív és periféria ezzel járó neurohormonális stimulálását, jótékony hatással lehet a CHF-ben szenvedő betegek morbiditására és mortalitására. Érdekes módon ezt a hipotézist kielégítően még soha nem vizsgálták. A klonidint vizsgálták klinikai kísérletekben, de csak 13 betegen, és a kezelés időtartama viszonylag rövid volt (12 hét) [Giles és munkatársai, *Angiology*, 38:537-548 (1987)]. Mindamellelt írtak le kedvező irányú tapasztalatokat, beleértve a szívritmus csökkenését, a kilökött térfogat növekedését és a működési állapot javulását.

Annak alapján, amit a szimpatikus idegrendszer helyi és szisztémás aktiválásának a CHF patofiziológiában betöltött jelentőségéről tudunk, a moxonidinről feltételezhetjük, hogy potenciálisan jótékony gyógyszer lehet [Mangiapanne és munkatársai, *FASEB*, 9:265 (1995); Michel és munkatársai, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 20 Suppl. 4:524-530 (1992)].

A megemelkedett szisztolés és diasztolés vérnyomás a kardiovaszkuláris betegségek - például a miokardiális infarktus, a szívkoszorúér-betegségek és a

szívroham - fő rizikofaktorai. Amíg az jól tudott, hogy a magasvérnyomás különösen összefüggésben van a rohamok felléptének veszélyével, az már kevésbé tudatosult, hogy a szívkoszorúér-betegségnek is fontos veszélyeztető tényezője; hasonlóan jelentős módon, mint a magas szérumlipidszint. Általánosan elfogadott meghatározás szerint, magasvérnyomásról beszélünk, ha a szisztolés és/vagy diasztolés vérnyomás 140/90 Hgmm felett van. Ez a legáltalánosabb szív-érrendszeri betegség. Egyedül az Amerikai Egyesült Államokban 24-40 millió ember szorul magasvérnyomás miatt kezelésre. A jelenleg rendelkezésre álló terápiákhoz tartoznak a konvertáló enzim gátlói, a diuretikumok, az értágítók, a β -blokkolók, a központi antiszimpatikus szerek és a Ca^{++} -csatorna antagonisták alkalmazásai. A vérnyomás az ér ellenállásának, az éren belüli térfogatnak, a szív teljesítményének és az éredények kontraktilis állapotának függvénye. Sok fiziológiai rendszer vesz részt az éren belüli térfogat homeosztázisának szabályozásában, főleg a vese só- és vízkiválasztásán keresztül. A szív teljesítményét belső kardiális tényezők és külső tényezők, valamint a szimpatikus idegrendszer egyaránt szabályozzák. A véredények kontraktilis állapotát belső vaszkuláris tényezők, a szimpatikus idegrendszer, az endotéliális sejtekből származó relaxáló faktorok, a renin/angiotenzin rendszer (RAS) és a folyadék-egyensúly határozzák meg. A RAS az az alapvető eszköz, mellyel a szervezet a folyadék- és elektrolitegyensúlyt és a vérnyomást ellenőrzi. Része egy összetett homeosztatisztikus mechanizmusnak, mely hormonok, enzimek és autonóm jelek változatait foglalja magába. A RAS fiziológiai kulcsterméke az angiotenzin II oktapeptid. A RAS fiziológiai aktiválása úgy tekinthető, mint egy primitív, mégis magas szintre fejlesztett rendszer, ami azért alakult ki, hogy védje a szervezetet a vértérfogat hirtelen csökkenésével vagy a fokozatos nátriumvesztéssel

szemben. Így az angiotenzin II növeli az életfontosságú szervek perfúziós nyomását és gyorsítja a nátriumion és a víz reabszorpcióját. Az utóbbi működések az aldoszteronnak és a vazopresszinnek a vesére gyakorolt hatásán keresztül valósulnak meg.

A helyi RAS túlaktivitás lehet a felelős a végszervek krónikus magasvérnyomással kapcsolatos rendellenességeiért. Például az angiotenzin II-ről ismert, hogy a simaizomsejt szaporodásának és differenciálódásának fontos mediátora. Az angiotenzin II tehát mediátorként kiválthatja az érfal mechanikus sérülésével (például érplaszikával) vagy a hosszan tartó megemelkedett szisztémás nyomással kapcsolatos vaszkuláris proliferációs választ. Mint fentebb említettük, az angiotenzin II fontos regulátora a glomeruláris funkciónak, és a RAS túlaktiválódása kétségtelenül fontos tényezője a vesebetegségek - mint amilyen a diabetikus vesebaj és a hiperfiltrációs glomerulonefropátiák - kialakulásának és fejlődésének.

A renin és az angiotenzin átalakító enzim (ACE) elsődlegesen felelős az angiotenzin II termelődéséért, és ez a két enzim a szervezetben széles területen elterjedt. Noha a renin és a prorenin a vese juxtaglomeruláris (JG) sejtjeiben termelődik és onnan jut a vérkeringésbe, az újabb adatok bővebb elterjedtségre utalnak. Így például a renin és/vagy mRNS-e megtalálható az agyban, a vérerekben, a hipofízis elülső lebenyében, a mellékvesekéregben, a vesében, a petefészekben, a méhben és a szívben. A renin az angiotenzin II, valamint a megemelkedett glomeruláris nyomás és a megemelkedett nátriumterhelés visszacsatolt gátlásának alávetett.

Az ACE egy karboxipeptidáz aktivitású dipeptid, mely főként a tüdőkapillárisok bélésében található, de hasonlóan a reninhez, szintén széles körben elterjedt a

szervezetben, megtalálható a vérérben, szívben, vesében, bélrendszerben és májban. Az ACE távolítja el a terminális dipeptidet az angiotenzin I-ről, és a bradikinin lebomlását is katalizálja. Az angiotenzin II szintézisben az ACE nem egy sebességkorlátozó tényező. Továbbá, nem specifikus, csak egy tripeptid szekvenciát igényel egy szabad karboxilcsoporttal (amennyiben a köztes aminocsoport nem prolin). Következésképpen, az enzimnek különféle endogén peptidek a szubsztátjai, beleértve az enkefalinokat, a P szubsztanciát és a Lys-bradikininint.

A reninnek a vesében a juxtaglomerulási (JG) sejtekből történő felszabadulását az angiotenzin II-nek közvetlenül a JG sejtekre gyakorolt hatása gátolja. Az angiotenzin II az aldoszteron szekrécióját serkenti, ami fokozza a vesében a nátrium visszatartását és a kálium kiválasztását. A nátriumvisszatartás fokozódásával az intravaszkuláris térfogat nő, és ezért gátlódik a renin szekréciója. Megkülönböztetünk hosszú (volumen-reguláció), rövid (vérkeringési angiotenzin II) és ultrarövid (intra-J sejt angiotenzin II) visszacsatolási hurkokat. Sok farmakológiai beavatkozás alkalmazza a reninszekréció aktivátorait vagy inaktivátorait. Különösen a magasvérnyomás kezelésében használt sok hatóanyag változtatja meg közvetlenül vagy közvetve a reninszekréciót. Ez a hatás fokozhatja a magasvérnyomás kezelésére használt gyógyszer hatását vagy ellene hathat annak.

A renin és az angiotenzinogén az érfalban és az agyban is megtalálható. Ezt nevezzük vesén kívüli renin-angiotenzin-rendszernek (RAS). Így az alacsony reninszintet és a fiziológiai ingerrel kapcsolatos reninszekréciós érzéketlenséget a magasvérnyomásnál a nagyon aktív extravaszkuláris reninrendszer elfedheti.

A renin-angiotenzin-rendszerrel interferáló szereket már 15 éve használják a magasvérnyomás kezelésére.

A klinikailag és gyógyászatilag sikereőbb angiotenzint konvertáló enzim (ACE) inhibitorokat 14 éve vezették be a piacra, és úgy az enyhe, mint a súlyos magasvérnyomás kezelésének fő hatóanyaga. Vagy önmagukban használják őket, vagy diuretikumokkal kombinálva (ami a renin-angiotenzin-rendszer fiziológiai szerepére tekintettel ésszerű). A térfogat és sómennyiség csökkenése ugyanis a reninszekréció növekedésének irányába hat (mint térfogatszabályozó), így az angiotenzin rendszer gátlása méginkább csökkenti a vérnyomást.

1991-ben Németországban elfogadták a moxonidint, a központra ható magasvérnyomás elleni szert. A receptorokkal foglalkozó farmakológiai kutatások kimutatták, hogy a moxonidin a centrolaterális medulla imidazolin₁-receptorainak szelektív agonistája.

A főként α_2 -adrenoreceptor-agonisták, mint amilyen a klonidin, alkalmazása noha használható, de intenzív mellékhatásokat, például szedációt, szájszáradtságot és más nem-specifikus hatásokat okoz. Ezek a mellékhatások a központi idegrendszerben lévő pre- és poszt-szinaptikus α_2 -adrenoreceptorok stimulálásával magyarázhatók. A további vizsgálatok kimutatták, hogy a központi ható anyagok, mint a klonidin és a moxonidin, a magasvérnyomás elleni hatásukat az imidazolin-receptorokon való megkötődésükön keresztül fejtik ki, míg a mellékhatásokat az α_2 -receptorokra gyakorolt hatások eredményezik. A moxonidin és a klonidin klinikai elviselhetősége közötti különbséget az magyarázza, hogy a moxonidinnak nagyobb a szelektivitása az imidazolinreceptorok irányába, mint az α_2 -receptorok felé.

Az 1991-es németországi alkalmazása óta meglehetősen alapos klinikai tapasztalatokra tettek szert a moxonidint azonnal felszabadító készítményekkel kapcsolatban. A moxonidin csaknem teljesen (> 90 %) felszívódik a gyomor-bélrend-

szerből. A biológiai hozzáférhetősége 88 %-os, és ismételt adagolásnál a gyógyszer nem halmozódik fel. A táplálék egyidejű elfogyasztása nincs jelentős befolyással a moxonidin felszívódására és biológiai hozzáférhetőségére. A plazmában mért felezési idő ($t_{1/2}$) 2-3 óra. 0,2 mg moxonidin bevétele után a plazmában mért maximális koncentráció (C_{max}) 1-3 ng/ml, ami 30-180 percen át tart. Az antihipertenzív hatás (24 órás) hossza, szembe állítva a plazmában mért felezési idővel, annak lehet köszönhető, hogy a moxonidin lassabban ürül ki a hatásának központi helyeiről ("mély szakasz"). A moxonidin plazmafehérje-megkötöttsége alacsony, 7 %-os és több, mint 60 %-a változatlanul eliminálódik a vesén keresztül. A veseműködési zavarokban szenvedő betegeknél megnő a plazma C_{max} értéke, a plazmában mért felezési idő és a 0-24 órás plazmakoncentráció görbe alatti területe (AUC_{0-24}), de akkumuláció nem történik.

A moxonidin nagyon jól tolerált antihipertenzív gyógyszernek bizonyult. A szájszárazság, mint a rá jellemző mellékhatás a betegek 2-15 %-ánál jelentkezik, de a kezelés előrehaladtával a mellékhatás rendszerint javul. Más mellékhatások, mint a fáradtság, fejfájás és szédülés, csak néhány betegnél jelenik meg. Az akut moxonidin kezelés után a plazma norepinefrin- és epinefrinszintje csökken, a plazma reninaktivitása gyengül. A moxonidin nincs hatással a vérnyomás 24 órás ritmusára. A kezelés beszüntetésekor nincs újratelődési (rebound) jelenség. A moxonidin jól tolerált magasvérnyomás elleni szer önmagában és más antihipertenzív gyógyszerekkel, például diuretikumokkal, kalcium-antagonistákkal és ACE inhibitorokkal kombinálva.

Kimutatták, hogy a moxonidin megfelelő gyógyszer a magasvérnyomású vezetők számára. Közömbös a metabolizmus paramétereit illetően, és nem okoz lég-

zéses csökkenést, ami fontos vérnyomás csökkentőt szedő asztmatikus betegek kezelésénél.

A klinikai vizsgálatokban 0,2-0,4 mg moxonidin hatásos napi dózisnak bizonyult, a vérnyomást 10-20 %-kal csökkentve. A moxonidin magasvérnyomás elleni hatását nyílt kétéves vizsgálatok, valamint hathónapos összehasonlító vizsgálatok erősítik meg.

A kezdeti vizsgálatok egyikénél a betegek 0,2 mg dózist kaptak egyszer egy nap vagy 0,2 mg dózist kétszer egy nap. A vérnyomásuk az alapvonalról 27/19, illetve 29/15 Hgmm értékkel csökkent. Hasonló 27/16 Hgmm értékkel való csökkenés volt megfigyelhető 49 betegnél, két éven át végezve a kezelést, ami azt bizonyítja, hogy a dózis antihipertenzív hatása idővel nem csökken, azaz nem alakul ki tolarencia.

12 hónapon át kezelt 141 betegnél, ahol a dozírozást egyénileg állították be azzal a céllal, hogy a diasztolés nyomás 95 Hgmm alatt legyen, az átlagos vérnyomás 173/103 Hgmm-ről 151/88 Hgmm-re csökkent. 82 beteg (58,2 %) napi 0,2 mg dózist kapott naponta egyszer, 53 beteg (37,6 %) a 0,2 mg moxonidin dózist naponta kétszer igényelte, továbbá 1 beteg napi 0,1 mg, 4 beteg napi 0,6 mg és 1 beteg napi 0,8 mg moxonidint kapott. A vérnyomás szabályozottá vált legtöbbször a moxonidin kezelés kezdetétől számított három héten belül, és következetesen fennmaradt az egyéves vizsgálat alatt.

Egy felmérő vizsgálatnál 9295 magasvérnyomásos betegnél a moxonidin hatásos és biztonságos antihipertenzív szernek bizonyult, javítva az életminőséget.

12 hetes kezelés után a vérnyomás lecsökkent, a szívritmus enyhén lassult, percenkénti 3 szívveréssel. A klinikai laboreredmények változatlanok maradtak, ki-

véve a húgysav, glükóz, triglicerid és koleszterin kis mértékű csökkenését. A betegek 6,9 %-ánál állapítottak meg mellékhatásokat.

A Framingham Heart Study eredményei szerint a gyenge prognózisú CHF legáltalánosabb oka a magasvérnyomás okozta baloldali szívkamra hipertrófiája.

Kíváncsún várjuk egy antihipertenzív hatóanyag ki kellene váltania a miokardiális hipertrófia regresszióját. A hipertrófia gyakran vezet szívelégtelenséghez. Létezik néhány bizonyíték arra, hogy a növekedési faktorok, azaz a norepinefrin és az angiotenzin II csökkenéséhez vezető terápiás életmód a bal szívkamra hipertrófiájának regresszióját eredményezi. Egy kisebb vizsgálatban 20 magasvérnyomásos betegnél értékelték az antihipertenzív hatást és a bal szívkamra megnagyobbodásának visszafejlődését. 6 hónapos moxonidines kezelés után a vérnyomás lecsökkent és a bal szívkamra válaszfala lényegesen vékonyabb lett, 22,5 mm-ről 19,1 mm-re (átlagok) változott.

A magasvérnyomásnál használt gyógyszerek, különösen az ACE-gátlók növekvő fontosságúak a pangásos szívelégtelenség kezelésében. Ezeknek a hatóanyagoknak általában perifériás hatáshelyeik vannak, ezért ellenirányú szabályzó hatást váltanak ki a megnövekedett szimpatikus aktivitás vagy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulálása révén.

Az önmagát szabályozó kardiovaszkuláris rendszer a kompenzációs reflex-mechanizmusaival a gyógyszer által kiváltott változások ellen hat. A központilag ható gyógyszereknél elkerüljük a kompenzációs ellenszabályozást, különösen a szimpatikus tónus növekedését, ami szerepet játszik a hipertenzív szervváltozások patogenezisében és fenntartásában. Tekintettel arra, hogy a magasvérnyomású betegek és a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek többségénél meg-

növekszik a szimpatikus aktivitás, indokoltnak látszik, hogy mindkét indikáció esetében a szabályozás központilag ható gyógyszerrel történjen.

A magasvérnyomású betegeknél a moxonidin csökkenti a szisztémás érrendszer ellenállását, miközben növeli a szív teljesítményét. Ezek a hemodinamikus változások jótékony hatással lehetnek a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegekre.

Egy négyhetes, nyílt végzett terápiás vizsgálatban az alapvetően artériás hipertenzióban vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek 0,2-0,4 mg moxonidin dózist kaptak naponta a hatóanyagot azonnal kibocsátó, szokásos készítmények alakjában, monoterápiaként vagy más gyógyszerekkel kombinálva. Meghatározták a vérnyomást nyugalmi állapotban és tevékeny periódusban, 0,1 mg moxonidin akut beadása után és a négyhetes kezelést követően. Hat pangásos szívelégtelenségben szenvedő beteget írtak le, mint esetleírást. Két betegnél a kilöködési frakció romlott. Közülük az egyiknél az akut gyógyszerbeadás után gyenge eredményt tapasztaltak, és nem vetették alá krónikus kezelésnek. Két betegnél az eredmények alapvetően nem változtak. Egy beteg határozott javulást mutatott az akut beadásnál és a krónikus kezelésnél is. A másik betegnél, amelyik artériás hipertenzióban is szenvedett, a bal kamra kilöködési frakciója csak enyhén javult a moxonidin hatására, de a magasvérnyomása jól szabályozható volt, így a beteg folyamatos kezelésben részesült napi kétszeri 0,2 mg moxonidin dózissal. A betegeknél tehát a moxonidin kezelés nem eredményezett egyöntetű választ.

Egyszeri dózist a szokásos, a hatóanyagot azonnal kibocsátó készítményként használva, pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeken vizsgálták moxonidinnel a hemodinamikára és a hemodinamikus szabályozásban résztvevő

hormonokra gyakorolt hatását. A vizsgálatokat nyugalmi és tevékeny állapotban lévő betegeken végezték.

Tíz, valamennyien pangásos szívelégtelenségben (NYHA III. osztály) szenvedő bejáró beteg tartozott a vizsgálathoz. Egyszeri 0,4 mg moxonidin dózist kaptak szájon keresztül. A bevétel előtt, valamint 1, 2 és 3 órával azt követően nyugalmi és tevékeny állapotban vizsgálták a hemodinamikai és neurohormonális paramétereiket. A tüdő vérnyomási indexeket és a szív teljesítményét Swan-Ganz katéterezéssel állapították meg nyugalmi állapotban és ergometrikus tevékenység alatt.

Klinikailag lényeges változásokat nem tapasztaltak a bal kamra és a tüdő vérnyomási indexeit illetően. A szív teljesítménye és a szívritmus gyengén csökkent, mialatt a lökettérfogat nőtt. Úgy a szisztémás, mint a tüdő érrendszeri ellenállásában statisztikailag inszignifikáns csökkenés volt tapasztalható a moxonidin bevétele követő nyugalmi és tevékenységi állapotban. Ezeknél a normotenzív betegek-nél a vérnyomás idővel arányosan esett a nyugalmi állapotban vagy a maximális tevékenység alatt mérve. A neurohumorális hatásokat illetően megfigyelték, hogy úgy a nyugalmi, mint a tevékeny állapotban a plazma reninaktivitása csökkent.

Kifejezett csökkenést tapasztaltak a plazma norepinefrin szintjénél a nyugalmi és a tevékeny állapotban, ugyanakkor a plazma epinefrin szintje csak kissé csökkent. Ugyancsak észlelhető csökkenést találtak a plazma angiotenzin II koncentrációjánál is a moxonidin bevétele után. Ennél az egyszeri dózis kísérletnél érdekes változást nem találtak a plazma aldoszeron és ANF szintjénél.

Ezek az adatok azt bizonyítják, hogy a pangásos szívelégtelenségben szenvedőknél a moxonidinnak nincs határozott hatása a hemodinamikus paraméterekre. Miközben a szív teljesítménye és a lökettérfogat jóformán változatlan maradt, a

nyomásindexek csökkentek. A moxonidin akut orális beadása után neurohumorális ellenszabályozás nem volt megfigyelhető. Az adverz esetek és a laboratóriumi paraméterek kiértékelésénél a moxonidin egyszeri 0,4 mg-os dózisa a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknek biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult.

Meglepő módon úgy találtuk, hogy a jelenleg kereskedelmi forgalomban lévő (a hatóanyagot közvetlenül kibocsátó) 4-klór-5-(imidazolin-2-il-amino)-6-metoxi-2-metil-pirimidin (moxonidin) készítmények bevitele a CHF betegeknek elfogadhatatlan oszcilláló csökkenést okoz a szimpatikus aktivitásnál. A beadás után 1-3 órával nagy, de átmeneti csökkenés figyelhető meg. A csúcshatás intenzitása és rövid időtartama egyaránt nemkívánatos. Vagyis a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknek a moxonidinnak, mint gyógyszernek a potenciális hatékonysága nem érvényesül, hacsak a csúcs intenzitását nem tudjuk csökkenteni és a hatás időtartamát kinyújtani anélkül, hogy a többszörözött adagolással együttjáró problémákat előidéznénk. A moxonidinnak a magasvérnyomással kapcsolatos eddig összegyűlt laboratóriumi és klinikai adatai, valamint a CHF betegekben szerzett korlátozott tapasztalat alapján nem lehetett előre megmondani, hogy a jelenleg alkalmazott moxonidin-készítmények alkalmazása a CHF betegeknek nem fog hosszabban tartó csökkenést okozni a szimpatikus aktivitásban.

A jelen találmány eljárást nyújt pangásos szívelégtelenség kezelésére, ami abból áll, hogy a kezelésre szoruló emlős szervezetébe moxonidinnak vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának hatásos mennyiségét juttatjuk be olyan készítmény alakjában, melyből a hatóanyag nem azonnal jut ki.

A találmány gyógyszerkészítményekkel is szolgál, melyek a moxonidinnak

vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának hatásos dózisát tartalmazza egy vagy több vivőanyag, közeganyag vagy a nevezett moxonidin nem azonnali kijutását biztosító adalékanyag kíséretében.

A jelen találmány továbbá eljárást és készítményt nyújt, mely 6-16 órás plazmaeliminációs felezési időt biztosít.

Továbbá, a jelen találmány eljárást és készítményt nyújt, mely 2,5-5 órás átlagidejű maximális plazmakoncentrációt eredményez.

A 4-klór-5-(imidazolin-2-il-amino)-6-metoxi-2-metil-pirimidin (moxonidin) ismert, és a referenciába teljes egészében itt beépített 4 323 570 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban leírt.

A 4-klór-5-(imidazolin-2-il-amino)-6-metoxi-2-metil-pirimidint általában a 4 323 570 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban leírtak szerint állítják elő. A 4-klór-5-(imidazolin-2-il-amino)-6-metoxi-2-metil-pirimidint előnyösen az 1. ábra reakciófolyamata szerint készítjük el.

Az N-acetil-imidazolin-2-ont úgy állítjuk elő, hogy szobahőmérsékleten ecetsavanhidridet reagáltatunk 2-imidazolidonnal. A reakcióelegyet 90 percre 80-100°C hőmérsékleten melegítjük, majd 10°C és -10°C közötti hőmérsékletre hűtve, megkapjuk az N-acetil-imidazolin-2-ont.

Az első köztesanyag a 4,6-dihidroxi-2-metil-pirimidin-amin előállításánál nátrium-etoxidot készítünk in situ nátriumból és vízmentes etanolból nitrogéngáz alatt. Cetamidin-hidrokloridot és dietil-malonátot adunk az etoxidhoz, és a reakcióelegyet 2-5 órán át forralva, megkapjuk a 4,6-dihidroxi-2-metil-piridimidint.

A második köztesanyagot, a 4,6-dihidroxi-2-metil-5-nitro-pirimidint úgy állítjuk elő, hogy a 4,6-dihidroxi-2-metil-pirimidint lassan hozzáadjuk füstölő salétromsav

és ecetsav elegyéhez. Amint valamennyi 4,6-dihidroxi-2-metil-pirimidint hozzáadtuk, a reakcióelegyet 0,5-2 órán át kevertetve, megkapjuk a 4,6-dihidroxi-2-metil-5-nitro-pirimidint.

A nitrálást követően a 4,6-dihidroxi-2-metil-5-nitro-pirimidint foszforoxi-kloriddal (POCl_3) keverjük össze. A reakcióelegyhez cseppenként dietil-anilint adunk olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 40°C alatt maradjon. Amikor az adagolás teljes, a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk 1-3 órán át, majd csökkentett nyomáson ledesztillálva, megkapjuk a harmadik köztesanyagot, a 4,6-diklór-2-metil-5-nitro-pirimidint.

A harmadik köztesanyagot, a 4,6-diklór-2-metil-5-nitro-pirimidint 10-30 %-os toluolos oldatként Raney-nikkel katalizátor felett hidrogénezzük, negyedik köztesanyagként megkapva a 4,6-diklór-2-metil-5-amino-pirimidint.

Az ötödik köztesanyag, az N-(1-acetil-imidazolin-2-ilidén)-4,6-diklór-5-pirimidin-amin előállításához foszforoxi-klorid, N-acetil-imidazolin-2-on és 5-amino-4,6-diklór-2-metil-pirimidin elegyét 2-4 órán át forraljuk, majd kevertetés mellett szobahőmérsékletre hűtjük.

A végtermék, a 4-klór-N-(imidazolin-2-ilidén)-6-metoxi-2-metil-5-pirimidin-amin előállításához először vízmentes metanolból és nátriumból in situ nátrium-metoxidot készítünk. Az ötödik köztesanyagot, az N-(1-acetil-imidazolin-2-ilidén)-4,6-diklór-2-metil-5-pirimidin-amint hozzáadjuk a metoxidhoz, és a reakcióelegyet felforraljuk. A felforralás után 15-60 perccel további nátrium-metoxidot adunk az elegyhez és 15-60 percen át forrásban tartjuk, megkapva a 4-klór-N-(imidazolin-2-ilidén)-6-metoxi-2-metil-5-pirimidin-amint.

A néhány köztesanyag feldolgozása a jólismert, szokásos módszerekkel tör-

ténik. A szintéziseknél használt különféle reaktánsok és reagensek kereskedelmi forgalomból beszerezhetők, vagy kereskedelmi forgalomban lévő anyagokból a szakemberek előtt jól ismert, szokásos módszerekkel könnyen előállíthatók.

Nyilvánvaló, hogy a jelen találmány vegyülete kinyerhető vagy a szokásos módszerekkel savaddíciós sóvá alakítható. Amint fentebb említettük, a találmány magába foglalja a moxonidin gyógyászati szempontból alkalmazható sóit. A savaddíciós sók kialakítására az általánosan alkalmazott savakat használjuk, mint amilyen a klór-hidrogénsav, bróm-hidrogénsav, jód-hidrogénsav, kénsav, foszforsav és hasonló szerves savak, illetve szerves savak közül a p-toluolszulfonsav, metánszulfonsav, oxálsav, p-bróm-fenil-szulfonsav, szénsav, borostyánkősav, citromsav, benzoésav, ecetsav, stb. Gyógyászati szempontból alkalmazható só tehát például a szulfát, piroszulfát, hidrogén-szulfát, szulfit, hidrogén-szulfit, foszfát, monohidrogén-szulfát, dihidrogén-szulfát, metafoszfát, pirofosztát, klorid, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanóát, kaprilát, akrilát, formiát, izobutirát, kaproát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, szukcinát, szuberát, szebakát, fumarát, maleát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, klór-benzoát, metil-benzoát, dinitro-benzoát, hidroxibenzoát, metoxibenzoát, ftalát, szulfonát, xilolszulfonát, fenil-acetát, fenil-propionát, fenil-butirát, citrát, laktát, γ -hidroxibutirát, glikolát, tartarát, metánszulfonát, propánszulfonát, naftalin-1-szulfonát, naftalin-2-szulfonát, mandelát és hasonlóak. Előnyösek az ásványi savakkal, például klór-hidrogénsavval, bróm-hidrogénsavval és kénsavval képzett sók.

A "hatásos dózis" a 4-klór-5-(imidazolin-2-il-amino)-6-metoxi-2-metil-pirimidinnek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának azt a mennyiségét jelenti, ami megszünteti vagy enyhíti a pangásos szívelégtelenséggel, a

magasvérnyomással vagy mindkettővel összefüggésben lévő egy vagy több tünetet vagy állapotot. A "kezelés" kifejezésen a tünetek és a nevezett állapotok gyógyítását vagy megelőzését, a már kialakult állapotok javítását vagy megszüntetését értjük. A "plazmaeliminációs felezési idő" azt az időt jelöli, mely ahhoz szükséges, hogy az egyszeri dózis beadása után a plazmában kialakult moxonidinszint 50 %-kal csökkenjen. Időnként a plazmaeliminációs felezési időt $t_{1/2}$ -ként jelöljük. "A maximális koncentráció eléréséhez szükséges idő a plazmában" kifejezés azt az időtartamot jelenti, mely ahhoz szükséges, hogy az egyszeri dózis beadása után a moxonidin koncentráció a plazmában a maximális szintet elérje. Hacsak másként nem jelöljük, a "plazmaeliminációs felezési idő" és a "maximális koncentráció eléréséhez szükséges idő a plazmában" foglaltakkal kapcsolatban említett "átlag" a megállapított értékek geometriai átlagát jelenti. A plazmában lévő moxonidin koncentrációjának meghatározását a későbbiekben ismertetjük.

A találmány szerinti vegyület az α_2 -adrenerg receptorokkal szemben, az I_1 receptorokra kifejezett szelektivitást mutató I_1 -imidazolin ligand. A szarvasmarha rostrális ventrolaterális medulláján (szarvasmarha RVLM) végzett kötődési telítettség vizsgálatok azt mutatják, hogy a moxonidin szelektivitási értéke, azaz a

$$\frac{K_i \text{ az } \alpha_2 \text{ helyeken } \mu\text{M-ban}}{K_i \text{ az } I_1 \text{ helyeken } \mu\text{M-ban}}$$

hányados nagyobb, mint 20, előnyösen nagyobb, mint 30. A K_i az inhibitoraffinitási állandó, mely természetesen fordítva arányos az affinitással, vagyis az alacsonyabb K_i értékek nagyobb affinitást jeleznek. Minél magasabb tehát a szelektivitási érték, annél szelektívebb a vegyület. A klonidin szelektivitási értéke a szarvasmarha

RVLM-ben kisebb 4-nél. A kísérleti eljárást és eredményeket részletesebben lásd: Ernsberger és munkatársai, J. Pharmacol. Exp. Ther., 264:172-182 (1993).

Az "emlős" kifejezés a magasabb rendű gerincesek "emlős osztályát" jelenti. A kifejezésbe értjük az embert, de nemcsak az emberre korlátozódik. A beadandó dózis általában 0,001-5,0 mg/nap, amit egyetlen bóluszban vagy osztott dózisokban adunk be a kezelőorvos megítélése szerint. Előnyösebb a 0,01-2,0 mg napi dózis; további napi dózistartományok, melyek adott körülmények között előnyösek lehetnek: 0,005-2,0 mg/nap, 0,1-2,0 mg/nap, 0,05-0,8 mg/nap és különösen előnyösen 0,05-2,0 mg/nap. Nyilvánvaló, hogy egy adott betegnél a dózist mindig a kezelőorvos megítélése dönti el, aki figyelembe veszi a beteg méretét, sovány vagy kövér állapotát, a kiválasztott vegyület jellegét (szabad bázis vagy só alakjában van-e), a beteg állapotának súlyosságát és azokat a fiziológiai tényezőket, melyek a beteg válaszreakcióit befolyásolhatják.

A gyógyszereket szinte mindig dózis alakjában formulázzuk, ami megkönnyíti a hatóanyag adagolását, továbbá a termék ezáltal előnyös megjelenésű és könnyen kezelhető.

Ahol csak lehetséges, a 4-klór-5-(imidazolin-2-il-amino)-6-metoxi-2-metil-pirimidint előnyösen olyan gyógyszerkészítmény alakjában adjuk be, melyből a hatóanyag nem azonnal (elnyújtva) szabadul ki. A készítmények a hatóanyag mellett egy vagy több gyógyászati szempontból alkalmazható vivőanyagot, közeganyagot és kötőanyagokat tartalmaznak. A készítmény 0,01-99 tömeg%-nyi hatóanyagot tartalmaz.

A jelen találmány szerinti készítmény előállításánál a hatóanyagot rendszerint összekeverjük legalább egy vivőanyaggal vagy meghígítjuk legalább egy vivő-

anyaggal, vagy bezárjuk a vivőanyagba, ami lehet kapszula, tasak, papír vagy más, a szokásos gyakorlatban alkalmazott megoldás.

Amikor a vivőanyag hígítóként szolgál, az lehet szilárd, félszilárd vagy folyékony. Ezek szerint a készítmény lehet tablettá, granulátum, pirula, por, lózung, tasak, tok, elixír, emulzió, oldat, szirup, szuszpenzió, permet (szilárd állapotban vagy folyékony közegben), kemény vagy lágy zselatinkapszula alakjában.

Alkalmas vivő-, hígító- vagy kötőanyag a tejcukor, dextróz, szacharóz, szorbit, mannit, keményítő, akácia mézga, kalcium-foszfát, alginátok, folyékony paraffin, kalcium-szilikát, mikrokristályos cellulóz, polivinil-pirrolidon, cellulóz, tragakant, zselatin, szirup, metil-cellulóz, metil-hidroxi-benzoát, propil-hidroxi-benzoát, növényi olajok, például olívaolaj, injektálható szerves észterek, például etil-oleát, talkum, magnézium-sztearát, víz és ásványi olaj. A készítmények tartalmazhatnak még nedvesítőszerket, sikosítókat, emulgeálókat, szuszpendálószerket, tartósítókat, édesítőanyagokat, szagosítókat, stabilizálószerket vagy aromásítókat. A találmány szerinti készítményeket a szakterületen jól ismert módszerekkel úgy formulázzuk, hogy a hatóanyag nem szabadul fel azonnal. Ezek a készítmények szájon át adagolandók vagy beültethetők.

A nem azonnal felszabadító készítménynél a hatóanyagnak a dózisformából való kijutása a felszabadulás - felszívódás - elimináció kinetikus sémának sebességkorlátozó lépése. Ebben különbözik az azonnal felszabadító dozirozási formától, ahol a hatóanyagnak egy biológiai membránon való átjutása a sebességkorlátozó tényező. A nem azonnal felszabadító rendszerek négy csoportba oszthatók aszerint, hogy a hatóanyag felszabadulása (1) késleltetett, (2) elnyújtott, (3) specifikus helyre irányított, (4) receptorra irányított.

Késleltetett felszabadítású az a rendszer, ahol az egyetlen formátumba beépített egy vagy több egység ismételten, intervallummal elválasztva, de egységenként azonnal felszabadul. Ilyen például az ismételt akciójú tableta vagy kapszula és az a tableta, melynek bevonata a bélben oldódik fel, vagyis ahol az időzített felszabadulás egy gátlóréteg alkalmazásával érhető el.

Az elnyújtott felszabadítású rendszerekhez tartoznak a hatóanyagot szabályozottan vagy meghosszabbítottan felszabadítók. Általánosságban véve, ide tartoznak mindazok a rendszerek, melyekből a hatóanyag lassan, elnyújtott időtartam alatt szabadul fel. Ha a rendszer a vérben vagy a célszövetben képes egy viszonylag állandó hatóanyagszintet fenntartani, szabályozott felszabadítási rendszerről beszélünk. Ahol a rendszer megnyújtja a szokásos ellátó rendszerek akciós időtartamát, meghosszabbítottan (prolongáltan) felszabadító rendszerről beszélünk.

A sejtspecifikus helyre és receptorra irányulóan felszabadító rendszerek fogalom arra utal, hogy a hatóanyag közvetlenül a kívánt biológiai helyre irányított. A specifikus helynél a cél egy adott szerv vagy szövet. Analóg módon a receptorra irányított felszabadításnál a cél a hatóanyagnak egy adott szervben vagy szövetben lévő specifikus receptora. A nem azonnal felszabadító orális készítményekhez tartoznak a diffúziós rendszerek és a disszolúciós rendszerek. A diffúziós rendszereknél a hatóanyag felszabadulásának sebességét a vízben nem oldódó polimerrétegen való átdiffundálása határozza meg. A diffúziós rendszereknek általában két típusát alkalmazzák; a tartály (reservoir) típust, melynél a hatóanyagot tartalmazó magot egy polimer membrán veszi körül; és a mátrix típust, melynél a hatóanyag egy közömbös polimer mátrixban elosztatva feloldott vagy diszpergált. A gyakorlatban sok diffúziós rendszerrel bizonyos mértékben az oldódás is meghatá-

rozója a felszabadulás sebességének.

A tartály típusú rendszerek kialakításának általános gyakorlatában a hatóanyagrészecskék mikrokapszulába zártak és a tabletták vagy drazsék egy nyomás által kialakított réteggel bevontak. Gyakran a mikrokapszulába bezárt részecskék olyan rendszert képeznek, ahol a hatóanyag a bevonó filmben, valamint a mikrokapszula magvában egyaránt megtalálható. A hatóanyag kiszabadulásánál általában az oldódás és a diffúzió kombináltan játszik szerepet, ahol az oldódás az, ami a kijutás sebességét szabályozza. A membránbevonathoz használt anyag önmagában vagy más anyaggal kombinálva általában a kemény zselatin, a metil- és etil-cellulóz, a poli(hidroxi-metakrilát), a hidroxipropil-cellulóz, a poli(vinil-acetát) és a különféle viaszok.

A mátrix típusú rendszereknél főként három mátrixanyagot használunk: az oldhatatlan műanyagokat, a hidrofíl polimereket és a zsírokat. Az alkalmazott műanyag a metil-akrilát/metil-metakrilát, a poli(vinil-klorid) és a polietilén. Hidrofíl polimer a metil-cellulóz, a hidroxipropil-cellulóz és a nátrium-karboxi-metil-cellulóz. Az alkalmazott zsírokhoz tartoznak a különféle viaszok, például a karnaubaviasz és a gliceril-trisztearát. Ezeknek a mátrix rendszereknek az előállítása a szakterületen jól ismert módszerekkel történik. Az előállítási módszerek általában abból állnak, hogy a hatóanyagot összekeverjük a mátrixanyaggal, és a keveréket nyomással tablettákká sajtoljuk. Viaszos mátrixok esetében a hatóanyagot általában a megolvasztott viaszban diszpergáljuk, majd a viaszt hagyjuk megdermedni, granuláljuk és szemekké sajtoljuk. Mint más nem azonnal felszabadító rendszereknél is, általános, hogy a hatóanyag egy része azonnal hozzáférhető, mint kezdő dózis, és a többi rész már elnyújtva szabadul fel. Ezt a mátrix rendszereknél általában úgy valósítjuk meg,

hogy a kezdő dózist a tablettá bevonatában helyezzük el. A bevonatot kialakíthatjuk nyomással vagy a szokásos drázséüstben vagy légszuszenziós bevonással.

A disszolúciós rendszerek általában olyan termékeket jelentenek, melyeknél a nagy oldékonyságú hatóanyagok oldódási képességét lecsökkentettük. A beoldódás mértékének csökkentése elérhető a hatóanyag megfelelő sójának vagy származékának képzésével, a hatóanyag lassan oldódó anyaggal való bevonásával vagy olyan tabletták készítésével, ahol a hatóanyagot egy lassan oldódó vivőanyag tartalmazza. A kapszulázott disszolúciós rendszereket elkészíthetjük úgy, hogy a hatóanyag szemcséket vagy részecskéket különböző vastagságú, lassan oldódó polimerekkel vonjuk be, vagy a hatóanyag részecskéket mikrokapszulákba zárjuk. A mikrokapszulákba való bezárás legáltalánosabb módszere a koacerválás, amikor hidrofíll anyagot adunk egy kolloidális diszperzióba. A bevonóanyagként működő hidrofíll anyagokat természetes és szintetikus polimerek közül választjuk ki, ilyenek a shellakok, a viaszok, a keményítők, a cellulóz-acetát, -ftalát vagy -butirát, a poli(vinil-pirrolidon) és a poli(vinil-klorid). Amint a bevonat feloldódott, a mikrokapszulában lévő hatóanyag azonnal oldódható és felszívódhat. A hatóanyag felszabadulását tehát a bevonat vastagságával és oldódási sebességével szabályozhatjuk. Így például a bevonat vastagsága kevesebb, mint 1 μm és 200 μm között változtatható azáltal, hogy az össztömeg 3-30 %-át teszi-e ki a bevonat anyagának mennyisége. Különböző bevonatvastagságokat alkalmazva, a hatóanyag előre meghatározott idő után szabadul ki, egy késleltetett hatást eredményezve. A bevonatrészecskék természetesen közvetlenül tablettává sajtolhatók vagy kapszulába helyezhetők.

A mátrix disszolúciós rendszereket úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot egy

lassan oldódó polimer vivőanyaggal tablettákká sajtoljuk. A hatóanyag/polimer részecskék előállításának általában két módja van: a dermesztéses és a vizes diszperziós eljárás. A dermesztéses módszernél a hatóanyagot összekeverjük a polimerrel vagy viasszal és lehűtjük, vagy lehűtjük és szűrjük, vagy permet alakjában dermesztjük. A vizes diszperziós módszernél a hatóanyag/polimer keveréket egyszerűen vízben permetezzük vagy helyezzük, és a keletkezett részecskéket összegyűjtjük.

Ozmotikus rendszereket is alkalmazhatunk, ahol a hatóanyag felszabadulását ozmotikus nyomás alkalmazásával érjük el. Az ilyen rendszer általában egy hatóanyagot tartalmazó magból áll, melyet egy féligáteresztő hártya vesz körül. A hártyán egy vagy több nyílás van. A membrán lehetővé teszi, hogy víz diffundáljon a maghoz, de nem teszi lehetővé, hogy a hatóanyag kijusson, csak a nyílásokon át. Féligáteresztő membrán anyaga lehet például a poli(vinil-alkohol), poliuretán, cellulóz-acetát, etil-cellulóz és poli(vinil-klorid).

Egy másik rendszer ioncserélő gyantákat alkalmaz. Ezek a gyanták vízben oldhatatlan, keresztkötéses polimerek, melyeknek láncain ismétlődő helyzetben sóképző csoportok találhatók. Kromatográfiás oszlopot készítve a gyantából és a hatóanyagot ismételten rávive, vagy a gyantát hosszabb ideig a hatóanyag oldatában tartva, a hatóanyag rákötődik a gyantára. A környezet ionviszonyától, azaz a gyomor-bélcsatorna kémhatásától és elektrolit-koncentrációjától, valamint a gyanta speciális tulajdonságaitól függően, a hatóanyag felszabadul a gyantáról. A gyomor-bélcsatorna megfelelően töltött ionjainak a megváltozásával a gyantához tapadt hatóanyagmolekulák felszabadulnak, majd a szabad molekulák lediffundálnak a gyantáról. A diffúzió sebességét általában a diffúziós terület, a diffúziós út és a

gyanta keresztkötéseinek sűrűsége határozza meg. A felszabadulás sebességének további befolyásolási lehetősége, hogy a hatóanyag/gyanta komplexet még be is vonhatjuk.

A nem azonnal felszabadító készítményekkel való kezelés parenterálisan alkalmazott legáltalánosabb dozirozási formája az intramuszkuláris injekció, a szövetekbe és különböző testüregekbe való szubkután beültetés és a transzdermális készítmények. Az intramuszkuláris injekciónál általában egy disszociációra képes, a hatóanyagból és egy másik anyagból álló komplexet alkalmazunk. Ilyen értelemben ez a komplex szolgál az injektálás helyén a hatóanyag reservoirjának, ahonnan a hatóanyag a környező szövetekbe kijut. A komplexben résztvevő makromolekulák lehetnek például biológiai polimerek, mint amilyenek az antitestek és fehérjék, vagy szintetikus polimerek, például poli(vinil-pirrolidon) vagy polietilén-glikol.

Komplexet képzeletünk kis molekulák és a hatóanyag között is. Amikor a hatóanyag molekulája nagy a komplexképző molekulájához képest, az asszociációs konstans nagyobb és a komplex stabilabb. Kis molekula például a cink, adott esetben zselatin vagy olajoldatban szuszpendálva. Az intramuszkuláris injekció egy másik dozirozási formája a vizes szuszpenzió. A viszkozitás és a részecskeméret változtatásával stabil összetételű szuszpenzióhoz juthatunk. A disszociáció mértékének csökkentésére egy másik általánosan alkalmazott lehetőség a hatóanyag telítettségi koncentrációjának csökkentése. Ez elérhető egy kevésbé oldható só vagy előhatóanyag képzésével vagy az aktív alkotórész polimorf kristályalakjainak alkalmazásával.

További lehetőség az olajos oldatok vagy olajos szuszpenziók használata. Amint az a szakember előtt nyilvánvaló, az ilyen irányú megoldásra azok a ható-

anyagok a legalkalmasabbak, melyek eléggé oldódnak az olajokban és kellő megoszlási tulajdonságokkal rendelkeznek. Intramuszkuláris injektálásra alkalmas olaj például a szezám-, olíva-, földimogyoró-, kukorica-, mandula-, gyapotmag- és ricinusolaj. Az olajos szuszpenzió elkészítéséhez a hatóanyagot először fel kell oldani az olajos fázisban, majd azt szétoszlatni a vizes közegben.

Ugyancsak alkalmazhatók az "olaj a vízben" vagy a "víz az olajban" emulziók.

A beültetett készítmény egy, a hatóanyag számára akadályt jelentő polimer szerkezet, amit szubkután vagy különféle testüregekbe ültethetünk be. Az alkalmazott polimernek természetesen biokompatibilisnek és nem-toxikusnak kell lennie. Általában ilyenek a hidrogélek, szilikonok, polietilének, etilén/vinil-acetát kopolimerek és a biológiailag lebontható polimerek. A hidrogélek általában olyan polimer anyagok, melyek képesek vizet szívni magukba, és ennek a víznek több, mint 20 %-át megtartják a szervezetükben, de a vízben nem oldódnak fel. A kis molekulatömegű anyagok képesek a hidrogéleken átdiffundálni. Ilyen hidrogélek például a poli(hidroxi-alkil-metakrilátok), a poliakrilsav-amid, a polimetakrilsav-amid, a poli(vinil-pirrolidon), a poli(vinil-alkohol) és a különféle polielektrolit komplexek.

További beültethető rendszerek közé tartoznak a szubkután szerkezetek és az intravaginális szerkezetek.

A perkután hatóanyagfelszívódást lehetővé tevő, általában transzdermális rendszereknek nevezett rendszerekben a sebességet szabályozó gátként mikropórusos membránokat használunk. A mikropórusos membránok különböző vastagságú filmek, melyeken néhány mikrométertől néhány angströmig terjedő méretű pórusok találhatók. Az ilyen membránok anyaga lehet például regenerált cellulóz, cellulóz-nitrátok és acetát, cellulóz-triacetát, polipropilén, polikarbonát és poli(tetrafluor-

-etilén). A különböző filmek akadályt jelentő tulajdonságai az elkészítésük módjától, a pórusaikat megtöltő anyagtól, a pórusátmérőtől, a porozitási százaléktól és a pórusok tekervényességétől függ.

A transzdermális rendszerekre példákat a 4 201 211 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom ad meg.

A célra irányzott rendszerek közé tartoznak a nanorészecskék és a liposzómák. A nanorészecskék az összefoglalólag kolloidális hatóanyagszállító rendszereknek nevezett rendszerekre példák. Ebbe a csoportba tartozó más rendszerek a mikrokapszulák, manokapszulák, makromolekuláris komplexek, polimer gyöngyök, mikroszférák és liposzómák. A nanorészecske általában diszpergált hatóanyagot tartalmazó 200-500 nm átmérőjű részecske. A nanorészecskék elkészítéséhez használt anyagok sterilizálhatók, nem-toxikusak és biológiailag lebonthatók; ilyen például az albumin, az etil-cellulóz, a kazein és a zselatin. Rendszerint a mikrokapszulába zárás koacerrációs módszeréhez hasonló eljárással állíthatjuk elő őket.

A liposzómák általában foszfolipidek, melyek, ha vizes közegben diszpergálják őket, megduzzadnak, hidratálódnak és multilamellás, koncentrikus, kétrétegű hólyagocskákat képeznek, ahol a lipid kettősrétegeket a vizes közeg rétegei választják el. A foszfolipidek vízben diszpergálva, más, a liposzómáktól eltérő struktúrákat is kialakíthatnak, a lipidnek a vízhez viszonyított moláris arányától függően. Alacsony aránynál az előnyben lévő struktúra a liposzóma. A liposzómák tényleges fizikai tulajdonságait a kémhatás, az ionerősség és a kétértékű kationok jelenléte határozza meg. Ionos és poláris anyagok számára alacsony permeabilitásúak, de magasabb hőmérsékleten egy fázisátmenet történik, ami megváltoztatja az átjárhatósá-

gukat. A poláris hatóanyagok a vizes terekbe zártak, a nem-poláris hatóanyagok a hólyagocskák kettős lipidrétegéhez kötődnek. A poláris anyagok kiszabadulnak, ha a kettős réteg felszakad vagy, ha képesek azon áthaladni, de a nem-poláris anyagokat a kettős rétegek fogva tartják, amíg a megemelt hőmérséklet vagy a lipoproteineknek való kitettség ezt a kapcsolatot fel nem szakítja. A liposzómák természetesen mint vivőanyagok vagy mint hatóanyagok működnek.

A bevitel módjától függően, a jelen találmány szerinti készítményt a hatóanyagot nem azonnal (elnyújtva) felszabadító tablettaként, kapszulaként, parenterálisan alkalmazható injekciós oldatként, gélként, az orális alkalmazáshoz használható szuszpenzióként vagy elixírként vagy kúpként formálhatjuk meg. Előnyös a készítményeket egységnyi dózisokként megformálni, melyek mindegyike a hatóanyagnak 0,01-3,0, előnyösen 0,05-2,0 mg-ját tartalmazza. Az "egységnyi dózisforma" fizikailag elkülönített egységeket jelent, amivel lehetővé válik az ember vagy az emlős egységnyi dozirozása, minthogy minden dózisegység a hatóanyag előre meghatározott, a kívánt terápiás vagy megelőző hatást kifejtő mennyiségét tartalmazza a hatóanyag elnyújtott felszabadulását biztosító egy vagy több gyógyászati szempontból alkalmazható vivőanyag, hígító- vagy kötőanyag kíséretében. A hatóanyag mennyisége azzal is kapcsolatban van, hogy napi egyszeri vagy osztott adagolást végzünk-e. A hatóanyagot elnyújtva felszabadító készítmények egységnyi dózisformája 0,01-5,0 mg hatóanyagot tartalmazhat. A szájon át adható vagy implantációs, a hatóanyagot nem azonnal felszabadító egységnyi dózisalakok előnyösen 0,01-3 mg vagy 0,05-2,0 mg hatóanyagot tartalmaznak gyógyászati szempontból alkalmazható vivőanyag kíséretében. Legelőnyösebb a szájon keresztüli bevitel.

A találmány szerinti, a hatóanyagot nem azonnal felszabadító készítmények-

nek profilaktikus vagy terápiás moxonidin mennyiséget kell biztosítaniuk a beteg számára, hogy egy hatékony szintet elérjünk, majd fenntartsunk a nemkívánt mellékhatások jelentkezése nélkül. Ezeknek a készítményeknek a moxonidin idealizáltabb térbeli elhelyezését és - főként - a moxonidinnel való időbeli ellátottságot kell megvalósítaniuk. A térbeli elhelyezés természetesen a hatóanyagnak egy specifikus szervbe vagy szövetbe való célbajuttatására, az időbeli ellátás pedig a szabályozott mértékű hatóanyagellátásra vonatkozik.

A találmány szerinti, a hatóanyagot nem azonnal felszabadító készítmények a hatóanyagot azonnal felszabadító, ismert készítményekkel szemben az alábbi előnyök egyikével vagy akár többel is, rendelkeznek: (1) minimalizálódik vagy eltűnik a beteg általi elfogadottság problémája; (2) a hatóanyag kevesebb összmenyiségét használják; (3) minimalizálódnak vagy eltűnnek a helyi mellékhatások; (4) minimalizálódnak vagy eltűnnek a szisztémás mellékhatások; (5) krónikus alkalmazásnál a hatóanyag aktivitásának kisebb mértékű a potenciálása vagy csökkenése; (6) krónikus alkalmazásnál minimalizálják a hatóanyag akkumulálódását; (7) javítják a kezelés hatékonyságát; (8) pontosabban szabályozzák az állapotot; (9) csökkentik a hatóanyag szintjének ingadozását a körülmények javított szabályozásával; (10) gazdaságosabbak.

A beteg általi elfogadottság természetesen a siker szükséges és fontos összetevője minden esetben, amikor a beteg önmaga végzi el a gyógyszerrel való kezelést.

Várható, hogy a jelen találmány szerinti, a hatóanyagot nem azonnal felszabadító készítmények sokkal állandóbb hatóanyagszintet biztosítanak. Egészséges embernél a maximális plazmakoncentrációig (t_{max}) eltelt idő mértani átlaga 2,5-5,0

óra, előnyösen 2,5-4,0 óra, az elimináció felezési idejének mértani átlaga 6,0-16,0 óra, előnyösen 7,0-15,0 óra. Így a hatóanyagot nem azonnal felszabadító, itt leírt egységnyi dózisformák alkalmazásával a napi egyszeri vagy kétszeri adagolás megvalósítható.

Jelenleg, legalábbis Németországban és Ausztriában, magasvérnyomás elleni szerként olyan, a hatóanyagot azonnal felszabadító tabletták vannak forgalomban, melyek 0,2, 0,3, illetve 0,4 mg moxonidint tartalmaznak. Az alábbiakban bemutatjuk a jelenleg forgalomban lévő, 0,3 mg hatóanyagot tartalmazó tablette teljes összetételét. Amennyiben a tablette 0,2 vagy 0,4 mg hatóanyagot tartalmaz, a laktóz mennyiségét változtatják az alacsonyabb vagy magasabb hatóanyagtartalomnak megfelelően.

Hatóanyagként 0,3 g moxonidint tartalmazó, halvány vörös filmbevonatú, 105 mg tömegű tablette összetétele:

hatóanyag	[mg]
moxonidin	0,30
egyéb alkotórészek	
laktóz	95,70
Povidon	0,700
Crospovidon	3,000
magnézium-sztearát	0,300
hidroximetil-cellulóz 2910	1,300
etil-cellulóz, vizes	1,200
polietilén-glikol 6000	0,250
talkum	0,975

vörös vas(III)-oxid	0,025
titán-dioxid	1,250.

A moxonidin jelenleg forgalomban lévő készítményei a hatóanyagot gyorsan, azonnal szabadítják fel, a $t_{\max}$ mértani átlaga 0,5-3,0 óra, a plazmaeliminációs felezési idő 2,0-3,5 óra.

A találmány tökéletesebb szemléltetése szempontjából az alábbiakban a készítményekre olyan példákat adunk meg, melyekről úgy véljük, felhasználhatóak a moxonidinhez. A példák kizárólag szemléltető célzatúak, a találmány oltalmi körét nem korlátozzák. A hatóanyagot elnyújtottan felszabadító készítményeket, melyeket a jelen találmányhoz alkalmazhatónak tartunk, az alábbi számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmak tárgyalják: 4 140 755, 4 218 433, 4 389 393, 4 839 177, 4 865 849, 4 892 742, 4 933 186 és 5 422 123. A leginkább előnyös készítményeket az 5 422 123 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom írja le.

Az alábbiakban ismertetjük a klinikai vizsgálatok protokollját és eredményeit. A moxonidinnel, illetve placebóval végzett farmakokinetikai és farmakodinamikai vizsgálatok eredményeit pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél kaptuk. A moxonidinnel, illetve placebóval kezelt csoportok álló helyzetben mért szisztolés vérnyomásánál (SSBP) és a plazma norepinefrin koncentrációjánál (PNE) tapasztalt változásokat használtuk fel a moxonidin hatásainak kiértékeléséhez és a megfelelő dozizációs stratégiák megtervezéséhez. A korábbi beszámolók feltételezték, hogy maximum 0,6 mg moxonidin beadása az esszenciális magasvérnyomásos betegeknél 24 órával a beadást követően lényegesen csökkenti a vérnyomást anélkül, hogy túlzott szisztémás alacsony vérnyomás alakulna ki. Egyszeri 0,25 mg dózis beadása után a CHF betegek farmakokinetikai és farmakodinamikai eredményeit össze-

használtuk az eredeti magasvérnyomású betegek előzőleg leírt eredményeivel [Kirck és munkatársai, J. Clin. Pharmacol., 30: 1088-1095 (1990)].

Randomizált, két-vakos, placebóval kontrollált 2. klinikai fázisú vizsgálatok keretében moxonidint adtunk be CHF betegeknek [New York Heart Association (NYHA), II-III osztály CHF]. Csak azok a betegek voltak erre kiválaszthatók, akik az angiotenzint konvertáló enzim (ACE) inhibitorának stabil dózisát kapták vagy akik előzőleg ACE terápiaiban nem részesültek. A betegek kaphattak digitaliszt, diuretikumokat vagy a CHF terápiájánál alkalmazott más gyógyszereket, feltéve, hogy a vizsgálatok kezdete előtt ezek dozírozása stabil volt. A vizsgálatok kéthetes, egyetlen vakos szűrőperiódusból, négyhetes, dupla vakos progressziós periódusból és egy nyolchetes, dupla vakos fenntartási periódusból álltak.

Csak azok a betegek kerültek be a vizsgálatokba, akiknél valamennyi alábbi feltétel teljesült:

- (1) klinikailag stabil, krónikus, mérsékelt súlyosságú CHF (NYHA II-III osztály CHF);
- (2) 21-79 éves férfi vagy nő;
- (3) 40 %-os kamra kilökődési frakció, radionuklid angiokardiográfiával, kvantitatív echokardiográfiával vagy angiokardiográfiával értékelve a vizsgálat megkezdése előtti hónapban;
- (4) a betegek kaptak vagy nem kaptak előzetesen ACE inhibitor terapiát; a betegek vehettek be digitaliszt, diuretikumokat vagy mindkettőt; a digitalisz, a diuretikum vagy a CHF kezelésére használt más gyógyszer dózisa legalább 2 héten át stabil kellett legyen.

Az alábbi körülmények bármelyikének megléte kizárta a betegeket a vizsgálá-

tokból:

- (1) miokardiális infarktus az utolsó 90 napban;
- (2) hemodinamikusan szignifikáns primer szívbillentyűelzáródás vagy a kifolyási pálya elzáródása (például a kéthegyű billentyű sztenózing, aortabillentyű elzáródása, a szimmetriás szeptális hipertrófia vagy hibásan működő műbillentyű), súlyosan lecsökkent diasztolés funkció vagy összetett pangásos szívelégtelenség;
- (3) aktív szívizomgyulladás;
- (4) életveszélyes aritmiát feltételező ájulások (a tünetmentes szívritmiák, beleértve a nem hosszantartó ventrikuláris tachikardiát, nem voltak kizáró tényezők);
- (5) a közeljövőben valószínűleg sorakerülő szívűműtét, beleértve az átűtűtést;
- (6) instabil angina pectoris (nyugalomban lévő anginaként meghatározva) vagy súlyos, stabil angina (átlagosan napi két rohamnál több) a kezelés ellenére;
- (7) 90 Hgmm szisztolés vérnyomás (a hanyattfekvés után 10 perccel mérve) vagy tüneti alacsony vérnyomás;
- (8) szabályozatlan magasvérnyomás (180 Hgmm szisztolés vérnyomás és 105 Hgmm diasztolés vérnyomás) a hanyattfekvés után 10 perccel mérve;
- (9) kifejlődött tüdőbaj (FEV_1/FVC 50 csúcs, köpési áramlási sebesség < 200 ml/mp vagy az FVC a várható 60 %-ánál kisebb) vagy cor pulmonale;
- (10) cerebrovaszkuláris betegség (például szignifikáns nyaki verőérelzáródás), amit potenciálisan komplikálhat vagy instabillá tehet a vérnyomás csökkenése;
- (11) a rheumatoid arthritistől eltérő kollagén érrendszeri betegség (például szisztémás lupus erythematosus, polyarteritis nodosa, scleroderma);
- (12) feltételezett szignifikáns veseartéria-elzáródás vagy súlyosan lecsökkent veseműködés (azaz a kreatinin > 160 $\mu M/l$);

- (13) rosszindulatú daganatok, kivéve a sebészetileg kezelt bőrrákot, a karcinoma-in-situ vagy a szolid tumor diagnózisa utáni 5 éves betegségmentességet;
- (14) immunszuppresszív terápiát igénylő állapotok (az életet nem veszélyeztető betegségek, például az arthritis szteroidos kezelése nem kizáró tényező);
- (15) a jövőbeli együttműködés valószínű elmaradása, például alkoholizmus, állandó lakás hiánya vagy drogfüggőség;
- (16) szignifikáns primer májbetegség;
- (17) az életet veszélyeztető más betegség vagy állapot, ami várhatóan nem teszi lehetővé a kísérletek befejezését;
- (18) várandós anya vagy várhatóan azzá váló nő, aki a fogamzás ellen nem védekezik elfogadható módszerrel;
- (19) az utolsó 3 hónapban β -blokkolók használata;
- (20) előző egy hónapon belül moxonidinnel való kezeltség;
- (21) más vizsgálati hatóanyagok együttjáró alkalmazása;
- (22) ilyen kísérletben való előzőleges részvétel.

A kizáró tényezőket a vizsgálatba való belépéskor és a 3. látogatásnál (randomizáció) kell megállapítani. Ki kell zárni továbbá a beteget a vizsgálatokból, ha a 3. látogatásnál (randomizáció) az alábbi tényezővel találkozunk:

- (23) 1. és 3. látogatás közötti, placebóval történő kezelés teljesítésének indokolatlan elmaradása (az előírt kezelés teljesítése < 90 %).

A kísérleteknél alkalmazott dóziscsoportokat egymást követően vizsgáltuk. Hat moxonidin dóziscsoportot értékeltünk. A dóziscsoportokat a moxonidin kezdő dózisa és az egyhetes időközökkel végrehajtott, maximim két dózisznövelő lépés jellemezte. A vizsgálati anyagot kezdésként napi egyszeri dózisban kapták a betegek.

Az egymást követő vizsgálati periódusok meghatározása:

- Szűrő periódus (egyetlen vak, 2 hét): az alkalmasság és a placebóval történő kezelés teljesítésének megállapítása.
- Dozirozási folyamat periódusa (dupla vak, 4 hét): a vizsgálati vegyület első dózisa-nak beadása, majd egyhetes intervallumokkal legfeljebb két dózisznövelés.
- Fenntartó periódus (dupla vak, 8 hét): a moxonidin dózisának legmagasabb szint-en tartása, alatt a két látogatás négyhetes intervallumokkal.

Egy hétnek 5-9 napot tekintettünk.

Az I. táblázatban összefoglaljuk, hogy minden egyes betegnél hogyan épültek fel a vizsgálati periódusok.

I. T Á B L Á Z A T

Az egyes betegek vizsgálati periódusainak felépülése

vizsgálati periódus			
vizsgálati anyag	szűrő periódus	dozirozó periódus	fenntartó periódus
	placebo	placebo moxonidin	placebo moxonidin
dozirozás szintje		1, 2, 3	3
időtartam	2 hét	4 hét	8 hét
látogatás sorszáma	1., 2.	3 ^a ., 4 ^b ., 5 ^b ., 6 ^a .	7 ^c ., 8 ^{a,c}

^a - nyolcórás kiértékelési nap (vizsgálati nap)

^b - négyórás kiértékelési nap (csak az I. fokozatban)

^c - a 7. és 8. látogatás az I. fokozatban elmaradhat.

A 3., 6. és 8. látogatás nyolcórás értékelési napok voltak (1., 2. és 3. vizsgá-

lati nap), mely napokon a vizsgálati gyógyszeres kezelés napi dózisának bevitelét elhalasztottuk a rendelőintézetben történő beviteléig, mely után a betegeket 8 órán át megfigyelés alatt tartottuk. Ez alatt az idő alatt fiziológiai megfigyeléseket végeztünk, megállapítottuk a kedvezőtlen eseményeket, és vérmintát vettünk a laboratóriumi vizsgálatokhoz, a neuroendokrin mediátor és a vizsgálati hatóanyag koncentrációjának meghatározásához. A 4. és 5. látogatáskor a betegek a gyógyszeres kezelést a rendelőintézetben kapták meg, és a dózis bevétele után megfigyelésre ott maradtak 4. órán át.

A vizsgálatok alatt 6 különböző moxonidin dozírozású csoportot vizsgáltunk egymást követően, kezdve az 1. csoporttal. Mindegyik csoportban véletlenszerűen jelöltük ki a két beteget a hatóanyaggal és egy beteget a placebóval való vizsgálatra (randomizálás). A vizsgálati rendet úgy állítottuk össze, hogy minden héten három új beteg lépett be a vizsgálatba. A vizsgálat akkor fejeződött be, amikor a 6. csoport moxonidinnel, illetve placebóval kezelt betegei is átestek a 8. látogatáson (a "fenntartó periódus" vége).

A dozírozás mértéke progresszíven emelkedett az 1. csoporttól a 6. csoportig. Mindegyik csoportnál a kezdő dózis volt a legalacsonyabb, ezt követően legfeljebb két dózisznövelő lépés történt egyhetes intervallumokkal.

II. T Á B L Á Z A T

Az egyes dozírozási csoportok moxonidin dózisa (mg/nap)

dózis	lépés	1	2	3	4	5	6
kezdő	1	0.1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2
középső	2	0,1	0,2	0,2	0,3	0,3	0,4

befejező	3	0,1	0,2	0,3	0,4	0,6	0.6
----------	---	-----	-----	-----	-----	-----	-----

A dozirozási csoportok egymást követő belépési sorrendjét a III. táblázat szemlélteti.

III. T Á B L Á Z A T

A dozírozási csoportok sorrendje

a csoport száma ^a	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
1.	0,1 mg	0,1 mg	0,1 mg ^b		0,1 mg ^c					
2.		0,1 mg	0,2 mg	0,2 mg ^b		0,2 mg ^c				
3.			0,1 mg	0,2 mg	0,3 ^b mg		0,3 mg ^c			
4.				0,1 mg	0,3 mg	0,4 ^b mg		0,4 mg		
5.					0,2 mg	0,3 mg	0,6 mg ^b		0,6 mg ^c	
6.						0,2 mg	0,4 mg	0,6 mg ^b		0,6 mg ^c

^a - csoportként véletlenszerűen 2 beteg kijelölve a hatóanyaggal, 1 beteg a placebo-val való kezelésre

^b - a betegek 2 hétre megkapják a legnagyobb dózist.

^c - a betegeket a további 8 héten át a legmagasabb moxonidin dózison tartjuk.

A kórház gyógyszerárát elláttuk a moxonidin és a placebo tablettákkal, és a betegek olyan számú tablettanyagot kaptak, mely a látogatások közötti időszakra elegendő volt. A 0,1 mg-os tabletták és a placebo tabletták azonos megjelenésűek voltak. A tabletták alkotórészeinek kellő arányú összeállításával biztosítottuk a kellő dozírozást (beleértve, ha szükséges volt, a napi kétszeri adagolást is). A tabletták biztosították a könnyű elfogadásukat és a vak kísérletek beállítását. A "dózis" fogalom a hatóanyag egy nap alatt bevett mennyiségét jelenti. A szokásos formulázást alkalmaztuk, a laktóz mennyiségét a hatóanyag mennyiségétől függően változtatva, amint azt fentebb már említettük.

Szűrőperiódus dozírozása

A betegek az első placebo dózist a rendelőintézetben vették be, és az 1. és 2.

látogatási napon annyi placebo-t kaptak, amennyi elegendő volt a napi egyszeri bevételhez. A vizsgálati anyagot a kora reggeli órákban vették be egyszeri dózisként (6 tabletta).

Dozirozó és fenntartó periódusok dozirozása

Miután a 3. látogatási napon megtörtént a véletlenszerű kijelölés (randomizáció), a 3. látogatási nap folyamán minden egyes beteg bevett egy moxonidin dózist (0,1 vagy 0,2 mg) vagy egy placebo-t. A 3. látogatási nap (1. vizsgálati nap) egyike volt a protokoll három azon nyolcórás kiértékelésének, amikor orvosi vizsgálatokat végeztünk a rendelőintézetben, és a betegeket 8 órán át megfigyelés alatt tartottuk a biztonsági értékeléshez és a laboratóriumi vizsgálatokhoz. A 4. és 5. látogatási napon a betegek a dózist a rendelőintézetben vették be, és a bevételt követő 4 órán át megfigyelés alatt voltak. A 6. és 8. látogatási napon (2. és 3. vizsgálati nap) szintén nyolcórás kiértékelést végeztünk; a napi dózis bevétele a rendelőintézetben történt, ezután 8 órán keresztül a betegeket megfigyelés alatt tartottuk. A négy- és nyolcórás kiértékelések napjain a betegek napi dózisukat a rendelőintézetben vették be. A 3-7. látogatási napokon a betegek annyi moxonidint, illetve placebo tablettával lettek ellátva, mely elegendő volt a következő látogatási napig a napi egyszeri bevételhez.

A vizsgálati hatóanyagot és a placebo-t a betegek naponta egyszer vették be kora reggel (6 tabletta), hacsak a szimptomás hipotónia nem indokolta a dózis megosztását, aminek eredményeként napi kétszeri bevételre változott az adagolás rendje.

A hatásosságot az alábbi adatok jelezte:

- a neuroendokrin mediátorok plazmában mért koncentrációja (norepinefrin, szívpitvari N-terminális nátriuretikus peptid);
- vitális jelek (hanyattfekvő állapotban mért szisztolés és diasztolés vérnyomás és a szívritmus);
- az előírt diuretikum dózisának csökkentése.

A vizsgált hatóanyag plazmában lévő koncentrációjának meghatározásához a három vizsgálati napon (3., 6. és 8. látogatási nap) a vérmintát a vizsgálati hatóanyag beadása utáni 0., 0,5., 1., 1,5., 2., 4., 6. és 8. órában vettük. A koncentráció meghatározásához gázkromatográfiás/tömegspektrometriás analízist végeztünk. Általában a plazmaminta kivételéhez (1,0 ml) 25,0 μ l belső sztenderdet adtunk (10 pg/ μ l klonidin.HCl). A meglúgosított mintákat etil-acetáttal extraháltuk, a szerves fázist elválasztva, a plazmát ezután eldobva. A szerves extraktumokat 0,5 M sósavval visszaextraháltuk, és a szerves fázist eldobtuk. A vizes fázist meglúgosítva, metilén-kloriddal extraháltuk, a vizes fázist eldobtuk, és a szerves fázist nitrogéngáz áramban beszárítottuk. A száraz mintából 3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil-kloriddal származékot képeztünk, és nitrogéngázban ismét beszárítottuk. A mintát 50 μ l acetonitrilben felvettük, a gázkromatográf automatikus mintavevőjének műanyag-csővébe töltöttük, és 1 μ l-t injektáltunk a CG/MS rendszerbe.

Farmakokinetika

Hacsak másként nem jelöljük, az "átlag" mértani átlagot jelent. Az első 0,1 mg dózisú moxonidin (3. látogatási nap) plazmában mért koncentráció/idő profilját nyolc CHF-ben szenvedő betegnél értékeltük. A felszívódás gyors (átlagos t_{max} : 0,75 óra) és a plazmában mért koncentráció esése enyhén kétfázisú. Az átlagos orális

klírensz 28,03 l/óra, az elimináció felezési ideje 3,28 óra.

A moxonidin felszívódása gyorsabb volt a magasvérnyomású betegeknél előzőleg leírtaknál (átlagos $t_{\max}$: 1,07 óra). Az orális klírensz a CHF betegeknél alacsonyabb, a felezési idő hosszabb volt, mint a magasvérnyomású betegeknél (CL: 43,58 l/óra, $t_{1/2}$: 2,01 óra). A két csoport klírénse és felezési ideje közötti különbség adódhatott az életkor és a veseműködés közötti különbségből (az átlagos életkor CHF betegeknél 69 év, magasvérnyomásosoknál 49 év volt). A moxonidin gyorsabb felszívódása és a megnövekedett felezési ideje a CHF betegeknél a magasvérnyomásos betegekéhez képest növekedést okozhat a $C_{\max}$ értéket illetően, összehasonlítható dózisok esetében. A 3. látogatási napon a plazmában mért moxonidin koncentráció extrapolálása azt mutatta, hogy a CHF betegeknél az ismételt adagolás - még napi kétszeri adagolás (BID) esetén is -, várhatóan elhanyagolható moxonidin felhalmozódást fog eredményezni. A megjósolt csúcs/völgy arány BID dozizálás esetén 20:1.

A megelőző adatok azt mutatták, hogy időbeli eltolódása van a plazma hatóanyag-koncentrációjának csúcsa (1 óra) és a maximális hatás (4-6 óra) között a magasvérnyomású betegek esetében. A hatás időtartama ugyancsak hosszabb, amint az a felezési időből várható volt. Mindkét megfigyelés arra utal, hogy a plazmában lévő hatóanyag lassan ekvilibrlódik a hatáshelyével a CNS betegek esetében.

Farmakodinamika

A IV. táblázatban bemutatjuk az álló helyzetben felvett szisztolés vérnyomások (SSBP) a dozizálás előtti alapvonalától való %-os eltérését az 1. vizsgálati napon

(3. látogatási nap) 2 órával a beadás után mérve. 6 beteg kapott placebót és 9 beteg 0,1 mg moxonidint.

IV. T Á B L Á Z A T

Álló helyzetben felvett szisztolés vérnyomás (SSBP) változása az alapvonalhoz képest (t = 0, 2 órával a kezelés után állapot, 3. látogatási nap, I. fokozat)

beteg jelölése	SSBP eltérése az alapvonalától	
	abszolút változás	%-os változás
placebo		
101	-10	-8,3
107	-10	-10
201	25	21,7
205	10	7,7
301	20	15,4
303	5	5,0
átlag	6,7	5,2
0,1 mg moxonidin		
102	10	7,7
103	-60	-42,8
104	10	7,7
105	-10	-10
202	0	0
203	0	0
206	-10	-6,9
302	-15	-12
307	- 5	-4,3
átlag	-8,9	-6,7

A csúcshatás a bevételt követő 2. órában volt. A placebo csoportban egy növekvő SSBP trend figyelhető meg (az átlag 6,7 Hgmm). A változás oka az ACE inhibitor reggeli, a rendelőintézetben való bejövétel előtti bevételének gyengülő hatása lehetett. Összehasonlítva a placebóval, a moxonidin az SSBP csökkenését idézte elő; az átlagos különbség -15,6 Hgmm (-11,9 %).

Megegyezően a magasvérnyomású betegeknel kapott korábbi adatokkal, időbeli eltolódás volt megfigyelhető a vérnyomáscsökkenés csúcsa és a moxonidin plazmában mért koncentrációjának csúcsa között. A CHF betegeknel azonban a csúcshatás ideje (3 óra) rövidebb volt, mint a magasvérnyomású betegeknel (5 óra). A vérnyomáscsökkenés időtartama is rövid volt a CHF betegeknel, az adagolás előtti SSBP 8 órával a bevétel után visszaállt. A rövid hatásidő arra utal, hogy az ismételt QD vagy BID dozizást követően a hatás összeadódása elenyésző.

Az V. táblázat a plazma norepinefrin (PNE) koncentrációjának változását mutatja abszolút és százalékos értékben. Az értékeket 2 órával a 0,1 mg dózis beadása után mértük, és a beadás előtti alapvonalhoz viszonyítottuk. Az adatokat a szokásos klinikai laboratóriumi eljárásokkal nyertük.

V. T Á B L Á Z A T

A norepinefrin változása a 3. látogatási napon (I. fázis) 2 órával az adagolás után mérve és az alapvonalhoz (t = 0) viszonyítva

beteg jele	norepinefrin változás	
	abszolút érték	százalékos érték
placebo		
101	40	6,7
107	144	40,9

201	48	23,5
205	104	15,1
301	40	10,6
303	-124	-16,8
átlag	42,0	13,3

0,1 mg moxonidin

102	-62	-27,7
103	-168	-30,1
104	-142	-37,2
105	-360	-42,1
202	- 92	-17,1
203	-6	-1,8
206	-50	-15,2
302	24	6,9
307	22	9,6
átlag	-92,7	-17,2

A 0,1 moxonidin a 3. látogatási napon 2 órával a beadása után maximális csökkenést okozott a PNE-nél. 2 órával a beadás után a PNE a placebót kapottakhoz viszonyítva 30 % feletti mértékkel csökkent. A hatási időtartama rövid volt. A moxonidinnel kezeltéknél a PNE szintje 4 órával az adagolás után visszaállt az alapértékre. A 3. és 6. látogatási napon a moxonidinnel a PNE koncentrációra gyakorolt hatása a kiválasztott betegnél azt bizonyította, hogy a 0,1 mg dózissal a 3. látogatási napon nem reagált a beteg, de a 6. látogatási napon 0,3 mg dózissal intenzíven reagált. A 6. látogatási napon azonban a dózis előtti PNE szint magasabb volt az alapvonalhoz viszonyítva. Hasonlóképpen a 6. látogatási napon 8 moxonidint kapott beteg közül 5-nél alacsonyabb volt a PNE alapvonal, mint a 3. látogatási napon, de a placebót kapott 5 beteg közül ez csak 1 betegnél volt megfigyelhető.

A PNE szint maximális csökkenéséig eltelt idő a CHF betegeknel rövidebb (2 óra) volt, mint az a magasvérnyomású betegeknel leírták (6 óra). A rövid hatásidő a CHF betegeknel arra utal, hogy a moxonidin QD (naponta) dozirozása és BID (naponta kétszer) dozirozása 24 órán túl nem fogja fenntartani a PNE szint leszorítását. Egy reprezentatív betegnel a 0,1 mg moxonidin BID adagolást követő PEN időbeli lefolyása csaknem ráhelyezhető az első 0,1 mg dózis beadását (3. látogatási nap) követő PEN időbeli lefolyására.

A hatóanyagot azonnal felszabadító készítményben 0,1-0,6 mg moxonidint QD vagy 0,1-0,2 mg moxonidint BID beadva CHF betegnek, az nem okozott a dózirozási intervallumon keresztül fenntartott csökkenést a szimpatikus aktivitásban, noha több betegnel a beadás utáni 1-3 órában átmenetileg nagy csökkenés volt megfigyelhető. Ideális esetben a krónikus adagolást követően a PNE szint szignifikánsan le kéne szoruljon a mélypontra a csúcshatás ideje alatti vérnyomás túlzott csökkenése nélkül. Ez valószínűleg megvalósítható lenne a jelenlegi, a hatóanyagot azonnal felszabadító készítményekkel, ha növeljük a napi dózist (0,6 mg/nap fölé) és csökkentjük az adagolások közötti intervallumot. Azonban a 0,1-0,6 mg dózis utáni 4-8 órás hatásidő feltételezi, hogy az optimális adagolásnak legalább QID-nek (naponta négyszer) kellene lennie. A QID adagolás azonban a betegek általi elfogadás problémája miatt kivihetetlen és együtt járhat még a hatásmaximum és a hatásmaximum közötti nagy különbséggel is. A többszörös bevételt el nem fogadó betegeknel például elmaradhat a hatóanyag jótékony hatása és romolhat hatásmaximum/hatás-minimum hányados értéke.

A fentiek és itt nem részletezett további adatok alapján látható, hogy a moxonidinnak a hatóanyagot nem azonnal felszabadító készítményben való bejutta-

tása szükséges ahhoz, hogy célszerű módszert nyerjünk a szimpatikus elfojtottság fenntartására, miközben csökken a maximum és minimum csúcsok közötti különbség. A moxonidint nem azonnal felszabadító készítmény a mellékhatás-profil is javíthatja, minthogy a szimpatikus aktivitás éles és átmeneti csökkenésével - ami a moxonidin beadását követő 1-3 órában figyelhető meg - szimptomás hipotónia váltható ki.

Az alábbi példák szemléltetik az elmondottakat.

1. példa

A készítmény összetétele

		<u>mg/tabletta</u>
belső por	moxonidin	0,535
	HPMC 2910, 3 mPa	0,565
	kalcium-foszfát	27,80
	laktóz	27,80
külső por	HPMC 2208	42,90
	magnézium-sztearát	0,40
borítóréteg	nincs	
össztömeg:		100,00

A hatóanyag elnyújtott felszabadulása a hidrokolloid mátrixon alapszik. A mátrixot hidroxipropilmetilcellulózból (HPMC 2208; 15000 mPa, 2 %-nál, 20°C) képezzük. A laktóz és a kalcium-foszfát keverékét vivőanyagként alkalmazzuk.

A három alkotórész arányának változtatásával szabályozhatjuk a hatóanyag felszabadulását.

Az egyes sarzsok analízise azt mutatja, hogy a készítmény igen érzékeny az összekeverési időre. A keverési idő növelése a sikosítóanyag egyenlőtlen eloszlásához vezet, ami a tabletta elégtelen keménységét okozza.

Az előállítás menete:

a belső por összekeverése bolygó keverőben;
granulálás;
tálcás szárítás egy éjszakán át 50°C hőmérsékleten;
száraz őrlés oszcilláló granulátor alkalmazásával, 1 mm-es szita;
a külső por hozzáadása és 30 perces buktatásos keverés;
sajtolás.

Sarzsanalízis:

paraméterek

sarzs mérete	1000 g
tömegazonosság	97,0-103,0 mg
(min.-max., átlag)	átlag: 100,0 mg
hatóanyag átlaga	0,5173 mg
keménység	67-76 N
feloldódás (in vitro)	
(Ph.Eur., 2. kiad. V.5.4.lapátos	2 óra: 36,2 %
szerkezetben, 1. ábra 900 ml	4 óra: 62,9 %
víz, 37°C, 100 rpm)	8 óra: 96,9 %.

2. példa

"szemtabletta"		mg/tabletta
belső por	moxonidin	0,535
	HPMC 2910, 3 mPa	0,550
	kalcium-foszfát	27,800
	laktóz	27,615
	HPMC 2208	4,900
	etanol	15,000
	víz	3,000
külső por	metilén-diklorid	15,000
	HPMC 2208	38,000
	magnézium-sztearát	0,600
bevonat	polietilén-glikol 20000	0,454
	HPMC 2910, 3 mPa	0,906
	talkum	0,280
	titán-dioxid	0,120
	Azorubine E 122	0,240
a bevonat belső pora	moxonidin	0,100
	laktóz	177,900
	Povidon	1,400
	etanol	16,000
	víz	3,200
	metilén-diklorid	16,000
a bevonat külső pora	kukoricakeményítő	10,000

	Crospovidon	10,000
	magnézium-sztearát	0,600
külső bevonat	polietilén-glikol 20000	1,34
	HPMC 2910, 3 mPa	3,14
össztömeg:		304,00.

"Szemtabletta" (0,635 mg)

Az 1. példa szerinti készítmény késlekedő terápiás hatása miatt (adatok nem közöltek), elhatároztuk, hogy a készítmény elnyújtott felszabadítását egy kezdő dózis megjelenésével kombináljuk. Amint az adatok (itt nem közölt) bizonyítják, a moxonidint azonnal felszabadító, szokásos tablettákkal összehasonlítva, szignifikáns vérnyomáscsökkenés volt megfigyelhető egy órával az adagolás után.

A "szemtabletta" a préssel készített bevonatú tabletták speciális fajtája. Egy kör alakú bikonvex magot (6 mm átmérőjű) beprésselünk egy "U" alakú keresztmetszetű, 9 mm-es átmérőjű kör alakú bevonatba anélkül, hogy a mag teljesen be lenne vonva.

A bevonat tartalmazza a kezdő dózist (0,1 mg) azonnal felszabaduló alakban. Minthogy sok a szétesést elősegítő alkotórészt tartalmaz (Crospovidon 5 %, kukoricakeményítő 5 %), 30-95 másodperc alatt szétesik.

A mag tartalmazza az elnyújtottan felszabaduló hatóanyagot (0,535 mg). Kis mennyiségű (maximum 5 %) HPMC 2208 - ami az elnyújtott felszabaduláshoz szükséges - van a belső porban, mint hordozó, ami gyorsítja a granulációhoz szükséges mennyiségű folyadék felvételét.

A tablettát nedvességtől védő réteggel vonjuk be.

Az előállítás menete:

a belső por összekeverése bolygó keveerőben;

granulálás;

tálcás szárítás egy éjszakán át, 50°C hőmérsékleten;

száraz őrlés oszcilláló granulátor alkalmazásával, 0,75 mm-es szita;

a külső por hozzáadása és 30 perces buktatásos keverés (HPMC 20 perc + magnézium-sztearát 10 perc);

sajtolás;

a mag bevonása 15 %-os szuszpenzióval szorópisztoly segítségével (0,8 mm-es fúvókaszáj);

a belső por összekeverése bolygó keverőben;

granulálás;

tálcás szárítás egy éjszakán át, 50°C hőmérsékleten;

száraz őrlés oszcilláló granulátor alkalmazásával, 0,75 mm-es szita;

a külső por hozzáadása és 30 perces buktatásos keverés;

sajtolás;

a mag bevonása 10 %-os szuszpenzióval szórópisztoly segítségével (fúvókaszáj 0,8 mm-es).

Sarzsanalízis:

paraméterek	moxonidin "szemtabletta"
sarzsméret	5000 g
tömegazonosság	293,2-309,2 mg

(minimum-maximum, átlag)	átlag: 303,8 mg
hatóanyag átlaga	0,6236 mg
keményység	36-48 N
szétesési idő	30-90 mp (bevonat)
feloldódás (in vitro)	
(Ph. Eur. 2. kiad. V.5.4. lapátos	2 óra: 52,6 %
berendezés, 1. ábra	4 óra: 73,0 %
900 ml víz, 37°C, 100 rpm)	8 óra: 96,4 %.

3. példa

Az alábbi 3/1-5 példáknál lényegében azonos eljárásokat alkalmazunk, mint amit a 3/6 példában leírunk.

3/1

moxonidin	0,5 %
Povidon	-
kalcium-foszfát	37,7 %
laktóz	37,7 %
HPMC 2208	23,5 %
magnézium-sztearát	0,6 %.

3/2

moxonidin	0,5 %
Povidon	0,5 %
kalcium-foszfát	37,7 %

laktóz	37,7 %
HPMC 2208	18 %
magnézium-sztearát	0,6 %.

3/3

moxonidin	0,5 %
Povidon	0,5 %
kalcium-foszfát	86,4 %
laktóz	-
HPMC 2208	12 %
magnézium-sztearát	0,6 %.

3/4

moxonidin	0,5 %
Povidon	0,5 %
kalcium-foszfát	91,4 %
laktóz	-
HPMC 2208	7,0 %
magnézium-sztearát	0,6 %.

3/5

moxonidin	0,5 %
Povidon	0,5 %
kalcium-foszfát	88,4 %

laktóz	-
HPMC 2208	10,0 %
magnézium-sztearát	0,6 %

3/6

belső por	moxonidin	0,5
	Povidon	0,625
	kalcium-foszfát	110,625
külső por	HPMC 2208	12,500
	magnézium-sztearát	0,750
bevonat	polietilén-glikol 6000	0,25
	HPMC 2910, 6 mPa	1,30
	talkum	1,00
	titán-dioxid	1,225
	vas(III)-klorid, sárga	0,025
	vizes etil-cellulóz diszperzió (30 %)	1,200
össztömeg:		130,00

Az előállítás menete:

a belső por összekeverése bolygó keverőben;

granulálás;

tálcás szárítás egy éjszakán át, 50°C hőmérsékleten;

száraz őrlés oszcilláló granulátor alkalmazásával, 1 mm-es szita;

a külső por hozzáadása és 30 perces buktatásos keverés;

sajtolás;

a mag bevonása 12,5 %-os vizes szuszpenzióval szórópisztoly segítségével (fúvókaszáj 0,8 mm-es).

3/6 sarzsanalízis:

paraméterek

sarzs mérete	2000 g
tömegazonosság	128,9-132,3 mg
(min.-max., átlag)	átlag: 130,2 mg
hatóanyagtartalom	0,492-0,39 mg
	(min.-max.)
	átlag: 0,513 mg
keménység	77-80 N
feloldódás (in vitro)	
(Ph.Eur. 2. kiadás, V.5.4. lapátos	2 óra: 66,0 %
berendezés, 1. ábra, 900 ml	4 óra: 85,7 %
víz, 37°C , 100 rpm)	8 óra: 108,9 %.

Az 1., 2. és 3/6 példák készítményeit korlátozott klinikai vizsgálatokban értékeltük (adatok itt nem szerepelnek) magasvérnyomású betegeken.

Összehasonlító "A" példa;

0,25 mg moxonidin a hatóanyagot azonnal felszabadító készítményben

mg/tabletta

belső por 1 % moxonidin szétdőrsölve

	laktózbán (speciális minőség)	20,0
	Povidon	0,7
	laktóz	96,0
külső por	Crospovidon	3,0
	magnézium-sztearát	0,3
bevonat	polietilén-glikol 6000	0,25
	HPMC 2910, 3 mPa	1,30
	talkum	0,9975
	titán-dioxid	0,125
	vas(III)-klorid, vörös	0,0025
	etil-cellulóz vizes diszperziója, 30 %-os	1,20
össztömeg:		125,00.

Nyolc magasvérnyomásos betegen összehasonlítottuk az 1. példa szerinti készítményt egy 0,25 mg moxonidint tartalmazó, a hatóanyagot azonnal felszabadító készítménnyel (összehasonlító "A" példa). A plazmában lévő koncentrációkat az ismert GC/MS módszerrel határoztuk meg.

Az 1. példa készítményével a plazmában a maximális koncentráció a beadást követő 2-3. órában jelentkezett. Az "A" példa készítményéhez képes magasabb dózis a plazmában mért maximális koncentrációt 60 %-kal növelte meg ($2,25 \pm 1$ ng). Ez a kinetikai adat megfelelt a vérnyomás csökkenésének. Az 1. példa készítményénél a beadás után 5-6 órával jelentkező maximális szisztolés és diasztolés vérnyomáscsökkenés 50 %-kal volt erősebb az "A" példa készítményével kapott értéknél. Az akciós periódus - mely alatt azt az időtartamot értjük, amikor a diasztolés

vérnyomáscsökkenés nagyobb vagy egyenlő 10 Hgmm-rel - lényegesen nem különbözött a két moxonidin készítménynél. Ugyancsak azonos volt a szájszáradtság és a fáradtságérzés mértéke is. Mindkét készítményt jól tolerálták a betegek.

A 2. példa szerinti "szemtablettákat" és a 0,25 mg moxonidint tartalmazó, a hatóanyagot azonnal felszabadító tablettákat (összehasonlító "A" példa tablettái) klinikai vizsgálatokban négy egészséges önkéntesen hasonlítottuk össze a kinetikai viselkedésüket illetően. A hatóanyag plazmában jelentkező koncentrációját az ismert GC/MS módszerrel mértük; lásd például Kirch és munkatársai, J. Clin. Pharmacol, 30:1088-1095 (1990); Trenk és munkatársai, J. Clin. Pharmacol., 27:988-993 (1987); és Kirch és munkatársai Clinical Pharmacokinetics, 15: 245-253 (1988).

A "szemtabletták" az "A" példa tablettáihoz képest 2,5-ször hosszabb ideig tartották fenn az 1 ng/ml hatóanyagkoncentrációt a plazmában, noha a maximális koncentráció közel állandó maradt. A hatás kezdetét lényegesen nem befolyásolta a kezdő dózis.

A vizsgált egyének kis száma és az adatok változékonysága miatt, a vérnyomáscsökkenés periódusának kiértékelését nem tekintettük helyénvalónak.

Két önként vállalkozón elvégeztük a 3/6 példa szerinti készítménnyel csak a kinetikai vizsgálatokat. Ezeket az adatokat és a fent leírtak szerint kapott klinikai adatokat az alábbiakban adjuk meg.

moxonidin készítmény	$t_{\max}$ (óra)	$C_{\max}$ (ng/ml)	AUC (h * ng/ml)	relatív biológiai hozzáférhetőség*
"A" példa	1	1,35	7,42	nem felhasználható
(0,25 mg)				
1. példa	4	2,25	18,49	109 %
2. példa	1	1,48	10,30	72 %
3/6 példa	1	1,22	7,41	nem felhasználható

* a relatív biológiai hozzáférhetőséget az ugyanolyan dózisú standard forma elméleti AUC értékének kiszámolásával határoztuk meg. A hatóanyagot azonnal felszabadító készítmény AUC értéke = 100 %.

Lényegében a referenciaként itt teljességében beépített 5 422 123 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban leírt eljárás szerint állítjuk elő a 4 (4/1 és 4/2), 5. és 6. példa háromrétegű tablettáit.

4/1 példa

összetétel:	mg/tabletta
moxonidin 1 %, laktózban	30,0
gliceril-behenát (Compritol 888 ATO)	31,9
laktóz, pulvis, H ₂ O	78,13
magnézium-sztearát	3,0
hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel E50)	38,25
hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel K4M)	39,88
hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel K100M)	60,0
poli(vinil-pirrolidon) (Plasdon K29-32)	13,5

• kolloidális szilícium-dioxid (Syloil 244)	2,0
• sárga vas(III)-oxid	0,35

össztömeg: 297,01	
átmérő (mm): 8	
vastagság (mm): 6,2.	

4/2 példa

összetétel:	<u>mg/tabletta</u>
moxonidin 1 %, laktózban	30,0
gliceril-behenát (Compritol 888 ATO)	20,0
laktóz, pulvis, H ₂ O	56,5
magnézium-sztearát	3,0
hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel E50)	-
hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel K4M)	-
hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel K100M)	170,0
poli(vinil-pirrolidon) (Plasdon K29-32)	15,0
kolloidális szilícium-dioxid (Syloil 244)	2,0
sárga vas(III)-oxid	0,5

össztömeg: 297,0	
átmérő (mm): 8	
vastagság (mm): 6,2.	

5. példa

összetétel:

mg/tabletta

	0,1
moxonidin 1 %, laktózban	10,0
gliceril-behenát (Compritol 888 ATO)	27,0
laktóz, pulvis, H ₂ O	99,76
magnézium-sztearát	3,0
hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel E50)	-
hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel K4M)	79,76
hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel K100M)	60,0
poli(vinil-pirrolidon) (Plasdon K29-32)	15,0
koloidális szilícium-dioxid (Syloil 244)	2,0
sárga vas(III)-oxid	0,5

össztömeg: 297,02

átmérő (mm): 8

vastagság (mm): 6,2.

6. példa

összetétel:

mg/tabletta

	0,3 mg
moxonidin 1 %, laktózban	30,0
gliceril-behenát (Compritol 888 ATO)	27,0
laktóz, pulvis, H ₂ O	79,76
magnézium-sztearát	3,0

hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel E50)	-
hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel K4M)	79,76
hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel K100M)	60,0
poli(vinil-pirrolidon) (Plasdon K29-32)	15,0
koloidális szilícium-dioxid (Syloil 244)	2,0
sárga vas(III)-oxid	0,5

össztömeg: 297,02

átmérő (mm): 8

vastagság (mm): 6,2.

a kijutást akadályozó réteg keverékének összetétele:

	% , tömeg
hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel K4M Premium®)	39,88
laktóz, pulvis, H ₂ O	39,88
glicerín-behenát (Compritol 888 ATO®)	13,50
poli(vinil-pirrolidon) (Plasdone K29-32)	5,00
sárga vas(III)-oxid	0,25
magnézium-sztearát	1,00
koloidális szilícium-dioxid (Aerosil 200®)	<u>0,50</u>
	100,00

a hatóanyagot tartalmazó réteg keverékének összetétele:

	mg/tabletta
moxonidin, 1 %-os, laktózban	30,00

hidroxi-propil-cellulóz (Methocel K100M Premium®)	60,00
poli(vinil-pirrolidon) Plasdon K29-32®)	5,00
magnézium-sztearát	1,00
kolloidális szilícium-dioxid (Aerosil 200®)	<u>1,00</u>
	97,00

A hatóanyag in vitro kiszabadulása (Ph. Eur. 2. kiadás, V.5.4., 2. készülék, 500 ml víz, 37°C, 100 rpm):

2 óra múlva	23 %
4 óra múlva	39 %
8 óra múlva	65 %
10 óra múlva	77 %
12 óra múlva	86 %
16 óra múlva	96 %.

A 4/1., 4/2., 5. és 6. példa szerinti készítményeket behatárolt klinikai vizsgálatok alapján értékeltük.

A vizsgálatok tárgya volt: (1) a hatóanyagot szabályozottan felszabadító 4 különböző moxonidin készítmény egyszeri dózis utáni biológiai hozzáférhetőségének összehasonlítása; (2) a táplálék hatásának vizsgálata 5 további személynél. A készítményeket - három féle, egyenként 0,3 mg hatóanyagot tartalmazó tabletta, valamint egy dózisban 3 darab, egyenként 0,1 mg hatóanyagot tartalmazó tabletta - a kereskedelmi forgalomban lévő, a hatóanyagot azonnal felszabadító készítménnyel (összehasonlító "B" példa) hasonlítottuk össze, ami tablettánként 0,2 mg moxonidint tartalmazott.

A vizsgálatokat az alábbiak szerint végeztük.

A vizsgálatokhoz a 4/1., 4/2. és 6. példa szerinti, 0,3 mg monoxidint tartalmazó tablettákat és az 5. példa szerinti, 0,1 mg moxonidint tartalmazó tablettákat használtuk.

A vizsgálatokat egy nyitott, randomizált, 7 napos kiürülésű rendszerben végeztük, mely 5 vizsgálati periódusból állt. Az egyes periódusokban egy éjszakán át tartó koplalás után egyetlen dózist adtunk be. Az első négy vizsgálati periódus egy négy módozatú rendszerben zajlik le, a "B" példa összehasonlító készítményét, a 6., 4/2. és 5. példa készítményét beadva. Az ötödik periódusban ugyanezek a személyek a 4/1. példa készítményét vették be egyszeri dózisban. A vizsgálatokhoz 10 egészséges, koplaltatott személyt használtunk bármelyik nemből. A 6. példa szerinti készítményt 5 további személyből álló másik párhuzamos csoporton is teszteltük, akik a készítményeket azután vették be, hogy az United States Food and Drug Administration (FDA) szerint magas zsírtartalmú reggelit fogyasztottak.

Mindegyik vizsgálati periódus alatt a vizsgálati személyek egyetlen orális dózist kaptak 240 ml szobahőmérsékletű csapvízzel. A moxonidin mennyiségi meghatározásához a "B" példa összehasonlító készítményénél a bevétel előtt és az azt követő 12 órában, a jelen találmány szerinti készítményeknél a bevétel előtt és az azt követő 22 órában egy személytől összesen 15 vérmintát vettünk különböző időkben. A vérplazma moxonodin-koncentrációját GC-MS módszerrel határoztuk meg 0,025 ng/ml kvantifikálási határral (LOQ), amint azt az alábbiakban lírtjuk.

A plazma 1 ml-es kivételéhez hozzáadunk 25,0 µl belső standardot (10 pg/µl klonidin.HCl). Mindegyik mintát lúgos körülmények között etil-acetáttal extraháljuk, a vizes fázist eldobjuk. Az extraktumokat 0,5 M sósavval visszaextraháljuk, a szerves fázist eldobjuk. Lúgos körülmények között a mintákat metilén-kloriddal extraháljuk, a

szerves fázist nitrogéngázáram alatt szárazra pároljuk. A száraz maradékhoz 3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi-kloridot adunk, és a keletkezett származékot nitrogéngázáramban beszárítjuk. A maradékot 50 μ l acetonitrilben felvesszük, a gázkromatográf automata adagolójának műanyagcsövébe helyezzük, és 1 μ l mintát injektálunk a GC/MS rendszerbe.

A készítményekkel kapott kísérleti adatokat 0,3 mg moxonidinre normalizáljuk az I. táblázatban megadott tényleges tartalom figyelembevételével. A referencia tényleges tartalmát a nominális mennyiséggel azonosnak vesszük (azaz 0,2 mg).

I. T Á B L Á Z A T

A készítmények nominális és tényleges moxonidin tartalma

A tényleges mennyiség a nominális mennyiség 94-109 %-a

készítmény	nominális mennyiség (mg)	tényleges mennyiség (mg)
összehasonlító "B" példa	0,200	0,200 (feltételezett)
4/1 példa	0,300	0,287
6. példa	0,300	0,282
4/2 példa	0,300	0,300
5. példa	0,300	0,300

A plazmában jelentkező maximális koncentrációt ($C_{\max}$) az egyes mintáknál a tartalom tényleges adatainak figyelembevételével kapjuk meg. A koncentráció/idő görbe alatti területet az utolsó kvantifikálható koncentrációig (AUC_{0-5} (utolsó)) a lineáris trapezoid szabállyal számítjuk ki. A log-lineárisan transzformált koncentráció/idő

görbe terminális szakaszának lineáris regressziójával számítjuk ki a látszólagos eliminációs sebesség állandóját (λ), és ezt használjuk az AUC érték végtelenbe való extrapolálásához ($AUC_{0-\infty}$). A platóidő, $t_{50\% C_{max}}$ megfelel azon plazmakoncentrációk között átívelő időtartamnak, mely alatt a koncentrációk magasabbak, mint a C_{max} 50 %-a.

A jelen találmány szerinti készítmények "B" készítményhez viszonyított relatív biológiai hozzáférhetőségét egy felső ($F_{rel(1)}$) és egy alsó ($F_{rel(2)}$) határra vonatkozólag az alábbi két módon számoljuk ki:

$$1) \quad F_{rel(1)} = AUC_{0-\infty \text{ példa}} / AUC_{0-\infty \text{ komparatív "B" példa}}$$

$$2) \quad F_{rel(2)} = [AUC_{0-t \text{ (utolsó) példa}} + (C_t \text{ (utolsó) példa} / \lambda_{\text{komparatív B}})] / AUC_{0-\infty \text{ komparatív B példa}},$$

ahol az $AUC_{0-\infty \text{ komparatív B példa}}$ értéke a dózisok különbözősége miatt 0,3 mg-ra normalizált.

A találmány készítményei között az átlagok arányára vonatkozó 90 %-os megbízhatósági intervallumokat és pontbecsléseket a log-transzformált C_{max} és az $AUC_{0-t \text{ (utolsó)}}$ értékek alapján számoljuk ki ANOVA párosítást használva. A 6. és 5. példák szerinti készítmények bioekvivalensnek bizonyultak, amikor a log-transzformált adatok arányaira vonatkozó 90 %-os megbízhatósági intervallum 0,8 és 1,25 közé esik.

Elkészítettük a komparatív, illetve a találmány szerinti készítményekre a plazmában mért egyes koncentráció/idő görbéket. Egy személynél (a 4/2 példa készítményével történő kezelésnél) a plazmában mért koncentrációk kivételesen magas 6 és 12 órás értékeket mutattak megfelelő fokozó hatással a PK paraméterekre és az átlagértékekre. Ezt a két koncentrációt kizártuk az adatkészletből és a PK

analízisből.

A PK paramétereket a II. és III. táblázatban soroljuk fel. A komparatív "B" példára vonatkozó PK paraméterek (az értékek zárójelben megadva) hasonlóak az irodalomban (1) leírtakhoz: $C_{\max}$ $1,29 \pm 0,32$ ($2,14 \pm 0,4$) ng/ml; $t_{\max}$ $0,74 \pm 0,35$ (medián 0,5) óra; AUC_{0-t} (utolsó) $4,1 \pm 1,9$ ($5,8 \pm 0,2$) ng/óra/ml és $t_{1/2}$ $2,12 \pm 0,58$ ($2,06 \pm 0,10$) óra. A találmány szerinti valamennyi készítménynél szignifikánsan alacsonyabb $C_{\max}$ értékeket kaptunk, mint a hatóanyagot azonnal felszabadító készítménynél ($C_{\max}$ $3,2 \pm 0,4$ ng/ml, dózis normalizált) és az in vitro lassúbb felszabadulás következményeként a plazmaszint jóval elnyújtottabban fenntartott. A találmány szerinti valamennyi készítmény nagyon jó relatív biológiai hozzáférhetőséget biztosít a hatóanyagot azonnal felszabadító készítményhez viszonyítva.

Az egyes személyeken belüli variabilitás általában alacsonyabb az AUC, mint a $C_{\max}$ értéknél. A személyek felénél viszonylag nagy variabilitás mutatkozott a $C_{\max}$ értéket illetően. Az AUC értéket illetően egy személy mutatott magas variabilitást összehasonlítva a többiekkel. Minthogy a 6. példa szerinti készítmény éheztetett és etetett állapotban való vizsgálatát különböző egyedeken végeztük, a PK paraméterek közvetlenül nem voltak összehasonlíthatók, de ugyanabba a tartományba látszottak esni, az AUC értékek valamennyivel alacsonyabbak voltak az etetett állapotban kezelt személynél.

A 6. példa (0,3 mg) és az 5. példa (3x0,1 mg tabletta) szerinti készítmények koncentráció/idejű profiljainak egymásra helyezhetősége bioekvivalenciára vall.

II. T Á B L Á Z A T

Éheztetett állapotban végzett kezelések PK paraméterei (az "átlag" mértani

átlagot jelent a C_{max} , az AUC és a F_{rel} értékeknél, mediánt a t_{max} és a $t_{50\% C_{max}}$

értékek esetében (mintanagyság: 10)

paraméter (egység)	kezelés	átlag	variancia koefficiens (%)	minimum	maximum
C_{max} (ng/ml)	"B" példa	2,14	40	0,96	3,46
	4/1 példa	0,69	24	0,44	0,95
	6. példa	0,57	21	0,42	0,81
	4/2 példa	0,54	20	0,38	0,83
	5. példa	0,54	14	0,46	0,72
t_{max} (óra)	"B" példa	0,50		0,50	2,00
	4/1 példa	3,50		2,00	6,00
	6. példa	3,50		3,00	4,00
	4/2 példa	3,00		2,00	4,00
	5. példa	3,00		1,00	6,00
AUC_{0-t} (utolsó) (ng/ml/óra)	"B" példa	5,81	19	4,51	8,01
	4/1 példa	7,50	18	5,70	10,2
	6. példa	6,78	20	5,29	9,73
	4/2 példa	6,02	14	4,90	7,45
	5. példa	6,48	11	5,40	7,46
$AUC_{0-\infty}$ (ng/ml/óra)	"B" példa	8,91	18	4,60	8,10
	4/1 példa	9,03	21	7,13	14,2
	6. példa	8,25	24	5,83	12,4
	4/2 példa	8,49	28	5,52	12,5
	5. példa	8,62	20	6,92	12,7
$t_{50\% C_{max}}$ (óra)	4/1 példa	9,0		5,0	11,0
	6. példa	12,0		6,0	15,5
	4/2 példa	7,0		3,0	15,5
	5. példa	10,5		5,0	15,0
$F_{rel(1)}$	4/1 példa	101	11	81	117
	6. példa	93	17	68	123
	4/2 példa	95	31	63	169
	5. példa	97	12	75	118
$F_{rel(2)}$	4/1 példa	89	12	70	110
	6. példa	80	14	66	102
	4/2 példa	73	18	57	89
	5. példa	77	12	63	89

III. T Á B L Á Z A T

Etetett állapotban végzett kezelések PK paraméterei (mintanagyság = 5)

paraméterek	kezelés	átlag	variancia ko- efficiens %	minimum	maximum
$C_{\max}$ (ng/ml)	6. példa	0,61	24	0,48	0,86
$t_{\max}$ (óra)	6. példa	4,00		2,00	6,00
AUC_{0-t} (utolsó) (ng/ml/óra)	6. példa	5,77	22	4,27	7,77
$AUC_{0-\infty}$ (ng/ml/óra)	6. példa	6,63	17	5,45	7,9

Egyszeri dózis beadása után a jelen találmány szerinti mind a négy moxonidin készítmény egy platót mutat a koncentráció/idő görbéken, szemben a kereskedelmi forgalomban lévő, a hatóanyagot azonnal felszabadító készítménnyel. A jelen találmány szerinti készítményeknél a $C_{\max}$ értékek személyek közötti variabilitása ugyancsak csökkent, és nagyon jó a relatív biológiai hozzáférhetőségük. Továbbá kivételesen kevés káros hatás figyelhető meg a találmány szerinti valamennyi készítménynél.

Nincs statisztikailag szignifikáns hatás a 0,3 mg moxonidint tartalmazó, 6. példa szerinti készítménnyel és a 3 tablettában beadott, egyenként 0,1 mg moxonidint tartalmazó 5. példa szerinti készítménnyel elért hatás között. A 4/1 példa szerinti készítmény a plazmában magasabb szintet és gyorsabb felszívódást eredményezett, mint a 4/2 és a 6. példa szerinti, és a relatív biológiai hozzáférhetősége is magasabb.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Orális vagy beültetendő, a hatóanyagot nem azonnal felszabadító gyógyszerkészítmény, mely a monoxinidinek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának hatásos mennyiségét tartalmazza egy vagy több vivőanyag, hígító vagy köztesanyag kíséretében, melyek biztosítják, hogy a hatóanyag nem azonnal szabadul fel a készítményből.
2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag nevezett nem azonnal felszabadulása 6-16 órás eliminációs felezési időt biztosít a plazmában.
3. A 2. igénypont szerinti készítmény, ahol a nevezett átlagos eliminációs felezési idő a plazmában 7-15 óra.
4. A 2. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag nevezett nem azonnali felszabadulása biztosítja, hogy a plazmában maximális koncentráció eléréséig tartó idő átlag 2,5-5 óra.
5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyag nevezett nem azonnali felszabadulása biztosítja, hogy a plazmában maximális koncentráció eléréséig tartó idő több, mint 3-5 óra.
6. Az 5. igénypont szerinti készítmény, ahol a plazmában a maximális kon-

centráció eléréséig tartó nevezett idő átlag 3,5-4 óra.

7. Az 1. igénypont szerinti, a hatóanyagot nem azonnal felszabadító gyógyszerkészítmény szájon át adható dozirozási formában van.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a nevezett orális dozirozási forma egységnyi dózisa 0,01-3,0 mg moxonidint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza.

9. A 7. igénypont szerinti készítmény, ahol a nevezett orális dozirozási forma egy, a hatóanyagot késleltetetten vagy elnyújtottan felszabadító rendszer.

10. A 9. igénypont szerinti készítmény, ahol a hatóanyagot elnyújtottan felszabadító rendszer egy szabályozottan vagy meghosszabbítottan felszabadító rendszer.

11. A 7. igénypont szerinti készítmény, ahol a nevezett orális dozirozási forma egy diffúziós vagy disszolúciós rendszer vagy ezek kombinációja.

12. A 11. igénypont szerinti készítmény, ahol a diffúziós rendszer egy rezervoár vagy mátrix rendszer.

13. A 12. igénypont szerinti készítmény, mely tömeg%-ban kifejezve az alábbi alkotórészeket tartalmazza: 0-40 % laktóz, 0-85 % kalcium-foszfát, 9-65 % hidrox-

-propil-metil-cellulóz, 0,05-1,5 % moxonidin vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója és adott esetben egy vagy több hígítóanyag, közeganyag, vagy hordozó, feltéve, hogy a laktóz és a kalcium-foszfát közül legalább az egyik jelen van.

14. A 13. igénypont szerinti készítmény, ahol a nevezett orális dozírozási forma egy tablettá, mely egy magból és annak felszínét részben borító, gátként működő vivőanyagból áll, ahol

a) a nevezett mag tömeg%-ban kifejezett mennyiségben az alábbi alkotórészeket tartalmazza:

9-40 % laktóz,

0-40 kalcium-foszfát,

9-65 % hidroxipropil-metil-cellulóz,

2-8 % poli(vinil-pirrolidon),

0,1-2 % magnézium-sztearát,

0,05-1,5 % moxonidin vagy gyógyászati alkalmazható sója és

adott esetben egy vagy több hígító, közeganyag vagy hordozó;

b) a nevezett gátként működő vivőanyag tömeg%-ban kifejezett mennyiségében az alábbi alkotórészeket tartalmazza:

30-50 % hidroxipropil-metil-cellulóz,

30-50 % laktóz,

2-8 % poli(vinil-pirrolidon),

0,1-2 % magnézium-sztearát,

0-0,1 % moxonidin vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója és

adott esetben egy vagy több hígító, közeganyag vagy hordozó;

15. 4-Klór-5-(imidazolin-2-il-amino)-6-metoxi-2-metil-pirimidint vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sóját tartalmazó, orális vagy beültetendő, a hatóanyag nem azonnal felszabadító készítmény gyógyszerként való felhasználásra.

16. A 15. igénypont szerinti felhasználás, ahol a gyógyszer pangásos szív-elégtelenség kezelésére szolgál.

17. A 15. igénypont szerinti felhasználás, ahol a gyógyszer magasvérnyomás (hypertónia) kezelésére szolgál.

18. A 4-klór-5-(imidazolin-2-il-amino)-6-metoxi-2-metil-pirimidinnek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának felhasználása pangásos szívelégtelenség kezelésére szolgáló, orális vagy beültetendő, a hatóanyagot nem azonnal felszabadító gyógyszer ipari előállítására.

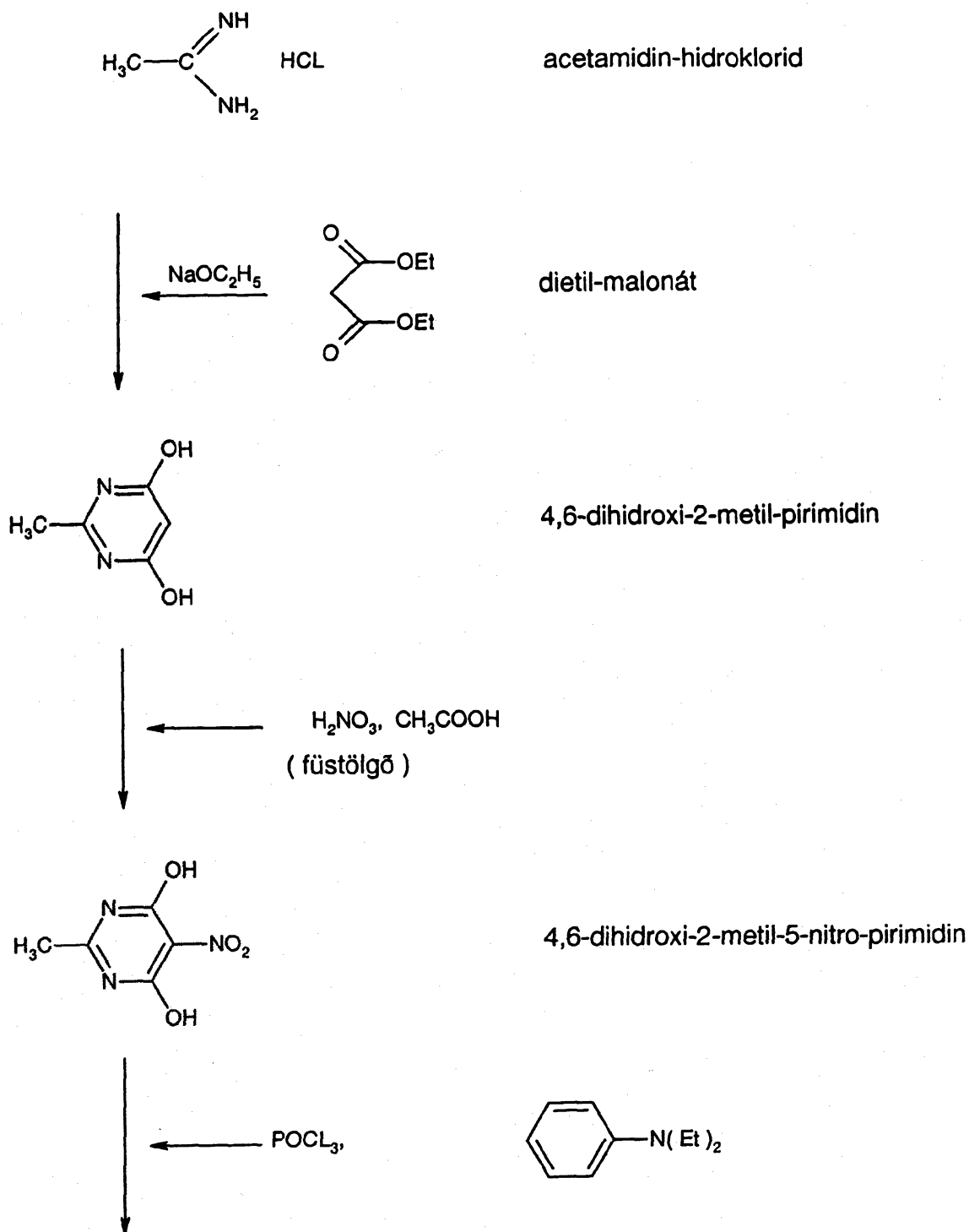
19. A 4-klór-5-(imidazolin-2-il-amino)-6-metoxi-2-metil-pirimidinnek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának felhasználása a magasvérnyomás kezelésére szolgáló, orális vagy beültetendő, a hatóanyagot nem azonnal felszabadító gyógyszer ipari előállítására.

3 lap rejt.
Dr. Fekete László

A meghatalmazott:

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmiroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy-út 113.
Telefon: 34-24-950; Fax: 34-24-323

1. Ábra

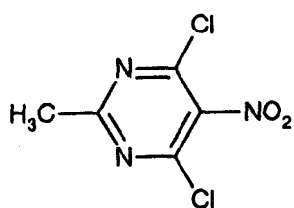


100 3885

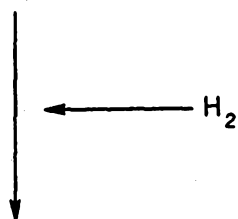
12811

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 66.969/SZE

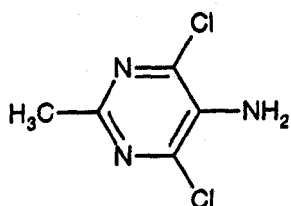
2/3



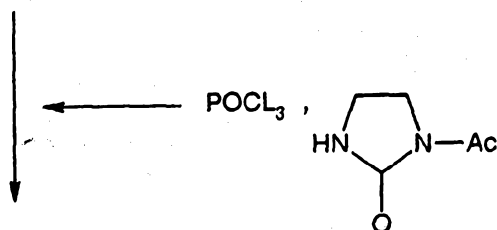
4,6-diklór-2-metil-5-nitro-pirimidin



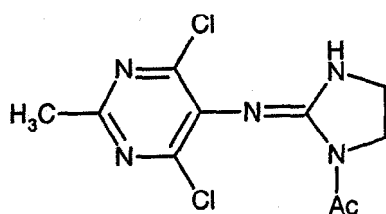
Raney-Ni



5-amino-4,6-diklór-2-metil-pirimidin



N-acetil-imidozolin-2-on



N-(1-acetil-imidazolin-2-ilidén)-
-4,6-diklór-2-metil-5-pirimidin-amin

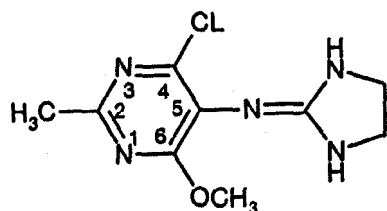
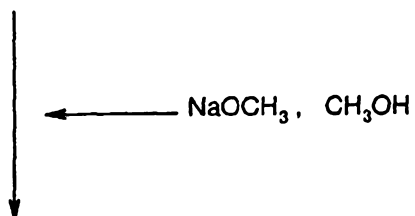
P00 3885

12811

3/3

66.969/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



4-klór-N-(imidazolin-2-ilidén)-
-6-metoxi-2-metil-5-pirimidin-amin