

1299/96

00119

74465

**FÖZDÉSI  
FELDANI**

62.364/PA

K I V O N A T

Méhösszehúzó*ás* rendellenességek kezelése <sup>re</sup> nitrogén-oxid  
szintáz szubsztráttal <sup>ot</sup> és/vagy donorral <sup>t</sup> vagy nitrogén-oxid  
gátlóval <sup>t</sup> *kezelés*

*alkalmas lehet arra, hogy*

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, BERLIN, NÉMETORSZÁG

A bejelentés napja: 1994. 11. 17.

Elsőbbsége: 1993. 11. 16. (08/152,496),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP94/03817

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/13802

A találmány méhösszehúzó*ás* rendellenességek, így koraszülés, dysmenorrhoea és más menstruációs problémák (diszfunkcionális méhvérzés és elnyúlt szülés) nitrogén-oxid szintáz szubsztráttal, <sup>alkalmas</sup> például L-argininnel, egy nitrogén-oxid donorral, vagy mindkettővel önmagában vagy egy olyan szerrel kombinációban, amely gátolja a méh összehúzó*ás*át (például prosztaglandin gátlóval, progesztinnel, oxitocin antagonistával vagy  $\beta$ -agonistával) történő kezelésére <sup>alkalmas eljárásra vonatkozik</sup> alkalmas eljárásra vonatkozik. Továbbá, a találmány tárgya eljárás a méh összehúzó*ás*ának serkentésére olyan rendellenességek esetében, mint az elégtelen menstruáció, abortusz megindítására vagy szülés serkentésére vagy a

2019

74465

- 2 -

szülés utáni vérzés szabályozására, amely során nitrogén-oxid gátlókat, így L-NAME-t (NG-nitro-L-arginin-metil-észtert) önmagában, vagy egy progeszteron antagonistával, mimetikummal, oxitocinnal és/vagy prosztaglandinnal együtt adagolnak.

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

12 99/96

62.364/PA

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

•••••

A

**KÖZZÉTÉTEL  
FELDANI**

Méhösszehúzó<sup>ve</sup>dási rendellenességek kezelése<sup>ve</sup> nitrogén-oxid  
szintáz szubsztrát<sup>at</sup>tal és/vagy donor<sup>t</sup>ra<sup>t</sup>l vagy nitrogén-oxid  
gátló<sup>t</sup>val *szubsztrát*

*alkalmas lehetőségek  
nelkül*

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, BERLIN, NÉMETORSZÁG

Feltalálók: GARFIELD, Robert E., FRIENDSWOOD, Texas,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK,

CHWALISZ, Kristof, BERLIN, NÉMETORSZÁG,

BUKOWSKI, Radoslaw, BERLIN, NÉMETORSZÁG,

YALLAMPALLI, Chandra, HOUSTON, Texas,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 11. 17.

Elsőbbsége: 1993. 11. 16. (08/152,496),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP94/03817

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/13802

A találmány méhösszehúzóási rendellenességek, így koraszülés, dysmenorrhoea és más menstruációs problémák (diszfunkcionális méhvérzés és elnyúlt szülés) nitrogén-oxid szintáz szubsztráttal, például L-argininnel, egy nitrogén-oxid donorral, vagy mindkettővel önmagában vagy egy olyan szerrel kombinációban, amely gátolja a méh összehúzóását (például prosztaglandin gátlóval, progesztinnel, oxitocin antagonistával vagy  $\beta$ -agonistával) történő kezelésére alkalmas eljárásra vonatkozik. Továbbá, a találmány tárgya eljárás a méh összehúzóásának serkentésére olyan rendellenességek esetében, mint az elégtelen menstruáció, abortusz megindítására vagy szülés serkentésére vagy a szülés utáni vérzés szabályozására, amely során nitrogén-oxid gátlókat, így L-NAME-t (NG-nitro-L-arginin-metil-észtert) önmagában, vagy egy progeszteron antagonistával, mimetikummal, oxitocinnal és/vagy prosztaglandinnal együtt adagolunk.

A méhösszehúzóási rendellenességek komoly egészségügyi problémát jelentenek. A dysmenorrhoea, a menstruációs időszak alatti fájdalmas méhösszehúzóások vagy görcsök szinte minden gonadális nőt érintenek. Hasonlóképpen, a koraszülés a terhes nőknél jelentős arányban (kb. 10%-ban) fordul elő és a csecsemőbetegség és halálozás fő oka. A méhösszehúzóási rendellenességeinek és a koraszülésnek az etiológiája nagyrészt ismeretlen, és a méhösszehúzóás gátlására és az ezen betegségekkel járó tünetek megelőzésére alkalmas hatékony terápia is ismeretlen. Másrészt, a nők milliói részesülnek olyan kezelésben, amely a méh összehúzóását serkenti

a terhesség idején abortusz vagy nehéz szülés alatt, vagy az időben történő összehúzódnás segítésére, ezen célokra használt szerek például az antiprogesztinek, oxitocin és prosztaglandin analógok, de ezek hatékonysága nem mindig biztos és hatásmechanizmusa szintén nem ismeretes.

Ujabban kimutatták, hogy a nitrogén-oxid endotheliumból származó elernyesztő faktor (EDRF, endothelin-derived relaxing factor) a vérerek endotheliumából. A nitrogén-oxidot a vaszkuláris reaktivitás szabályozásában egyik fő közvetítőnek tekintik. A nitrogén-oxidot az endotheliális sejtekben található nitrogén-oxid szintáz szintetizálja az L-arginin szubsztrátból. A nitrogén-oxid különféle nitrogén-oxid donorok, például nátrium-nitro-prusszid, nitro-glicerin, gliceril-trinitrát, SIN-1, izoszorbid-mononitrát, izoszorbid-dinitrát alkalmazásával szintén előállítható.

Nemterhes tengerimalacok L-NAME-rel történő kezelése megnövekedett méhösszehúzódnást eredményezett. Így a nitrogén-oxid szintázzal serkentett méhösszehúzódnás gátlása arra utal, hogy a nitrogén-oxid tónikus felszabadulása a méhet nyugalmi állapotban tartja. Hasonlóképpen, a terhes tengerimalac L-NAME-rel történő kezelése koraszülést indukált. Másrészt, terhes tengerimalac méhből készült csíkok *in vitro* végzett L-arginines kezelése gátolta az összehúzódnásokat. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a méh által előállított nitrogén-oxid gátolja az összehúzódnást, és ennek a szintézisnek a blokádjá megnövekedett izomösszehúzódnást eredményez mind terhes, mind nemterhes

állatokban. Így a nitrogén-oxid szubsztrátok vagy donorok terápiásan a méhösszehúzóds megakadályozására, és a nitrogén-oxid gátlók a méhösszehúzóds serkentésére használhatók.

Mivel a prosztaglandin gátlók, oxitocin antagonisták,  $\beta$ -agonisták és progesztinek (progeszteron) méhösszehúzóds gátlására használatosak vagy használhatók, a nitrogén-oxid szubsztrátok vagy donorok ezekkel a szerekkkel kombinációban különösen jól lennének alkalmazhatók a méhösszehúzóds megakadályozására. Hasonlóképpen, mivel a progeszteron antagonisták, prosztaglandinok, prosztaciklin-mimetikumok, citokinek és az oxitocin a méh összehúzódsának serkentésére használatosak vagy használhatók, ezek nitrogén-oxid gátlókkal kombinációban különösen jól lennének alkalmazhatók a méhösszehúzóds növelésére.

Az EP 0 441 119 A2 számú európai szabadalmi leírásban L-arginin alkalmazását ismertetik magas vérnyomás és más vaszkuláris rendellenességek kezelésére. Ez azt feltételezi, hogy a mechanizmus, amely révén az L-arginin hatásosan alkalmazható erre a célra, az lehet, hogy az L-arginin fiziológiás prekuzora a "legerőteljesebb endoteliális-eredetű felszabaduló faktornak, a nitrogén-oxidnak". Az L-arginin más gyógyászatilag hatásos szerekkkel együtt történő alkalmazásáról ebben a közleményben nem számolnak be. Egy korábbi szabadalmi bejelentésünk (ref: SCH 1237) preeklampszia és koraszülés egy progesztációs szer és nitrogén-oxid szintáz szubsztrát és/vagy donor kombinációjával végzett kezelésével foglalkozik, de nem terjedt ki a nitrogén-oxid szubsztrátok és/vagy donor egyedül történő

alkalmazására méhösszehúzóási rendellenességek kezelésére, sem a nitrogén-oxid gátlásának alkalmazására méhösszehúzóási serkentésére nehéz szülés, abortusz esetében és szülés serkentésére.

A jelen találmány tárgya méhösszehúzóási rendellenességek nitrogén-oxid szubsztráttal és/vagy donorral történő kezelésére alkalmas eljárás.

A találmány egy másik tárgya ilyen eljárás prosztaglandin gátlókkal, prosztaciklin-mimetikumokkal, progesztinekkel, oxitocin antagonistákkal és  $\beta$ -agonistákkal kombinációban.

A jelen találmány egy további tárgya eljárás méhösszehúzóási serkentésére menses és abortusz megindítására vagy az időbeni szülés növelésére nitrogén-oxid gátlók, így L-NAME alkalmazásával.

Egy további tárgy méhösszehúzóási serkentésére (abortusz megindítására, szülés megindítására, szülés utáni vérzés) alkalmas eljárás rendelkezésre bocsátása, amelyben nitrogén-oxid gátló és egy progeszteron antagonista, oxitoxin és/vagy prosztaglandin kombinációját alkalmazzuk.

A találmány egy még további tárgyát gyógyászati készítmények képezik, amelyek a találmány szerinti eljárások megvalósítására alkalmasak. A leírás és a csatolt igénypontok további tanulmányozása során a jelen találmány további tárgyai és előnyei a szakember számára nyilvánvalóak lesznek.

A jelen találmány nő emlősökben a méh nitrogén-oxid-függő összehúzóásának szabályozási eljárására vonatkozik.

Az eljárásra egyik vonatkozásban az jellemző, hogy egy dysmenorrhéától, diszfunkcionális méhvérvéztől, koraszüléstől vagy szülés utáni vérvéztől szenvedő nőnek a méhösszehúzódnak gátlására egy nitrogén-oxid szintáz szubsztrátot és/vagy egy nitrogén-oxid donort önmagában, vagy, adott esetben egy vagy több prosztaglandin gátlóval, prosztaciklin-mimetikummal, progesztinnel, oxitocin antagonistával vagy egy  $\beta$ -agonistával kombinációban adagolunk olyan mennyiségben, amely gátolja a méhösszehúzódnak, és ezáltal a kezelendő állapot tüneteit javítja.

Egy másik vonatkozásban az eljárás abban áll, hogy egy nőnek, aki elégtelen mensesből szenved vagy egy terhes nőnek az abortusz megindítására vagy a szülés serkentésére, nitrogén-oxid gátlót önmagában, vagy, adott esetben egy vagy több progeszteron antagonistával, oxitocinnal vagy oxitocin analóggal vagy prosztaglandinnal kombinációban, olyan mennyiségben adagolunk, amely a méhösszehúzódnak serkenti, és ezáltal a normális menses, az abortusz megindítása vagy a szülés serkentése megvalósítható.

A jelen találmány egy további vonatkozása vagy

- (a) egy nitrogén-oxid szintáz szubsztrát és/vagy egy nitrogén-oxid donor önmagában, vagy, adott esetben egy vagy több prosztaglandin gátlóval, prosztaciklin mimetikummal, progesztinnel, oxitocin antagonistával vagy  $\beta$ -agonistával kombinációban, a méhösszehúzódnak hatásosan gátló mennyiségben, vagy
- (b) egy nitrogén-oxid gátló önmagában, vagy adott esetben egy vagy több progeszteron antagonistával, oxitocinnal vagy

oxitocin analóggal vagy prosztaglandinnal kombinációban a méhösszehúzódot hatásosan serkentő mennyiségben történő alkalmazása nő emlős méhe nitrogén-oxid-függő összehúzódotására alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

Az egyik fogantatósítási mód (a) nitrogén-oxid szintáz szubsztrát és/vagy nitrogén-oxid donor önmagában, vagy, adott esetben egy vagy több prosztaglandin gátlóval, prosztaciklin-mimetikummal, progesztinnel, oxitocin antagonistával vagy  $\beta$ -antagonistával kombinációban történő alkalmazása dysmenorrhoea, diszfunkcionális méhvérvzés, szülés utáni vérvzés kezelésére vagy koraszülés kezelésére és/vagy megelőzésére, de nem (a) egyedüli és nem (a) csak progesztinnel kombinált alkalmazása koraszülés kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

Egy második fogantatósítási mód (b) nitrogén-oxid gátló önmagában vagy, adott esetben egy vagy több progeszteron antagonistával, oxicocinnal vagy egy oxicocin analóggal vagy prosztaglandinnal kombinációban történő alkalmazása elégtelen menses kezelésére vagy terhes nőben abortusz megindítására vagy szülés serkentésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

A továbbiakban a találmány még gyógyászati készítményre is vonatkozik, amely nitrogén-oxid szintáz szubsztrátot és/vagy nitrogén-oxid donort egy vagy több prosztaglandin gátlóval, prosztaciklin mimetikummal, progesztinnel, oxitocin antagonistával vagy  $\beta$ -agonistával kombinációban, de nem egyedül progesztinnel kombinációban, és olyan

gyógyászati készítményre, amely nitrogén-oxid gátlót egy vagy több progeszteron antagonistával, oxitocinnal vagy oxitocin analóggal vagy prosztaglandinnal kombinációban tartalmaz.

A találmány szerinti eljárás dysmenorrhoea vagy más menstruációs problémák (például diszfunkcionális méhvérvzés) közül legalább egynek nemterhes nőben való kezelésére használható, és abban áll, hogy a nemterhes gonadális nőnek, akinél a tünetek fennállnak, nitrogén-oxid szintáz szubsztrát és nitrogén-oxid donor egyikét vagy mindegyikét önmagában vagy egy vagy több prosztaglandin gátlóval (például aszpirinnel, indometacinnal), prosztaciklin mimetikummal (például iloproszttal, cicaproszttal), progesztinnel, oxitocin antagonistával és  $\beta$ -agonistával kombinációban, olyan mennyiségben adagolunk, amely hatásosan javítja a tüneteket, a beadott progesztációs szer 50-300 mg injektált progeszteron bioekvivalense, és a nitrogén-oxid szintáz szubsztrát, nitrogén-oxid donor vagy mindkettő mennyisége olyan, amely hatásosan emeli a terhes nőben, akinek a készítményt beadjuk, a keringő L-arginin vérszintet legalább kb. 10-50 mmollal a normális 50-100 mmoláros keringő szint fölé vagy a nitrogén-oxid donor szintjét kb. 1-100 nmolárisra emeli.

A jelen találmány szerinti eljárás terhes nőben alkati abortuszok és koraszülés kezelésére is megfelelő, és abban áll, hogy a terhes nőnek, akinél a tünetek fennállnak, nitrogén-oxid szintáz szubsztrát és nitrogén-oxid donor legalább egyikének a koraszülést hatásosan gátló mennyiségét

önmagában, vagy egy vagy több prosztaglandin gátlóval, progesztinnel, oxitocin antagonistával, prosztaciklin mimetikummal és  $\beta$ -agonistával kombinációban adagolunk, ahol a beadott progesztációs szer mennyisége 50-300 mg injektált progeszteron bioekvivalense, és a nitrogén-oxid szintáz szubsztrát, nitrogén-oxid donor vagy mindkettő mennyisége elegendő ahhoz, hogy a terhes nőben, akinek a készítményt adagoljuk, a keringő L-arginin vérszintjét legalább kb. 10-50  $\mu$ mollal a normális 50-100  $\mu$ mol keringő szint fölé emelje, vagy a nitrogén-oxid donor szintjét kb. 1-100 nmolárisra emelje.

A jelen találmány szerinti eljárás nemterhes páciensben elégtelen menses kezelésére és terhes páciensben abortusz vagy szülés megindítására és szülés utáni vérzés kezelésére is alkalmazható, és abban áll, hogy nitrogén-oxid gátlót önmagában, vagy egy vagy több progeszteron antagonistával, oxitocinnal és/vagy prosztaglandinnal kombinációban adagolunk.

A jelen találmány szerinti módszerek egy vagy több méhösszehúzóási rendellenességet, így dysmenorrhoea és más menstruációs problémákat (diszfunkcionális méhvérvetés) nemterhes nőben, vagy koraszülést és elnyúlt szülést kezelnek terhes nőben, előnyösen humán páciensben, akinél a tünetek fennállnak, vagy akinél nagy a rizikója az ilyen tünetek megjelenésének, például a jelenlegi vagy megelőző állapotok előrehaladása alapján ítélve.

Mivel a nemterhes vagy terhes állapot ezen abnormális körülményeit a szubnormális nitrogén-oxid szintézis okozza

vagy súlyosbítja, mind a nitrogén-oxid szintáz szubsztrátok, például az L-arginin, mind a nitrogén-oxid donorok, például a nátrium-nitro-prusszid, nitro-glicerin, gliceril-trinitrát, SIN-1, izoszorbid-mononitrát és izoszorbid-dinitrát alkalmas a tünetek javítására, és a találmány szerinti eljárás egyik vonatkozásában a kettő kombinációját alkalmazzuk. Szinergetikus hatást érhetünk el, amikor a nitrogén-oxid szubsztrátot és/vagy donort egy vagy több prosztaglandin gátlóval, progesztinnel, oxitocin antagonistával és  $\beta$ -agonistával kombinációban alkalmazzuk.

Így, a jelen találmány egy eljárás vonatkozásában és a gyógyászati készítmény vonatkozásában

(a) nitrogén-oxid donor és nitrogén-oxid szintáz szubsztrát egyikét vagy mindegyikét, és emellett, adott esetben (b) egy vagy több prosztaglandin gátlót (például aszpirint, indometacint vagy ibuprofent), progesztint (progeszteront, hidroxiprogeszteron-kaproátot, norgesztrelt, medroxiprogeszteron-acetátot, gesztodént stb.), oxitocin antagonistát és  $\beta$ -agonistát (például fenoterolt, ritodrint, szalbutinolt, terbutalint stb.) alkalmaz.

Példák jellemző NO-szubsztrátok és NO-donorok (per os) adagolási tartományaira:

	<b>teljes dózis</b>
L-arginin	500 mg-10 g p.o.
nátrium-nitro-prusszid	500-2000 $\mu$ g/kg/nap
nitro-glicerin	0,5 - 10 mg
izoszorbid-mononitrát	10 - 100 mg
izoszorbid-dinitrát	10 - 100 mg

A nitrogén-oxid szubsztráttal vagy donorral párhuzamosan adagolható progesztin szerek és adott esetben más hatóanyagok jellemző orális dózistartományait az alábbiakban adjuk meg.

**Progesztinek:** egy napi dózis 50-300 mg progeszteron/nap bioekvivalense, például medroxiprogeszteron-acetát injektálható szuszpenziójából egy heti dózis 100-1000 mg, vagy tabletták vagy drazsék, amelyek 5-10 mg/nap orális dózist biztosítanak; hidroxiprogeszteron-kaproát injektálható oldata, amelynek heti dózisa 250-500 mg; nortindron-acetát tabletták, kapszulák vagy drazsék formájában, amelyek napi 5-20 mg-os dózist biztosítanak.

**Prosztaciklin mimetikumok:**

Cicaprost: 1-100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{nap}$  p.o.

Iloprost: 1-100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{nap}$  p.o.

**Oxitocin antagonisták:**

Atosziban<sup>R</sup>: 1-1000  $\mu\text{g}/\text{perc}$  i.v.

**Prostaglandin gátlók:**

Aszpirin: 10-100  $\text{mg}/\text{kg}/\text{nap}$  p.o.

A jelen találmány szerinti második módszer nemterhes nőben elégtelen menses kezelésére, terhes nőben terhesség megszakítására (abortálószerként), és normál gyermekszülés

esetén a szülés serkentésére használható, előnyösen humán nőben, akinél ezek a tünetek fennállnak, vagy akinél nagy a rizikója, hogy a tünetek megjelennek, például a jelen vagy előző állapot előrehaladása alapján ítélve.

Mivel ezeket a tüneteket a nitrogén-oxid megemelkedett szintje hozza létre, nitrogén-oxid gátlók, például L-NAME, L-NIO, L-NA és hasonlók hasznosak ezen tünetek javítására, és a találmány egyik vonatkozásának megfelelően ezek kombinációját alkalmazzuk. Továbbá, szinergetikus hatást érhetünk el, amikor nitrogén-oxid gátlót egy vagy több antiprogesztinnel [például RU 486-tal (mifeprisztonnal), onaprisztonnal], oxitocinnal (például szintocinnal) és prosztaglandinokkal (például szulprosztonnal, PGE2-vel és hasonlóval) kombinálunk.

Ezért a jelen találmány második eljárása és a gyógyászati készítmény vonatkozásában (a) nitrogén-oxid gátlót önmagában, és emellett, adott esetben (b) egy vagy több progeszteron antagonistát, citokint, oxitocin agonistát és prosztaglandint alkalmaz.

A nitrogén-oxid gátlók jellemző dózistartománya például az L-NAME, N-NA és az N-NIO esetében (per os) 0,1-10 g/nap.

A nitrogén-oxid gátlókkal párhuzamosan alkalmazott antiprogesztinek és más, adott esetben jelenlevő hatóanyagok jellemző orális dózistartományai a következők:

**Antiprogesztinek**

RU 486            10-600 mg/nap

Onapriszton    10-600 mg/nap

### Proszttaglandinok

Szulproszton	100-2000 $\mu\text{g}/\text{nap}$ i.m. vagy i.v.
Gemeproszt	0,5-5 mg/nap intravaginálisan
Miszoprosztol	50-5000 $\mu\text{g}/\text{nap}$ orálisan
PGE2	0,1-5 $\mu\text{g}/\text{perc}$ i.v. 100-1000 $\mu\text{g}$ intravaginális gél formájában
PGF2a	0,1-200 $\mu\text{g}/\text{perc}$ i.v.

### Oxitocin

Szintocinon	0,5-20 mIU/perc i.v.
$\beta$ -Mimetikumok	
Fenoterol (Partusisten <sup>R</sup> )	0,5-3,0 $\mu\text{g}/\text{perc}$ i.v. 20-200 mg/nap orálisan
Ritodrin (Pre-par <sup>R</sup> )	20-200 mg/nap orálisan

### Magnéziumsók

a) 1,0-20,0 mmol magnézium i.m. vagy i.v. úton történő beadása  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , Mg-L-aszpartát. $\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , Mg-aszkorbát, levulinsav Mg-só 10-20%-os vizes oldata formájában,

b) 1,0-20,0 mmol magnézium tablettá, filmtablettá, kapszula, oldható por vagy rágótablettá formájában, amely  $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -t, Mg-citrát. $3\text{H}_2\text{O}$ -t,  $\text{MgCO}_3$ -t, Mg-D,L-hidrogén-aszpartát- $\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -t, Mg-L-hidrogén-aszpartátot, Mg-L-hidrogén-glutamátot, Mg-aszkorbátot, MgO-t tartalmaz.

A jelen találmányban alkalmazott gyógyászatilag hatásos szereket olyan szokásos segédanyagokkal, azaz

gyógyszerészetileg elfogadható folyékony, félfolyékony vagy szilárd szerves vagy szervetlen hordozókkal adagolhatjuk, amelyek például parenterális vagy enterális adagolásra alkalmasak, és amelyek hátrányosan nem lépnek reakcióba a keverékben levő hatásos vegyülettel. Megfelelő, gyógyszerészetileg elfogadható hordozók többek között, de nem kizárólag, a víz, sóoldatok, alkoholok, növényi olajok, polietilén-glikolok, zselatin, laktóz, amidóz, magnézium-sztearát, talkum, kovásv, viszkózus paraffin, parfüm olaj, zsírsav-monogliceridek és -digliceridek, pentaeritrit-zsírsav-észterek, hidroximetil-cellulóz, polivinilpirrolidon és hasonlóak.

A gyógyászati készítmények sterilizálhatók, és kívánt esetben segédanyagokkal, például kenőanyagokkal, konzerválószerekkel, stabilizátorokkal, nedvesítőszerekkel, emulgeátorokkal, sókkal az ozmotikus nyomás beállítására, pufferekkel, színező, íz- és/vagy zamatanyagokkal és hasonlókkal elegyíthetők, amelyek a hatásos vegyületekkel káros reakcióba nem lépnek.

Parenterális adagolásra különösen alkalmasak az oldatok, előnyösen olajos vagy vizes oldatok, valamint a szuszpenziók, emulziók vagy implantátumok, ezen belül a kúpok és transzdermális tapaszok. Az ampullák kényelmes egységdózisok.

A találmány szerinti készítmény előnyösen orális adagolásra alkalmas.

Enterális alkalmazásra különösen megfelelő egységdózisformák például a tabletták, drázsék vagy kapszulák, amelyek

talkum és/vagy szénhidrát hordozót vagy kötőanyagot vagy hasonlót tartalmaznak, a hordozóanyag előnyösen laktóz és/vagy kukoricakeményítő és/vagy burgonyakeményítő; szemcsés szilárd anyagok, például granulák; és folyadékok és félfolyadékok, például szirupok és elixírek vagy hasonlók, amelyekben édesített vivőanyagot alkalmazunk. Nyújtott hatóanyagleadású készítményeket is előállíthatunk, amelyekben a hatóanyag különféleképpen lebontható bevonatokkal, például mikrokapszulázással, többszörös bevonattal vagy hasonlóval védett.

Orális adagolásra alkalmasak többek között a tabletták, drazsék, kapszulák, pilulák, granulák, szuszpenziók és oldatok. Minden egységdózis, például minden evőkanál folyadék vagy minden tablettá vagy drazsé például 5-5000 mg-ot tartalmaz mindegyik hatóanyagból.

A parenterálisan adagolható oldatok például 0,01 - 1% mennyiséget tartalmaznak mindegyik hatóanyagból vizes vagy alkoholos oldatban.

A nitrogén-oxid szubsztrát és/vagy donor a progesztációs szerrel és más tetszőleges hatóanyaggal külön egységdózis formában, azzal egyidejűleg vagy eltérő időben adagolható a nap folyamán.

A hatóanyagok kombinációját előnyösen legalább naponta egyszer (hacsak nem olyan dózisformában, amely folyamatosan adja le a hatóanyagokat) és előnyösebben napi több alkalommal, például 2-6 osztott dózisban adagoljuk. A jellemző dózis kb. 0,5-1000 mg minden egyes hatóanyagból, noha a valamivel kevésbé hatásos szerekből, például az L-

-argininből sokkal nagyobb orális dózisok, például 500 - 10000 mg szükségesek, és másokból, például a nátrium-nitro-prusszidból alacsonyabb dózisok, például 500 - 2000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{nap}$  szükségesek. A nitro-glicerín jellemző dózisa orálisan 2,5 mg napi két alkalommal; szublinguálisan 0,8 mg napi 1 - 4 alkalommal; és transzdermálisan 0,2-0,4 mg/óra. Mivel ezen hatóanyagok legtöbbjének  $\text{LD}_{50}$  értékei a technika állásából ismertek, egy kisebb dózissal lehet kezdeni az adagolást és a dózist addig emelni, amíg pozitív hatást nem kapunk, vagy kezdetben, például egy krízis helyzetben egy nagyobb dózist lehet alkalmazni, és a dózisokat lefelé szabályozni, amint a tünetek enyhülése bekövetkezik.

Embereknek mind az L-arginin mind a progeszteron (vagy egy másik progesztin bioekvivalense) olyan arányban adagolandó, amely a vérplazmaszinteket kb. 1-5 mmol/ml-re illetve 300-1000 ng/ml-re (0,9-3  $\mu\text{mol}/\text{l}$ -re) emeli. Az NO-donort, például a nátrium-nitro-prusszidot a progeszteronnal (vagy egy másik progesztin bioekvivalensével) olyan arányban kell adagolni, amely kb. 1-10  $\mu\text{mol}/\text{l}$  illetve 300-100 ng/ml (0,9  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ) vérplazmaszintet biztosít.

A jelen találmány különféle más tárgyai, sajátosságai és kapcsolódó előnyei teljesebben felismerhetők, amint a találmányt a kísérő rajzok figyelembevételével jobban megértjük, ahol

az **1. ábra**: méhaktivitás felvételének eredménye (a méhnyomás  $\text{mmHg}/\text{mm}^2/\text{időegység}$  görbe alatti terület, [AUC]) 1 órával az L-NAME-rel (7, 12,5 és 25 mg s.c.) végzett kezelés előtt és

2 és 3 órával a kezelés után nemterhes tengerimalacokban (n = 3/csoport);

a **2. ábra** 25 mg/nap/állat L-NAME hatását mutatja tengerimalacok idő előtti szülésének (a terhesség 50-57. napján) megindulására;

a **3. ábra** L-NAME (25 mg/nap/állat a terhesség 40-47. napján) és mifepriszton (RU 486; 10 mg/állat/nap s.c.) szinergetikus hatását mutatja az abortusz megindulására a terhesség 40-47. napján;

a **4. ábra** L-arginin és L-NAME hatását mutatja patkányok méhéből a terhesség 18. napján készült csíkok spontán összehúzódására;

az **5. ábrán** L-arginin (0,1 nM - 10 nM) dóziszfüggő elernyesztő hatása látható különféle gesztációs állapotú patkányokból származó méhcsíkok spontán összehúzódására a szülés alatt és után; és

a **6. ábra** 0,6 nM - 10 nM L-arginin dózis-válasz hatását mutatja olyan nemterhes kifejlett patkányokból származó méhcsíkok összehúzódására, amelyekből a petefészkét eltávolítottuk.

Az 1. ábra oszlopai azt mutatják, hogy a nemterhes tengerimalac 7, 12,5 és 25 mg L-NAME-rel történő s.c. kezelése dózis- és időfüggő módon növelte a méhösszehúzódást

és nyomást. A méhnyomás az L-NAME-rel végzett kezelés után 2 és 3 órával kb. a duplája volt (kb. 10 mmHg/mm) a kontroll értéknek, amelyet a kezelést megelőzően regisztráltunk (kb. 10 mmHg).

Az 1. ábra adatai az L-NAME méhaktivitásra kifejtett idő- és dóziszfüggő hatását mutatják. A méhaktivitás kb. 10 mg Hg/mm<sup>2</sup> alapszintről az L-NAME-rel végzett kezelés után 2 és 3 órával megközelítőleg megduplázódott mind a 7, mind a 12,5 mg-os dózis esetében, és megháromszorozódott a 25 mg-os dózis esetében.

A terhes tengerimalacokkal végzett kísérletben a terhesség 50. napján szubkután infúzióval beadott 25 mg/nap L-NAME koraszülést eredményezett (2. ábra).

A 3. ábra az L-NAME és RU 486 kombinációjának szinergetikus hatását mutatja az abortusz megindulására a terhesség félidejében levő tengerimalacoknál. A terhesség ezen szakaszában sem a 25 mg/nap/állat L-NAME, sem a 10 mg RU 486 (kontrollok) nem indukál vetélést önmagában. A két vegyület kombinációja nagyon hatásosan, két napon belül megindította az abortuszt minden állatban.

A 4. ábrán bemutatott csíkdiagram felvételeken látható, hogy az L-arginin (1-3 nM) (A, B, E), nátrium-nitro-prusszid (5 nM) (C), nitrogén-oxid (0,1 nM) (D) alkalmazása izomfürdőben lényeges elernyedést váltott ki. Az L-arginin hatása L-NAME (3nM) (B) és metilénkék (0,1 nM) (E) adagolásával megfordítható. Ezek a csoportonként 6 állatból származó 8-16 csík jellemző felvételei. Az alapvonaltól történő minden felemelkedés egy összehúzóást jelent.

A 4. ábra szerinti csíkdiagramm azt mutatja, hogy a nátrium-nitro-prusszid (SNP) elnyújtott elernyedést okozott a spontán összehúzódó méhcsíkokban a lag periódus után, és hogy az ernyedett állapotban levő szövetek kálium-kloridra reagáltak. Hasonló felvételek készültek 4 állatból származó 12 méhcsíkkal.

A 4D) ábra szerinti csíkdiagramm felvételen látható az autentikus nitrogén-oxid gáz (0,1 nM) által létrehozott relaxáció. Hasonló felvételek készültek 4 állatból származó 8 csíkkal.

A 4. ábra szerinti felvételek azt mutatják, hogy az L-arginin (1 nM) a spontán összehúzódó szövetek elernyedését váltotta ki, és ezek a hatások ugyanazon csíkban [4A) ábra] ismételhetők voltak, és az L-arginin (1nM) elernyesztő hatását a metilénkék (0,1 nM) megszüntette, ha azt az L-arginin (B) előtt adtuk a rendszerhez.

3 nM L-argininnek az izomfürdőhöz történő adása az összehúzódás (A) azonnali (10-15 percig tartó) elernyedését okozta. Az L-arginin (3 nM) hatását L-NAME (3 nM) antagonizálta, ha az L-arginin által okozott elernyedés alatt adtuk a rendszerhez (B). Ezek jellemző felvételek, és az alapvonaltól történő mindegyik felemelkedés egy összehúzódást jelent. Hasonló válaszokat figyeltünk meg 6 állatból származó 12 méhcsík esetében. A nátrium-nitro-prusszid (SNP), egy nitrogén-oxid donor, terhes patkányban a spontán összehúzódó méh relaxációját okozta a terhesség 18. napján. Nátrium-nitro-prusszid alkalmazása spontán összehúzódó méhcsíkokban a lag periódus után elnyújtott

elernyedést okozott (C). Az elernyedte állapotban levő szövetek nitro-prusszid adagolását követően kálium-kloridra (KCl) reagáltak (D).

Metilénkék hatása terhes patkányokból a gesztáció 18. napján készült méhcsíkok L-argininnel indukált elernyedésére (E). 1 nM L-arginin spontán összehúzódó szövetek elernyedését okozta, és az L-arginin (1 nM) elernyesztő hatását 0,1 nM metilénkék megszüntette, amikor az L-arginin alkalmazása előtt adtuk a rendszerhez (E).

A kísérletekben, amelyeknek eredményeit az 5. ábra mutatja, a szöveteket a gesztáció 17-22. napján (d17, d18, d19 és d22), a 22. napon (d22 dfel) szülés előtt és spontán szülés alatt (d22DEL, 1-3 utód) vagy a szülés utáni 1. (d1pp) és 2. (d2pp) napon kaptuk. A spontán méhösszehúzódás teljes gátlásának időtartama dóziszfüggő. Az L-arginin hatása 1 nM koncentrációtól szignifikánsan ( $P < 0,01$ ) csökken a spontán szülés napján és a szülés után, minden más időhöz viszonyítva. Minden adatpont átlag + négyzetes középhiba (SEM) értéket jelent. Minden időpontban összesen csoportonként 4-6 állatból származó 8-16 csíkot vizsgáltunk.

A kísérletekben, amelyek eredményét a 6. ábra mutatja, olyan nemterhes patkányok, amelyek petefészket eltávolítottuk, szubkután injekció formájában 1  $\mu$ g ösztradiol-17- $\beta$ -t (OVX + E), 2 mg progeszteront (OVX + P), ösztradiolt és progeszteront (OVX + E + P) kaptak szézámolajban, vagy csak olajat magában (OVX és olaj) 3 napon át, az összehúzódási mérések előtt. Az értékek átlag + SEM a csoportot alkotó 4 állattól származó 4 csíkra vonat-

kozóan. Az adatokat ismételt ANOVA módszerrel analizáltuk négy csoporton.

$P < 0,05$  OVX + P vs OVX + E.

Ezekből a vizsgálatokból arra következtethetünk, hogy a nitrogén-oxid szintézisének L-NAME-rel történő gátlása a méh összehúzódásának és a méh belső nyomásának növekedését okozza terhes és nemterhes tengerimalacokban egyaránt. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a nitrogén-oxidot a méh állítja elő, hogy fenntartsa a szerv nyugalmi állapotát. Továbbá, L-NAME alkalmazása terhes tengerimalacokban koraszülést és szülést vált ki. Ez az adat azt mutatja, hogy a nitrogén-oxidra szükség van a terhesség fenntartásához, és hogy amikor a nitrogén-oxid szintézisét blokkoljuk, a szülés bekövetkezik.

Ezen vizsgálatok eredményei azt is mutatják, hogy terhes és nemterhes patkányokból származó összehúzóó méhcsíkok nitrogén-oxid szubsztráttal (L-argininnel) történő *in vitro* kezelése lényegében gátolja az összehúzóást. Hasonló hatásokat mutattak autentikus nitrogén-oxid gázzal és nitrogén-oxid donorokkal (nátrium-nitro-prusszid) végzett kezelések is. A nitrogén-oxid szubsztrát méhelernyesztő hatását a metilénkék (guanilát cikláz gátló) blokkolja. Ezek a vizsgálatok világosan mutatják, hogy az L-arginin - nitrogén-oxid CGMP rendszer a méhben létezik, és hogy ez a rendszer szabályozza a méh összehúzóását mind terhes, mind nemterhes állapotban.

Emellett, az L-arginin összehúzóást gátló képessége a

szülési fájdalmak és a szülés alatt csökken. Az L-argininre adott gátló választ a progeszteron szabályozza. Ezért ezek a vizsgálatok azt szemléltetik, hogy a nitrogén-oxid fenn tudja tartani a méh nyugalmát a terhesség alatt, de a szülés alatt nem. Továbbá, a nitrogén-oxid szintézist progeszteron szabályozza. Így a progeszteron időben bekövetkező csökkenése gátolja a nitrogén-oxid termelést, és így szülést indukálhat.

Ezekből az eredeti tanulmányokból látható, hogy a nitrogén-oxid szubsztrátok és donorok a méhösszehúzódnak gátlására és a nitrogén-oxid szintézis gátlására vagy a méhösszehúzódnak serkentésére használhatók. Továbbá, mivel a progeszteronra szükség van a nitrogén-oxid hatékonyságához, egy progesztin egy nitrogén-oxid szubsztráttal és/vagy donorral kombinációban egy megfelelő kombináció a gátlásra, míg egy antiprogesztin és egy nitrogén-oxid gátló kombinációja hatásosan serkenti a méh összehúzódnakát.

Emellett, mivel más kezelést alkalmazunk a méhösszehúzódnak és szülés gátlására vagy serkentésére, a fenti rendszerek hatásosak prosztaglandin gátlók, oxitocin antagonisták, prosztaciklin mimetikumok és  $\beta$ -agonisták valamint nitrogén-oxid szubsztrát és/vagy donor kombinációja esetében a méh összehúzódnakának gátlására. Megfordítva, antiprogesztinek, prosztaglandinok és citokinok nitrogén-oxid gátlókkal a méhösszehúzódnak serkentésére használhatók.

Így a jelen találmány szerinti eljárás méhösszehúzódnak rendellenességek, így koraszülés, szülés utáni vérzés, dysmenorrhoea és más menstruációs problémák (például

diszfunkcionális méhvérzés) és elnyúló szülés nitrogén-oxid szintáz szubsztráttal (például L-argininnel), nitrogén-oxid donorral vagy mindkettővel önmagában vagy méhösszehúzóaszt gátló szerekkel (például prosztaglandin gátlókkal, prosztaciklin mimetikumokkal, progeszteronnal, oxitocin antagonistákkal és  $\beta$ -antagonistákkal) további kombinációban történő kezelésére vonatkozik. Továbbá, a jelen találmány tárgya eljárás méhösszehúzóaszt serkentésére olyan rendellenességek esetében, mint az elégtelen menses, abortusz és szülés serkentésére nitrogén-oxid gátlókkal, így L-NAME-rel (NG-nitro-L-arginin-metil-észterrel) önmagában vagy progeszteron antagonistával, oxitocinnal és/vagy prosztaglandinal kombinációban.

A jelen bejelentésben leírt eljárás más simaizom-rendellenességek, így a szív-érrendszer, gyomor-bél traktus, légutak, húgyutak (például vizelet inkontinencia) stb. rendellenességeinek kezelésére is használható. Az eljárás magas vérnyomás (férfiben és nőben egyaránt) és trombotikus rendellenességek kezelésére is alkalmazható az itt leírt adagolási rendszert követésével.

További részletek megadása nélkül azt gondoljuk, hogy a szakember az előző leírás alapján a jelen találmányt teljes terjedelmében alkalmazni tudja. Az előnyös speciális foganatosítási módok ezért csupán bemutatásra szolgálnak és semmiképpen nem korlátozó jellegűek. A fentebb és a későbbiekben idézett bejelentések, szabadalmi leírások és közlemények ismeretanyaga utalás formájában a leírás részét képezi.

## **Példák**

### Példák méhösszehúzóadás gátlására

#### 1. példa

##### Dysmenorrhoea kezelése

Nemterhes menstruáló humán nőnek (kb. 20-45 éves; 50-80 kg testtömegű), akinél dysmenorrhoea tünetei jelentkeztek, 0,5-20 g L-arginint adunk per os naponta három osztott dózisban, amíg a tünetek javulnak. Ezután 5-20 g L-arginint adunk naponta, amíg a tünetek elmúlnak.

#### 2. példa

##### Dysmenorrhoea kezelése

Egy olyan nőnek, aki az 1. példában említetthez hasonló és ugyanazon tünetei vannak, naponta 2 x 2,5 mg nitroglicerint adagolunk ugyanazon előírást követve, amíg a tünetek javulnak.

#### 3. példa

##### Dysmenorrhoea kezelése

Egy olyan nőnek, aki az 1. példában említetthez hasonló, napi 0,5 - 20 g L-arginint és/vagy 2 x 2,4 mg nitro-glicerint 60 mg progeszteronnal kombinációban adunk naponta a tünetek javítására.

#### 4. példa

##### Dysmenorrhoea kezelése

Egy olyan nőnek, aki a 3. példában említetthez hasonló,

naponta 0,5-20 g L-arginint és/vagy 2 x 2,5 g nitro-glicerint adagolunk proszttaglandin gátlóval (például napi 4 alkalommal 500 mg aszpirinnel) együtt.

#### 5. példa

##### Koraszülés kezelése

Egy nőnek (kb. 20-40 éves, 50-80 kg), aki általában a terhesség második felében van, és koraszülésre utaló jeleket mutat, ezen belül szülési fájdalmakat észlel, napi 0,5-20 g L-arginint adagolunk három osztott dózisban addig, amíg a tünetek javulnak.

#### 6. példa

##### Koraszülés

Egy terhes nőnek, aki az 5. példában leírthoz hasonló, napi 2 x 25 mg nitro-glicerint adunk addig, amíg a tünetek megszűnnek.

#### 7. példa

##### Koraszülés

Egy terhes nőnek, aki az 5. példában leírthoz hasonló, napi 0,5-20 g L-arginint és/vagy 2 x 25 mg nitro-glicerint adagolunk napi 100-2000 mg aszpirinnel kombinációban addig, amíg a tünetek megszűnnek.

#### 8. példa

##### Koraszülés

Egy terhes nőnek, aki az 5. példában leírthoz hasonló,

napi 0,5-20 g L-arginint és 2 x 25 mg nitro-glicerint adagolunk orálisan napi 20-200 mg fenoterollal kombinációban addig, amíg a tünetek megszűnnek.

### Példák szülés serkentésére

#### 8. példa

##### Szülés serkentése

Egy terhes nőnek (kb. 20-40 éves, 60-80 kg), aki a terhesség 39-41. hetében gyenge szülés fájdalmakat és méhnyaki elégtelenséget mutat, és nem halad előre a szülés folyamatában, L-NAME-t (0,1-10 mg/kg) adagolunk naponta per os, osztott dózisban a tünetek javítására és a szülés serkentésére.

#### 9. példa

##### Szülés serkentése

Egy terhes nő páciensnek, aki a 8. példában leírthoz hasonló, napi 1-10 mg/kg L-NAME-t adunk antiprogesztinnel [például 100-600 mg/nap mifeprisztonnal (RU 486-tal) 2 vagy 3 napig] kombinációban a tünetek megszüntetésére.

#### 10. példa

##### Szülés serkentése

Egy terhes nő páciensnek, aki a 8. példában leírthoz hasonló, napi 1-10 mg/kg L-NAME-t adunk prosztaglandinnal (például 0,1-5 µg/perc i.v. PGE2-vel) kombinációban a tünetek javítására.

11. példa

Szülés serkentése

Egy terhes nő páciensnek, aki a 8. példában leírthoz hasonló, napi 0,1-10 mg/kg L-NAME-t adagolunk oxitocinnal (például 0,5 - 20 mIU/perc i.v. szintocinonnal) kombinációban.

12. példa

Abortusz és terhességmegszakítás

Egy terhes nőnek (kb. 20-40 éves, 60-80 kg), aki a terhesség első harmadában van (1-12 hetes terhes) és a terhesség megszakítását kívánja, napi 0,1-10 mg/kg L-NAME-t adagolunk a méh összehúzódásának kiváltására és a terhesség megszüntetésére.

13. példa

Abortusz és terhességmegszakítás

Egy terhes nőnek, aki a 12. példa szerintihez hasonló, napi 0,1-10 mg/kg L-NAME-t adagolunk progeszteron antagonistával (például per os 100-600 mg/nap RU 486-tal) kombinációban.

14. példa

Abortusz és terhességmegszakítás

Egy terhes nőnek, aki a 12. példa szerintihez hasonló, napi 0,1-10 mg/kg L-NAME-t adagolunk prosztaglandinnal (például 100-2000 µg/nap szulprosztonnal i.v. vagy i.m.) kombinációban a terhesség megszakítására.

15. példa

## Elégtelen menses kezelése

Egy nem terhes nőnek (kb. 20-40 éves, 50-80 kg), akinél elégtelen mensesszel kapcsolatos problémák jelentkeznek a ciklus alatt, 0,1-10 mg/nap L-NAME-t egyedül vagy antiprogesztinnel (például per os 100-600 mg/nap RU 486-tal) és/vagy egy prosztaglandinnal (például i.v. vagy i.m. 100-2000 µg/nap szulprosztonnal vagy orálisan 50-5000 µg/nap miszoprosztollal) kombinációban adagolunk.

Az előző példákat hasonló sikerrel ismételtethetjük, ha az általánosan vagy speciálisan leírt reaktánsokat és/vagy a találmány szerinti műveleti körülményeket alkalmazzuk az előző példákban leírtak helyett.

Az előző leírásból a szakember könnyen megbizonyosodhat a jelen találmány lényeges jellemzőiről, és anélkül, hogy annak szellemétől és körétől eltávolodna, a találmányon számos változtatást és módosítást hajthat végre a különféle alkalmazásokra és állapotokra történő adaptálás céljából.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. a) Nitrogén-oxid szintáz szubsztrát és/vagy nitrogén-oxid donor önmagában vagy adott esetben egy vagy több prosztaciklin gátlóval, prosztaciklin-mimetikummal, progesztinnel, oxitocin antagonistával vagy  $\beta$ -agonistával kombinációban, méhösszehúzódot hatásosan gátló mennyiségben, vagy

b) nitrogén-oxid gátló önmagában, vagy adott esetben egy vagy több progeszteron antagonistával, oxitocinnal vagy oxitocin analóggal vagy prosztaciklinnel kombinációban, méhösszehúzódot serkentő mennyiségben való alkalmazása nő emlős méhe nitrogén-oxid függő összehúzódot szabályozására alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

2. (a) Nitrogén-oxid-szintáz szubsztrát és/vagy nitrogén-oxid donor önmagában, vagy adott esetben egy vagy több prosztaciklin gátlóval, prosztaciklin-mimetikummal, progesztinnel, oxitocin antagonistával vagy  $\beta$ -agonistával kombinációban, de nem (a) önmagában és nem (a) progesztinnel kombinációban való alkalmazása dysmenorrhoea, diszfunkcionális méhvézés, szülés utáni vézés kezelésére vagy koraszülés kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

3. (b) Nitrogén-oxid gátló önmagában, vagy adott esetben egy vagy több progeszteron antagonistával,

oxitocinnal vagy oxitocin analóggal vagy prosztaglandinnal kombinációban való alkalmazása elégtelen menses kezelésére vagy terhes nőben abortusz kiváltására vagy szülés serkentésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

4. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a nő emlős ember, aki dysmenorrhéától szenved.

5. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a nő emlős ember, akinél dysmenorrhéa lépett fel vagy várhatóan fellép.

6. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a nő emlős ember, akinél koraszülés következett be vagy várhatóan bekövetkezik.

7. Nitrogén-oxid szintáz szubsztrát alkalmazása az 1. igénypont szerint.

8. L-Arginin alkalmazása a 4. igénypont szerint.

9. Nitrogén-oxid donor alkalmazása az 1. igénypont szerint.

10. Nátrium-nitro-prusszid, nitro-glicerin, gliceril-trinitrát, SIN-1, izoszorbid-mononitrát vagy izoszorbid-dinitrát alkalmazása a 9. igénypont szerint.

11. A 9. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a nitrogén-oxid donor orálisan adagolható.

12. A 2. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a nitrogén-oxid szubsztrátot vagy donort progesztinnel kombinációban használjuk.

13. A 11. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a nitrogén-oxid mellett egy prosztaglandin gátlót használunk.

14. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a nő emlős egy terhes ember és a kezelés abortusz kiváltása vagy

szülés serkentése.

15. A 14. igénypont szerinti alkalmazás, ahol L-NAME-t vagy ekvivalens nitrogén-oxid gátlót használunk.

16. A 14. igénypont szerinti alkalmazás, ahol L-NAMET progeszteron antagonistával kombinációban használunk.

17. Mifepriszton (RU 486) alkalmazása a 16. igénypont szerint.

18. A 14. igénypont szerinti alkalmazás, ahol L-NAME-t proszttaglandinnal kombinációban használunk.

19. A 18. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a proszttaglandin szulproszton.

20. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol L-NAME-t oxitocin antagonistával kombinációban használunk.

21. Gyógyászati készítmény, amely nitrogén-oxid szintáz szubsztrátot és/vagy nitrogén-oxid donort egy vagy több proszttaglandin gátlóval, prosztaciklin mimetikummal, progesztinnel, oxitocin antagonisitával vagy  $\beta$ -agonistával kombinációban, de nem egyedül progesztinnel kombinációban tartalmaz.

22. Gyógyászati készítmény, amely nitrogén-oxid gátlót egy vagy több progeszteron antagonistával, oxitocinnal vagy oxitocin analóggal vagy proszttaglandinnal kombinációban tartalmaz.

*R*  
*G. L. P. v. g.*

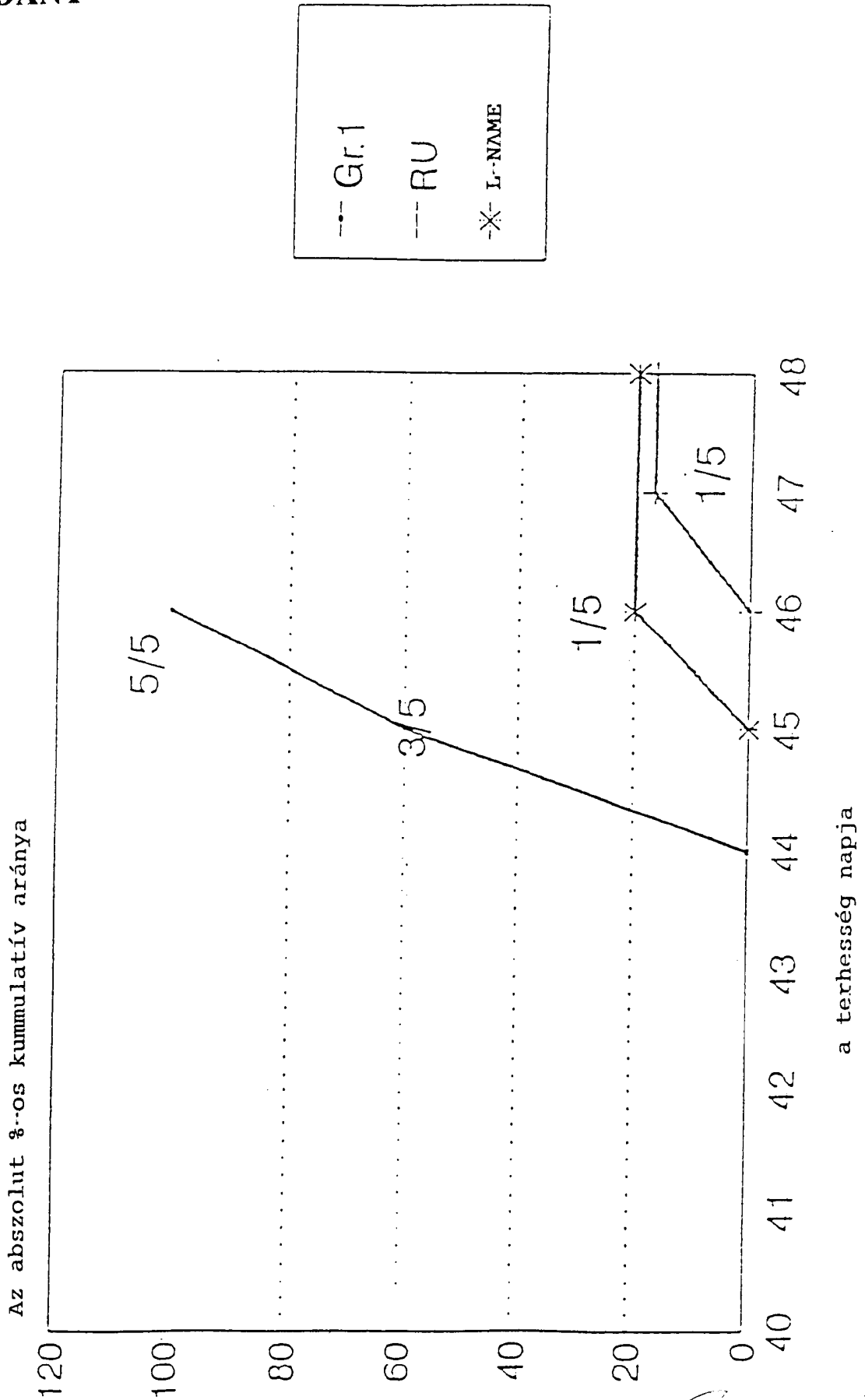
A meghatalmazott:  
*P. ...*  
Magyarországi Szabadalmi Hivatal  
11-19-11 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323





# KÖZZÉTÉTELI FELDANI

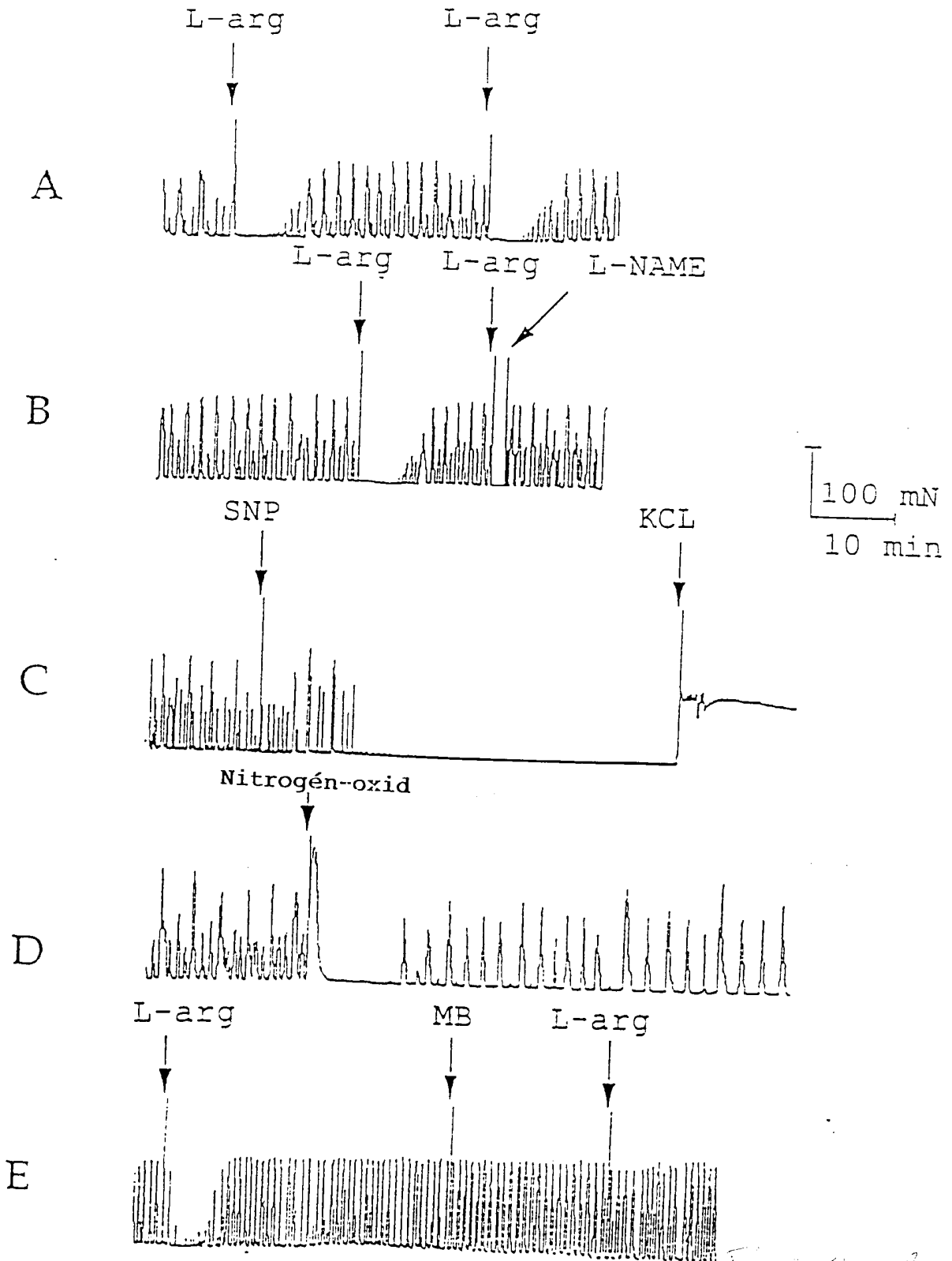
3. ábra



*[Handwritten signature]*  
 Budapesti Állatorvosi Egyetem  
 Állatorvosi Intézet  
 H-1063 Budapest, Andrássy út 113.  
 Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

**FÖZZÉTÉTEL  
FELDANI**

4. ábra

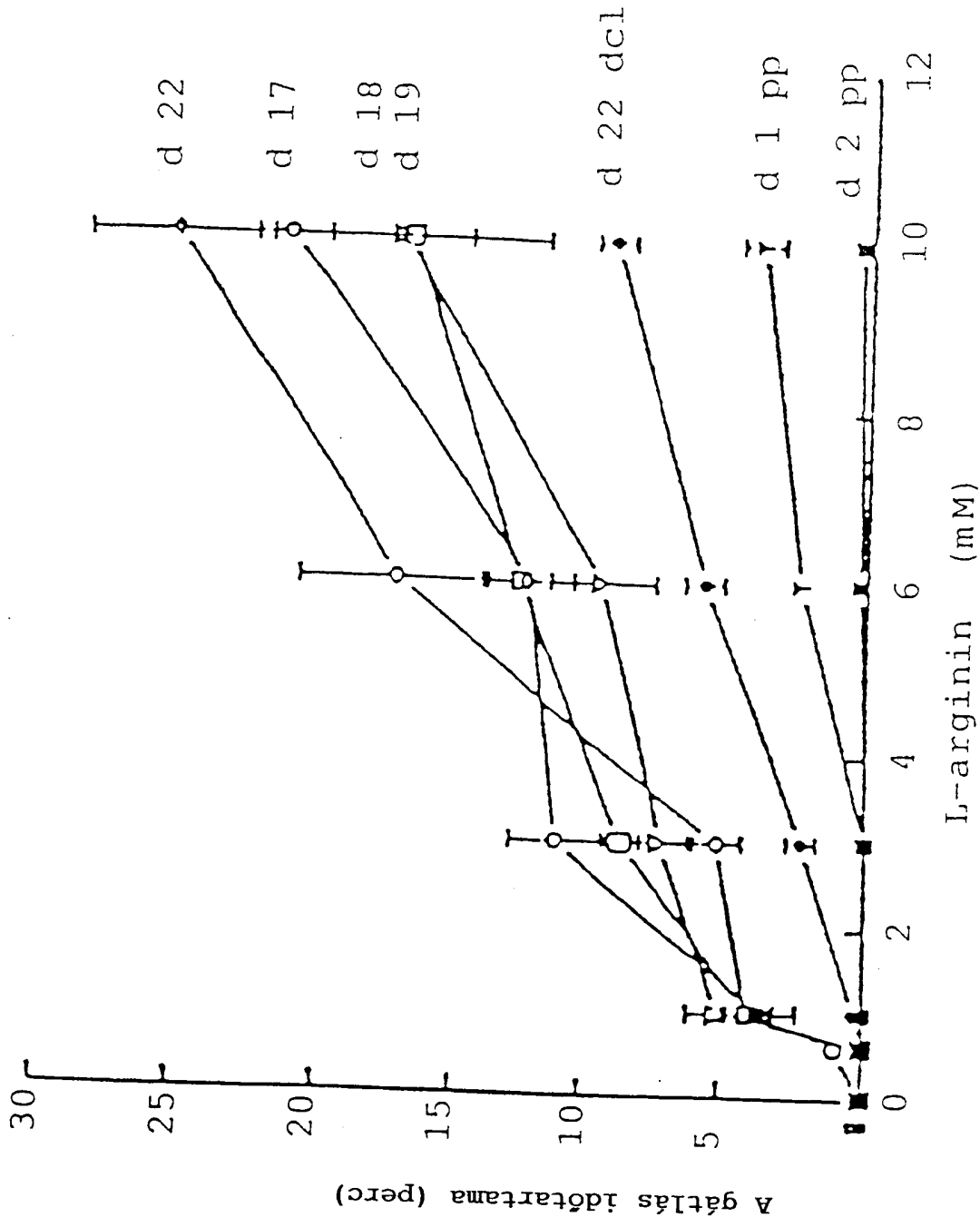


*Handwritten signature:* [Illegible]

Dr. [Illegible]  
 SZABÓ [Illegible]  
 az S. [Illegible]  
 Szentmihályi [Illegible]  
 H-1062 Budapest, Antalfi utca 113.  
 Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

**FÖZZÉTÉTEL  
FELDANI**

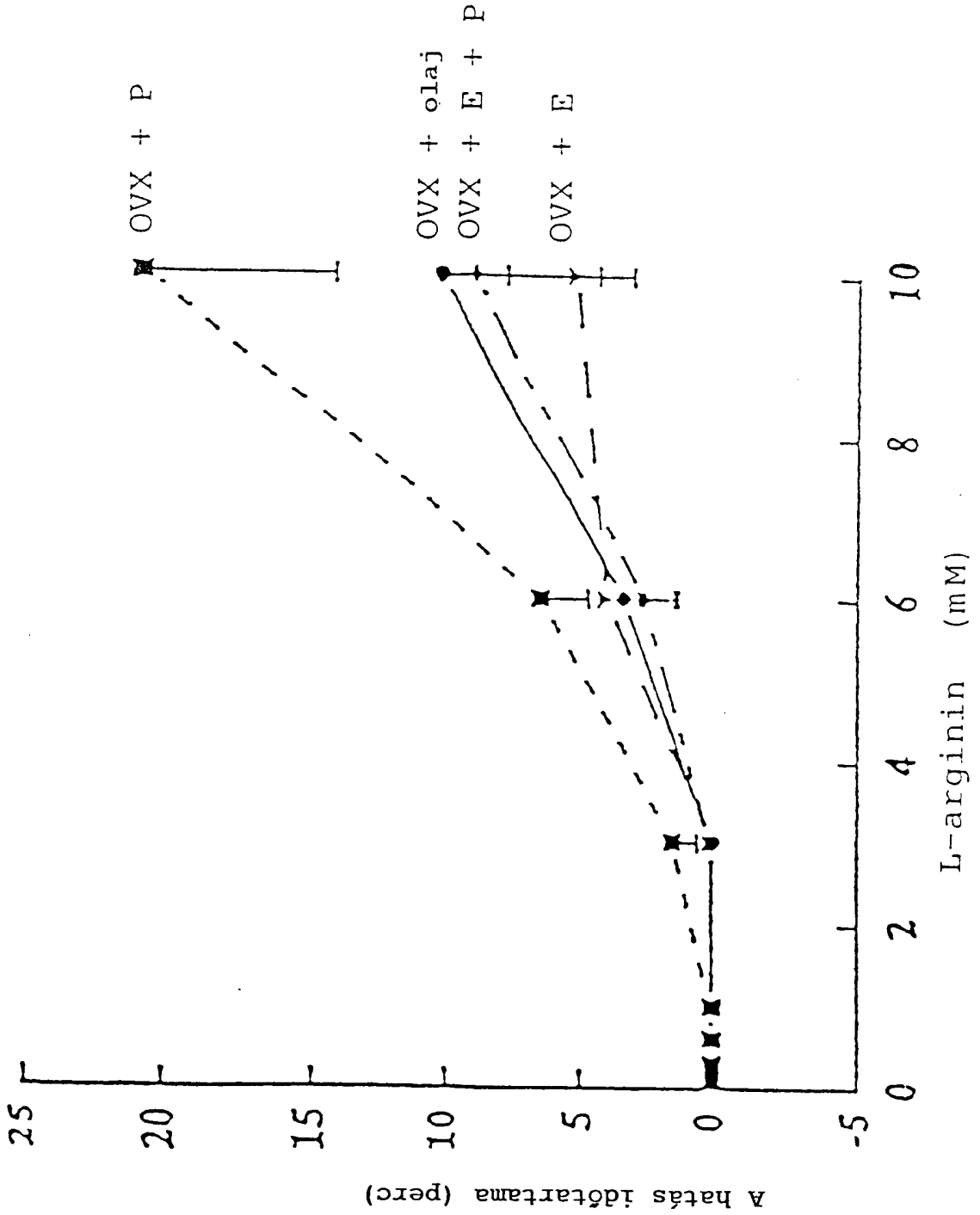
5. ábra



*F. ...*  
 az S. ...  
 H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
 Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

**YÖZZÉTÉSI  
FELDANI**

6. ábra



*[Handwritten signature]*  
 Dr. habil. Csiki Zoltán  
 az Állatorvosok Orvostudományi  
 Intézetének igazgatója  
 II-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
 Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323