

1599/96
P 96 01599

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

00007
74427

**GYÓGYÁSZATI KÉSZITMÉNYEK A FOSZFORORGANIKUS KOLINÉSZTERÁZ-
-INHIBITOROK ÁLTAL OKOZOTT MÉRGEZÉSEK MEGELŐZÉSÉRE ILLETVE
ELŐKEZELÉSÉRE**

KIVONAT

A találmány a foszfororganikus kolinészteráz-inhibitorok által okozott mérgezések megelőzésére illetve kezelésére szolgáló gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyekre az jellemző, hogy egy olyan hatóanyag-kombinációból állnak, mely legalább egy paraszimpatomimetikumot és legalább egy paraszimpatolitikumot tartalmaz.

Albini Amadoria

1599/96
P 96 01599

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

20607

ADVOPATENT SZABADALMI IRODA

**GYÓGYÁSZATI KÉSZITMÉNYEK A FOSZFORORGANIKUS KOLINÉSZTERÁZ-
-INHIBITOROK ÁLTAL OKOZOTT MÉRGEZÉSEK MEGELŐZÉSÉRE ILLETVE
ELŐKEZELÉSÉRE**

Bejelentő:

LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH und Co. KG, Neuwied (DE)

Feltalálók:

HILLE, Thomas, Neuwied (DE)

MÜLLER, Walter, Neuwied (DE)

ASMUSSEN, Bodo, Ammersbek (DE)

LEVY, Aharon, Moshav Beit Hanan (IL)

MESHULAM, YACOV, Ramat-Gan (IL)

A bejelentés napja: 1994.12.06.

Elsőbbsége: 1993.12.10. (P 43 42 173.3) DE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP94/04049

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/15756

11686

A találmány a foszfororganikus kolinészteráz-inhibitorok által okozott mérgezések megelőzésére illetve előkezelésére szolgáló gyógyászati készítményekre vonatkozik.

A jelen találmány célja olyan gyógyászati készítmények rendelkezésre bocsátása, amelyek a foszfororganikus kolinészteráz-inhibitorok által okozott mérgezések profilaktikus kezelésére alkalmas hatóanyagokat kontrollált (szabályozott) formában szabadítják fel. A foszfororganikus kolinészteráz-inhibitorok közé tartoznak a foszforsav-származékok észterei, például a nitrosztigmin (= dietil-/4-nitro-fenil/-tiofoszfát, amely inkább parathion vagy E 605 elnevezés alatt ismert), de a Tabun, valamint a Sarin, Soman és VX foszforsav-származékok is.

A kolinészteráz-gátló foszforsav-észterek többek között a mezőgazdaságban, mint inszekticidek kerülnek alkalmazásra. Mivel az emberek számára is toxikusak, alapvető veszélyt jelentenek a mezőgazdasági területen dolgozók szervezetére és életére; ez annál is inkább fennáll, mivel ezek az organikus foszforsav-észterek a bőrön keresztül is képesek felszívódni. Az inszekticidekkel szemben különösen magas toxicitásukkal tűnnek ki az úgynevezett ideg-harcianyagokhoz számítható vegyületek, a Tabun, Sarin, Soman és VX. Ezeknek a vegyületeknek mindegyike többé vagy kevésbé erős inhibitora az acetilkolinészteráz enzimnek, amely fiziológiásan befejezi a meghatározott idegvégződéseken felszabaduló acetilkolin átvivőanyag hatását. A kolinészterázgátlók által okozott

mérgezési tünetek nagy száma a testsaját acetilkolin túltermelésével kapcsolatos.

Az ilyen típusú mérgezések orvosi alapkezelése egy paraszimpatolitikumnak, az atropinnak a beadásából áll, amelyen keresztül a túlzott muszkarin acetilkolin-hatások (pl. a szekréció fokozódása a légutakban, a bronchospasmus, a központi idegrendszeri légzőközpont gátlása) blokkolódnak. A túlzott nikotin acetilkolin-hatások (pl. a motoros idegek szinapsziszain a légzési- és az egyéb váz-izomzathoz történő ingerületátvitel gátlása egészen a teljes perifériás izom-bénulásig) normalizálásához mindezidáig alkalmas antagonisták nem álltak rendelkezésre. A perifériásan kiváltott izombénulást csak oximokkal, mint pl. a Pralidoxim (PAM) vagy az Obidoxim (Toxogonin®) lehet felfüggeszteni, amelyek hatásmechanizmusa a gátolt acetilkolinészteráz reaktiválásában áll.

Néhány foszfor-tartalmú kolinészteráz-inhibitor azáltal tűnik ki, hogy miután az acetilkolinészterázhoz kapcsolódott, az alkilrészeket lehasítja, és ezáltal a kötés stabilizálódik. ("Alterung"=öregedés). Az "előregedett" észteráz-inhibitor-komplexeket oximokkal nem lehet reaktiválni. Az ideg-károsító Soman-nal történő mérgezés során az öregedés már 2-5 perc múlva fellép. Az atropinnal és oximokkal végzett terápia a Soman-mérgezés esetén teljes mértékben elégtelen. Az atropin és az oximok hatékonysága azonban indirekt paraszimpatomimetikumokkal, pl. karbaminsavészterekkel, mint pl. piridostigmin és fizosztigmin, végzett előkezeléssel lényegesen

javítható. A karbaminsavészterek hasonló módon gátolják az acetilkolinészterázt mint a foszforsavészterek. A kötés mindenestre rövidebb ideig tartó és teljesen reverzibilis. A karbamátok védőhatásánál az játszik döntő szerepet, hogy azok megfelelő dózisban az acetilkolinészterázok egy részét gátolják és ezáltal az erősebben és tartósabban gátló foszfor- és foszforsavészterek befogójának bizonyulnak, ha az előkezelés megfelelő ideig tart.

A foszfororganikus inszekticidek által okozott mérgezés kezelése is minden esetben orvosi ellátást igényel, amelyet gyorsan meg kell kezdeni. Mivel a gyors orvosi segítség a földművesek esetében nem mindig áll rendelkezésre, fennáll az igény olyan gyógyszerekre, amelyek profilaktikusan képesek egy intoxikációt megakadályozni. Erre a célra irták le a karbaminsav-észterek beadását (Leadbeater, L.: Chem. in Brit. 24, 683 /1988/). Hasonlóak érvényesek állatkísérletekben a Soman-mérgezés előkezeléséhez használt karbaminsav-észterek hatásosságára (Fleischer, J.H., Harris, L.W.: Biochem. Pharmacol. 19, 927 /1970/). A profilaktikusan felhasználandó gyógyszerek reakcióképességének és teljesítő képességének a hatékony dózisban nem szabad csökkennie. A karbaminsav-észterek terápiás szélessége mindazonáltal szűk. A fizosztigminnel jobb védőhatást lehet elérni, mint a piroosztigminnel, azonban mellékhatásai is jelentékenyebbek.

A DE-OS 41 15 558 sz. német közrebocsátási iratban egy profilaktikus antidotumot ismertetnek, amely piridosztigmin vagy

fizosztigmin és N-metil-4-piperidil-1-fenil-cilopentán-karboxilát-hidroklorid vagy Arpenal, Sycotrol, Carmiphen vagy Benaktyzin és kiegészítőleg szükségszerűen egy trankvilláns, nevezetesen Diazepam vagy Clonazepam kombinációjából áll. A fizosztigmin vagy piridosztigmin nem-kivánt hatásai ezért nem egyedül a felsorolt paraszimpaticumokkal nyomhatók el, ami miatt a kiegészítő trankvillánst hozzáadták, amelyeknek mellékhatásprofilja ugyancsak problematikus.

A találmány célja, hogy lehetővé tegye a karbaminsavészterek vagy más indirekt paraszimpaticumok profilaktikus beadását egy olyan dózisban, amely kielégítő védelmet nyújt - nem kivánt kísérő tünetek nélkül - a foszfororganikus kolinészteráz-inhibitorokkal szemben. A találmány szerint ezt a feladatot egy olyan gyógyászati készítménnyel oldottuk meg, amely legalább egy paraszimpaticumból és legalább egy paraszimpaticumból álló hatóanyagkombinációt tartalmaz. Ez a megoldás annál is inkább meglepő, amint az a találmányból kitűnik, mivel a paraszimpaticum nem csak védőhatást fejt ki, hanem a paraszimpaticum nem-kivánt hatásait biztosan elnyomja.

A direkt paraszimpaticumokkal ellentétben az indirekt paraszimpaticumok nem mint antagonisták hatnak az acetilkolin-receptoron. Sokszorosán hátráltatják az acetilkolin lebomlását azáltal, hogy az acetilkolinészteráz-enzimet gátolják, mint például a karbaminsav-származékok, melyek közé tartozik a fizosztigmin, heptil-fizosztigmin, neosztigmin és

a piridosztigmin. Mivel ezen anyagok hatása a karbaminsav átvitele által valósul meg, a racemátok éppoly hatásosak, mint az eredeti enantiomerek. Ennélfogva a találmány a racemátokra is vonatkozik. Továbbá szóba jönnek egyéb acetilkolinészteráz-inhibitorok is, mint pl. a Galanthamin vagy Tetrahydroacridin illetve Velnacridin, amelyek hatásmechanizmusa nem a karbaminsav átvitelén alapul. A paraszimpatolitikum fogalma alatt azokat az anyagokat értjük, amelyek affinitással rendelkeznek a muszkarinszerű acetilkolin-receptorokhoz, anélkül azonban, hogy a hatásukat kioltanák. Ezek közé tartoznak - anélkül, hogy a találmányt ezekre korlátoznánk - a természetes alkaloidok, mint pl. a szkopolamin (L-hyoscin) és L-hyoscyamin, racemátjaik, pl. az atropin, vagy félszintetikus származékaik, pl. a homatropin vagy N-butilszkopolamin. Továbbá megemlíthetjük a teljesen szintetikus paraszimpatolitikumokat, mint pl. benzatropin vagy benzetinmid. Egyéb paraszimpatomimetikumok illetve paraszimpatolitikumok a szakember számára ismertek. Nemcsak a hatóanyagok kiválasztása a döntő, hanem az is, hogy ezek szabályozottan és egymástól elkülönülten szabaduljanak fel a gyógyszerformából.

Azok a gyógyszerformák, amelyekből a hatóanyagok kontrolláltan szabadulnak fel, a technika állásából már ismertek. A gyógyászatilag hatásos vegyületek adagolását ilyen kiszerelési formák segítségével lehet orálisan vagy egyéb módon, például parenterálisan, megvalósítani.

A találmány megvalósítására szolgáló, orális beadásra alkalmas készítményeket az alábbiakban röviden ismertetjük. Egy ilyen készítményben a gyógyászati hatóanyagot egy szemi-permeábilis membránba, mint pl. cellulóz-acetátba kapszulázzuk. Fúróval vagy lézersugárral a kapszula anyagába egy picike lyukat fúrunk. A betegek gyomor-bél-traktusában a kapszula anyagán keresztül a víz abszorbeálódik. A gyógyászati hatóanyag az ozmózis nyomás által a kívánt módon, fokozatosan, állandóan és szabályozottan a kicsi nyíláson keresztül kiszabadul. Ilyen rendszereket ismertetnek a következő Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásokban: 3 760 805, 3 760 806, 3 764 984, 3 845 770, 3 916 899 és 3 987 790. Ezekben a rendszerekben a gyógyászati hatóanyagok szilárd formában vagy egy ioncserélőgyantához adszorbeálva fordulnak elő.

A találmány szerinti orális beadáshoz egy másik rendszert irtak le Sheth és Leeson a 4 130 300 sz. Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban. Ebben egy olyan készítményt ismeretnek, amely egy viaszmátrixot tartalmaz.

A találmány szerinti hatóanyagokat megfelelő készítmények segítségével a szükséges és alkalmas módon adagolhatjuk. A szilárd hatóanyagokat oldat vagy szuszpenzió formájában szerelhetjük ki. Az oldat vagy szuszpenzió közege lehet vizes vagy szerves. A gyógyszerkészítmények számára megfelelő oldat- és szuszpenzióközegek például a víz, szilikonolaj vagy ásványi olaj.

Ahhoz hogy egy vegyületnek a beadását az előzőkben leírt készítmény segítségével leegyszerűsítsük, egy folyékonyságot növelő anyagot adhatunk a rendszerhez. Az orális készítményekhez alkalmas néhány folyékonyságnövelő közé tartozik pl. a polietilén-glikol, hidroxipropilmetilcellulóz és a cukor.

A találmány szerinti hatóanyagok kiszerezéséhez azok a készítmények jönnek szóba, amelyek a hatóanyag hosszantartó hatását biztosítják. Ennélfogva az injekciósoldat formájú készítményt nem vizes hordozóban szereljük ki. A lehetséges oldószerek a szakember számára ismertek. Anélkül, hogy a találmányt ezekre korlátoznánk, példaként megemlíthetjük a növényi olajokat, amelyeket az egyes gyógyszerkönyvek előírnak. Előnyösek a mogyoróolaj, olívaolaj, mandulaolaj, napraforgóolaj, szójababolaj és a szezámolaj. A ricinusolaj gyakran különösen előnyös oldhatóságot mutat a gyógyszerkészítmények számára, emellett az összes állati eredetű olaj is alkalmazható.

Az olajok fiziológiásan indifferensek és jól elviselhetők. Feltétel velük szemben, hogy különösen tiszták legyenek és alacsony sav- és peroxid számmal rendelkezzenek. Mivel egy intravénás kiszerezés a vérszérummal való összekeverhetőség hiánya miatt nem lehetséges és ez tüdőembóliához vezethet, alkalmazásuk csupán intramuszkuláris és szubkután injekciós készítményekként lehetséges. Az olajos oldatok és szuszpenziók hosszú ideig eltarthatók a kiszerezés helyén (gyakran egy hónapig) és a hatóanyagot az előírt módon bocsátják szabadon.

A találmányt a következő példákon - az oltalmi kör korlátozása nélkül - mutatjuk be:

Állatkísérletes hatástani vizsgálat:

Tengeri malacokon vizsgáltuk a piridosztigmin és a fizosztigmin Soman-mérgezéssel szembeni védőhatását önmagában valamint szkopolaminnal kombinációban. Minden esetben 6-10 állat kapott 24 órával a Soman-terhelés előtt egy piridosztigmin-bőrtapaszt ($3 \text{ cm}^2/\text{kg}$) vagy egy fizosztigmin-bőrtapaszt ($1,5 \text{ cm}^2/\text{kg}$). A fizosztigmin-bőrtapaszt 24 órás alkalmazása után $0,9 \pm 0,3 \text{ ng/ml}$ (átlagérték \pm SEM; $n = 4$) plazmakoncentrációt mértünk. A kolinészteráz-aktivitás a teljes vérben nagyobb piridosztigmin-bőrtapaszt alkalmazásánál $38 \pm 4\%$ -ra csökkent, kisebb fizosztigmin-bőrtapaszt alkalmazásánál kb. $48 \pm 10 \%$ -ig gátolt. A kiegészítő védőanyag, a szkopolaminnak a vizsgálatához vagy a kereskedelmi forgalomban lévő transzdermális terápiás rendszert (Scopoderm® TTS) alkalmaztuk, vagy az állatokba implantált ozmotikus minipumpán (Alzet®) keresztül szubkután testtömeg kg-onként és óránként 9-10 ng felszabaduló szkopolamin-hidrobromidot juttattunk be. A piridosztigmin- illetve fizosztigmin-bőrtapasztok és $1,5 \text{ LD}_{50}$ intramuszkuláris Soman-terhelés alkalmazása után kapott eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat

A különböző előkezelések védőhatása tengeri malacoknál az 1,5 LD₅₀ Soman-mérgezéssel (i.m.) szemben további utóexpozíciós terápia nélkül

Előkezelés	Letalitás (24h)
nincs	10/10
Piridosztigmin transzdermálisan (3cm ² /kg)	6/6
Piridosztigmin transzdermálisan (1,5cm ² /kg)	
+ Alzet [®] -szkopolamin 10 ng kg ⁻¹ h ⁻¹	5/6
Piridosztigmin transzdermálisan (1,5cm ² /kg)	6/20
Piridosztigmin transzdermálisan (1,5cm ² /kg)	
+ Alzet [®] -szkopolamin 9 ng kg ⁻¹ h ⁻¹	0/10
Fizosztigmin transzdermálisan (1,5cm ² /kg)	
+ Scopoderm [®]	1/10

A fizosztigmin-előkezelés nemcsak a Soman-mérgezéssel szemben, hanem a Sarin-mérgezéssel szemben is hatásos: transzdermális fizosztigmin-Scopoderm[®] TTS-előkezelés és 1,5 LD₅₀ Sarin-terhelés után kiegészítő posztexpozíciós terápia nélkül 9-10 volt a túlélő tengeri malacok száma.

További kísérleteket végeztünk tengeri malacokkal a fizosztigmin-előkezelés hatásosságának vizsgálatára a Soman-mérgezéssel szemben szkopolaminnal és anélkül, atropinnal

valamint obidoxim-kloriddal végzett kiegészítő utóexpozíciós terápiánál. Azt itt kapott hatékonysági indexeket (protektív arány = a kezeléssel kapott LD₅₀ és a kezelés nélkül kapott LD₅₀ aránya) a 2. táblázatban adjuk meg.

2. táblázat

A fizosztigmin- illetve a kombinált fizosztigmin-szkopolamin-előkezelés hatékonysága tengeri malacoknál a Soman-mérgezéssel szemben és a kiegészítő utóexpozíciós terápia atropin-szulfáttal és obidoxim-kloriddal (minden esetben 10 mg/kg testtömeg i.m. 1 perccel a Soman után)

Előkezelés	Hatékonysági index*
	(megbízhatósági határok)
Piridosztigmin transzdermálisan (1,5cm ² /kg)	3,45 (3,00;3,95)
Piridosztigmin transzdermálisan (1,5cm ² /kg) + Alzet [®] -szkopolamin 4,5 ng kg ⁻¹ h ⁻¹	3,70 (3,65;4,50)

LD₅₀ kezeléssel

*Hatékonysági index = -----

LD₅₀ kezelés nélkül

A kombinált előkezelésre, melyet transzdermális fizosztigminnel és Scopoderm[®] TTS-sel végeztünk utóexpozíciós terápia nélkül, két különböző fizosztigmin-készítménnyel végzett kísérletsorozatban a következő hatékonysági indexek adódtak:

2,11 (1,71; 2,60) illetve 2,27 (1,86; 2,79).

A transzdermálisan beadott fizosztigmin és szkopolamin farmakokinetikáját sertéseken vizsgáltuk. Öt-hat órán belül a plazmakoncentráció egy állandó szintre megemelkedett, amely 72 órán keresztül fennmaradt. Az intravénás Soman-terheléssel szembeni hatékonyság-vizsgálatokhoz sertéseken fizosztigmin-bőrtapaszokat (0,5 cm²/kg) alkalmaztunk, amelyek 48 óra elteltével 1,1 ± 0,1 ng/ml (16 ± 3%-os kolinészteráz-aktivitás-gátlás az összes vérben) plazmakoncentrációkhoz vezettek. Scopoderm[®] TTS-sel a plazmában 0,18 ± 0,06 ng/ml (n = 9) szkopolamin-koncentrációt értünk el 24 óra múlva. 2,5 LD₅₀ Soman-nal végzett terheléssel szemben kiegészítő utó-expozíciós terápia nélkül a következő eredményeket kaptuk (3. táblázat).

3. táblázat

A fizosztigmin- illetve fizosztigmin-szkopolamin-előkezelés védőhatása sertéseknél a 2,5 LD₅₀ Soman i.v. terheléssel szemben kiegészítő posztexpozíciós terápia nélkül

Előkezelés	Letalitás	Közepes gyógyulásiidő *) (perc)
Scopoderm [®] TTS	4/4	---
Fizosztigmin transz- dermálisan (0,5 cm ² /kg)	1/4	146

3. táblázat (folytatás)

Fizosztigmin transz- dermálisan (0,5 cm ² /kg)		
+ Scopoderm [®] TTS	2,5	29

*) gyógyulási idő = az az idő, amire a túlélő állatok állni és futni tudnak.

Amikor a sertéseket a transzdermális fizosztigmin-szkopolamin előkezelés után nem 2,5 LD₅₀, hanem 4 LD₅₀ Soman-nal i.v. terheltük, és 20 másodperc múlva egy utóexpozíciós terápiát végeztünk (0,5 mg atropin-szulfát valamint 3 mg obidoxim-klorid/kg testtömeg i.m.), 3-5 túlélő állatot találtunk, melyek magasabb fizosztigmin- és szkopolamin-koncentrációkkal rendelkeztek, mint a nem-túlélők. Ha az utóexpozíciós terápiát Loprazolam-mal egészítettük ki (0,2 mg/kg i.m.), a kezelést az összes (5) állat túlélte, a javulás csupán 2 állatnál volt kielégítő, ami a benzodiazepin-adás hátrányait példaszerűen igazolja.

Klinikai összeférhetőségi vizsgálatok

A fizosztigmin-bőrtapasz összeférhetőségét 11 önkéntes kísérleti személyen (életkor: 29 ± 2 év) placeboval szembeni kettős-vakpróbával és Scopoderm[®] TTS kiegészítő alkalmazásával vizsgáltuk. 48 óra után 0,3 ± 0,1 ng/ml plazmában mért fizosztigmin-koncentrációnál és 0,07 ± 0,01 ng/kg szkopol-

amin-koncentrációnál bizonyult a szkopolamin hatásosnak ahhoz, hogy a fizosztigmin által okozott, nem-kivánt mellékhatásokat, különösen az émelygést és hányingert elnyomja. Sztatisztikusan szignifikáns viselkedési- és teljesítő-képességbeli elváltozásokat a kombinált fizosztigmin-szkopolamin-kezelés során nem lehetett kimutatni. Ezáltal megoldottuk a találmány elé kitűzött feladatot, amely abban állt, hogy egy olyan gyógyszerformát fejlesszünk ki, amely legalább egy paraszimpatomimetikumot és legalább egy paraszimpatolitikumot tartalmaz, anélkül, hogy ezeknél a gyógyszereknél a tipikus mellékhatások fellépnének.

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyászati készítmény foszfororganikus kolinészteráz-inhibitorok által okozott mérgezés megelőzésére illetve előkezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy hatóanyag-kombinációból áll, amely legalább egy paraszimpatomimetikumot és legalább egy paraszimpatolitikumot tartalmaz.
2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a hatóanyagkombináció orális beadására alkalmas kisserelési formában van.
3. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a hatóanyagkombináció parenterális beadására alkalmas kisserelési formában van.
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy olyan kisserelési formában van, amely legalább az egyik hatóanyag hosszantartó hatását biztosítja.
5. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a paraszimpatolitikum a tropa-alkaloidok, azok sóinak vagy racém keverékeinek csoportjából van kiválasztva.

6. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy olyan kiszerezési formában van, amelyben a paraszimpatomimetikum indirekt hatásos.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy indirekt hatású paraszimpatomimetikumként acetilkolinészteráz-gátlót tartalmaz.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy acetilkolinészteráz-gátlóként fizosztigmint, heptil-fizosztigmint, neosztigmint, piridosztigmint, tetrahydro-akridint és Velnacridint, valamint ezek sóját és racém keverékét tartalmazza.

9. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy a paraszimpatomimetikum szkopolamin és/vagy ennek gyógyászatiilag elfogadható sói és a paraszimpatomolitikum fizosztigmin és/vagy gyógyászatiilag elfogadható sói.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény alkalmazása gyógyszerek előállítására foszfor-organikus kolinészteráz-inhibitorok által okozott mérgezések megelőzéséhez és/vagy kezeléséhez.

A meghatalmazott

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyászati készítmény foszfororganikus kolinészteráz-inhibitorok által okozott mérgezések megelőzésére illetve előkezelésére, amely legalább egy paraszimpatomimetikumot és legalább egy paraszimpatolitikumot tartalmazó hatóanyag-kombinációból áll, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag-kombináció orális vagy parenterális beadásához olyan kiszerezési formában van, amely legalább egy hatóanyag hosszantartó hatását biztosítja.
2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy az nem-vizes alapú, olajtartalmú injekciósoldattal bíró intramuszkuláris vagy szubkután injekciós készítmény formájában van.
3. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy az egy szemipermeábilis membránban kapszulaként orálisan beadható formában van.
4. A 3. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagokat illetve a hatóanyag-kombinációt szilárd formában vagy egy ioncserélő-gyantához abszorbeálva tartalmazza.

5. A 3. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagokat illetve a hatóanyag-kombinációt egy viaszmátrixban tartalmazza.

A meghatalmazott

ADVOPALÉNY
SZABADALMI IRODA
KARÁCSÓNYI PÉTER
szabadalmi ügyvivő

Rajz nélkül
1996. 09. 25.
Albisi Annamária