3657/94

NYOMDAPÉLDÁNY

59.654/SZE

K I V O N A T

Eljárások pulmonális hipertenzív betegségek gátlására

Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 12. 19.
Elsőbbsége: 1993. 12. 21. (08/171,386),
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány pulmonális hipertenzív betegséget gátló gyógyszer-készítményre vonatkozik, amely hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet - ahol

R^1 és R^3 jelentése hidrogénatom, $-CH_3$, -C(O)-alkil- vagy -C(O)-aril-csoport, és

R^2 jelentése pirrolidino- vagy piperidinocsoport -,

vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sóit vagy szolvátjait tartalmazzák, gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagokkal összekeverve.

3657/94

4538

59.654/SZE

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

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~Eljárások~~ Pulmonális hipertenzív betegségek gátlására

alkalmas 2-fenil-3-aral-benzetiofén 4-ar-mizékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények és eljárás előállításukra

Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló:

ZUCKERMAN Steven Harold, INDIANAPOLIS, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 12. 19.

Elsőbbsége: 1993. 12. 21. (08/171,386),
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A pulmonális hipertenzió különféle etiológiáju sulyos, életveszélyes betegségek körét foglalja magában. Közéjük tartozik a tüdő, mellkas és rekeszizom veleszületett rendellenessége, veleszületett vagy szerzett billentyü- vagy szivizombántalom, obstruktiv tüdőbetegség, továbbá autoimmun betegségek, érgyulladás és kollagénbetegségek szövődménye lehet /Rubin, Chest 104, 236 /1993//. Pulmonális hipertenzióban szenvedő betegeknél gyakran különböző tünetek, mint nehézlégzés, fáradtság, ájulás és mellkasi fájdalom léphetnek fel, pulmonális artériás nyomásuk magas és röntgenfelvételeken a fő tüdőartéria kiemelkedése, a hiláris véredények megnagyobbodása és a perifériukus erek csökkenése figyelhető meg /Rich, Ann. Internal. Med. 107, 216 /1987//.

Mig a pulmonális hipertenziónak sokféle kóroktana lehet, ugy tünik, hogy a primer pulmonális hipertenziónak autoimmun komponense van és vegyes kötőszöveti betegségben, reumatoid arthritisben, Sjögren-szindrómában, szisztémás szklerózisban és lupusban szenvedő betegek szövődményeként irták le /Sato, Hum. Path. 24, 199 /1993//. Primer pulmonális hipertenzió nőknél 1,7-szer gyakrabban fordul elő, mint férfiaknál és az élet 3. és 4. évtizedében a leggyakoribb /Rich, Ann. Internal. Med. 107, 216 /1987//. A primer pulmonális hipertenzió fokozott előfordulása a termékeny életkorban levő nőknél, valamint az a megfigyelés, hogy a betegséget a terhesség és az orális fogamzásgátlók sulyosbithatják

/Miller, Ann. Rheum. Dis. 46, 159 /1987/ és Farhat és munkatársai, J. PET 261, 686 /1992//, arra enged következtetni, hogy a betegség folyamatában az ösztrogénnek szerepe van. Igy Farhat és munkatársai kimutatták, hogy perfundált patkánytüdőben az ösztradiol potencirozza a tromboxánt "utánzó" szerekre adott, érmüködést fokozó /vazopresszor/ választ /J. PET 261, 686 /1992//. A pulmonális hipertenzióban azonban az ösztrogén szerepe összetett és függhet a betegség etiológiájától. A pulmonális hipertenzió monokrotalin pirrol injekciójával létrehozott patkány modelljében /Reindel, Tox. Appl. Pharm. 106, 179 /1990// fokozódó pulmonális hipertenzió, jobb kamrai nipertrófia és szövet közötti ödéma figyelhető meg a nagy légutak és véredények körül, hasonlóan az embernél kialakuló kóros állapothoz. Ösztradiol kezelés csökkenti a jobb kamrai tultengést és megakadályozza az intersticiális ödémát e modellben /Farhat és munkatársai, Brit. J. Pharm. 110, 719 /1993//, és izolált birkatüdőben enyhiti a hipoxiás érszükitő választ /Gordon és munkatársai, J. Appl. Physiol. 61, 2116 /1986//.

A pulmonális hipertenzió szokásos gyógykezelése nem kielégitő és nagyban függ értágitók, vizelethajtók és véralvadásgátlók használatától /Rubin, Drugs 43, 37 /1992/; Palevsky, JAMA 265, 1014 /1991//. Az értágitók primer pulmonális hipertenziós betegek szük csoportjánál hatásosak csupán és szisztémás hipotenziv reakciókat idézhetnek elő.

Prosztaciklin infuzió és nagy dózisu kalcium-csatorna blokkolók korlátozott hatékonysággal szintén használhatók. Sziv-tüdő- és magában tüdőátültetést értágitó terápiára nem reagáló betegeknél alkalmaztak, de a mütéti morbiditás és mortalitás következtében ez a megközelités általában olyan betegekre szoritkozik, akiknek az állapota folyamatosan romlik e betegség kezelésében tapasztalt központokban alkalmazott agressziv terápia ellenére. A betegek gyakran halnak meg jobb szivfél-elégtelenség következtében, és a jobb szivfél-elégtelenség jeleit mutató egyének átlagos tulélése 6-12 hónap /Rubin, Drugs 43, 37 /1992//.

Ezért a pulmonális hipertenziv betegségeket nem megfelelő terápiák, szervátültetés szükségessége és rossz prognózis jellemzik, ugyhogy fennáll az uj gyógykezelések iráni igény.

A találmány szerint eljárásokat fejlesztettünk ki pulmonális hipertenziv betegségek visszaszoritására, melynek során a kezelésre szoruló betegnek hatásos mennyiségü /I/ általános képletü vegyületet - ahol

R^1 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-CH_3$ csoport, $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$/1-6 szénatomos alkil/- vagy $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Ar$ általános képletü csoport, melyben

Ar adott esetben szubsztituált fenil-

csoportot jelent;

R^2 jelentése pirrolidino- vagy piperidinocsoport -, vagy e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóit és szolvátjait adjuk be.

A találmány alapját az a felismerés képezi, hogy a 2-fenil-3-aroil-benzotiofének /benzotiofének/ kiválasztott csoportja, azaz az /I/ általános képletü vegyületek pulmonális hipertenziv betegségek és tüneteik gátlására alkalmasak. A találmány szerinti terápiás és profilaktikus kezeléseknél a rászoruló betegnek az /I/ általános képletü vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja olyan dózisát adjuk be, amely hatásosan gátolja a pulmonális hipertenziv betegséget vagy tüneteit.

A "gátló" megjelölés az általánosan elfogadott jelentésre vonatkozik, ami magában foglalja a progresszió, sulyosság vagy a kialakult tünetek megakadályozását, megelőzését, visszaszoritását, továbbá lassitását, megállitását és visszaforditását. Igy a találmány szerinti eljárás a kivánalomnak megfelelően gyógykezelés és/vagy megelőző kezelés lehet.

A pulmonális hipertenziv betegségek közé tartozik minden olyan állapot, amelyet a tüdőket ellátó erekben a nyomás emelkedése jellemez és fokozni tudja a tüdőembóliával, szivelégtelenséggel, szivbillentyü-betegséggel, idült tüdőbetegségekkel és autoimmunitással társuló szövődményeket.

A találmány szerint előnyben részesitett vegyület a raloxifén, amely olyan /I/ általános képletü vegyület hidrokloridsója, ahol

R^1 és R^3 hidrogénatomot és

R^2 1-piperidinocsoportot jelent.

Általában legalább egy /I/ általános képletü vegyületet szokásos töltőanyagokkal, higitókkal vagy hordozókkal formulálunk és tablettákká sajtolunk, vagy kényelmes orális adagoláshoz elixireket vagy oldatokat állitunk elő, vagy a hatóanyagot intramuszkuláris vagy intravénás uton alkalmazzuk. A vegyületek transzdermálisan alkalmazhatók és nyujtott hatóanyagleadásu dózisformákká és hasonlókká formulálhatók.

A találmány szerinti eljárásban használt vegyületek ismert eljárások segitségével állithatók elő, mint a 4,133,814; 4,418,068 és 4,380,635 számu Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentésekben részletezett módon. Az eljárásnál általában 6-hidroxilcsoportot és 2-/4-hidroxi--fenil/-csoportot tartalmazó benzo[b]tiofénből indulunk ki. A kiindulási vegyületet megvédjük, acilezzük, majd a védőcsoportokat eltávolitva /I/ általános képletü vegyületeket kapunk. E vegyületek előállitására a fentebb idézett Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentésekben irnak le példákat. A szubsztituált fenilcsoportokat egy- vagy kétszeresen 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxi-, nitrocsoport, klór-, fluoratom vagy tri/klór vagy fluor/-

-metil-csoport helyettesiti.

A találmány szerinti eljárásokban használt vegyületek számos szerves vagy szervetlen savval és bázissal gyógyszerészetileg elfogadható savas és bázisos addiciós sókat képeznek. Közéjük tartoznak a gyógyszervegyészetben gyakran használt fiziológiásan elfogadható sók, amelyek szintén a találmány részét képezik. Az ilyen sók előállitásához használható jellemző szervetlen savak közé tartozik a hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, salétromsav, kénsav, foszforsav, hipofoszforsav és hasonlók. Szerves savakból, mint alifás mono- és dikarbonsavakból, fenil-szubsztituált alkánkarbonsavakból, hidroxi-alkánkarbonsavakból és hidroxi-alkándikarbonsavakból, aromás savakból, aromás és alifás szulfonsavakból származó sók is használhatók. Igy az ilyen gyógyszerészetileg elfogadható sók közé tartozik az acetát, fenil-acetát, trifluor-acetát, akrilát, aszkorbát, benzoát, klór-benzoát, dinitro-benzoát, hidroxi-benzoát, metoxi--benzoát, metil-benzoát, o-acetoxi-benzoát, naftalin-2-benzoát, bromid, izobutirát, fenil-butirát, béta-hidroxi--butirát, butin-1,4-dioát, hexin-1,4-dioát, kaprát, kaprilát, klorid, cinnamát, citrát, formiát, fumarát, glikollát, heptanoát, hippurát, laktát, malát, maleát, hidroxi-maleát, malonát, mandelát, mezilát, nikotinát, izonikotinát, nitrát, oxalát, ftalát, tereftalát, foszfát, monohidrogén-foszfát, dihidrogén-fészfát, metafoszfát, pirofoszfát, propiolát,

propionát, fenil-propionát, szalicilát, szebakát, szukcinát, szuberát, szulfát, biszulfát, piroszulfát, szulfit, biszulfit, szulfonát, benzolszulfonát, p-bróm-fenil-szulfonát, klór--benzolszulfonát, etánszulfonát, 2-hidroxi-etánszulfonát, metánszulfonát, naftalin-1-szulfonát, naftalin-2-szulfonát, p-toluolszulfonát, xilolszulfonát, tartarát és mások. Előnyös só a hidrokloridsó.

A gyógyszerészetileg elfogadható savaddiciós sókat jellemzően ugy állitjuk elő, hogy egy /I/ általános képletü vegyületet ekvimolekuláris vagy fölös mennyiségü savval reagáltatunk. A reagáló anyagokat általában közös oldószerben, mint dietil-éterben vagy benzolban egyesitjük. A só általában 1 óra - 10 nap alatt válik ki az oldatból és szüréssel izolálható, vagy az oldószer szokványos eszközökkel eltávolitható.

A sóképzésre használt szokásos bázisok közé tartozik az ammónium-hidroxid és alkáli- és alkáliföldfém--hidroxidok, karbonátok és bikarbonátok, valamint alifás és primer, szekunder és tercier aminok, alifás diaminok és hidroxi-alkil-aminok. Addiciós sók képzésére különösen alkalmas bázis például az ammónium-hidroxid, kálium-karbonát, metil-amin, dietil-amin, etilén-diamin és ciklohexil-amin.

Az alapvegyülettel összehasonlitva a gyógyszerészetileg elfogadható sók oldódási jellemzői általában jobbak és igy gyakran alkalmasabban formulálhatók folyadékok vagy

emulziók alakjában.

Gyógyszer-készitmények ismert módszerekkel állithatók elő. Például a vegyületek szokásos kötőanyagokkal, higitókkal vagy hordozókkal formulálhatók és tablettákká, kapszulákká, szuszpenziókká, porokká és hasonlókká dolgozhatók fel. Az alkalmas segédanyagokra, higitókra és hordozókra példaként megemlithetők a következők: töltőanyagok és szaporitószerek, mint keményitő, cukrok, mannit és szilicium-származékok; kötőanyagok, mint karboxi-metil-cellulóz és más cellulózszármazékok, alginátok, zselatin és polivinilpirrolidon; nedvesitőszerek, mint glicerin; szétesést elősegitő anyagok, mint kalcium-karbonát és nátrium-hidrogén-karbonát; oldódást késleltető szerek, mint paraffin; felszivódást gyorsitó anyagok, mint kvaterner ammóniumvegyületek; felületaktiv szerek, mint cetil-alkohol, glicerin-monosztearát; adszorpciós hordozók, mint kaolin és bentonit; és sikositóanyagok, mint talkum, kalcium- és magnézium-sztearát, és szilárd polietilglikolok.

A vegyületek kényelmes orális alkalmazáshoz elixirekké vagy oldatokká is alakithatók, vagy parenterális alkalmazásra, például intramuszkuláris, szubkután vagy intravénás beadásra alkalmas oldatokká dolgozhatók fel. Ezenfelül a vegyületek nyujtott hatóanyagleadásu dózisformákká és hasonlókká alakithatók. A készitmények ugy állithatók össze, hogy a hatóanyag előnyösen csak a bélrendszer sajátos részében

szabaduljon fel, lehetőleg bizonyos időtartamon át. A bevonatok, boritások és védő mátrixok például polimer anyagokból vagy viaszokból állithatók elő.

Az /I/ általános képletü vegyületek pulmonális hipertenziv betegség vagy tünetei gátlásához szükséges dózisa a találmány szerint függ az állapot sulyosságától, az alkalmazás utjától és hasonló tényezőktől, melyeket a kezelőorvos állapit meg. Általában elfogadott és hatásos napi dózis a mintegy 0,1 - 1000 mg, jellemzőbben a mintegy 50 - 200 mg. E dőzisokat a kezelésre szoruló egyénnek naponta 1-3 alkalommal vagy gyakrabban adjuk be a betegség/ek/ vagy tünet/ek/ hatásos gátlása céljából.

Az /I/ általános képletü vegyületeket általában előnyös savaddiciós só formájában alkalmazni, amint az bázikus csoportot, mint piperidinogyürüt viselő gyógyszerek adagolásánál szokásos. A találmány szerinti vegyületeket előnyösen nőknek, különösen korosodó egyéneknek /például posztmenopauzás nőknek/ adjuk be. Ilyen célokra a következő dózisformák állnak rendelkezésre.

Készitmények

Az alábbi készitményekben "hatóanyag" alatt /I/ általános képletü vegyületek értendők.

1. készitmény: Zselatinkapszulák

Kemény zselatinkapszulákat állitunk elő a következő komponensekből:

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula
Hatóanyag	0,1 - 1000
Keményitő, NF	0 - 650
Keményitő, folyóképes por	0 - 650
Szilikon folyadék, 350 centistokes	0 - 15

A komponenseket összekeverjük, 45 mesh lyukbőségü szitán átszitáljuk és kemény zselatinkapszulákba töltjük.

A raloxifént tartalmazó sajátos kapszula-készitményeket például a következőképpen állitjuk elő:

2. készitmény: Raloxifén kapszula

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula
Raloxifén	1
Keményitő, NF	112
Keményitő, folyóképes por	225,3
Szilikon folyadék, 350 centistokes	1,7

3. készitmény: Raloxifén kapszula

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula
Raloxifén	5
Keményitő, NF	108
Keményitő, folyóképes por	225,3
Szilikon folyadék, 350 centistokes	1,7

4. készitmény: Raloxifén kapszula

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula
Raloxifén	10
Keményitő, NF	103
Keményitő, folyóképes por	225,3
Szilikon folyadék, 350 centistokes	1,7

5. készitmény: Raloxifén kapszula

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula
Raloxifén	50
Keményitő, NF	150
Keményitő, folyóképes por	397
Szilikon folyadék, 350 centistokes	3,0

A fenti sajátos készitmények változtathatók az adott ésszerü módositásoknak megfelelően.

Tablettakészitményt állitunk elő az alábbi komponensekből:

6. készitmény: Tabletták

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta
Hatóanyag	0,1 - 1000
Cellulóz, mikrokristályos	0 - 650
Szilicium-dioxid	0 - 650
Sztearinsav	0 - 15

A komponenseket összekeverjük és tablettákká sajtoljuk.

Egyenként 0,1 - 1000 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták a következőképpen is előállithatók:

7. készitmény: Tabletták

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta
Hatóanyag	0,1 - 1000
Keményitő	45
Cellulóz, mikrokristályos	35
Polivinilpirrolidon /10% vizes oldatként/	4

Nátrium-karboxi-metil-cellulóz	4,5
Magnézium-sztearát	0,5
Talkum	1

A hatóanyagot, keményitőt és cellulózt 45 mesh lyukbőségü szitán átszitáljuk és alaposan összekeverjük. A polivinilpirrolidon-oldatot összekeverjük a kapott porral, majd 14 mesh szitán átnyomjuk. A képződött szemcséket 50-60°C-on megszáritjuk és 18 mesh szitán bocsátjuk át. Az előzetesen 60 mesh szitán átszitált nátrium-karboxi-metil-keményitőt, magnézium-sztearát és talkumot hozzáadjuk a szemcsékez, amelyeket összekeverés után tablettázógéppen tablettákká préselünk.

5 ml dózisonként 0,1 - 1000 mg gyógyszert tartalmazó szuszpenziót készitünk a következőképpen:

8. készitmény: Szuszpenziók

Komponens	Mennyiség, mg/5 ml
Hatóanyag	0,1 - 1000 mg
Nátrium-karboxi-metil-cellulóz	50 mg
Szirup	1,25 ml
Benzoesavoldat	0,10 ml
Izanyag	tetszés szerint
Szinanyag	tetszés szerint
Tisztitott viz	5 ml-ig

A hatóanyagot 45 mesh lyukbőségü szitán átszitáljuk és nátrium-karboxi-metil-cellulózzal és sziruppal elkeverve sima pasztát kapunk. A benzoesavoldatot, izesitő és szinező anyagot kevés vizzel higitjuk és keverés közben hozzáadjuk a pasztához. A kivánt térfogat eléréséhez elegendő vizet adunk a keverékhez.

Meghatározások

1. meghatározás

Farhat és munkatársai /J. PET 261, 686 /1992// eljárását alkalmazzuk. 4-30 patkányt megölünk. A tüdőket a hepatikus tüdővénán át perfundálva vértelenitjük. A tüdőartériát és a légcsövet kanüláljuk a légcsere fenntartása céljából és a tüdő-kanült összekötjük a perfuziós uttal és az egész levegőztetett tüdőt eltávolitjuk és perfuziós kamrában felfüggesztjük. Az érszükitő anyagoknak az izolált perfundált tüdő perfuziós nyomására gyakorolt hatását Statham-féle nyomásátalakitó segitségével mérjük. A tromboxán hatását "utánzó" szerek indukálta perfuziós nyomás /vazokonstrikció/ növekedését ösztradiol jelenlétében határozzuk meg, majd megállapitjuk az /I/ általános képletü vegyületek tromboxán-hatásokat blokkoló képességét vagy a tromboxán-hatások ösztradiol általi potenciálását.

Az /I/ általános képletü vegyületek aktivitását

a pulmonális perfuziós nyomás növekedésének csökkenése jelzi a tromboxán-mimetikus stimulálást követően.

2. meghatározás

5-50 patkánynak monokrotalin pirrolt /3,5 mg per kg/ adunk be egyetlen intravénás dózisban és a tüdőbántalmat a fluoreszceinnel konjugált dextránnak a bronchiális alveoláris mosófolyadékban való felhalomozódása alapján /a tüdőödéma mértéke/ és a tüdőartériás nyomás mérése utján értékeljük Standtham P23ID nyomástranszduktort használva /Reindel és munkatársai, Tox. Appl. Pharm. 106, 179-200 /1990//. Egy /I/ általános képletü vegyületet adunk be és meghatározzuk a patkányokra kifejtett hatást.

Az /I/ általános képletü vegyületek aktivitásának jele, hogy az /I/ általános képletü vegyülettel kezelt állatoknál a bronchiális alveoláris mosófolyadékban csökken a fluoreszceinnel konjugált dextrán felvétele, jelezve a tüdőödéma csökkenését. Patkánytüdőket a mellkasból is eltávolitunk, módositott Karnovsky-féle rögzitőfolyadékkal perfundáljuk és kórszövettani vizsgálathoz előkészitjük. A kezelt patkányokban az artériafalak vastagságának csökkenése a tüdő artériás nyomásának csökkenésével együtt az /I/ általános képletü vegyületek védőhatását mutatja.

3. meghatározás

Pulmonális hipertenziv betegségben szenvedő 5-50 nőt választunk ki a klinikai vizsgálathoz. E zavarok idioszinkráziás és szubjektiv természete miatt a vizsgálatban placebóval kezelt kontroll csoportot alkalmazunk, azaz a betegeket két csoportra osztjuk, az egyik csoportot /I/ általános képletü hatóanyaggal és a másikat placebóval kezeljük. A teszt-csoportba tartozó betegek orális uton napi 50 - 200 mg hatóanyagot kapnak 3 - 12 hónapon át. Mindként csoportnál pontosan feljegyezzük a tünetek számát és sulyosságát és a vizsgálat végén összehasonlitjuk az eredményeket a két csoport tagjai között, ezenfelül a kapott adatokat minden betegnél összehasonlitjuk a kisérlet elkezdése előtti tünetekkel.

Az /I/ általános képletü vegyületeket hatásosnak tekintjük, ha legalább egy fenti próbában pozitiv hatást fejtenek ki.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás gyógyszer-készitmények előállitására, azzal j e l l e m e z v e , hogy egy /I/ általános képletü vegyületet - ahol

R^1 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-CH_3$ csoport, $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$/1-6 szénatomos alkil/- vagy $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Ar$ általános képletü csoport, amelyben

Ar adott esetben szubsztituált fenilcsoportot jelent; és

R^2 jelentése pirrolidino- vagy piperidinocsoport -, vagy e vegyületek ismert módon előállitott gyógyszerészetileg elfogadható sóit vagy szolvátjait alkalmas hordozóanyagokkal keverjük össze és a keveréket pulmonális hipertenziv betegség gátlására alkalmas gyógyszer-készitménnyé dolgozzuk fel.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy a vegyület hidrokloridsóját alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy a készitmény profilaktikus kezelésre használható.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy a /II/ képletü vegyületet vagy hidro-

kloridját alkalmazzuk.

5. Pulmonális hipertenziv betegség gátlására adaptált gyógyszer-készitmény, azzal j e l l e m e z v e , hogy hatóanyagként valamely 1. igénypontban megadott /I/ általános képletü vegyületet tartalmaz.

A meghatalmazott:

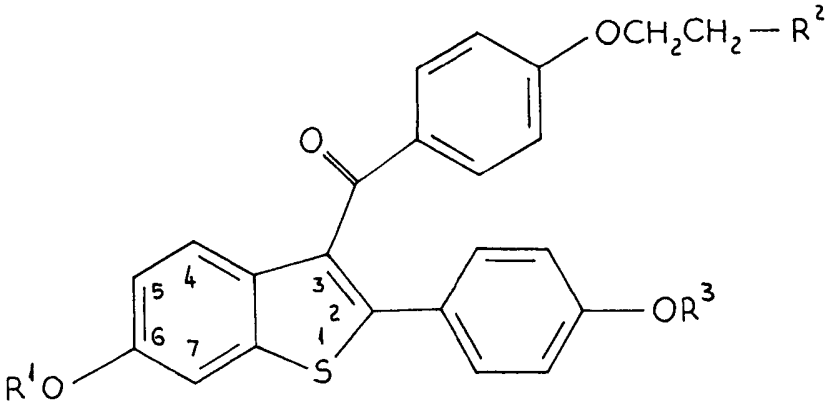
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Irodai Kft.
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

Beadom!
+1 rajzoldal

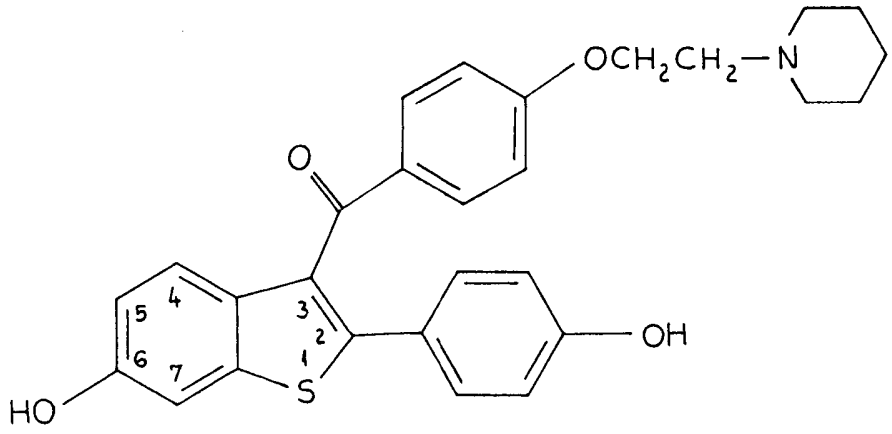
3657/94

71222

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(I)



(II)

Ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Irodája
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Tel.: 34-24-950, Fax: 34-24-323