

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE**

(10) FI 962109 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **962109**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**A61K 31/195
A61K 31/04
A61K 31/565
A61K 31/57**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **17.11.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.05.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **15.07.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **17.11.1994 PCT/EP1994/003817**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

16.11.1993 US 152496

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Schering Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, SAKSA, (DE)
2 • Garfield, Robert, 1814 Winding Way Friendswood, TX 77546, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • Yallampalli, Chandra, 1222 Berkely Lake Houston, TX 77062, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Garfield, Robert E., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • Yallampalli, Chandra, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • Chwalisz, Kristof, Germany, SAKSA, (DE)
4 • Bukowski, Radoslaw, Berlin, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kohdun supistumishäiriöiden hoito typpioksidisyntaasin substraattilla j a/tai luovuttajalla tai typpioksidin-inhibiittorilla

Behandling av sammandragningsstörningar i livmodern med ett substrat o ch/eller en donator av kväveoxidsyntas eller med en kväveoxidinhibitor

Kohdun supistumishäiriöiden hoito typpioksidisyntaasin substraatilla ja/tai luovuttajalla tai typpioksidinhi-
biittorilla

5 **Keksinnön tausta**

Tämä keksintö koskee menetelmää kohdun supistu-
vuushäiriöiden, kuten ennenaikaisten synnytyspolttujen,
kuukautishäiriöiden ja muiden kuukautisongelmien (esim.
kohdun verenvuotohäiriön ja pitkittyneiden synnytyspoltto-
10 jen) hoitamiseksi typpioksidisyntaasisubstraatilla (esim.
L-arginiinilla), typpioksidin luovuttaja-aineella tai mo-
lemmilla yksin tai edelleen yhdessä aineen kanssa, joka
ehkäisee kohdun supistuvuutta (esim. prostaglandiinin in-
hibiittori, progestiini, oksytosiinin vasta-aine tai
15 β-vastavaikuttaja). Lisäksi tämä keksintö koskee menetel-
mää kohdun supistuvuuden kiihottamiseksi häiriöissä, kuten
niukoissa kuukautisissa, keskenmenon alullepanemisessa tai
synnytyspolttujen kiihottamisessa tai synnytyksen jälkei-
sen verenvuodon hillitsemiseksi typpioksidin inhibiitto-
20 reilla, kuten L-NAME:lla (NG-nitro-L-arginiinin metyyli-
esteri) yksin tai yhdessä progesteronin vasta-aineen,
prostasykliiniä jäljittelevän aineen, oksitosiinin ja/tai
prostaglandiinin kanssa.

Kohdun supistuvuushäiriöt ovat merkittäviä terveys-
25 ongelmia. Kuukautishäiriöt, kivuliaat kohdun supistukset
tai kuoristelu kuukautisjakson aikana koskettaa lähes
kaikkia naisia, joilla on sukurauhaset. Samoin ennenaikai-
sia polttoja esiintyy merkittäväällä osalla (noin 10 %:lla)
raskaana olevia naisia ja se on pääasiallinen syy si-
30 kiökuolleisuuteen ja sairaalloisuuteen. Syyt kohdun supis-
tuvuushäiriöihin ja ennenaikaisiin polttoihin ovat suurek-
si osaksi tuntemattomia ja tehokasta hoitoa kohdun supis-
tuvuuden ehkäisyyn ja näihin tauteihin liittyvien oireiden
estämiseen ei tunneta. Toisaalta miljoonat naiset läpikäy-
35 vät hoidon, jolla kohtua kiihotetaan supistumaan raskauden

aikana keskenmenon tai synnytyshäiriön vuoksi tai auttamaan supistuvuutta lasketun ajan kohdalla; käytetään sellaisia aineita kuin antiprogestiineja, oksitosiinia ja prostaglandiinianalogeja näihin tarkoituksiin, mutta niiden tehokkuus ei ole aina varma eikä niiden vaikutusmekanismia myöskään tunneta.

Äskettäin on typpioksidin osoitettu olevan endoteeliperäinen laukaiseva tekijä (EDRF), jota syntyy verisuonten endoteelistä. Typpioksidin katsotaan olevan pääasiallinen välittäjäaine suonten reaktiokyvyn hallinnassa. Typpioksidisyntaasi, joka sijaitsee endoteelisoluiissa, syntetisoi typpioksidia substraatista, joka on L-arginiinia. Typpioksidia voidaan muodostaa myös käyttämällä erilaisia typpioksidin luovuttaja-aineita, kuten natriumnitroprussidia, nitroglyseriiniä, glyseryylitrinitraattia, SIN:1:tä, isosorbidimononitraattia, isosorbididinitraattia jne.

Ei-kantavien marsujen käsittely L-NAME:lla johtaa kasvaneeseen kohdun supistuvuuteen. Näin ollen typpioksidisyntaasin ehkäisyllä kiihotettu kohdun supistuvuus osoittaa, että typpioksidin vahvistava vapautuminen pitää kohdun lepotilassa. Samoin raskaana olevan marsun käsittely L-NAME:lla aiheutti ennenaikaisia polttoja. Toisaalta rotan kohtusuikaleiden käsittely in vitro ja raskaana olevien marsujen käsittely L-arginiinilla ehkäisi supistuksia. Nämä tutkimukset osoittavat, että kohdun typpioksidituotanto ehkäisee supistuvuutta ja tämän synteessin estäminen johtaa lihasten kasvaneeseen supistuvuuteen sekä raskaana että ei-raskaana olevilla eläimillä. Näin ollen typpioksidin substraattit tai luovuttaja-aineet ovat terapeuttisesti hyödyllisiä kohdun supistuvuuden estämisessä ja typpioksidin inhibiittorit ovat tehokkaita kohdun supistusten kiihottamisessa.

Koska prostaglandiinin inhibiittoreita, oksitosiinin vasta-aineita, β -vastavaikuttajia ja progestiineja (progesteroni) käytetään (tai voidaan käyttää) ehkäisemään

5 kohdun supistuksia, typpioksidin substraattit tai luovuttaja-aineet ovat erityisen hyödyllisiä yhdessä näiden aineiden kanssa kohdun supistusten estämisessä. Samoin koska progesteronin vasta-aineita, prostaglandiineja, prostasykliiniä jäljittelleviä aineita, sytokiineja ja oksitosiinia käytetään (tai voidaan käyttää) kohdun supistuvuuden kiihottamiseen, ne ovat erityisen hyödyllisiä yhdessä typpioksidin inhibiittoreiden kanssa kohdun supistuvuuden lisäämisessä.

10 EP-patentissa O 441 119 A2 selostetaan L-arginiinin käyttöä verenpainetaudin ja muiden suonisairauksien hoidossa. Siinä ehdotetaan, että mekanismi, jolla L-arginiini on tehokas tähän tarkoitukseen on, että se saattaa olla "kaikkein voimakkaimman endoteeliperäisen laukaisevan tekijän, typpioksidin" edeltäjäyhdiste. L-arginiinin käyttöä yhdessä muiden farmaseuttisesti aktiivisten aineiden kanssa ei selosteta tässä julkaisussa. Tämän hakemuksen tekijöiden aikaisemmassa patenttihakemuksessa (viite: SCH 1237) käsitellään esikouristuskohtausten ja ennenaikaisten polttojen hoitoa progestationaalisen aineen ja typpioksidisyntaasisubstraatin ja/tai typpioksidin luovuttaja-aineen yhdistelmällä, mutta siinä ei tarkastella typpioksidin substraattien ja/tai luovuttaja-aineen käyttöjä yksin kohdun supistuvuushäiriöiden hoitoon eikä siinä tarkastella typpioksidin inhibitointia käytettäväksi kohdun supistusten kiihottamisessa synnytyshäiriötä, keskenmenoa ja polttojen kiihottamista varten.

Keksinnön tavoitteet

30 Tämän keksinnön tavoitteena on saada aikaan menetelmä kohdun supistuvuushäiriöiden hoitamiseksi typpioksidin substraatilla ja/tai luovuttaja-aineella.

35 Muuna tavoitteena on saada aikaan tällainen menetelmä yhdessä prostaglandiinin inhibiittoreiden, prostasykliiniä jäljittellevien aineiden, progestiinin, oksitosiinin vasta-aineiden ja β -vastavaikuttajan kanssa.

Tämän keksinnön lisätavoitteena on saada aikaan menetelmä kohdun supistuvuuden kiihottamiseksi, jonka tarkoituksena on kuukautisten ja keskenmenon alullepaneminen tai polttojen lisääminen synnytyshetkellä käyttäen typpioksidin inhibiittoreita, kuten L-NAME:a.

Lisätavoitteena on saada aikaan menetelmä kohdun supistuvuuden kiihottamiseksi (keskenmenon alullepaneminen, polttojen, synnytyksen jälkeisen verenvuodon alullepaneminen) käyttäen typpioksidin inhibiittoria yhdessä progesteronin vasta-aineen, oksitosiinin ja/tai prostaglandiinin kanssa.

Lisätavoitteena on farmaseuttisten koostumusten aikaansaaminen, jotka ovat hyödyllisiä tämän keksinnön menetelmien toteuttamisessa. Tutkittaessa tarkemmin patenttimäärittäystä ja oheisia patenttivaatimuksia tämän keksinnön lisätavoitteet ja -edut käyvät alaan perehtyneille ilmi.

Keksinnön yhteenveto

Tämä keksintö koskee menetelmää naarasnisäkkään kohdun typpioksidista riippuvan supistuvuuden säätelyä.

Eräässä kohdassaan tässä keksinnössä annetaan naaraalle, jota vaivaavat kuukautishäiriöt, kohdun epäsäännölliset verenvuodot, ennenaikaiset poltot tai synnytyksen jälkeinen verenvuoto, kohdun supistuvuuden ehkäisemiseksi typpioksidisyntaasisubstraattia ja/tai typpioksidin luovuttaja-ainetta yksin tai valinnaisesti yhdessä yhden tai useampien kanssa prostaglandiinin inhibiittorista, prostasykliiniä jäljittelevästä aineesta, progestiinista, oksitosiinin vasta-aineesta tai β -vastavaikuttajasta, tehokas määrä kohdun supistuvuuden ehkäisemiseksi ja siten hoidettavan tautitilan oireiden parantamiseksi.

Toisessa kohdassaan menetelmässä annetaan naaraalle, jota vaivaavat niukat kuukautiset, tai raskaana olevalle naaraalle keskenmenon alullepanemiseksi tai poltto-

jen kiihottamiseksi typpioksidin inhibiittoria yksin tai valinnaisesti yhdessä yhden tai useampien kanssa progesteronin vasta-aineesta, oksitosiinista tai oksitosiinin analogista tai prostaglandiinista määrä, joka on tehokas kiihottamaan kohdun supistuvuutta, millä saavutetaan normaallit kuukautiset, pannaan keskenmeno alulle tai kiihotetaan polttoja.

Lisäkohdassaan tämä keksintö käsittelee joko

(a) typpioksidisyntaasisubstraatin ja/tai typpioksidin luovuttaja-aineen käyttöä yksin tai valinnaisesti yhdessä yhden tai useampien kanssa prostaglandiinin inhibiittorista, prostasykliiniä jäljittelevästä aineesta, progestiinista, oksitosiinin vasta-aineesta tai β -vasta-vaikuttajasta määränä, joka on tehokas ehkäisemään kohdun supistuvuutta, tai

(b) typpioksidin inhibiittorin käyttöä yksin tai valinnaisesti yhdessä yhden tai useampien kanssa progesteronin vasta-aineesta, oksitosiinista tai oksitosiinin analogista tai prostaglandiinista määränä, joka on tehokas kiihottamaan kohdun supistuvuutta,

lääkeaineen valmistamiseksi, joka säätelee naarasnisäkkään kohdun typpioksidista riippuvaa supistuvuutta.

Eräs toteutusmuoto on (a) typpioksidisyntaasisubstraatin ja/tai typpioksidin luovuttaja-aineen käyttö yksin tai valinnaisesti yhdessä yhden tai useampien kanssa prostaglandiinin inhibiittorista, prostasykliiniä jäljittelevästä aineesta, progestiinista, oksitosiinin vasta-aineesta tai β -vastavaikuttajasta, lääkeaineen valmistamiseksi, jolla hoidetaan kuukautishäiriöitä, kohdun epä säännöllistä verenvuotoa, synnytyksen jälkeistä verenvuotoa tai hoidetaan ja/tai ehkäistään ennenaikaisia polttoja, mutta ei pelkällä aineella (a) eikä aineella (a) yhdessä pelkän progestiinin kanssa ennen aikaisten polttojen hoidon osalta.

Toinen toteutusmuoto on (b) typpioksidin inhibiittorin käyttö yksin tai valinnaisesti yhdessä yhden tai useampien kanssa progesteronin vasta-aineesta, oksitosiinista tai oksitosinin analogista tai prostaglandiinista
 5 lääkeaineen valmistamiseksi, jolla hoidetaan niukkoja kuukautisia tai pannaan keskenmeno alulle tai kiihotetaan polttoja raskaana olevalla naaraalla.

Yhä edelleen tämä keksintö koskee farmaseuttista koostumusta, joka sisältää typpioksidisyntaasisubstraattia
 10 ja/tai typpioksidin luovuttaja-ainetta yhden tai useampien kanssa prostaglandiinin inhibiittorista, prostasykliiniä jäljittelevästä aineesta, progestiinista, oksitosiinin vasta-aineesta tai β -vastavaikuttajasta, mutta ei yhdessä pelkän progestiinin kanssa, ja farmaseuttista koostumusta,
 15 joka sisältää typpioksidin inhibiittoria yhdessä yhden tai useampien kanssa progesteronin vasta-aineesta, oksitosiinista tai oksitosiinin analogista tai prostaglandiinista.

Yksityiskohtainen selostus

Tämän keksinnön menetelmä on hyödyllinen ainakin
 20 yhden hoitamiseen kuukautishäiriöistä tai muista kuukautisongelmista (esim. kohdun epäsäännöllinen verenvuoto) ei-raskaana olevalla naaraalla antamalla ei-raskaana olevalle naaraalle, jolla on sukurauhaset ja jolla esiintyy niiden oireita, toista tai molempia typpioksidisyntaasisubstraattia ja typpioksidin luovuttaja-aineesta yksin
 25 tai yhdessä edelleen yhden tai useampien kanssa prostaglandiinin inhibiittorista (esim. aspiriini, indometaasiini), prostasykliiniä jäljittelevästä aineesta (esim. iloprosti, sikaprosti), progestiinista, oksitosiinin vasta-aineesta ja β -vastavaikuttajasta määrät, jotka ovat
 30 tehokkaita parantamaan niiden oireita, annetun progestationaalisen aineen määrän ollessa bioekvivalenttinen 50 - 300 mg:n kanssa ruiskeena annettua progesteronia ja typpioksidisyntaasisubstraatin, typpioksidin luovuttaja-
 35 aineen tai molempien määrän ollessa tehokas joko nostamaan

kiertävän L-arginiinin tasoa sen raskaana olevan naaraan veressä, jolle koostumusta annetaan, vähintään noin 10 - 50 mM yli normaalisti kiertävien 50 - 100 mM tasojen tai nostamaan typpioksidin luovuttaja-aineen tasot noin 1 - 100 nM:ksi.

Tämän keksinnön menetelmä on hyödyllinen myös tavantakaisten keskenmenojen ja samanaikaisten polttojen hoitoon raskaana olevalla naaraalla antamalla raskaana olevalle naaraalle, jolla esiintyy niiden oireita, ainakin toista typpioksidisyntaasisubstraatista ja typpioksidin luovuttaja-aineesta määrät, jotka ovat tehokkaita ehkäisemään ennenaikaisia polttoja, yksin tai yhdessä edelleen yhden tai useampien kanssa prostaglandiinin inhibiittoris-
ta, progestiinista, oksitosiinin vasta-aineesta, prostasykliiniä jäljittelevästä aineesta ja β -vastavaikut-
tajasta, annetun progestationaalisen aineen määrän ollessa bioekvivalenttinen 50 - 300 mg:n kanssa ruiskeena annettua progesteronia ja typpioksidisyntaasisubstraatin, typpiok-
sidin luovuttaja-aineen tai molempien määrän ollessa teho-
kas joko nostamaan kiertävän L-arginiinin tasoa sen ras-
kaana olevan naaraan veressä, jolle koostumusta annetaan, vähintään noin 10 - 50 μ M yli normaalisti kiertävien 50 - 100 μ M yli normaalisti kiertävien 50 - 100 μ M tasojen, tai nostamaan typpioksidin luovuttaja-aineen tasot noin 1 - 100 nM:ksi.

Tämän keksinnön menetelmä on myös hyödyllinen niuk-
kojen kuukautisten hoitoon ei-raskaana olevalla potilaalla ja keskenmenon tai polttojen alullepanemiseen raskaana olevilla potilailla ja synnytyksen jälkeisen verenvuodon hoitoon typpioksidin inhibiittorilla yksin tai yhdessä yhden tai useampien kanssa progesteronin vasta-aineesta, oksitosiinista ja/tai prostaglandiineista.

Tämän keksinnön menetelmillä hoidetaan yhtä tai useampia kohdun supistuvuushäiriöitä, kuten kuukautishäiriöitä tai muita kuukautisongelmia (kohdun epäsäännöllinen

verenvuoto) ei-raskaana olevalla naaraalla tai ennenaikaisia polttoja ja pitkittyneitä polttoja raskaana olevalla, edullisesti ihmispotilaalla, jolla esiintyy niiden oireita tai joka on suuressa vaarassa saada niitä, määriteltynä
 5 esimerkiksi senhetkisen tai aikaisemman tautitilan kehityksen avulla.

Koska normaalia vähäisempi typpioksidisynteesi tuottaa näitä ei-raskausajan tai raskausajan epänormaaleja tiloja, sekä typpioksidisyntaasisubstraatit, esim. L-arginiini että typpioksidin luovuttaja-aineet, esim. natriumnitroprussidi, nitroglyseriini, glyseryylitrinitraatti, SIN-1, isosorbidimononitraatti ja isosorbididinitraatti
 10 ovat hyödyllisiä niiden oireiden parantamisessa ja tämän keksinnön eräässä kohdassa käytetään molempien yhdistelmää. Synergistinen vaikutus voidaan saavuttaa, kun typpioksidin substraattia ja/tai luovuttaja-ainetta käytetään yhdessä yhden tai useampien kanssa prostaglandiinin inhibiittorista, progestiinista, oksitosiinin vasta-aineesta ja β -vastavaikuttajasta.

20 Näin ollen eräässä tämän keksinnön menetelmäkohdassa ja tämän keksinnön farmaseuttista koostumusta koskevassa kohdassa käytetään

(a) jompaakumpaa tai molempia typpioksidin luovuttaja-aineesta ja typpioksidin substraattista ja niiden lisäksi valinnaisesti (b) yhtä tai useampia prostaglandiinin inhibiittorista (esim. aspiriini, indometasiini tai ibuprofeeni), progestiinista (progesteroni, hydroksiprogesteronikaprotaatti, norgestreli, medroksiprogesteroniase-
 25 taatti, gestodeeni jne.), oksitosiinin vasta-aineesta ja β -vastavaikuttajasta (esim. fenoteroli, ritodriini, salbutinoli, terbutaliini jne.).

30 Esimerkkejä tyypillisten NO:n substraattien ja NO:n luovuttaja-aineiden annostusalueista (suun kautta) ovat:

	Kokonaisannos
L-arginiini	500 mg - 10 g suun kautta
Natriumnitroprussidi	alue 500 - 2 000 µg/kg/vrk
Nitroglyseriini	0,5 - 10 mg
5 Isosorbidimononitraatti	10 - 100 mg
Isosorbididinitraatti	10 - 100 mg

Seuraavassa esitetään aktiivisten progestiiniaineiden ja valinnaisten muiden aktiivisten aineiden tyypilliset suun kautta annettavat annostusalueet, joita annetaan samanaikaisesti typpioksidin substraatin tai luovuttajaineen kanssa:

Progestiinit: Päivittäinen annos, joka on bioekvivalenttinen 50 - 300 mg:n kanssa progesteronia/vrk, esim. medroksiprogesteroniasetaatin ruiskeena annettava suspensio, jolla aikaansaadaan sen viikottainen 100 - 1 000 mg:n annos tai tabletit tai rakeet, jotka aikaansaavat sen 5 - 10 mg/vrk:n annokset suun kautta; hydroksiprogesteronikaproaatin ruiskeena annettava liuos, joka aikaansaa viikottaisen 250 - 500 mg:n annoksen; northindroniasetaatin tabletit, kapselit tai rakeet, jotka aikaansaavat päivittäisen 5 - 20 mg:n annoksen.

Prostasykliiniä jäljittävät aineet:

Sikaprosti: 1 - 100 µg/kg/vrk suun kautta
 25 Iloprosti: 1 - 100 µg/kg/vrk suun kautta

Oksitosiinin vasta-aine:

Atosiban® 1 - 1 000 µg/min suonensisäisesti

Prostaglandiinin inhibiittorit:

Aspiriini: 10 - 100 mg/kg/vrk suun kautta
 30

Tämän keksinnön toisessa menetelmässä hoidetaan niukkoja kuukautisia ei-raskaana olevalla naaraalla, raskauden keskeytystä (keskenmenon helpottamiseksi) ja polttojen kiihottamista normaalin lapsen synnytyksen aikana raskaana olevalla, edullisesti naishenkilöllä, jolla

esiintyy niiden oireita tai joka on suuressa vaarassa saada niitä niille määritettynä esim. senhetkisen tai aikaisemman tilan kehittymisen perusteella.

Koska typpioksidin kohonneet tasot saavat aikaan
 5 näitä oireita, typpioksidin inhibiittorit, esim. L-NAME, L-NIO, L-NA jne. ovat hyödyllisiä niiden oireiden parantamisessa ja tämän keksinnön eräässä kohdassa käytetään niiden yhdistelmää. Lisäksi synergistinen vaikutus voidaan saavuttaa, kun typpioksidin inhibiittoria käytetään yhdessä yhden tai useampien kanssa antiprogestiininista (esim. RU 486 [mifepristoni], onapristoni), oksitosiinista (esim. Syntocinon) ja prostaglandiineista (esim. sulprostoni, PGE2 jne.).

Näin ollen tämän keksinnön toisessa menetelmäkohdassa ja tämän keksinnön farmaseuttista koostumusta koskevassa kohdassa käytetään (a) typpioksidin inhibiittoria yksin ja valinnaisesti (b) sen lisäksi yhtä tai useampia progesteronin vasta-aineesta, sytokiininista, oksitosiinin vastavaikuttajasta ja prostaglandiininista.

20 Tyypillisten typpioksidin inhibiittoreiden, esim. L-NAME:n, N-NA:n ja N-NIO:n, annostusalue (suun kautta) on 0,1 - 10 g/vrk.

Seuraavassa esitetään antiprogestiininien ja muiden valinnaisten aktiivisten aineiden tyypilliset suun kautta annettavat annosalueet, joita käytetään samanaikaisesti typpioksidin inhibiittoreiden kanssa:

Antiprogestiinit:

RU 486 10 - 600 mg/vrk

Onapristoni 10 - 600 mg/vrk

30 **Prostaglandiinit:**

Sulprostoni 100 - 2 000 µg/vrk lihaksen- tai suonensisäisesti

Gemeprosti 0,5 - 5 mg/vrk emättimensisäisesti

Misoprostoli 50 - 5 000 µg/vrk suun kautta

PGE2	0,1 - 5 µg/min suonensisäisesti
	100 - 1 000 µg emättimensisäinen geeli
PGF2a	0,1 - 200 µg/min suonensisäisesti

Oksitosiini:

5 Syntocinon 0,5 - 20 mIU/min suonensisäisesti

β -jäljittelijät

Fenoteroli (Partusisten®) 0,5 - 3,0 µg/min suonensisäi-
sesti

20 - 200 mg/vrk suun kautta

10	Ritodriini (Pre-par®)	20 - 200 mg/vrk suun kautta
----	-----------------------	-----------------------------

Magnesiumsulat:

a) 1,0 - 20,0 mmol magnesiumia $\text{MgSO}_4 \cdot n$,
 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} \cdot n$, Mg-L-aspartaatti $\cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O} \cdot n$, Mg-askorbaatin,
 levuliinihapon Mg-suolan 10 - 20-prosenttisena vesiliuok-
 15 sena; antaminen tapahtuu lihaksen- tai suonensisäisesti.

b) 1,0 - 20,0 mmol magnesiumia tabletin, kalvotabletin, kapselin, liukoisen pulverin tai purutabletin muodossa: $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, Mg-sitraatti $\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, MgCO_3 , Mg-D,L-vetyaspartaatti $\cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, Mg-L-vetyaspartaatti, Mg-L-vetyglutamaatti, Mg-askorbaatti, MgO.

Tässä keksinnössä käytettyjä farmakologisesti aktiivisia aineita voidaan antaa sekoitettuna tavanomaisiin täyteaineisiin, ts. farmaseuttisesti hyväksyttäviin neste-
mäisiin, puolinestemäisiin tai kiinteisiin orgaanisiin tai
25 epäorgaanisiin kantoaineisiin, jotka soveltuvat esim. ruo-
ansulatuskanavan ulkopuoliseen tai sisäiseen käyttöön ja
jotka eivät reagoi haitallisesti niiden kanssa sekoitetun
aktiivisen yhdisteen kanssa. Sopivia farmaseuttisesti hy-
väksyttäviä kantoaineita ovat, niihin kuitenkin rajoittu-
30 matta vesi, suolaliuokset, alkoholit, kasviöljyt, polyety-
leeniglykolit, gelatiini, laktoosi, amyloosi, magnesiums-
tearaatti, talkki, pihappo, viskoosi parafiini, hajus-
teöljy, rasvahappomonoglyseridit ja -diglyseridit, penta-
erytritolirasvahappoesterit, hydroksimetyyliselluloosa,
35 polyvinyyliipyrrolidoni jne. Farmaseuttiset valmisteet voi-

daan steriloida ja sekoittaa haluttaessa niihin apuaineita, esim. voiteluaineita, säilytysaineita, stabilisaattoreita, kostutusaineita, emulgaattoreita, suoloja, jotka vaikuttavat osmoottiseen paineeseen, puskuriaineita, värjäys-, mauste- ja/tai aromaattisia aineita yms., jotka eivät reagoi haitallisesti aktiivisten yhdisteiden kanssa.

Ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen käyttöön erityisen sopivia ovat liuokset, edullisesti öljy- tai vesiliuokset samoin kuin suspensiot, emulsiot tai istukkaat mukaan lukien peräpuikot. Ampullit ovat sopivia annostusyksiköitä.

Edullisessa kohdassaan tämän keksinnön koostumus soveltuu nieltäväksi.

Ruoansulatuskanavan sisäiseen käyttöön erityisen sopivia ovat annostusyksikkömuodot, esim. tabletit, rakeet tai kapselit, joissa on talkki- ja/tai hiilihydraattikanto- tai sideainetta tms., joka kantoaine on edullisesti laktoosia ja/tai maissitärkkelystä ja/tai perunatärkkelystä; hiukkasmaiset kiinteät aineet, esim. granulaatit; ja nesteet ja puolinesteet, esim. siirapit ja lääkejuomat tms., joissa aktiivinen aine on suojattu tasaavasti haajoavilla pinnoitteilla, esim. mikrokapseloinnilla, monikerrospinnoituksella jne.

Suun kautta annettavaksi sopivia ovat mm. tabletit, rakeet, kapselit, pillerit, granulaatit, suspensiot ja liuokset. Jokainen annosyksikkö, esim. jokainen ruokalusikallinen nestettä tai jokainen tabletti tai rae sisältää esimerkiksi 5 - 5 000 mg kutakin aktiivista ainetta.

Ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavat liuokset sisältävät esimerkiksi 0,01 - 1 % kutakin aktiivista ainetta vesi- tai alkoholiliuoksessa.

Typpioksidin substraattia ja/tai luovuttaja-ainetta voidaan antaa seoksena progestationaalisen aineen tai muun valinnaisen aktiivisen aineen kanssa tai erillisenä yksik-

köannostusmuotona, joko samanaikaisesti niiden kanssa tai eri aikoina toisistaan päivän aikana.

Aktiivisten aineiden yhdistelmää annetaan edullisesti vähintään kerran päivässä (ellei sitä anneta annostusmuodossa, joka annostelee aktiivisia aineita jatkuvasti) ja edullisimmin useita kertoja päivässä, esim. 2 - 6:na jaettuna annoksena. Tyypillinen annos on noin 0,5 - 1 000 mg kutakin aktiivista ainetta, vaikka eräät vähemmän aktiiviset aineet, esim. L-arginiini vaativat paljon suurempia suun kautta annettavia annoksia, esim. 500 - 10 000 mg ja muut, esim. natriumnitroprussidi, vaativat pienempiä annoksia, esim. 500 - 2 000 µg/kg/vrk. Nitroglyseriinin annokset ovat tyypillisesti: suun kautta 2,5 mg 2 kertaa päivässä, kielenalaisesti 0,8 mg 1 - 4 kertaa päivässä ja ihoa läpäisevästi 0,2 - 0,4 mg/h. Koska useimpien näiden aktiivisten aineiden LD₅₀-annostukset tunnetaan aikaisemmista tiedoista, voidaan aloittaa pienemällä annostusohjelmalla ja lisätä annostusta, kunnes saavutetaan positiivinen vaikutus, tai aluksi voidaan käyttää suurempaa annostusohjelmaa, esim. kriisitilanteessa ja annoksia voidaan säädellä alaspäin, kun saavutetaan helpotusta oireisiin.

Ihmisille tulisi antaa sekä L-arginiinia että progesteronia (tai bioekvivalenttinen määrä muuta progestiinia) suhteessa, joka saa aikaan noin 1 - 5 mmol/ml:n ja 300 - 1 000 ng/ml:n (0,9 - 3 µmol/l) tasot verioplasmassa samassa järjestyksessä. NO:n luovuttaja-ainetta, esim. natriumnitroprussidia, tulisi antaa yhdessä progesteronin kanssa (tai bioekvivalentin määrän kanssa muuta progestiinia) suhteessa, joka saa aikaan noin 1 - 10 µmol/l:n ja 300 - 100 ng/ml:n (0,9 µmol/l) tasot verioplasmassa samassa järjestyksessä.

Piirrosten lyhyt kuvaus

Esillä olevan keksinnön erilaisia muita tavoitteita, ominaispiirteitä ja niihin liittyviä etuja voidaan pa-

remmin arvioida, kun ne tulevat paremmin ymmärretyiksi tarkasteltaessa niitä oheisten piirrosten yhteydessä, joissa:

5 kuvio 1 on tulos kohdun aktiivisuuden rekisteröimisestä (pinta-ala käyrän [AUC] alla, joka esittää kohdun painetta mmHg/mm² aikayksikössä) 1 tunti ennen ja 2 ja 3 tuntia L-NAME-käsittelyn (7, 12,5 ja 25 mg ihonalaisesti) jälkeen ei-kantavilla marsuilla (n = 3/ryhmä);

10 kuvio 2 esittää L-NAME:n vaikutuksia annoksella 25 mg/vrk/eläin synnytyksen alullepanemiseksi marsuilla ennen laskettua aikaa (raskauden 50. - 57. päivinä);

15 Kuvio 3 esittää L-NAME:n (25 mg/vrk/eläin raskauden 40. - 47. päivinä) ja mifepristonin (RU 486; 10 mg/eläin ihonalaisesti päivässä) synergististä vaikutusta keskenmenon alullepanemisessa marsujen raskauden keskivaiheilla (raskauden 40. - 47. päivinä);

 kuvio 4 esittää L-arginiinin ja L-NAME:n vaikutusta spontaanisti supistuviin kohtusuikaleisiin, jotka on otettu rotan kohdusta raskauden 18. päivänä;

20 Kuvio 5 esittää L-arginiinin (0,1 - 10 nM) annoksesta riippuvia vaikutuksia spontaanisti supistuviin kohtusuikaleisiin, jotka on saatu rotista raskauden eri vaiheissa, synnytyksen aikana ja sen jälkeen; ja

25 kuvio 6 esittää L-arginiinin (0,6 - 10 nM) annoksen vaikutuksia niiden kohtusuikaleiden spontaaniin supistuvuuteen, jotka on otettu ei-raskaana olevista sukukypsistä rotista, joilta munasarjat on poistettu.

Piirrosten selostus

30 Kuvion 1 pylväsdiagrammit osoittavat, että ei-kantavien marsujen käsittely L-NAME:lla (7, 12,5 ja 25 mg ihonalaisesti) lisäsi kohdun supistuvuutta ja painetta annoksesta ja ajasta riippuvalla tavalla. Kohdun paine 2 ja 3 tuntia käsittelyn jälkeen L-NAME:lla oli suunnilleen kaksinkertainen (noin 20 mmHg/mm²) verrattuna tarkistusluku-
35 kemaan ennen käsittelyä (noin 10 mmHg/mm²).

Tulokset osoittavat L-NAME:n ajasta ja annoksesta riippuvan vaikutuksen kohdun aktiivisuuteen kasvavan kuviossa 1. Kohdun aktiivisuuden noin 10 mmHg/mm²:n perustasolta kohdun aktiivisuus suunnilleen kaksinkertaistui 2 ja 3 tuntia L-NAME-käsittelyn jälkeen sekä 7 että 12,5 mg:n annoksella ja kolminkertaistui 25 mg:n annoksella.

Kantavilla marsuilla suoritetuissa kokeissa L-NAME:n ihonalainen ruiske (25 mg/vrk), joka aloitettiin raskauden 50. päivänä, johti ennenaikaiseen synnytykseen (kuvio 2).

Kuvio 3 esittää L-NAME:n synergististä vaikutusta yhdessä RU 486:n kanssa keskenmenon alullepanemisessa raskauden keskivaiheilla olevilla marsuilla. Tässä raskauden vaiheessa enempää 25 mg/vrk/eläin annos L-NAME:a kuin 10 mg:n annos RU 486 (tarkistukset) eivät yksin pane keskenmenoa alulle. Kummankin yhdisteen yhdistelmä pani keskenmenon hyvin tehokkaasti alulle kahdessa päivässä kaikilla eläimillä.

Kuvion 4 suikalekokeiden diagrammikäyrät osoittavat, että L-arginiinin (1 - 3 nM) (A, B, E), natriumnitroprussidin (5 nM) (C) ja typpioksidin (0,1 nM) (D) lisääminen lihashauteisiin sai aikaan huomattavia laukeamisia. L-arginiinin vaikutukset käännettiin vastakkaisiksi L-NAME:lla (3 nM) (B) ja metyleenisinisellä (0,1 nM) (E). Nämä ovat tyypillisiä 8 - 16 suikaleen diagrammeja, jotka suikaleet saatiin kunkin ryhmän 6 eläimestä. Jokainen piikki ylöspäin perusviivalta edustaa supistusta.

Kuvion 4 suikalekokeiden diagrammikäyrät osoittavat, että natriumnitroprussidin (SNP) lisääminen sai aikaan jatkuvaa laukeamista spontaanisti supistuvissa kohtusuikaleissa lepojakson jälkeen ja että lauenneessa tilassa olevat kudokset reagoivat kaliumkloridiin. Neljästä eläimestä otetuilla 12 kohtusuikaleella saatiin samanlaiset diagrammit.

Kuvion 4D suikalekokeiden diagrammikäyrät esittävät laukeamista, jonka autenttinen typpioksidikaasu (0,1 nM) sai aikaan. Neljästä eläimestä otetuilla 8 suikaleella saatiin samanlaiset diagrammit.

- 5 Kuvion 4 suikalekokeiden diagrammikäyrät osoittavat, että L-arginiini (1 nM) sai aikaan spontaanisti supistuvien kudosten laukeamista ja nämä vaikutukset olivat toistettavissa samassa suikaleessa (kuten kuviossa 4A) ja että L-arginiinin (1 nM) laukaiseva vaikutus kumottiin metyleenisinisellä (0,1 nM), kun sitä lisättiin ennen L-arginiinin lisäystä (B).
- 10

- L-arginiinin (3 nM) lisäys lihashauteeseen aiheutti supistuvuuden välittömän laukeamisen (kesto aika 10 - 15 min) (A). L-arginiinin (3 nM) vaikutus kumottiin L-NAME:lla (3 nM), kun sitä lisättiin L-arginiinin aikaansaamaan laukeamisen aikana (B). Nämä ovat tyypillisiä diagrammeja ja jokainen piikki ylöspäin perusviivalta edustaa supistusta. Kuudesta eläimestä otetuilla 12 kohtusuikaleella havaittiin samanlaiset reaktiot. Natriumnitroprussidi (SNP), joka on typpioksidin luovuttaja-aine, sai aikaan kantavan rotan spontaanisti supistuvan kohdun laukeamisen raskauden 18. päivänä. Natriumnitroprussidin lisäys sai aikaan spontaanisti supistuvien kohtusuikaleiden jatkuvan laukeamisen lepojakson jälkeen (C). Nitroprussidin antamisen jälkeen launneessa tilassa olevat kudokset reagoivat kaliumkloridiin (KCl) (D).
- 15
- 20
- 25

- Metyleenisinisisen vaikutus sellaisten kohtusuikaleiden L-arginiinilla aikaansaatuun laukeamiseen, jotka on otettu kantavista rotista raskauden 18. päivänä (ts. esitetty diagrammissa E). L-arginiini (1 nM) sai aikaan spontaanisti supistuvien kudosten laukeamisen ja L-arginiinin (1 nM) laukaiseva vaikutus kumottiin metyleenisinisellä (0,1 nM), kun sitä lisättiin ennen L-arginiinin lisäystä (E).
- 30

Kokeissa, joiden tulokset esitetään kuvion 5 käyrästöllä, kudokset saatiin raskauden 17. - 22. päivinä (d17, d18, d19 ja d22), 22. päivänä ennen synnytystä ja spontaanin synnytyksen aikana (d22 DEL, 1 - 3 pentua syntynyt) tai 1. päivänä (d1pp) ja 2. päivänä (d2pp) synnytyksen jälkeen. Spontaanien kohdun supistusten täydellisen ehkäisemisen kesto aika on annoksesta riippuva. L-arginiinin vaikutukset 1 nM pitoisuuksista alkaen ovat merkittävästi ($P < 0,01$) laskeneet spontaanin lasketun ajan synnytyksen aikana ja synnytyksen jälkeen verrattuna kaikkiin muihin aikoihin. Jokainen tulospiste edustaa keskiarvoa $\pm$ S.E.M. Tutkittujen suikaleiden kokonaislukumäärä jokaisena ajanjaksona oli 8 - 16 otettuna 4 - 6 eläimestä ryhmiä kohti.

Kokeissa, joiden tulokset esitetään kuvion 6 käyrästössä, ei-kantavat rotat, joilta munasarjat oli poistettu, saivat ihonalaisena ruiskeena 1 μ g estradioli-17 β :aa (OVX + E), 2 mg progesteronia (OVX + P), estradiolia ja progesteronia (OVK + E + P) seesamiöljyssä tai pelkkää öljyä (OVK + öljy) 3 päivän ajan ennen supistuvuusmittauksia. Arvot ovat keskiarvoja $\pm$ S.E.M. kunkin eläimen neljästä suikaleesta, jotka on otettu neljästä rotasta ryhmää kohti. Tulokset on analysoitu toistetuilla ANOVA-toimenpiteillä neljällä ryhmällä.

$$P < 0,05 \text{ OVX} + \text{P/OVX} + \text{E}.$$

Näistä tutkimuksista voidaan vetää se johtopäätös, että typpioksidisynteesin ehkäiseminen L-NAME:lla johtaa kohdun supistuvuuden ja kohdunsisäisen paineen kasvuun sekä ei-kantavilla että kantavilla marsuilla. Nämä tulokset osoittavat, että kohdun on tuotettava typpioksidia elimen pitämiseksi lepotilassa. Lisäksi L-NAME:n antaminen kantaville marsuille johtaa ennenaikaisiin polttoihin ja synnytykseen. Nämä tulokset osoittavat, että raskauden

ylläpitämiseen vaaditaan typpioksidia ja että kun typpioksidin synteesi estetään, seurauksena ovat poltot.

Näiden tutkimusten tulokset osoittavat myös, että kantavan ja ei-kantavan rotan kohtusuikaleiden käsittely typpioksidin substraatilla (L-arginiini) in vitro ehkäisee oleellisesti supistuvuutta. Samanlaisia vaikutuksia osoitetaan olevan autenttisella typpioksidikaasulla ja typpioksidin luovuttaja-aineilla (natriumnitroprussidi). Edelleen metyleenisininen (guanylaattisyklaasin inhibiittori) estää typpioksidin substraatin kohtua laukaisevan vaikutuksen. Nämä tutkimukset osoittavat selvästi, että kohdussa esiintyy L-arginiini-typpioksidi-CGMP-systeemi ja että tämä systeemi hallitsee kohdun supistuvuutta sekä raskaus- että ei-raskaustilassa.

Lisäksi L-arginiinin kyky ehkäistä supistuvuutta pienenee polttojen ja synnytyksen aikana. Samoin progesteroni säätelee ehkäisevää reaktiota L-arginiinille. Näin ollen nämä tutkimukset osoittavat, että typpioksidi kykenee ylläpitämään kohdun lepotilan raskauden aikana, muttei synnytyksen aikana. Lisäksi progesteroni säätelee typpioksidin synteesiä (ylöspäin). Näin ollen progesteronin väheneminen laskettuna aikana ehkäisee typpioksidin tuotantoa ja voi näin ollen panna poltot alulle.

Näistä alkuperäisistä tutkimuksista voidaan nähdä, että typpioksidin substraatit ja luovuttaja-aineet ovat hyödyllisiä kohdun supistuvuuden ehkäisyssä ja typpioksidin synteesi tai vaikutusten ehkäisy on hyödyllistä kohdun supistuvuuden kiihottamisessa. Lisäksi, koska progesteroni on tarpeen typpioksidin tehokkuuden kannalta, progestiini yhdessä typpioksidin substraatin ja/tai luovuttaja-aineen kanssa on hyödyllinen yhdistelmä kohdun supistuvuuden ehkäisyssä, kun taas antiprogestiinin ja typpioksidin inhibiittorin yhdistelmä on tehokas kohdun supistuvuuden kiihottamisessa.

Lisäksi, koska muita käsittelyjä käytetään kohdun supistuvuuden ja polttojen ehkäisemiseen tai kiihottamiseen, edellä esitetyt hoito-ohjeet ovat tehokkaita yhdessä prostaglandiinin inhibiittoreiden, oksitosiinin vasta-aineiden, prostasykliiniä jäljittelevien aineiden ja β -vastaavaikuttajien sekä typpioksidin substraatin ja/tai luovuttaja-aineen yhdistelmien kanssa kohdun supistuvuuden ehkäisyssä. Sitä vastoin antiprogestiinin, prostaglandiinin ja sytokiinin yhdistelmät typpioksidin inhibiittoreiden kanssa ovat hyödyllisiä kohdun supistuvuuden kiihottamisessa.

Näin ollen tämän keksinnön menetelmä koskee kohdun supistuvuuden häiriöiden, kuten ennen aikaisten polttojen, synnytyksen jälkeisen verenvuodon, kuukautishäiriöiden ja muiden kuukautisongelmien (esim. kohdun verenvuoto häiriöiden) ja pitkittyneiden polttojen hoitoa typpioksidisyntaasisubstraatilla (esim. L-arginiinilla), typpioksidin luovuttaja-aineella tai molemmilla yksin tai edelleen yhdessä aineiden kanssa, jotka ehkäisevät kohdun supistuvuutta (esim. prostaglandiinin inhibiittorit, prostasykliiniä jäljittelevät aineet, progesteroni, oksitosiinin vasta-aineet ja β -vasta-aineet). Lisäksi tämä keksintö koskee menetelmää kohdun supistuvuuden kiihottamiseksi sellaista häiriöiden kuin niukkojen kuukautisten hoitamiseksi, keskenmenon alullepanemiseksi ja polttojen kiihottamiseksi typpioksidin inhibiittoreilla, kuten L-NAME:lla (NG-nitro-L-arginiinin metyyliesteri) yksin tai yhdessä progesteronin vasta-aineen, oksitosiinin ja/tai prostaglandiinin kanssa.

Tässä keksinnössä kuvattua käsittelymenetelmää voidaan myös käyttää muiden sileiden lihasten tautitilojen hoitamiseksi, kuten niiden, jotka liittyvät sydänverisuonistoon, maha-suolen seutuun, hengitysteihin, virtsatiehyysiin (esim. virtsan pidätyskyvyttömyys) jne. Menetelmää voidaan käyttää verenpainetaudin (sekä uroksilla että

naarailla) ja veritulppasairauksien hoitoon noudattamalla tässä kuvattuja annostusohjeita.

Tarkemmin selostamatta uskotaan, että alaan perehtyneet voivat käyttäen edellä esitettyä kuvausta käyttää esillä olevaa keksintöä hyväkseen sen täydessä laajuudessa. Edullisia erikoistoteutusmuotoja on tämän vuoksi pidettävä ainoastaan valaisevina eikä millään lailla paljastusta rajoittavina. Kaikkien edellä ja jäljempänä esitettyjen hakemusten, patenttien ja julkaisujen paljastukset liitetään kokonaisuudessaan viitteenä tähän esitykseen.

Esimerkit

Kohdun supistuvuuden ehkäisyexample

Esimerkki 1 - Kuukautishäiriöiden hoito

Naispuoliselle ei-raskaana olevalle, kuukautiskier-
ron omaavalle henkilölle (noin 20 - 45-vuotias; 50 - 80 kg), jolla esiintyy kuukautishäiriöiden oireita, annetaan 0,5 - 20 g L-arginiinia suun kautta päivittäin kolmena jaettuna annoksena, kunnes oireet paranevat. Tämän jälkeen annetaan 5 - 20 g L-arginiinia päivittäin, kunnes oireiden väliaikaista lievenemistä jälleen tapahtuu.

Esimerkki 2 - Kuukautushäiriöiden hoito

Naispuoliselle henkilölle, joka on verrattavissa esimerkissä 1 kuvattuun henkilöön ja jolla esiintyy samoja oireita, annetaan päivittäin 2 x 2,5 mg nitroglyseriiniä noudattaen samaa ohjelmaa, kunnes oireet paranevat.

Esimerkki 3 - Kuukautishäiriöiden hoito

Naispuoliselle henkilölle, joka on verrattavissa esimerkkiin 1, annetaan päivittäin 0,5 - 20 g L-arginiinia ja/tai 2 x 2,4 mg nitroglyseriiniä yhdessä 60 mg:n kanssa progesteronia päivittäin oireiden parantamiseksi.

Esimerkki 4 - Kuukautishäiriöiden hoito

Naispuoliselle henkilölle, joka on verrattavissa esimerkkiin 3, annetaan 0,5 - 20 g L-arginiinia päivittäin ja/tai nitroglyseriiniä 2 x 2,5 mg yhdessä prostaglandii-

nin inhibiittorin kanssa (esim. aspiriini 500 mg 4 kertaa päivässä).

Esimerkki 5 - Ennenaikaisten polttojen hoito

5 Raskaana olevalle naishenkilölle (noin 20 - 40-vuotias, 50 - 80 kg), joka on tavallisesti raskautensa toisella puoliskolla ja jolla esiintyy merkkejä ennenaikaisista poltoista, mukaan lukien ennenaikaiset polttosupistukset, annetaan 0,5 - 20 g L-arginiinia päivittäin kolmena jaettuna annoksena, kunnes oireet paranevat.

10 Esimerkki 6 - Ennenaikaiset poltot

Raskaana olevalle naishenkilölle, joka on verrattavissa esimerkissä 5 kuvattuun henkilöön, annetaan päivittäin 2 x 25 mg nitroglyseriiniä, kunnes oireet helpottavat.

15 Esimerkki 7 - Ennenaikaiset poltot

Raskaana olevalle naishenkilölle, joka on verrattavissa esimerkissä 5 kuvattuun henkilöön, annetaan päivittäin 0,5 - 20 g L-arginiinia ja/tai nitroglyseriiniä 2 x 25 mg yhdessä 100 - 2 000 mg:n kanssa aspiriinia päivittäin, kunnes tapahtuu oireiden lievenemistä.

20 Esimerkki 8 - Ennenaikaiset poltot

Raskaana olevalle naishenkilölle, joka on verrattavissa esimerkissä 5 kuvattuun henkilöön, annetaan päivittäin L-arginiinia 0,5 - 20 g ja/tai nitroglyseriiniä 2 x 25 mg yhdessä 20 - 200 mg:n kanssa fenoterolia päivittäin suun kautta oireiden helpottamiseksi.

Polttojen kiihotusesimerkit

Esimerkki 9 - Polttojen kiihottaminen

30 Raskaana olevalle naiselle (noin 20 - 40-vuotias; 60 - 80 kg), joka on lasketussa ajassa (39 - 41 viikkoa), ja jolla esiintyy merkkejä heikoista polttosupistuksista ja kohdunkaulan toimintavajaudesta ja jonka synnytysprosessi ei edisty, annetaan suun kautta L-NAME:a (0,1 - 10 mg/kg) päivittäin jaettuna annoksiin oireiden parantamiseksi ja polttojen kiihottamiseksi.

Esimerkki 10 - Polttojen kiihottaminen

Raskaana olevalle naispotilaalle, joka on verrattavissa esimerkkiin 9, annetaan L-NAME:a 0,1 - 10 mg/kg päivittäin yhdessä antiprogestiinin kanssa (esim. mifepristoni [RU 486], 100 - 600 mg/vrk 2 tai 3 päivän ajan) oireiden helpottamiseksi.

Esimerkki 11 - Polttojen kiihottaminen

Raskaana olevalle naispotilaalle, joka on verrattavissa esimerkkiin 9, annetaan päivittäin 0,1 - 10 mg/kg L-NAME:a yhdessä protaglandiinin kanssa (esim. PGE2 1 - 5 µg/min suonensisäisesti) oireiden parantamiseksi.

Esimerkki 12 - Polttojen kiihottaminen

Raskaana olevalle naiselle, joka on verrattavissa esimerkkiin 9, annetaan päivittäin 0,1 - 10 mg/kg L-NAME:a yhdessä oksitosiinin kanssa (esim. syntokinoni 0,5 - 20 mIU/min suonensisäisesti).

Esimerkki 13 - Keskenmeno ja raskauden keskeytys

Raskaana olevalle naiselle (noin 20 - 40-vuotias; 60 - 80 kg), joka on raskautensa ensimmäisellä kolmanneksella (raskauden 1. - 12. viikko) ja joka haluaa keskeyttää raskautensa, annetaan L-NAME:a 0,1 - 10 mg/kg päivittäin kohdun supistuvuuden alullepanemiseksi ja raskauden päättämiseksi.

Esimerkki 14 - Keskenmeno ja raskauden keskeytys

Raskaana olevalle naispotilaalle, joka on verrattavissa esimerkkiin 13, annetaan L-NAME:a 0,1 - 10 mg/kg päivittäin yhdessä progesteronin vasta-aineen kanssa (esim. RU 486, 100 - 600 mg/vrk suun kautta).

Esimerkki 15 - Keskenmeno ja raskauden keskeytys

Raskaana olevalle naishenkilölle, joka on samanlainen kuin esimerkissä 13, annetaan L-NAME:a 0,1 - 10 mg/kg päivittäin yhdessä prostaglandiinin kanssa (esim. sulprostoni 100 - 2 000 µg/vrk suonensisäisesti tai lihaksensisäisesti) raskauden keskeyttämiseksi.

Esimerkki 16 - Niukkojen kuukautisten hoito

- Ei-raskaana olevalle naishenkilölle (noin 20 - 40-vuotias; 50 - 80 kg), jolla esiintyy ongelmia niukkojen kuukautisten kanssa kuukautiskierron aikana, annetaan
- 5 L-NAME:a 0,1 - 10 mg päivittäin yksin tai yhdessä antiprogestiinin (esim. RU 486, 100 - 600 mg/vrk suun kautta) ja/tai prostaglandiinin kanssa (esim. sulprostoni 100 - 2 000 µg/vrk suonensisäisesti tai lihaksensisäisesti tai misoprostoli 50 - 5 000 µg/vrk suun kautta).
- 10 Edellä esitetyt esimerkit voidaan toistaa samanlaisella menestyksellä korvaamalla edellä olevissa esimerkeissä käytetyt reagenssit ja/tai käyttöolosuhteet tämän keksinnön yleisesti tai erikseen kuvaitulla reagensseilla ja/tai käyttöolosuhteilla.
- 15 Edellä olevasta kuvauksesta alaan perehtynyt voi helposti varmistua tämän keksinnön olennaisista ominaispiirteistä ja poikkeamatta sen hengestä ja suojapiiristä voi tehdä erilaisia muutoksia ja modifiointeja tähän keksintöön sen soveltamiseksi erilaisiin käyttötarkoituksiin
- 20 ja olosuhteisiin.

Patenttivaatimukset

1. Joko

5 (a) typpioksidisyntaasisubstraatin ja/tai typpioksidin luovuttaja-aineen käyttö yksin tai valinnaisesti yhdessä yhden tai useampien kanssa prostaglandiinin inhibiittorista, prostasykliiniä jäljittelevästä aineesta, progestiinista, oksitosiinin vasta-aineesta tai β -vasta-

10 vaikuttajasta, joiden määrä on tehokas ehkäisemään kohdun supistuvuutta, tai

(b) typpioksidin inhibiittorin käyttö yksin tai valinnaisesti yhdessä yhden tai useampien kanssa progesteronin vasta-aineesta, oksitosiinista tai oksitoniinin analogista tai prostaglandiinista, joiden määrä on tehokas

15 kiihottamaan kohdun supistuvuutta,

t u n n e t t u siitä, että se tapahtuu lääkeaineen valmistamiseksi, jolla säädelään naarasnisäkkään kohdun typpioksidista riippuvaa supistuvuutta.

2. (a) typpioksidisyntaasisubstraatin ja/tai typpioksidin luovuttaja-aineen käyttö yksin tai valinnaisesti

20 yhdessä yhden tai useampien kanssa prostaglandiinin inhibiittorista, prostasykliiniä jäljittelevästä aineesta, progestiinista, oksitosiinin vasta-aineesta tai β -vastavaikuttajasta, t u n n e t t u siitä, että se tapahtuu

25 lääkeaineen valmistamiseksi, jolla hoidetaan kuukautishäiriöitä, kohdun verenvuodon toimintahäiriöitä, synnytyksen jälkeistä verenvuotoa tai hoidetaan ja/tai ehkäistään ennenaikaisia polttoja, mutta ei käyttö (a) yksin eikä käyttö (a) yhdessä pelkän progestiinin kanssa ennenaikaisten

30 polttojen hoitoon.

3. (b) typpioksidin inhibiittorin käyttö yksin tai valinnaisesti yhdessä yhden tai useampien kanssa progesteronin vasta-aineesta, oksitosiinista tai oksitosiinin analogista tai prostaglandiinista; t u n n e t t u siitä,

35 että se tapahtuu lääkeaineen valmistamiseksi, jolla hoide-

taan niukkoja kuukautisia tai pannaan keskenmeno alulle tai kiihotetaan kohdun toimintaa raskaana olevalla naaraalla.

5 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n -
n e t t u siitä, että naisäkäs on naishenkilö, joka kärsii
kuukautishäiriöistä.

 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n -
n e t t u siitä, että naisäkäs on naishenkilö, jolla on
esiintynyt kuukautishäiriöitä tai jolle ne ehkä ovat mah-
10 dollisia.

 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n -
n e t t u siitä, että naisäkäs on naishenkilö, jolla on
esiintynyt ennenaikaisia polttoja tai jolle ne ehkä ovat
mahdollisia.

15 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen typpioksidisyn-
taasisubstraatin käyttö.

 8. Patenttivaatimuksen 4 mukainen L-arginiinin
käyttö.

 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen typpioksidin luo-
20 vuttaja-aineen käyttö.

 10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen natriumnitro-
prussidin, nitroglyseriinin, glyseryylitritraatin, SIN-
1:n, isosorbidimononitraatin tai isosorbididinitraatin
käyttö.

25 11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen käyttö, t u n -
n e t t u siitä, että typpioksidin luovuttaja-aine on
tarkoitettu annettavaksi suun kautta.

 12. Patenttivaatimuksen 2 mukainen käyttö, t u n -
n e t t u siitä, että typpioksidin substraattia tai luo-
30 vuttaja-ainetta käytetään yhdessä progestiinin kanssa.

 13. Patenttivaatimuksen 11 mukainen käyttö, t u n -
n e t t u siitä, että typpioksidin luovuttaja-aineen li-
säksi käytetään prostaglandiinin inhibiittoria.

 14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n -
35 n e t t u siitä, että naisäkäs on raskaana oleva naishen-

kilö ja hoito on keskenmenon alullepaneminen tai polttojen kiihottaminen.

5 15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen käyttö, t u n -
n e t t u siitä, että käytetään L-NAME:a tai ekvivalent-
tia typpioksidin inhibiittoria.

16. Patenttivaatimuksen 14 mukainen käyttö, t u n -
n e t t u siitä, että L-NAME:a käytetään yhdessä proges-
teronin vasta-aineen kanssa.

10 17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen mifepristonin
(RU 486) käyttö.

18. Patenttivaatimuksen 14 mukainen käyttö, t u n -
n e t t u siitä, että L-NAME:a käytetään yhdessä pros-
taglandiinin kanssa.

15 19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen käyttö, t u n -
n e t t u siitä, että prostaglandiini on sulprostoni.

20. Patenttivaatimuksen 15 mukainen käyttö, t u n -
n e t t u siitä, että L-NAME:a käytetään yhdessä oksito-
siinin vasta-aineen kanssa.

20 21. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u sii-
tä, että se sisältää typpioksidisyntaasisubstraattia ja/
tai typpioksidin luovuttaja-ainetta yhdessä yhden tai
useamman kanssa prostaglandiinin inhibiittorista, prosta-
sykliiniä jäljitelevästä aineesta, progestiinista, oksi-
tosiinin vasta-aineesta tai β -vastavaikuttajasta, muttei
25 yhdessä pelkän progestiinin kanssa.

30 22. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u sii-
tä, että se sisältää typpioksidin inhibiittoria yhdessä
yhden tai useamman kanssa progesteronin vasta-aineesta,
oksitosiinista tai oksitosiinin analogista tai prostaglan-
diinista.

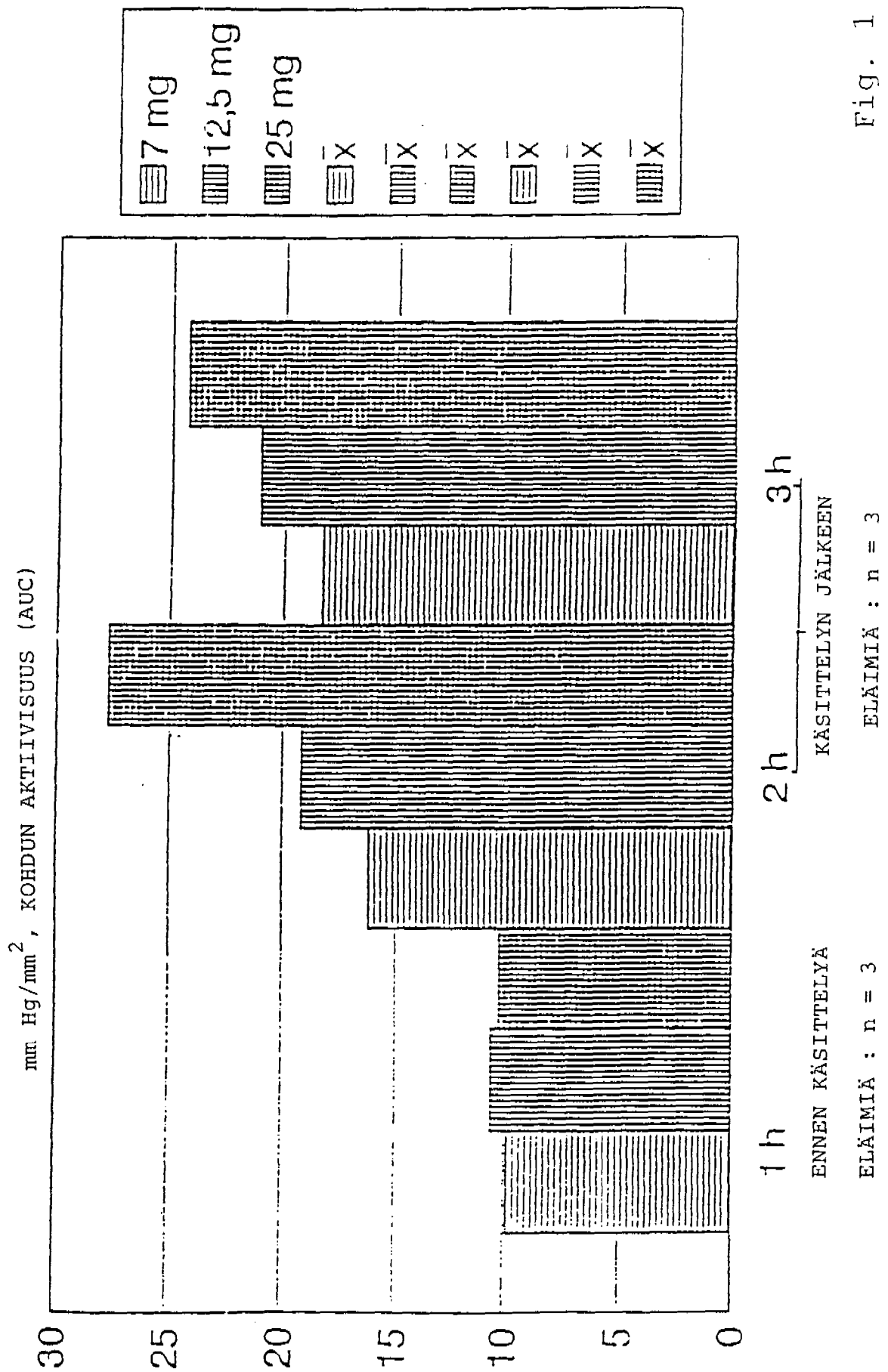
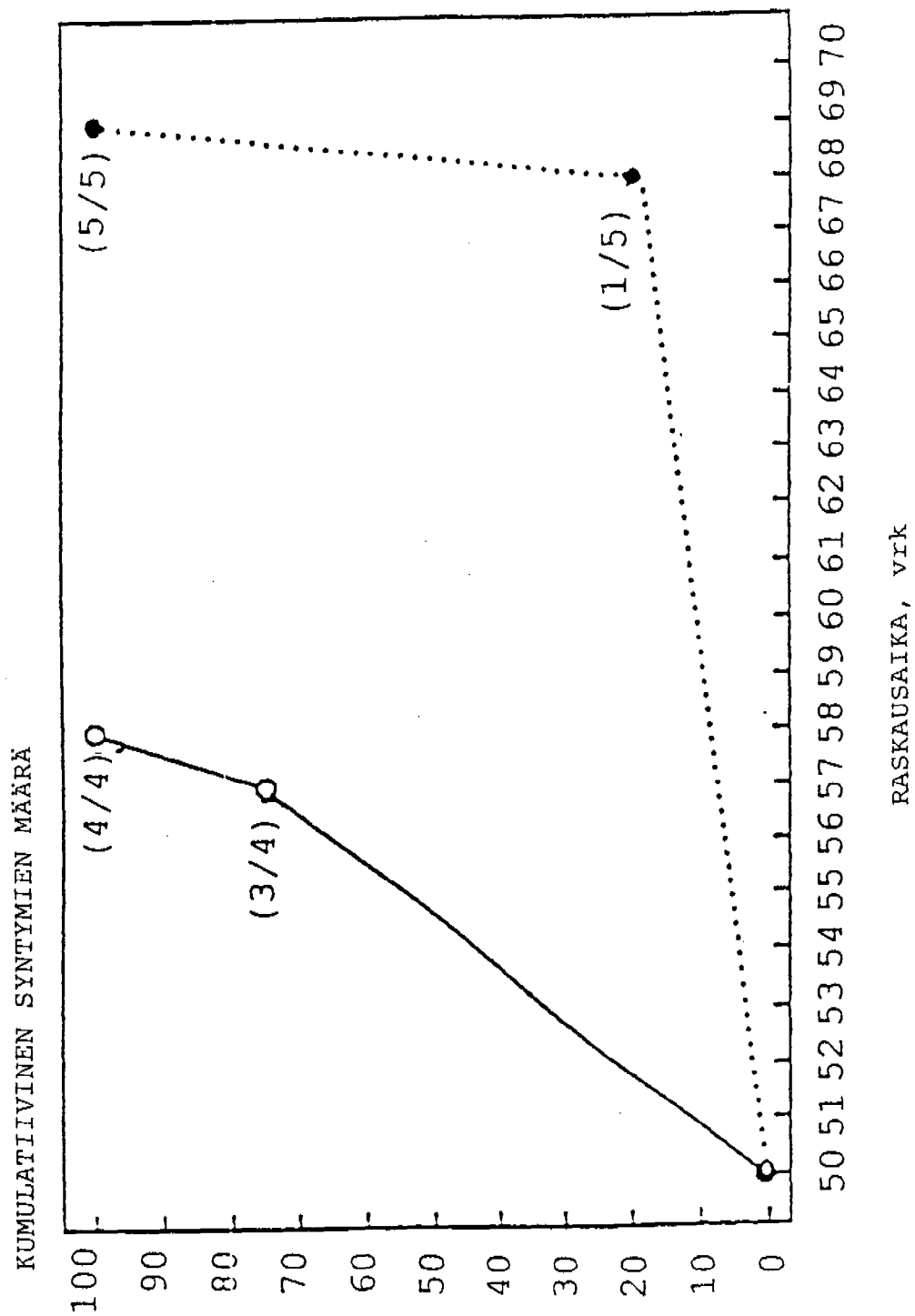


Fig. 1



○ L-NAME 25 mg/d ● APUAINETARKISTUS

Fig. 2

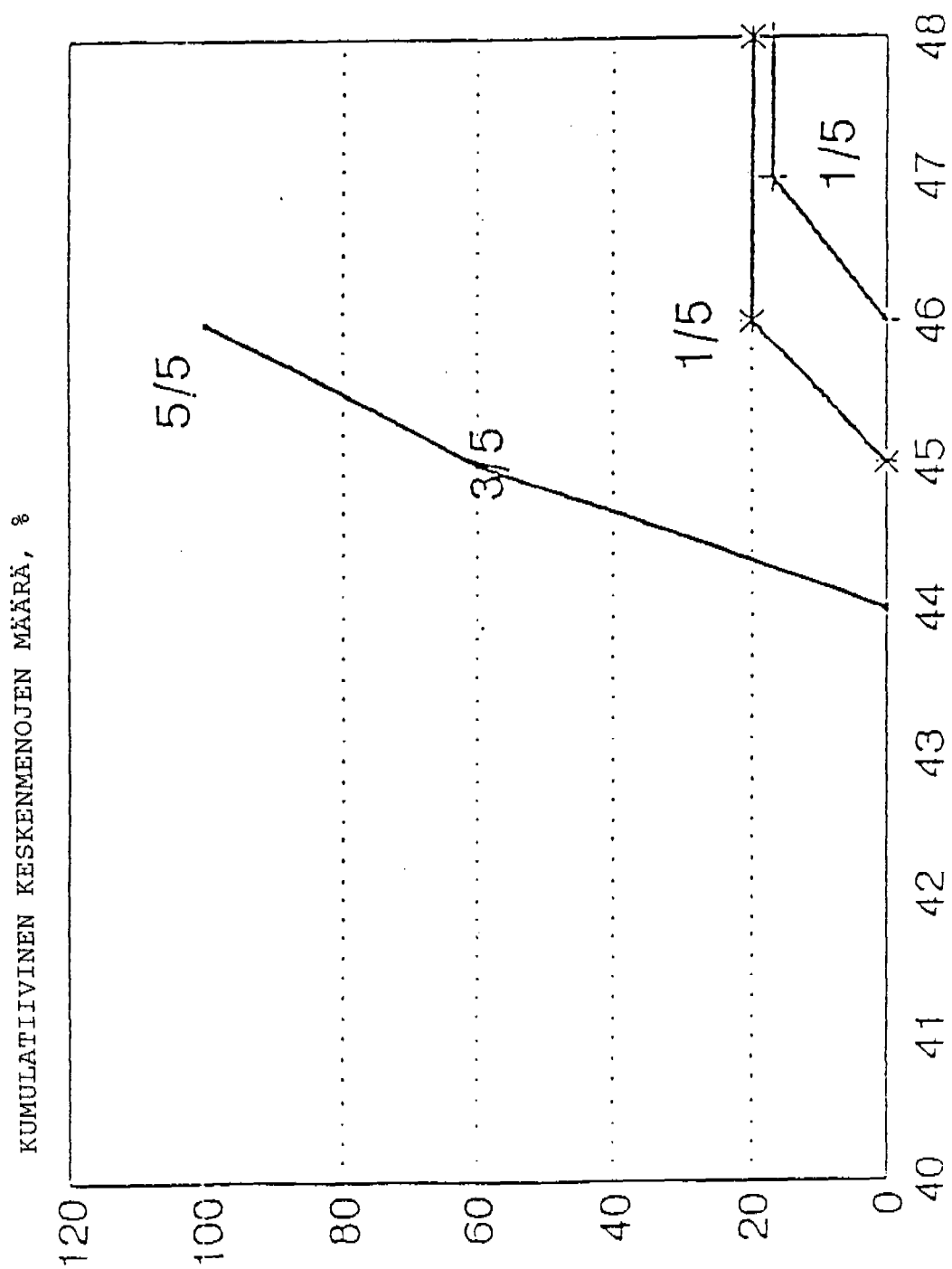


Fig. 3

d p.c.

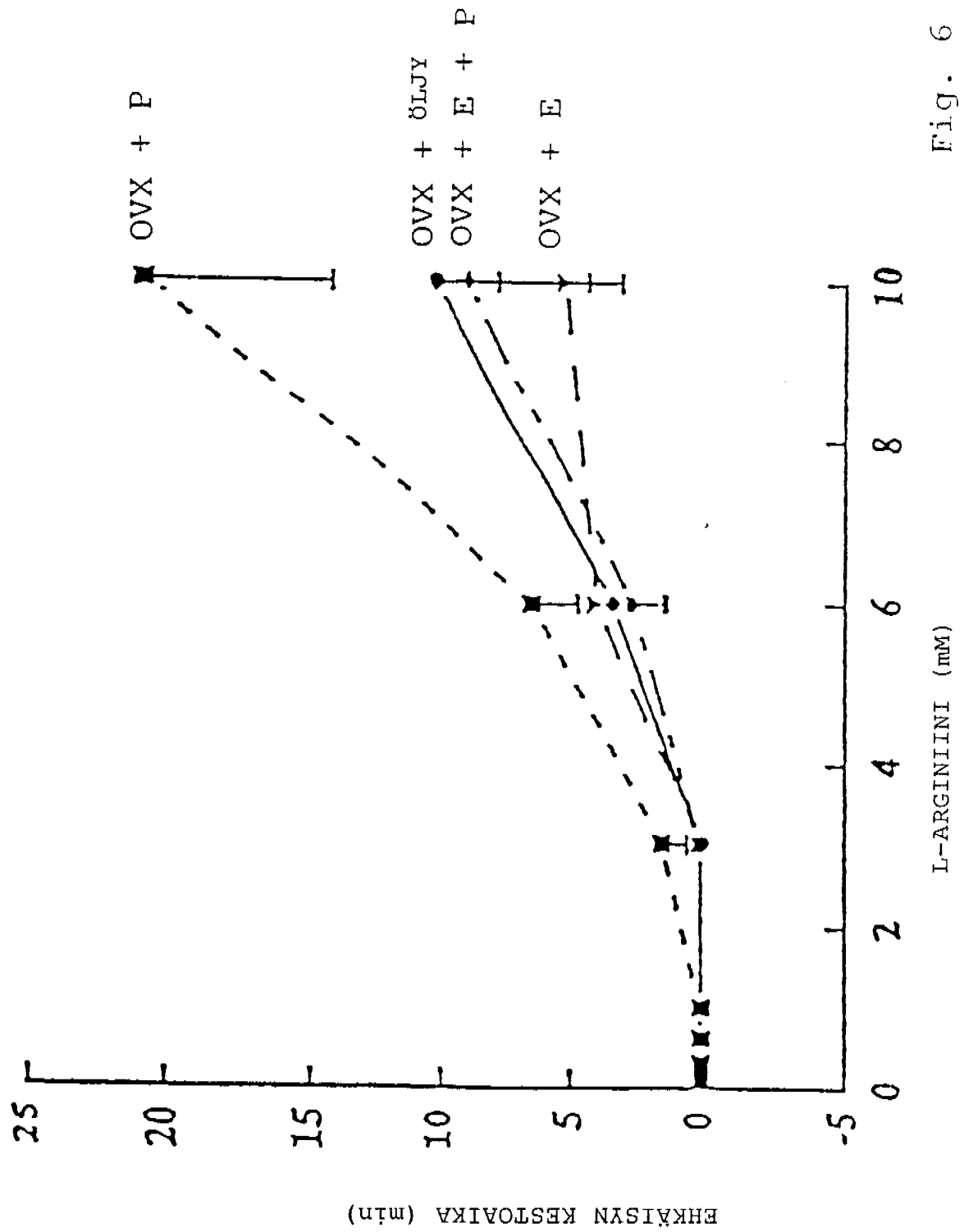


Fig. 6