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

(10) **DE 694 34 416 T2** 2006.05.18

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 735 888 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **694 34 416.8**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US94/13412**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 904 103.9**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 95/014478**
(86) PCT-Anmeldetag: **21.11.1994**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **01.06.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.10.1996**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **29.06.2005**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **18.05.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 31/70*** (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

158012	**24.11.1993**	**US**
341668	**17.11.1994**	**US**

(73) Patentinhaber:
Fukunaga, Atsuo F., Rancho Palos Verdes, Calif., US; Fukunaga, Alex S., Rancho Palos Verdes, Calif., US

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

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

(72) Erfinder:
gleich Anmelder

(54) Bezeichnung: **PRÄPARATE AUF PURINBASIS**

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

FACHGEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung ist auf Arzneimittel gerichtet und genauer gesagt ist sie auf Zusammensetzungen gerichtet, die ein Purin, zusammen mit einem Catecholamin, enthalten und auf Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzungen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Purinverbindungen werden in Säugerorganismen sowohl intrazellulär als auch extrazellulär gefunden und spielen wichtige Rollen in Stoffwechselprozessen. Ein nicht beschränkendes Beispiel für die Allgegenwart von Purinverbindungen in Säugersystemen ist das Purinenthaltende Nukleosid Adenosin, von dem vor über 60 Jahren berichtet wurde, dass es die glatten Muskeln der Herzkranzgefäße erschlaffen lässt und die atrioventrikuläre Überleitung beeinträchtigt; von Adenosin ist auch festgestellt worden, dass es antinozizeptive Eigenschaften aufweist und kürzlich ist bewiesen worden, dass es als Anästhetikum verwendbar ist. Die weit verbreiteten Wirkungen von Adenosin schließen Wirkungen auf das kardiovaskuläre, nervale, respiratorische, gastrointestinale, renale und reproduktive System, sowie auf Blutzellen, Adipozyten und das Immunsystem ein. Sehr kleine Adenosindosen (0,01–0,25 mg/kg), bereitgestellt als einzelne Bolusinjektion, sind zur Behandlung von supraventrikulärer Tachykardie vorgeschlagen worden. Eine intravenöse Dauerinfusion von bis zu 0,2 mg/kg/min Adenosin für eine Dauer von etwa 6 Minuten ist auch zur Verwendung bei der diagnostischen Abbildung des Herzmuskels vorgeschlagen worden. Desgleichen ist von dem phosphorylierten Adenosin-Nukleosid, oder Adenosin-Nukleotid, festgestellt worden, dass es auch beim Herbeiführen einer anästhetischen Wirkung verwendbar ist (ein phosphoryliertes Nukleosid ist ein Nukleotid). Die Verwendung von Adenosinverbindungen in der Anästhesie wird in dem U.S.-Patent 5,677,290 in größeren Einzelheiten diskutiert. Das in der Anmeldung des U.S.-Patents 5,677,290 beschriebene Verfahren hat, durch Verabreichen von bis zu 5 mg/kg/min Adenosin oder ATP an einen Säuger über eine Dauerinfusion, eine große Verbesserung in der Anästhesie zur Folge; die Dosis wird als Reaktion auf kardiovaskuläre Veränderungen, die auf chirurgische Stimulation zurückzuführen sind, angepasst. Bei den verwendeten Dosierungen wird die anästhetische Wirkung langsam herbeigeführt und der Patient muss sorgfältig überwacht werden. Man glaubt, dass die langsame Herbeiführung einer anästhetischen Wirkung auf die bereitgestellte niedrige Dosierung von Adenosin zurückzuführen ist, aber man glaubte nicht, dass es sicher sei, die Dosierungen zu erhöhen, um schneller eine anästhetische Wirkung zu erzielen.

[0003] Man glaubt, dass die Wirkung von Purinverbindungen über Zelloberflächenrezeptoren vermittelt wird, die für eine spezielle Purinverbindung spezifisch sind. Je nach Verbindung und deren Rezeptor, kann die Bindung der Verbindung an den Rezeptor reversibel sein und eine Vielfalt von Wirkungen entfalten. Weiterhin glaubt man, dass bestimmte Verbindungen an mehr als einen Rezeptor, kompetitiv mit anderen Verbindungen, binden können. In einem Prozess, manchmal als Biofeedback bezeichnet, kann die Bindung einer ersten Verbindung an einen speziellen Rezeptor oder die Anwesenheit einer ersten Verbindung, den Körper dazu veranlassen ein anderes Agens zu bilden, welches einer oder mehr der Wirkungen der ersten Verbindung entgegenwirkt. Beispielsweise können endogene Substanzen, bekannt als Catecholamine, wie z.B. die von den Nervenendungen und den Nebennieren gebildeten, als Reaktion auf eine Stresssituation freigesetzt werden (z.B. Norepinephrin, Epinephrin und Dopamin). Beispielsweise verursacht die endogene Bildung/Freisetzung von winzigen Mengen an Catecholaminen eine erhöhte Herzfrequenz und Vasokonstriktion, worauf der Körper mit der Bildung von winzigen Mengen an Adenosin und ATP reagiert, von welchen man glaubt, dass sie bestimmten der Wirkungen der erhöhten endogenen Catecholamine über andere Rezeptormechanismen entgegenwirken.

[0004] Beachtliche Forschung ist auf Purinverbindungen gerichtet worden, seit Drury und Szent-Gyorgyi 1929 über die physiologischen Wirkungen von Adenosin auf die kardiovaskuläre Funktion berichteten. Mehrere Purinrezeptorklassen sind identifiziert worden und Adenosin und Adenosintriphosphat, ATP, sind als endogene Schutzsubstanzen aufgezeigt worden. Obwohl bestimmte Purinverbindungen signifikante vorteilhafte physiologische Fähigkeiten aufweisen, neigen die oben erwähnte Allgegenwart und die Wirkungen der Purinverbindungen auch dazu, deren therapeutische Verwendung zu erschweren. Mit anderen Worten, Verabreichung von Purinverbindungen an einen Säuger wird sowohl erwünschte als auch unerwünschte Wirkungen haben, je nach der Physiologie des Patienten und den bereitgestellten Dosierungen.

[0005] Darüber hinaus ist, weil diese Purinverbindungen, wie z.B. Adenosin, bei Konzentrationen, die an einen Patienten verabreicht werden müssen, um einen wirksamen extrazellulären therapeutischen Spiegel aufrechtzuerhalten, als toxisch betrachtet werden, die Verabreichung von Adenosin alleine als nutzlos oder von

begrenztem therapeutischen Nutzen betrachtet worden. Daher haben Pharmakologen ihre Anstrengungen darauf gerichtet, einen hohen lokalen extrazellulären Adenosinspiegel zu erzielen, durch a) Hemmen der Aufnahme von Adenosin mit Reagenzien, die spezifisch den Adenosintransport blockieren; b) Verhinderung des metabolischen Abbaus von Adenosin; c) die Verwendung von Adenosinanaloga, die an spezifische Adenosinrezeptoren binden werden und kürzlich d) die Verwendung von Adenosin über seine Vorstufe, AICA-Ribosid, welches das Thema einer Reihe von Veröffentlichungen und Patenten (U.S.-Patente 5,082,829; 5,132,291; 5,187,162; 5,200,525; 5,236,908) gewesen ist. Jedoch weisen die vorstehenden Methoden noch immer bedeutende Nachteile im Zusammenhang mit ihrer Verwendung auf. Die metabolische und die Aufnahmeblocker-Strategie sind ihrem Wesen nach sehr stark eingeschränkt, infolge der begrenzten Fähigkeit des Gewebes, Purinverbindungen zu erzeugen, und die Adenosinagonist-Methode weist die mit diesen Mitteln verbundenen beträchtlichen peripheren Nebenwirkungen auf, wie z.B. Hypotonie, Bradykardie, etc. Somit gab es, trotz all der intensiven Anstrengungen in Grundlagen- und pharmazeutischer Forschung, bis heute wenig Erfolg bei der Entwicklung von Mitteln, die als therapeutische Arzneistoffe verwendet werden können, um ohne Nebenwirkungen Purinrezeptoren völlig zu aktivieren. Daher gab es bis heute keine erfolgreiche, medizinische Behandlung zur Verhütung oder Behandlung von ischämischer Schädigung.

[0006] Vielleicht das größte Problem bei Versuchen, Purinverbindungen als Therapeutika zu nutzen, ist auf die, mit der Bereitstellung ausreichender Mengen einer Purinverbindung für einen Patienten, um eine erwünschte Wirkung herbeizuführen, verbundenen unerwünschten und oft tödlichen Nebenwirkungen zurückzuführen. Beispielsweise ist gut dokumentiert worden, dass Adenosin eine Schlüsselrolle in der endogenen Verteidigung des Gehirns gegen die schädigenden Wirkungen von Ischämie spielt. Überdies ist von Adenosin berichtet worden, dass es das Herz schützt, wenn es sowohl vor der Ischämie als auch bei Reperfusion gegeben wird; jedoch ist von intravenöser Verabreichung von Adenosin oder sogar eines A_1-selektiven Agonisten gezeigt worden, dass sie profunde Hypotonie verursachen (A_1 stellt einen der besagten Adenosinrezeptoren in Säugersystemen dar). In einem anderen Beispiel wird Narkose bei einem Säuger durch Verabreichen großer Mengen von Adenosin oder ATP herbeigeführt; jedoch können anästhetisch wirksame Dosen für den Empfänger tödlich sein, falls man beim Verabreichen derselben nicht äußerste Sorgfalt walten lässt (z.B. Titration von Adenosin als Reaktion auf genaue Überwachung der Vitalzeichen des Patienten) oder falls nicht unverzüglich ein Gegenmittel als Reaktion auf gefährliche Werte der Vitalfunktionen des Patienten bereitgestellt wird. Sogar bei vorheriger oder nachfolgender Bereitstellung von Mitteln, um bestimmten unerwünschten Wirkungen des Verabreichens der großen Dosen von Adenosin oder eines Adenosinanalogons, die ausreichen, um Narkose herbeizuführen, entgegenzuwirken, können sich gefährliche Schwankungen in den Vitalfunktionen ergeben. Dieser „Pendeleffekt" auf die physiologischen Prozesse des Patienten, welcher in großen Veränderungen bei den Vitalzeichen des Patienten, wie z.B., aber nicht darauf beschränkt, Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung, widergespiegelt wird, hält von der therapeutischen Verwendung von Purinverbindungen ab.

[0007] Daher besteht ein Bedarf für Purinzusammensetzungen, die eine Purinverbindung umfassen, welche leichter und sicherer in einer ausreichenden Menge, um eine erwünschte Wirkung herbeizuführen, verabreicht werden können, ohne eine unerwünschte Wirkung herbeizuführen, welche normalerweise mit dem Verabreichen der gleichen Menge an Purinverbindung alleine verbunden ist. Die meisten vorherigen Versuche, den unerwünschten Wirkungen des Verabreichens einer Purinverbindung entgegenzuwirken, haben die Verwendung von rezeptorspezifischen Antagonisten einbezogen. Darüber hinaus glaubte man, dass infolge der unähnlichen Struktur und Funktion der Purinverbindungen in Bezug auf die Mittel, welche bestimmten unerwünschten Wirkungen des Verabreichens der Purinverbindungen entgegenwirken, die Purinverbindungen und Gegenmittel nicht gleichzeitig verwendet oder in-vitro zusammen gemischt und dennoch für therapeutische Zwecke sicher verabreicht werden könnten.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0008] Kurz und allgemein gesagt, stellt die vorliegende Erfindung Purinzusammensetzungen bereit, bei welchen ein synergistisches und unerwartetes vorteilhaftes Ergebnis, durch Kombinieren einer Purinverbindung mit einem Gegenmittel, erhalten wird, wobei der Pendeleffekt oder die radikale Schwankung bei bestimmten Vitalfunktionen des Patienten sehr vermindert worden ist und hohe Dosierungen einer Purinverbindung, von denen man früher glaubte, dass sie eine gefährliche oder tödliche unerwünschte Wirkung verursachen, sicher verabreicht werden können, um eine erwünschte Wirkung herbeizuführen, während eine unerwünschte Wirkung vermindert wird.

[0009] Somit ist die vorliegende Erfindung auf Purinzusammensetzungen gerichtet. Die Purinzusammensetzungen umfassen vorzugsweise eine Purinverbindung und ein Gegenmittel, bei welchen die Purinverbindung eine erwünschte Wirkung und eine unerwünschte Wirkung herbeiführt, wenn sie in einer wirksamen Menge an

einen Säuger, ohne Verabreichen des Gegenmittels, verabreicht wird, und das Gegenmittel, wenn es mit der Purinverbindung vor Verabreichung der wirksamen Menge der Purinverbindung kombiniert wird, eine unerwünschte Wirkung der wirksamen Menge der Purinverbindung, auf Verabreichung der Kombination an einen Säuger hin, vermindert.

[0010] In einer bevorzugten Ausführungsform werden Purinverbindungen, die fähig sind eine erwünschte Wirkung, wie z.B., aber nicht darauf beschränkt, Hemmung des Zentralnervensystems, Neuroprotektion, Modulation oder Hemmung des autonomen Nervensystems, Schutz des Herzens und Schutz der respiratorischen Organe und Analgesie/Narkose, herbeizuführen, welche aber auch eine unerwünschte Wirkung, wie z.B., aber nicht darauf beschränkt, schwere Hypotonie und Kardiodepression, herbeiführen, in vitro mit einem Gegenmittel kombiniert, welches eine unerwünschte Wirkung vermindert, während es der Purinverbindung gestattet, eine erwünschte Wirkung herbeizuführen, wenn das Gemisch verabreicht wird. Erfindungsgemäße Zusammensetzungen können chargenweise lange Zeiträume vor der Verabreichung formuliert werden oder sie können beispielsweise in einem geeigneten Aufsatz, der an einem i.v.-Set angebracht ist, kurz vor Einbringen in einen Patienten gemischt werden oder die Bestandteile der Zusammensetzung können gleichzeitig verabreicht werden. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Purinverbindung ausgewählt aus Adenosin, Adenosinanaloga, phosphoryliertem Adenosin und phosphorylierten Adenosinanaloga, und wird mit einem Gegenmittel kombiniert. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Gegenmittel ein Catecholamin, wie z.B., aber nicht darauf beschränkt, Epinephrin, Norepinephrin, Dopamin, Dobutamin und Phenylephrin.

[0011] In einer anderen Ausführungsform wird eine Purinzusammensetzung durch Kombinieren einer Purinverbindung, eines Gegenmittels und eines Verstärkers der Purinverbindung und/oder eines ZNS-dämpfenden Mittels gebildet. Der Verstärker kann eine Verbindung sein, die die Aufnahme der Purinverbindung hemmt, oder eine Verbindung, die die Fähigkeit von endogenen Enzymen, die Purinverbindung zu metabolisieren oder anderweitig abzubauen, beeinflusst, oder eine Verbindung, die die Adenosin-Freisetzung steigert, oder eine Kombination von jedem davon. Der Verstärker kann eine Verbindung sein, wie z.B., aber nicht darauf beschränkt, ein Adenosinaufnahme(Transport)-Hemmer (z.B. Dipyridamol), ein Adenosindeaminase-Hemmer (z.B. Deoxycoformycin und Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenin, eine Vorstufe (z.B. AICA-Ribosid), ein ZNS-dämpfenden Mittel (z.B. ein Benzodiazepin, wie z.B. Diazepam, Midazolam und Flumazenil, ein Opioid, wie z.B. Morphin, Fentanyl und Sufentanil oder ein Barbiturat, wie z.B. Thiopental und Methohexital, Etomidat, Propofol), ein adrenerger α_2-Agonist (z.B. Clonidin und Dexmedetomidin) oder ein nicht-steroidaler entzündungshemmender Arzneistoff (z.B. Aspirin, Ibuprofen, Ketorolac).

[0012] In einer anderen Ausführungsform hat die vorliegende Erfindung zu der Entdeckung geführt, dass die mannigfaltigen Wirkungen der vorliegenden Zusammensetzung gemeinsam mit anderen Arzneistoffen verwendet werden können, was synergistische Wirkungen ihrer kombinierten Wirkung hervorruft. Die vorliegende Zusammensetzung kann als ein Träger für andere Arzneistoffe, wie z.B. Antibiotika, Antipyretika, antivirale, anti-Krebs-, anti-Toxin-, Chemotherapeutika, Kaliumkanalöffner und dergleichen, verwendet werden. Die Wirkungen der vorliegenden Zusammensetzung als ein Durchblutungsregulator/modulator werden selektiv auf pathologische Gewebe/Organe abzielen und werden ebenso die wünschenswerten Wirkungen von anderen Arzneistoffen steigern. Beispielsweise können die positiven und wünschenswerten Wirkungen von Opioiden, Benzodiazepinen und dergleichen gesteigert werden, während den Nebenwirkungen und/oder nicht wünschenswerten Wirkungen solcher Arzneistoffe entgegengewirkt werden kann. Somit kann die kombinierte Verwendung von verschiedenen Arzneistoffen, wie in der vorliegenden Zusammensetzung, als Katalysator dienen. Beispielsweise kann durch die erfindungsgemäßen Verfahren und Zusammensetzungen den atemdepressiven Wirkungen, verursacht durch die Opioide und die Benzodiazepine, entgegengewirkt werden, während die heilsamen Wirkungen, wie z.B. die analgetischen und sedierenden Wirkungen, verstärkt werden können.

[0013] In einer anderen Ausführungsform hat die vorliegende Erfindung auch zu der Entdeckung geführt, dass überraschend große Dosierungen von einer Catecholaminverbindung, die man früher für ausreichend gehalten hatte, um gefährliche oder tödliche Nebenwirkungen herbeizuführen, durch Kombinieren der Catecholaminverbindung mit einem Gegenmittel vor Verabreichung, verabreicht werden können, wobei die Catecholaminverbindung eine erwünschte Wirkung, auf Verabreichung in einer wirksamen Menge hin, herbeiführen kann, während das Gegenmittel eine unerwünschte Wirkung oder Wirkungen, auf Verabreichung der Kombination an einen Säuger hin, vermindert. In einer bevorzugten Ausführungsform wird das Catecholamin mit einer Purinverbindung kombiniert, um eine Catecholamin-Zusammensetzung zu bilden, die fähig ist, eine erwünschte Catecholamin-Wirkung herbeizuführen, während sie ein oder mehr unerwünschte Wirkungen vermindert, welche sich ergeben würden, falls das Catecholamin verabreicht worden wäre, ohne zuerst mit der Purinverbindung kombiniert worden zu sein.

[0014] In einer anderen Ausführungsform ist überraschend entdeckt worden, dass hohe Dosierungen einer Purinverbindung oder einer Catecholaminverbindung jetzt, durch Mischen des geeigneten Verhältnisses der Purinverbindung oder Catecholaminverbindung mit einem Gegenmittel, sicher an einen Säuger verabreicht werden können. Beispielsweise können höhere Dosierungen einer Purinverbindung und einer Catecholaminverbindung als man früher für möglich gehalten hatte, durch Kombinieren der Purinverbindung und der Catecholaminverbindung in vorherbestimmten Verhältnissen vor Verabreichung, sicher an einen Säuger verabreicht werden. Geeignete Verhältnisse von Purinverbindung oder Catecholaminverbindung zu Gegenmittel in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln können von Fachleuten ohne Weiteres durch Ausführen von ein paar Routinetests, die die Überwachung der interessierenden Vitalzeichen (z.B. Blutdruck, Herzfrequenz, Atmung) während des Verabreichens variierender Verhältnisse von Purinverbindung oder Catecholaminverbindung zu Gegenmittel, und mit variierenden Verbindungsdosen, einbeziehen, bestimmt werden.

[0015] Als nicht beschränkendes Beispiel wird anfängliches Verabreichen niedriger Dosierungen (z.B. Dosierungen, die als sicher bekannt sind) einer Purinverbindung, kombiniert mit einem Gegenmittel in variierenden Verhältnissen, die Bestimmung des geeigneten Verhältnisses von Purinverbindung zu Gegenmittel, welches beginnt, eine erwünschte Wirkung herbeizuführen, während es eine unerwünschte Wirkung vermindert, ermöglichen; die Dosierungen können dann erhöht werden und das Verhältnis der Purinverbindung zu Gegenmittel angepasst werden, um die erzielte erwünschte Wirkung zu optimieren, während eine unerwünschte Wirkung minimiert wird. In einer bevorzugten Ausführungsform kann eine Purinzusammensetzung, die zwischen etwa 1 Gewichtsanteil Norepinephrin, kombiniert mit etwa 25 bis 2000 Gewichtsanteilen Adenosin, umfasst, an einen Säuger verabreicht werden, um eine erwünschte Wirkung herbeizuführen, während eine unerwünschte Wirkung vermindert wird, wobei die unerwünschte Wirkung sich zu einem viel größeren Grad ereignen würde, gäbe es nicht die Anwesenheit des Norepinephrins in der Zusammensetzung. Andere nicht beschränkende Beispiele für bevorzugte Erfindungszusammensetzungen schließen Zusammensetzungen ein, die 1 Teil Epinephrin, kombiniert mit zwischen etwa 50 und etwa 4000 Gewichtsanteilen Adenosin, umfassen, Zusammensetzungen, die einen Gewichtsanteil Phenylephrin, kombiniert mit etwa 10 bis etwa 200 Gewichtsanteilen Adenosin, umfassen und Zusammensetzungen, die einen Gewichtsanteil Dopamin, kombiniert mit etwa zwei bis etwa fünf Gewichtsanteilen Adenosin, umfassen. Die vorangehenden Zusammensetzungen können variierende Dosierungen von Adenosin aufweisen.

[0016] Erfindungsgemäße Catecholaminzusammensetzungen können durch Kombinieren einer Catecholaminverbindung mit einem Gegenmittel und Bestimmen der geeigneten Dosierungen und Verhältnisse zum Erhalten der erwünschten Wirkung, während unerwünschte Wirkungen minimiert werden, gebildet werden.

[0017] Das gleiche Prinzip kann auf die Verwendung von Adenosinanaloga, die viel längere Wirkungen aufweisen, angewandt werden. Dafür können länger wirkende Catecholamine in der Zusammensetzung kombiniert werden oder eine separate Infusion von entgegenwirkenden Catecholaminen kann in einer oder mehreren Stufen verabreicht werden, vorzugsweise in einer Dauerinfusion, die einige Zeit im Anschluss an die Infusion eines Anfangsgemischs aus einem Adenosinanalogon und einem Catecholamin beginnt. Außerdem kann die Zusammensetzung mit einem Additiv formuliert werden, das sie aus den Gastrointestinaltrakten/Organen resorbierbar und leicht aufnehmbar macht (peroral, enteral genommen).

[0018] Dem Durchschnittsfachmann wird klar sein, dass die Verhältnisse von Catecholaminverbindung oder Purinverbindung zu Gegenmittel je nach Physiologie des Patienten, Vitalzeichen und dem therapeutischen Zweck (z.B. wird ein Patient mit niedrigem Blutdruck und/oder Bradykardie weniger Adenosin benötigen, um Normotension herbeizuführen, während ein Patient mit Bluthochdruck und/oder Tachykardie mehr Adenosin benötigen wird, um die gleiche Wirkung herbeizuführen) angepasst werden können. Desgleichen wird die Dosierung von der erwünschten Wirkung und der Physiopathologie des Patienten abhängen. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können in Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Trägern gebildet und gemäß Standardvorgehensweisen und -Vorsichtsmaßnahmen für Arzneimittel gelagert werden. Die vorliegende Erfindung bahnt den Weg für die Verwendung von Purinverbindungen zur wirksamen Aktivierung von Purinrezeptoren für therapeutische Zwecke.

[0019] Die vorliegende Erfindung bahnt den Weg für die therapeutische Verwendung von hohen Dosierungen an Purinverbindungen und Catecholaminverbindungen für ein breites Spektrum von Verwendungen, sowie für die Verwendung von neuen und verwendbaren Purin- und Catecholaminzusammensetzungen, gebildet durch Kombinieren einer Purinverbindung oder einer Catecholaminverbindung mit einem Gegenmittel. Beispielsweise können erfindungsgemäß hergestellte Purinzusammensetzungen in einer Menge verabreicht werden, die wirksam ist, um Narkose und Analgesie schneller und/oder sicherer herbeizuführen als derzeitige Anästhesiemethoden. Weiterhin hat die erfindungsgemäße Verabreichung von Purinverbindungen ZNS-hemmende Wir-

kungen gezeigt und die Wirkungen der Modulation des autonomen Nervensystems und der Modulation von Kreislauf, Atmung sowie homöostatischem Stoffwechsel. Sie kann zum Schutz des Herzens, Schutz der Nerven, Schutz der Lunge, zur Erhaltung der metabolischen Homöostase, Sedierung, Narkose, zur antipyretischen, antihypertensiven Behandlung und Verhinderung und/oder Behandlung von Ischämie/Hypoxie verwendet werden.

[0020] Die Erfindung wird durch die folgende detaillierte Beschreibung und die nicht beschränkenden Beispiele weiter beschrieben und veranschaulicht.

BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0021] Abb. 1(a)–(d) sind Blutdruckaufzeichnungen (in mm Hg) über die Zeit im Anschluss an Verabreichung von Bolusinjektionen von einem Catecholamin alleine, Adenosin alleine oder variierenden Kombinationen von Adenosin mit einem Catecholamin;

[0022] Abb. 2(a)–(b) sind Aufzeichnungen des Blutdrucks (mm Hg) von einem Kaninchen, dem Bolusinjektionen von Adenosin alleine, Norepinephrin alleine oder einer Kombination aus Adenosin und Norepinephrin verabreicht wurden;

[0023] Abb. 3 veranschaulicht Schwellen der Sedierung und Antinozizeption als Reaktion auf elektrische Schwanzstimulation, ESS, vor und nach Verabreichung eines Gemischs aus Adenosin, Catecholamin und Benzodiazepin;

[0024] Abb. 4(a) ist eine Blutdruckaufzeichnung über die Zeit, welche die Wirkungen des Verabreichens von Bolusinjektionen von ATP und Norepinephrin veranschaulicht;

[0025] Abb. 4(b) ist eine Blutdruckaufzeichnung über die Zeit, welche die Verminderung des Blutdruck-Pendeleffekts veranschaulicht, wenn hohe Dosierungen von ATP, kombiniert mit Norepinephrin, aus einer vorgemischten Lösung verabreicht werden;

[0026] Abb. 5 veranschaulicht die Dauer der sedierenden und analgetischen Wirkungen nach Verabreichung von Diazepam (2 mg/kg) und AC (ATP: 200 mg/kg, kombiniert mit NE:0,8 mg/kg);

[0027] Abb. 6(a)–(j) veranschaulichen die kardiorespiratorische und metabolische Beurteilung im Anschluss an hochdosierte Fentanylverabreichung in zwei Gruppen, vorbehandelt mit: a) physiologischer Kochsalzlösung, oder b) AC (ATP:100 mg/kg und NE:0,2 mg/kg);

[0028] Abb. 7(a)–(d) veranschaulichen die Sterblichkeits- und Lungenödem (LÖ)-raten infolge der Infusion von Norepinephrin als ein kardiotoxisches Stimulans, mit und ohne erfindungsgemäße Adenosin/Catecholaminzusammensetzungen, über die Zeit, wobei sie die Herz-Lungen-Schutzwirkungen der erfindungsgemäßen Adenosin/Catecholamin-Zusammensetzungen zeigen;

[0029] Abb. 8(a)–(b) veranschaulichen die Sterblichkeits- und Lungenödem (LÖ)-raten infolge der Infusion von Epinephrin als ein kardiotoxisches Stimulans, mit und ohne erfindungsgemäße Adenosin/Catecholamin- oder ATP/Catecholaminzusammensetzungen, über die Zeit, wobei sie die Herz-Lungen-Schutzwirkungen der erfindungsgemäßen Adenosin/Catecholamin-Zusammensetzungen zeigen;

[0030] Abb. 9 ist ein Diagramm, das die Wirkungen auf die metabolische Azidose infolge von Stress und die Wirkungen auf die Aufrechterhaltung der metabolischen Homöostase und den Schutz vor Ischämie durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Adenosin/Catecholamin-Zusammensetzungen veranschaulicht;

[0031] Abb. 10 ist eine Blutdruckaufzeichnung über die Zeit im Anschluss an eine anfängliche Verabreichung eines länger anhaltenden Adenosinanalogons, R-PIA, zusammen mit Norepinephrin und nachfolgender Verabreichung von Norepinephrin, die ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Verabreichung länger anhaltender Adenosinanaloga mit einem Catecholamin veranschaulicht;

[0032] Abb. 11 ist eine Blutdruckaufzeichnung über die Zeit im Anschluss an eine anfängliche Verabreichung eines länger anhaltenden Adenosinanalogons, R-PIA, zusammen mit Norepinephrin und nachfolgender Verabreichung von Norepinephrin, die ein anderes erfindungsgemäßes Verfahren zur Verabreichung länger anhaltender Adenosinanaloga mit einem Catecholamin veranschaulicht; und

[0033] Abb. 12 ist eine Blutdruckaufzeichnung über die Zeit im Anschluss an eine anfängliche Verabreichung eines länger anhaltenden Adenosinanalogons, NECA, zusammen mit Norepinephrin und nachfolgender Verabreichung von Norepinephrin, die ein anderes erfindungsgemäßes Verfahren zur Verabreichung länger anhaltender Adenosinanaloga mit einem Catecholamin veranschaulicht.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0034] Es ist überraschend entdeckt worden, dass, trotz der unähnlichen Struktur und Funktion von Purinverbindungen und ihren Gegenmitteln, sie eine ausreichend ähnliche Pharmakokinetik aufweisen, um gleichzeitig verwendet zu werden oder in vitro zusammen kombiniert und verabreicht zu werden, so dass bestimmte der unerwünschten Wirkungen des Verabreichens von Purinverbindungen alleine durch die co-verabreichten Gegenmittel ausgeglichen werden können. Weiterhin ist überraschend entdeckt worden, dass die In-vitro-Kombination der Purinverbindungen mit Gegenmitteln im Anschluss an die Verabreichung nicht zu einer Nebenwirkung in-vitro oder in-vivo führt und dass durch Verabreichen eines Gemischs von einer Purinverbindung mit einem Gegenmittel überraschend verbesserte Ergebnisse erzielt werden können. Tatsächlich ist es erstaunlich, dass solche unvorhergesehenen, synergistischen Wirkungen von zwei potenten und antagonistischen Substanzen, wenn sie gleichzeitig verwendet oder in vitro zusammen kombiniert werden, solche gesteigerten und signifikanten biologischen Wirkungen haben konnten. Für die Zwecke dieser Offenbarung wird eine Purinverbindung als eine Verbindung definiert, die die Purinfunktionalität (als nicht beschränkendes Beispiel, Adenosin), ein Purinanalogon oder einen Purinrezeptoragonisten einschließt, welche/es/er auf Verabreichung an einen Säuger hin, in einer Menge, die ausreicht um eine erwünschte Wirkung („Purinwirkung") herbeizuführen, mindestens eine erwünschte Wirkung und mindestens eine unerwünschte Wirkung aufweist. Eine Catecholaminverbindung wird als ein Catecholamin (als nicht beschränkendes Beispiel, Norepinephrin), ein Catecholaminanalogon oder ein Catecholaminrezeptoragonist definiert, das/der auf Verabreichung an einen Säuger hin, in einer Menge, die ausreicht um eine erwünschte Wirkung herbeizuführen, mindestens eine erwünschte Wirkung und mindestens eine unerwünschte Wirkung aufweist. Ein Gegenmittel wird als ein Mittel definiert, welches fähig ist, eine unerwünschte Wirkung, verursacht durch Verabreichung einer wirksamen Menge einer Purinverbindung oder einer Catecholaminverbindung an einen Säuger, zu vermindern. Wie nachstehend verwendet, bezeichnet der Ausdruck „AC" eine Kombination, oder die gleichzeitige Verabreichung, von Adenosin, Adenosinanaloga, phosphoryliertem Adenosin oder phosphorylierten Adenosinanaloga und Catecholamin und „ACB" ist die kombinierte Verwendung von AC und Benzodiazepin.

[0035] Wie in den Abbildungen zwecks Veranschaulichung gezeigt und wie vorstehend diskutiert, hat die vorliegende Erfindung gewaltige Vorteile für die Medizin und bahnt den Weg für neue purinerge Therapien und adrenerge Therapien. Dies ist teilweise deshalb, weil größere Dosen von Purinverbindungen und Catecholaminverbindungen, als man früher für möglich gehalten hatte, jetzt sicher an einen Säuger verabreicht werden können, um eine erwünschte Wirkung herbeizuführen, während mindestens eine unerwünschte Wirkung vermindert wird, die früher mit dem Verabreichen einer solchen Dosierung verbunden war. Wie durch die Aufzeichnungen des Blutdrucks, BD, in Abb. 1(a) veranschaulicht wird, führt Bereitstellung von einer Purinverbindung, wie z.B. Adenosin, oder einer Catecholaminverbindung, wie z.B. Norepinephrin, alleine, starke Veränderungen in den Vitalfunktionen des Patienten herbei. Es ist zu beachten, dass, obwohl in erster Linie der Blutdruck in dieser Offenbarung verwendet wird, um dieses Phänomen aufzuzeigen, ebenso andere Vitalfunktionen des Patienten überwacht werden können, um die vorteilhaften Wirkungen der vorliegenden Erfindung zu veranschaulichen. Beispielsweise schließen, zusätzlich zu Blutdruck, andere Vitalfunktionen des Patienten, welche überwacht werden können, Elektrokardiogramm, EKG, Atemfrequenz, AF (Atemzüge pro Minute), Herzfrequenz, HF (Schläge pro Minute, BPM), Körpertemperatur und Blutgasdaten: $PaCO_2$ und PaO_2, für respiratorische Parameter, pH-Wert und Basenüberschuss (BE) für metabolische Parameter, ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0036] Die vorliegende Erfindung ermöglicht durch Vermindern der schweren Nebenwirkungen, die mit dem Verabreichen einer Dosierung einer Purinverbindung oder einer Catecholaminverbindung, die ausreicht um eine erwünschte Wirkung herbeizuführen, verbunden sind, die therapeutische Verwendung von Purin- und Catecholaminverbindungen. Die Abschwächung oder Dämpfung der unerwünschten radikalen Veränderungen in bestimmten Vitalfunktionen des Patienten durch Verabreichung von erfindungsgemäß hergestellten Zusammensetzungen wird durch die folgenden, nicht beschränkenden Beispiele, verständlich gemacht.

[0037] Als einem nicht beschränkenden Beispiel dafür, wie ein Durchschnittsfachmann das geeignete Verhältnis von einer Purinverbindung, kombiniert mit einem Gegenmittel, in einer erfindungsgemäß gebildeten Zusammensetzung bestimmen würde, kann den folgenden Schritten gefolgt werden: Eine erwünschte Wirkung des Verabreichens einer Purinverbindung kann durch Verabreichen einer Menge der Purinverbindung an einen

Säuger, welche ausreicht um die erwünschte Wirkung herbeizuführen, erzielt werden. Beispielsweise kann Adenosin an einen Patienten verabreicht werden, um eine analgetische/anästhetische Wirkung herbeizuführen, vorausgesetzt, eine ausreichende Menge Adenosin wird an den Patienten verabreicht. Jedoch wird Verabreichen einer Dosierung von Adenosin an einen Säuger, die ausreicht um Analgesie/Narkose herbeizuführen, auch schwere Hypotonie und Kardiodepression herbeiführen, welche mit Blutdruckaufzeichnungsgeräten und Herzfrequenz(EKG)-monitoren überwacht werden kann. Der Grad der Hypotonie und Kardiodepression kann ausreichend sein, um irreversible Schädigung an lebenswichtigen Organen des Patienten zu verursachen, oder kann sogar den Tod herbeiführen. Daher ist es notwendig, zuerst das geeignete Verhältnis von Adenosin zu Gegenmittel in der Purinverbindungszusammensetzung, die an den Patienten verabreicht werden soll, zu bestimmen. Um dies zu tun, können die interessierenden Vitalfunktionen des Patienten, beispielsweise Herzfrequenz und Blutdruck, vor und während der Verabreichung von Zusammensetzungen, die variierende Verhältnisse der Purinverbindung zu dem Gegenmittel (z.B. Adenosin-zu-Catecholamin-Verhältnis) enthalten, überwacht werden.

[0038] Anfänglich sollten nur kleine Dosierungen der Purinverbindung, von welchen bekannt ist, dass sie keine gefährlichen Nebenwirkungen verursachen, in Kombination mit einem Gegenmittel, welches auch mit einer ausreichend kleinen Dosierung bereitgestellt wird, von der bekannt ist, dass sie keine schädigenden Nebenwirkungen verursacht, verabreicht werden. Die Verhältnisse von der Purinverbindung zu dem Gegenmittel können dann titriert werden, um die radikalen Schwankungen in den interessierenden Vitalfunktionen abzuschwächen. Danach können die kombinierten Dosierungen der Purinverbindung und des Gegenmittels allmählich erhöht werden, wobei das Verhältnis von der Purinverbindung, kombiniert mit dem Gegenmittel, angepasst wird, um die interessierenden Vitalfunktionen des Patienten zu optimieren.

[0039] Wegen der Ähnlichkeit der physiologischen Reaktion auf Purinverbindungen und Catecholaminverbindungen bei Menschen und bei Kaninchen, stellen Kaninchen eine ideale Informationsquelle über die geeigneten Verhältnisse der Purinverbindung oder Catecholaminverbindung zu dem Gegenmittel in Zusammensetzungen, die an einen Menschen verabreicht werden sollen, bereit. Dem Durchschnittsfachmann wird sofort klar sein, dass Dosierungen und Verhältnisse von Patient zu Patient variieren können, je nach Art der erwünschten Therapie und dem speziellen Patienten. Wie bei der Verabreichung jedes Arzneistoffs, sollten Durchschnittfachleute normalen Vorgehensweisen folgen, um das Risiko von Nebenwirkungen zu minimieren, wenn sie erfindungsgemäße Zusammensetzungen an einen Patienten, der andere Arzneistoffe oder Therapien erhält, abgeben. Siehe Gilman et al., Hrsg., Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9te Ausg., New York, Pergamon Press (1990), und Katzung, Hrsg., Basic and Clinical Pharmacology, 5te Ausg., Norwalk, Appleton & Lange, (1992).

[0040] Erfindungsgemäße Zusammensetzungen können mit pharmazeutisch verträglichen Trägern verabreicht werden und können mit einem Verstärker kombiniert werden, welcher die vorteilhaften Wirkungen der Purin- oder Catecholaminverbindung steigern oder verlängern kann. Im Fall von Kontraindikationen können die Dosierungen von einem Arzt, der die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen verabreicht, angepasst werden oder zusätzliche Mengen einer Purinverbindung, einer Catecholaminverbindung und/oder eines Gegenmittels können verabreicht werden.

[0041] Manche Patienten haben Beschwerden, wie z.B. Kopfschmerzen, Flush und Angina-ähnlichen Brustschmerz, im Anschluss an Verabreichung von Purinverbindungen, wie z.B. Adenosin, berichtet. Um diese Beschwerden zu minimieren, kann ein Zentralnervensystem(ZNS)dämpfendes Mittel zuerst an den Patienten verabreicht werden oder es kann mit einer erfindungsgemäß hergestellten Purinzusammensetzung oder einer Catecholaminzusammensetzung kombiniert werden. Geeignete ZNS-dämpfende Mittel schließen Benzodiazepine, Opioide, Barbiturate und Propofol ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0042] In einer bevorzugten Ausführungsform können Adenosinverbindungen mit einem Adenosin-Verstärker, wie z.B., aber nicht darauf beschränkt, einem Adenosin-Aufnahmehemmer (z.B. Dipyridamol, Dilazep, Benzodiazepin) und/oder einem Adenosindeaminase-Hemmer (z.B. 2'-Deoxycoformycin und Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenin) kombiniert werden. Somit wird, in einer alternativen Ausführungsform, eine Purinverbindung oder Catecholaminverbindung, kombiniert mit einem Gegenmittel, auch mit einem Verstärker der Purinverbindung oder der Catecholaminverbindung kombiniert. In noch einer anderen Ausführungsform wird eine Purinverbindung oder eine Catecholaminverbindung, kombiniert mit einem Gegenmittel, auch mit einem ZNS-dämpfenden Mittel kombiniert. In einer anderen Ausführungsform wird eine Purinverbindung mit einem Gegenmittel, einem ZNS-dämpfenden Mittel und einem Verstärker der Purinverbindung kombiniert. In noch einer anderen Ausführungsform wird eine Catecholaminverbindung mit einem Gegenmittel, einem ZNS-dämpfenden Mittel und einem Verstärker der Catecholaminverbindung kombiniert.

[0043] Die Schutzwirkungen des Verabreichens einer Purinverbindung, wie z.B. Adenosin, kombiniert mit einem Gegenmittel, wie z.B. einem Catecholamin, sind auch durch Verabreichung einer erfindungsgemäß hergestellten Purinzusammensetzung an einen Säuger, der an schwerer Atemdepression und Krampfanfallsaktivität, verursacht durch hochdosierte Opioide wie Fentanyl, litt, klar bewiesen worden. Verabreichung einer erfindungsgemäßen Purinzusammensetzung schützt Säuger auch vor schädigender Stimulation durch Herbeiführen von sowohl sedierenden als auch potenten analgetischen Wirkungen, während sie die kardiovaskulären und metabolischen Funktionen schützt, welche normalerweise von Stresszuständen, wie z.B. übermäßig hohen Plasma-Catecholaminspiegeln und Schmerz, beeinflusst werden.

[0044] Mit Bezugnahme auf Abb. 10–Abb. 12, kann das erfindungsgemäße Verfahren zur Verabreichung einer Purinverbindung in Kombination mit einem Catecholamin-Gegenmittel weiterhin auch die Verabreichung von einer oder mehreren separaten Infusionen von zusätzlichem Catecholamin-Gegenmittel, im Anschluss an die Anfangsinfusion von Purinverbindung und Catecholamin-Gegenmittel, umfassen. Adenosinanaloga, die in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen und dem Verfahren verwendet werden können, schließen beispielsweise ein, sind aber nicht darauf beschränkt, 5'-N-Ethylcarboxamidoadenosin (NECA), R(-)N^6-(2-Phenylisopropyl)adenosin (R-PIA), 2-Chloradenosin (2-CADO), N^6-Cyclopentyladenosin (CPA) und N^6-Cyclohexyladenosin (CHA). Solche Adenosinanaloga können länger anhaltende Wirkungen im Körper aufweisen als Adenosin und können insbesondere länger anhaltende Wirkungen im Körper aufweisen als Catecholamine, die typischerweise mit Adenosin co-verabreicht werden, wie beispielsweise Norepinephrin, so dass die Co-Verabreichung des Catecholamins mit einem Adenosinanalogon weiterhin umsichtige Verabreichung von mindestens einer separaten Infusion eines ausgewählten Catecholamins einschließen kann, da die Wirkungen eines ausgewählten Adenosinanalogons sogar über das Ende der Verabreichung hinaus andauern. Die zusätzliche Infusion des ausgewählten Catecholamin-Gegenmittels im Anschluss an die Anfangs-Infusion des Gemischs wird vorzugsweise durch eine separate Dauerinfusion des Catecholamins verabreicht und in einer bevorzugten Ausführungsform wird die zusätzliche Infusion des Catecholamins in Stufen von fortschreitend verminderten Dosen über die Zeit verabreicht, so wie das ausgewählte Adenosinanalogon allmählich metabolisiert wird.

[0045] Die vorteilhaften Wirkungen des Verabreichens der erfindungsgemäßen Purinzusammensetzungen und Catecholaminzusammensetzungen an Säuger werden weiterhin durch die folgenden, nicht beschränkenden Beispiele veranschaulicht.

BEISPIEL 1

Hämodynamische Wirkungen der intravenösen Verabreichung einer Kombination aus Adenosin-Catecholamin (AC)

Materialien und Methoden:

Arzneistoffe: Adenosin und ATP (Adenosin-5'-triphosphat-dinatriumsalz) wurden von Kyowa Hakko Kogyo Co., Tokio, Japan, erhalten und in physiologischer Standard-Kochsalzlösung gelöst. Das Norepinephrin-bitartrat-Injektionspräparat (LEVOPHED®) wurde von Winthrop Pharmaceuticals erhalten und Midazolam-hydrochlorid wurde von Roche Laboratories erhalten.

[0046] Nicht medikamentös behandelte, gesunde, weiße New-Zealand-Kaninchen (Männchen und Weibchen) mit einem Gewicht von 2,5–2,7 kg wurden untersucht. Kaninchen wurden gewählt, weil sie ein hervorragender Indikator dafür sind, wie diese Arzneistoffe und Verfahren bei Menschen funktionieren werden. Die Narkose wurde anfänglich mit Halothan, 3–4 % in Sauerstoff, unter Verwendung einer Gesichtsmaske herbeigeführt und man ließ die Tiere spontan atmen. Eine Tracheostomie wurde an jedem Kaninchen durchgeführt und ein 3,5 F (französische Größe) Endotrachealtubus für Kinder mit Manschette wurde in die Luftröhre eingeführt. Die inhalierte Halothankonzentration wurde dann gesenkt und mit 1,5–2 % Halothan in 100% Sauerstoff während der Vorbereitung aufrechterhalten. Lokale Infiltration mit Lidocain (1 %ige Lösung) wurde ausgeführt, als eine Tracheostomie und eine Reduzierung der Oberschenkelschlagader durchgeführt wurden. Eine marginale Vene am Ohr und eine zentrale Arterie wurden mit 22- und 24-Gauge-Plastikkathetern zur Arzneistoff- und Flüssigkeiten-Verabreichung und zur Blutprobenentnahme kanüliert. Nachdem der intravenöse Zugang gelegt worden war, begann man mit Ringerlaktat-Lösung mit 5 ml/kg/h zur Aufrechterhaltung der Flüssigkeit. Die Oberschenkelschlagader wurde mit einem Polyethylen-Katheter (PE 120) kanüliert, dessen Spitze in der mittleren Brustschlagader platziert wurde, um den zentralen arteriellen Blutdruck zu messen. Der Katheter wurde gut gesichert und die Haut wurde geschlossen. Die Herzfrequenz wurde ununterbrochen über einen Elektrokardiographen (EKG) mit perkutanen Ableitungen (II), verbunden mit einem Hewlett Packard 78304A-Polygraphen, überwacht und mit einem Hewlett Packard 78172A-Rekorder aufgezeichnet. Die Körpertemperatur wur-

de ununterbrochen mittels einer Rektalsonde überwacht und mit Hilfe einer Heizlampe zwischen 38,5–39,5°C gehalten.

[0047] Nach Abschluss der Versuchsvorbereitung wurde Halothan abgesetzt und die Kaninchen wurden in einer natürlichen, physiologischen Körperhaltung, welche dem Kopf und den Beinen des Tieres Bewegungsfreiheit ließ, in eine Schlinge gelegt. Nach vollständigem Aufwachen aus der Halothan-Narkose wurden an den nicht betäubten Tieren die folgenden Kontrollmessungen gemacht: systolischer Blutdruck (SBD), diastolischer Blutdruck (DBD), mittlerer arterieller Druck (MAD), Atemfrequenz (AF), Herzfrequenz (HF), EKG, Körpertemperatur (KT), arterielle Blutgase, $PaCO_2$, PaO_2, pH-Wert und Basenüberschuss (BE). Die Blutgase wurden mit einem Radiometer ABL 30-Blutgasanalysengerät gemessen.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen:

[0048] Um das optimale Konzentrationsverhältnis der Bestandteile der Adenosin-Catecholamin(AC)-Zusammensetzung zu bestimmen, wurden verschiedene Konzentrationen einer Adenosinverbindung (A) und einem Catecholamin (C) alleine separat injiziert und dann wurden Gemische von Adenosin mit Catecholamin mit variierenden Verhältnissen von Adenosin zu Catecholamin in dem In-vivo-Tierversuchsmodell getestet. Die Ergebnisse von diesen Versuchen werden in **Abb.** 1 und 2 gezeigt, welche die Wirkungen auf den Blutdruck (mm Hg) über die Zeit vom Verabreichen einer Purinverbindung oder eines Catecholamins alleine oder vom Verabreichen variierender Zusammensetzungen von einer Purinverbindung, kombiniert mit einem Catecholamin, veranschaulichen.

[0049] Der vorstehende Prozess wurde mehrere Male bei jedem Tier und mit verschiedenen Kombinationen von Adenosin beziehungsweise einem Catecholamin wiederholt, wie in Abb. 1(a)–(d) veranschaulicht. Abb. 1(a) weist sechs separate Aufzeichnungen auf, welche aus Verabreichung der Purin- und Catecholaminverbindungen wie folgt resultieren: Abb. 1(a), Aufzeichnung (a)1: 20 µg Norepinephrin, (a)2: 5 mg Adenosin, (a)3: 10 mg Adenosin, (a)4: 20 mg Adenosin, (a)5: 40 mg Adenosin und (a)6: 20 mg Adenosin. Abb. 1(b) veranschaulicht vier Aufzeichnungen, welche aus Verabreichung der folgenden Zusammensetzungen, gebildet aus 20 mg Adenosin, kombiniert mit variierenden Mengen eines Catecholamins, resultieren: (b)1: 1 Teil Norepinephrin, gemischt mit 250 Teilen Adenosin (d.h., 20 mg Adenosin, kombiniert mit 0,08 mg Norepinephrin), (b)2: 1 Teil Norepinephrin, gemischt mit 500 Teilen Adenosin, (b)3: 1 Teil Norepinephrin, gemischt mit 1000 Teilen Adenosin, (b)4: 1 Teil Norepinephrin, gemischt mit 2000 Teilen Adenosin. Abb. 1(c) veranschaulicht vier Aufzeichnungen, welche aus Verabreichung der folgenden Zusammensetzungen, gebildet aus 20 mg Adenosin, kombiniert mit variierenden Mengen eines Catecholamins, resultieren: (c)1: 1 Teil Epinephrin, gemischt mit 500 Teilen Adenosin, (c)2: 1 Teil Epinephrin, gemischt mit 1000 Teilen Adenosin, (c)3: 1 Teil Epinephrin, gemischt mit 2000 Teilen Adenosin, (c)4: 1 Teil Epinephrin, gemischt mit 4000 Teilen Adenosin. Abb. 1(d) veranschaulicht vier Aufzeichnungen, welche aus Verabreichung der folgenden Zusammensetzungen, gebildet aus 20 mg Adenosin, kombiniert mit variierenden Mengen eines Catecholamins, resultieren: (d)1: 1 Teil Phenylephrin, gemischt mit 25 Teilen Adenosin, (d)2: 1 Teil Phenylephrin, gemischt mit 50 Teilen Adenosin, (d)3: 1 Teil Phenylephrin, gemischt mit 100 Teilen Adenosin, (d)4: 1 Teil Phenylephrin, gemischt mit 200 Teilen Adenosin. Teile sind als Gewichtsanteile angegeben.

[0050] Die Aufzeichnungen in Abb. 2(a) veranschaulichen die Wirkungen auf den Blutdruck von Verabreichung der folgenden: (a)1: 10 mg/kg Adenosin, (a)2: ein Gemisch von 10 mg/kg Adenosin mit 0,01 mg/kg Norepinephrin (Verhältnis von 1000/1 Adenosin zu Norepinephrin), (a)3: 0,01 mg/kg Norepinephrin. Abb. 2(b) ist eine Blutdruckaufzeichnung, welche aus Verabreichung eines Gemischs von 100 mg/kg Adenosin mit 0,1 mg/kg Norepinephrin (Verhältnis von 1000/1 Adenosin zu Norepinephrin) resultiert.

[0051] Sobald das angemessene Konzentrationsverhältnis für jedes Tier bestimmt war, wurde eine große Dosis der AC-Gemisch-Lösung injiziert, um die Blutdruck-Reaktionen während der Verabreichung zu testen (Abb. 2(b)). Eine Serie von neun Versuchen wurde in dem Kaninchenmodell ausgeführt, um das AC-Konzentrationsverhältnis, das minimale Blutdruckveränderungen zeigte, abzuschätzen und um die Wirksamkeit der AC-Zusammensetzungen mit variierenden Dosierungen und Verhältnissen von Adenosinverbindungen zu Catecholaminen, zu bestimmen. Die kardiorespiratorischen Vitalzeichen des Kaninchens wurden während und nach Verabreichung des AC-Gemischs ununterbrochen überwacht. Tabelle 1 fasst das wirksame Konzentrationsverhältnis von Adenosin und 4 verschiedenen Catecholaminen in Gemischen, die an 9 Tiere verabreicht wurden, zusammen, welche minimale Schwankungen des Blutdrucks zeigten.

Tabelle 1

Bestimmung der Konzentrationsverhältnisse von Adenosin (A) und Catecholaminen (C), welche minimale Blutdruckschwankungen zeigten. (Gewichtsanteile Adenosin zu 1 Gewichtsanteil des bezeichneten Catecholamins.)

	Catecholamin/Adenosin			
Kaninchen #	**Norepinephrin**	**Epinephrin**	**Dopamin**	**Phenylephrin**
1	1/1000	1/2000	1/5,0	1/200
2	2000	4000	5,0	200
3	1000	2000	5.0	100
4	500	1000	2,5	50
5	1000	2000	5,0	100
6	500	1000	2,5	50
7	500	1000	2,5	50
8	1000	2000	5,0	100
9	1000	2000	5,0	100
Mittelwert ± SA	944±464	1889±928	4,2±1,3	106±59
C/A-Verhältnis	1/944	1/1889	1/4.2	1/106

[0052] Durch diese In-vivo-Tests können die Konzentrationsverhältnisse, welche minimale Schwankungen des Blutdrucks verursachen, für jede Kombination von Purinverbindung und Gegenmittel bestimmt werden. Abb. 2(a) zeigt die Blutdruckveränderungen, wenn Adenosin (ADO), Norepinephrin (NE) und ihre Kombination (AC) injiziert wird. Die Aufzeichnungen zeigen, dass Verabreichung von Adenosin alleine (10 mg/kg, Aufzeichnung 1) profunde Hypotonie verursacht. Desgleichen verursacht Norepinephrin alleine (0,01 mg/kg, Aufzeichnung 3) übermäßige Hypertonie. Jedoch sind die Schwankungen (auf und ab) des Blutdrucks minimal nach Injektion der gleichen Dosen von Adenosin (10 mg/kg) und Norepinephrin (0,01 mg/kg), kombiniert in vitro vor Verabreichung (Verhältnis von 1000/1 Adenosin zu Norepinephrin). Die Blutdruckaufzeichnung in **Abb.** 2b veranschaulicht die Stabilität des Blutdrucks von einem Säuger während Verabreichung einer großen Dosis von AC (ADO: 100 mg/kg und NE: 0,1 mg/kg, Verhältnis von 1000/1 Adenosin zu Norepinephrin), manuell verabreicht über eine Dauer von etwa 10 Minuten.

[0053] Tabelle 2 fasst die hämodynamischen, respiratorischen und metabolischen Daten, erhalten vor und nach intravenöser Injektion einer ACB (Adenosin-Catecholamin-Benzodiazepin)-Kombination bei spontan atmenden Kaninchen, zusammen (das in diesem Beispiel zugefügte Benzodiazepin ist Midazolam, welches als ein ZNS-dämpfendes Mittel dient, sowie als ein Adenosin-Aufnahmehemmer).

Tabelle 2

Kardiovaskuläre, respiratorische und metabolische Daten, vor und nach intravenöser Injektion von großen Dosen von ACB, bei spontan atmenden Kaninchen

	Vor Injektion (5 Min. vorher)	Nach Injektion (5 Min. nachher)	Δ Veränderung	P-Wert
Blutdruck (mmHg)				
systolisch (SBD)	116±7	113±7	-3	NS
diastolisch (DBD)	85±6	76±11	-9	NS
mittel (MAD)	95±6	90±9	-5	NS
Herzfrequenz (HF)				
(Schläge/Min.)	240±31	239±37	-1	NS
Arterielle Blutgase				
pH-Wert	7,40±0,09	7,33±0,08	-0,07	0,015
PCO_2 (mmHg)	28±4	32±10	+4	NS
PO_2 (mmHg)	583±21	574±19	-9	NS
BE (mÄq/L)	-5,4±5,1	-8,0±4,2	-2,6	0,005
Atemfrequenz (AF)				
(Atemzüge/Min.)	71±22	71±30	0	NS
Körpertemperatur (KT)				
°C	38,5±0,05	38,2±0,6		

(ACB (Adenosin/Catecholamin/Benzodiazepin) in 0,9%iger Kochsalzlösung); Adenosin (117±41 mg/kg); Norepinephrin (0,106±0,05 mg/kg); Midazolam (1,05±0,43 mg/kg); N=9; Mittelwert±SA.

[0054] Wie aus den Daten in Tabelle 2 gut zu verstehen ist, verursachte die Verabreichung von gewaltigen Dosen Adenosin: 117±41 mg/kg, Norepinephrin: 0,106±0,051 mg/kg und Midazolam: 1,05±0,43 mg/kg, minimale Veränderungen in allen der hämodynamischen, respiratorischen und metabolischen Parameter der Patienten. Diese Daten und die Aufzeichnungen in **Abb. 2(a)** und **Abb. 2(b)** zeigen klar, dass große Dosen Adenosin und Norepinephrin, erfindungsgemäß in vitro kombiniert, sicher verabreicht werden können, um eine erwünschte Wirkung (z.B. Analgesie, Sedierung, etc...) herbeizuführen, ohne schädliche kardiovaskuläre, respiratorische oder metabolische Zustände zu verursachen.

[0055] Das in dem vorstehenden Beispiel dargestellte Modellsystem ist dafür bestimmt, die BD-Reaktionen des gesunden, normotensiven Tieres zu testen. Jedoch wird von dem vorliegenden Verfahren oder Prinzip er-

wartet, dass es ebenso auf Menschen anwendbar ist, insbesondere im Hinblick auf die bekannten Wirkungen des Verabreichens von Dosierungen der Purinverbindungen und Catecholaminverbindungen an Menschen.

[0056] Außerdem kann eine Verabreichung von großen Dosierungen Adenosin oder ATP, kombiniert mit dem geeigneten Verhältnis eines Catecholamins, injiziert werden, um schneller eine erwünschte Wirkung, z.B. Analgesie, herbeizuführen, als durch langsames Infundieren von niedrigen Dosierungen Adenosin oder ATP alleine. Es ist auch überraschend entdeckt worden, dass, während die gefäßerweiternden Wirkungen von anästhetisch wirksamen Mengen von Purinverbindungen, wie z.B. Adenosin oder ATP, etwa so lange andauern, wie die Purinverbindungen bei wirksamen Konzentrationen im Blutplasma bleiben, bestimmte Wirkungen, wie z.B. Analgesie, für viel längere Zeiträume andauern. Somit kann es sein, dass ein Patient, dem eine erfindungsgemäße Purinzusammensetzung verabreicht worden war um eine Narkose herbeizuführen, keine, oder nicht so viele, schmerzmindernde Arzneistoffe im Anschluss an eine Operation benötigt. Weiterhin vermindert Verabreichung von erfindungsgemäß gebildeten Purinzusammensetzungen die Freisetzung von endogenen Catecholaminen als Reaktion auf ein Trauma (wie z.B. das durch Operation herbeigeführte). Somit glaubt man, dass Verabreichung einer erfindungsgemäßen Purinzusammensetzung die Notwendigkeit für einen Anästhesisten, Arzneistoffe zu verabreichen, um den durch endogenes Catecholamin herbeigeführten Wirkungen während der Operation entgegenzuwirken, vermindert.

BEISPIEL 2

Zentralnervensystem (ZNS)-Hemmung durch Verabreichung von ACB (Adenosin-Catecholamin-Benzodiazepin)

[0057] Die ausgedehnten dämpfenden Wirkungen auf das ZNS von exogen verabreichtem Adenosin, Adenosinanaloga und Adenin-Nukleotiden sind gut dokumentiert; diejenigen im Zusammenhang mit Antinozizeption, Verminderung im Empfinden von Schmerz, sind umfassend überprüft worden. Man glaubt, dass ein Hauptproblem der hypotensiven Wirkungen von Adenosin die systemischen Wege der Verabreichung bis zu einem Punkt verkompliziert, an dem therapeutische Überlegungen begrenzt sind. Daher wurde die vorliegende Untersuchung unternommen, um herauszufinden, ob intravenöse Verabreichung von ACB ZNS-hemmende Wirkungen, wie z.B. sedierende und analgetische Wirkungen, abschwächen könnte, ohne schwere Hypotonie zu verursachen.

Materialien und Methoden:

[0058] Nicht medikamentös behandelte, gesunde weiße New-Zealand-Kaninchen wurden untersucht. Die Tiere wurden vorbereitet wie in Beispiel 1. Die sedierenden und antinozizeptiven Wirkungen wurden der in Beispiel 1 des U.S.-Patents 5,677,290 beschriebenen Methodik folgend, welche zum Testen und Screenen der analgetischen und anästhetischen Wirkungen von Adenosinverbindungen verwendbar ist, getestet.

[0059] Ein Paar von stimulierenden Nadelelektroden wurde an der Basis des rasierten Schwanzes von jedem Kaninchen angebracht. Nachdem die Tiere in eine Schlinge gelegt worden waren und vollständig aus der Narkose aufgewacht waren, wurde ein elektrischer Strom (schädigende Stimuli) durch einen Nervenstimulator (Grass S48-Stimulator) übermittelt; außerdem wurde herkömmliches Einklemmen des Schwanzes (ein Standardtest auf anästhetische Wirkungen) durchgeführt. Die Kontrollwerte wurden gemessen und aufgezeichnet. Kein anderer Arzneistoff wurde verwendet und man ließ die Tiere 100% O_2 spontan, ohne mechanische Beatmungshilfe, atmen. Die Blutdruckveränderungen wurden ununterbrochen überwacht und aufgezeichnet. Neuro-Verhaltensreaktionen, einschließlich der Grad der Sedierung, Weckreaktionen (Augen öffnen und Kopf heben) und antinozizeptive Reaktionen (zielstrebige Fluchtbewegung) wurden den ganzen Versuch hindurch sorgfältig beobachtet und aufgezeichnet.

[0060] Eine große Dosis ACB (Adenosin: 100 mg/kg, Norepinephrin: 0,1 mg/kg, Midazolam: 1 mg/kg) wurde langsam in eine periphere Ohrvene über eine Dauer von etwa 10 Minuten injiziert. Nach 20 Minuten wurden drei Arten von elektrischer Stimulation, 2 Hz, 5 Hz und 50 Hz, an die Kaninchen übermittelt. Durch Ändern der Spannungsintensität wurden zwei Verhaltensreaktionen für jeden Test aufgezeichnet: a) Heben des Kopfes (KH), eine Weckreaktion, gezeigt durch Öffnen der Augen und Heben des Kopfes (hypnotischer/sedativer Index) und b) zielstrebige Fluchtbewegung, wie der Versuch zu laufen, oder Fluchtbewegung (FB) fort von dem schädigenden Stimulus (analgetischer Index). Schädigende Stimuli wurden alle 30 Minuten übermittelt und die Schwellen der Sedierung und Nozizeption wurden aufgezeichnet. Auch wurden der Blutdruck (BD), die Herzfrequenz (HF), EKG, Atemfrequenz, Blutgase ($PaCO_2$ und PaO_2) und Blut-pH-Wert und Basenüberschuss (BE) aufgezeichnet.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen.

[0061] Die Verabreichung von ACB verursachte minimale Blutdruckveränderungen, ähnlich wie die in Abb. 2(b) veranschaulichten BD-Veränderungen, in denen die gleiche Dosis von 100 mg/kg Adenosin und 0,1 mg/kg Norepinephrin verabreicht wurde. Außerdem waren die Tiere alle gut sediert, was durch die Erhöhung der sedierenden (KH) Reaktionen auf elektrische Stimulation erhärtet wird. Die Schwellen der Antinozizeption (FB) sowie der Sedierung (KH), waren bei allen drei Arten der elektrischen Stimulation nach Verabreichung von ACB gleich bleibend erhöht. Die Tiere reagierten auch nicht auf das Einklemmen des Schwanzes, was auf eine potente ZNS-vermittelte, dämpfende Wirkung hindeutet. Darüber hinaus wurde eine solche sedierende und analgetische Wirkung für mindestens drei Stunden nach Verabreichung aufrechterhalten, wie in Abb. 3 veranschaulicht wird. Bei allen drei ESS-Höhen (2 Hz, 5 Hz & 50 Hz) waren die Schwellen für sowohl Fluchtbewegung als auch Heben des Kopfes im Anschluss an Verabreichung der ACB-Zusammensetzung gleich bleibend erhöht.

[0062] Abb. 4(a) ist eine Blutdruckaufzeichnung (mm Hg) über die Zeit, die, von links nach rechts, die Wirkungen des Verabreichens von Bolusinjektionen von 0,1 mg/kg Adenosintriphosphat (ATP), 1,0 mg/kg ATP, 10 mg/kg ATP und 10 µg/kg Norepinephrin (NE) zeigt. Abb. 4(b) zeigt die Blutdruck(BD)-Aufzeichnung, erhalten während der Dauerinfusion von einer sehr großen Dosis AC (ATP:200 mg/kg und Norepinephrin:0,67 mg/kg), welche 10 Minuten nach Verabreichung von 2 mg/kg Diazepam (ein Sedativum) begonnen wurde. Das Gemisch aus ATP und Catecholamin wird auch als AC bezeichnet. Eine Gesamtdosis von 200 mg/kg ATP und 0,67 mg/kg Norepinephrin wird über eine Dauerinfusion von AC (Verhältnis von ATP zu NE von 300/1) bereitgestellt. Die Dauerinfusion von AC wurde mit ATP 100 µg/kg/min begonnen, dann auf 3200 µg/kg/min erhöht, auf welcher Höhe es für etwa 30 Minuten gehalten wurde und danach wurde die Dosierung gegen Ende der Infusion allmählich gesenkt. Dies zeigt weiterhin, dass große Dosierungen ATP und Norepinephrin, erfindungsgemäß in vitro kombiniert, verabreicht werden können, während für eine lange Zeit mit variablen Infusionsraten ein stabiler Blutdruck aufrechterhalten wird.

[0063] Die vorstehende BD-Aufzeichnung, veranschaulicht in Abb. 4(a), zeigt die BD-Schwankungen während Verabreichung von ATP und Norepinephrin alleine. Man beachte, dass 0,1, 1,0 und 10 mg/kg ATP in dosisabhängiger Weise hypotensive Wirkungen verursachte. Desgleichen verursachte eine kleine Dosierung Norepinephrin (0,01 mg/kg) übermäßige Erhöhung des BDs. Jedoch veranschaulicht Abb. 4(b) die Verminderung des Blutdruck-Pendeleffekts, welcher sich andernfalls durch separate Verabreichung von ATP oder NE ereignen würde, und die BD-Veränderungen sind minimal, wenn die AC-Kombination verabreicht wird, trotz der gewaltigen Dosierungen von ATP und Norepinephrin.

[0064] Abb. 5 veranschaulicht, dass im Anschluss an die Verabreichung von Diazepam (2mg/kg) und AC (ATP: 200 mg/kg, kombiniert mit NE: 0,67 mg/kg), analgetische Wirkungen für mindestens 5 Stunden aufrechterhalten werden können. In Abb. 5 stellt die vertikale Achse Schwellen der Sedierung und Analgesie als Reaktion auf elektrische Schwanzstimulation (ESS) als Spannung (V) dar. Die horizontale Achse stellt die Zeit in Minuten dar und die Zeitpunkte, an welchen Arzneistoffe verabreicht wurden. AC wurde als Dauerinfusion über 60 Minuten verabreicht. Abb. 5 veranschaulicht, dass sedierende und analgetische Wirkungen für über fünf Stunden nach Verabreichung von AC aufrechterhalten wurden, trotz Verabreichung von Flumazenil, einem Diazepamantagonisten. Aminophyllin antagonisierte die Fluchtbewegung (FB), antinozizeptive Reaktion, nicht vollständig, senkte aber das Heben des Kopfes (KH), die Weckreaktion. Die kardiovaskulären, respiratorischen und metabolischen Veränderungen werden in Tabelle 3 gezeigt.

[0065] Die vorstehenden Untersuchungen zeigen, dass AC, oder AC kombiniert mit einem Sedativum, wirksam verabreicht werden kann, ohne die Nebenwirkungen von körperlichen Beschwerden und/oder Hypotonie, während ZNS-hemmende Wirkungen der Sedierung und Analgesie erzielt werden, und ohne Atemdepression oder metabolische Beeinträchtigung.

BEISPIEL 3

Aufrechterhaltung der metabolischen Homöostase und Schutz vor Ischämie durch Verabreichung der AC-Zusammensetzung

[0066] Homöostase, die biologischen Reaktionen, die notwendig sind, um ein Steady-state in der inneren Umgebung aufrechtzuerhalten, ist für das Überleben notwendig. Aufrechterhaltung des inneren Milieus des Körpers ist die Hauptfunktion von Puffersystemen, während Sauerstofftransport und die erfolgreiche Erhaltung des aeroben Stoffwechsels Schlüsselbestandteile beim Aufrechterhalten der zellulären Unversehrtheit sind.

Sowie der normale aerobe Stoffwechsel gefährdet wird oder sowie das Verhältnis der Pufferelemente verändert wird, kommt es zu Störungen in der Säure-Base-Homöostase. Laktat-Akkumulation in der Extrazellulärflüssigkeit ist auf ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffversorgung und metabolischem Bedarf zurückzuführen. Laktatazidose ist mit Gewebehypoxie und beeinträchtigtem oxidativen Stoffwechsel verbunden. Gewebe, die normalerweise Sauerstoff verwenden können, um ATP aus Glucose herzustellen, werden zu dem weniger Energieeffizienten glykolytischen Weg Zuflucht nehmen, falls Sauerstoff nicht verfügbar ist. Unter anaeroben Bedingungen wird daher die Laktatbildung ansteigen und da Laktat ohne weiteres durch Zellmembranen diffundierbar ist, wird die Konzentration von Laktat im Blut ansteigen. Dies ist die Grundlage von Blutlaktat als einem Marker von Gewebeischäxnie/hypoxie. Ein praktischer Indikator ist der Wasserstoffionenspiegel, wie er als Basenüberschuss (BÜ), bestimmt mit der arteriellen Blutprobe, ausgedrückt wird.

[0067] Laktatazidose ist eine Stoffwechselentgleisung im Zusammenhang mit einer Vielfalt von pathologischen Zuständen, einschließlich übermäßiger Stressniveaus, verursacht durch intensive Stimulation wie größerer Körperverletzung, chirurgisch oder akzidentiell. Der Grad des Anstiegs des Laktatspiegels scheint direkt mit der Schwere des Stressniveaus zu korrelieren. Überdies können Anstiege des Laktats erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems und erhöhte Catecholamin-Freisetzung infolge von Stress widerspiegeln. Somit glaubt man, dass Reaktionen auf übermäßiges Laktat direkt mit der Aktivierung des sympathischen Nervensystems nach einer Vielfalt von Stressen, einschließlich Angst, Hypotonie und größeren Verletzungen im Zusammenhang stehen. Der Grad der Aktivität des sympathischen Nervensystems und die darauf folgende Freisetzung endogener Catecholamine kann direkt die beobachteten Reaktionen beeinflussen, da sowohl Epinephrin als auch Norepinephrin zu erhöhten Blutlaktatspiegeln und in vielen Geweben/Organen zu erhöhten Raten anaerober Glykolyse führen. Diese Überlegungen sind besonders relevant bei der Betrachtung der Reaktionen auf Ischämie, Hypoxie, Narkose, Operation, Blutung, Trauma und Schock, welche dermaßen von der Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der Freisetzung von Catecholaminen abhängig sind.

[0068] Starker Stress, verursacht durch Stimuli wie z.B. chirurgische Intervention, führt akute Störungen im endokrinen, hormonellen und kardiovaskulären System herbei. Beispielsweise ist von Traktion und Manipulation der Eingeweide während einer Bauchoperation, zusätzlich zu der allgemeinen biologischen Reaktion auf Stress, bekannt, dass sie mit deutlichem Anstieg der zirkulierenden Catecholamine, mesenterialer Vasokonstriktion und einer Abnahme der gastrointestinalen Durchblutung verbunden sind, welche Ischämie-Reperfusionsschaden in verschiedenen Splanchno-Organsystemen verursachen können, was zu gefährdeter Organfunktion und Anstieg der Laktatspiegel (Laktatazidose) führt. Wir entwarfen ein Versuchsmodell, das die vorstehenden Zustände von intensiver sympathischer Aktivierung, Freisetzung von Catecholaminen, starker Vasokonstriktion, die kurzlebig sein können, aber voraussichtlich Ischämie-Reperfusionsschaden in den Splanchno-Organen/Geweben verursachen, nachahmen kann. Dies konnte durch Übermitteln einer stressenden intraabdominellen elektrischen Stimulation herbeigeführt werden. Die Stressreaktion auf schädigende Stimulation erbringt weiterhin einen nachfolgenden Anstieg des Sauerstoffbedarfs, welcher das Ungleichgewicht von Sauerstoffversorgung/bedarf verschlechtern würde. Die Messung der Blutgase/des metabolischen Säure-Base-Status als ein nützliches Werkzeug bei der Beurteilung von kritisch kranken Patienten und Patienten, die starken Stress wie Trauma oder Operation durchmachen, ist gut anerkannt. Beispielsweise alarmiert die Erhöhung des Blutlaktatspiegels den Kliniker oft für die Notwendigkeit, schnell geeignete Überwachung und möglicherweise lebensrettende Therapie in die Wege zu leiten.

[0069] Man denkt, dass Adenosin, das über Adenosinrezeptor-Aktivierung wirkt, eine homöostatische Rolle spielen kann, dass Adenosin, als Reaktion auf Gewebetrauma, -hypoxie und -ischämie, als ein „Vergeltungs"-Metabolit dient. Unter solchen Bedingungen sind die Gewebespiegel von Adenosin wegen des ATP-Abbaus deutlich erhöht. Man glaubt auch, dass die anti-aärenergen Wirkungen von Adenosin vorteilhaft sein können, um nachteilige, sympathische Aktivierung zu hemmen und dass Verabreichung von Adenosin vorteilhaft sein könnte. Daher versuchten wir zu bestimmen, ob die erfundene AC (Adenosin/Norepinephrin)-Zusammensetzung die metabolischen Störungen, verursacht durch stressende schädigende Stimuli im Intestinum, abschwächen oder verhindern und die sympathischen Reaktionen, die zu mesenterialer Vasokonstriktion mit nachfolgendem Ischämie-Reperfusionsschaden führen können, hemmen könnte.

Methoden und Materialien:

Arzneistoffe: AC (Adenosin/Norepinephrin-Verhältnis: 800/1, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung), AC-Infusion, Adenosin: 400 µg/kg/min; 8-Phenyltheophyllin (8-PT): 25 mg/kg; Glibenclamid: 15 mg/kg.

[0070] Die Vorbereitung der Tiere wurde durchgeführt wie in Beispiel 1. Die präparierten und tracheostomisierten Kaninchen wurden in eine Schlinge gelegt, welche leichte Beobachtung der Verhaltensreaktionen er-

laubte, ohne die Tiere zu behindern. Die kardiovaskuläre, respiratorische und metabolische Überwachung wurde in die Wege geleitet. Die Grundlinien-Kontrollwerte wurden danach genommen. EKG und hämodynamische Veränderungen wurden die ganzen Versuche hindurch ununterbrochen überwacht. Außerdem wurden intermittierend Blutgase und die metabolischen Veränderungen vor und nach schädigenden Stimulationen gemessen. Die elektrische Stimulation wurde in 20-Minuten-Intervallen angewandt (3 Serien). Wie in **Abb. 9** veranschaulicht wird, wurden drei Gruppen von Kaninchen untersucht: a) AC-Gruppe (n=5), b) Kochsalzlösungs-Gruppe (n=7); c) 8-PT+Glibenclamid-Gruppe (n=5). In Gruppe (c) wurden 8-PT und Glibenclamid verwendet, um die endogene Freisetzung von Adenosin und seine Wirkungen auf ATP-sensitive K-Ionenkanäle zu blockieren. 8-PT ist ein Adenosinrezeptorantagonist und Glibenclamid ist ein Blocker des ATP-abhängigen K^+-Kanals. In Gruppe (c) wurde 8-PT zuerst verabreicht und nach 15 Minuten wurde Glibenclamid verabreicht. In allen 3 Gruppen (a,b,c) wurde die ganzen Versuche hindurch die Narkose mit 1,4% Isofluran aufrechterhalten. In Gruppen (a) und (b) wurde schädigende elektrische viszerale Stimulation (EVS) nach 1 Stunde Dauerinfusion von AC (Adenosin, 400 µg/kg/min), oder Kochsalzlösung, angewandt. Die AC-Infusion wurde die ganze getestete Stimulation (EVS #1 – #3) hindurch fortgesetzt. Ein elektrischer Strom wurde durch einen Nervenstimulator über Elektroden, die etwa 10–13 cm in das Rektum eingeführt wurden, übermittelt. Die elektrischen Ströme mit vorherbestimmten Intensitäten von 50 Hz, 80 Volt, wurden für 40 Sekunden angewandt. Verhaltensreaktionen, wie z.B. Körperbewegung, und die hämodynamischen Reaktionen wurden sorgfältig überwacht und aufgezeichnet. Die Blutgas-Variablen wurden direkt nach Stimulation gemessen und nachher alle 5 Minuten.

Ergebnisse und Schlussfolgerung:

[0071] Trotz der Tatsache, dass die Tiere mit 1,4% Isofluran narkotisiert wurden, gab es einen deutlichen Anstieg des Blutdrucks, der Herzfrequenz und die Tiere hyperventilierten, wenn ein elektrischer Strom mit hoher Intensität übermittelt wurde. Die Tiere bewegten sich auch heftig, insbesondere in den Kochsalzlösungs- und 8-PT+Glibenclamid-Gruppen. Im Gegensatz dazu wurden diese Verhaltens- und die hämodynamischen Reaktionen in der AC-Gruppe ziemlich gehemmt. Wie **Abb. 9** zeigt, wurde die metabolische Azidose (Abnahme des BÜ) fortschreitend verschlimmert und verstärkt, insbesondere in der 8-PT+Glibenclamid-Gruppe (c), in der die endogene Adenosin-Freisetzung und die ATP-Wirkungen am K^+-Kanal blockiert wurden. Die metabolischen Zustände dieser Tiere verschlechterten sich im Laufe der Zeit fortschreitend, nach jeder Stimulation (Siehe **Abb. 9**) und schließlich starben alle Tiere in Gruppe (c). Im Vergleich dazu waren die metabolischen Störungen (Abnahme des BÜ) in der AC-Gruppe minimal und zeigten keinen pathologischen Zustand. Zwanzig Minuten nach der letzten Stimulation (EVS #3) hatten sich die Tiere der AC-Gruppe vollständig auf normale Bereiche erholt.

[0072] Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die intravenöse Verabreichung der vorliegenden AC-Zusammensetzung übermäßige sympathische Wirkungen und mesenteriale Vasokonstriktion, verursacht durch intensive schädigende Stimulation, wirksam hemmte und metabolische Unordnungen bei den Tieren, die stark stressenden Bedingungen ausgesetzt waren, sehr abschwächen konnte. Daher kann geschlossen werden, dass sich Schutz gegen Trauma und nachfolgenden Ischämie-Reperfusionsschaden in den Splanchno-Organen/Geweben ereignete.

[0073] Obwohl das vorstehende Beispiel indirekt den Splanchno-Organe/Gewebe-Ischämie-Reperfusionsschaden, der möglicherweise durch die traumatische Stimulation und übermäßige viszerale Vasokonstriktion verursacht wird, beurteilte, wird von dem vorliegenden Verfahren erwartet, dass es auf jedes Gewebe/Organ, das unter ischämischer/hypoxischer Schädigung gelitten hat, anwendbar ist. Außerdem wird von der AC-Zusammensetzung erwartet, dass sie bei kritisch kranken Patienten verwendbar ist, bei denen Laktatazidose häufig vorkommt und normalerweise durch ungenügende Gewebeperfusion, die den metabolischen Bedarf nicht deckt, verursacht wird. Die vorliegende Zusammensetzung kann vorteilhaft sein, um metabolische Anpassungen im Anschluss an akzidentielles Trauma zu unterstützen. Das vorliegende Verfahren kann auch vorteilhaft sein, um das allgemeine Aufwachen bei Patienten auf der ICU (Intensivstation) zu beschleunigen. Von dem vorliegenden Verfahren wird auch erwartet, dass es auf andere Situationen anwendbar ist, welche einschließen, aber nicht darauf beschränkt sind: Schlaganfall, In-vivo-Organerhaltung und Transplantation, Trauma und Schock, der aus schlechten Kreislaufzuständen resultiert, und eine Vielfalt von pathologischen Zuständen, die aus metabolischen Störungen resultieren.

Patentansprüche

1. Arzneimittel umfassend:
eine Purinverbindung, ausgewählt aus Adenosin, Adenosinmonophosphat, Adenosindiphosphat, Adenosintri-

phosphat, 5'-N-Ethylcarboxamidoadenosin, R(-)N^6-(2-Phenylisopropyl)-adenosin, 2-Chloradenosin, N^6-Cyclopentyladenosin und N^6-Cyclohexyladenosin, und eine Catecholaminverbindung, ausgewählt aus Epinephrin, Norepinephrin, Dopamin, Dobutamin und Phenylephrin, wobei diese Verbindungen in einem pharmazeutisch verträglichen Träger vorliegen, wobei die Verbindungen vermischt wurden.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1 als Analgetikum, Anästhetikum, Schutz vor metabolischen Störungen, Schutz vor Ischämie, Schutz des Herzens und Schutz respiratorischer Organe.

3. Mittel nach Ansprüchen 1 bis 2, außerdem umfassend einen Verstärker der Purinverbindung, wobei der Verstärker der Purinverbindung ausgewählt ist aus Benzodiazepinen, Dipyridamol, Deoxycoformycin, Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenin, AICA-Ribosid, Opioiden, einem Kaliumkanalöffner, Etomidat, Propofol, adrenergenen α_2-Agonisten, Barbituraten und nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneistoffen.

4. Mittel nach Ansprüchen 1 bis 2, wobei die Purinverbindung Adenosin ist und:
falls das Catecholamin Norepinephrin ist, das Mittel einen Gewichtsanteil Norepinephrin zu 25 bis 2000 Gewichtsanteilen Adenosin umfasst;
falls die Catecholaminverbindung Epinephrin ist, das Mittel einen Gewichtsanteil Epinephrin zu 50 bis 4000 Gewichtsanteilen Adenosin umfasst;
falls die Catecholaminverbindung Phenylephrin ist, das Mittel einen Gewichtsanteil Phenylephrin zu 10 bis 200 Gewichtsanteilen Adenosin umfasst; und
falls die Catecholaminverbindung Dopamin ist, das Mittel einen Gewichtsanteil Dopamin zu 2 bis 5 Gewichtsanteilen Adenosin umfasst.

Es folgen 17 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

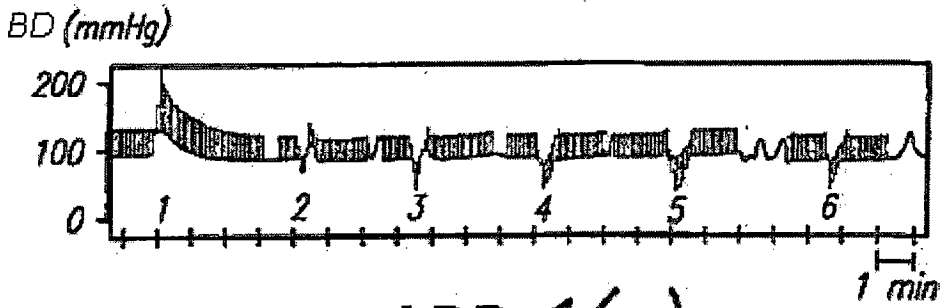


ABB. 1(a)

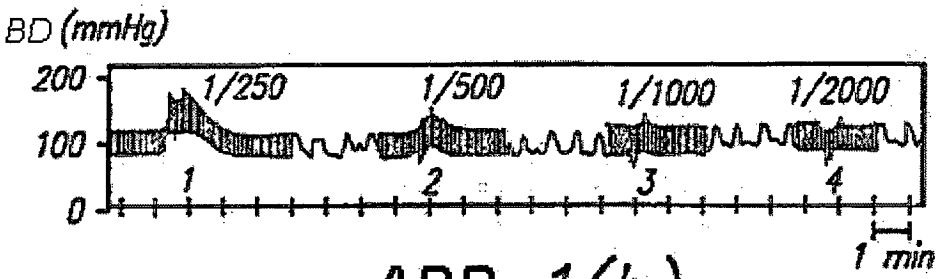


ABB. 1(b)

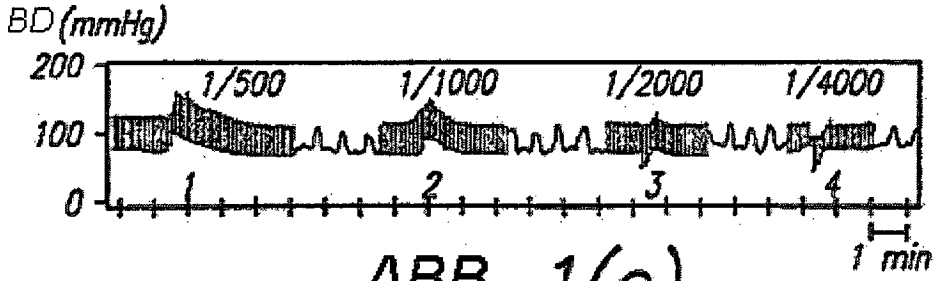


ABB. 1(c)

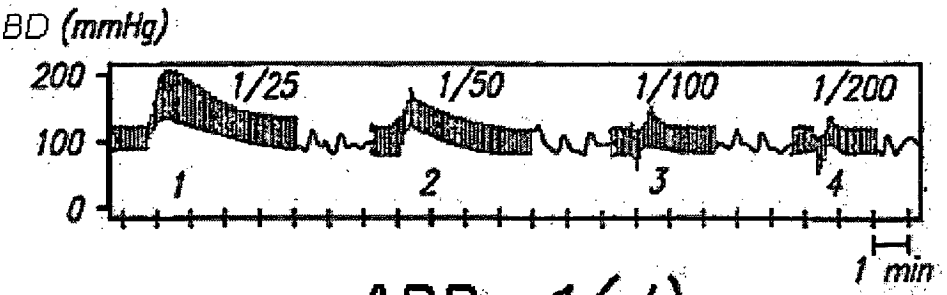


ABB. 1(d)

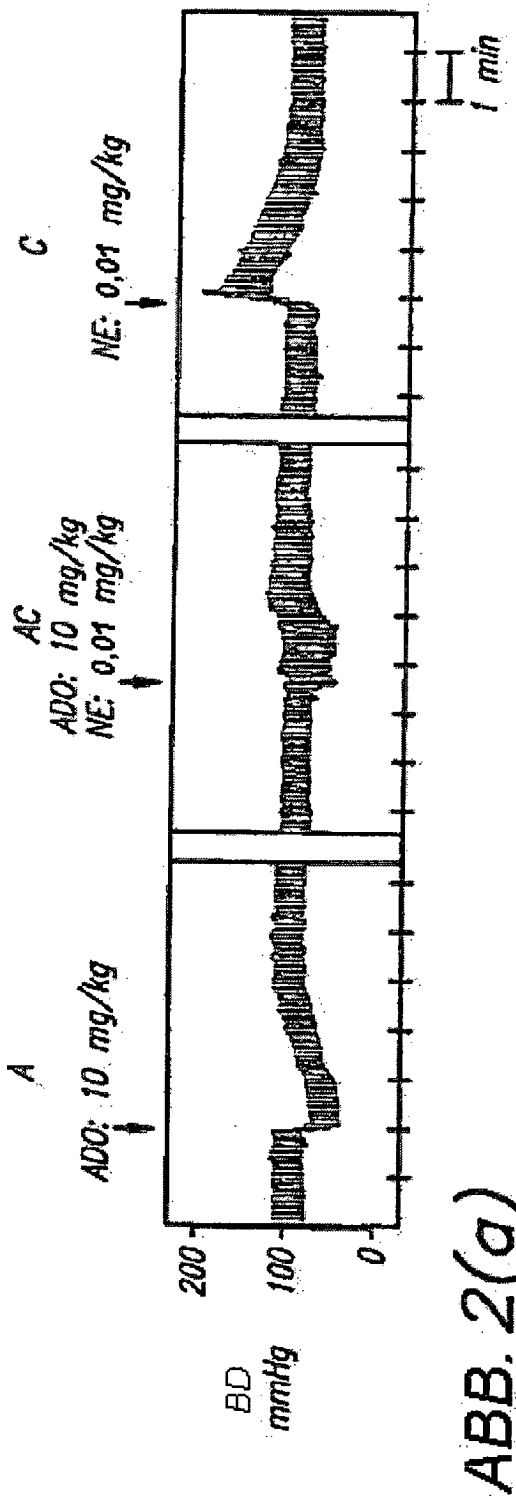

A
ADO: 10 mg/kg
AC
ADO: 10 mg/kg
NE: 0,01 mg/kg
C
NE: 0,01 mg/kg
1 min
200
100
0
BD
mmHg

ABB. 2(a)

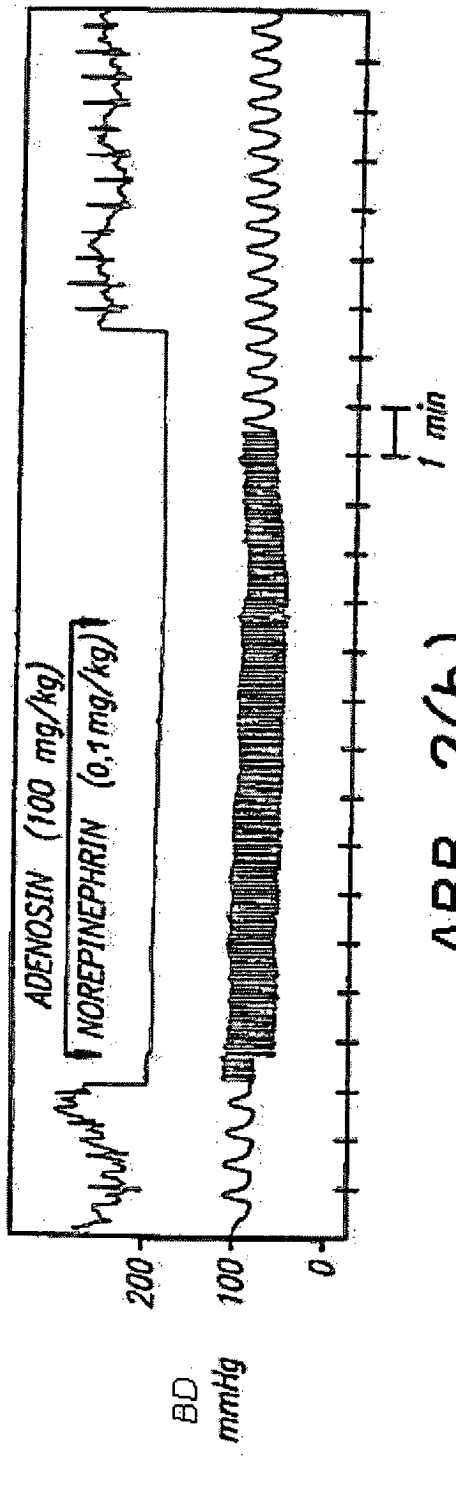

ADENOSIN (100 mg/kg)
NOREPINEPHRIN (0,1 mg/kg)
1 min
200
100
0
BD
mmHg

ABB. 2(b)

ABB. 3

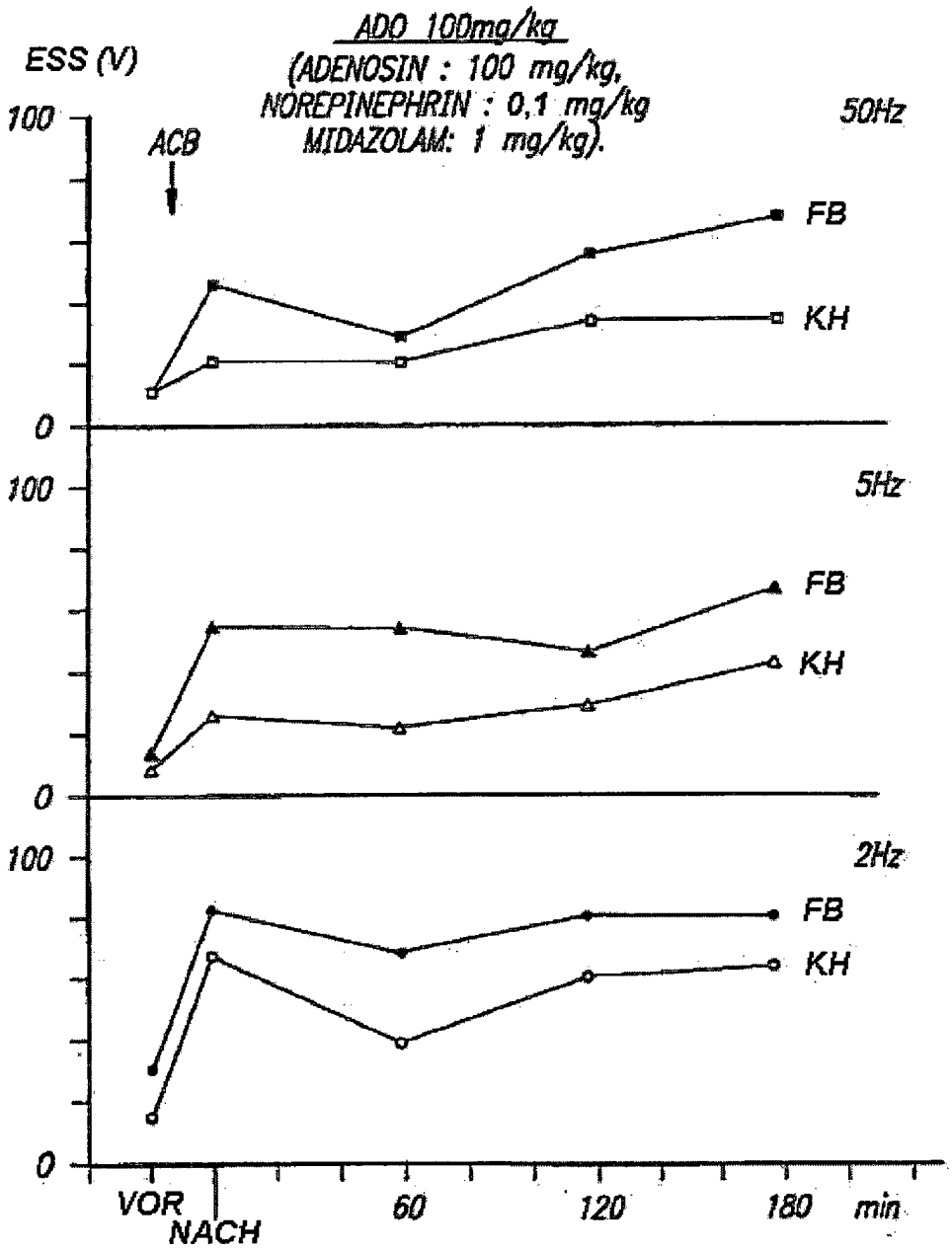

ADO 100mg/kg
(ADENOSIN : 100 mg/kg,
NOREPINEPHRIN : 0,1 mg/kg
MIDAZOLAM: 1 mg/kg).
ESS (V)
100
ACB
50Hz
FB
KH
0
100
5Hz
FB
KH
0
100
2Hz
FB
KH
0
VOR
NACH
60
120
180
min

ABB. 4(a)

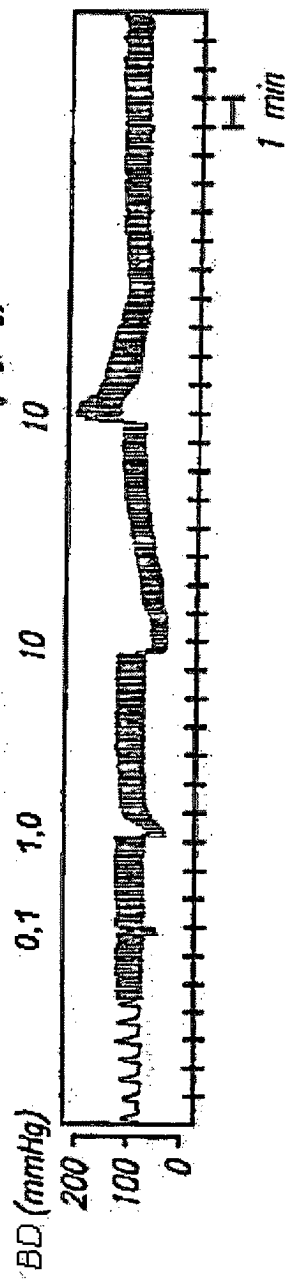

ATP (mg/kg)
0,1
1,0
10
NE (µg/kg)
10
BD (mmHg)
200
100
0
1 min

ABB. 4(b)

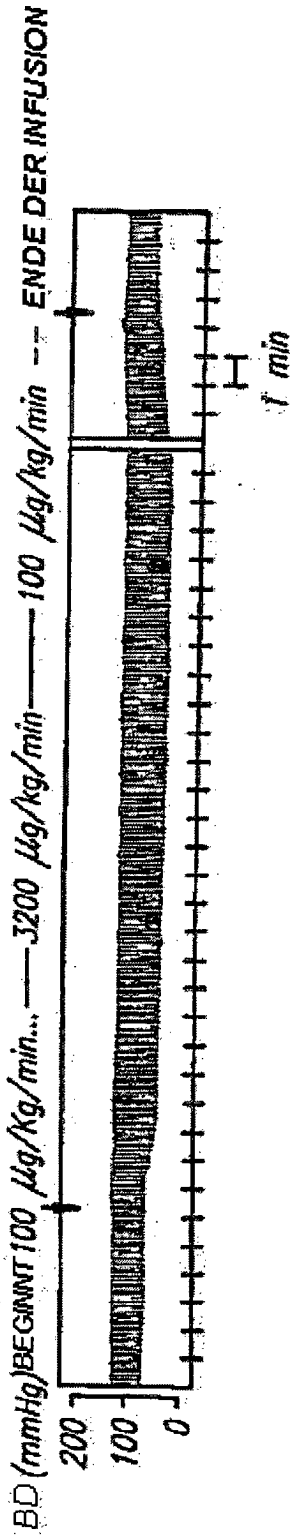

ALLMÄHLICH ANSTEIGEND
DAUERINFUSION
ALLMÄHLICH ABNEHMEND
BD (mmHg)
BEGINNT 100 µg/Kg/min...
3200 µg/kg/min
100 µg/kg/min -- ENDE DER INFUSION
200
100
0
1 min

ABB. 5

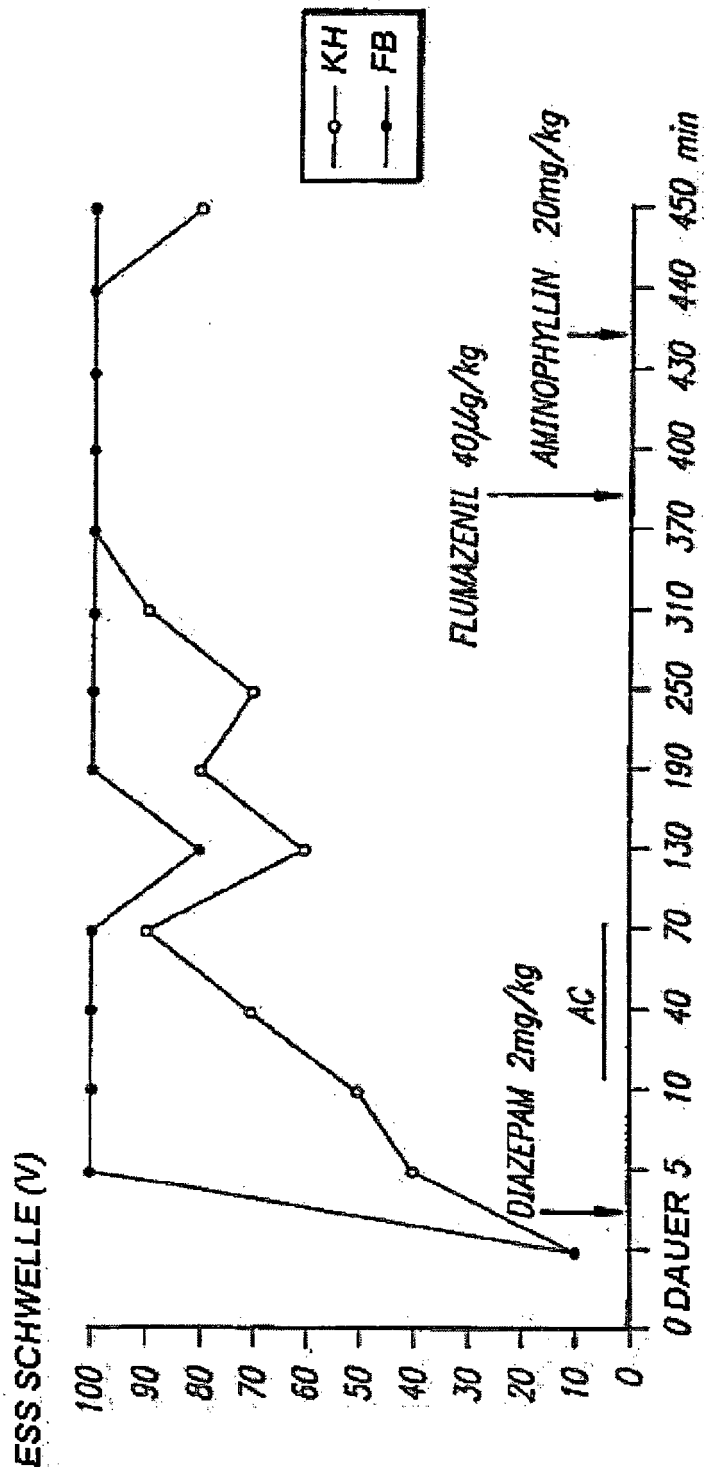

KH
FB
ESS SCHWELLE (V)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
DIAZEPAM 2mg/kg
AC
FLUMAZENIL 40µg/kg
AMINOPHYLLIN 20mg/kg
0 DAUER 5 10 40 70 130 190 250 310 370 400 430 440 450 min

ABB. 6(a)

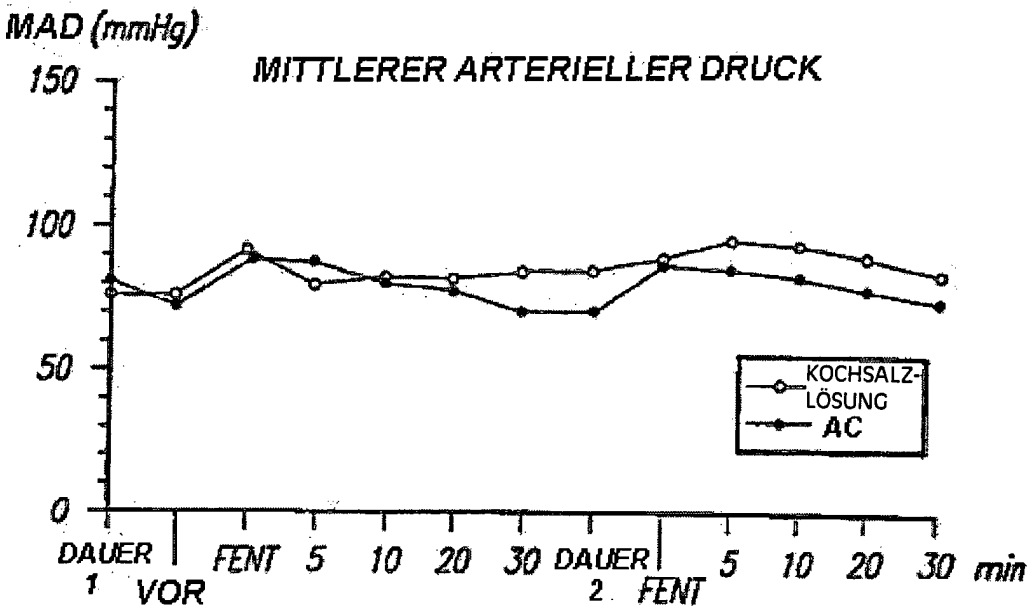

MAD (mmHg)
MITTLERER ARTERIELLER DRUCK
150
100
50
0
KOCHSALZ-LÖSUNG
AC
DAUER 1
VOR
FENT
5
10
20
30
DAUER 2
FENT
5
10
20
30
min

ABB. 6(b)

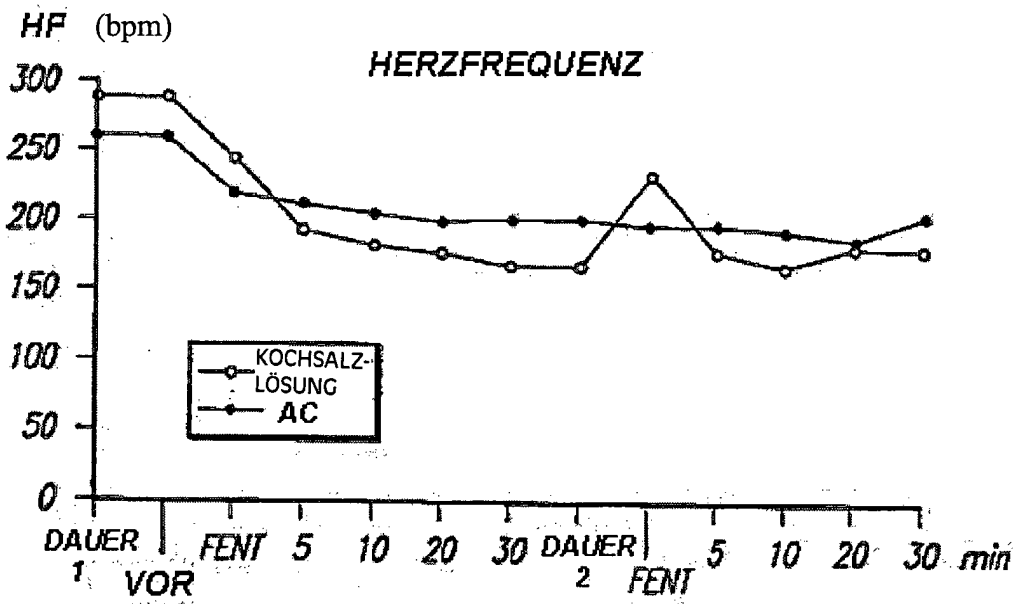

HF (bpm)
HERZFREQUENZ
300
250
200
150
100
50
0
KOCHSALZ-LÖSUNG
AC
DAUER 1
VOR
FENT
5
10
20
30
DAUER 2
FENT
5
10
20
30
min

ABB. 6(c)

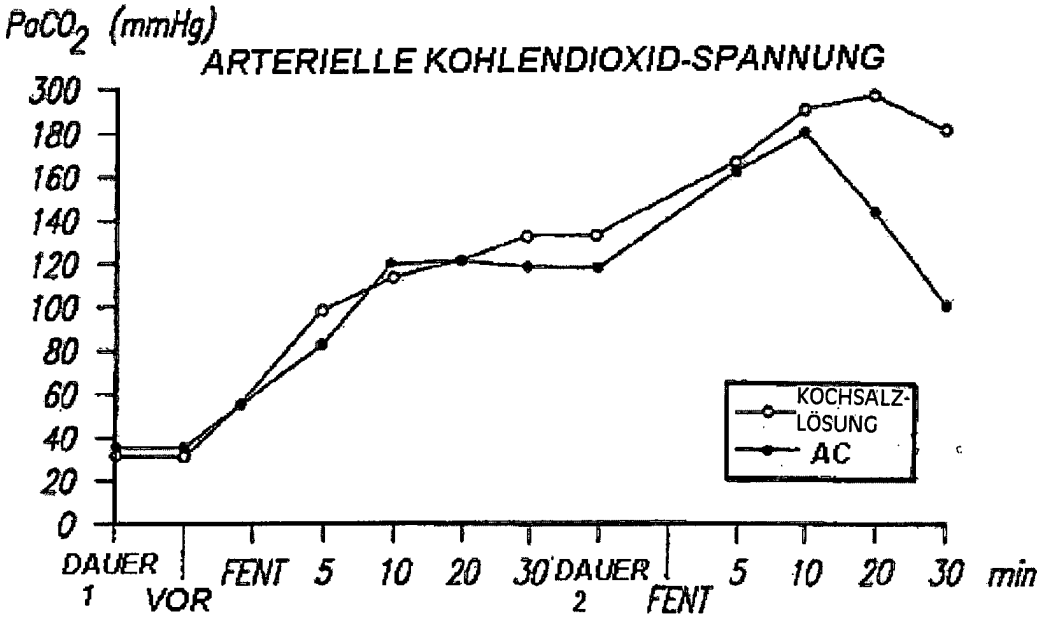

PaCO2 (mmHg)
ARTERIELLE KOHLENDIOXID-SPANNUNG
300
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
KOCHSALZ-LÖSUNG
AC
DAUER 1
VOR
FENT
5
10
20
30
DAUER 2
FENT
5
10
20
30
min

ABB. 6(d)

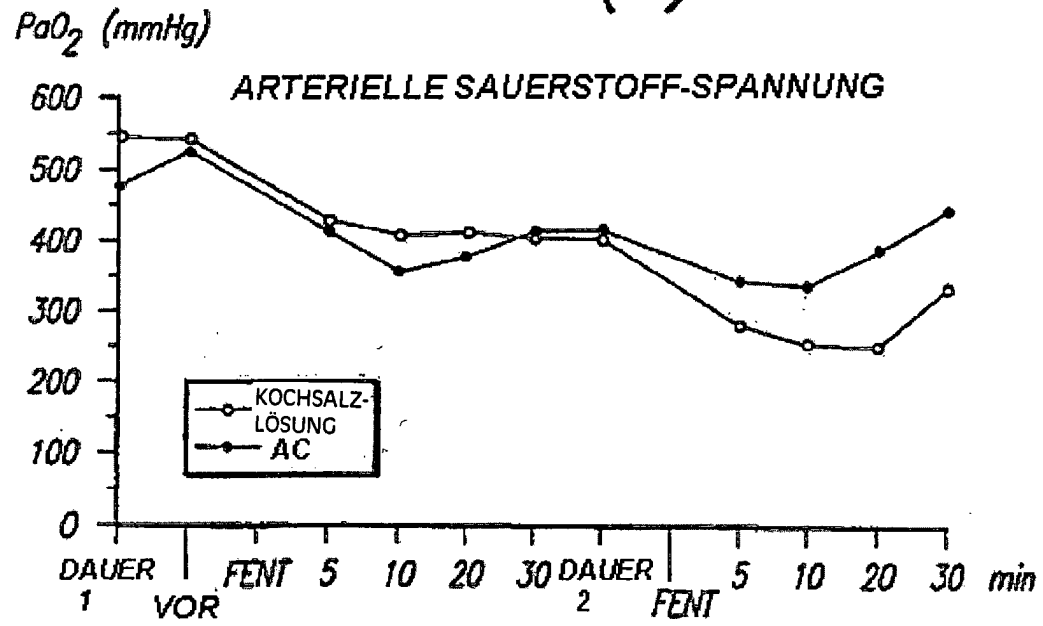

PaO2 (mmHg)
ARTERIELLE SAUERSTOFF-SPANNUNG
600
500
400
300
200
100
0
KOCHSALZ-LÖSUNG
AC
DAUER 1
VOR
FENT
5
10
20
30
DAUER 2
FENT
5
10
20
30
min

ABB. 6(e)

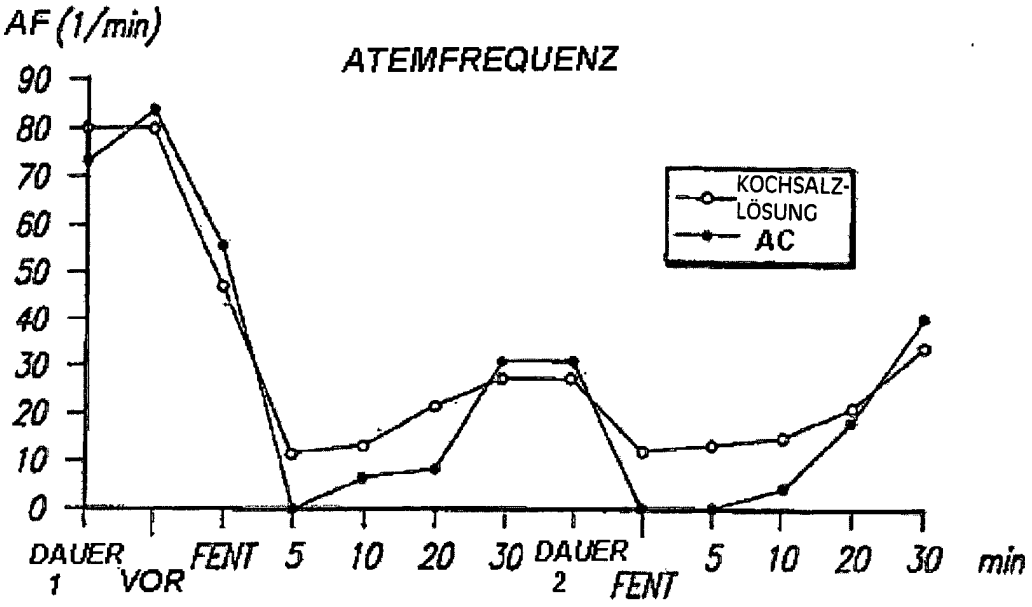

AF (1/min)
ATEMFREQUENZ
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
KOCHSALZ-LÖSUNG
AC
DAUER 1 VOR
FENT
5
10
20
30
DAUER 2 FENT
5
10
20
30
min

ABB. 6(f)

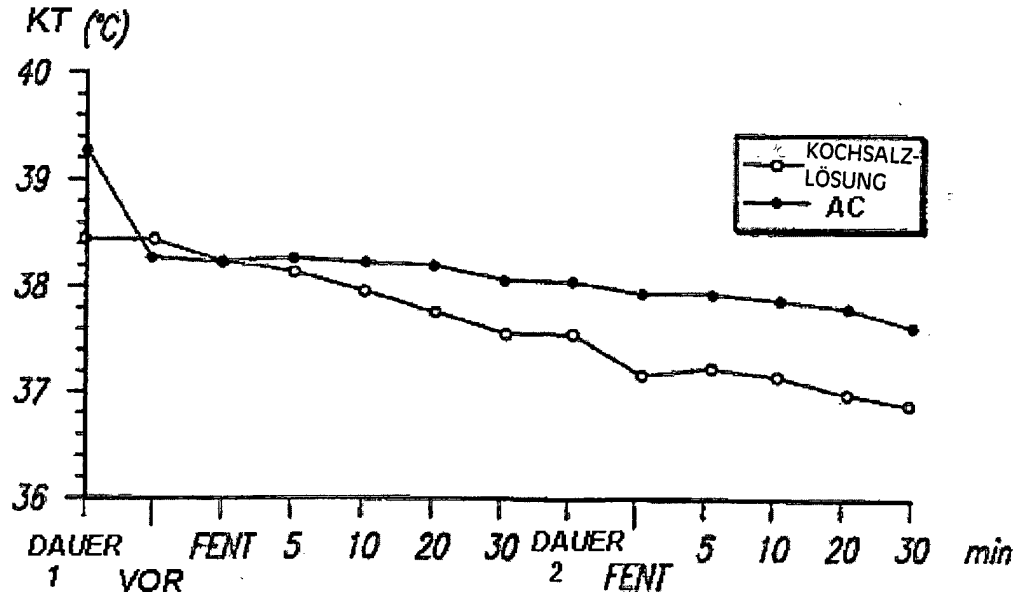

KT (°C)
40
39
38
37
36
KOCHSALZ-LÖSUNG
AC
DAUER 1 VOR
FENT
5
10
20
30
DAUER 2 FENT
5
10
20
30
min

ABB. 6(g)

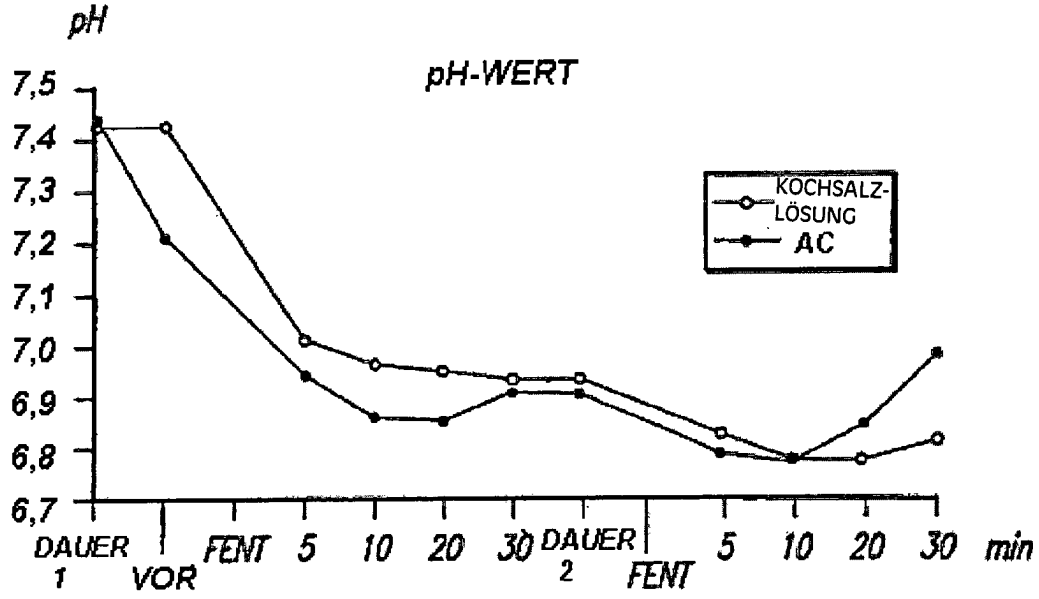

pH
pH-WERT
7,5
7,4
7,3
7,2
7,1
7,0
6,9
6,8
6,7
KOCHSALZ-LÖSUNG
AC
DAUER 1
VOR
FENT
5
10
20
30
DAUER 2
FENT
5
10
20
30
min

ABB. 6(h)

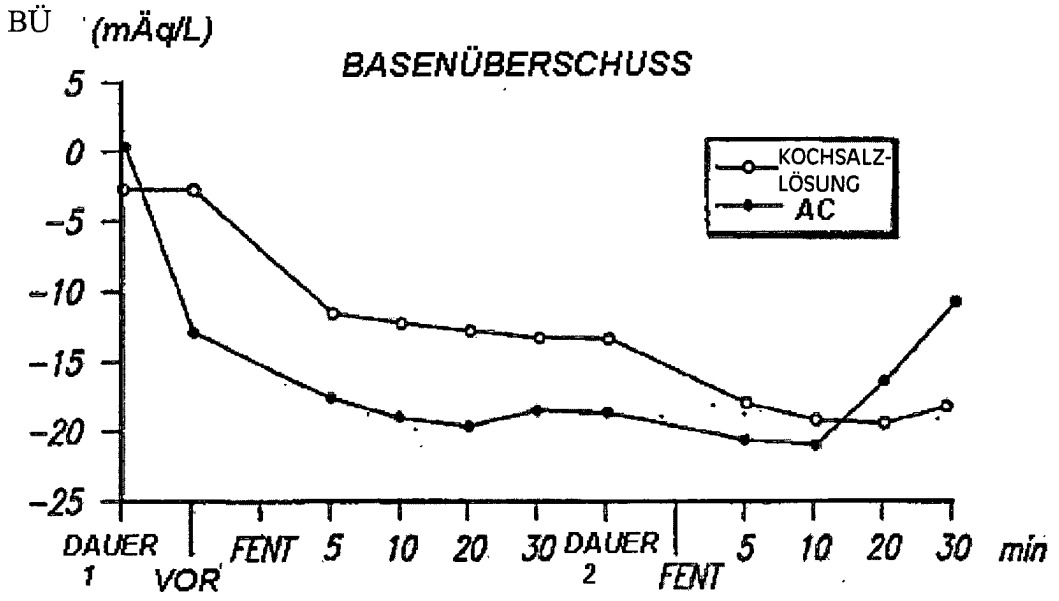

BÜ (mÄq/L)
BASENÜBERSCHUSS
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
KOCHSALZ-LÖSUNG
AC
DAUER 1
VOR
FENT
5
10
20
30
DAUER 2
FENT
5
10
20
30
min

ABB. 6(i)

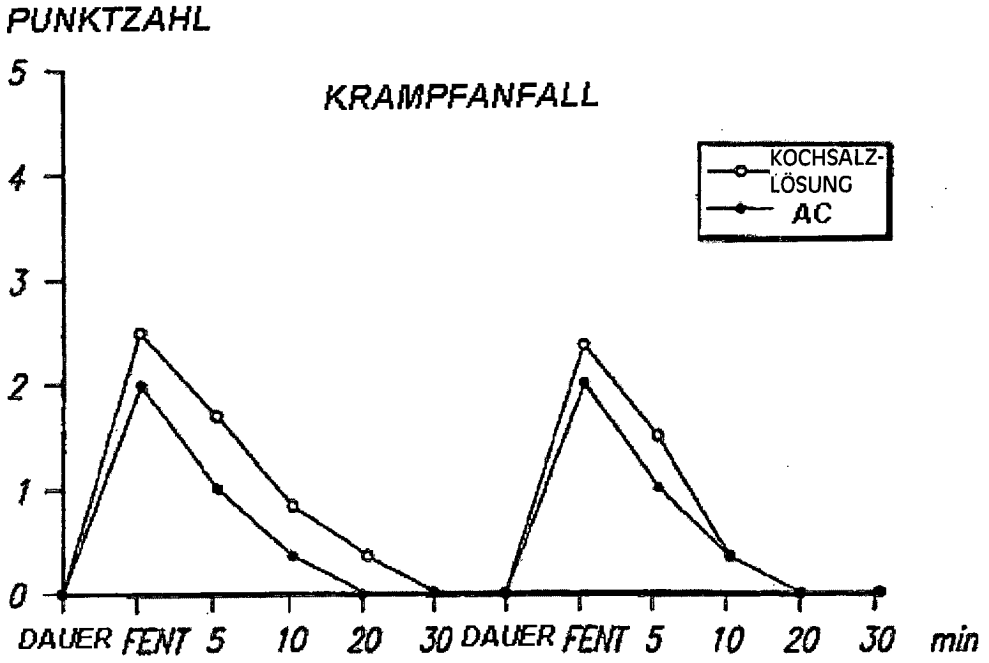

PUNKTZAHL
KRAMPFANFALL
KOCHSALZ-LÖSUNG
AC
5
4
3
2
1
0
DAUER
FENT
5
10
20
30
DAUER
FENT
5
10
20
30
min

ABB. 6(j)

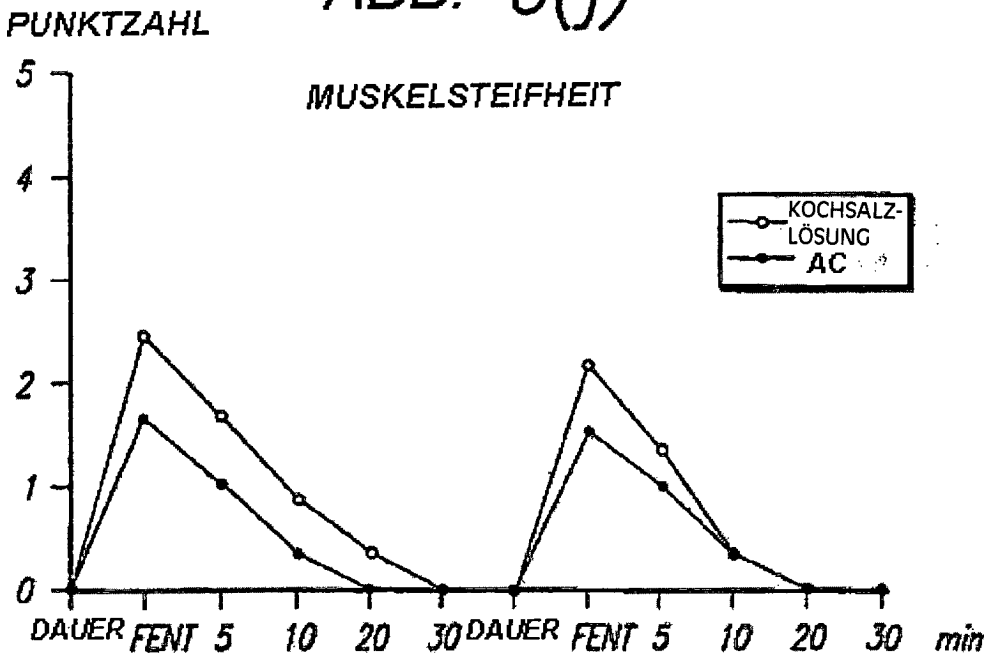

PUNKTZAHL
MUSKELSTEIFHEIT
KOCHSALZ-LÖSUNG
AC
5
4
3
2
1
0
DAUER
FENT
5
10
20
30
DAUER
FENT
5
10
20
30
min

ABB. 7(a)

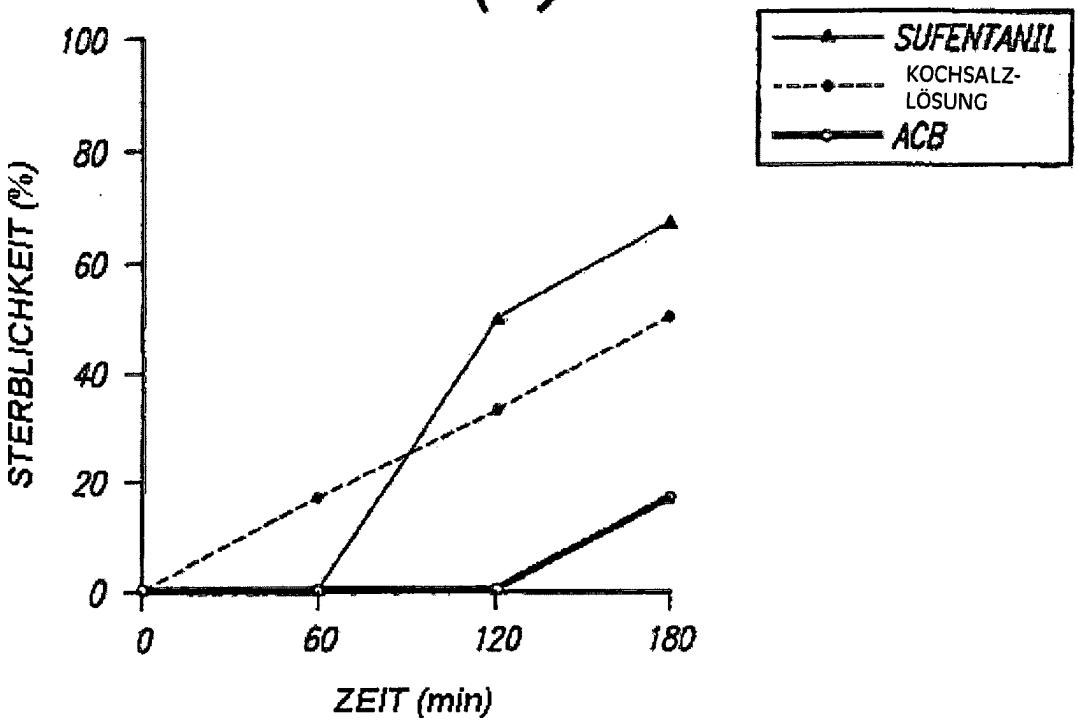

100
80
60
40
20
0
STERBLICHKEIT (%)
0
60
120
180
ZEIT (min)
SUFENTANIL
KOCHSALZ-LÖSUNG
ACB

ABB. 7(b)

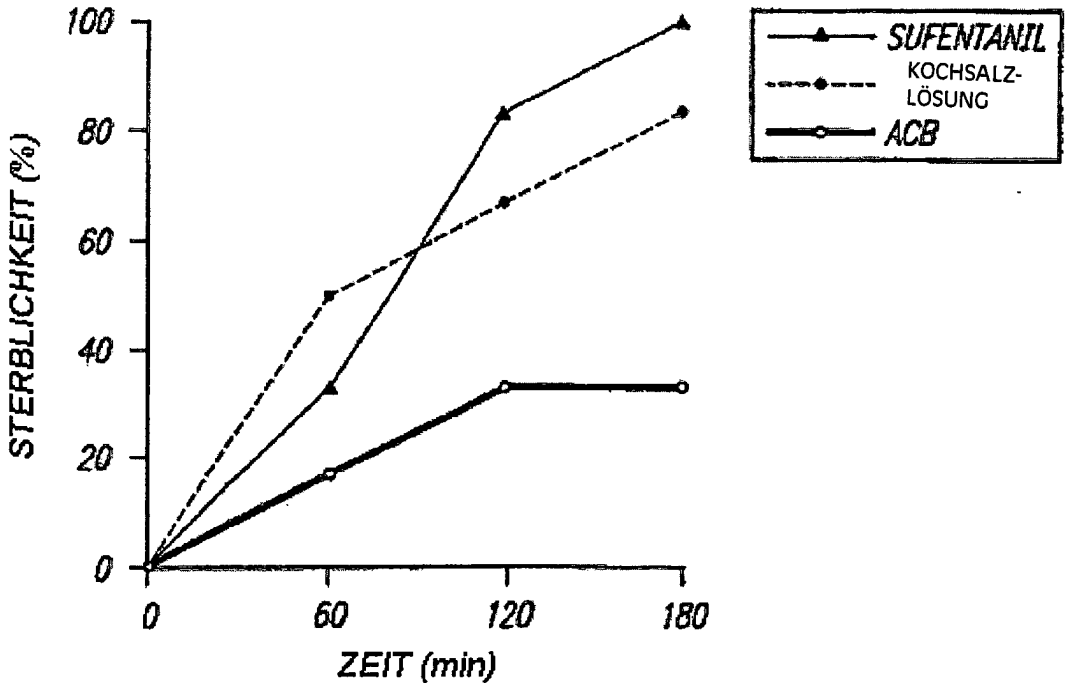

100
80
60
40
20
0
STERBLICHKEIT (%)
0
60
120
180
ZEIT (min)
SUFENTANIL
KOCHSALZ-LÖSUNG
ACB

ABB. 7(c)

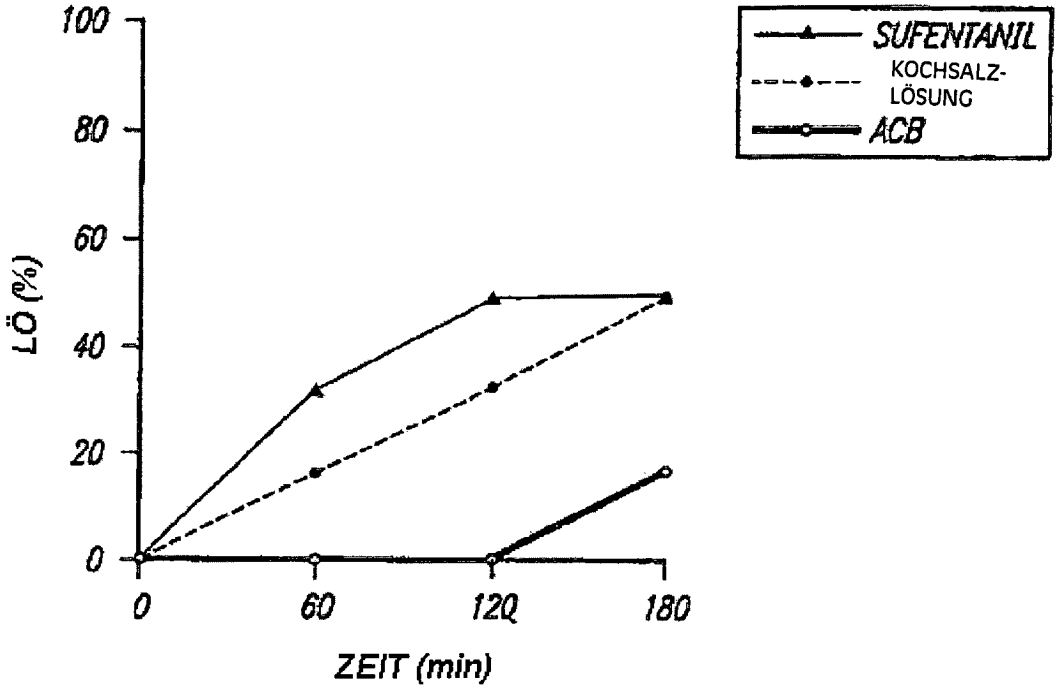

100
80
60
40
20
0
LÖ (%)
0
60
120
180
ZEIT (min)
SUFENTANIL
KOCHSALZ-LÖSUNG
ACB

ABB. 7(d)

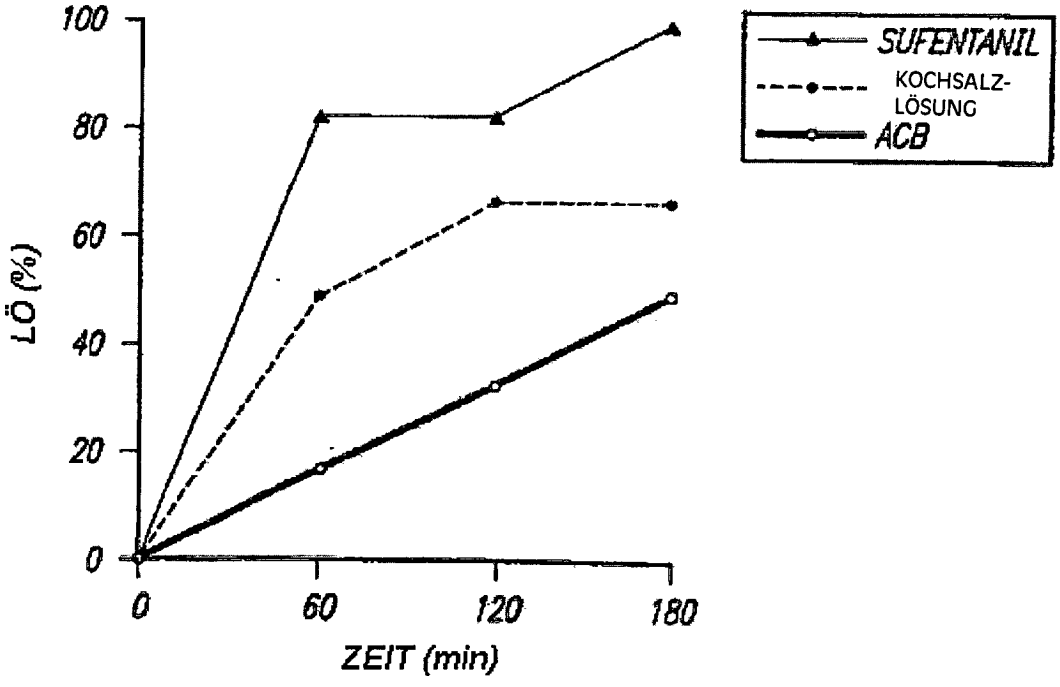

100
80
60
40
20
0
LÖ (%)
0
60
120
180
ZEIT (min)
SUFENTANIL
KOCHSALZ-LÖSUNG
ACB

ABB. 8(a)

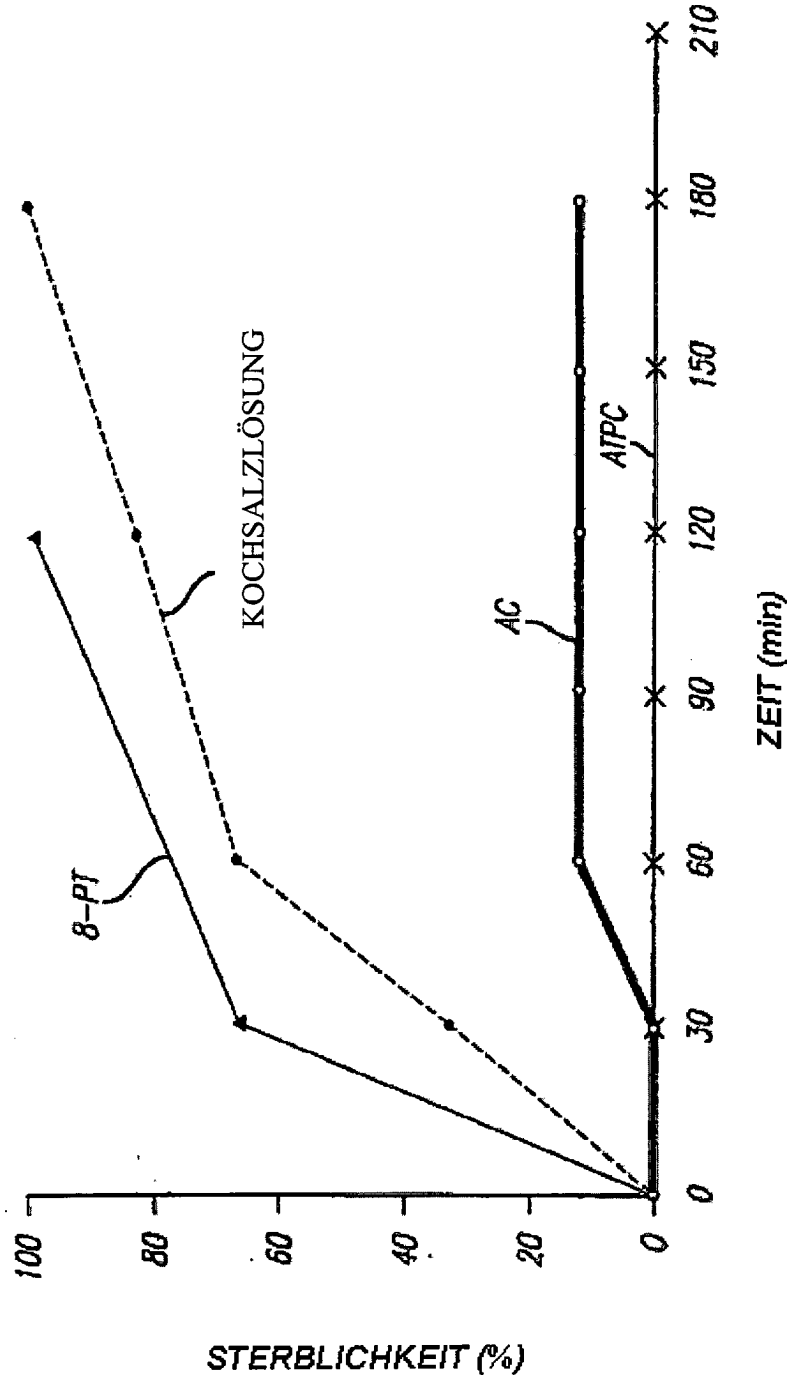
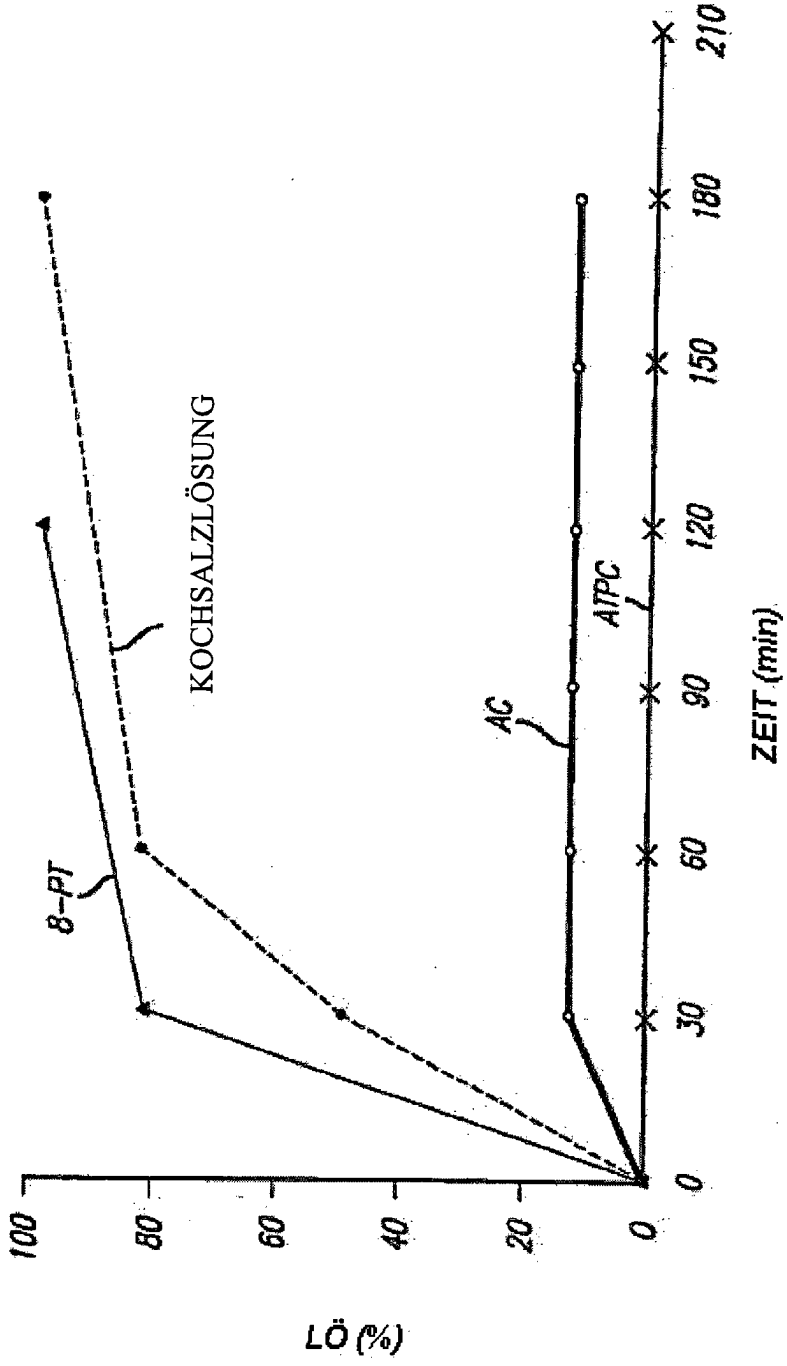

8-PT
KOCHSALZLÖSUNG
AC
AIPC
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
150
180
210
STERBLICHKEIT (%)
ZEIT (min)

ABB. 8(b)


8-PT
KOCHSALZLÖSUNG
AC
AITPC
LÖ (%)
ZEIT (min)
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
150
180
210

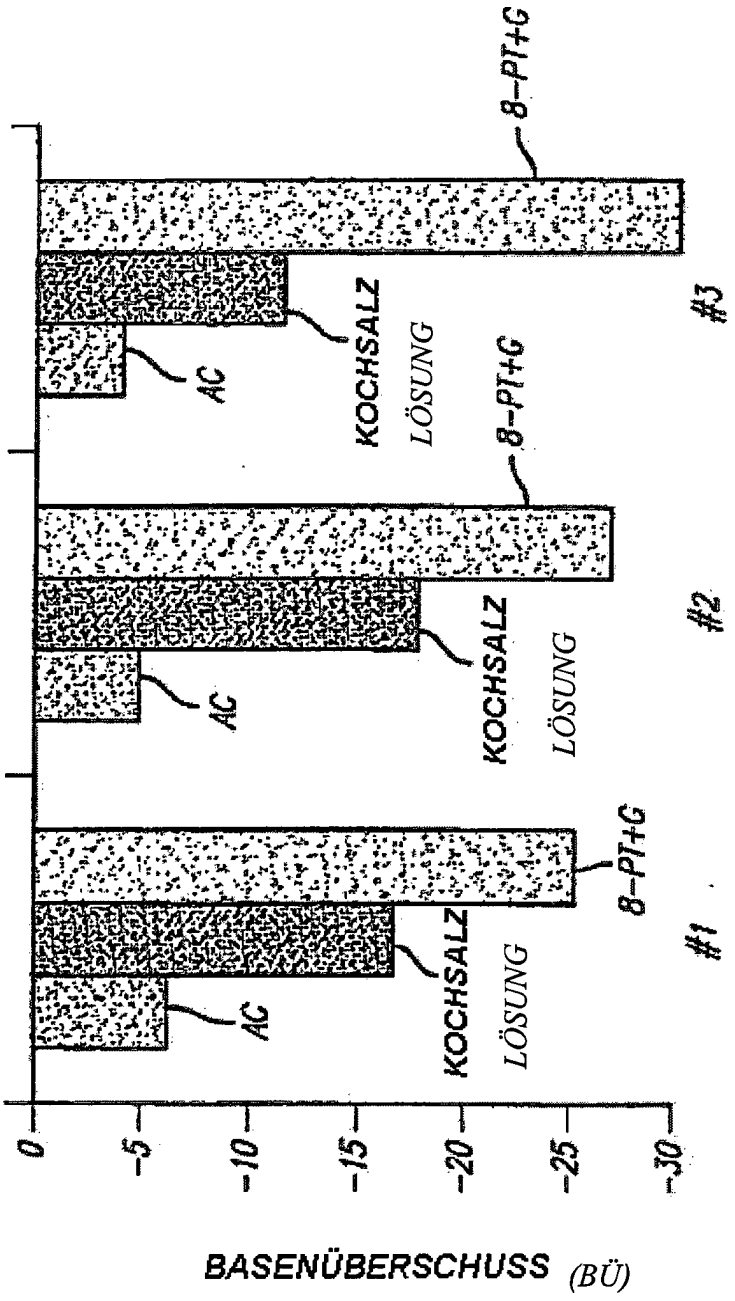

8-PT+G
KOCHSALZ
LÖSUNG
AC
#3
#2
#1
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
BASENÜBERSCHUSS (BÜ)

ABB. 9

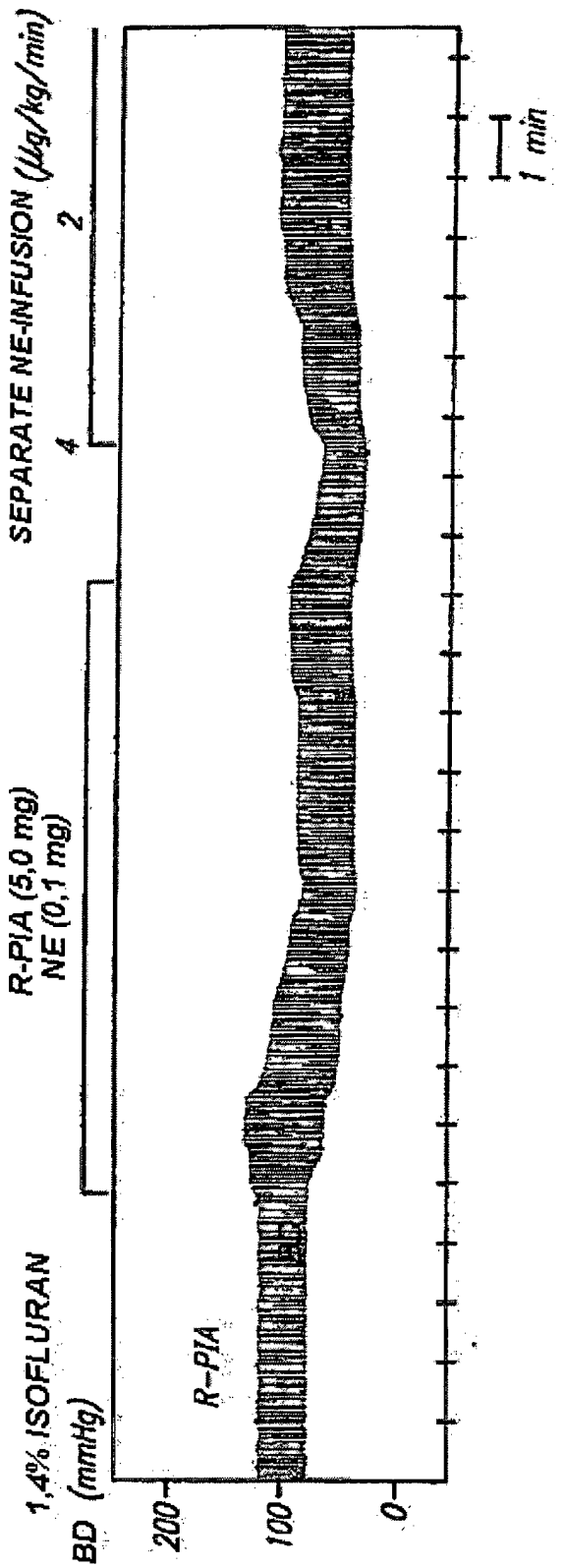

1,4% ISOFLURAN
R-PIA (5,0 mg)
NE (0,1 mg)
SEPARATE NE-INFUSION (µg/kg/min)
2
4
1 min
BD (mmHg)
200
100
0
R-PIA

ABB. 10

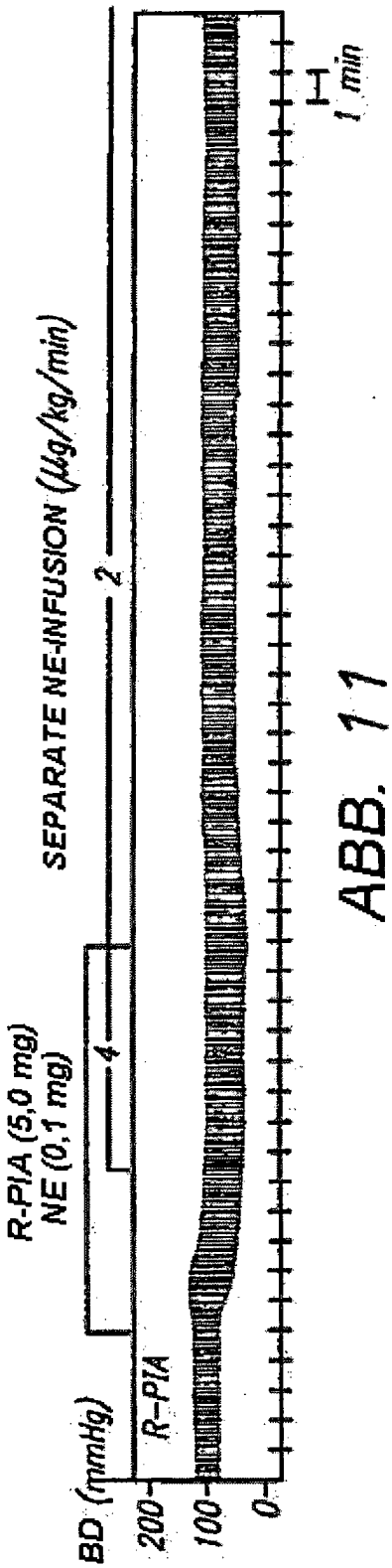

R-PIA (5,0 mg)
NE (0,1 mg)
SEPARATE NE-INFUSION (µg/kg/min)
4
2
BD (mmHg)
200
100
0
R-PIA
H
1 min

ABB. 11

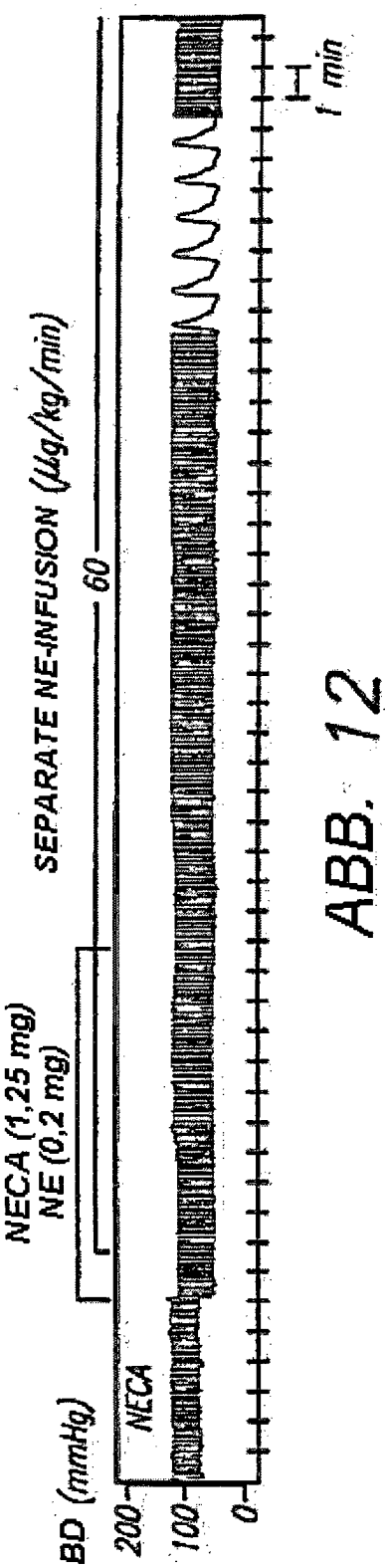

NECA (1,25 mg)
NE (0,2 mg)
SEPARATE NE-INFUSION (µg/kg/min)
60
BD (mmHg)
200
100
0
NECA
H
1 min

ABB. 12