(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 12 375 T2** 2004.08.19

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 994 711 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 12 375.5**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/08879**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 919 985.4**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/055339**
(86) PCT-Anmeldetag: **23.04.1999**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **04.11.1999**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.04.2000**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **29.10.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.08.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 31/52**
A61K 31/635, A61P 13/12

(30) Unionspriorität:

83022 P	**24.04.1998**	**US**
83638 P	**30.04.1998**	**US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
CV THERAPEUTICS, Palo Alto, Calif., US

(72) Erfinder:
BECKMAN, Evan, Sudbury, US; SMITS, Glenn, Oxford, US

(74) Vertreter:
Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col., 50667 Köln

(54) Bezeichnung: **ADENOSIN A1 REZEPTOR ANTAGONISTEN ENTHALTENDE ZUSAMMENSETZUNG UND VERFAHREN ZUR WIEDERHERSTELLUNG DER DIURETISCHEN- UND NIERENFUNKTION**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Zusammensetzung umfassend einen Adenosin-A1-Antagonisten und ein Adenosin nicht modifizierendes Diuretikum und deren Verwendung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Auslösen einer diuretischen Wirkung.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Adenosin ist ein extrazellulärer Botenstoff, der von allen Zellen im Körper erzeugt wird. Adenosin selbst, Substanzen, die die Wirkungen von Adenosin nachahmen, und Substanzen, die seine Wirkungen antagonisieren, besitzen klinisch bedeutsame Anwendungen. Adenosinrezeptoren werden in zum Beispiel A1, A2 usw. bezeichnete Untertypen eingeteilt.

[0003] In den meisten Organsystemen (z. B. das Herz) liegt Adenosin ausschließlich während Zeiten metabolischen Stresses vor, um die adaptiven Reaktionen auf den Insult, der seine Erzeugung und Freisetzung verursacht, zu vermitteln. Die Nieren setzen ebenfalls überschüssiges Adenosin als Reaktion auf ischämische und toxische Stimuli frei. Außerdem jedoch produzieren die Nieren konstitutiv Adenosin zum Regulieren der Glomerulusfiltration und der durch das Adenosin-A1-Rezeptorsystem vermittelten Elektrolytreabsorption. Adenosinrezeptoren vermögen, wenn sie aktiviert werden, entweder Vasokonstriktion (A1) oder Vasodilation (A2) hervorzurufen.

[0004] Von dem A1-Adenosinrezeptor ist gefunden worden, daß er die Gefäßverengungsreaktion der abgehenden (präglomerulären) Nierenarteriole steuert. Adenosin und andere Adenosinagonisten verursachen einer Verringerung des Blutstroms zu den Nieren und damit eine Verringerung der Glomerulus-Filtrationsrate. Auf diese Weise erzeugt das Blockieren der Wirkungen von Adenosin einen Anstieg der Glomerulus-Filtrationsrate und eine entsprechende Zunahme der Urinbildungsrate. In den letzten Jahren sind selektivere und wirksamere Adenosinrezeptorantagonisten ermittelt worden und mit diuretischen Wirkungen in Zusammenhang gebracht worden.

[0005] Stauungsinsuffizienz befällt jedes Jahr Millionen Patienten. Die meisten dieser Patienten werden gegenwärtig mit Diuretika behandelt, um die Retention von Salz und Wasser in der Lunge und dem peripheren Gewebe auszuschließen oder zu verringern. Dieses pulmonäre und periphere Ödem verursacht die Atemnot und das unangenehme Anschwellen des Knöchels, die übliche Symptome bei Patienten mit Herzversagen sind. Wenn die Krankheit fortschreitet, vermindert sich die Ansprechbarkeit gegenüber derzeit verfügbaren Diuretika und das Ödem wird zunehmend schwierig zu behandeln.

[0006] Eine problematische Flüssigkeitsretention wird auch durch andere Zustände wie etwa zum Beispiel chronische Lebererkrankungen wie Zirrhose verursacht, die wiederum damit zusammenhängende Abnormalitäten bei der Nierenfunktion erzeugen. Bei diesen Patienten sammeln sich große Volumina an intraabdominaler Flüssigkeit oder Aszites an. Die Aszitesflüssigkeit widersetzt sich bekanntermaßen einer Mobilisierung mit verfügbaren Diuretika. In der geläufigen Praxis werden daher Patienten alle 1–2 Monate zur Drainage der Aszitesflüssigkeit durch einen direkt in die Bauchhöhle eingeführten Katheter, d. h. Parazentese, stationär behandelt.

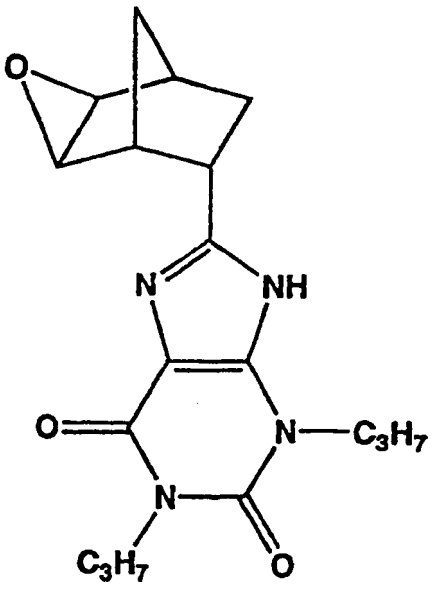
[0007] Bei Zuständen wie den vorstehend erörterten entwickelt sich oft ein diuretischer Widerstand, da sich der Anteil des filtrierten Natriums, das am proximalen Tubulus des Nephrons reabsorbiert wird, bei diesen Patienten dramatisch erhöht. Folglich können Diuretika, die beim Unterbrechen der Natriumausscheidung nur an den distaleren Abschnitten des Nephrons wirksam sind, eine geringe oder keine diuretische Wirkung aufweisen.

[0008] Es bleibt daher ein Bedürfnis nach Zusammensetzungen und Verfahren zum Behandeln von Patienten, die an einem diuretischen Widerstand und an einer damit zusammenhängenden, verringerten Nierenfunktion leiden, durch Regeln ihrer Körperflüssigkeit und Nierenfunktion.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

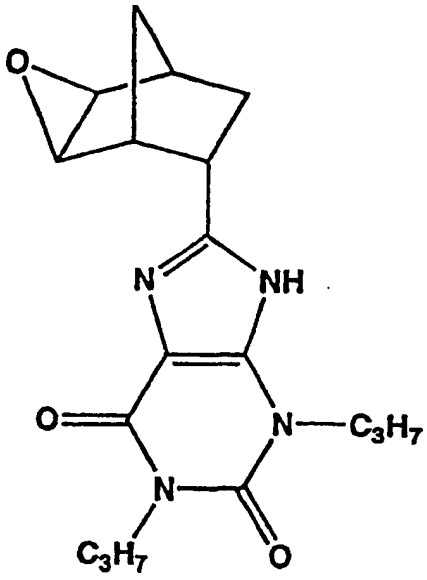
[0009] Die vorliegend beanspruchte Erfindung bezieht sich auf

(1) eine Zusammensetzung umfassend einen Adenosin-A1-Antagonisten der Formel 1



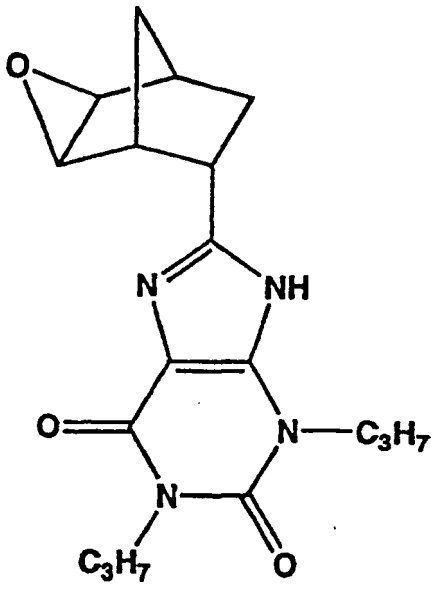
Formel 1

seine Isomeren, Salze, Ester und ein Adenosin nicht modifizierendes Diuretikum, das aus der aus Hydrochlorthiaziden, Furosemid, Torsumid, Bumetanid, Thacrynsäure, Piretanid, Norsemid, Spironolacton, Triamteren und Amiloridethiaziden bestehenden Gruppe ausgewählt ist;
(2) die Zusammensetzung aus (1), die eine pharmazeutische Zusammensetzung ist;
(3) Verwendung eines Adenosin-A1-Antagonisten der Formel 1



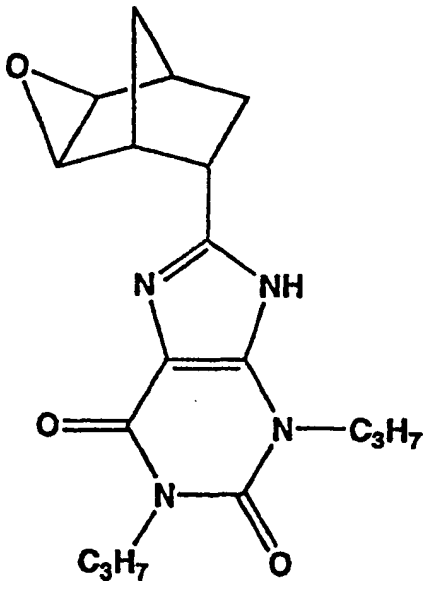
Formel 1

seiner Isomeren, Salze, Ester in Kombination mit einer zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine diuretische Wirkung auslösen kann, ausgewählt aus der aus Hydrochlorthiaziden, Furosemid, Torsumid, Bumetanid, Thacrynsäure, Piretanid, Norsemid, Spironolacton, Triamteren und Amiloridethiaziden bestehenden Gruppe, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Auslösen einer diuretischen Wirkung bei einem auf ein Diuretikum nicht ansprechenden Tier;
(4) die Verwendung aus (3), wobei das Diuretikum auf die Verabreichung des Adenosin-A1-Antagonisten folgend verabreicht wird;
(5) die Verwendung aus (3), wobei das Diuretikum im wesentlichen gleichzeitig mit dem Adenosin-A1-Antagonisten verabreicht wird;
(6) die Verwendung aus (3), wobei das Diuretikum vor dem Adenosin-A1-Antagonisten verabreicht wird;
(7) Verwendung eines Adenosin-A1-Antagonisten der Formel 1



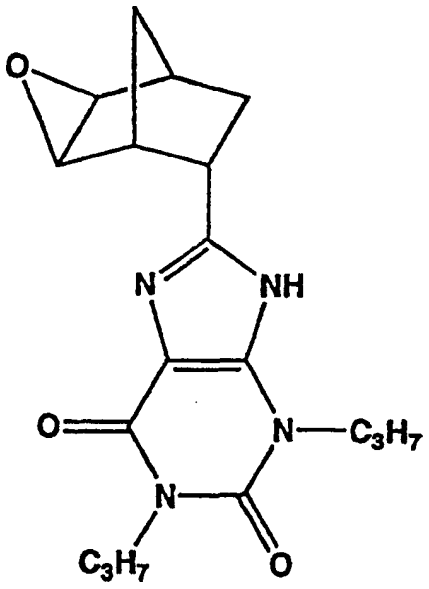
Formel 1

seiner Isomeren, Salze, Ester in Kombination mit einem Adenosin nicht modifizierenden Diuretikum, ausgewählt aus der aus Hydrochlorthiaziden, Furosemid, Torsumid, Bumetanid, Thacrynsäure, Piretanid, Norsemid, Spironolacton, Triamteren und Amiloridethiaziden bestehenden Gruppe, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Aufrechterhalten oder Wiederherstellen der diuretischen Wirkung des Adenosin nicht modifizierenden Diuretikums bei einem Patienten;
(8) Verwendung eines Adenosin-A1-Antagonisten der Formel 1



Formel 1

seiner Isomeren, Salze, Ester in Kombination mit einer zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine diuretische Wirkung auslösen kann, ausgewählt aus der aus Hydrochlorthiaziden, Furosemid, Torsumid, Bumetanid, Thacrynsäure, Piretanid, Norsemid, Spironolacton, Triamteren und Amiloridethiaziden bestehenden Gruppe, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Aufrechterhalten oder Wiederherstellen der Nierenfunktion bei einem Patienten;
(9) die Verwendung unter einem der Punkte (3) bis (8), wobei die zweite pharmazeutische Zusammensetzung oder das Adenosin nicht modifizierende Diuretikum ein Schleifendiuretikum und/oder distales Diuretikum umfaßt.
(10) Verwendung eines Adenosin-A1-Antagonisten der Formel 1



Formel 1

seiner Isomeren, Salze und Ester zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Aufrechterhalten oder Wiederherstellen der Nierenfunktion bei einem Patienten, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung an den Patienten verabreicht wird, falls die Glomerulus-Filtrationsrate des Patienten 20% oder mehr unter die normale Glomerulus-Filtrationsrate fällt, wobei das Überwachen der Glomerulus-Filtrationsrate die Schritte des

(a) Verabreichens einer therapeutisch wirksamen Menge eines Adenosin nicht modifizierenden Diuretikums, ausgewählt aus der aus Hydrochlorthiaziden, Furosemid, Torsumid, Bumetanid, Thacrynsäure, Piretanid, Norsemid, Spironolacton, Triamteren und Amiloridethiaziden bestehenden Gruppe, an den Patienten und

(b) Überwachens der Glomerulus-Filtrationsrate des Patienten umfaßt;

(11) Verwendung der Zusammensetzung des Anspruchs 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Behandeln eines auf eine Diurese nicht ansprechenden Patienten.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0010] **Fig.** 1 ist eine grafische Darstellung der Beziehung zwischen der BG9719-Dosis und dem Urinstrom;

[0011] **Fig.** 2A, 2B und 2C sind graphische Darstellungen, die den Urinstrom, die Natriumausscheidung beziehungsweise Kaliumausscheidung bezogen auf die BG9719-, Furosemid- und HCTZ-Verabfolgungen vergleichen;

[0012] **Fig.** 3A, 3B und 3C sind Balkengraphiken der Wirkung der BG9719-, Furosemid- und HCTZ-Verabfolgungen und Kombinationen davon auf die Änderung des Urinausstoßes, die Änderung des Urin-Natriumgehalts und die Änderung des Urin-Kaliumgehalts;

[0013] **Fig.** 4A und 4B sind graphische Darstellungen der Wirkung von BG9719, Furosemid und des inerten Trägers auf die GFR und RBF;

[0014] **Fig.** 5A und 5B sind graphische Darstellungen der fraktionellen Ausscheidung von Natrium und Kalium nach der Verabreichung des inerten Trägers, BG9719 oder Furosemid;

[0015] **Fig.** 6: Unbelasteten Ratten (n = 6 je Gruppe) wurde entweder Furosemid (100 mg/kg – nahezu die Höchstdosis), BG9719 (1 mg/kg – Höchstdosis) oder die Kombination von Furosemid und BG9719 verabfolgt. Urin wurde 4 Stunden nach der Verabfolgung gesammelt und die natriuretische Reaktion bestimmt. Die Daten werden als uÄq/h ausgedrückt. Wie gezeigt erhöhte Furosemid die Natriumausscheidung auf ~400 uÄq/h, während BG9719 eine geringere Wirkung, ~175 uÄq/h, verursacht. Die Verabreichung beider Verbindungen lieferte eine additive Wirkung, wogegen sich die Natriumausscheidung auf ~525 uÄq/h erhöhte.

[0016] **Fig.** 7: Ratten (n = 6 je Gruppe) wurde einmal täglich entweder Furosemid (100 mg/kg) oder BG9719 (1 mg/kg) 8 Tage lang verabfolgt. Die Ratten wurden vor jeder täglichen Verabfolgung gewogen und die Ergebnisse sind in dieser Darstellung aufgetragen.

[0017] **Fig.** 8: Bei denselben Ratten aus **Fig.** 7 wurde Urin über 4 Stunden nach der Verabfolgung gesammelt. Die Natriumausscheidungsdaten aus den ersten 5 Tagen werden in dieser graphischen Darstellung dargestellt.

[0018] **Fig.** 9: Dies ist eine erneute graphische Darstellung der Furosemiddaten in **Fig.** 8 unter Zusatz der letzten Behandlung. Nach 8 Tagen Furosemidbehandlung erhielten die Ratten eine Kombination aus Furose-

mid und BG9719. Die natriuretische Reaktion auf die Kombination scheint eine additive Wirkung der beiden Wirkstoffe zu zeigen.

[0019] **Fig.** 10: Die Furosemidverabfolgung löst eine bedeutende Körpergewichtsabnahme nach einem oder zwei Tagen Verabfolgung aus.

[0020] **Fig.** 11: Ratten wurde 100 mg/kg Furosemid oral entweder 1, 2 oder 3 Tage verabfolgt. Vierundzwanzig Stunden nach ihrer letzten Verabfolgung wurden sie betäubt und zum Messen der Nierenfunktion und Hämodynamik mit Instrumenten versehen. Ihre Basalglomerulus-Filtrationsrate wird auf dieser Folie dargestellt. Wie gezeigt ist die GFR nach einem Tag Furosemidverabfolgung ziemlich normal (1–1,2 ml/ml/100 ist normal). Die GFR ist nach zwei Tagen Verabfolgung verringert und nach 3 Tagen Verabfolgung weiter verringert. Nach 3 Tagen ist die GFR auf ~50–60% des Normalwerts verringert.

[0021] **Fig.** 12: Diese Daten sind von denselben Ratten wie in **Fig.** 11. Wir sammelten über eine Grundlinie von 30 Minuten Urin und bestimmten bei diesen Ratten die Basalnatriumausscheidung. Normalerweise (Tag-0-Ratten) scheiden die Ratten etwa 0,6 uÄq/min aus. Nach 1 Tag Furosemid ist diese auf etwa 0,5 uÄq/min verringert. Nach 2 und 3 Tagen Furosemid erfolgt eine weitere Abnahme auf einen Punkt, an dem die Ratten im Wesentlichen keinen Natrium ausscheiden.

[0022] **Fig.** 13: Diese ist eine erneute graphische Darstellung der **Fig.** 11 als Grundlinien GFR (gefüllte Balken). Außerdem wurde die GFR aus den Urinsammlungen über 30 Minuten nach BG9719 hinzugefügt. BG9719 wurde diesen Tieren als 0,1 mg/kg i.v. (nahezu Höchstdosis) nach dem Sammeln des Grundlinienurins verabfolgt.

[0023] **Fig.** 14: zeigt die natriuretische Antwort auf BG9719 (0,1 mg/kg i.v.) bei normalen Ratten (Kontrollratten) und Ratten, die 3 Tage eine Furosemidbehandlung erhalten hatten. 'E1' ist der Zeitraum der ersten fünfzehn Minuten nach der Verabfolgung, 'E2' ist der nächste Zeitraum von 15 Minuten, während 'E3' und 'E4' auf E2 folgende, fortlaufende Zeiträume von 30 Minuten sind.

[0024] **Fig.** 15: ist eine graphische Darstellung der natriuretischen Antwort, die als in den 90 Minuten nach der Verabfolgung ausgeschiedenes Gesamtnatrium ausgedrückt ist, gegenüber der Änderung der Glomerulus-Filtrationsrate, die als prozentuale Änderung der Grundlinie ausgedrückt ist.

GENAUE BESCHREIBUNG

[0025] Die Anmelden haben überraschenderweise gefunden, daß bestimmte Verbindungen, die mit hoher Affinität und Selektivität an Adenosin-A1-Rezeptoren binden können, an Patienten, die an Stauungsinsuffizienz oder anderen Erkrankungen oder Zuständen leiden, die mit Ödem verbunden sind, in Kombination mit einem Adenosin nicht modulierenden Diuretikum (hierin als „NAM-Diuretikum" bezeichnet) verabreicht werden können, ohne die Glomerulus-Filtrationsrate nachteilig zu beeinflussen. Obschon von Adenosin-A1-antagonistische Verbindungen bekannt ist, daß sie die biologische Aktivität von Adenosin modulieren und von ihnen gezeigt wurde, daß sie in bestimmten Nierenverletzungsmodellen nierenschützend sind, gibt es bis heute keine Lehre der beanspruchten Verfahren der Behandlung, des Verringerns oder Verhinderns der CHF-Symptome durch Verabreichen einer Kombination aus einem hochselektiven und wirkungsstarken Adenosin-A1-Antagonisten und einem NAM-Diuretikum.

[0026] Verschiedenen Diuretikakombinationen sind in der Vergangenheit in der Hoffnung in Betracht gezogen worden, daß derartige Kombinationen eine bessere Diurese liefern oder die Nierenfunktion bei Patienten erhöhen, die eine derartige Behandlung benötigen. Obschon einige Kombinationen für Patienten von Vorteil sind (zum Beispiel kann die Kombination eines Schleifendiuretikums mit Thiazid die Diurese erhöhen), führt sie jedoch oft zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Ältere Adenosin-A1-Antagonisten, zum Beispiel Theophyllin weisen nicht die Selektivität oder Wirksamkeit auf, die zum Erhalten der überraschenden Vorteile der vorliegend beanspruchten Erfindung notwendig sind. Außerdem waren frühere Kombinationen in einer klinischen Umgebung wegen der toxischen Wirkungen der bekannten Adenosininhibitoren nicht besonders wirkungsvoll. Von Theophyllin ist zum Beispiel bekannt, daß es ein sehr enges therapeutisches Fenster aufweist, da das Molekül die Blut-Gehirn-Schranke durchbricht und toxische Nebenwirkungen hervorruft. Die Nebenwirkungen der weniger wirkungsvollen und weniger selektiven Adenosinantagonisten haben den Fachmann am Verfolgen einer derartigen Kombination in klinischer Umgebung im Hinblick auf die negativen Wirkungen abgehalten.

[0027] Insbesondere haben die Anmelder gefunden, daß die kombinierte Verabreichung eines hochselektiven und wirkungsvollen Adenosin-A1-Antagonisten und eines NAM-Diuretikums tatsächlich die Glomerulus-Filtrationsrate auffrischen oder verbessern kann, während die diuretische Ansprechbarkeit erhalten, erhöht oder wiederhergestellt wird. Die Verfahren sind besonders bei den ödematösen Zuständen anwendbar, die mit einer Änderung der Nierenfunktion, wie etwa Stauungsinsuffizienz oder Aszites, verbunden sind. Außerdem sind die beanspruchten Kombinationen und Verwendungen beim Behandeln einer Nierendysfunktion, insbesondere auf einen kardiopulmonären Bypass folgend gleichermaßen nützlich.

[0028] Der Antagonismus von A1-Rezeptoren im proximalen und distalen Tubulus kann wichtige Stellen der

Natriumreabsorption im Nephron zum Ziel haben. Weiterhin kann durch Gefäßerweiterung der zuführenden Arteriole die Nierenfunktion während der Natriurese durch Hemmung der tubuloglomerulären Rückkopplung aufrecht erhalten werden.

[0029] Die Hemmung der Natriumreabsorption im proximalen Tubulus kann bei Krankheiten wie etwa Stauungsinsuffizienz, chronischer Nierenerkrankung und anderen, mit einer Flüssigkeitsretention verbundenen Erkrankungen nützlich sein. Die Blockade des Adenosin-A1-Rezeptors stellt einen Mechanismus zum Auslösen der Diurese bei sonst diuretikaresistenten Patienten dar, da dieser Rezeptor die Adenosinwirkungen sowohl auf die Reabsorption im proximalen Tubulus als auch die tubulär-glomeruläre Rückkopplung vermittelt. Traditionelle Behandlungen von CHF, die hierin durch Furosemid veranschaulicht werden, weisen typischerweise sowohl zahlreiche negative Nebenwirkungen, zum Beispiel Kaliumverlust, als auch kritische Abnahmen der Glomerulus-Filtrationsraten auf. Patienten mit Stauungsinsuffizienz (CHF) benötigen oft bedeutende Dosen Furosemid oder anderer Schleifendiuretika, um die Flüssigkeitslast im Herz zu verringern. Die Nierenfunktion dieser Patienten fällt jedoch bei fortgesetzter Diurese oft ab, was ein besonders schwieriges klinisches Szenario darstellt. Die mit CHF verbundene Verringerung des Nierenblutstroms führt bei diesen Patienten zu einer verschlechterten Glomerulus-Filtrationsrate. Bei Patienten mit CHF kann eine erhöhte Aktivität des Nephrons zu einer Reabsorption von über 80% der filtrierten Natriumlast im proximalen Tubulus führen. Somit erreicht die Henle-Schleife oder den distalen Tubulus, die Stellen, an denen Schleifen- und distal wirksame Diuretika wirksam sind, wenig Natrium. Häufig werden CHF-Patienten gegenüber den verabreichten Diuretika unempfänglich. Oft wird diesen Patienten ein weiteres Diuretikum mit einer Wirkungsstelle verabreicht, die von der, an die ursprünglich verabreicht wurde, verschieden ist, in der Hoffnung, die Urinabgabe zu erhöhen. Dies führt jedoch üblicherweise zu einer weiteren Abnahme der Nierenfunktion.

[0030] Chronische Natriumretention und Ödem sind Kennzeichen von Patienten mit fortgeschrittener Stauungsinsuffizienz, chronischer Nierenerkrankung und dekompensierter Zirrhose. Sowohl große Diuretikadosen als auch Kombinationen von Diuretika wie etwa Thiazide und Schleifendiuretika sind oft bei diesen Patienten erforderlich; ihre Wirksamkeit ist jedoch häufig begrenzt. Diese Resistenz gegenüber einer Diuretikatherapie ist auf die verringerte distale Fluidlieferung als Folge einer erhöhten Reabsorption im proximalen Tubulus zurückzuführen. Außerdem kann ein Versagen des Diuretikums, den Wirkort zu erreichen, vorliegen. Zum Beispiel ist die Verschlechterung des Furosemidtransports zum Tubuluslumen bei Azotämie gut dokumentiert.

[0031] Die vorliegende Erfindung ist beim Behandeln sowohl jedes Zustands, bei dem ein Patient für NAM-Diuretika unempfänglich geworden ist oder darauf nicht anspricht, als auch Zuständen, bei denen die Patienten ein verringertes Ansprechen auf Diuretika erleben, nützlich. Die beanspruchte Erfindung kann zum Beispiel außer CHF zum Behandeln von Patienten mit zirrhotischem Aszites oder einer auf einen kardiopulmonären Bypass folgenden Nierendysfunktion nützlich sein.

[0032] Eine Anzahl der Pathogenese von Aszites zugrundeliegender Mechanismen ist vorgeschlagen worden. Eine veränderte, intrarenale Hämodynamik ist ein kennzeichnendes Merkmal der Pathophysiologie dieser Störung. Es gibt ein Anzeichen einer ausgeprägten Gefäßverengung der zuführenden Arteriole, die durch intrarenale Reaktionen oder hepatorenale Reflexe vermittelt werden kann. Eine Nierendysfunktion bei Patienten mit Zirrhose und Flüssigkeitsrückhalt ist ebenfalls durch eine starke Natriumreabsorption im proximalen Tubulus gekennzeichnet, was zu einer verminderten, oft bis zu 10 mmol niedrigen täglichen Natriumabgabe im Urin führt. Der genaue Mechanismus für diese Reabsorption im proximalen Tubus ist ungewiß.

[0033] Die gegenwärtige Aszitesbehandlung ist vorherrschend auf die Verwendung von Aldosteronantagonisten beschränkt, die durch Verringern der im distalen Tubulus reabsorbierten Natriummenge als Folge einer erhöhten Plasmarenin-Angiotensin-Aktivität (PRA) wirksam sind. Mit der Zeit scheint die Verwendung distaltubulärer Diuretika (z. B. Thiazide) durch die Reabsorption im proximalen Tubulus eingeschränkt zu sein, was zu einer minimalen distalen Natriumzufuhr führt und auf diese Weise die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe einschränkt. Schleifendiuretika können anfangs wirksam sein, sie können jedoch zu Komplikationen führen, die mit einem Abfallen der Nierenfunktion verbunden sind und gelegentlich zu einem hepatorenalen Symptom führen. Im Lauf der Zeit wird die Verwendung von Schleifendiuretika erneut durch die Natriumreabsorption im proximalen Tubulus und den Ausfall der Zufuhr an die Henle-Schleife eingeschränkt.

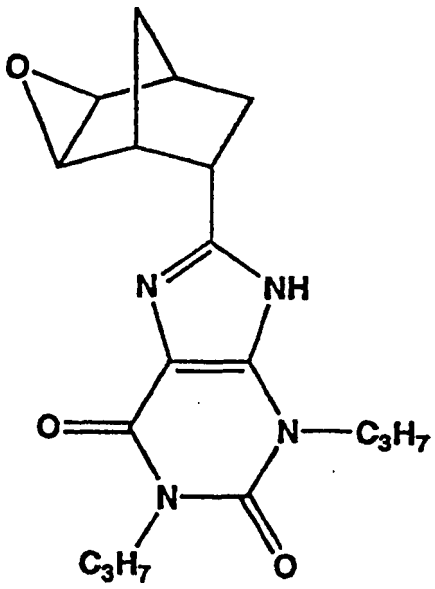
[0034] Patienten, die eine Resistenz gegenüber einer Diuretikabehandlung entwickeln, können derzeit einer Parazentese und/oder Lebertransplantation bedürfen. So können die beanspruchten Zusammensetzungen, die die Adenosin-A1-Rezeptoren sowohl im proximalen als auch distalen Tubus antagonisieren, für die Natriumreabsorption wichtige Stellen ins Ziel nehmen und die Ansprechbarkeit auf Diuretika bei unempfänglichen oder resistenten Patienten bei der Gabe in Kombination mit einem NAM-Diuretikum wieder herstellen.

[0035] Die Verfahren in bestimmten Ausführungsformen umfassen die Verabreichung an für NAM-Diuretika unempfängliche Patienten, wie etwa die an Aszites oder CHF leidenden, eines Adenosin-A1-Antagonisten, während die Diuretikatherapie aufrecht erhalten wird. Überraschenderweise führt dies nicht nur zu einer vollständigen Erneuerung der diuretischen Funktion der NAM-Diuretikakomponenten, sondern führt auch zu einer Erneuerung oder Erhöhung der Glomerulus-Filtrationsrate ohne negative Nebenwirkungen. Die überschüssige Flüssigkeit kann daher rascher und wirkungsvoller ohne die mit dem Verabreichen eines NAM-Diuretikums al-

lein verbundenen Nebenwirkungen entfernt werden. Außerdem führt die Kombination eines Adenosin-A1-Antagonisten und eines NAM-Diuretikums beim Verabreichen an einen ödematösen Patienten zu einem synergistischen Gewichtsverlust (siehe **Fig.** 14).

[0036] In der vorliegenden Erfindung kann jeder hochwirksame, hochselektive Adenosin-A1-Antagonist verwendet werden. Von vielen dieser Antagonisten ist früher gezeigt worden, daß sie diuretische Wirkungen aufweisen. Bis heute gibt es jedoch keine Lehre oder Anregung zu einer Kombination aus NAM-Diuretika mit einem hochwirksamen und selektiven Adenosin-A1-Antagonisten zum Wiederherstellen der Ansprechbarkeit auf Diuretika und Verbessern der Glomerulus-Filtrationsrate. Es gibt auch keine Lehre oder Anregung zu dem synergistischen Gewichtsverlust, der sich aus den beanspruchten Verfahren und Zusammensetzungen ergibt.

[0037] Der Adenosin-A1-Antagonist der Erfindung ist das in Formel 1 dargestellte und hierin BG9719 bezeichnete 1,3-Dipropyl-8-[5,6-exo-epoxy)-2(S)-norbornyl]-xanthin; siehe zum Beispiel US-Patent Nr. 5 446 046, 5 631 260 und 5 668 139, die sowohl die bevorzugten Adenosinantagonisten der beanspruchten Erfindung als auch Verfahren ihrer Herstellung beschreiben.



Formel 1

[0038] Die Adenosin-A1-Antagonisten der Erfindung umfassen auch Isomere von BG9719, Salze, Ester oder Derivate.

[0039] BG9719 besitzt einzigartige diuretische Eigenschaften, die sowohl zu einer kaliumsparenden, diuretischen Aktivität als auch dem Verstärken der natriuretischen und diuretischen Aktivität eines Schleifendiuretikums ohne weiteres Erhöhen der Kaliumausscheidung führen. Außerdem leidet es als hydrophile Verbindung nicht an den negativen Wirkungen des Durchbrechens der Blut-Gehirnschranke wie andere lipophile Adenosin-A1-Antagonisten wie etwa Theophyllin. Somit stellt BG9719 in Kombination mit einem NAM-Diuretikum eine neue Therapie für Patienten mit Flüssigkeitsretentionsstörungen dar. BG9719 ist ein hochselektiver Adenosin-A1-Rezeptorantagonist, der durch Verringern der durch Adenosin A1 vermittelten Natriumreabsorption in sowohl den proximalen als auch distalen Nephrontubuli eine Natriurese mit nur geringem Kaliumverlust bewirkt. Außerdem unterbricht der Antagonismus der durch Adenosin A1 vermittelten Verengung der zuführenden Arteriole durch BG9719 die tubuloglumeroläre Rückkopplung. Auf diese Weise greift es in die Fähigkeit der Nieren ein, die GFR als Antwort auf die hohe Salzlast im distalen Nephron herunterzuregeln, ohne negative Nebenwirkungen hervorzurufen. Der sich daraus ergebende Erhalt der GFR trägt weiter zu der natriuretischen Wirkung von BG9719 bei und verhindert den Abfall der Nierenfunktion, der oft mit der Behandlung der Volumenüberlastung bei Stauungsinsuffizienz verbunden ist.

[0040] Außer dem Wiederherstellen oder Erhalten der diuretischen Reaktion auf ihre eher proximalen Wirkungen verhindert die Hemmung des Na^+/K^+-Austausches in dem distalen Tubulus durch Adenosin-A1-Antagonisten den mit einer verstärkten Natriumzufuhr an den distalen Tubulus verbundenen Kaliumverlust. Schleifendiuretika sind zum Beispiel oft mit einem wesentlichen Kaliumverlust verbunden, wenn sich der Na^+/K^+-Austausch in dem distalen Tubulus erhöht, um die durch diese Wirkstoffe in der Henle-Schleife verursachte Hemmung der Chlorid- und Natriumreabsorption zu kompensieren. Durch Hemmen der distalen Na^+-Reabsorption mit einer folgenden Hemmung der K^+-Ausscheidung, bietet die Verwendung von Adenosin-A1-Antagonisten in Kombination mit herkömmlichen Diuretika die Wirksamkeit von Schleifendiuretika, während der Kaliumverlust auf ein Mindestmaß zurückgeführt wird.

[0041] Die in der vorliegenden Erfindung brauchbaren Diuretika sind zum Beispiel Thiaziddiuretika und schließen Hydrochlorothiazide, Benthiazid, Chlorothiazid und dergleichen, Acetazolamid und seine Analoga und Ethacrynsäure ein. Andere Diuretika schließen schleifenwirksame Diuretika wie etwa Furosemid, Bumetanid, Amilorid, Thacrynsäure, Piretanid und Norsemid, kaliumspeichernde Diuretika wie etwa Spironolacton, Triamteren und Amilorid ein.

[0042] Zum Beispiel kann der Patient in einigen Fällen zuerst mit einem herkömmlichen Diuretikum über einen Zeitraum von Tagen, Stunden oder Wochen behandelt werden. Wenn der Patient auf das Diuretikum nicht länger ausreichend anspricht, kann dem Patienten dann der Adenosin-A1-Antagonist der Erfindung verabreicht werden. Diese kombinierte Verabreichung stellt darauf sowohl die Ansprechbarkeit auf das ursprünglich verabreichte Diuretikum wieder her, als es auch die GFR des Patienten wiederherstellt oder erhöht.

[0043] In anderen Ausführungsformen werden sowohl der Adenosinantagonist als auch das Diuretikum im wesentlichen gleichzeitig entweder in getrennten Dosierungsformen oder durch Verabreichung einer einzelnen pharmazeutischen Zusammensetzung, die beide aktiven Bestandteile enthält, verabreicht.

[0044] Der bevorzugte Zeitpunkt und das Verfahren der Verabreichung hängen sowohl von der Schwere des Zustandes des Patienten als auch anderen, dem Fachmann bekannten Faktoren ab.

[0045] In akuten Situationen kann es bevorzugt sein, die beanspruchten Zusammensetzungen intravenös zu verabreichen, obschon andere Verabreichungswege gleichermaßen annehmbar sind. In einigen Ausführungsformen kann es nützlich sein, in die beanspruchten pharmazeutischen Zusammensetzungen nach Wunsch weitere therapeutische Zusammensetzungen einzuarbeiten.

[0046] Die Verbindungen der Erfindung können mit pharmazeutisch wirkungsvollen Trägern zu Zusammensetzungen formuliert werden, die einem Patienten verabreicht werden können. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können oral in jeder oral annehmbaren Dosierungsform einschließlich Kapseln, Tabletten, magensaftresistent beschichteter Tabletten, wäßriger Suspensionen oder Lösungen, ohne darauf beschränkt zu sein, verabreicht werden. Im Fall von Tabletten zur oralen Verwendung schließen Träger, die gemeinhin verwendet werden, Lactose und Maisstärke ein. Gleitmittel wie etwa Magnesiumstearat werden ebenfalls typischerweise zugefügt. Zur oralen Verabreichung in Kapselform schließen brauchbare Verdünnungsmittel Lactose und getrocknete Maisstärke ein. Wenn wäßrige Suspensionen zur oralen Verwendung erforderlich sind, wird der aktive Bestandteil mit Emulgatoren und Suspendiermitteln kombiniert. Gewünschtenfalls können ferner bestimmte Süß-, Aroma- oder Farbstoffe zugesetzt werden.

[0047] Die Menge des aktiven Bestandteils, der mit den Trägermaterialien zum Herstellen einer Einzeldosisform kombiniert werden kann, schwankt in Abhängigkeit von dem behandelten Wirt und der jeweiligen Verabreichungsweise. Es versteht sich jedoch, daß eine besondere Dosierungs- und Behandlungsvorschrift für irgendeinen Patienten von einer Vielfalt von Faktoren einschließlich der Aktivität der eingesetzten speziellen Verbindung, dem Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheit, Geschlecht, Diät, Verabreichungszeit, Ausscheidungsrate, Wirkstoffkombination und der Beurteilung des behandelnden Arztes und der Schwere der jeweiligen behandelten Krankheit abhängt. Die Menge des aktiven Bestandteils kann auch von dem therapeutischen oder prophylaktischen Mittel abhängen, falls vorhanden, mit dem der Bestandteil zusammen verabreicht wird.

[0048] Standardverfahren zur Verabreichung von Adenosinantagonisten wie etwa Theophyllin und Aminophyllin und Diuretika wie etwa Furosemid oder Spironolacton in wirksamer Dosierung sind gut eingeführt und dem Fachmann wohlbekannt.

[0049] Bevorzugt sind Verabreichungsverfahren wie etwa eine intravenöse Injektion, die den raschen Zugang zu dem behandelten Gewebe oder Organ erlauben.

[0050] Den aktiven Bestandteil enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen können in jeder für das beabsichtigte Verabreichungsverfahren geeigneten Form vorliegen. Beim Verwenden zum oralen Gebrauch können zum Beispiel Tabletten, Pastillen, wäßrige oder orale Zusammensetzungen, Pulver, Sirupe oder Elixiere hergestellt werden. Zur oralen Verwendung vorgesehene Zusammensetzungen können gemäß jedem im Stand der Technik zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen bekannten Verfahren hergestellt werden und derartige Zusammensetzungen können ein oder mehr Mittel einschließlich Süßstoffe, Aromastoffe, Farbmittel und Konservierungsmittel enthalten, um eine wohlschmeckende Zusammensetzung zu liefern. Den aktiven Bestandteil im Gemisch mit nichttoxischen, pharmazeutisch annehmbaren Arzneimittelträgern enthaltende Tabletten sind ebenfalls annehmbar. Diese Arzneimittelträger können zum Beispiel inerte Verdünnungsmittel wie etwa Calcium- oder Natriumcarbonat, Lactose, Calcium- oder Natriumphosphat, Granulier- und Zerfallshilfsmittel, Bindemittel und Gleitmittel sein. Tabletten können unbeschichtet sein oder können durch bekannte Techniken beschichtet sein.

[0051] Außerdem können die pharmazeutischen Zusammensetzungen als Lösungen oder Suspensionen gemäß in der Technik bekannten Verfahren formuliert werden.

Beispiel 1:

[0052] Bei 12 59,3 ± 10,5 Jahre alten Patienten auf ACE-Hemmern mit CHF NYHA-Klasse II oder III wurden die Wirkungen von BG9719 auf die Nierenfunktion mit einem Placebo und Furosemid verglichen. Die Patienten erhielten eine einzelne intravenöse Dosis BG9719 (1,0 mg/kg) oder Plazebo auf randomisierte, doppelblinde, überkreuzte Weise an jeweils 2 Verabfolgungstagen, gefolgt von einer offen gekennzeichneten Dosis Furosemid i.v. (entsprechend der üblichen oralen Tagesdosis des Patienten) am dritten Verabfolgungstag. Die GFR wurde mittels Plasmaradionuklidmessungen bestimmt. Verglichen mit dem Placebo änderte sich die GFR mit BG9719 nicht. Im Gegensatz dazu fiel die GFR bei Furosemid erhaltenden Patienten. Die Natrium- und Urinausscheidung erhöhte sich entweder bei BG9719 oder Furosemid, obschon die Behandlungen nicht äquinatriuretisch waren. Es bestand keine Wirkung auf den Nierenplasmastrom.

Wirkungen von BG9719 und Furosemid gegenüber einem Placebo, 0–2 Stunden (Mittel ± SD [N])

GFR (mL/min/1.73m^2)	81.5± 23.5 (12)	79.6 ±23.8 (11)	63.4 ±18.0 (11)
RPF (mL/min/1.73m^2)	296 ± 118 (12)	334 ± 148 (12)	370 ±221 (12)
Na^+-Ausscheidung (mÄq)	8.57±7.47 (12)	36.7 ±26.0 *** (12)	103 ±77.9 * (6)
Urinvolumen (ml)	156 ±107 (12)	501 ±293 *** (12)	1081 ±529*** (12)

[0053] p-Werte sind Wirkstoff-Placebo aus einem Patienten: *[2]0,05, **[2]0,01, ***[2]0,001

Beispiel 2:

Verfahren

Tiere

[0054] Alle Verfahren waren vom Institutional Animal Care and Use Committee genehmigt und befanden sich im Einklang mit den NIH-Richtlinien für die Pflege und Verwendung von Tieren.

[0055] Männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden von Charles River Labs (Wilmington, DE) erhalten. Sie wurden in einem Raum mit Lichtregelung bei einem Hell/Dunkel-Zyklus von 12 h gehalten und man gewährte ihnen ad libitum Zugang zu Futter und Wasser.

Chirurgische Vorbereitung

[0056] Katheter wurden in die Bauchaorta und Schwanzvene über die linke Hüftarterie und -vene unter Betäubung mit einem Gemisch von Ketaminhydrochlorid (50 mg/kg) und Acepromazin (0,2 mg/kg, i.m.) implantiert. Ein zusätzlicher Tygon-Schlauch in medizinischer Qualität wurde in den Magen an das linke Ende der großen Krümmung verlegt. Eine mit Silastic abgedeckte Edelstahlkanüle wurde in die Blase implantiert. Einzelheiten des Eingriffs, die Versorgung vor und nach dem Eingriff und die Versuchsanordnungen sind früher genau beschrieben worden (87). Die Versuche wurden 4–5 Tage auf den Eingriff folgend ausgeführt, nach welcher Zeit sich die Ratten vollständig erholt hatten und an Gewicht zunahmen. Während dieser Erholung wurden die Ratten einzeln gehalten und wurden an einen Kunststoffkäfig gewöhnt (Modell ECU, Braintree Scientific, Inc., Braintree, MA).

Versuchsverfahren

[0057] Zwischen 8:00–9:00 Uhr wurden die Ratten gewogen und in den Käfig gesetzt. Die arterielle Leitung wurde über einen Gould-Druckmeßwertaufnehmer zum Aufzeichnen des Blutdrucks (MAP) und der Herzfrequenz (HR) an einen Gilson-Polygraph, die venöse Leitung zur Infusion von Träger und Testmitteln an Infusionspumpen und der Magenschlauch an eine 10- oder 20-cc-Spritze angeschlossen, um den Ersatz für den Verlust überschüssigen Urins zu gestatten. Die Blasenkanüle wurde mit einem kurzen Stück PE-Schlauch ver-

längert, um das Sammeln von Urin in vorgewogene Röhrchen zu erlauben.

[0058] Zum Ersetzen des normalen Flüssigkeits- und Elektrolytverlusts wurde heparinisierte (50 E/ml) Ringer-Lösung während des Versuchs über die arterielle Leitung und 5% Dextrose während des Äquilibrierungs- und Kontrollzeitraums über die venöse Leitung zu jeweils 10 µl/min infundiert. Wenn der Verlust überschüssiger Flüssigkeit 2 ml erreichte, wurde er über den Magenschlauch mit Ringer-Lösung mit Raumtemperatur ersetzt. Zur Äquilibrierung gewährte man bei allen Untersuchungen 45–60 min, an deren Ende eine Blutprobe von 0,5 ml zur Messung des Hämatokrit, der Plasmaelektrolyte und Kreatinin genommen wurde. Dies wurde von den verschiedenen, nachstehend beschriebenen experimentellen Verfahren gefolgt.

[0059] Gruppe 1. Verzögerte i.v.-Infusion diuretischer Mittel. Urin wurde während des Versuchszeitraums in Zeiträumen von 5 min gesammelt. Nach der Äquilibrierung wurden 3 Sammlungen durchgeführt, um die Grundlinie aufzustellen. Urinsammlungen von dreißig Minuten wurden vor und während der Infusion des Testmittels durchgeführt. Die Infusionsraten für jedes diuretische Mittel wurden in Vorversuchen bestimmt und waren (µg/kg/min): 0,3, 1, 3 und 10 für BG9719 (n = 5); 10, 30, 100 und 300 für FUR (n = 5), und 3, 10, 30 und 100 für HCTZ (n = 7). Am Ende der Versuche wurden die Ratten erneut gewogen und in ihre Heimatkäfige zurückgebracht.

[0060] Gruppe 2. Verzögerte i.v.-Infusion von Kombinationsdiuretika. Auf die Äquilibrierung, Kontrollsammlungen und die Infusion geeigneter Träger folgend wurde eine Kombination aus FUR und BG9719 (10 beziehungsweise 1 µg/kg/min) oder FUR und HCTZ (10 beziehungsweise 30 ug/kg/min) 30 min mit einer Rate von 10 µl/min infundiert. Nach dem Beenden der Infusion ließ man den Urinstrom zur Grundlinie zurückkehren; ungefähr 15–20 min. Die Ratten wurden anschließend gewogen und in ihre Heimatkäfige zurückgebracht.

[0061] Gruppe 3. Nieren-Clearance-Untersuchungen BG9719 und Furosemid. Insulin (10%) und PAH (2%) wurden von Beginn i.v. zu 20 µl/min infundiert. Zum Aufstellen der Grundlinienwerte wurden auf die Äquilibrierung folgend zwei 20-min-Urinsammlungen ausgeführt. Eine Blutprobe (500 µl) wurde in der Mitte der zweiten Sammlung genommen. Nachfolgend wurden der Träger, BG9719 (1 µg/kg/min) oder FUR (10 µg/kg/min) 90 min infundiert, während in dieser Zeit drei 30-min-Urinsammlungen ausgeführt wurden und eine weitere Blutprobe zwischen dem zweiten und dritten Zeitraum genommen wurde.

Analytik und Datenanalyse

[0062] Die Urin- und Plasmakonzentrationen von Insulin und PAH wurden durch Spektrophotometrie bestimmt, die Elektrolytkonzentrationen wurden mittels des Synchron ASB Clinical Systems (Beckman Instr. Inc., Brea, CA) und die Osmolarität durch ein automatisches Osmometer (Model 2430, Precision Systems, Inc., Natick, MA) gemessen. Die Nieren-Clearance-Werte wurden mittels Standard-Clearance-Formeln berechnet und je 100 g Körpergewicht ausgedrückt.

[0063] Alle Werte stellen die als Absolutwerte ausgedrückten maximalen Änderungen dar und werden durchgängig als Gruppenmittel ± SEM ausgewiesen. Daten aus den Dosis-Reaktion-Untersuchungen (Gruppen 1–5) wurden mittels einer Varianzanalyse für wiederholte Messungen analysiert, post-hoc-Vergleiche wurden mit dem Schette-f-Test durchgeführt. Eine Varianzanalyse (ANOVA) wurde zum Analysieren von Unterschieden zwischen den Wirkungen verschiedener Diuretika und ihren Kombinationen (Gruppe 6) und den Nieren-Clearance-Daten (Gruppe 7) verwendet. Ein Wert von $P < 0,05$ wurde als statistisch bedeutsam angesehen.

Wirkstoffe und Lösungen

[0064] BG9719, Furosemid und Hydrochlorothiazid (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) wurden täglich in einem 20% Ethanol, 30% PEG 200 und 50% steriles Wasser enthaltenden Gemisch zubereitet.

Ergebnisse

[0065] Der sorgfältige Ersatz des Flüssigkeits- und Elektrolytverlusts sicherte den Erhalt der Flüssigkeits- und Elektrolythomöostase mit der Ausnahme einer kleinen Abnahme bei den Plasmakaliumwerten in einer Tiergruppe (Tabelle 1). Der Flüssigkeitsersatz verhinderte eine ernste Volumenkontraktion und gestattete auf diese Weise die Ermittlung der Dosis-Reaktion-Wirkungen und der Wirkungsdauer der diuretischen Mittel. Der mittlere Basalblutdruck (112 ± 4 mmHg) und die Herzfrequenz (368 ± 14 Schläge/min) waren zwischen den beiden Gruppen nicht verschieden und es gab keine Änderung bei einem Parameter während einer der Untersuchungen.

Dosis-Reaktion-Untersuchungen.

[0066] Die Infusion von BG9719 führte zu einer dosisabhängigen Zunahme des Urinstroms wie in einem re-

präsentativen Versuch (**Fig.** 1) gezeigt wurde. Die Infusion in einem Träger wies keine bedeutende Wirkung auf den Urinstrom und die Natriumausscheidung auf (**Fig.** 1). Die höchsten diuretischen Wirkungen von BG9719, FUR und HCTZ wurden mit Dosen von 3, 100 beziehungsweise 20 µg/kg/min (**Fig.** 2) erreicht. Furosemid war ein zweimal so starkes Diuretikum wie BG9719, wogegen HCTZ nur geringe Wirkungen aufwies (**Fig.** 2 & Tabelle 2). Die Kaliumausscheidung war mit FUR und HCTZ, nicht aber mit BG9719 bedeutend verstärkt. Die Urinausscheidung erhöhte sich bei den niedrigsten Dosen etwas (Daten nicht dargestellt), kehrte aber während der Infusion höherer Dosen wieder zur Grundlinie zurück (Tabelle 2). Sowohl bei diesen als auch bei den folgenden Untersuchungen (Gruppe 2 & 3) war die Zunahme des Urinstroms einzig der Zunahme der Ausscheidung gelöster Substanzen zuzuschreiben (Cosm). Die Clearance freien Wassers, CH_2O, war nicht verändert (Tabelle 2).

[0067] Kombinationsuntersuchungen. Äquidiuretische Dosen von BG9719, FUR und HCTZ waren 1, 10 beziehungsweise 30 µg/kg/min. Kombinationen von FUR + BG9719 oder FUR + HCTZ zeigten beide eine additive diuretische Wirkung wie durch die 30-min-Urinabgabe (**Fig.** 3) veranschaulicht wird. BG9719 und HCTZ beeinflußten jedoch die Wirkung von FUR auf die Elektrolytausscheidung unterschiedlich (**Fig.** 3). BG9719 verstärkte die natriuretische Wirkung von FUR bedeutend in additiver Weise, ohne seine kaliuretische Wirkung weiter zu erhöhen. Im Gegensatz dazu erhöhte HCTZ (Hydrochlorothiazid) die kaliuretische Wirkung von Furosemid bedeutend und erhöhte seine natriuretische Wirkung nur mäßig (**Fig.** 3).

[0068] Wirkung von BG9719 und Furosemid auf die Nierenhämodynamik. Verzögerte Trägerinfusionen wiesen keine Wirkung auf GFR und RBF oder auf die fraktionelle Ausscheidung von Elektrolyten (**Fig.** 4 & 5) auf. BG9719 erhöhte die GFR mäßig (13%), die Änderung war jedoch statistisch unbedeutend. Im Gegensatz dazu erniedrigte eine FUR-Infusion die GFR und RBF bedeutend (**Fig.** 4). Beide Verbindungen erhöhten die absoluten und fraktionellen Ausscheidungen von Natrium, aber nur FUR erhöhte die fraktionelle Kaliumausscheidung (**Fig.** 5).

[0069] Der selektive Adenosin-A1-Rezeptorantagonist BG9719 besitzt eine bemerkenswerte diuretische Aktivität. Allein verabreicht erhöhte BG9719 den Urinstrom und die Natriumausscheidung, ohne entweder die Kaliumausscheidung oder die Nierenhämodynamik zu beeinflussen. Seine größten Wirkungen waren größer als die mit HCTZ beobachteten, das mit einer bedeutenden Kaliurese verbunden ist. Die Wirkung von BG9719 war nicht so groß wie Furosemid. Die Furosemidverabreichung war jedoch mit starken Zunahmen bei der Kaliumausscheidung verbunden. Dies stand im Gegensatz zu HCTZ, das bei der Gabe in Kombination mit FUR zu einer 3fachen Zunahme der Kaliumausscheidung führte. Diese Fähigkeit von BG9719, die Wirkung von FUR zu verstärken, ohne die Kaliumausscheidung weiter zu erhöhen, ist eine wichtige Beobachtung, da es einen Überfluß an Daten gibt, die zeigen, daß die kombinierte Verwendung von Schleifen- und Thiaziddiuretika zu Hypokalämie und möglicherweise ernsten Nebenwirkungen führt.

[0070] Diese Daten legen nahe, daß BG9719 bei der Gabe allein oder in Kombination mit einem Schleifendiuretikum ein wichtiges therapeutisches Werkzeug bei Patienten mit Stauungsinsuffizienz, chronischer Nierenerkrankung oder Zirrhose liefert. Außerdem legt sein einzigartiger Wirkungsmechanismus nahe, daß BG9719 bei sonst diuretikaresistenten Patienten wirksam ist. Außer dem Stimulieren der Natriumreabsorption im proximalen Tubulus aktiviert Adenosin den tubulär-glomerulären Rückkopplungsmechanismus und hemmt den Chloridtransport in den Sammelgang. Sowohl diese Aktivierung des tubulär-glomerulären Rückkopplungsmechanismus als auch die distale Natriumchloridreabsorption machen die proximal-tubulären Wirkungen von BG9719 nicht zunichte. Mikropunktionsuntersuchungen, die erhöhte Durchflußraten sowohl in den proximalen als auch distalen Tubuli auf die Verabreichung von BG9719 folgend zeigen, stützen dies. Außerdem könnte die durch Adenosin ausgelöste Hemmung des Na/K-Austausches im distalen Tubulus den Mechanismus für die beobachtete kaliumschonende Aktivität von BG9719 liefern.

[0071] Die diuretischen und natriuretischen Wirkungen einer Adenosin-A1-Rezeptorblockade sind früher mitgeteilt worden. Tatsächlich ist von Adenosinantagonisten gezeigt worden, daß sie die Natriumausscheidung sowohl bei Tieren als auch Bluthochdruckpatienten und normalen Freiwilligen erhöhen. Die erfolgreiche Entwicklung von Adenosinrezeptorantagonisten wird jedoch durch die Rezeptorkomplexität kompliziert. So besitzen viele Adenosin-A1-Rezeptorantagonisten auch ein gewisses Maß an A2-Rezeptor-antagonistischer Aktivität. Jede derartige Aktivität führt zu Herzbeschwerden, da sich der Antagonismus der A2-Rezeptoren im Herz der adenosinvermittelten, koronaren Gefäßerweiterung entgegenstellen würde. BG9719 ist einer der wirkungsstärksten und selektivsten, bisher identifizierten Adenosin-A1-Rezeptorantagonisten. Seine $IC_{50}{}^{S}$ für die A1- und A2-Rezeptoren ist 1,15 beziehungsweise 9000 nM, was eine 7800fache Selektivität für den A1-Rezeptor darstellt. Das Selektivitätsprofil von BG9719 ist dem einiger anderer Adenosin-A1-Rezeptorantagonisten wie etwa KW3902 und CPX überlegen, die eine A1- gegenüber A2-Selektivität von 150- beziehungsweise 60fach zeigen.

Beispiel 3:

[0072] Vierundzwanzig männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden zum Sammeln von Urin in Stoffwechsel-

käfige verbracht, um die natriuretische Reaktion auf oral verabreichte Verbindungen zu bestimmen. Acht Ratten erhielten Furosemid zu 100 mg/kg durch Zwangsernährung, acht Ratten erhielten BG9719 zu 1 mg/kg durch Zwangsernährung und acht Ratten erhielten beide Verbindungen in einer Kombinationsdosis. Urin wurde 4 Stunden nach der Verabfolgung gesammelt. Das Urinvolumen wurde gravimetrisch bestimmt und die Urin-Natriumkonzentration wurde durch Flammenphotometrie bestimmt. Die Natriumausscheidung (UNaV; uÄq/h) wurde aus diesen Werten berechnet. Wie in **Fig.** 6 dargestellt löst Furosemid (100 mg/kg IG) eine kräftige Natriurese aus, während die Reaktion auf BG9719 geringer ist. Beim gemeinsamen Verabfolgen zeigen die Ergebnisse eine additive natriuretische Reaktion.

Beispiel 4:

[0073] Sechzehn männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten sieben Tage lang einmal täglich Dosen von entweder Furosemid oder BG9719. Eine Hälfte der Ratten erhielt Furosemid durch Zwangsernährung zu 100 mg/kg. Die andere Hälfte erhielt BG9719 durch Zwangsernährung zu 1 mg/kg. Das Körpergewicht wurde jeden Tag vor der Verabfolgung bestimmt.

[0074] Wie in **Fig.** 7 dargestellt löst Furosemid einen Körpergewichtsverlust nach der ersten und zweiten Dosis aus, aber diese Wirkung wurde bei der nachfolgenden Verabfolgung nicht aufrechterhalten. Sobald die Ratten eine „Toleranz" gegenüber dem Schleifendiuretikum entwickeln, löst deshalb diese Verabfolgungsstrategie mit Furosemid keinen Körpergewichtsverlust aus. Das Verabfolgen von BG9719 löste keinen Körpergewichtsverlust aus.

Beispiel 5:

[0075] Die in Beispiel 4 dargestellten Ratten wurden an Tag 1 bis 5 des Verabfolgens in Stoffwechselkäfige verbracht und Urin wurde über 4 Tage nach der Verabfolgung gesammelt. Das Urinvolumen wurde gravimetrisch bestimmt und die Urin-Natriumkonzentration wurde durch Flammenphotometrie bestimmt. Die Natriumausscheidung (UNaV; uÄq/h) wurde aus diesen Werten berechnet.

[0076] Wie in **Fig.** 8 dargestellt wird die natriuretische Reaktion auf Furosemid beim wiederholten Verabfolgen vermindert, so daß die Reaktion an Tag 3 bis 5 von der durch Verabfolgen von BG9719 erzielten nicht verschieden ist. Die natriuretische Reaktion auf BG9719 wird über mehrere Verabfolgungstage aufrechterhalten.

Beispiel 6:

[0077] Den Ratten in Beispiel 4 und 5, die einmal täglich Furosemid erhielten, wurde eine Kombination von Furosemid (100 mg/kg durch Zwangsernährung) und BG9719 (1 mg/kg durch Zwangsernährung) an Tag 8 (Furo + BG9719) verabfolgt. Sie wurden in Stoffwechselkäfige verbracht und vier Tage lang nach der Verabfolgung wurde Urin gesammelt. Das Urinvolumen wurde gravimetrisch bestimmt und die Urin-Natriumkonzentration wurde durch Flammenphotometrie bestimmt. Die Natriumausscheidung (UNaV; uÄq/h) wurde aus diesen Werten berechnet.

[0078] Wie in **Fig.** 9 dargestellt führt eine Kombinationsverabfolgung von Furosemid und BG9719 nach dem Auslösen einer Furosemid-„Toleranz" zu einer erhöhten Natriurese gegenüber der mit Furosemid allein an Tag 5 beobachteten.

Beispiel 7:

[0079] Männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurde durch Zwangsernährung Furosemid zu 100 mg/kg entweder 1, 2 oder 3 Tage verabfolgt. Einer weiteren Gruppe (0 Tage) wurde kein Furosemid verabfolgt. Vierundzwanzig Stunden nachdem die letzte Dosis verabreicht worden war, wurden die Ratten betäubt und mit Instrumenten zum Messen der Nierenfunktion versehen. Insulin wurde intravenös infundiert und die Insulinkonzentration im Plasma und Urin wurde durch einen biochemischen Test bestimmt. Die Urin-Clearance von Insulin wurde als Maß für die Glomerulus-Filtrationsrate verwendet. Urin wurde über einen implantierten Blasenkatheter gesammelt. Die Urinvolumina wurden gravimetrisch bestimmt und die Urin-Natriumkonzentration wurde durch Flammenphotometrie gemessen. Die Natriumausscheidung (UNaV; uÄq/h) wurde aus diesen Werten berechnet. Auf einen Grundliniensammelzeitraum folgend erhielt jede Ratte eine einzelne intravenöse Bolusdosis von BG9719 (0,1 mg/kg i.v.). In **Fig.** 11 ist die Glomerulus-Filtrationsrate (GFR) dargestellt. Die GFR ist nach 1 und 2 Tagen Furosemidverabfolgung verhältnismäßig normal, nimmt aber auf etwa 60% des Normalwerts nach 3 Tagen Furosemidverabfolgung ab.

[0080] **Fig.** 12 zeigt die Grundlinien-Urin-Natriumausscheidung (UNaV). Die normale Grundlinien-Natriumausscheidung ist etwa 1 uÄq/min bei diesen Ratten (Tag 0). Diese nimmt auf 1 Tag Verabfolgung von Furosemid folgend wesentlich ab und nimmt 2 und 3 Tage nach der Verabfolgung weiter ab. Somit befinden sich diese

Ratten in einem Zustand der stabilen Natriumretention.

[0081] **Fig.** 13 – Die Glomerulus-Filtrationsrate (GFR) ist an der Grundlinie und nach der Verabfolgung von BG9719 dargestellt. Nach dem Erhalten von BG9719 erhöht sich die GFR bei allen Gruppen. Bemerkenswerterweise erholt sich die GFR bei den Tag-3-Ratten, die auf die Grundlinie abgefallen sind, auf einen Wert, der von dem normaler Ratten nicht verschieden ist. In **Fig.** 14 ist die Urin-Natriumausscheidung (UNaV) für Ratten, die kein Furosemid erhalten (Kontrollratten), und mit Furosemid (3-Tage-Furo-Ratten) behandelte Ratten dargestellt. „E1" stellt die ersten 15 Minuten nach der Verabfolgung dar, „E2" ist der zweite Zeitraum von fünfzehn Minuten, „E3" und „E4" sind die nachfolgenden Zeiträume von 30 Minuten. Wie gezeigt löst die intravenöse Verabreichung von BG9719 eine Natriurese aus, die innerhalb der ersten fünfzehn Minuten ein Maximum erreicht und anschließend zurück zur Grundlinie abfällt. Die Reaktion ist dieselbe zwischen den Kontrollratten und durch 3 Tage Furosemid-Verabfolgung behandelten Ratten.

Beispiel 8:

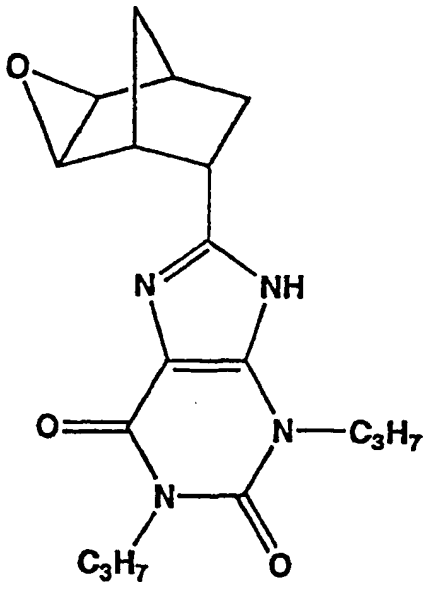
[0082] Sechs männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten sieben Tage lang einmal täglich eine Verabfolgung von Furosemid (100 mg/kg durch Zwangsernährung). Am achten Tag erhielten sie durch Zwangsernährung eine Kombinationsdosis von Furosemid (100 mg/kg) und BG9719 (1 mg/kg). Das Körpergewicht wurde vor jeder täglichen Verabfolgung und vierundzwanzig Stunden nach der Kombinationsdosis gemessen. Wie in **Fig.** 10 dargestellt löst die Furosemidverabfolgung eine bedeutende Körpergewichtsverringerung nach einem Tag und zwei Tagen Verabfolgung aus. Danach erfolgt keine weitere Gewichtsverringerung. Falls BG9719 jedoch zusammen mit Furosemid verabreicht wird, wird eine weitere, bedeutende Körpergewichtsabnahme beobachtet.

Beispiel 9:

[0083] Männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden betäubt und zum Messen der Nierenfunktion mit Instrumenten versehen. Insulin wurde intravenös infundiert und die Insulinkonzentration im Plasma und Urin wurde durch einen biochemischen Test bestimmt. Die Urin-Clearance von Insulin wurde als ein Maß für die Glomerulus-Filtrationsrate verwendet. Urin wurde über einen implantierten Blasenkatheter gesammelt. Die Urinvolumina wurden gravimetrisch bestimmt und die Urin-Natriumkonzentration wurde durch Flammenphotometrie gemessen. Die Natriumausscheidung (UNaV; uÄq/h) wurde aus diesen Werten berechnet. Auf einen Grundliniensammelzeitraum folgend erhielten Ratten eine intravenöse Boluseinzeldosis entweder von BG9719 (0,03 mg/kg oder 0,1 mg/kg), Furosemid (10 mg/kg oder 100 mg/kg) oder einer Kombination von Furosemid (10 mg/kg oder 100 mg/kg) und BG9719 (0,1 mg/kg). In **Fig.** 15 wird eine graphische Darstellung der natriuretischen Reaktion, die als in den 90 Minuten nach der Verabfolgung ausgeschiedenes Gesamtnatrium ausgedrückt ist, gegenüber der Änderung der Glomerulus-Filtrationsrate gezeigt, die als prozentuale Änderung von der Grundlinie ausgedrückt ist. Wie gezeigt erhöhten die beiden Dosen BG9719 die Natriumausscheidung auf ähnliche Werte und erhöhten die GFR. Furosemid erhöhte die Natriurese in dosisabhängiger Weise. Wie durch eine Verringerung der GFR festgestellt wurde, erfolgte die erhöhte Natriurese auf Kosten einer verringerten Nierenfunktion. Als BG9719 zusammen mit Furosemid verabreicht wurde, erhöhte sich die natriuretische Reaktion und die Verringerung der GFR wurde abgeschwächt.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung umfassend einen Adenosin-A1-Antagonisten der Formel 1

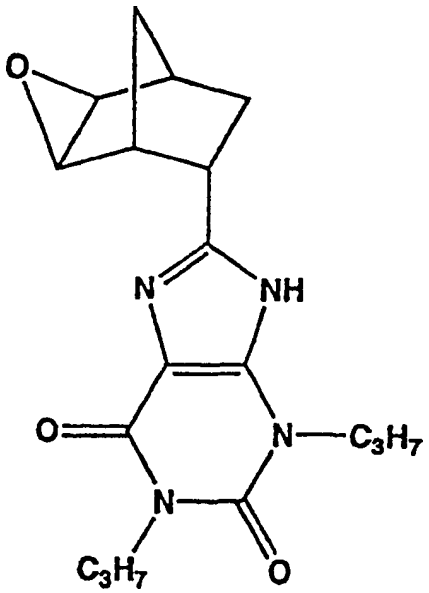


Formel 1

seine Isomeren, Salze, Ester und ein Nicht-Adenosin modifizierendes Diuretikum, das aus der aus Hydrochlorthiaziden, Furosemid, Torsumid, Bumetanid, Thacrynsäure, Piretanid, Norsemid, Spironolacton, Triamteren und Amiloridthiaziden bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

2. Zusammensetzung des Anspruchs 1, die eine pharmazeutische Zusammensetzung ist.

3. Verwendung eines Adenosin-A1-Antagonisten der Formel 1



Formel 1

seiner Isomeren, Salze, Ester in Kombination mit einer zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine diuretische Wirkung auslösen kann, ausgewählt aus der aus Hydrochlorthiaziden, Furosemid, Torsumid, Bumetanid, Thacrynsäure, Piretanid, Norsemid, Spironolacton, Triamteren und Amiloridthiaziden bestehenden Gruppe, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Auslösen einer diuretischen Wirkung bei einem auf ein Diuretikum nicht ansprechenden Tier.

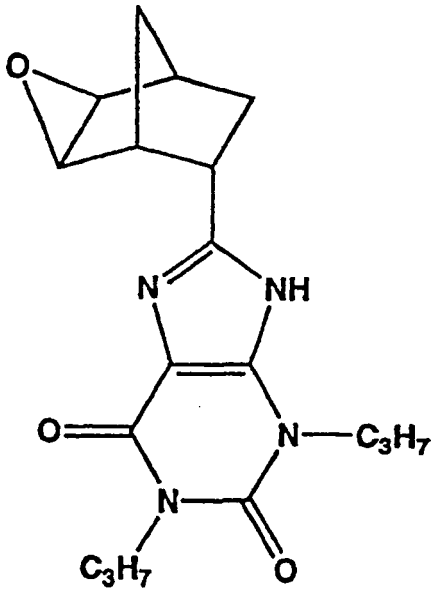
4. Verwendung des Anspruchs 3, wobei das Diuretikum auf die Verabreichung des Adenosin-A1-Antagonisten folgend verabreicht wird.

5. Verwendung des Anspruchs 3, wobei das Diuretikum im wesentlichen gleichzeitig mit dem Adeno-

sin-A1-Antagonisten verabreicht wird.

6. Verwendung des Anspruchs 3, wobei das Diuretikum vor dem Adenosin-A1-Antagonisten verabreicht wird.

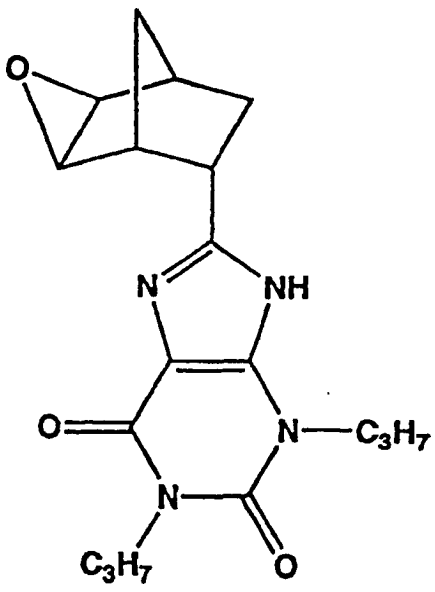
7. Verwendung eines Adenosin-A1-Antagonisten der Formel 1



Formel 1

seiner Isomeren, Salze, Ester in Kombination mit einem Nicht-Adenosin modifizierenden Diuretikum, ausgewählt aus der aus Hydrochlorthiaziden, Furosemid, Torsumid, Bumetanid, Thacrynsäure, Piretanid, Norsemid, Spironolacton, Triamteren und Amiloridthiaziden bestehenden Gruppe, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Aufrechterhalten oder Wiederherstellen der diuretischen Wirkung des Nicht-Adenosin modifizierenden Diuretikums bei einem Patienten.

8. Verwendung eines Adenosin-A1-Antagonisten der Formel 1



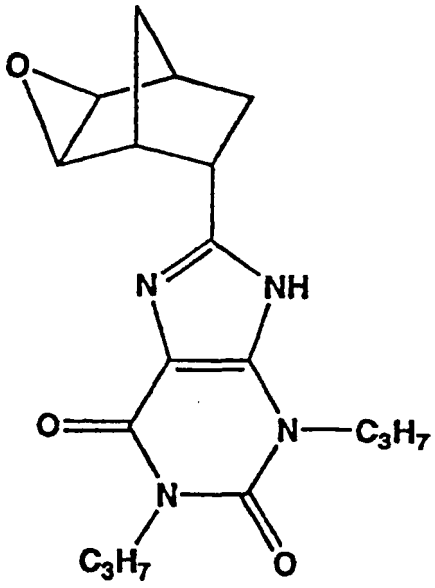
Formel 1

seiner Isomeren, Salze, Ester in Kombination mit einer zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine diuretische Wirkung auslösen kann, ausgewählt aus der aus Hydrochlorthiaziden, Furosemid, Torsumid, Bumetanid, Thacrynsäure, Piretanid, Norsemid, Spironolacton, Triamteren und Amiloridthiaziden bestehenden

Gruppe, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Aufrechterhalten oder Wiederherstellen der Nierenfunktion bei einem Patienten.

9. Verwendung eines der Ansprüche 3 bis 8, wobei die zweite pharmazeutische Zusammensetzung oder das Nicht-Adenosin modifizierende Diuretikum ein Schleifendiuretikum und/oder distales Diuretikum umfaßt.

10. Verwendung eines Adenosin-A1-Antagonisten der Formel 1



Formel 1

seiner Isomeren, Salze und Ester zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Aufrechterhalten oder Wiederherstellen der Nierenfunktion bei einem Patienten, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung an den Patienten verabreicht wird, falls die Glomerulus-Filtrationsrate des Patienten 20% oder mehr unter die normale Glomerulus-Filtrationsrate fällt, wobei das Überwachen der Glomerulus-Filtrationsrate die Schritte des
(a) Verabreichens einer therapeutisch wirksamen Menge eines Adenosin nicht modifizierenden Diuretikums, ausgewählt aus der aus Hydrochlorthiaziden, Furosemid, Torsumid, Bumetanid, Thacrynsäure, Piretanid, Norsemid, Spironolacton, Triamteren und Amiloridthiaziden bestehenden Gruppe, an den Patienten und
(b) Überwachens der Glomerulus-Filtrationsrate des Patienten umfaßt.

11. Verwendung der Zusammensetzung des Anspruchs 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Behandeln eines auf eine Diurese nicht ansprechenden Patienten.

Es folgen 17 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

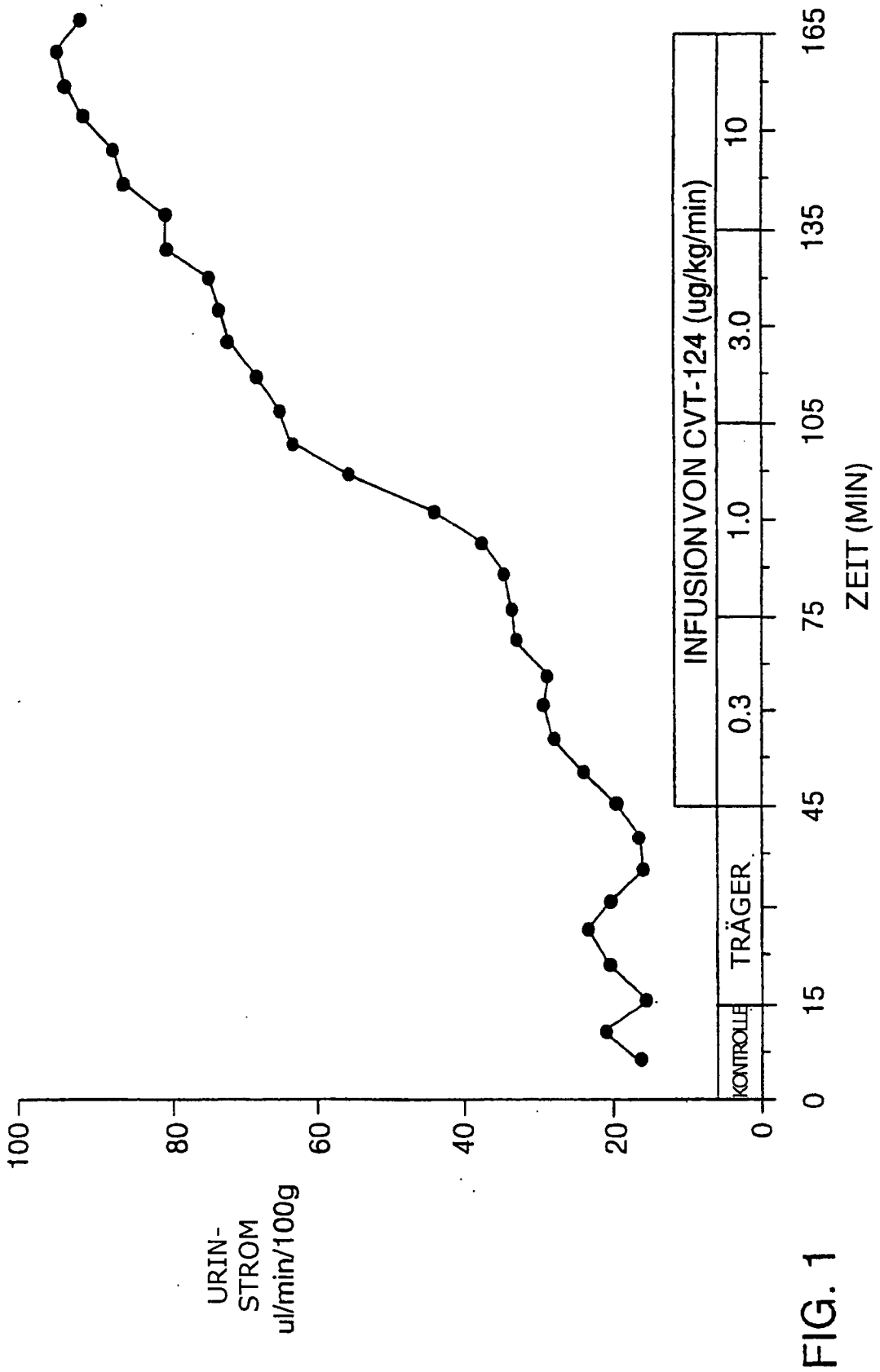


FIG. 1

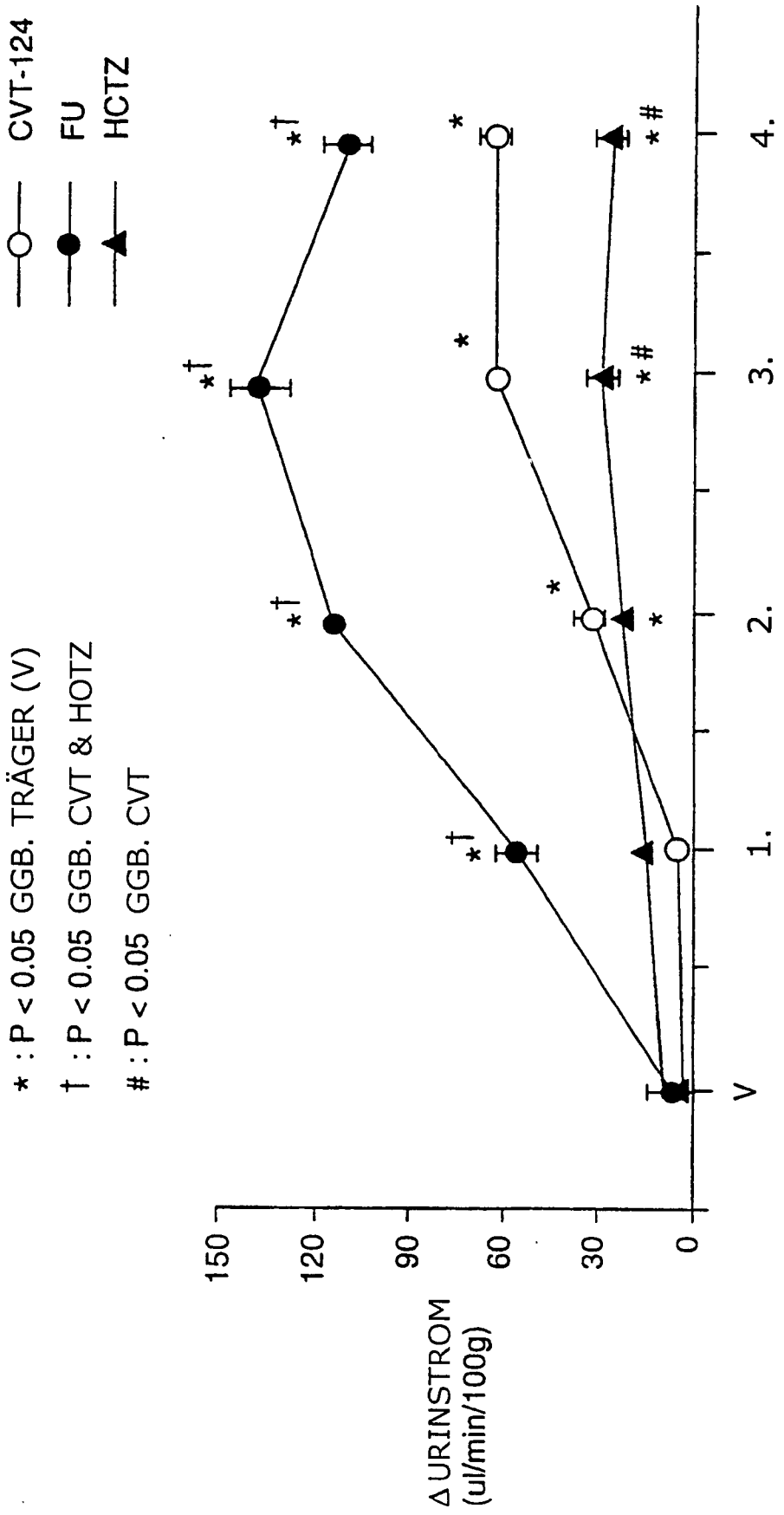

CVT-124
FU
HCTZ
* : P < 0.05 GGB. TRÄGER (V)
† : P < 0.05 GGB. CVT & HOTZ
# : P < 0.05 GGB. CVT
ΔURINSTROM (ul/min/100g)
150
120
90
60
30
0
V
1.
2.
3.
4.

FIG. 2A

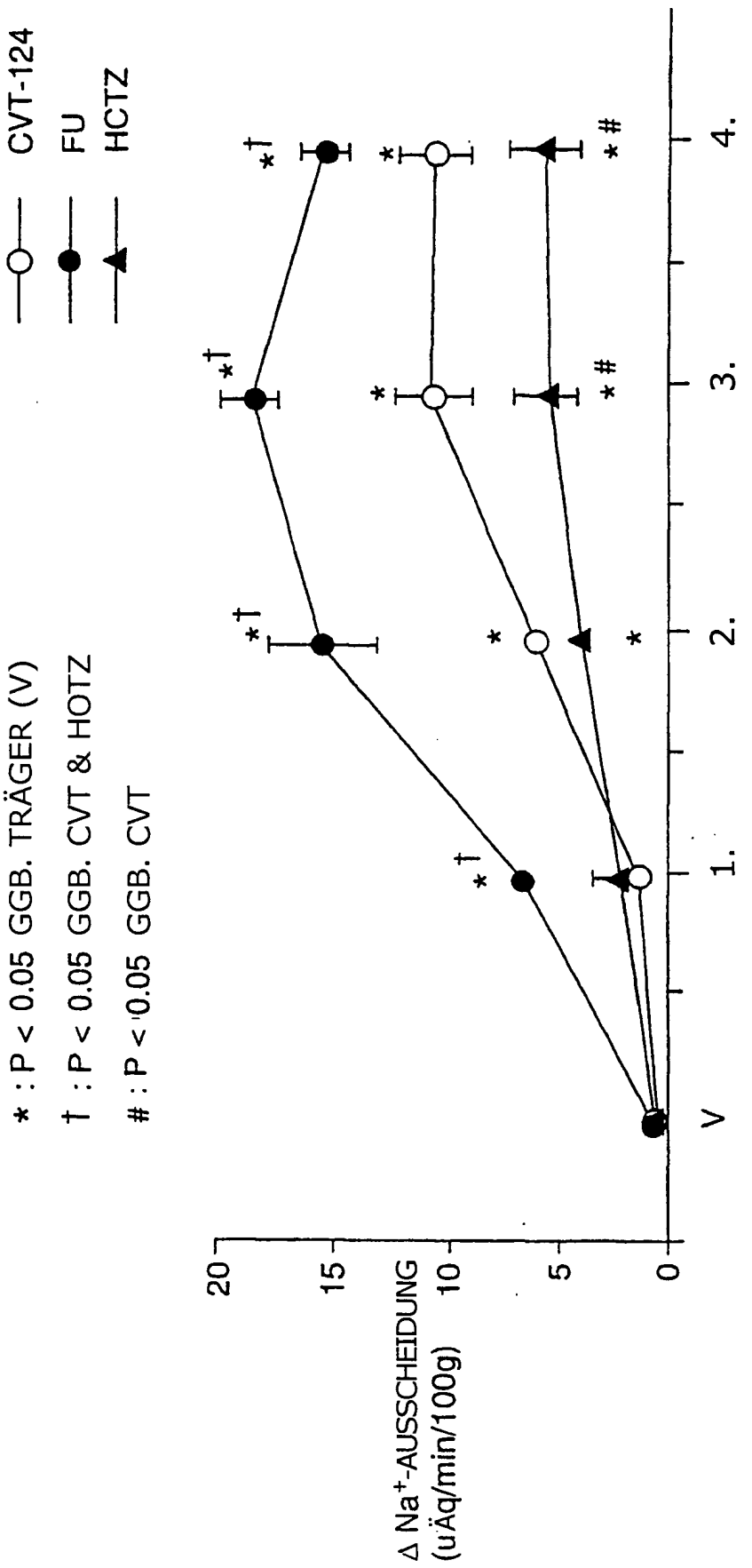

CVT-124
FU
HCTZ
* : P < 0.05 GGB. TRÄGER (V)
† : P < 0.05 GGB. CVT & HOTZ
# : P < 0.05 GGB. CVT
Δ Na+-AUSSCHEIDUNG (uÄq/min/100g)
20
15
10
5
0
V
1.
2.
3.
4.

FIG. 2B

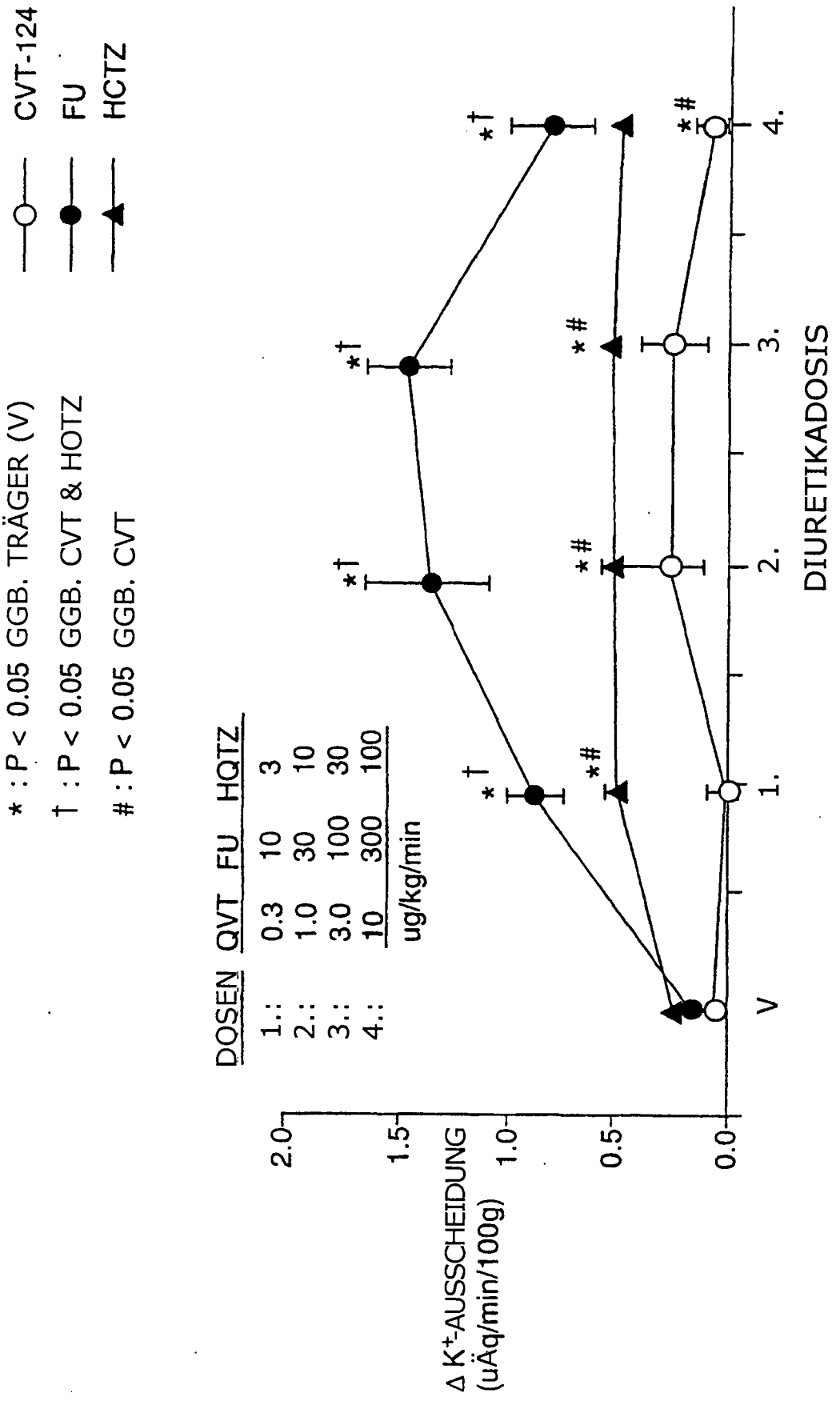

* : P < 0.05 GGB. TRÄGER (V)
† : P < 0.05 GGB. CVT & HOTZ
# : P < 0.05 GGB. CVT
CVT-124
FU
HCTZ
DOSEN QVT FU HQTZ
1.: 0.3 10 3
2.: 1.0 30 10
3.: 3.0 100 30
4.: 10 300 100
ug/kg/min
Δ K+-AUSSCHEIDUNG (uÄq/min/100g)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
V
1.
2.
3.
4.
DIURETIKADOSIS

FIG. 2C

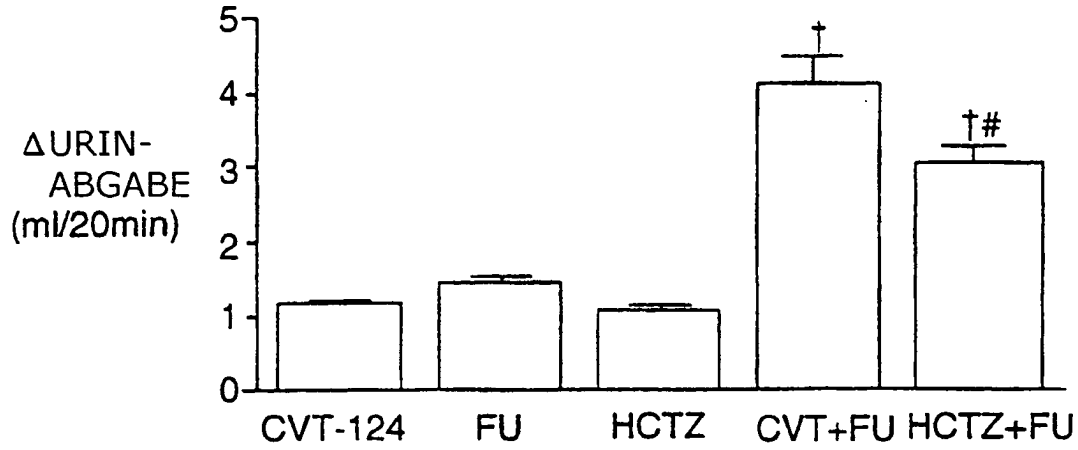


FIG. 3A

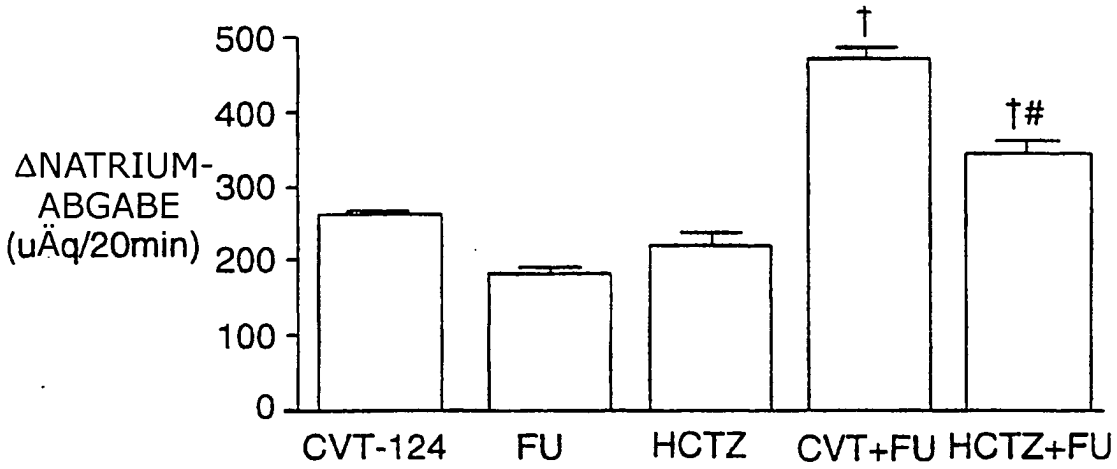


FIG. 3B

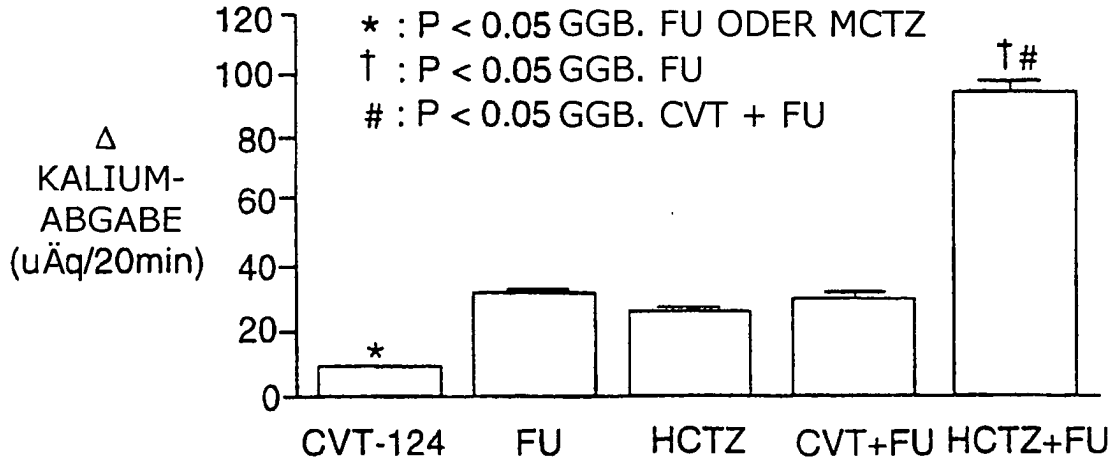


FIG. 3C

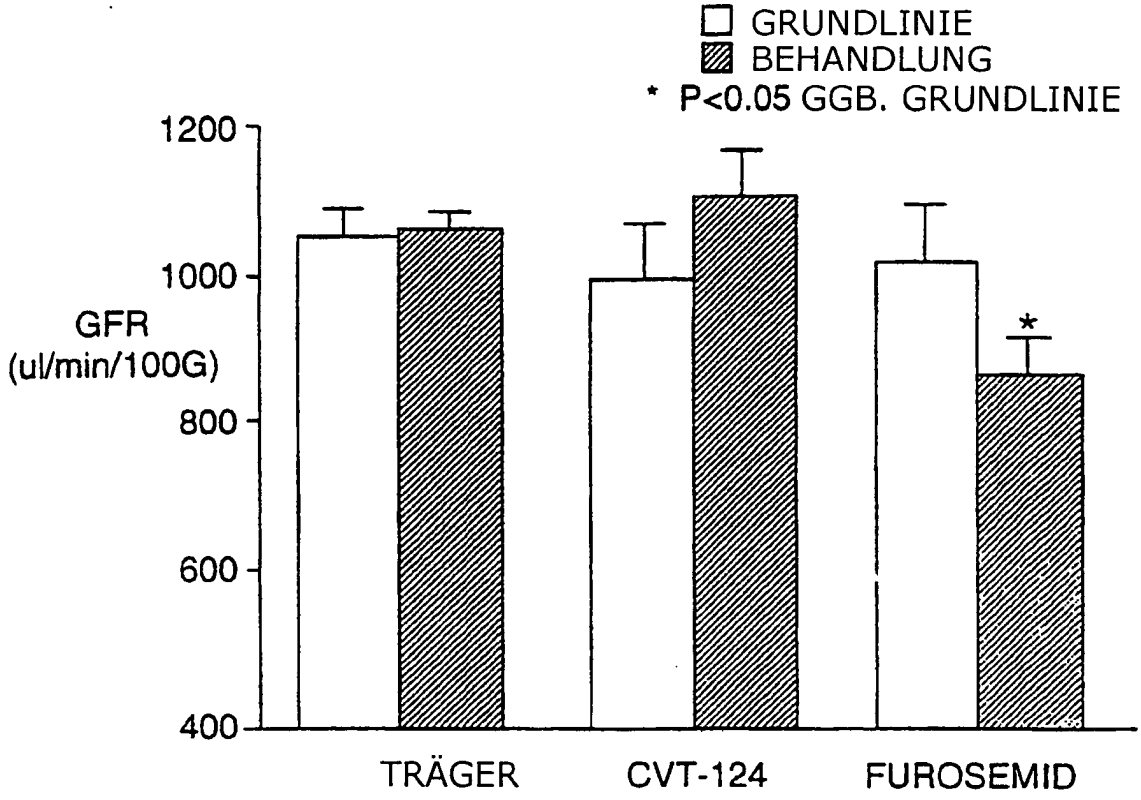

GRUNDLINIE
BEHANDLUNG
* P<0.05 GGB. GRUNDLINIE
1200
1000
800
600
400
GFR
(ul/min/100G)
*
TRÄGER
CVT-124
FUROSEMID

FIG. 4A

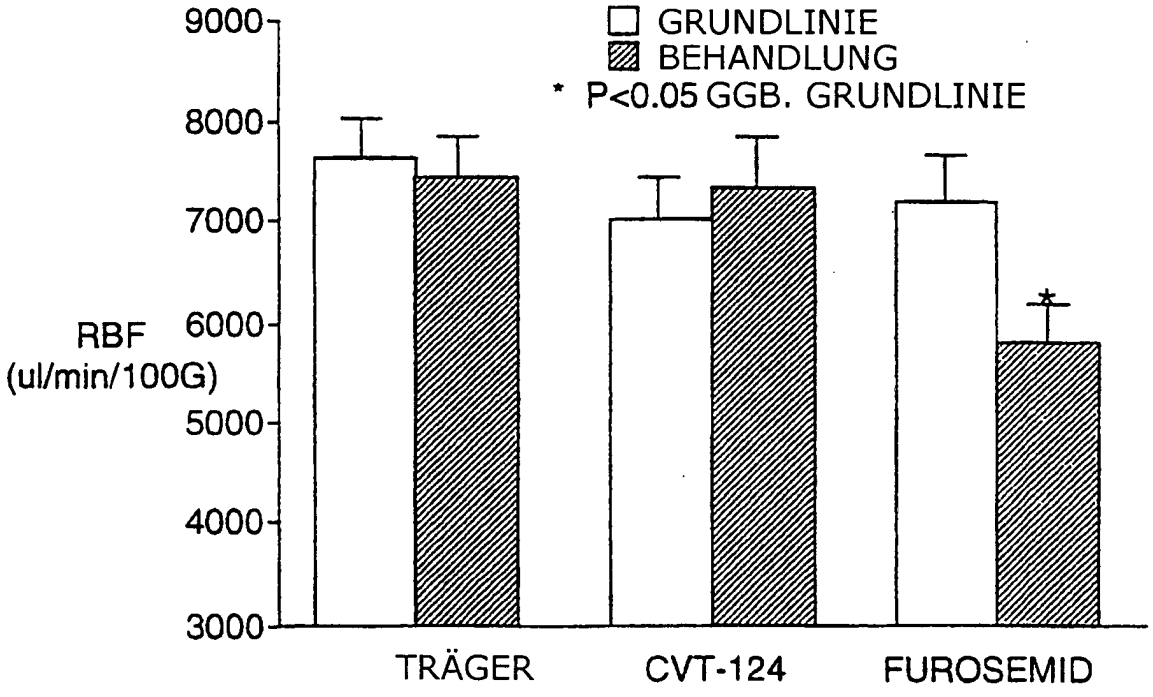

GRUNDLINIE
BEHANDLUNG
* P<0.05 GGB. GRUNDLINIE
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
RBF
(ul/min/100G)
*
TRÄGER
CVT-124
FUROSEMID

FIG. 4B

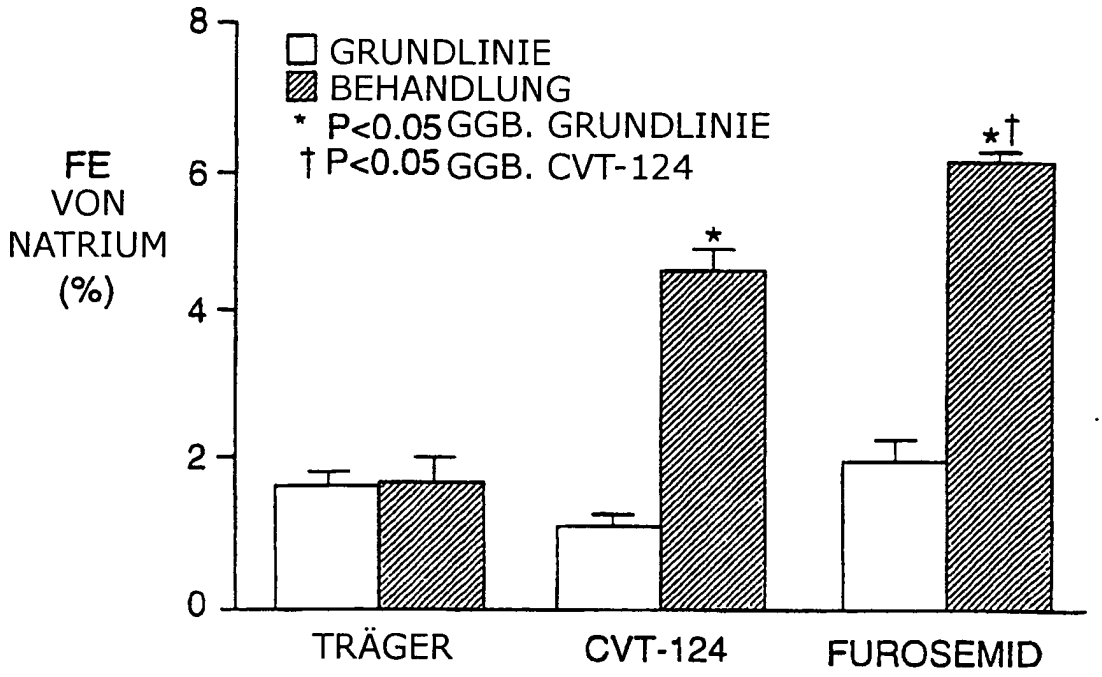

GRUNDLINIE
BEHANDLUNG
* P<0.05 GGB. GRUNDLINIE
† P<0.05 GGB. CVT-124
FE VON NATRIUM (%)
8
6
4
2
0
*
*†
TRÄGER
CVT-124
FUROSEMID

FIG. 5A

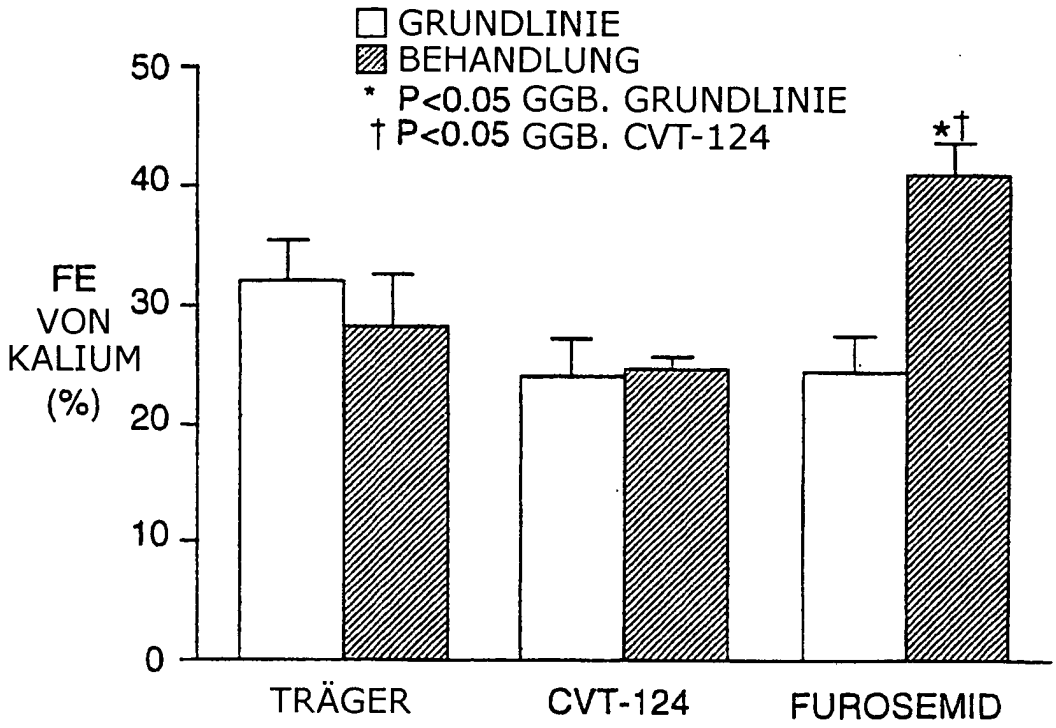

GRUNDLINIE
BEHANDLUNG
* P<0.05 GGB. GRUNDLINIE
† P<0.05 GGB. CVT-124
FE VON KALIUM (%)
50
40
30
20
10
0
*†
TRÄGER
CVT-124
FUROSEMID

FIG. 5B

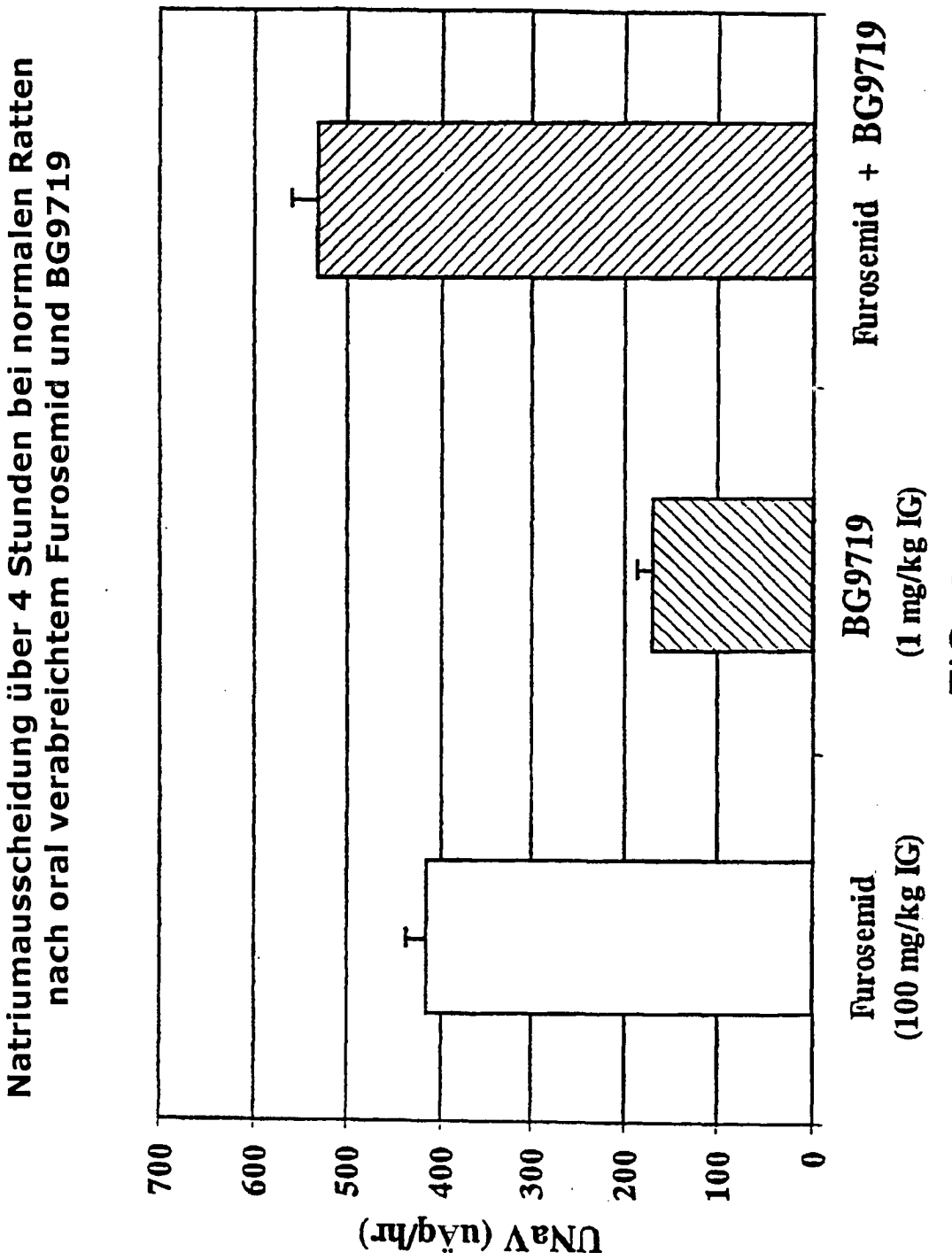

Natriumausscheidung über 4 Stunden bei normalen Ratten
nach oral verabreichtem Furosemid und BG9719
UNaV (uäq/hr)
700
600
500
400
300
200
100
0
Furosemid
(100 mg/kg IG)
BG9719
(1 mg/kg IG)
Furosemid + BG9719

FIG. 6

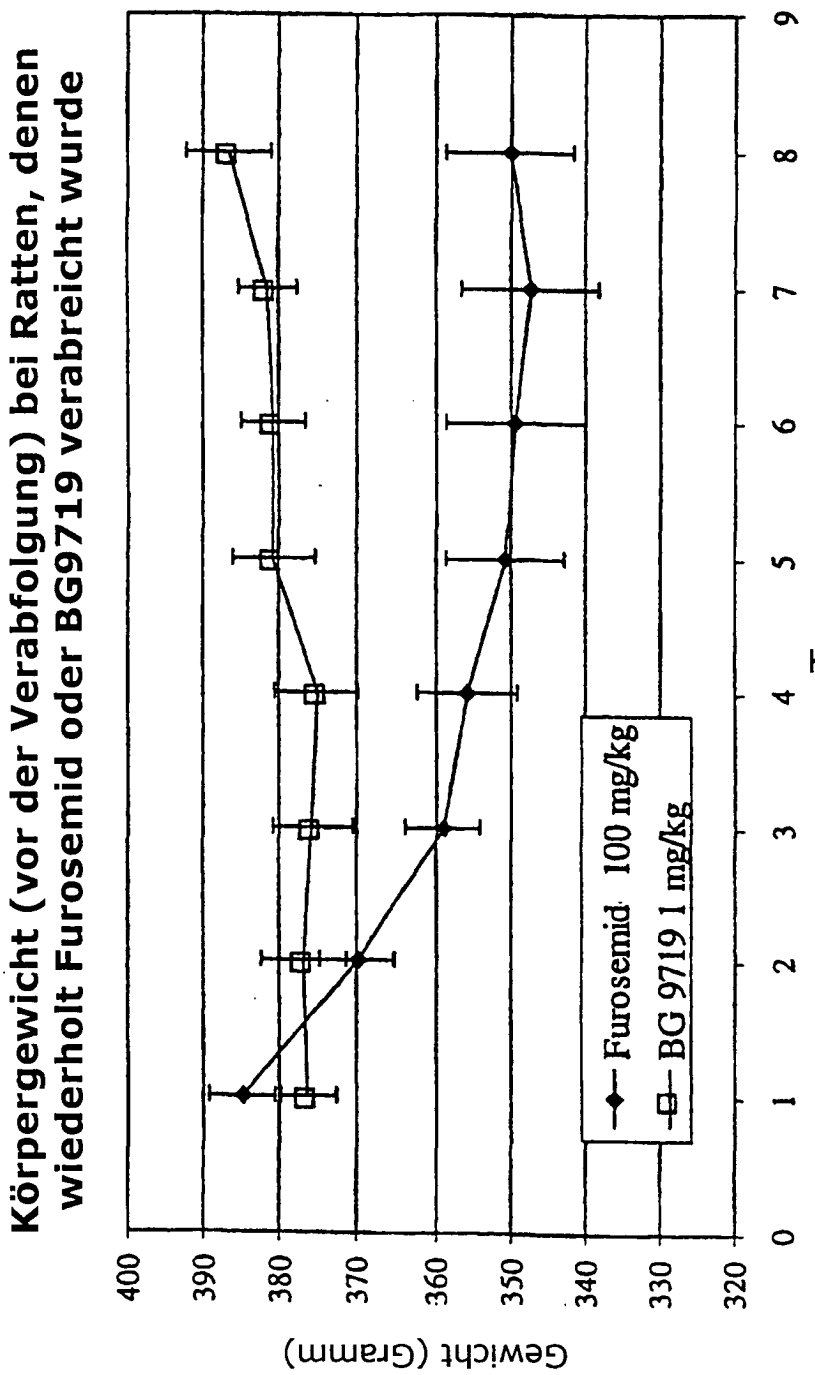

Körpergewicht (vor der Verabfolgung) bei Ratten, denen wiederholt Furosemid oder BG9719 verabreicht wurde
Gewicht (Gramm)
400
390
380
370
360
350
340
330
320
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Tag
Furosemid 100 mg/kg
BG 9719 1 mg/kg

FIG. 7

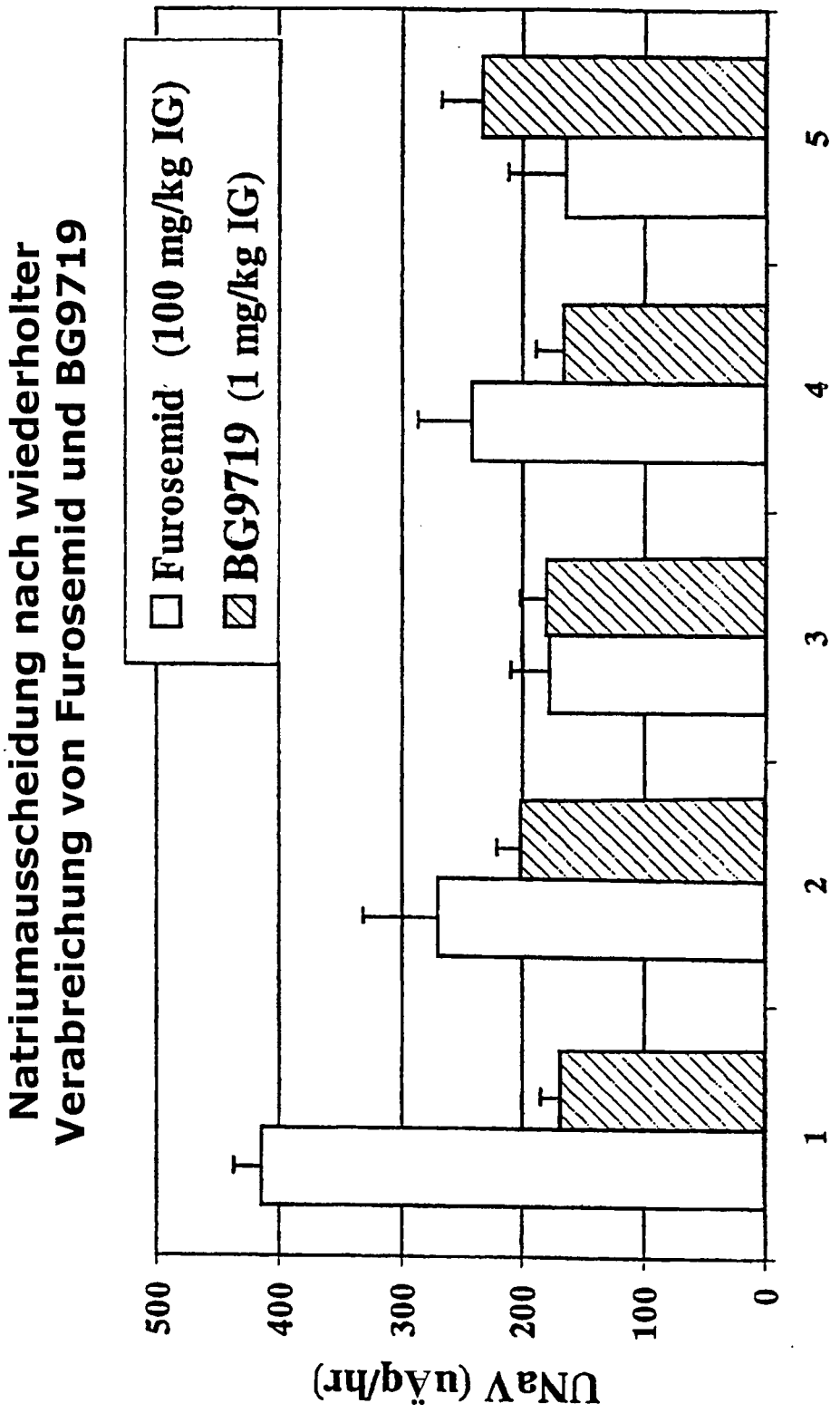

Natriumausscheidung nach wiederholter Verabreichung von Furosemid und BG9719
Furosemid (100 mg/kg IG)
BG9719 (1 mg/kg IG)
UNaV (µÄq/hr)
500
400
300
200
100
0
1
2
3
4
5
Tag

FIG. 8

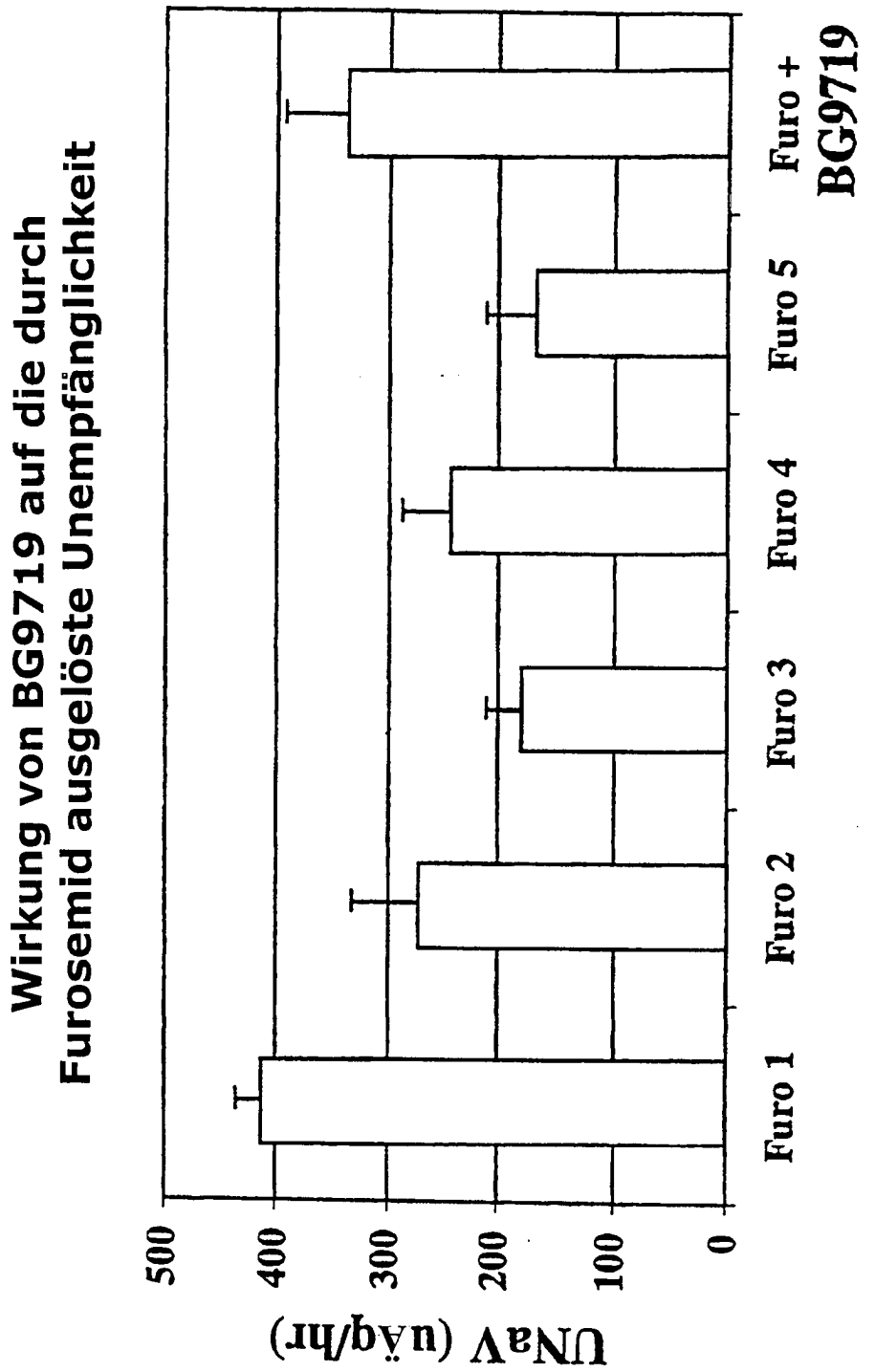

Wirkung von BG9719 auf die durch Furosemid ausgelöste Unempfänglichkeit
UNaV (uäq/hr)
500
400
300
200
100
0
Furo 1
Furo 2
Furo 3
Furo 4
Furo 5
Furo + BG9719

FIG. 9

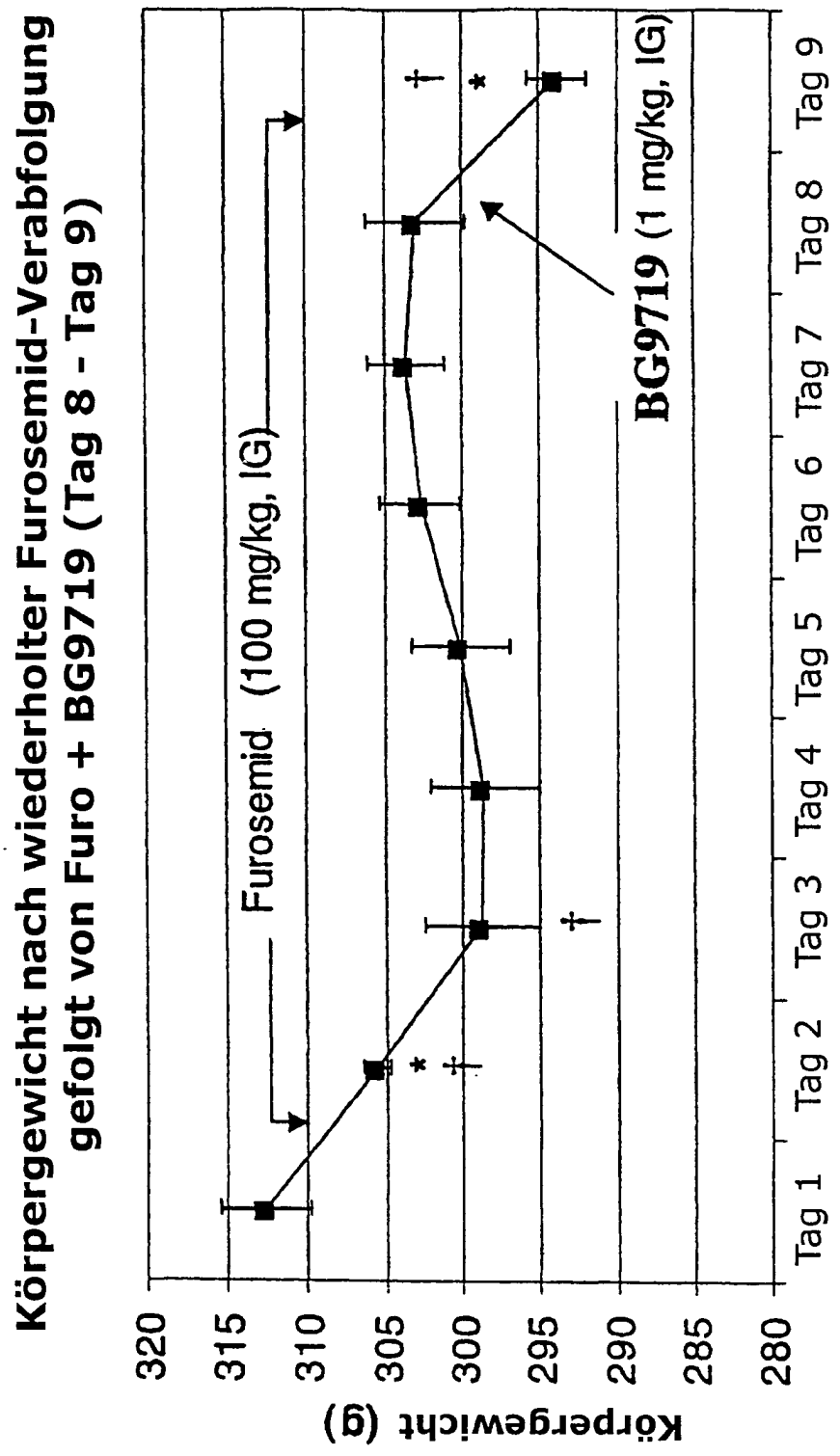

Körpergewicht nach wiederholter Furosemid-Verabfolgung gefolgt von Furo + BG9719 (Tag 8 - Tag 9)
Furosemid (100 mg/kg, IG)
BG9719 (1 mg/kg, IG)
Körpergewicht (g)
320
315
310
305
300
295
290
285
280
Tag 1
Tag 2
Tag 3
Tag 4
Tag 5
Tag 6
Tag 7
Tag 8
Tag 9
Verabfolgungstag
* P<0.05 ggb. Vortag durch SNK
† P<0.05 ggb. Vortag durch LSD

FIG. 10

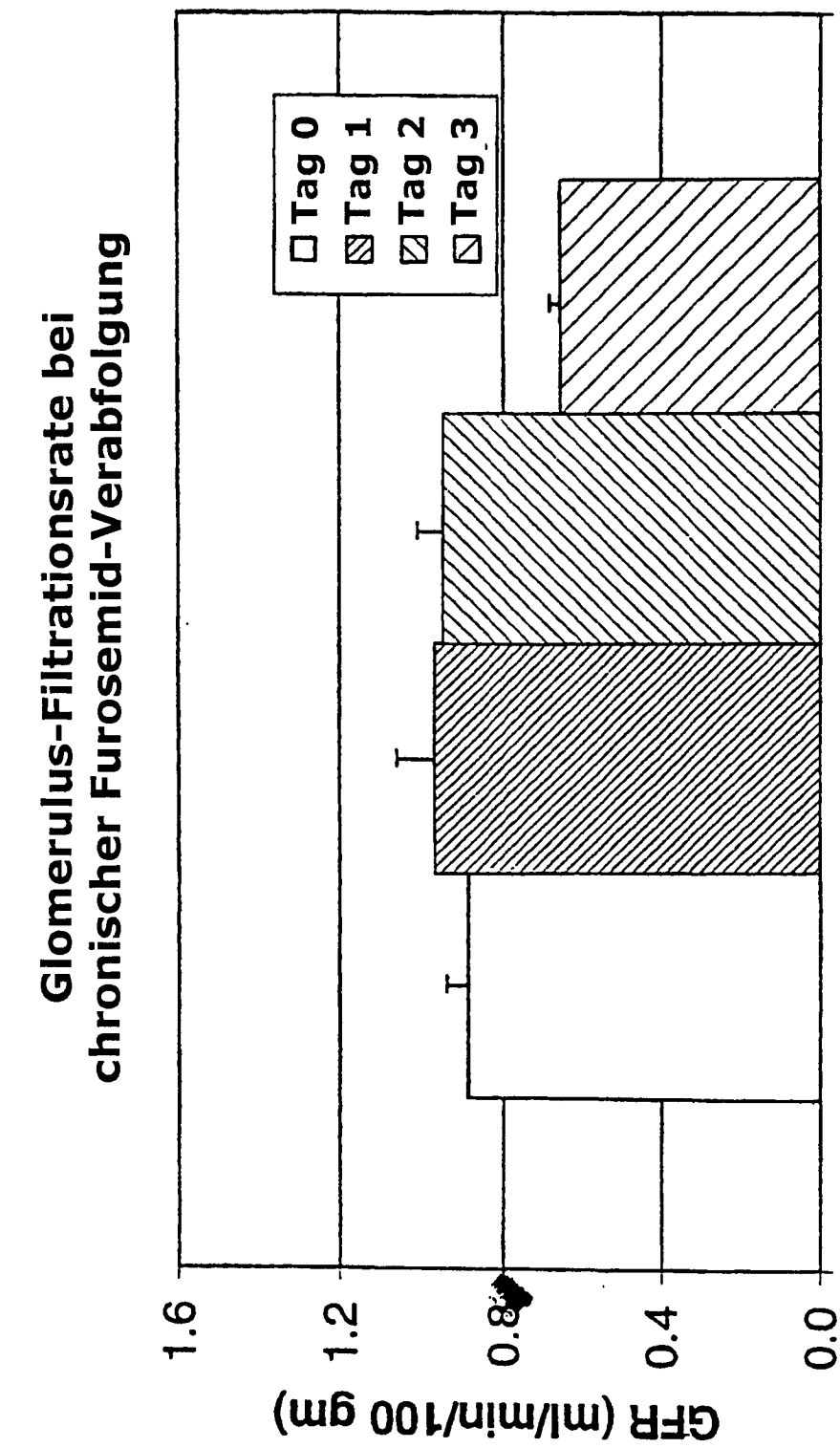

Glomerulus-Filtrationsrate bei
chronischer Furosemid-Verabfolgung
Tag 0
Tag 1
Tag 2
Tag 3
GFR (ml/min/100 gm)
1.6
1.2
0.8
0.4
0.0
Grundlinie

FIG. 11

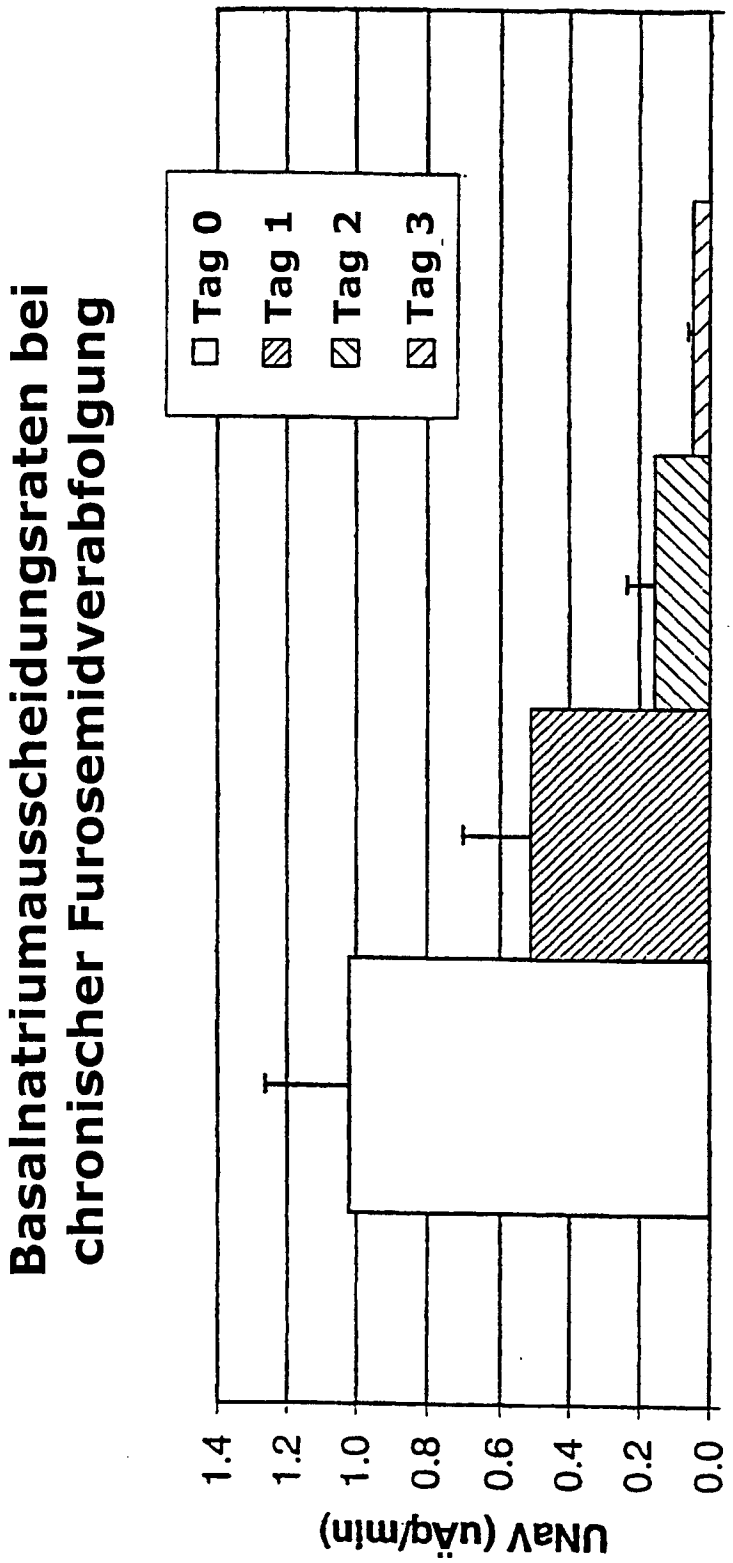

Basalnatriumausscheidungsraten bei chronischer Furosemidverabfolgung
Tag 0
Tag 1
Tag 2
Tag 3
UNaV (µÄq/min)
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Grundlinie

FIG. 12

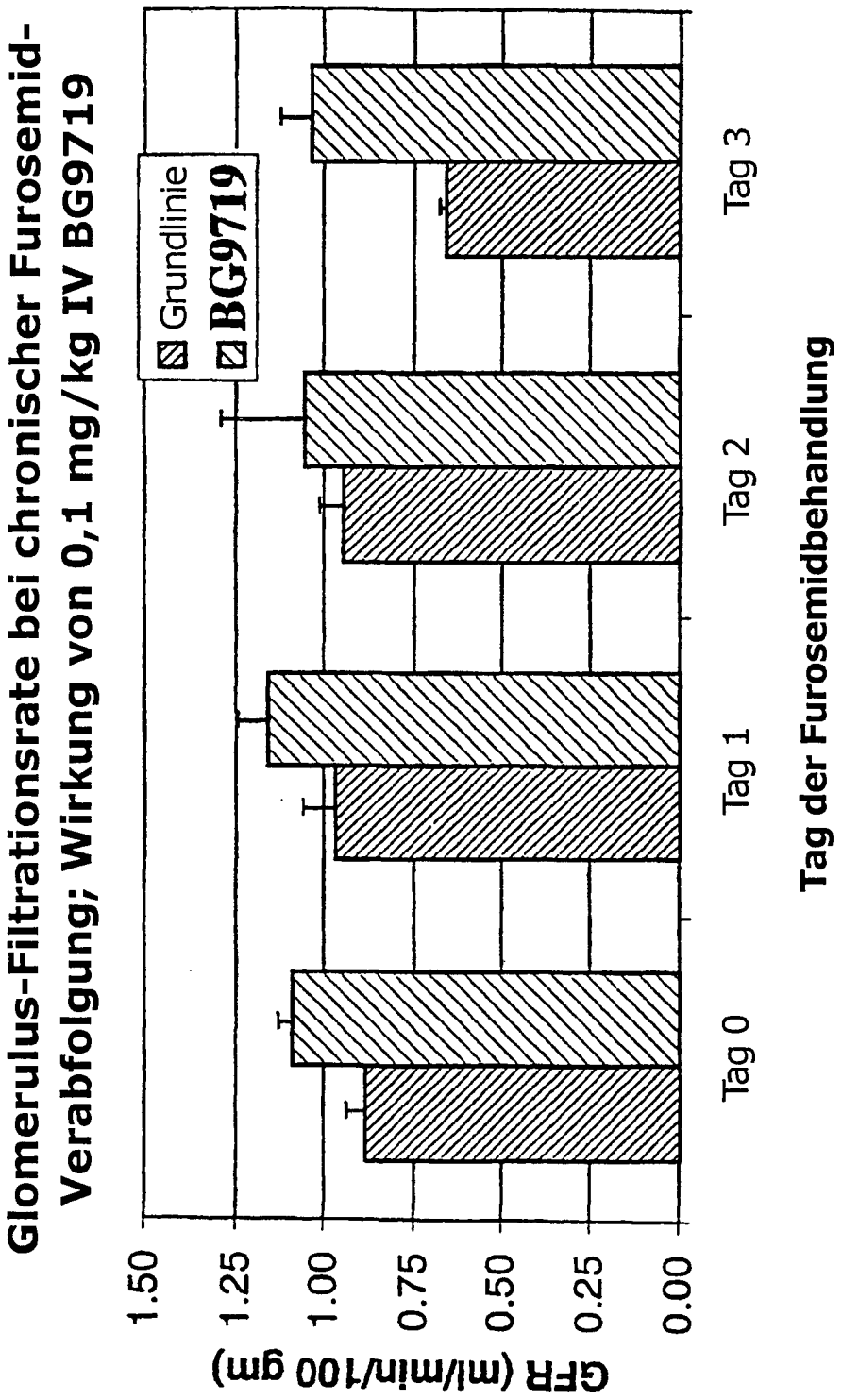

Glomerulus-Filtrationsrate bei chronischer Furosemid-Verabfolgung; Wirkung von 0,1 mg/kg IV BG9719
Grundlinie
BG9719
GFR (ml/min/100 gm)
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
Tag 0
Tag 1
Tag 2
Tag 3
Tag der Furosemidbehandlung

FIG. 13

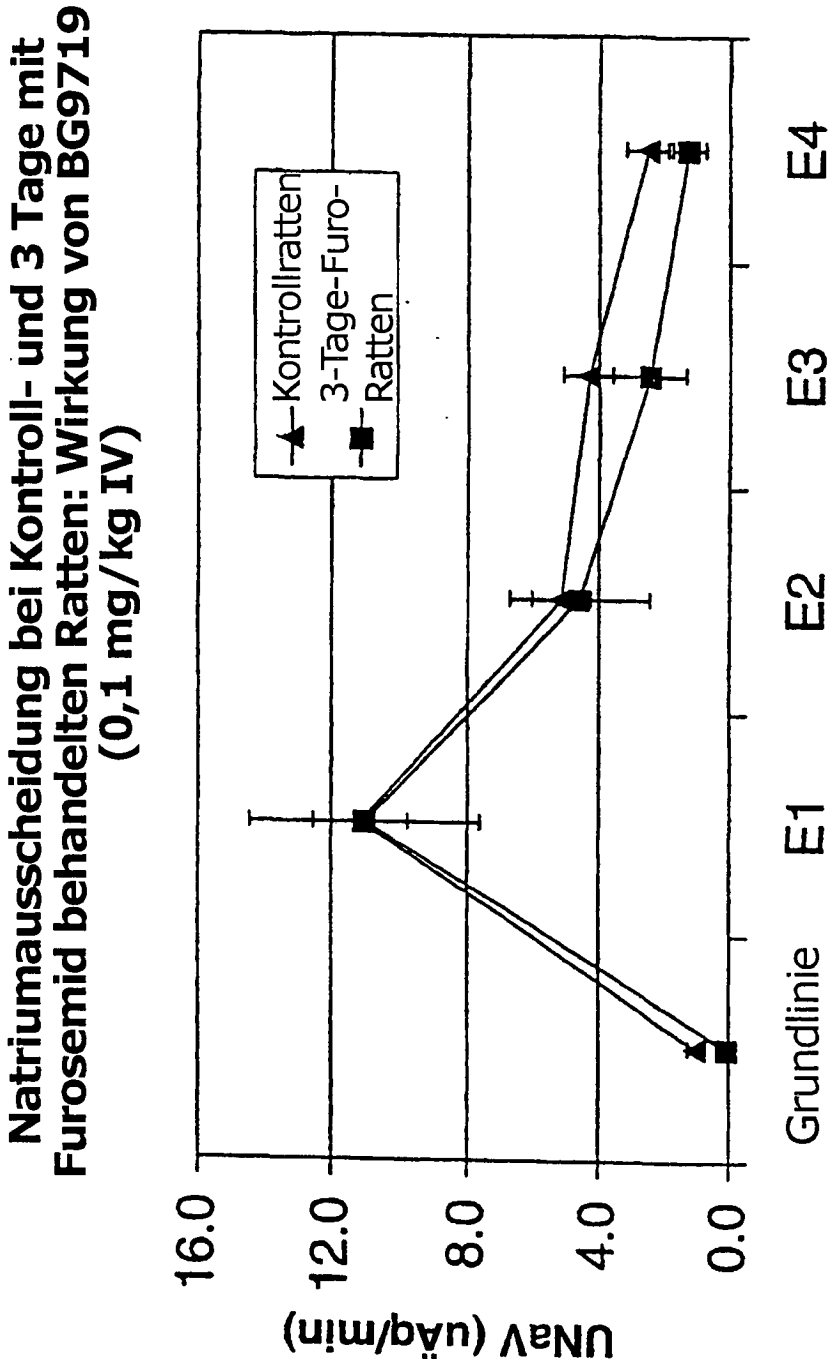

Natriumausscheidung bei Kontroll- und 3 Tage mit Furosemid behandelten Ratten: Wirkung von BG9719 (0,1 mg/kg IV)
Kontrollratten
3-Tage-Furo-Ratten
UNaV (uäq/min)
16.0
12.0
8.0
4.0
0.0
Grundlinie
E1
E2
E3
E4
Versuchszeitraum

FIG. 14

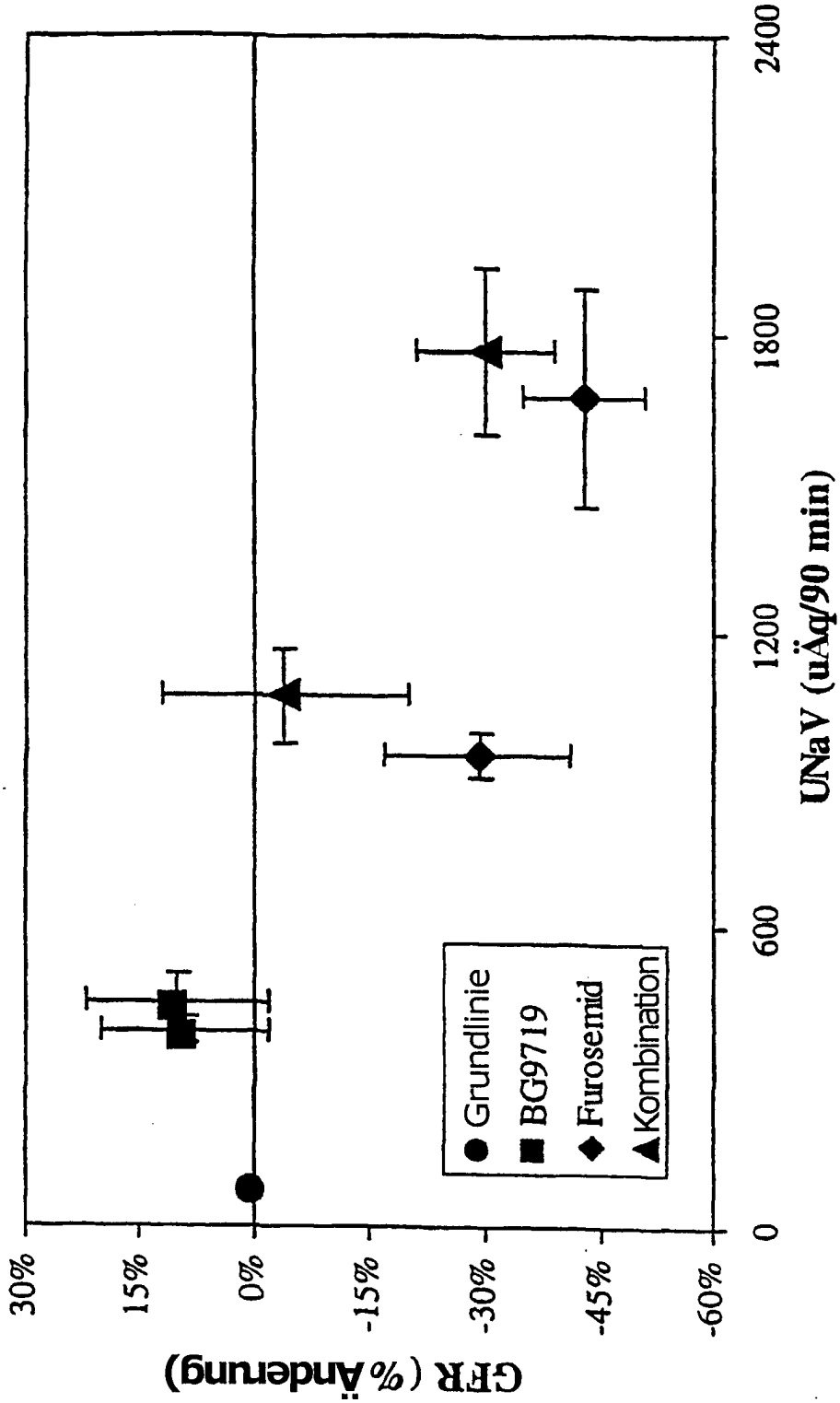

GFR (% Änderung)
30%
15%
0%
-15%
-30%
-45%
-60%
0
600
1200
1800
2400
UNaV (uÄq/90 min)
Grundlinie
BG9719
Furosemid
Kombination

FIG. 15