

Ösztrogén agonisták/antagonisták, ösztrogének és progesztinek kombinációját tartalmazó gyógyszerkészítmények és ~~kitek~~, valamint eljárás ezek előállítására

5

KIVONAT

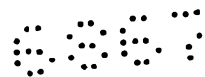
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

10 A találmány (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-olt vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját és egy ösztrogént tartalmazó gyógyszerkészítményre vonatkozik.

A találmány kiterjed csontritkulás és különböző szexuális vággyal kapcsolatos rendellenességek kezelésére a fenti vegyület egy ösztrogén és adott esetben egy progesztin beadásával.

15

PK

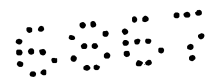


P 0 4 1 2 6 8

Ösztrogén agonisták/antagonisták, ösztrogének és progesztinek kombinációját tartalmazó gyógyszerkészítmények és kitek, valamint eljárás ezek előállítására

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

- 5 A találmány ösztrogén agonisták/antagonisták és ösztrogének kombinációját tartalmazó gyógyszerkészítményekre és kitekre, valamint ezek előállítására vonatkozik. A találmány kiterjed az ösztrogén agonisták/antagonista, ösztrogének és progesztinek kombinációját tartalmazó gyógyszerkészítményekre és kitekre, valamint ezek előállítására.
- 10 Számos állapot és betegség kapcsolható össze a hormonszintek változásaival. Ilyen állapotok és betegségek például a csontritkulás, a szívérrendszeri betegségek és bizonyos rákos megbetegedések. Ezen kívül ilyen állapotok a libidó csökkenése, a fájdalmas közösülés, a szexuális vágygal kapcsolatos rendellenességek, a hipoaktív szexuális vágy rendellenességek és a vaginizmus. Az ilyen betegségek és állapotok kezelésére
- 15 jelenleg használt egyik eljárás során ösztrogén agonistákat/antagonistákat adnak be a betegnek. Ezen túlmenően a betegeket ösztrogénekkal kezelik. Ezt a kezelést általában hormonhelyettesítő terápiának (HRT) nevezik. A hormonhelyettesítő terápia megítélése ellenmondásos, mivel bizonyos típusú rákos megbetegedések megnövekedett kockázatával hozhatók kapcsolatba.
- 20 Találmányunk ösztrogén agonisták/antagonisták, egy ösztrogén és adott esetben egy progesztin kombinációira vonatkozik. A találmányunk szerinti kombinációk a hormonszint változásokkal kapcsolatos betegségek és állapotok kezelésére alkalmasak, a nem kívánt mellékhatások csökkenése vagy elhanyagolható mértékű jelentkezése mellett.
- 25 A találmányunk szerinti gyógyszerkészítmények (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-olt vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját és egy ösztrogént tartalmaznak.
- Találmányunk egy előnyös kiviteli alakjának megfelelő gyógyszerkészítmények a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-olt tartar
- 30 rátsó formájában tartalmazzák.



Találmányunk kiterjed egy olyan gyógyszerkészítményre is, amely (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-olt vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját, egy ösztrogént és egy progesztint tartalmaz.

5 A találmányunk egyik előnyös kiviteli alakjának megfelelő készítményekben a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol tartarású formában van.

Találmányunk kiterjed csontritkulás kezelésére, amely eljárás során az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan
10 hatásos mennyiségét és egy ösztrogént adunk be.

Találmányunk kiterjed csontritkulás kezelésére, amely eljárás során az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét, egy ösztrogént és egy progesztint adunk be.

15 Találmányunk kiterjed egy beteg libidójának növelésére alkalmas eljárásra is, amely eljárás során az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét és egy ösztrogént adunk be.

20 Találmányunk kiterjed egy beteg libidójának növelésére alkalmas olyan eljárásra is, amely eljárás során az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét, egy ösztrogént és egy progesztint adunk be.

25 Találmányunk kiterjed egy beteg hipoaktív szexuális vággal kapcsolatos rendellenességének kezelésére, amely eljárás során az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét és egy ösztrogént adunk be.

30 Találmányunk kiterjed egy beteg hipoaktív szexuális vággal kapcsolatos rendellenességének kezelésére, amely eljárás során az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy

gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét, egy ösztrogént és egy progesztint adunk be.

Találmányunk kiterjed egy beteg szexuális vágygal kapcsolatos rendellenességének kezelésére, amely eljárás során az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét és egy ösztrogént adunk be.

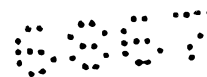
Találmányunk kiterjed egy beteg szexuális vágygal kapcsolatos rendellenességének kezelésére, amely eljárás során az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét, egy ösztrogént és egy progesztint adunk be.

Találmányunk kiterjed fájdalmas közösüléstől szenvedő beteg kezelésére, amely eljárás során az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét és egy ösztrogént adunk be.

Találmányunk kiterjed fájdalmas közösüléstől szenvedő beteg kezelésére, amely eljárás során az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét, egy ösztrogént és egy progesztint adunk be.

Találmányunk kiterjed egy beteg orgazmusa gyakoriságának és intenzitásának növelésére, amely eljárás során az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét és egy ösztrogént adunk be.

Találmányunk kiterjed egy beteg orgazmusa gyakoriságának és intenzitásának növelésére, amely eljárás során az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét, egy ösztrogént és egy progesztint adunk be.



Találmányunk kiterjed vaginizmus kezelésére, amely eljárás során az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét és egy ösztrogént adunk be.

- 5 Találmányunk kiterjed vaginizmus kezelésére, amely eljárás során az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét, egy ösztrogént és egy progesztint adunk be.

Találmányunk kiterjed az alábbiakat tartalmazó kitekrekre is:

- 10 a) egy ösztrogén agonista/antagonista;
b) egy ösztrogén;
c) az ösztrogén agonista/antagonista és az ösztrogén beadására vonatkozó utasítás csonttritkulás kezelése, libidó növelése, fájdalmas közösülés kezelése, szexuális vágygal kapcsolatos rendellenesség kezelése, hipoaktív szexuális vágy rendellenesség kezelése,
15 vaginizmus kezelése vagy orgazmus gyakoriságának és intenzitásának növelése céljából.

Találmányunk kiterjed az alábbiakat tartalmazó eljárásokra és kitekrekre:

- a) egy ösztrogén agonista/antagonista;
b) egy ösztrogén;
20 c) az ösztrogén agonista/antagonista és az ösztrogén betegnek történő beadására vonatkozó utasítás csonttritkulás kezelése, libidó növelése, fájdalmas közösülés kezelése, szexuális vágygal kapcsolatos rendellenesség kezelése, hipoaktív szexuális vágy rendellenesség kezelése, vaginizmus kezelése vagy orgazmus gyakoriságának és intenzitásának növelése céljából.

- 25 Találmányunk egy ösztrogén agonistát/antagonistát és egy ösztrogént tartalmazó gyógyszerkészítményre és kitre vonatkozik. Találmányunk kiterjed bizonyos állapotoknak és/vagy betegségeknek, egy ösztrogén agonista/antagonista és egy ösztrogén kombinációjának alkalmazásával történő kezelésére is.

- 30 A találmányunk szerinti eljárásokban az ilyen kezelésre szoruló betegnek egy ösztrogén agonista/antagonista és egy ösztrogén gyógyászatilag hatásos mennyiségét adjuk be. Találmányunk kiterjed egy ösztrogén agonistát/antagonistát, egy ösztrogént és egy progesztint tartalmazó gyógyszerkészítményre is. Találmányunk kiterjed továbbá

bizonyos állapotoknak és betegségeknek egy ösztrogén agonista/antagonista, egy ösztrogén és egy progesztin kombinációjának alkalmazásával történő kezelésére. A találmányunk szerinti eljárások során az ilyen kezelésre szoruló betegnek egy ösztrogén agonista/antagonista gyógyászatilag hatásos mennyiségét, egy ösztrogént és egy progesztint adunk be.

A találmányunk szerinti kombinációk beadásával kezelhető állapotok és betegségek például a következők: osteopénia, csonttritkulás és ezzel kapcsolatos csonttörések; elhízás, mellrák, endometriózis; szívérrendszeri betegségek, például atheroszklerózis; jóindulatú prosztata hiperplázia; prosztata karcinóma; hiperkoleszterolémia; menstruációs zavar; akne; rendellenesen nagymértékű szőrösség; Alzheimer-kór; menzesz előtti tünetcsoport; menopauza körüli tünetcsoport; méhfibrózis; autoimmun betegségek, például Hashimoto thyroiditis, szisztémás lupus erythematosus vagy Myasthenia gravis; ischémiás miokardium reperfüziós károsodása; emlőrendellenességek, például tejcsurgás, nőies emlő férfin, hipertrófia, politélia, masztodinia, masztalcia vagy hiperprolaktinermia; méhrák; adjuváns emlőrák; migrén; vagina atrófia; vagina fájdalom; vagina szárazság; szexuális élvezet hiánya; hólyagfertőzés; nőies emlő időskorú férfin; cukorbetegség; hipoglikémia; sebhegyesedés; melanóma; impotencia (erekciós zavar); gyulladásos bélbetegség; csökkent libidó, pulmonáris hipertenzió; Turner szindróma; kopaszság; seborrhea; kényszeres rögeszmés rendellenesség; dohányzásról való leszokás; alkoholfogyasztásról való leszokás; bulimia; anorexia nervosa; bőr atrófia; bőrráncok; bőrfoltok; szürkehályog; reumatoid arthritis; vastagbélrák; női szexuális működési zavar, például csökkent libidó, hipoaktív szexuális vágy rendellenesség, szexuális izgalmi rendellenesség, fájdalmas közösülés, szexuális anhedónia vagy vaginizmus; a vagina kémhatásának csökkentése; húgyúti fertőzések; nemkívánt vaginagörcs; élesztőtömbös és bakteriális vaginafertőzések; vulva atrófia; előesés; vizelet és anális inkontinencia; gyakori vagy sürgős vizelés; orgazmus intenzitásának vagy gyakoriságának növekedése; miokardiális infarktus; sztrók; érrendszeri reaktivitás javulása; akut vagy krónikus veserendellenesség; perifériás artériaelzáródásos betegség; szívkoszorúsérbetegség; Raynaud jelenség; csontváz-izomzati törékenység; osteotómia; gyermekkori idiopátiás csontvesztés; periodontisszel összefüggő csontvesztés; arcrekstrukció utáni csontösszeforrás; felső állkapocs rekonstrukció; csontbeültetés; protézisbenövés elősegítése; csonttörés; csontreszorpció és csontleépülés

gátlása; csontvesztés megelőzése; csonterőszilárdság megőrzése; oszteopénia; anémia; izomnövekedés; andopauza; hipogonadizmus; petefészekrák; májsérvrák; desmoid rák; glioma; hasnyálmirigyrák; vesesejtrák vagy oszteoarthritisz.

A találmányunk szerinti kombinációval előnyösen kezelhető betegségek és állapotok például a csonttritkulás és a női szexuális működési zavar. A női szexuális működési zavarok például a következők: csökkent libidó, hipoaktív szexuális vágy rendellenesség, szexuális izgalmi rendellenesség, fájdalmas közösülés, szexuális anhedónia vagy vaginizmus. A találmányunk szerinti kombináció előnyösen alkalmazható vagina atrófia vagy bőratrófia kezelésére és megelőzésére is, mint a bőrráncok és foltok, továbbá az orgazmus gyakoriságának vagy intenzitásának növelésére.

A hipoaktív szexuális vágy rendellenesség egy olyan rendellenesség, amelyben a szexuális fantáziák és szexuális tevékenység iránti vágy tartósan vagy visszatérően csökken vagy megszűnik, ami jelentős szorongást vagy személyiségen belüli problémákat okoz. A hipoaktív szexuális vágy rendellenesség fennállhat a beteg egész életében vagy lehet szerzett, általános (globális) vagy helyzeti (partner-specifikus). A szexuális vágy egy komplex pszichoszomatikus folyamat, amely az agy aktivitásán (reosztatikus ciklusos üzemmódban működő „generátor” vagy „motor”), gyengén meghatározható hormonális közegen és felismerési leíráson alapul, mint a szexuális vágyakozás és indíték. Ezen komponensek szinkronizációjának hiánya eredményezi a hipoaktív szexuális vágy rendellenességet.

A hipoaktív szexuális vágy rendellenesség szerzett formáját általában egy hosszantartó kapcsolat unalmassága vagy boldogtalansága, depresszió (amely gyakran csökkent szexuális érdeklődéshez vezet, majd férfiak esetében impotenciához vagy nőknél gátolt izgalomhoz), alkohol- vagy pszichoaktív gyógyszerfüggőség, felírt gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, antidepresszánsok) mellékhatása vagy hormonhiány okozza. Ezen rendellenesség a szexuális válasz ciklus izgalmi vagy orgazmus fázisában elégtelen szexuális működésnél másodlagosan jelentkezhet.

A hipoaktív szexuális vágy rendellenesség tünetei és jelei például, hogy a beteg a szexuális érdeklődés hiányáról panaszkodik még rendszerint erotikus helyzetekben is. A rendellenesség általában ritka szexuális aktivitással függ össze, ami gyakran súlyos házassági konfliktusokat okoz. Bizonyos betegek elég gyakran élnek nemi életet partnerük kedvéért és a teljesítménnyel nincs problémájuk, de szexuális apátiától szenvednek.

Amikor az ok az unalom, a szexuális tevékenység gyakorisága a szokásos partnerrel csökken, de a szexuális vágy másokkal normális, sőt intenzív lehet (helyzeti forma).

A szexuális anhedónia (szexuális aktivitásban talált öröm csökkenése vagy hiánya) nem hivatalos diagnózis. Ezt majdnem mindig a hipoaktív szexuális vágy rendellenességek közé sorolják, mivel az öröm elvesztése majdnem mindig a vágy csökkenését eredményezi (habár először a vágy elvesztése következhet be). Valószínűleg depresszió vagy gyógyszerek okozhatják, ha az anhedónia szerzett vagy globális (minden partnerrel, minden helyzetben); személyiségen belüli faktorok okozhatják, ha az anhedónia egy partner vagy egy helyzethez kötődik; vagy represszív faktorok okozhatják (például bűn- vagy szégyenérzet) családi zavar vagy gyermekkori trauma következtében, ha az anhedónia egy életen át tart.

Az egész életen át tartó esetekben a valószínű diagnózis a szexuális averzió.

A szexuális izgalmi rendellenességek a szexuális izgalomnak a szexuális aktivitás beteljesedéséig tartó síkosság-duzzadás válasz elérésére vagy megtartására való állandó vagy visszatérő képtelenség. Ez a rendellenesség a megfelelő helyen, intenzitással és időtartamig tartó szexuális stimulálás ellenére fennáll. A rendellenesség tarthat egy életen át, de gyakrabban szerzett és a partnerre korlátozódik. A betegek panaszai általában orgazmus hiányára vonatkoznak, habár bizonyos nők az izgalom hiányáról számolnak be.

A szexuális fájdalommal kapcsolatos rendellenességek (például fájdalmas közösülés vagy vaginizmus) jellemzője, hogy a behatolás fájdalmas és ezt olyan gyógyszerek okozhatják, amelyek csökkentik a síkosságot, mint az endometriózis, a medence gyulladásos betegsége, a gyulladásos bélbetegség vagy a húgyutak problémái.

A fájdalmas közösülés a fájdalmas koitusz vagy koituszra tett kísérlet. A fájdalmas közösülés általában a behatoláskor jelentkezik, de előfordulhat a behatolás előtt és után. Okai például a menopauzával bekövetkező visszahúzódás, amely szárazsággal és nyálkahártya elvékonyodásával jár. A fő panasz a koitusz közben és után jelentkező fájdalom.

„Beteg” kifejezésen az itt ismertetett állapotok vagy betegségek közül egytől vagy többtől szenvedő vagy ilyen kockázatnak kitett emlőst értünk. Ezek a betegek többnyire emberek, mégpedig leggyakrabban menopauza utáni életkorú nők.

„Kezelés” kifejezésen egy betegség vagy állapot egy vagy több tünete jelentkezésének enyhítését vagy megelőzését értjük.

A fent említett betegségek vagy állapotok egy ösztrogén agonista/antagonista és egy ösztrogén kombinációjának és ösztrogén agonista/antagonista, egy ösztrogén és egy progesztin kombinációjának alkalmazásával kezelhetők.

Az ösztrogén agonista/antagonista kombináció egy vagy több ösztrogén agonistát/antagonistát és egy vagy több ösztrogént foglalhat magában. A kombináció tartalmazhat például egy ösztrogén agonistát/antagonistát és két ösztrogént. Egyik változatban a kombináció egynél több ösztrogén agonistát/antagonistát és egy ösztrogént tartalmaz.

A találmányunk szerinti kombinációk beadhatók a betegnek egyszerre, például ugyanazon tablettában vagy több olyan tablettában, amelyeket együtt vesz be. Egyik változatban az ösztrogén agonista/antagonista beadható egyszerre és az ösztrogén beadható egy másik időpontban. Kényelmi okokból előnyösebb mind az ösztrogén agonistát/antagonistát, mind az ösztrogént egyidőben beadni. A találmányunk szerinti kombinációk sokféle úton beadhatók a betegnek. Természetesen találmányunk magában foglalja az ösztrogén agonisták/antagonisták és az ösztrogének különböző utakon történő beadását.

Találmányunk kiterjed olyan kombinációkra is, amelyek a fent említett állapotok és betegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmasak és egy ösztrogén agonistát/antagonistát, egy ösztrogént és egy progesztint tartalmaznak. A kombináció beadható ugyanazon dózisformában egyidejűleg, különböző dózisformákban egyidejűleg vagy különböző dózisformákban különböző időpontokban. A találmányunk oltalmi körébe tartozik a beadási eljárások és a beadási idők összes variációja. Például az ösztrogén agonista/antagonista, az ösztrogén és a progesztin beadható külön tablettákban vagy kapszulákban. Egy másik kiviteli alakban az ösztrogén agonista/antagonista és az ösztrogén beadható egy tablettában és a progesztin beadható egy másik tablettában. Különböző dózisformák is alkalmazhatók a kombináció komponenseinek beadására. Például bizonyos komponensek beadhatók tablettában vagy kapszulában, mások beadhatók transzdermálisan, például egy tapasszal. Orron át történő beadás is megvalósítható a találmányunk szerinti kombinációknál. Azt is megjegyezzük, hogy a kombinációkban egynél több ösztrogén agonista/antagonista, ösztrogén vagy progesztin is használható.



„Menopauza utáni nő” kifejezésen nemcsak előrehaladott életkorú nőket értünk, akik már túljutottak a menopauzán, de olyan nőket is, akiknek méhét eltávolították vagy bizonyos okokból ösztrogéntermelésük el van nyomva, például akik hosszú időn át kortikoszteroidokat szedtek, Cushion szindrómában vagy ivarmirigy diszgenézisben szenvednek.

Az „ösztrogén agonista/antagonista” olyan vegyület, amely ugyanazon receptorok egy részére hat, mint az ösztrogén, de nem az összesre, és bizonyos esetekben az ösztrogént antagonizálja vagy blokkolja. „Szelektív ösztrogén receptor modulátorként” (SERM) is ismert. Az ösztrogén agonistákat/antagonistákat antiösztrogéneknek is nevezhetjük, habár bizonyos ösztrogén receptorok iránt bizonyos ösztrogén aktivitást mutatnak. Ezért nem az ösztrogén agonisták/antagonisták azok a vegyületek, amelyeket általában „tisztá antiösztrogéneknek” neveznek. Azokat az antiösztrogéneket, amelyek agonistaként is viselkedhetnek, I típusú antiösztrogéneknek nevezik. Az I típusú antiösztrogének az ösztrogén receptort a magban hosszú idő át való erős kötődésre aktiválják, de a receptor újratöltés elégtelen [Clark és munkatársai: Steroids, 22, 707 (1973); Capony és munkatársai: Mol Cell Endocrinol, 3, 233 (1975)].

A találmányunk szerinti megoldásban előnyös ösztrogén agonisták/antagonisták például az 5 552 412 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek. Ezek a vegyületek az (I) általános képlettel írhatók le, a képletben

A jelentése CH_2 képletű vagy NR általános képletű csoport;

B, D és E jelentése egymástól függetlenül CH képletű csoport vagy nitrogénatom;

Y jelentése

a) fenilcsoport, amely adott esetben 1-3 helyettesítővel, mégpedig egymástól függetlenül az R^4 helyettesítő jelentésében megadott csoportokkal helyettesített;

b) naftilcsoport, amely adott esetben 1-3 helyettesítővel, mégpedig egymástól függetlenül az R^4 helyettesítő jelentésében megadott csoportokkal helyettesített;

c) 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, amely adott esetben egy vagy két helyettesítővel, mégpedig egymástól függetlenül az R^4 helyettesítő jelentésében megadott csoportokkal helyettesített;



- d) 3-8 szénatomos cikloalkenil-csoport, amely adott esetben 1-3 helyettesítővel, mégpedig egymástól függetlenül az R^4 helyettesítő jelentésében megadott csoportokkal helyettesített;
- 5 e) 5-tagú heterociklusos csoport, amely legfeljebb két heteroatomot, mégpedig oxigénatomot, $-NR^2$ - vagy $-S(O)_n$ - általános képletű csoportot tartalmaz, és adott esetben 1-3 helyettesítővel, mégpedig egymástól függetlenül az R^4 helyettesítő jelentésében megadott csoportokkal helyettesített;
- 10 f) 6-tagú heterociklusos csoport, amely legfeljebb két heteroatomot, mégpedig oxigénatomot, $-NR^2$ - vagy $-S(O)_n$ - általános képletű csoportot tartalmaz, és adott esetben 1-3 helyettesítővel, mégpedig egymástól függetlenül az R^4 helyettesítő jelentésében megadott csoportokkal helyettesített;
- 15 g) biciklusos gyűrűrendszer, amely egy fenilgyűrűvel kondenzált 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrűt tartalmaz, amely heterociklusos gyűrű legfeljebb két heteroatomot, mégpedig oxigénatomot, $-NR^2$ - vagy $-S(O)_n$ - általános képletű csoportot tartalmaz, és adott esetben 1-3 helyettesítővel, mégpedig egymástól függetlenül az R^4 helyettesítő jelentésében megadott csoportokkal helyettesített;
- Z^1 jelentése
- 20 a) $-(CH_2)_p W(CH_2)_q$ - általános képletű csoport,
- b) $-O(CH_2)_p CR^5 R^6$ - általános képletű csoport,
- c) $-O(CH_2)_p W(CH_2)_q$ - általános képletű csoport,
- d) $-OCHR^2 CHR^3$ - általános képletű csoport vagy
- e) $-SCHR^2 CHR^3$ - általános képletű csoport;
- G jelentése
- 25 a) $-NR^7 R^8$ általános képletű csoport,
- b) (a) általános képletű csoport, ahol n értéke 0, 1 vagy 2; m értéke 1, 2 vagy 3; Z^2 jelentése oxigén- vagy kénatom, $-CH_2$ - vagy $-NH$ - képletű csoport; amely csoport adott esetben szomszédos szénatomjain egy vagy két fenilgyűrűvel kondenzált és szénatomján adott esetben 1-3 helyettesítővel
- 30 helyettesített és nitrogénatomján adott esetben egymástól függetlenül az R^4 helyettesítő jelentésében megadott csoportok közül kémiaiailag megfelelő helyettesítővel helyettesített, vagy

- c) 5-12 szénatomos áthidalt vagy kondenzált biciklusos amin és adott esetben 1-3 helyettesítővel, mégpedig egymástól függetlenül az R^4 helyettesítő jelentésében megadott csoporttokkal helyettesített, vagy

Z^1 és G együtt (b) általános képletű csoportot képez,

5

W jelentése

- a) $-CH_2-$ képletű csoport,
- b) $-CH=CH-$ képletű csoport,
- c) oxigénatom,
- d) $-NR^2-$ általános képletű csoport,
- e) $-S(O)_n-$ általános képletű csoport,
- f) $-C(O)-$ képletű csoport,
- g) $-CR^2(OH)-$ általános képletű csoport,
- h) $-CONR^2-$ általános képletű csoport,
- i) $-NR^2CO-$ általános képletű csoport,
- j) (c) képletű csoport,
- k) $-C\equiv C-$ képletű csoport;

10

R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül

- a) hidrogénatom vagy
- b) 1-4 szénatomos alkilcsoport;

20

R^4 jelentése

- a) hidrogénatom,
- b) halogénatom,
- c) 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- d) 1-4 szénatomos alkoxics csoport,
- e) 1-4 szénatomos aciloxics csoport,
- f) 1-4 szénatomos alkiltiocsoport,
- g) 1-4 szénatomos alkilszulfínil-csoport,
- h) 1-4 szénatomos alkilszulfonil-csoport,
- i) hidroxi(1-4 szénatomos alkil)-csoport,
- j) aril(1-4 szénatomos alkil)-csoport,
- k) karboxilcsoport,

25

30



- l) cianocsoport,
 m) -CONHOR általános képletű csoport,
 n) -SO₂NHR általános képletű csoport,
 o) aminocsoport,
 5 p) 1-4 szénatomos alkilamino-csoport,
 q) di(1-4 szénatomos alkil)amino-csoport,
 r) -NHSO₂R általános képletű csoport,
 s) nitrocsopót,
 t) arilcsoport vagy
 10 u) hidroxilcsoport;
 R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy együtt
 3-10 szénatomos karbociklusos csoport képeznek;
 R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül
 a) fenilcsoport,
 15 b) 3-10 szénatomos telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrű,
 c) 3-10 szénatomos heterociklusos gyűrű, amely legfeljebb két hetero-
 atomot, mégpedig oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmaz,
 d) hidrogénatom,
 e) 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy
 20 f) 3-8-tagú nitrogéntartalmú gyűrű, amely R⁵ vagy R⁶ helyettesítővel van
 helyettesítve;
 R⁷ és R⁸ helyettesítő akár lineáris, akár gyűrűs formában van - adott esetben leg-
 feljebb 3 helyettesítővel lehet helyettesítve, ahol a helyettesítők 1-6 szén-
 atomos alkilcsoport, halogénatom, alkoxi-, hidroxil- vagy karboxilcsoport;
 25 az R⁷ és R⁸ helyettesítők által alkotott gyűrű adott esetben egy fenilgyűrűvel lehet
 kondenzálva;
 e értéke 0, 1 vagy 2;
 m értéke 1, 2 vagy 3;
 n értéke 0, 1 vagy 2;
 30 p értéke 0, 1, 2 vagy 3;
 q értéke 0, 1, 2 vagy 3;

továbbá a fenti vegyületek optikai és geometriai izomerei, valamint gyógyászatilag elfogadható nem toxikus savaddíciós sói, N-oxidjai, észterei, kvaterner ammóniumsói és prodrugjai.

Halogén és halogénatom kifejezésen klór-, bróm-, jód- vagy fluoratomot értünk.

- 5 Alkilcsoporton egyenes vagy elágazó láncú telített szénhidrogént értünk. Az alkilcsoportok például a következők (feltételezve, hogy a megjelölt hosszúság egy meghatározott példát foglal magában): metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, hexil- vagy izohexilcsoportot értünk.

- 10 Alkoxicsoponton egyenes vagy elágazó láncú telített alkilcsoportot értünk, amely egy oxicsoponton keresztül kapcsolódik. Ilyen alkoxicsopontok például a következők (feltételezve, hogy a megjelölt lánc az adott példára vonatkozik): metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, terc-butoxi-, pentoxi-, izopentoxi-, hexoxi- vagy izohexoxi-csoportot értünk.

- 15 A találmányunk szerinti megoldásban alkalmazható vegyületek közül szintén előnyösek az 5 552 412 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett (IA) általános képletű vegyületek, a képletben

G jelentése (d), (e) vagy (f) képletű csoport;

R⁴ jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom, vagy hidroxilcsoport vagy B és E jelentése egymástól függetlenül CH képletű csoport vagy nitrogénatom.

- 20 A találmányunk szerinti készítményekben, eljárásokban és kitekben különösen előnyösen alkalmazhatók a következő vegyületek:

cisz-6-(4-fluor-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol;

(-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol;

- 25 cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol;

cisz-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorfenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrizokinolin;

cisz-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol;

- 30 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrizokinolin,

továbbá a fenti vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói. Különösen előnyös só a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol tartarát-sója.

Szintén előnyös ösztrogén agonisták/antagonisták az 5 047 431 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek. Ezen vegyületek szerkezete a (II) általános képlettel írható le, a képletben

R^{1A} és R^{2A} jelentése azonosan vagy különbözően hidrogénatom, metil-, etil- vagy benzilcsoport, továbbá ezek optikai vagy geometriai izomerei és gyógyászatilag elfogadható sói, N-oxidjai, észter-származékai, kvaterner ammóniumsói és prodrugjai.

További előnyös ösztrogén agonisták/antagonisták a következők: tamoxifen (etánamin, 2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetil, (Z)-2-, 2-hidroxi-1,2,3-propántrikarboxilát (1:1) és a 4 536 516 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett egyéb vegyületek; 4-hidroxi-tamoxifen (azaz olyan tamoxifen, amelyben a 2-fenil-csoport a 4-helyzetben hidroxilcsoporttal helyettesített) és a 4 623 660 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett egyéb vegyületek; raloxifen ([6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tien-3-il][4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-metanon-hidroklorid) és a 4 418 068, 5 393 763, 5 457 117, 5 478 847 és 5 641 790 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett egyéb vegyületek; toremifen [2-[4-(4-klór-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetil-etánamin (Z)-, 2-hidroxi-1,2,3-propántrikarboxilát (1:1)] és a 4 696 949 és 4 996 225 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett egyéb vegyületek; centkromán (1-[2-[[4-(metoxi-2,2-dimetil-3-fenil-kroman-4-il)-fenoxi]-etil]-pirrolidin) és a 3 822 287 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett más vegyületek; idoxifen (1-[4-[1-(4-jódifenil)-2-fenil-1-butenil]fenoxi]etil]-pirrolidin) és a 4 839 155 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett egyéb vegyületek; 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-naft-2-ol és az 5 484 795 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett egyéb vegyületek; és {4-[2-(2-aza-biciklo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-benzo[b]tiofen-3-il]-metanon és a WO95/10513 számú nemzetközi közzétételi iratban ismertetett egyéb vegyületek. További előnyös vegyületeket ismertettek a GW 5638 és GW 7604 jelű vegyületek, ame-

lyek előállítása a szakirodalomban ismert [Willson és munkatársai: J. Med. Chem., 37, 1550-1552 (1994)].

További előnyös ösztrogén agonisták/antagonisták például az EM-652 jelű vegyület [amely a (III) képlettel írható le] és az EM-800 jelű vegyület [amely a (IV) képlettel írható le]. Az EM-652 és EM-800 előállítását és különböző enantiomerjeinek aktivitását Gauthier és munkatársai ismertették [J. Med. Chem., 40, 2117-2122 (1997)].

További előnyös ösztrogén agonisták/antagonisták például a TSE-424 jelű vegyület és egyéb, az 5 998 402, 5 985 910, 5 780 497 és 5 880 137 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és a 0 802 183 A1 számú európai közzétételi iratban ismertetett vegyületek, ezek például az (V) és (VI) általános képlettel írhatók le, a képletekben

R^{1B} jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-12 szénatomos (egyenes vagy elágazó láncú) észtere vagy 1-12 szénatomos (egyenes vagy elágazó láncú vagy gyűrűs) alkil-étere, vagy halogénatom; vagy 1-4 szénatomos halogénezett étercsoport, például trifluormetil-éter vagy triklórmetil-éter.

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} és R_{6B} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-12 szénatomos (egyenes vagy elágazó láncú) észtere vagy 1-12 szénatomos (egyenes vagy elágazó láncú vagy gyűrűs) alkil-étere, halogénatom vagy 1-4 szénatomos halogénezett étercsoport, például trifluormetil-éter- vagy triklórmetil-éter-csoport, cianocsoport, 1-6 szénatomos (egyenes vagy elágazó láncú) alkilcsoport vagy trifluormetil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy amikor R^{1B} jelentése hidrogénatom, R^{2B} jelentése hidroxilcsoporttól eltérő.

X_A jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro- vagy trifluormetilcsoport;

s értéke 2 vagy 3;

Y_A jelentése

a) (g) általános képletű csoport, ahol R_{7B} és R_{8B} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben ciano-, 1-6 szénatomos (egyenes vagy elágazó láncú) alkil-, 1-6 szénatomos (egyenes vagy elágazó láncú) alkoxicsoporttal,

halogénatommal, hidroxil-, trifluormetil- vagy trifluormetoxi-csoporttal helyettesített;

- 5 b) 5-tagú telített, telítetlen vagy részben telítetlen heterociklus, amely legfeljebb két heteroatomot, mégpedig oxigén- vagy nitrogénatomot, imino- vagy 1-4 szénatomos alkiliminocsoportot vagy $-S(O)_u-$ általános képletű csoportot tartalmaz, ahol u értéke 0 és 2 közötti egész szám, és adott esetben 1-3 helyettesítővel helyettesített, ahol a helyettesítők egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos alkil)-, karboxil-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, di(1-4 szénatomos alkil)amino-, nitro- vagy adott esetben egy és három közötti számú 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy $-CONHR_{1B}$, 10 $-NHSO_2R_{1B}$ vagy $-NHCOR_{1B}$ általános képletű csoport;
- 15 c) 6-tagú telített, telítetlen vagy részben telítetlen heterociklus, amely legfeljebb két heteroatomot, mégpedig oxigén- vagy nitrogénatomot, imino- vagy 1-4 szénatomos alkiliminocsoportot vagy $-S(O)_u-$ általános képletű csoportot tartalmaz, ahol u értéke 0 és 2 közötti egész szám, és adott esetben 1-3 helyettesítővel helyettesített, ahol a helyettesítők egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos alkil)-, 20 karboxil-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, di(1-4 szénatomos alkil)amino-, nitro- vagy adott esetben egy és három közötti számú 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoporttal vagy $-CONHR_1$, $-NHSO_2R_{1B}$ vagy $-NHCOR_{1B}$ általános képletű csoport;
- 25 d) 7-tagú telített, telítetlen vagy részben telítetlen heterociklus, amely legfeljebb két heteroatomot, mégpedig oxigén- vagy nitrogénatomot, imino- vagy 1-4 szénatomos alkiliminocsoportot vagy $-S(O)_u-$ általános képletű csoportot tartalmaz, ahol u értéke 0 és 2 közötti egész szám, és adott
- 30



- 5 esetben 1-3 helyettesítővel helyettesített, ahol a helyettesítők egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos alkil)-, karboxil-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, di(1-4 szénatomos alkil)amino-, nitro- vagy adott esetben egy és három közötti számú 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$ vagy $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$ általános képletű csoport;
- 10 e) 6-12 szénatomos áthidalt vagy kondenzált biciklusos heterociklusos csoport, amely legfeljebb két heteroatomot, mégpedig oxigén- vagy nitrogénatomot, imino- vagy 1-4 szénatomos alkilimino-csoportot vagy $-\text{S}(\text{O})_u-$ általános képletű csoportot tartalmaz, ahol u értéke 0 és 2 közötti egész szám, és adott esetben 1-3 helyettesítővel helyettesített, ahol a helyettesítők egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, hidroxil-,
- 15 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos alkil)-, karboxil-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-
- 20 amino-, di(1-4 szénatomos alkil)amino-, nitro- vagy adott esetben egy és három közötti számú 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$ vagy $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$ általános képletű csoport;
- továbbá a fenti vegyületek optikai és geometriai izomerei, valamint nem toxikus gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói, N-oxidjai, észterei, kvaterner ammóniumsói és prodrugjai.

A találmányunk szerinti vegyületek közül előnyösebbek az (V) és (VI) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

30 $\text{R}_{1\text{B}}$ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-12 szénatomos észtere vagy alkil-étere vagy halogénatom;

$\text{R}_{2\text{B}}$, $\text{R}_{3\text{B}}$, $\text{R}_{4\text{B}}$, $\text{R}_{5\text{B}}$ és $\text{R}_{6\text{B}}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-12 szénatomos észtere vagy alkil-étere, halogénatom, ciano-, 1-6

szénatomos alkil- vagy trihalogénatometil-csoport, előnyösen trifluormetil-csoport, az-
 zal a megkötéssel, hogy amikor R_{1B} jelentése hidrogénatom, R_{2B} jelentése
 hidroxilcsoporttól eltérő.

5 X_A jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-
 vagy trifluormetil-csoport;

Y_A jelentése (g) általános képletű csoport, ahol R_{7B} és R_{8B} jelentése egymástól
 függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy közös jelentése $-(CH_2)_w$ -
 általános képletű csoport, ahol w értéke 2 és 6 közötti egész szám, ezáltal gyűrű képző-
 dik, amely gyűrű adott esetben legfeljebb 3 helyettesítővel, mégpedig hidrogén- vagy
 10 halogénatommal, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos
 alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4
 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos alkil)-, karboxil-, ciano-, amino-,
 1-4 szénatomos alkilamino-, di(1-4 szénatomos alkil)amino- vagy nitrocsoporttal vagy
 -CONH(1-4 szénatomos alkil), -NHSO₂(1-4 szénatomos alkil) vagy -HCO(1-4 szén-
 15 atomos alkil) képletű csoporttal van helyettesítve; továbbá

a fenti vegyületek optikai és geometriai izomerei, valamint nem toxikus gyógyá-
 szatilag elfogadható savaddíciós sói, N-oxidjai, észterei, kvaterner ammóniumsói és
 prodrugjai.

Az R_{7B} és R_{8B} helyettesítők által alkotott fent említett gyűrű például az aziridin-,
 20 azetidin-, pirrolidin-, piperidin-, hexametilénamin- vagy heptametilénamin-gyűrű lehet,
 azonban találmányunk nem korlátozódik ezekre.

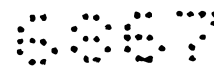
A legelőnyösebb (V) és (VI) általános képletű vegyületek azok, amelyek képleté-
 ben R_{1B} hidroxilcsoport, R_{2B} - R_{6B} jelentése a fent meghatározott; X_A jelentése klóratom,
 nitro-, ciano-, trifluormetil- vagy metilcsoport; Y_A jelentése (g) általános képletű cso-
 25 port, ahol R_{7B} és R_{8B} együtt $-(CH_2)_t$ általános képletű csoportot képeznek, ahol t értéke
 4 és 6 közötti egész szám, ezáltal gyűrűt alkotnak, amely adott esetben legfeljebb 3 he-
 lyettesítővel, mégpedig hidrogén- vagy halogénatommal, hidroxil-, 1-4 szénatomos
 alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos
 alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4
 30 szénatomos alkil)-, karboxil-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, di(1-4 szén-
 atomos alkil)amino- vagy nitrocsoporttal vagy -CONH(1-4 szénatomos alkil),

-NHSO₂(1-4 szénatomos alkil) vagy -NHCO(1-4 szénatomos alkil) képletű csoporttal helyettesített; továbbá

a fenti vegyületek optikai és geometriai izomerei és nem toxikus gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói, N-oxidjai, észterei, kvaterner ammóniumsói és prodrugjai, 5 beleértve a TSE-424 jelű vegyületet, amely az (Va) általános képletnek felel meg.

A találmányunk szerinti kombinációkban használható ösztrogének például a következők: ösztron, ösztriol, ekvilin, ösztradién, ekvilenin, etinil-ösztradiol, 17β-ösztradiol, 17α-dihidroekvilenin, 17β-dihidroekvilenin (2 834 712 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), 17α-dihidroekvilin, 17β-dihidroekvilin, 10 menstranol és konjugált ösztrogén hormonok, például a Wyeth-Ayerst Laboratories' Premarin® termékei. Fitoösztrogének, például ekvol vagy enterolakton is használható a találmányunk szerinti készítményekben és eljárásokban. Észterezett ösztrogének, például a Solvay Pharmaceuticals, Inc. által Estratab® kereskedelmi néven forgalmazottak is használhatók a találmányunk szerinti kombinációkban. A találmányunk szerinti megoldásban szintén előnyösen alkalmazhatók az ösztrogének sói, legelőnyösebben nátrium- 15 sói. Ilyen előnyös sók például a nátrium-ösztron-szulfát, a nátrium-ekvilin-szulfát, a nátrium-17α-dihidroekvilin-szulfát, a nátrium-17α-ösztradiol-szulfát, a nátrium-delta8,9-dehidroösztron-szulfát, a nátrium-ekvilenin-szulfát, nátrium-17β-ösztradiol-szulfát, nátrium-17β-dihidroekvilenin-szulfát, ösztron-3-doziol-szulfát, ekvilin-3- 20 -nátrium-szulfát, 17α-dihidroekvilin-3-nátrium-szulfát, 3β-hidroxi-ösztra-5(10),7-dien-17-on-3-nátrium-szulfát, 5α-pregnán-3β-20R-diol-20-nátrium-szulfát, 5α-pregnán-3β,16α-diol-20-on-3-nátrium-szulfát, delta(8,9)-dehidroösztron-3-nátrium-szulfát, ösztra-3β, 17α-diol-3-nátrium-szulfát, 3β-hidroxi-ösztra-5(10)-én-17-on-3-nátrium-szulfát vagy 5α-pregnán-3β,16α,20R-triol-3-nátrium- 25 -szulfát. Előnyös ösztrogén sók például a nátrium- és a piperátsók, azonban nem korlátozódnak ezekre. Az alábbiakban egyéb sókat is ismertetünk.

A találmányunk szerinti megoldásban alkalmazható vegyületek egy másik típusát a szintetikus szteroidok képezik, ilyen például a tibolon (Livial®). Az ösztrogén agonisták/antagonisták, különösen a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]- 30 -5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy nem toxikus gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sójának tibolonnal való kombinációja előnyösen alkalmazható csontritkulás kezelésére, libido fokozására, fájdalmas közösülés kezelésére, szexuális izgalmi rend-



ellenesség kezelésére, hipoaktív szexuális vágy rendellenesség kezelésére, vaginizmus kezelésére vagy orgazmus gyakoriságának és intenzitásának növelésére. A tibolon és egy ösztrogén agonista/antagonista kombinációja egy progesztint is magában foglalhat.

A progesztinek a szakterületen járatos személy számára ismertek. A találmányunk
5 szerinti megoldásban specifikusan alkalmazható progesztinek például a levonorgesztrel, a noretindron, az etinodiol, a dezogestrel, a norgeszterel, a norgestimát és a medroxi-progeszteron, azonban nem korlátozódnak ezekre. A gyógyszerkészítményekben általában a progesztinek sóit alkalmazzák, amely sókat az alábbiakban ismertetjük.

Az ösztrogén agonisták/antagonisták, ösztrogének és progesztinek gyógyászati
10 elfogadható savaddíciós sói - ha ezek alkalmazhatók - szerves vagy szervetlen savakkal alkotott sók, ilyenek a sósav, a hidrogén-bromid, a hidrogén-jodid, a szulfonsavak, mint a naftalinszulfonsav, a metánszulfonsav vagy toluolszulfonsav, a kénsav, a salétromsav, a foszforsav, a bórkősav, a pirokénsav, a metafoszforsav, a borostyánkősav, a hangyasav, a ftálsav, a tejsav és hasonlóak lehetnek, ezek közül a legelőnyösebbek a sósavval,
15 citromsavval, benzoesavval, maleinsavval, ecetsavval és propionsavval alkotott sók. Ezek a sók a vegyület és egy megfelelő sav reakciójával állíthatók elő. A sók gyakran enyhe hőmérsékleten nagy kitermeléssel képződnek és gyakran egyszerűen a vegyületnek a megfelelő savas mosásával izolálhatók a szintézis utolsó lépésében. A sóképző savakat megfelelő szerves oldószerben vagy vizes szerves oldószerben, például
20 alkanolban, ketonban vagy észterben oldjuk. Másrészt, ha a találmányunk szerinti vegyületeket szabad bázis formában kívánjuk előállítani, egy végső lúgos mosási lépésből izoláljuk a szokásos gyakorlatnak megfelelően. A hidrokloridok előállításának előnyös módja, hogy a szabad bázist egy megfelelő oldószerben oldjuk és az oldatot alaposan vízmentesítjük, amelyet például molekulaszitán végzünk, mielőtt hidrogén-klorid gázt
25 buborékoltatunk át rajta. A (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol előnyös sója a D-(-)-tartarát-só. Természetesen az ösztrogén agonisták/antagonisták, ösztrogének és progesztinek amorf formában is beadhatók.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy bizonyos ösztrogén agonisták/antagonisták, ösztrogének vagy progesztinek egy vagy több olyan atomot tartalmaznak,
30 amely egy meghatározott sztereokémiai, tautomer vagy geometriai konfigurációban van, ez sztereoisomerek, tautomerek és konfigurációs izomerek kialakulására nyújt lehetőséget. Az összes ilyen izomer és ezek keveréke találmányunk oltalmi körébe tartozik. A

találmányunk szerinti vegyületek hidrátjai és szolvátjai szintén találmányunk oltalmi körébe tartoznak.

Találmányunk kiterjed az izotóppal jelzett ösztrogén agonistákra/antagonistákra, ösztrogénekre és progesztinekre is, amelyek a fent említettekkel szerkezetileg azonosak, azonban egy vagy több atomjuk olyan atomtömegű vagy atomszámú atommal van helyettesítve, amely eltér a természetben általában előforduló atomtömegű vagy atomszámú formától. A találmányunk szerinti vegyületekben például a következő atomok izotópjai fordulhatnak elő: hidrogén, szén, nitrogén, oxigén, foszfor, kén, fluor vagy klór, ezek rendre például a következők: ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F és ^{38}Cl . A fent említett izotópokat és más atomok izotópjait tartalmazó találmányunk szerinti vegyületek, ezek prodrugjai, gyógyászatilag elfogadható sói és ezek prodrugjai szintén találmányunk oltalmi körébe tartoznak. Bizonyos izotóppal jelzett találmányunk szerinti vegyületek, például a ^3H és a ^{14}C radioaktív izotóppal jelzett vegyületek hatóanyag- és/vagy szubsztrátum-szöveteloszlás vizsgálatokban használhatók. Könnyű előállíthatóságuk és detektálhatóságuk következtében különösen előnyösek a tríciummal jelzett, azaz a ^3H és a szén-14-gyel jelzett, azaz a ^{14}C izotópok. Bizonyos terápiás előnyöket biztosíthat a nehezebb izotópokkal, például deutériummal, azaz ^2H -val történő helyettesítés, ilyenek a megnövekedett *in vivo* felezési idő vagy a kisebb dózisirány, ezért bizonyos körülmények között ezek is előnyösek lehetnek. A találmányunk szerinti izotóppal jelzett vegyületek és ezek prodrugjai általában ismert vagy a hivatkozott eljárásokkal állíthatók elő oly módon, hogy egy izotóppal nem jelzett reagenst egy könnyen hozzáférhető izotóppal jelzett reagenssel helyettesítünk.

A gyógyszerész számára természetes, hogy az olyan gyógyászatilag elfogadható vegyületeket, amelyek hozzáférhető hidroxilcsoportokat tartalmaznak, gyakran gyógyászatilag elfogadható észterek formájában adja be. Ilyen vegyületekként mint az ösztradiol, a szakirodalomban számos észter-származékot írtak le. A találmányunk szerinti vegyületek ilyen szempontból nem képeznek kivételt, és hidroxilcsoportjaikkal alkotott észterek formájában hatásosan beadhatók. Az észtercsoportok megfelelő megválasztásával a vegyület hatásának sebessége és időtartama beállítható.

„Hatásos mennyiség” kifejezésen a találmányunk szerinti készítményekben, kitékben és eljárásokban alkalmazható vegyület mennyiségét értjük, amellyel az ismert állapotok és betegségek kezelhetők. A találmányunk szerinti megoldásban egy ve-

gyület alkalmazott dózisát természetesen az eset körülményei határozzák meg, ilyen például a beadott vegyület, a beadás útja, a beteg állapota és a kezelt patológiás állapot súlyossága.

5 A találmányunk szerinti vegyületek dózisa széles tartományban változtatható, és ezt a kezelő orvos határozza meg. Megjegyezzük, hogy amikor sóformában, például laureát formájában adjuk be, a vegyület dózisát annak figyelembevételével kell beállítani, hogy a sóképző rész megjelenik a molekulatömegben.

10 Az alábbi dózisokat és a leírásban és az igénypontokban említett dózisokat körülbelül 65 kg és 70 kg közötti közepes testtömegű emberre adjuk meg. A gyakorlott kezelő orvos a 65-70 kg tartományon kívül eső testtömegű egyedek számára megfelelő dózist könnyen meghatározhatja az egyed orvosi előtörténete és az egyed egyéb betegségei, például cukorbetegsége figyelembevételével. A leírásban és az igénypontokban megadott összes dózis napi dózissá vonatkozik.

15 Az ösztrogén agonisták/antagonisták hatásos beadási aránytartománya körülbelül napi 0,001 mg/nap és körülbelül 200 mg/nap közötti. Ez az arány előnyösebben körülbelül 0,010 mg/nap és 100 mg/nap közötti tartományban van. Természetesen a vegyület napi dózisát gyakran előnyös részletekben beadni a nap különböző időpontjaiban. Azonban bármelyik esetben a beadott vegyület mennyisége olyan faktoroktól függ, mint az adott ösztrogén agonista/antagonista hatásossága, a vegyület oldhatósága, az alkalmazott készítmény és a beadás útja.

20 Az ösztrogének esetében az elfogadható dózistartomány napi körülbelül 0,001 mg/nap és körülbelül 100 mg/nap között van, azonban találmányunk nem korlátozódik erre. Az előnyös ösztrogén dózistartomány például a 0,010 mg/nap és körülbelül 2 mg/nap között van, azonban találmányunk nem korlátozódik erre. A progesztinek esetében az elfogadható dózistartomány a 0,001 mg/nap és körülbelül 1000 mg/nap között van, azonban nem korlátozódik erre. A progesztinek esetében az előnyös dózistartomány a körülbelül 0,1 mg/nap és körülbelül 500 mg/nap között van.

25 A formálási eljárások a szakirodalomban jól ismertek [például Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19. kiadás (1995)]. A találmányunk szerinti megoldásban alkalmazható gyógyszerkészítmények steril, nem pirogén folyékony oldatok vagy szuszpenziók, be-

vont kapszulák, kúpok, liofilizált porok, transzdermális tapaszok formájában vagy egyéb, a szakirodalomban ismertetett formákban lehetnek.

A kapszulákat úgy állítjuk elő, hogy a vegyületet megfelelő hígítószerrel összekeverjük, és a keverék megfelelő mennyiségét kapszulákba töltjük. A szokásos hígítószer-
5 rek például inert porított anyagok, mint a különböző fajta keményítők, porított cellulóz, különösen kristályos és mikrokristályos cellulóz, cukrok, például fruktóz, mannit vagy szacharóz, őrlött lisztek és hasonló ehető porok.

A tablettákat közvetlen préssel, nedves granulálással vagy száraz granulálással állítjuk elő. Ezek a készítmények a vegyület mellett általában hígítószereket, kötőanya-
10 gokat, síkosítószereket és diszintegrátorokat tartalmaznak. A hígítószerek jellemzően például különböző típusú keményítők, laktóz, mannit, kaolin, kalcium-foszfát vagy -szulfát, szervesetlen sók, például nátrium-klorid vagy porított cukor. Szintén hasznosak a porított cellulóz-származékok. A tabletták kötőanyagok jellemezően olyan anyagok, mint a keményítő, a zselatin és a cukrok, például laktóz, fruktóz, glükóz és hasonlóak. Szintén
15 jól alkalmazhatók természetes és szintetikus gumik, például akácia, alginátok, metil-cellulóz, polivinilpirrolidon és hasonlóak. Kötőanyagként használható polietilén-glikol, etil-cellulóz és viaszok is.

A síkosítószere azért lehet szükség a tablettában, hogy megelőzzük a tabletták és a lyukasztó hozzátapadását a szerszámmal. Síkosítószerként például csúszó, szilárd anya-
20 gokat használunk, mint a talkum, a magnézium- és kalcium-sztearát, a sztearinsav vagy a hidrogénezett növényi olajok.

A tabletták diszintegránsok teszik lehetővé a tabletták szétesését, ezáltal amikor a tabletták nedvessé válik, a vegyület felszabadulhat a tablettából. Ilyenek a keményítők, az agyagok, a cellulózok, az alginek és a gumik, különösen a kukorica és a burgonyakeményítő, a metil-cellulóz, az agar, a bentonit, a facellulóz, a porított természetes szivacs, a kationcserélő gyanták, az albinsav, a guarumi, a citruspép és a karboximetil-cellulóz, azonban nátrium-lauril-szulfát is használható.

A tablettákat ízesítőszerként és tömítőanyagként gyakran cukorral vagy filmképző védőanyaggal vonjuk be a tabletták oldódási tulajdonságainak módosítása céljából. A
30 vegyületek rágótabletták formájában is formálhatók oly módon, hogy a készítményben nagy mennyiségű kellemes ízű anyagot, például mannitot alkalmazunk, ahogy ez a szakirodalomban mára már jól ismert. Amikor egy vegyületet kúp formájában kívánatos



beadni, jellemző alapok használhatók. Szokásos kúp bázis a kakaóvaj, amely viaszok hozzáadásával módosítható az olvadáspont enyhe emelése céljából. Vízzel elegyedő kúp bázisok, például különösen különböző molekulatömegű polietilén-glikolok széleskörben alkalmazhatók.

5 A vegyületek hatása megfelelő összetétellel késleltethető vagy elnyújtható. Például a vegyületből lassan oldódó szemcsék állíthatók elő, amelyeket bekeverhetünk a tablettába vagy a kapszulába. Az eljárás úgy javítható, hogy sok különböző oldódási sebességű szemcsét állítunk elő, és a kapszulákat a szemcsék keverékével töltjük meg. A tabletták és kapszulák bevonhatók olyan filmmel is, amelyek meghatározott időtartamig ellenállnak az oldódásnak. Helyi készítmények is tervezhetők egy vegyület késleltett és/vagy nyújtott percután abszorpciójának biztosítására. Még a parenterális készítmények is lehetnek hosszú hatástartamúak, ezek úgy állíthatók elő, hogy a vegyületet olajos vagy emulgeált hordozóban oldjuk vagy szuszpendáljuk, ami a szérumban való lassú diszpergálódást teszi csak lehetővé.

15 „Prodrug” kifejezésen olyan vegyületet értünk, amely *in vivo* átalakulva a találmányunk szerinti vegyületet eredményezi. Az átalakulás különböző mechanizmusok útján történhet, mint a vérben történő hidrolízis. A prodrugok alkalmazását a szakirodalomban ismertették [Higuchi, T. és Stella, W.: Pro-drugs as Novel Delivery Systems, 14, A.C.S. Symposium Series és Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)].

Amikor a találmányunk szerinti vegyület karbociklusos-funkciócsoportot tartalmaz, a prodrug például egy észter lehet, amelyet úgy állítunk elő, hogy a savas csoport hidrogénatomját egy csoporttal helyettesítjük, ilyen csoportok például az 1-8 szénatomos alkilcsoport, a (2-12 szénatomos alkanoiloxi)-etil-csoport, a 4-9 szénatomos 1-(alkanoiloxi)-etil-csoport, az 5-10 szénatomos 1-metil-1-(alkanoiloxi)-etil-csoport, a 3-6 szénatomos alkoxikarboniloxi-metil-csoport, a 4-7 szénatomos 1-(alkoxikarboniloxi)-etil-csoport, az 5-8 szénatomos 1-metil-1-(alkoxikarboniloxi)-etil-csoport, a 3-9 szénatomos N-(alkoxikarbonil)-aminometil-csoport, a 4-10 szénatomos 1-(N-(alkoxikarbonil)amino)-etil-csoport, 3-ftáldil-csoport, 4-krotonolaktonil-csoport, gamma-buirolakton-4-il-csoport, N,N-di(1-2 szénatomos alkil)amino(2-3 szénatomos alkil)-(például α -dimetilaminoetil-) csoport, karbamoil-(1-2 szénatomos alkil)-csoport, N,N-



-di(1-2 szénatomos alkil)karbamoil-(1-2 szénatomos alkil)-csoport vagy piperidino-, pirrolidino- vagy morfolino(2-3 szénatomos alkil)-csoport.

Hasonló módon, amikor a találmányunk szerinti vegyület egy alkoholos funkciós csoportot tartalmaz, a prodrug az alkoholos funkciós csoport hidrogénatomjának egy olyan csoport helyettesítéssel alakítható ki, mint az (1-6 szénatomos alkanoiloxi)metil-
 5 -csoport, 1-((1-6 szénatomos alkanoiloxi)-etil-csoport, 1-metil-1-((1-6 szénatomos alkanoiloxi)-etil-csoport, (1-6 szénatomos alkoxi)karboniloxi-metil-csoport, N-(1-6 szénatomos alkoxi)karbonilaminometil-csoport, szukcinoil-csoport, 1-6 szénatomos alkanoilcsoport, α -amino(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, arilacil-csoport vagy
 10 α -aminoacil-csoport vagy α -aminoacil- α -aminoacil-csoport, ahol mindegyik α -aminoacil-csoport egymástól függetlenül a természetesen előforduló L-aminosavak közül választható, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)O(1-6 \text{ szénatomos alkil})_2$ képletű csoport vagy glikozilcsoport (egy hemiacetál formájú karbohidrát hidroxilcsoportjának eltávolításával kapott csoport).

Amikor a találmányunk szerinti vegyület egy amin-funkcióscsoportot tartalmaz, a prodrug az aminocsoportban lévő egyik hidrogénatomnak egy olyan csoporttal történő helyettesítésével alakítható ki, mint az R^X -karbonil-, az R^XO -karbonil- vagy az $NR^X R^{X1}$ -karbonilcsoport, ahol az R^X és R^{X1} jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, benzilcsoport vagy R^X -karbonil-csoport egy
 20 természetes α -aminoacil- vagy (természetes α -aminoacil)-(természetes α -aminoacil)-csoport, $-C(OH)C(O)OY^X$ általános képletű csoport, ahol (Y^X jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport), $-C(OY^{X0})Y^{X1}$ általános képletű csoport, ahol Y^{X0} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport és Y^{X1} jelentése 1-6 szénatomos alkil-, karboxi(1-6 szénatomos alkil)-, amino(1-4 szénatomos alkil)- vagy N-mono- vagy N,N-
 25 -di(1-6 szénatomos alkil)aminoalkil-csoport, $-C(Y^{X2})Y^{X3}$ általános képletű csoport, ahol Y^{X2} jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és Y^{X3} jelentése N-mono- vagy N,N-di(1-6 szénatomos alkil)amino-csoport, morfolinocsoport, piperidin-1-il- vagy pirrolidin-1-il-csoport.

Előnyös módon találmányunk kiterjed az olyan kitekre, amelyek az itt említett állapotok és betegségek kezelésre használhatók, ilyenek különösen a csonttritkulás, a csökkent libidó, a szexuális izgalmi rendellenesség, a hipoaktív szexuális vágy rendel-



lenesség, a szexuális anhedónia, a fájdalmas közösülés, a vaginizmus, vagy az orgazmusok gyakoriságának és intenzitásának növelésére.

Egyik kiviteli alakban a kit egy ösztrogén agonistát/antagonistát és egy ösztrogént, továbbá utasítást tartalmaz az ösztrogén agonista/antagonista és az ösztrogén
5 beadására vonatkozóan, csonttritkulás kezelése, libido növelése, fájdalmas közösülés kezelése, szexuális izgalmi rendellenesség kezelése, hipoaktív szexuális vágy rendellenesség kezelése, vaginizmus kezelése vagy az orgazmusok gyakoriságának és intenzitásának növelése esetén. Az ösztrogén agonista/antagonista ugyanazon tartályba vagy csomagolásba vagy az ösztrogéntől eltérő tartályba vagy csomagolásba helyezhető.

10 Egy másik kiviteli alakban a kit egy ösztrogén agonistát/antagonistát, egy ösztrogént, egy progesztint, valamint utasítást tartalmaz az ösztrogén agonista/antagonista, az ösztrogén és a progesztin beadására csonttritkulás kezelése, libido növelése, fájdalmas közösülés kezelése, szexuális izgalmi rendellenesség kezelése, hipoaktív szexuális vágy rendellenesség kezelése, vaginizmus kezelése vagy az or-
15 gazmusok gyakoriságának és intenzitásának növelése esetén. Az ösztrogén agonista/antagonista ugyanazon tartályba vagy csomagolásba helyezhető, mint az ösztrogén vagy a progesztin vagy az ösztrogén agonista/antagonista, az ösztrogén és a progesztin különböző tartályokba vagy csomagolásokba helyezhető.

Megjegyezzük, hogy a kombinációk mindegyes komponense lehet ugyanabban a
20 tartályban vagy különböző tartályokban. Például kettő vagy több komponens lehet ugyanazon tartályban és a harmadik lehet egy másik tartályban. Minden variáció szóba jön. Amikor egynél több ugyanolyan típusú vegyületet (azaz két vagy több ösztrogén agonistát/antagonistát) használunk, a vegyületek ugyanazon tartályban azonos dózisformában vagy ugyanazon tartályban különböző dózisformákban vagy különböző tartályokban is lehetnek. Itt is az összes variáció szóba jön.
25

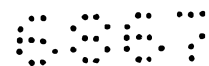
„Kit” kifejezésen a találmányunk szerinti megoldásban az ösztrogén agonistát/antagonistát, ösztrogént és progesztint tartalmazó gyógyszerkészítményeket tartalmazó egy vagy több tartályt értjük, amely magában foglalhat megosztott tartályokat, például megosztott palackot vagy megosztott fóliacsomagolást is. A tartályok bár-
30 milyen, a gyógyászati lág elfogadható anyagok előállítására vonatkozóan a szakirodalomban ismert szokásos alakúak vagy formájúak lehetnek, például papír- vagy kartondobozok, üveg vagy műanyag palackok vagy edények, visszazárható csomagolások



(például egy tabletta „újrátöltő” tárolására, amellyel egy másik tartályba helyezhető) vagy buboréksomagolás, amelyből a terápiás előírásnak megfelelő egyes dózisok ki-
nyomhatók. A tartályok a pontos dózistól függően alkalmazhatók, például szokásos
kartondobozt általában nem használnának folyadékszuszpenzió tárolására. Egyetlen
5 dózisforma kereskedelmi forgalomba kerülésekor egyetlen csomagolásban egynél több
tartály alkalmazható. Például a tabletták lehetnek üvegben, amely viszont egy dobozban
lehet.

Ilyen kit például az úgynevezett buboréksomagolás. A buboréksomagolások a
csomagolóiparban jól ismertek és elterjedten használják ezeket gyógyászati egységdózis
10 formák csomagolására (mint a tabletták, kapszulák és hasonló). A buboréksomagolá-
sok általában egy viszonylag merev anyaglapot tartalmaznak, amely előnyösen átlátszó
műanyag fóliával van borítva. A csomagolási eljárás során a műanyag fóliában mélye-
dések alakítanak ki. A mélyedések mérete és alakja az egyes becsomagolandó tablet-
táknak vagy kapszuláknak felel meg, vagy mérete és alakja több becsomagolandó tab-
15 lettának és/vagy kapszulának felel meg. Ezután a tablettákat vagy kapszulákat a mélye-
désekbe helyezik és a viszonylag merev anyaglapot rázárják a műanyag fóliára a fóliá-
nak a mélyedések kialakítási irányával ellentétes oldalán. Ennek eredményeképpen a
tabletták vagy kapszulák egyenként vannak bezárva vagy több van bezárva - ahogy kí-
vánatos - a műanyag fólia és a lap közötti mélyedésekbe. A lap szilárdsága előnyösen
20 olyan, hogy a tabletták vagy kapszulák a buboréksomagolásból kézzel eltávolíthatók
oly módon, hogy a mélyedésekre nyomást gyakorolunk, ezáltal a mélyedés helyénél a
lapon nyílás képződik. A tabletta vagy a kapszula ezen nyíláson keresztül eltávolítható.

Egy írott emlékeztetőt kívánatos mellékelni, amely információt és/vagy utasítást
tartalmaz az orvos, a gyógyszerész vagy a beteg számára, például a tabletták vagy a
25 kapszulák melletti számok formájában, ahol a számok a kezelési előírás azon napjainak
felelnek meg, amelyeken a megjelölt tablettákat vagy kapszulákat be kell venni, vagy
egy kártya formájában, amely ugyanilyen típusú információt tartalmaz. Az ilyen emlé-
keztetők másik típusa egy kártyára nyomtatott naptár, amely például a következőket
tartalmazza: „1. hét, hétfő, kedd, ...”, „2. hét, hétfő, kedd, ...”. Az emlékeztetők egyéb
30 változatai is nyilvánvalóak. A „napi dózis” lehet egyetlen tabletta vagy kapszula vagy
több olyan tabletta vagy kapszula, amelyet az adott napon kell bevenni. Amikor a kit
külön készítményeket tartalmaz, a kit egy vagy több készítményének napi dózisa egy



tablettát vagy kapszulát foglalhat magában, ezzel szemben a kit egy vagy több további készítménye több tablettát vagy kapszulát foglalhat magában.

Egy, a kitre vonatkozó másik megvalósítási mód egy olyan gyógyszerelosztónak felel meg, amely a napi dózisokat egyenként szétosztja a tervezett alkalmazásnak megfelelő időpontban. A gyógyszerelosztó előnyösen egy emlékeztetővel van ellátva, ami tovább segíti az előírás megtartását. Ilyen emlékeztető például egy mechanikus számláló, ami jelzi a kiosztott napi dózisok számát. Az ilyen emlékeztető például egy elemmel működtetett mikrochip memória is lehet, amely egy folyadékkristály kijelzővel vagy egy hallható emlékeztető jellel van összekapcsolva, amely például felolvassa az utolsó napi dózis bevitelének dátumát és/vagy emlékeztet arra, hogy mikor esedékes a következő dózis.

A találmányunk szerinti készítményeket előnyösen naponta adagoljuk, beleértve a napi egyszeri, kétszeri vagy háromszori beadást. Azonban természetesen lehetséges, hogy a kombinációt vagy a kombináció komponenseit nem adjuk be naponta. Például az ösztrogén agonista/antagonista beadható hetente egyszer, havonta egyszer vagy minden másnap. A kombináció egyes komponenseit nem kell minden nap beadni. Az is lehetséges, hogy a kombináció bizonyos komponenseit naponta adjuk be, másokat nem. Az előnyös beadási út egyetlen napi dózisforma beadásán alapul, ilyenek a naponta adagolt tabletták vagy kapszulák.

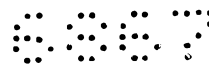
Az alábbi példákat találmányunk egyes kiviteli alakjainak és megvalósítási módjainak szemléltetése céljából mellékeljük, és nem kívánjuk találmányunkat vagy igénypontjaink oltalmi körét az ezekben foglaltakra vagy bármi más módon korlátozni.

A leírásban említett összes hivatkozás és szabadalom leírásunk részét képezi.

Példa

Az ösztrogénekről kimutatták, hogy számos előnyös hatást gyakorolnak a menopauza utáni nők váz- és szívérrendszerére (1). Azonban az ösztrogének nem kívánatos mellékhatásokat is okoznak, ilyen például a méh szövetének stimulációja (1). Ezek a nem kívánatos mellékhatások a menopauza utáni nőknél gyenge alkalmazkodó képességhez vezetnek (1).

A menopauza utáni csonttritus megelőzésére és kezelésére az ösztrogének alternatívjaként jelenleg a szövetszelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM-ek) alkalmazhatóságát vizsgálják (2-5). A SERM-k előnyös hatásának bizonyultak a csont



nézve, mivel képesek a csontvesztést megakadályozni, továbbá megőrzik a csont szilárdságát eltávolított petefészkű (OVX) patkányoknál és menopauza utáni nőknél (2-5). Ezen csontvédő hatást azzal érik el, hogy gátolják az OVX (1,2) és menopauza következtében csökkenő ösztrogénszintek miatt kialakuló reszorpciót és ciklust.

- 5 Klinikai vizsgálatok alatt áll jelenleg a laszofoxifén, azaz a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol-tartarásó (LAS), amelynek menopauza utáni csonttrikulás megelőzésére és kezelésére való alkalmazhatóságát vizsgálják. Korábban leírtuk, hogy a LAS szelektíven és nagy affinitással kötődik mind az α , mind a β ösztrogén receptorokhoz, amely hasonló az ösztradiol (EE) kötődéséhez.
- 10 Ezen túlmenően a LAS antagonizálja a mellrák *in vivo* proliferációját és a méhrák sejtvonalak *in vitro* proliferációját.

Ezen vizsgálat célja annak tanulmányozása volt, hogy vajon a) a LAS antagonizálni képes-e az ösztrogén méhstimuláló hatását és b) a LAS szinergista hatást gyakorolt-e vagy antagonizálja-e az ösztrogén csontvédő hatását OVX patkányokban.

15 **Anyagok és eljárások**

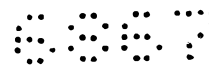
A vizsgálat tervezése és az alkalmazott állatok

- A vizsgálatban 5,5 hónapos Sprague-Dawley nőtény patkányokat használunk. A patkányokat hamis operációnak vetjük alá vagy kétoldali petefészek eltávolítást végzünk. A műtét utáni első naptól kezdve a patkányokat (gyomorszondán át naponta) hordozóval, kizárólag 17α -etanil-ösztradiollal (EE), kizárólag laszofoxifennel (LAS) vagy
- 20 EE és LAS kombinációjával kezeljük 28 napig az alábbi előírás szerint:

1. csoport: hamis operáció + hordozó (0,5 % metil-cellulóz),
2. csoport: OVX + hordozó (0,5 % metilcellulóz),
3. csoport: OVX + 0,03 mg/kg EE,
- 25 4. csoport: OVX + 0,1 mg/kg LAS
5. csoport: OVX + 0,03 mg/kg EE + 0,1 mg/kg LAS

- Minden csoportban 10 patkány van. A 12. napon és a nekroszkópia előtt két nappal az összes patkánynak fluoreszcens jelző anyagot, kalceint adunk be szubkután injekcióban 10 mg/kg mennyiségben a dinamikus csontváltozások meghatározására. A kezelés 28. napja után a patkányokat nekroszkópiának vetjük alá és az alábbi végpontokat
- 30 határozzuk meg:

- testtömeg



- teljes szérum-koleszterin (TSC)

- méh nedves tömege

- perifériás kvantitatív komputer tomográfia (pQCT): ebben a vizsgálatban a combcsont szkennelésére 5.40 verziót tartalmazó pQCT röntgensugárás berendezést használunk (Stratec XCT Research M, Norland Medical Systems, Fort Atkinson, WI, USA); 1 mm vastagságú keresztmetszetű szeletet veszünk a combcsonti metafízisből körülbelül 5 mm távolságra annak távolabbi végétől. 0,10 mm méretű voxelt használunk, amelynek dimenziói $100\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m} \times 1000\ \mu\text{m}$. Rögzítjük a kéregcsontot és 2 kontúrmód és 4 kéregmód alkalmazásával analizáljuk. A kéreghéjat megkülönböztetjük a lágyszövettől a külső küszöböt $349\ \text{mg}/\text{cm}^3$ -re beállítva; továbbá az endokortikális felület mentén meghatározzuk a kéregcsontot $529\ \text{mg}/\text{cm}^3$ belső küszöbértékkel; a trabekuláris csont jelenlétének meghatározására 4-es hámozó módot használunk; a (szub)kortikális csontot megkülönböztetjük a szivacsos csonttól $655\ \text{mg}/\text{cm}^3$ küszöbértékkel; mindegyik analízisben egy további koncentrikus hámozót használunk a (szub)kortikális csont eltávolítására; a trabekuláris és kortikális csont esetén meghatározzuk az összetételt, a sűrűséget és a területet; az újrapozicionálás 0,99 % és 3,49 % közötti pontossági tartományt eredményez,

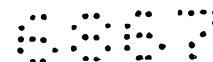
- proximális sípcsont metafízis szivacsos csont hisztomorfometria: a sípcsontokat nekropsziával eltávolítjuk és eltávolítjuk a szövetet; a sípcsont proximális részét 70 % etanolban fixáljuk, fokozatosan emelt etanol-koncentrációval dehidratáljuk, acetonnal zsírtalanítjuk és metil-metakrilátba ágyazzuk. $4\ \mu\text{m}$ -es és $10\ \mu\text{m}$ -es metszeteket készítünk néhány hisztometriás paraméter meghatározására leképző analízisrendszer (Image Analysis System, Osteomeasure, Inc, Atlanta, GA, USA) alkalmazásával; a $10\ \mu\text{m}$ -es metszet megfestetlen marad, a $4\ \mu\text{m}$ -es metszetet módosított Masson's Trichrome festékkel megfestjük (5,6,7).

Statisztika

A statisztikát StatView 4.0 software alkalmazásával számítjuk ki (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA, USA). Az egyes csoportok közötti különbségek meghatározására Fisher PLSD-t használunk. Jelentős különbségnek a $p < 0,05$ értéket tekintjük.

Eredmények

Testtömeg-növekedés



A hamis kontrollokkal összehasonlítva az OVX jelentősen nagyobb növekedést eredményez (+146 %). Az EE, a LAS és az együtt történő beadás hatására a testtömeg gyarapodás lényegesen kisebb, mint a hamis kontrolloknál és az OVX kontrolloknál. Ezen túlmenően a LAS-sal és a mind LAS-sal, mind EE-vel kezelt patkányok lényegesen kevesebbet gyarapodnak, mint a kizárólag EE-vel kezelt patkányok.

Teljes szérum koleszterin (TSC)

Az OVX jelentős TSC növekedést okoz a hamis kontrolloknál. Az EE-vel való kezelés ezt a növekedést teljesen meggátolja. A LAS nem gátolja meg az OVX által kiváltott TSC növekedést, de a TSC szintén jelentősen csökken, mégpedig a hamis kontrollok és az EE-vel kezelt patkányok szintje alá. A mind EE-vel, mind LAS-sal kezelt patkányoknál a TSC jelentősen növekedik a hamis kontrollal és az OVX kontrollal összehasonlítva.

Méh nedves tömege

A nedves méhtömeg az OVX kontrollokban lényegesen kisebb a hamis kontrollokkal összehasonlítva. Az EE-vel kezelt OVX patkányon nedves méh tömege a hamis kontrollok szintjénél marad. A LAS-sal és az együtt történő beadással kezelt csoportoknál a méhtömeg jelentősen nagyobb, mint az OVX kontrolloknál, de lényegesen kisebb, mint a hamis kontrolloknál és az EE-vel kezelt OVX patkányoknál. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a LAS blokkolja az EE agonista hatását az OVX patkányok méhében.

A disztális combcsont pQCT vizsgálata

Az OVX hatására a teljes sűrűség a kéregtartalom jelentősen csökken. Az önmagában adagolt EE vagy LAS vagy az EE és LAS együtt történő beadásával ezen paraméterek OVX indukálta csökkenése teljesen gátolt.

Az együtt történő beadással kezelt csoportban a csonttömeg nem tér el a kizárólag EE-vel vagy kizárólag LAS-sal kezelt OVX patkányok csonttömegétől, ami azt jelzi, hogy a csonttömegre nem gyakorol szinergista vagy antagonist hatást, ha az EE-t és a LAS-t kombinálva adjuk be teljes hatású dózisban.

Proximális sípcsont metafízis dinamikus hisztomorfometria

A hamis kontrollokkal összehasonlítva az OVX a csontzúzásszám (Oc.N/BS), a csontzúzásfelület (Oc.S/BS), az ásványi lerakódási arány (MAR), a mineralizált felület (MS/BS) és a csontképződési arány (BFR/BS) jelentős növekedését indukálja; az OVX



patkányok kizárólag EE-vel, kizárólag LAS-sel vagy EE és LAS kombinációjával történő kezelése teljesen gátolja ezen változásokat; a fenti paraméterekben nem következik be jelentős változás a hamis kontrolloknál, a kizárólag EE-vel, a kizárólag LAS-sel vagy az EE és LAS kombinációjával kezelt OVX patkányoknál; ezen eredmények azt jelzik, hogy a csonttömegben nem jelentkezik szinergista vagy antagonista hatást, amikor az EE és az LAS teljes hatású dózisának kombinációját adjuk be.

Összefoglalás és értékelés

Az önmagában beadott LAS, az önmagában beadott EE és az EE és LAS kombinációja teljesen meggátolja az OVX által indukált csontvesztést, amikor teljes hatású dózisban adjuk be ezeket.

A laszofoxifennel kezelt OVX patkányokban a csontvesztést megelőzzük a OVX-szel kapcsolatos csontreszorpció (csökkent csontzúzásszám és felület) és csontciklus (csökkent csontképződési sebesség/csontfelület) gátlásával. Az EE és a LAS csontvédő hatásánál a szövetszint mechanizmus hasonlóknak tűnik.

A csonttömegben és a dinamikus hisztomorfometriás paraméterekben az EE és LAS együtt történő beadásakor szinergikus vagy antagonista hatást nem észlelünk.

A LAS antagonizálja az EE által indukált méh hipertrófiás hatást, amikor OVX patkányoknak ezeket együtt adjuk be.

A bemutatott adatok alátámasztják a SERM-nek az ösztrogén méhre gyakorolt hatása antagonizálására való alkalmazhatóságának stratégiáját, de az ösztrogén csontvédő hatása megmarad és így menopauza utáni csontritkulás kezelésére alkalmas.

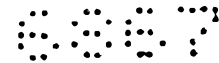
Hivatkozások:

1. Lobo, A.: Benefits and risks of estrogen replacement therapy, *Am. J. Obstet Gynecol*, 173, 982-990 (1995);

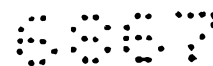
2. Bryant, H.U., Glasebrook, A.L., Yang, N.N., Sato, M.: A pharmacological review of raloxifene, *J. Bone Miner Metab*, 14, 1-9 (1996);

3. Ke, H.Z., Chen, H.K., Simmons, H.A., Qi, H., Crawford, D.T., Pirie, C.M., Chidsey-Frink, K.L., Ma, Y.F., Jee, W.S.S., Thompson, D.D.: Comparative effects of droloxifene, tamoxifen, and estrogen on bone, serum cholesterol, and uterine histology in the ovariectomized rat model, *Bone*, 20, 31-39 (1997);

4. Cosman, F., Lindsay, R.: Selective estrogen receptor modulators: clinical spectrum, *Endocrine Review*, 20, 418-434 (1999);

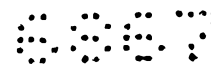


5. Ke, H.Z., Paralkar, V.M., Grasser, W.A., Crawford, D.T., Qi, H., Simmons, H.A., Pirie, C.M., Chidsey-Frink, K.L., Owen, T.A., Smock, S.L., Chen, H.K., Jee, W.S.S., Cameron, K.O., Rosati, R.L., Brown, T.A., DaSilva-Jardine, P., Thompson, D.D.: Effects of CP-336,156, a new, nonsteroidal estrogen agonist/antagonist, on bone, serum cholesterol, uterus, and body composition in rat models. *Endocrinology* 139, 2068-2076 (1998);
6. Baron, R., Vignery, A., Neff, L., Silverglate, A., Maria, A.S.: Processing of undecalcified bone specimens for bone histomorphometry; Recker, R.R. (ed): *Bone Histomorphometry: Techniques and Interpretation*, CRC Press, Boca Raton, FL, 13-36 (1983);
7. Parfitt, A.M., Drezner, M.K., Glorieux, F.H., Kanis, J.A., Malluche, H., Meunier, P.J., Ott, S.M., Recker, R.R.: Bone Histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units, *J. Bone Miner Res.* 2, 595-610 (1987);
8. Jee, W.S.S., Inoue, J., Jee, K.W., Haba, T.: Histomorphometric assay of the growing long bone; Takahashi, H. (ed): *Handbook of Bone Morphology*, Nishimusa, Niigata City, Japan, 101-122 (1983).



Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyszerkészítmény, amely (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-olt vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját
5 és egy ösztrogént tartalmaz.
2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol tartarátsó formában van.
3. Eljárás csontritkulás kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos
10 mennyiségét és egy ösztrogént adunk be.
4. Eljárás csontritkulás kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos
15 mennyiségét, egy ösztrogént és egy progesztint adunk be.
5. Eljárás egy beteg libidójának növelésére, **azzal jellemezve**, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan
20 hatásos mennyiségét és egy ösztrogént adunk be.
6. Eljárás egy beteg libidójának növelésére, **azzal jellemezve**, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét, egy ösztrogént és egy progesztint adunk be.
7. Eljárás egy beteg hipoaktív szexuális vágyának kezelésére, **azzal jellemezve**,
25 hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét és egy ösztrogént adunk be.
8. Eljárás egy beteg hipoaktív szexuális vágyának kezelésére, **azzal jellemezve**,
30 hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-



-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét, egy ösztrogént és egy progesztint adunk be.

5 9. Eljárás egy beteg szexuális izgalmi rendellenességének kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét és egy ösztrogént adunk be.

10 10. Eljárás egy beteg szexuális izgalmi rendellenességének kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét, egy ösztrogént és egy progesztint adunk be.

15 11. Eljárás egy fájdalmas közösüléstől szenvedő beteg kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét és egy ösztrogént adunk be.

12. Eljárás egy fájdalmas közösüléstől szenvedő beteg kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét, egy ösztrogént és progesztint adunk be.

20 13. Eljárás orgazmus gyakoriságának és intenzitásának növelésére, **azzal jellemezve**, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét és egy ösztrogént adunk be.

25 14. Eljárás orgazmus gyakoriságának és intenzitásának növelésére, **azzal jellemezve**, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét, egy ösztrogént és egy progesztint adunk be.

30 15. Eljárás vaginizmus kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-

naftalin-2-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója terápiásan hatásos mennyiségét és egy ösztrogént adunk be.

5

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

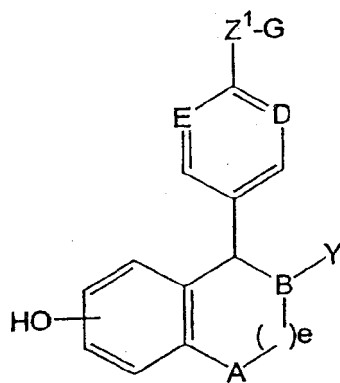
10

Dr. Fehérvári Flóra
szabadalmi ügyvivő

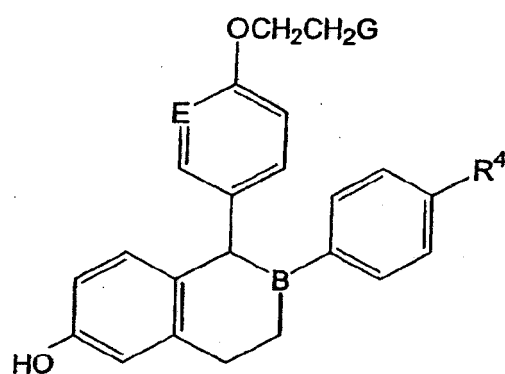
3 oldal rajzzal

2008. 09. 20.

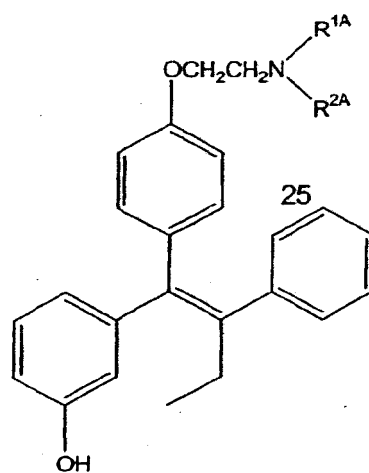
PK



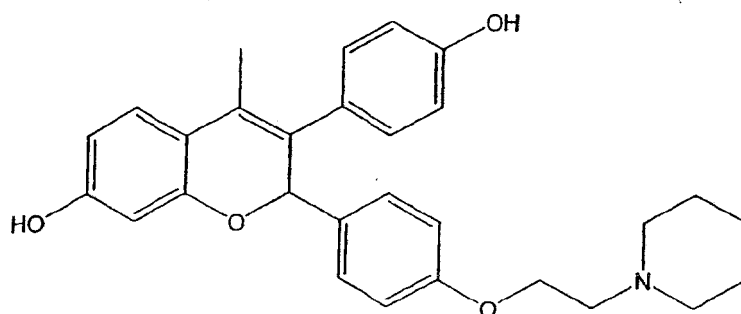
(I)



(IA)

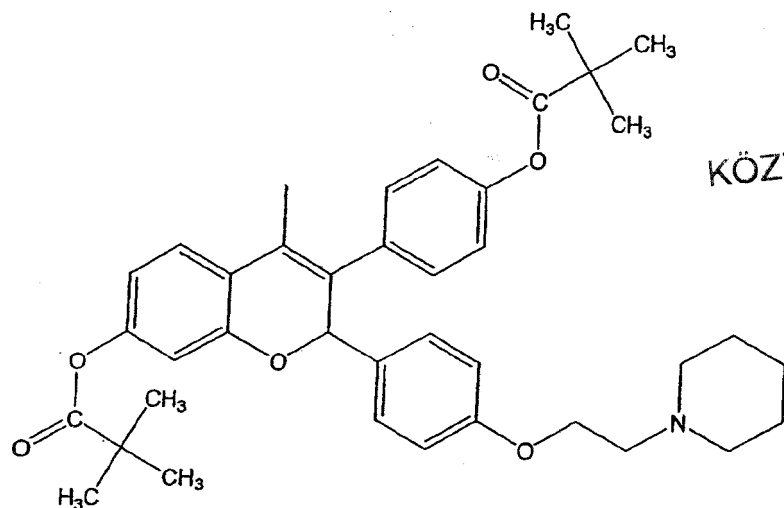


(II)

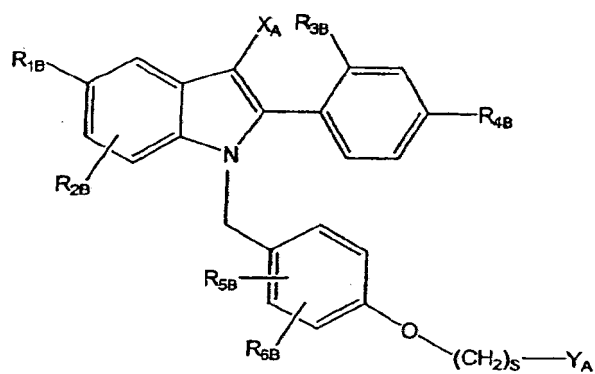


(III)

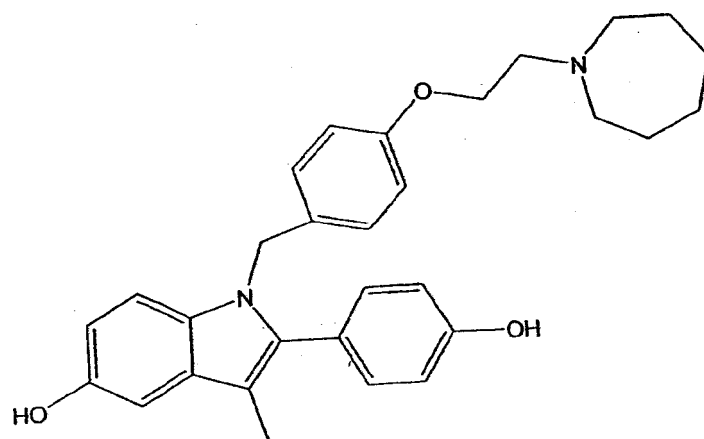
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



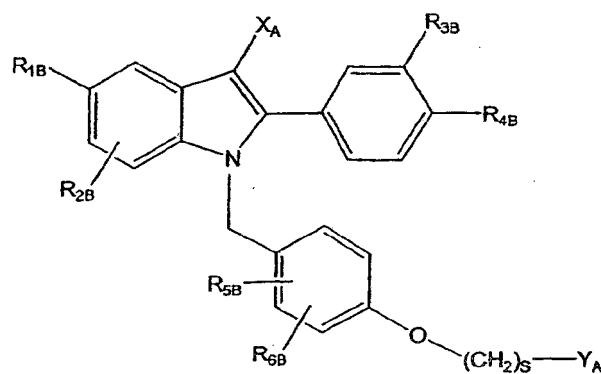
(IV)



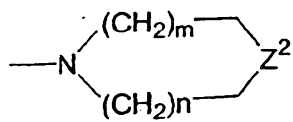
(V)



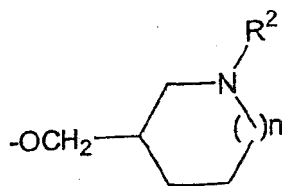
(Va)



(VI)



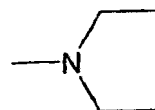
(a)



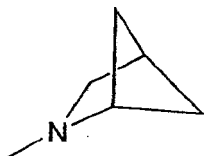
(b)



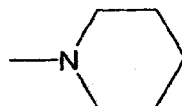
(c)



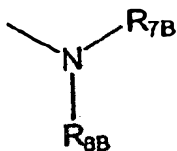
(d)



(e)



(f)



(g)