

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 970865 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 970865

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 31/485

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 29.08.1995

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 28.02.1997

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 14.03.1997

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 29.08.1995 PCT/US1995/010994
Internationell ansökan - International
application

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

02.09.1994 US 300736 01.02.1995 US 382063

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Virginia Commonwealth University, Medical College of Virginia MCV Station, 1200 East Marshall Street, Richmond, VA 23298,
AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Mayer, David J., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • Price, Donald D., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • Mao, Jinnren, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 • Lyle, John W., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Forssén & Salomaa Oy, Lautatarhankatu 8 B, 00580 Helsinki

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

Ei-huumaavaa kipulääkeainetta sekä kivun poistamisen tehostajaa sisältävä, kipua lievittävä koostumus

**Sammansättning som lindrar smärta och innehåller ickenarkostiskt smärtstillande medel samt effektkökande medel för att
avlägsna smärta**

- Ei-huumaavaa kipulääkeainetta sekä kivun poistamisen tehostajaa sisältävä,
kipua lievittävä koostumus
- Sammanställning som lindrar smärta och innehåller icke-narkotiskt smärt-
5 stillande medel samt effektökande medel för att avlägsna smärta

Keksinnön tausta

10

- Keksinnön kohteena ovat menetelmä ja koostumus kivun lievittämiseksi. Erityisemmin, keksintö kohdistuu menetelmään kivun, esimerkiksi niveltulehduksesta johtuvan kivun, lantion-ristiselän kivun, lihas-tukiranka-kivun, kipeään nieluun liittyvän kivun ja muiden vastaavien lievittämiseksi antamalla kivun lievitystä kaipaavalle nisäkkäälle
- 15 ei-huumaavaa kipulääkeainetta, esimerkiksi niinkutsuttua kivihiilitervasta saatua kipulääkeainetta kuten asetaminofeenia tai ei-steroidista, tulehduksia torjuvaa lääkeainetta (NSAID) kuten aspiriinia tai ibuprofeenia, sekä kivun poistumista tehostavana aineena N-metyyli-D-aspartaatti-reseptorin antagonistia, joka ei ole myrkyllistä, esimerkiksi morfinaania kuten dekstrometorfaania tai dekstrorfaania, tai
- 20 sellaista ainetta, joka ei ole myrkyllistä ja joka salpaa N-metyyli-D-aspartaatti-reseptorin aktivoitumisen johdosta jonkin huomattavan solun sisäisen seuraamuksen, esimerkiksi gangliosidia kuten GM₁-gangliosidia tai GT_{1b}-gangliosidia.

- Alalla tunnetaan hyvin ei-huumaavien kipulääkeaineiden kuten NSAID-yhdisteiden, jotka ovat hyvin laaja lääkeaineiden joukko, ja joista voidaan mainita aspiriini, ibuprofeeni, flurbiprofeeni ja muut vastaavat, kipua poistavat ja tulehdusta torjuvat ominaisuudet. Näillä kaikilla NSAID-yhdisteillä on kuitenkin taipumus aiheuttaa ruuansulatuskanavaan kohdistuvia sivuvaikutuksia, jotka vaihtelevat suhteellisen lievistä vaikutuksista (ruuansulatushäiriö ja närästys) sangen voimakkaisiin vaikutuksiin (mahan tai pohjukkaissuolen haavautuminen). Asetaminofeeni on tavallinen kotitalouksien kipulääkeaine. Kuitenkin tämän lääkeaineen akuutin yliannostuksen on tiedetty aiheuttavan maksan kuolemaanjohtaneen vaurioitumisen. Tällaisten haitallisten sivuvaikutusten vaara ja niiden vakavuus saattavat voimistua olennaisesti, kun
- 25
- 30

niitä annetaan pitkien ajanjaksojen ajan. Tämä pätee erityisesti niveltulehduksesta johtuvan kivun tapauksessa, jolloin pitkäaikainen kivunpoisto on välttämätöntä. Mikäli ei-huumaavan kipulääkeaineen kuten NSAID-yhdisteen kipua poistavaa aktiivisuutta voitaisiin parantaa merkittävästi, niin tällöin näiden lääkeaineiden annostusta voitaisiin pienentää ja ne saataisiin turvallisemmiksi niiden kipua poistavaa vaikutus-
 5 tehoa kuitenkaan heikentämättä.

Dekstrometorfaani on levorfanolin kodeiinianalogin d-isomeeri. Alalla on esitetty, että erona l-isomeerille deksrometorfaanilla ei ole kipua poistavia eikä riipuvuutta aiheuttavia ominaisuuksia [Goodman and Gilman's: "The Pharmacological Basis of
 10 Therapeutics", 8. painos, McGraw-Hill, Inc. (1990), sivu 518]. Dekstrometorfaanilla olevan, yskää torjuvan aktiivisuuden seurauksena sitä on alettu käyttää erilaisissa, ilman lääkärin määräystä ostettavissa, suun kautta annettavissa hoitavissa valmisteissa (tableteissa, siirapeissa) vilustumistautien, influenssan ja/tai yskätilojen lievittämiseksi. Monet, ehkä peräti useimmat näistä lääkkeistä sisältävät myös ei-huumaavaa ki-
 15 pulääkeainetta kuten jotakin NSAID-yhdistettä. Niinpä esimerkiksi patenttijulkaisussa US nro 5 164 398 on kuvattu sellaisen hoitavan koostumuksen erilaisia suun kautta annettavia annostelumuuotoja, joka koostumus sisältää kipua poistavana komponenttina (S)-lysiinisulolanaan olevaa (S)-ibuprofeenia ja yskää poistavana komponenttina
 20 hydrobromidisulolanaan olevaa deksrometorfaania, sekä tämän koostumuksen käyttö kivun ja/tai tulehduksen hoitoon kohteessa, joka kärsii vilustumissairaudesta, influenssasta ja/tai yskätilasta.

Patenttijulkaisussa nro US 4 446 140 on kuvattu menetelmä suussa esiintyvän kivun
 25 kuten suuontelossa, hampaissa, ikenissä ja muilla, huulien, kielen ja suun limakalvo-
 pinnoilla esiintyvän kivun tai epämukavuuden hoitamiseksi, joka kipu johtuu sellaisista syistä kuin hammassärystä, hampaiden ärsytyksestä, haavautumista, ientulehdukseen liittyvästä ärsytyksestä, hammaslääketieteellisestä hampaiden käsittelystä ja siihen tarkoitetuista välineistä, suukirurgisista toimenpiteistä ja muista
 30 vastaavista, antamalla pelkkää deksrometorfaania tai yhdessä tavanomaisen kipulää-
 keaineen kuten asetaminofeenin, indometasiinin, ibuprofeenin tai naprokseenin

kanssa tai tavanomaisen puuduttavan aineen kuten bentsokaiinin tai butakaiinin kanssa.

5 Eurooppalaisessa patenttihakemuksessa 0 081 823 on kuvattu menetelmä kuukautishäiriöön liittyvän kivun ja epämiellyttävän olon tilapäiseksi vähentämiseksi antamalla dekstrometorfaania yksinään tai yhdistelmänä yhden tai useamman muun lääkeaineen, esimerkiksi kipua poistavan aineen kuten asetaminofeenin, indometasiinin, ibuprofeenin tai naprokseenin kanssa.

10 Alalla ei ole tähän saakka todettu eikä tunnustettu sitä, että NSAID-yhdisteen tai asetaminofeenin kipua poistavaa vaikutustehoa voidaan parantaa huomattavasti antamalla NSAID-yhdistettä tai asetaminofeenia ennen dekstrometorfaanin antamista kivun poistamista tehostavana määränä, samanaikaisesti tämän antamisen kanssa tai sen jälkeen. Niinpä patenttijulkaisuissa nrot US 5 164 398 ja 4 446 140 sekä eu-
15 rooppalaisessa patenttihakemuksessa 0 081 823 on kulloinkin kuvattu dekstrometorfaanin annostukset, jotka eivät riitä parantamaan millään ohessa mainitulla kipulääkeaineella olevaa, kipua poistavaa vaikutustehoa. Vaikka näissä julkaisuissa on myös kuvattu sellaiset dekstrometorfaanin annostukset, jotka johtaisivat oheisen keksinnön puitteissa havaitulla tavalla NSAID-yhdisteen tai asetaminofeenin parantuneeseen
20 tehokkuuteen, niin tällainen tulos on kuitenkin saatu täysin vahingossa ja sattumanvaraisesti.

Keksinnön yhteenveto

25 Esillä olevan keksinnön mukaisesti aikaan on saatu menetelmä kivun lievittämiseksi, jossa menetelmässä kivusta kärsivälle nisäkkäälle annetaan (a) kivuttomuutta aikaansaava määrä ei-huumaavaa kipulääkeainetta kuten NSAID-yhdistettä tai asetaminofeenia sekä (b) kivun poistamista tehostava määrä vähintään yhtä kivun poistamista tehostavaa ainetta, joka on valittu N-metyyli-D-aspartaattireseptorin antagonistin,
30 joka ei ole myrkyllistä, ja sellaisen aineen, joka ei ole myrkyllistä ja joka salpaa N-metyyli-D-aspartaatti-reseptorin aktivoitumisen seurauksena jonkin huomattavan solun sisäisen seurauksen, joukosta, ja jossa menetelmässä yhdistettä (a) annetaan

ennen yhdistettä (b), niitä annetaan samanaikaisesti tai yhdistettä (a) annetaan yhdisteen (b) jälkeen.

- Keksinnön mukaisen menetelmän sekä hoitavan koostumuksen avulla voidaan hoitaa
- 5 kaikenlaisia kiputiloja, eikä vain niitä kipuja, jotka liittyvät vilustumissairauteen, yskään, suukipuun ja/tai kuukautishäiriöihin kuten asianlaita on tekniikan nykytason mukaisissa ratkaisuisa. Niinpä nisäkkäässä, joka tarvitsee kivun lievitystä, mutta jossa ei kuitenkaan esiinny mitään edellä mainittua tilaa, voidaan päästä parantuneeseen kivunpoistoon käyttämällä ei-huumaavan kipulääkeaineen samanlaista annostusta, tai yhtäsuureen kivunpoistoon käyttämällä tämän ei-huumaavan kipulääkeai-
- 10 neen pienempää annostusta, kun tätä ei-huumaavaa kipulääkeainetta annetaan ennen kivun poistamista tehostavaa ainetta, samanaikaisesti sen kanssa tai kivun poistamista tehostavan aineen antamisen jälkeen. Edelleen, tämä keksinnön mukaisella menetelmällä kivun lievittämiseksi sekä hoitavalla koostumuksella, jota käytetään menetelmän toteuttamiseksi, saadaan aikaan erittäin tehokas kivun poisto monissa sellaisissa kiputiloissa, joita ei ole mainittu millään tavalla tekniikan nykytason mukaisissa ratkaisuisa. Niinpä esimerkiksi ei-huumaavan kipulääkeaineen tietyn suuruisen annoksen tapauksessa keksinnön avulla päästään merkittävästi parempaan kivun lievi-
- 15 tykseen verrattuna siihen tilanteeseen, johon päästään antamalla tätä kipulääkeainetta yksinään sellaisissa kiputiloissa kuten niveltulehduksesta johtuvan kivun, lantion-ristiselän kivun, lihas-tukiranka-kivun, kipeään nieluun liittyvän kivun ja muiden vastaavien tapauksessa, joihin jokaiseen liittyy aktiivinen tulehduskohta.
- 20

- Käsitteen "N-metyyli-D-aspartaatti-reseptori" on tarkoitus kattaa kaikki tähän
- 25 NMDA-reseptoriin liittyvät sitoutumiskohtien alaluokat, esimerkkeinä glysiinin sitoutumiskohta, fenyylisyklidiinin (PCP) sitoutumiskohta ja muut vastaavat, sekä NMDA-kanavan. Niinpä esillä olevan keksinnön puitteissa käytetään sellaisia ei-myrkyllisiä aineita, jotka salpaavat NMDA-reseptorin sitoutumisko

Ohessa käytetty käsite "ei ole myrkyllistä" tai "ei-myrkyllinen" on suhteellinen ja sillä tarkoitetaan mitä tahansa sellaista ainetta, jonka antamisen ihmiselle Yhdysvaltain lääkintäviranomaiset (Food and Drug Administration; FDA) ovat hyväksyneet, tai jonka antamisen ihmiselle FDA hyväksyisi tavanomaisia arvosteluperusteita tai vakiintunutta käytäntöä noudattaen. Ohessa käytetyn käsitteen "ei ole myrkyllistä" tai "ei-myrkyllinen" avulla nämä esillä olevan keksinnön käytännön toteutuksessa käyttökelpoiset NMDA-reseptorin antagonistit tai salpaajat erotetaan sellaisista NMDA-reseptorin antagonisteista kuten MK 801 {yhdiste 5-metyyli-10,11-dihydro-SH-dibentse[a,d]syklohepteeni-5,10-imiini}, CPP {yhdiste 3-[2-karboksipiperatsin-4-yyli]propyyli-1-fosfonihappo} sekä PCP {yhdiste 1-(1-fenyyli-2-piperidinyli)piperidiini}, joiden myrkyllisyys tekee mahdottomaksi niiden käytön hoitosovellutuksissa.

Käsitteellä "kipua lievittävä" on tarkoitus ymmärtää ilmaisuja "kipua tukahduttava" sekä "kipua estävä", koska keksintöä voidaan soveltaa jo olemassa olevan kivun lievittämiseen sekä sellaisen kivun tukahduttamiseen tai estämiseen, jota kipua synnyisi muussa tapauksessa välittömän, kipua tuottavan tilanteen seurauksena.

Piirustusten lyhyt kuvaus

20 Liitteenä olevissa piirustuksissa:

Kuvio 1 on pylväsdiagrammi, jossa verrataan sekä ennen kunkin testattavan aineen antamista ihon sisäisellä injektioilla että tämän antamisen jälkeen niveltulehduksesta johtuvaa kipua osoittavan mekaanisen kipuherkkyyden voimakkuuseroja laboratorioeläimissä, joihin on aiheutettu niveltulehdus;

Kuvio 2 on pylväsdiagrammi, jossa verrataan näissä eläimissä sekä ennen kunkin testattavan aineen antamista injektioilla että tämän antamisen jälkeen niveltulehduksesta johtuvaa kipua samoin osoittavan spontaanin, kipuun liittyvän käyttäytymisen eroja (kiihtyneen käpälän nostamisen kesto);

Kuvio 3 on pylväsdiagrammi, jossa verrataan näissä eläimissä sekä ennen kunkin testattavan aineen antamista injektiolla että tämän antamisen jälkeen nivelen jäykkyyksarvojen mediaanilukujen eroja, joka mediaaniluku on samoin eräs osoitus niveltulehduksen aiheuttamasta kivusta;

5

Kuvio 4 on pylväsdiagrammi, jossa verrataan näissä eläimissä esiintyvän mekaanisen kipuherkkyyden eroja sekä ennen kunkin testattavan aineen antamista suun kautta että tämän antamisen jälkeen;

10 Kuvio 5 on pylväsdiagrammi, jossa verrataan näiden eläinten kipuun liittyvän spontaanin käyttäytymisen eroja sekä ennen kunkin testattavan aineen antamista suun kautta että tämän antamisen jälkeen;

15 Kuvio 6 on pylväsdiagrammi, jossa verrataan näissä eläimissä nivelen jäykkyyksarvojen mediaanilukujen eroja sekä ennen kunkin testattavan aineen antamista suun kautta että tämän antamisen jälkeen;

20 Kuvio 7 on pylväsdiagrammi, jossa verrataan laboratorioeläimissä, joihin on aiheutettu niveltulehdus, esiintyvän mekaanisen kipuherkkyyden eroja sekä ennen kunkin muun testattavan aineen antamista suun kautta että tämän antamisen jälkeen;

25 Kuvio 8 on pylväsdiagrammi, jossa verrataan näiden eläinten kipuun liittyvän spontaanin käyttäytymisen eroja sekä ennen kunkin muun testattavan aineen antamista suun kautta että tämän antamisen jälkeen;

25

Kuvio 9 on pylväsdiagrammi, jossa verrataan näissä eläimissä nivelen jäykkyyksarvojen mediaanilukujen eroja sekä ennen kunkin muun testattavan aineen antamista suun kautta että tämän antamisen jälkeen.

30

Edullisten suoritusmuotojen kuvaus

Ohessa voidaan käyttää mitä tahansa ei-huumaavaa kipulääkeainetta. Kuten edellä on mainittu, NSAID-yhdisteet ovat ohessa käyttökelpoisten ei-huumaavien kipulääkeaineiden eräs luokka. Kattava NSAID-yhdisteiden luettelo on esitetty esimerkiksi teoksissa Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8. painos, McGraw-Hill Inc. (1990), sivut 638—670, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17. painos, Mack Publishing Company (1985), sivuilla 1116—1122, sekä patenttijulkaisussa US nro 4 777 174. Erityisistä, ohessa käyttökelpoisista NSAID-yhdisteistä voidaan mainita aspiriini, diklofenakki, diflusinaali, etodolakki, fenbufeeni, fenoprofeeni, flufenisaali, flurbiprofeeni, ibuprofeeni, indometasiini, ketoprofeeni, ketorolakki, meklofenaamihappo, mefenamiinihappo, nabumetoni, naprokseeni, oksaprotsiini, fenyylimbutatsoni, piroksikaami, sulindakki, tolmetiini, zomepirakki, niiden seokset sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Ohessa käyttökelpoisten ei-huumaavien kipulääkeaineiden toisen luokan muodostavat kivihiilitervasta saatavat kipulääkeaineet, erityisesti asetaminofeeni.

NDA-reseptoria salpaavista ei-myrkyllisistä aineista, joita voidaan käyttää ohessa sellaisenaan kivun poistamista tehostavina aineina NSAID-yhdisteiden tai asetaminofeenin tapauksessa, voidaan mainita dekstrometorfaani [(+)-3-hydroksi-N-metyylimorfinaani] sekä sen metaboliittina muodostuva dekstrorfaani [(+)-3-hydroksi-N-metyylimorfinaani], niiden seokset ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Muista käyttökelpoisista, NMDA-reseptoria salpaavista aineista, jotka eivät ole myrkyllisiä, voidaan mainita memantiini, pyrrolokinoliini-kinoni sekä cis-4-(fosfonometyyli)-2-piperidiinikarboksyylihappo. Näistä NMDA-reseptorin antagonisteista ohessa käytetään edullisesti hydrobromidisuolanaan olevaa dekstrometorfaania, koska se on osoittautunut hyvin turvalliseksi ja koska sitä on helposti saatavilla. Vaikka erinomaisia tuloksia saavutetaan myös dekstrorfaanilla ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla, niin sitä ei kuitenkaan valmisteta tällä hetkellä kaupallisesti hakijan tietojen mukaan.

Kivun poistamista tehostavana aineena voidaan käyttää ohessa NMDA-reseptorin salpaajan lisäksi tai sijasta vähintään yhtä sellaista ei-myrkyllistä ainetta, joka salpaa NMDA-reseptorin aktivoitumisen jonkin huomattavan solun sisäisen seurauksen. NMDA-reseptorin, joka on virittyvien aminohapporeseptoreiden eräs alatyyppe,

5 aktivoituminen saa aikaan lukuisia muutoksia hermosolujen toiminnallisessa aktiivisuudessa ja erityisesti niiden kyvyssä virittyä tai estyä riippuvuutta aiheuttavan aineen läsnä ollessa solun sisäisen Ca^{++} -pitoisuuden suurenemisen välityksellä. NMDA-reseptorin aktivoitumisen pääasiallisista seurauksista voidaan mainita seuraavat, hermosolun sisällä esiintyvät tapahtumasarjat tai kaskadit:

10

a) proteiinikinaasien siirtyminen toiseen paikkaan ja aktivoituminen, esimerkkinä proteiinikinaasi C --> substraattiproteiinien kuten sytosolisten entsyymien, kanava-proteiinien, reseptoriproteiinien ja muiden vastaavien fosforyloituminen --> muutokset toiminnallisessa aktiivisuudessa;

15

b) varhaisen geenin (c-fos, c-jun, zif-268, jne.) ilmentymisen käynnistyminen joko solun sisäisen suurentuneen Ca^{++} -pitoisuuden tai Ca^{++} :n aktivoimien proteiinikinaasien vaikutuksesta --> soluentsyymien (kuten proteiinikinaasien), reseptoriproteiinien (kuten NMDA-reseptorin), ionikanavaproteiinien (kuten K^{+} , Na^{+} , Ca^{++} -kanavat), neuropeptidien (kuten dynorfiinin) ja muiden vastaavien tuotannosta vastaavien toiminnallisten geenien ilmentyminen --> muutokset toiminnallisessa aktiivisuudessa;

20

c) Ca^{++} /kalmoduliinin (tai muiden Ca^{++} -sitovien proteiinien) indusoima entsyymien ja solun muiden komponenttien aktivoituminen --> Ca^{++} /kalmoduliini-proteiinikinaasi-järjestelmien kuten Ca^{++} /kalmoduliinikinaasi II-järjestelmän aktivoituminen --> entsyymien (esim. Ca^{++} /kalmoduliinikinaasi II:n) tai muiden toiminnallisten proteiinien autofosforylaatio --> muutokset toiminnallisessa aktiivisuudessa;

25

30

d) Ca^{++} /kalmoduliinin indusoima typpioksidisyntaasin, jonka pitoisuus pysyy muuttumattomana ("konstitutiivinen"), aktivoituminen sekä indusoitavan typpioksi-

disyntaasin indusoituminen --> typpioksidin muodostuminen --> (i) syklisen guanosiini-monofosfaatin muodostuminen guanosiinisyklaasin aktivoitumisen seurauksena, mikä johtaa proteiinikinaasien aktivoitumiseen ja varhaisen geenin ilmentymiseen; (ii) sellaisten proteiinien kuten entsyymien, reseptorin ja/tai kanavaproteiinien suora muokkautuminen; (iii) lipidikalvon muokkautuminen ja/tai nukleiinihappojen muokkautuminen vapaiden radikaalien poistumisen seurauksena; (iv) neurotoksisuuden indusoituminen typpioksidin suuremmilla pitoisuuksilla; (v) taannehtivat vaikutukset viereisiin hermosoluihin tai hermotukisoluihin kuten glutamaatin vapautumisen / NMDA-reseptorin aktivoitumisen helpottuminen ja/tai synapsin jälkeisten NMDA-reseptoreiden inhiboituminen --> muutokset toiminnallisessa aktiivisuudessa;

e) vuorovaikutukset syklisestä adenosini-monofosfaatista ja proteiinikinaasi A:sta muodostuvan järjestelmän kanssa, fosfolipaasi C:sta, inositoli-trifosfaatista, Ca^{++} /diacyglyserolista ja proteiinikinaasista muodostuvan järjestelmän kanssa, fosfolipaasi A2:sta, arakidonihaposta/prostanoideista/leukotrieeneistä muodostuvan järjestelmän kanssa --> muutoksia toiminnallisessa aktiivisuudessa, joita muutoksia ovat indusoineet toiset lähettijärjestelmät kuin NMDA-reseptori/ Ca^{++} / Ca^{++} -kalmoduliini/proteiinikinaasijärjestelmät; sekä

f) vuorovaikutukset muiden virittyvien aminohapporeseptorin alatyyppeiden, muut kuin NMDA-reseptorit ja metabotrooppiset reseptorit mukaan lukien, kanssa sekä solujen sisäiset tapahtumat näiden virittyvien aminohapporeseptorin alatyyppeiden aktivoitumisen jälkeen --> muutoksia toiminnallisessa aktiivisuudessa, joita muutoksia ovat indusoineet muiden kuin NMDA-reseptorin aktivoituminen sekä metabotrooppisen reseptorin aktivoituminen.

NMDA-reseptoria salpaava aine estää tehokkaasti kaikki edellä mainitut huomattavat solun sisäiset tapahtumasarjat. Silloinkin, kun NMDA-reseptori on aktivoitunut, kipua voidaan kuitenkin edelleen hoitaa keksinnön mukaisesti antamalla tätä ei-huumaavaa kipulääkeainetta sekä ainetta, joka salpaa vähintään yhden edellä mainitun huomattavan solun sisäisen tapahtumasarjan. Niinpä esillä olevan keksinnön käytännön toteutuksessa voidaan käyttää esimerkiksi sellaista ainetta, joka häiritsee proteiini-

nikinaasi C:n siirtymistä pois paikoiltaan ja aktivoitumista tai joka häiritsee kalmoduliinin indusoimaa konstitutiivisen typpioksidisyntaasin aktivoitumista sekä indusoituvan typpioksidisyntaasin indusoitumista.

- 5 Niistä aineista, jotka eivät ole myrkyllisiä ja jotka salpaavat NMDA-reseptorin aktivoitumisen jonkin huomattavan solun sisäisen seurauksen, ja joita voidaan siis käyttää esillä olevan keksinnön käytännön toteutuksessa, voidaan mainita proteiinikinaasi C:n inhibiittorit, esimerkiksi gangliosidit kuten GM₁-gangliosidi (monosialogangliosidi) sekä GT_{1b}-gangliosidi (trisialogangliosidi); amfipaattiset pitkäketjuiset emäkset kuten sfingosiini, N,N,N-trimetyylisfingosiini, sfinganiini ja psykosiini;
- 10 kinolyylioksatsoli-2-onit kuten 4-metyyli-5-(3-kinolyyli)-2-(3H)-oksatsoloni ja fenyyli-5-(2-kinolinyyli)-2-3(3H)-oksatsoloni; 1,4-bis-(aminohydroksialkyliamino)-antrakininonit kuten 1,4-bis-(3-propyyliamino-2-hydroksipropyyliamino)-9,10-antraseenidioni ja 1,4-bis-(3-bentsyyliamino-2-hydroksipropyyliamino)-9,10-antraseenidioni; sekä minkä tahansa edellä mainitun yhdisteen seokset ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.
- 15

- Muita aineita, jotka eivät ole myrkyllisiä ja jotka salpaavat NMDA-reseptorin aktivoitumisen jonkin huomattavan solun sisäisen seurauksen, ja joita voidaan siis käyttää sellaisenaan esillä olevan keksinnön käytännön toteutuksessa, ovat kalmoduliinin inhibiittorit kuten fenotiatsiinit, erityisesti klooripromatsiini, klooripromatsiini-sulfoksidi, proklooriperatsiinidimaleaatti, perfenatsiini, trifluoriperatsiini, flufenatsiini, flufenatsiinienantaatti, flufenatsiinidekanaoatti, tioridatsiini, mesoridatsiini-besyalaatti, piperasetatsiini, asetofenatsiinidimaleaatti, karfenantsiinidimaleaatti,
- 20 butaperatsiinidimaleaatti ja fenotiatsiini-sulfoksidi; naftaleenisulfonamidit kuten N-(6-aminoheksyyli)-5-kloori-1-naftaleenisulfonamidi, N-(6-aminoheksyyli)-5-kloori-2-naftaleenisulfonamidi sekä N-(6-aminoheksyyli)-5-bromi-2-naftaleenisulfonamidi; 4-substituoituneet 4H,6H-pyrrolo[1,2-a][4,1]-bentsoksatsepiinit kuten 1,3-dihydro-1-{1-[(4-metyyli-4H,6H-pyrrolo[1,2-a][4,1]-bentsoksatsepin-4-yyli)metyyli]-4-piperidinyli}-2H-bentsimidatsol-2-oni; bentshydryylit kuten N-[2]-(difenyylimetyylitioetyyli)-2-(trifluorimetyyli)-bentseeni-etaaniamiini, N-[2]-(bis(4-fluorifenyyli)metyylitio)-etyyli]-2-(trifluorimetyyli)bentseeni-etaaniamiini sekä N-[2]-(bis(4-fluorifenyy-
- 25
- 30

(bis(4-fluorifenyyli)metyylitio)etyyli]-3-(trifluorimetyyli)bentseeni-etaaniamiini; trisykliset masennusta poistavat lääkeaineet kuten imipramiini, 2-kloori-imipramiini ja amitriptyliini; penfluridoli; haloperidoli; pimotsidi; klotsapiini; kalmidatsoliini; sekä minkä tahansa edellä mainitun yhdisteen seokset ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Näihin kahteen ryhmään kuuluvista, kivun poistamista tehostavista aineista käytetään edullisesti NMDA-reseptorin antagonisteja ja näistä edullinen on dekstrometorfaani edellä esitetyistä syistä.

10

Kipua poistavaa aktiivisuutta tehostavaan vaikutukseen pääsemiseksi ei-myrkyllistä NMDA-reseptorin antagonistia ja/tai sellaista ainetta, joka salpaa NMDA-reseptorin aktivoitumisen jonkin huomattavan solun sisäisen seurauksen, on oltava läsnä kivun poistamista tehostavana määränä. Alan asiantuntija voi määrittää tämän määrän kokeellisesti tätä tyyppiä olevan tietyn aineen tapauksessa käyttämällä tavanomaisia toimenpiteitä annostuksen määrittämiseksi sekä ohessa esitettyjä kokeellisia tietoja. NMDA-reseptorin antagonistina toimivan dekstrometorfaanin tapauksessa tavallinen suositeltava annos aikuiselle ihmiselle on vähintään noin 15 mg, ja se on edullisesti vähintään noin 20 mg. Yksikköannokset voivat sisältää näitä annoksia vähemmän

dekstrometorfaania, edellyttäen luonnollisestikin, että näitä yksikköannoksia annetaan tällöin riittävän monta kappaletta samanaikaisesti siten, että päästään edellä mainittuun dekstrometorfaanin vähimmäisannokseen. Tällöin voidaan antaa samanaikaisesti esimerkiksi yksi tai kaksi sellaista tablettia, joista kumpikin sisältää 325 mg aspiriinia tai asetaminofeenia (tai muuta ei-huumaavaa kipulääkeainetta) sekä 15 mg dekstrometorfaania (korkeintaan neljä kertaa 24 tunnin pituisen ajanjakson aikana) kivun poistamisen tehostamiseksi esillä olevan keksinnön mukaisesti.

Ei-huumaavan kipulääkeaineen annoskoko on luonnollisestikin sellainen, joka riittää tehokkaaseen kivunpoistoon. Niinpä esimerkiksi aikuisissa ihmisissä tyypilliset yksikköannokset voivat olla noin 50–650 mg aspiriinin tapauksessa, noin 125–500 mg diflunisalin tapauksessa, noin 25–100 mg natriumzomepirakin tapauksessa, noin 50–400 mg ibuprofeenin tapauksessa, noin 125–500 mg naprokseenin

tapauksessa, noin 25—50 mg flurbiprofeenin tapauksessa, noin 60—200 mg fenoprofeenin tapauksessa, noin 10—20 mg piroksikaamin tapauksessa, noin 125—250 mg mefenamiinihapon tapauksessa, noin 100—400 mg fenbufeenin tapauksessa, noin 25—50 mg ketoprofeenin tapauksessa ja noin 50—650 mg asetaminofeenin tapauksessa. Toivottaessa voidaan luonnollisestikin käyttää myös tämän ei-huumaavan kipulääkeaineen sellaisia annoskokoja, jotka ovat edellä mainittuja suurempia tai pienempiä.

Vaikka ei-huumaavaa kipulääkeainetta ja kivun poistamista tehostavaa ainetta ei tarvitsekaan antaa yhdessä, niin niitä kumpaakin on kuitenkin oltava läsnä potilaassa samanaikaisesti tehokkaana pitoisuutena. Vaikka keksinnön mukaista onkin se, että kipulääkeaineita ja kivun poistamista tehostavaa ainetta annetaan erikseen, niin kuitenkin tarkoituksenmukaista on, että niitä annetaan edullisesti yhdessä yhtenä ainoana terapeuttisena koostumuksena. Mahdollisia ovat kaikki antamistavat, eli antaminen voidaan toteuttaa esimerkiksi suun kautta, peräsuolen kautta tai laskimon sisäisellä, lihaksen sisäisellä, ihon alaisella tai henkitorven sisäisellä injeksiolla tai injeksiolla epiduraalitalaan tai aivokammion sisäisellä injeksiolla.

Tätä ei-huumaavaa kipulääkeainetta ja kivun poistoa tehostavaa ainetta sisältävästä hoitavasta koostumuksesta muodostetaan valmiste tavallisesti siten, että siihen sekoitetaan yhtä tai useampaa farmaseuttisesti hyväksyttävää apuainetta tunnetun ja vakiintuneen käytännön mukaisesti. Niinpä tästä koostumuksesta voidaan muodostaa neste, jauhe, eliksiiri, injektoitava liuos tai muu vastaava. Suun kautta annettavat valmisteet on voitu tehdä tableteiksi tai koviksi kapsleiksi, joissa farmakologisesti aktiivisiin aineosiin on sekoitettu inerttiä kiinteätä laimenninta kuten kalsiumkarbonaattia, kalsiumfosfaattia tai kaoliinia, tai pehmeiksi gelatiinikapsleiksi, jolloin aktiivisiin aineosiin on sekoitettu öljymäistä väliainetta, esimerkiksi nestemäistä paraffiinia tai oliiviöljyä.

Vesipohjaiset suspensiot voivat sisältää farmaseuttisesti hyväksyttäviä apuaineita kuten suspendoivia aineita, esimerkiksi natriumkarboksimeetyyliselluloosaa, metyyliiselluloosaa, hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, natriumalginaattia, polyvinyyli-pyrrolidonia, tragakanttikumia ja akaasiakumia; dispergoivia tai kostuttavia aineita

- happojen välisiä kondensaatiotuotteita, esim. polyoksietyleenistearaattia, tai etyleenioksidin ja pitkäketjuisten alifaattisten alkoholien välisiä kondensaatiotuotteita, esim. heptadekaetyleenioksisetanolia, tai etyleenioksidin ja rasvahapoista ja heksitolisten saatujen osittaisestereiden välisiä kondensaatiotuotteita, esim. polyoksietyleenisorbitoli-mono-oleaattia, tai etyleenioksidin sekä rasvahapoista ja heksitoli-anhydrideistä saatujen osittaisestereiden välisiä kondensaatiotuotteita, esim. polyoksietyleenisorbitaani-mono-oleaattia. Nämä vesipohjaiset suspensiot voivat sisältää myös yhtä tai useampaa säilöntäainetta, esim. etyyli- tai n-propyyli-p-hydroksibentsoaattia, yhtä tai useampaa väriainetta, yhtä tai useampaa makuainetta sekä yhtä tai useampaa makeuttavaa ainetta kuten sakkaroosia, sakariinia tai natrium- tai kalsiumsyklamaattia.

- Esillä olevan keksinnön mukainen, kipua lievittävä hoitava koostumus on edullisesti pitkitetysti vapauttavana annostelumuotona, jollaisia tunnetaan lukuisia, esimerkiksi muotoja, joita on kuvattu US-patenttijulkaisuissa nrot 4 788 055; 4 816 264; 4 828 836; 4 834 965; 4 834 985; 4 996 047; 5 071 646; sekä 5 133 974, joiden julkaisujen sisältö sisällytetään oheen tällä viittauksella. Ei-huumaavan kipulääkeaineen (a) ja kivun poistoa tehostavan aineen (b) lisäksi oheinen hoitava koostumus voi sisältää vähintään yhtä muuta, farmakologisesti aktiivista ainetta (c), esimerkiksi huumaavaa kipulääkeainetta kuten kodeiinia tai paikallisesti puuduttavaa kipulääkeainetta kuten lidokaiinia, dibukaiinia tai bupivikainia (jolloin koostumus on injektotavassa muodossa)

- Seuraavassa on lueteltu keksinnön mukaisen hoitavan koostumuksen tyypillisiä yksikköannosmuotoja.

	Yksikkö- annos- muoto	Ei-huumaava kipulääke- aine	mg	Kivun- poiston tehostaja	mg	Kerralla annettava yksikköannosten lkm
5	tabletti	aspiriini	325	dextromethorphan HBr	15	2
	tabletti	aspiriini	650	dextromethorphan HBr	30	1
	tabletti	diffusinaali	250	dextromethorphan HBr	15	2
	tabletti	diffusinaali	500	dextromethorphan HBr	30	1 (ylläpitoannos) tai 2 (ensimmäinen annos)
10	tabletti	fenyylibutatsoni	100	dextromethorphan HBr	30	1
	kapseli	fenyylibutatsoni	100	dextromethorphan HBr	30	1
	kapseli	indometasiini	25	dextromethorphan HBr	15	2
	kapseli	indometasiini	50	dextromethorphan HBr	30	1
	suppo	indometasiini	50	dextromethorphan HBr	30	1
15	suun kautta annettava suspensio	indometasiini	25/5 ml	dextromethorphan HBr	15	2
	tabletti	sulindakki	150	dextromethorphan HBr	30	1
	tabletti	sulindakki	200	dextromethorphan HBr	30	1
20	kapseli	mefenaamihappo	250	dextromethorphan HBr	30	1 (ylläpitoannos) tai 2 (ensimmäinen annos)
	kapseli	Na-meklofenaatti	50	dextromethorphan HBr	30	1
25	tabletti	Na-tolmetiini	200	dextromethorphan HBr	30	1
	tabletti	ibuprofeeni	200	dextromethorphan HBr	15	2
	tabletti	ibuprofeeni	200	dextromethorphan HBr	30	1
	tabletti	ibuprofeeni	800	dextromethorphan HBr	40	1
	tabletti	naprokseeni	800	dextromethorphan HBr	15	2
	tabletti	naprokseeni	250	dextromethorphan HBr	30	1
	tabletti	naprokseeni	125/5 ml	dextromethorphan HBr	15	2
30	suun kautta annettava suspensio	naprokseeni	125/5 ml	dextromethorphan HBr	15	2
	tabletti	Na-naprokseeni	275	dextromethorphan HBr	30	1
	kapseli	Ca-fenaprofeeni	200	dextromethorphan HBr	15	2
	kapseli	ketoprofeeni	25	dextromethorphan HBr	15	2
	kapseli	ketoprofeeni	75	dextromethorphan HBr	30	1
35	tabletti	flurbiprofeeni	100	dextromethorphan HBr	15	2
	tabletti	flurbiprofeeni	10	dextromethorphan HBr	30	1
	kapseli	piroksikaami	20	dextromethorphan HBr	30	1
	kapseli	piroksikaami	25	dextromethorphan HBr	30	1
	tabletti	Na-dikloorifenakki	25	dextromethorphan HBr	15	2
40	tabletti	Na-dikloorifenakki	75	dextromethorphan HBr	30	1
	tabletti	Na-dikloorifenakki	75	dextromethorphan HBr	30	1
45	Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksinnön mukaista menetelmää ja koostumusta Sprague-Dawley-rotassa aiheutetun niveltulehduskivun poistamisen suhteen:					

A. Kokeellinen menettely

- Niveltulehduskipua (yksittäisen nivelen tulehdus) aiheutettiin rotissa injektoimalla nivelpussin sisään täydellistä apuainetta (Butler et al., Pain, 48 (1992), sivut 73-81).
- 5 Tämä täydellinen apuaine oli tehty 60 mg:sta tapettuja Mycobacterium butyricum-organismeja seoksena paraffiiniöljyssä (6 ml), joka sisälsi 0,9 % NaCl (4 ml) sekä tuotetta Tween 80 (1 ml). Rotat nukutettiin lyhyesti isofluraanilla, jota annettiin N₂O/O₂-kaasuseoksessa. Pisara tätä täydellistä apuainetta (noin 0,05 ml) injektoitiin nilkkaniveleen (tarsotibiaaliniveleen) kokoa 26 gauge olevalla neulalla. Yksittäisen
- 10 nivelen tulehduksesta johtuva kipu kehittyy noin 7 vuorokauden kuluessa injektiosta, ja se huipentuu noin kahden viikon kuluessa (Butler et al., edellä).

- Seuraavat niveltulehduskipua kuvaavat käyttäytymiskokeet suoritettiin 12 vuorokautta täydellisen apuaineen injektion jälkeen perusarvojen saamiseksi kutakin koetta varten
- 15 kirjallisuudessa kuvatulla tavalla (Butler et al., edellä; Perrot et al., Pain, 52 (1993), sivut 41—47).

(1) Mekaaninen kipuerkkyys

- 20 Mekaaninen kipuerkkyys selvitettiin Randell-Selitto-kokeella (Butler et al., edellä; Perrot et al., edellä). Randell-Selitto-laitteella aiheutettu asteittainen mekaaninen voima (grammoina) kohdistettiin sairaaseen ja terveeseen nilkkaan. Rotta veti pois takakäpälänsä tai äänteli, kun siihen kohdistettu voima saavutti kipukynnyksen. Tämä voima merkittiin muistiin osoituksena mekaanisen kipuerkkyuden suuruudesta.

25

(2) Spontaani kipuun liittyvä käyttäytyminen (kätälän nostelu)

- Kaikkien rottien annettiin liikkua vapaasti rajoituksetta ylhäältä avoimessa, pleksilasi-
sessa sylinterissä (halkaisija 19 cm x korkeus 30 cm) ja eläinten annettiin totutella
30 sylinteriin 5 minuuttia ennen niiden tarkkailua. 10 minuutin pituisen tarkkailujakson
aikana merkittiin muistiin sen ajanjakson, jolloin rotta piti ilmassa sitä kätäläänsä,
johon oli aiheutettu niveltulehdus, kokonaiskesto (sekunteina).

(3) Nivelen jäykkyyden arvio

- Injektion kohteena olleen nivelen täydellisen taivutus- tai venytysalueen rajoittuminen määritettiin. Injektion kohteena ollutta niveltä taivutettiin tai venytettiin hellästi siihen
- 5 pisteeseen saakka, jossa pisteessä rotta vastusti testattavan nivelen lisäliikettä. Niveltulehduksesta kärsivässä rotassa nivelen suurin jäykkyyssarvo on kaksi pistettä, mikäli kipeässä nivelessä sekä täydelliset taivutus- että venytysliikealueet ovat rajoittuneet.

10 **Esimerkki 1**

- Sen jälkeen, kun perusarvot on määritetty kulloinkin näitä kolmea koetta varten, kullekin rotalle annettiin yhden kerran vatsaontelon sisäisesti tai suun kautta yhtä seuraavista koeaineista: (1) pelkkää ibuprofeenia, (2) pelkkää dekstrometorfaani-HBr:ia, (3) ibuprofeenin ja dekstrometorfaani-HBr:n yhdistelmää tai (4) vertailuna pelkkää suolaliuosta. Sen jälkeen, kun kustakin antamisesta oli kulunut yksi tunti
- 15 (vatsaontelon sisäinen antaminen) tai kaksi tuntia (suun kautta tapahtunut antaminen), edellä kuvatut käyttäytymiskokeet toistettiin kullakin testattavalla aineella olevien, niveltulehduskipuun kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi.

20

B. Koetulokset

- Kuvioissa 1—6 on esitetty edellä kuvatuista kokeista saadut tulokset. Kuviot 1—3 ja 4—6 esittävät vastaavasti tuloksia, jotka saatiin vatsaontelon sisäisellä injeksiolla sekä
- 25 antamalla suun kautta (n = 5-6/ryhmä).

Kuvio 1: Mekaaninen kipuherkkyys - antaminen vatsaontelon sisäisesti

- Mekaaninen kipuherkkyys ilmaistiin sitä nilkkaniveleen kohdistettua voimaa (grammoina), joka johti ääntelyyn ja käpälän poisvetämiseen, kuvaavilla erotusarvoilla (terve nilkka miinus sairas nilkka). Nämä erotusarvot eivät olleet erilaisia ryhmien välillä ennen testattavien aineiden antamista. Kun kokeet toteutettiin yhden tunnin
- 30

kuluttua testattavien aineiden antamisen jälkeen, nämä erotusarvot pienenevät luotettavalla tavalla niissä rotissa, joille oli annettu vain yhtenä vatsaontelon sisäisenä injektiona 25 mg/kg ibuprofeenia tai 25 mg/kg dekstrometorfaani-HBr:ia suolaliuosvertailua saaneisiin eläimiin nähden. Ibuprofeenin ja dekstrometorfaani-HBr:n antaminen yhdessä vatsaontelon sisäisenä injektiona (25 mg/kg kutakin) johti näiden erotusarvojen merkittävästi voimakkaampaan pienenemiseen verrattuna näiden arvojen pienenemiseen pelkän ibuprofeenin tai dekstrometorfaani-HBr:in antamisen jälkeen, mikä on osoitus ibuprofeenin ja dekstrometorfaani-HBr:in yhdistelmällä olevasta, merkittävästi paremmasta hoitovaikutuksesta. * = $P < 0,05$, Waller-Duncan K-suhteen t-testi ("SAS Procedures Guide", versio 6, 34. painos, SAS Institute Inc., Cary, NC (1990), alkaen sivulta 705; Mao et al., Brain Res., 576, (1997) sivuilla 254-262) suolaliuosvertailuihin nähden. (*) = $P < 0,05$, Waller-Duncan K-suhteen t-testi, verrattuna pelkkää ibuprofeenia tai dekstrometorfaani-HBr:ia saaneeseen ryhmään sekä suolaliuosvertailuun.

15

Kuvio 2: Spontaani kipuun liittyvä käyttäytyminen - antaminen vatsaontelon sisäisesti

Sen ajanjakson, jonka ajan sekä kipeä takakäpälä että terve takakäpälä eivät koskettaneet pintaa 10 minuutin pituisen tarkkailujakson aikana, pituus (sekunteina) merkittiin muistiin osoituksena spontaanista niveltulehduskivusta. Rotat eivät nostaneet tervettä takakäpälää lainkaan ilmaan havaintojakson aikana, kun taas ne nostivat sairaan takakäpälän usein ilmaan ennen lääkettä antamista. Ibuprofeenin ja dekstrometorfaani-HBr:n antaminen yhdessä vatsaontelon sisäisenä injektiona (25 mg/kg kutakin), ei kuitenkaan näiden kahden aineen antaminen erikseen (25 mg/kg kutakin), lyhensi huomattavasti sen ajanjakson pituutta, jonka ajanjakson ajan sairas takakäpälä oli nostettu ilmaan testattaessa yhden tunnin kuluttua antamisesta. * = $P < 0,05$, Waller-Duncan K-suhteen t-testi, verrattuna pelkkää ibuprofeenia tai dekstrometorfaani-HBr:ia saaneeseen ryhmään sekä suolaliuosvertailuun.

30

Kuvio 3: Nivelen jäykkyys - antaminen vatsaontelon sisäisesti

Injektion kohteena olleen nivelen joko täydellisen taivutusalueen tai täydellisen venytysalueen rajoittuminen arvosteltiin yhdeksi pisteeksi. Nivel tulehduksesta kärsivässä rotassa nivelen suurin jäykkyysarvo on kaksi pistettä, mikäli kipeässä nivelessä sekä täydellinen taivutusliikealue että täydellinen venytysliikealueet ovat rajoittuneet. Kuviossa 3 on esitetty näiden arvioiden mediaanilukumäärä. Nivelen jäykkyyttä todettiin sekä sairasta takakäpälää taivutettaessa että sitä venytettäessä ennen käsittelyä lääkeaineella. Ibuprofeenin ja dekstrometorfaani-HBr:n antaminen yhdessä vatsaontelon sisäisenä injektiona (25 mg/kg kutakin), ei kuitenkaan näiden kahden aineen antaminen erikseen (25 mg/kg kutakin), vähensi merkittävästi nivelen jäykkyysarvioita testattaessa tunnin kuluttua antamisesta, mikä osoittaa sairaan nivelen niveljäykkyyden pienenevän merkittäväällä tavalla. * = $P < 0,05$, Mann-Whitney U-testi ("SAS Procedures Guide", edellä; Mao et al., edellä), verrattuna pelkkää ibuprofeenia tai dekstrometorfaani-HBr:ia saaneeseen ryhmään sekä suolaliuosvertailuun.

Kuvio 4: Mekaaninen kipuherkkyys - antaminen suun kautta

Nämä erotusarvot eivät olleet erilaisia ryhmien välillä ennen testattavien aineiden antamista. Ibuprofeenin ja dekstrometorfaani-HBr:n antaminen yhdessä suun kautta kerta-annoksena (50 mg/kg kutakin), ei kuitenkaan näiden kahden aineen antaminen erikseen (50 mg/kg kutakin), johti näiden erotusarvojen merkittävään pienenemiseen määritettynä kaksi tuntia tämän antamisen jälkeen, mikä on osoitus ibuprofeenin ja dekstrometorfaani-HBr:in yhdistelmällä olevasta, merkittävästi paremmasta kipua poistavasta vaikutuksesta muihin testattuihin aineisiin verrattuna. * = $P < 0,05$, Waller-Duncan K-suhteen t-testi suolaliuosvertailuun nähden.

Kuvio 5: Spontaani kipuun liittyvä käyttäytyminen - antaminen suun kautta

Rotat eivät nostaneet tervettä takakäpälää lainkaan ilmaan havaintojakson aikana, kun taas ne nostivat sairaan takakäpälän usein ilmaan ennen lääkeaineen antamista.

- Ibuprofeenin ja dekstrometorfaani-HBr:n antaminen yhdessä suun kautta kerta-annoksena (50 mg/kg kutakin), ei kuitenkaan näiden kahden aineen antaminen erikseen (50 mg/kg kutakin), lyhensi huomattavasti sen ajanjakson pituutta, jonka ajanjakson ajan sairas takakäpälä oli nostettu ilmaan testattaessa kahden tunnin kuluttua antamisesta.
- 5 * = $P < 0,05$, Waller-Duncan K-suhteen t-testi, suolaliuosvertailuun nähden.

Kuvio 6: Nivelen jäykkyys - antaminen suun kautta

- Kuviossa 6 on esitetty näiden arvioiden mediaanilukumäärä. Nivelen jäykkyyttä todettiin sekä sairasta takakäpälää taivutettaessa että sitä venytettäessä ennen käsitte-
- 10 lyä lääkeaineella. Ibuprofeenin ja dekstrometorfaani-HBr:n antaminen yhdessä kerta-annoksena suun kautta (50 mg/kg kutakin), ei kuitenkaan näiden kahden aineen antaminen erikseen (50 mg/kg kutakin), vähensi merkittävästi nivelen jäykkyyssarviota testattaessa kahden tunnin kuluttua antamisesta, mikä osoittaa sairaan nivelen ni-
- 15 veljäykkyyden pienenevän merkittäväällä tavalla. * = $P < 0,05$, Mann-Whitney U-testi, verrattuna pelkkää ibuprofeenia tai dekstrometorfaani-HBr:ia saaneeseen ryhmään sekä suolaliuosvertailuun.

* * *

Esimerkki 2

- 20 Sen jälkeen, kun perusarvot on määritetty kulloinkin näitä kolmea, edellä kuvattua koetta A. (1)-(3) varten 14 vuorokauden kuluttua apuaineen injektioista, kullekin rotalle annettiin yhden kerran suun kautta yhtä seuraavista koeaineista: (1) pelkkää asetaminofeenia (ACE) erilaisina määrinä, (2) pelkkää dekstrometorfaani-HBr:ia
- 25 (DM) 50 mg/kg olevana annoksena, (3) ACE:n ja DM:n erilaisia yhdistelmiä, (4) vertailuna pelkkää suolaliuosta. Sen jälkeen, kun kustakin antamisesta oli kulunut 1,5 tuntia, edellä kuvatut käyttäytymiskokeet toistettiin kullakin testattavalla aineella olevien, niveltulehduskipuun kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi.

- 30 B. Koetulokset

Kuviot 7–9 esittävät edellä kuvatuista kokeista saatuja tuloksia.

Kuvio 7: Mekaaninen kipuherkkyys

Mekaanista kipuherkkyyttä kuvattiin käpälän poisvetämiskynnyksen prosentuaalisella muutoksella ennen kunkin testattavan aineen antamista ja niiden antamisen jälkeen.

- 5 Kun kokeet toteutettiin 1,5 tuntia testattavien aineiden antamisen jälkeen, käpälän poisvetämiskynnys ei ollut pienentynyt niissä rotissa, joille oli annettu yhden kerran suun kautta 50—400 mg/kg asetaminofeenia tai 50 mg/kg dekstrometorfaani-HBr:ia suolaliuosvertailuihin nähden. Asetaminofeenin (400 mg/kg) ja dekstrometorfaani-HBr:in (50 mg/kg) antaminen yhdessä suun kautta johti käpälän poisvetämiskynnyksen huomattavaan pienenemiseen, mikä on osoituksena asetaminofeenin ja dekstrometorfaani-HBr:in yhdistelmällä olevasta, merkittävästi paremmasta hoitovaikutuksesta.
- 10 * = $P < 0,05$, Waller-Duncan K-suhteen t-testi ("SAS Procedures Guide", versio 6, 34. painos, SAS Institute Inc., Cary, NC (1990), alkaen sivulta 705; Mao et al., Brain Res., 576, (1997) sivuilla 254—262) suolaliuosvertailuihin nähden.

15

Kuvio 8: Spontaani kipuun liittyvä käyttäytyminen

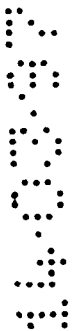
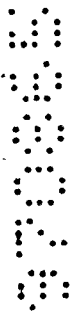
Sen ajanjakson, jonka ajan sekä kipeä takakäpälä että terve takakäpälä eivät koskettaneet pintaa 10 minuutin pituisen tarkkailujakson aikana, pituus (sekunteina) merkittiin muistiin osoituksena spontaanista niveltulehduskivusta. Rotat eivät nostaneet tervettä takakäpälää lainkaan ilmaan havaintojakson aikana, kun taas ne nostivat sairaa takakäpälän usein ilmaan ennen lääkeaineen antamista. Asetaminofeenin (400 mg/kg) ja dekstrometorfaani-HBr:n (50 mg/kg) antaminen yhdessä suun kautta, ei kuitenkaan näiden kahden aineen antaminen erikseen, lyhensi huomattavasti sen ajanjakson pituutta, jonka ajanjakson ajan sairas takakäpälä oli nostettu ilmaan testattaessa 1,5 tunnin kuluttua antamisesta. * = $P < 0,05$, Waller-Duncan K-suhteen t-testi, verrattuna pelkkää asetaminofeenia tai dekstrometorfaani-HBr:ia saaneeseen ryhmään sekä suolaliuosvertailuun.

25

30

Kuvio 9: Nivelen jäykkyys

- Sairaan nivelen joko täydellisen taivutusalueen tai täydellisen venytysalueen rajoittuminen arvosteltiin yhdeksi pisteeksi. Nivel tulehduksesta kärsivässä rotassa nivelen
- 5 suurin jäykkyysarvo on kaksi pistettä, mikäli kipeässä nivelessä sekä täydellinen taivutusliikealue että täydellinen venytysliikealueet ovat rajoittuneet. Kuviossa 9 on esitetty näiden arvioiden mediaanilukumäärä. Nivelen jäykkyyttä todettiin sekä
- sairasta takakäpälää taivutettaessa että sitä venytettäessä ennen käsittelyä lääkeaineella. Asetaminofeenin (400 mg/kg) ja dekstrometorfaani-HBr:n (50 mg/kg) antaminen
- 10 yhdessä suun kautta, ei kuitenkaan näiden kahden aineen antaminen erikseen, vähensi merkittävästi nivelen jäykkyysarvioita testattaessa 1,5 kuluttua antamisesta, mikä osoittaa sairaan nivelen niveljäykkyyden pienenevän merkittäväällä tavalla. * = $P < 0,05$, Mann-Whitney U-testi ("SAS Procedures Guide", edellä; Mao et al., edellä), verrattuna pelkkää asetaminofeenia tai dekstrometorfaani-HBr:ia saaneeseen
- 15 ryhmään sekä suolaliuosvertailuun.



Patenttivaatimukset

1. Ei-huumaavan kipulääkeaineen (a) ja vähintään yhden kivun poistamista tehostavan lääkeaineen (b), joka on valittu ryhmästä, joka koostuu N-metyyli-D-aspartaattireseptorin ei-toksisesta antagonistista ja ei-toksisesta yhdisteestä, joka salpaa N-metyyli-D-aspartaattireseptorin aktivoitumisen jonkin huomattavan solunsisäisen seurauksen, käyttö menetelmässä koostumuksen valmistamiseksi, joka koostumus on tarkoitettu kivunlievitykseen nisäkkäässä, jolla on kiputila, t u n n e t t u siitä, että koostumusta ei valmisteta annosteltavaksi nisäkkäälle, jossa esiintyy vilustumistauti, influenssa, yskä, suukipu ja/tai kuukautishäiriöitä, kivunpoistoa tehostava lääkeaine (b), joka voimistaa ei-huumaavan kipulääkeaineen (a) kivunlievitystehoa.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että (a) mainittu ei-huumaava kipulääkeaine on ei-steroidinen tulehdusta estävä lääkeaine (NSAID) tai asetaminofeeni.
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu NSAID on valittu joukosta, joka koostuu aspiriinista, diklofenakista, diflunisaalista, etodolakista, fenbufeenista, fenoprofeenista, flufenisaalista, flurbiprofeenista, ibuprofeenista, indometasiinista, ketoprofeenista, ketorolakista, meklofenaamihaposta, mefenaamihaposta, nabumetonista, naprokseenista, oksaprotsiinista, fenyylibutatsionista, piroksikaamista, sulindakista, tolmetiinista, tsomepirakista ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista.
4. Jonkin patenttivaatimuksen 1—3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu tehostaja (b) on vähintään yksi ryhmän jäsen, joka on valittu dekstrometorfaanin, dekstrorfaanin ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ryhmästä.
5. Jonkin patenttivaatimuksen 1—4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu kivunlievittäjä (a) ja tehostaja (b) on formuloitu annosteltaviksi yhdessä pitkitetysti vapauttavana annostelumuotona.

6. Terapeuttinen koostumus, joka käsittää (a) vähintään yhtä dekstrometorfaanin, dekstrorfaanin ja niiden farmaseuttisesti hyväksytyjen suolojen joukosta valittua yhdistettä ja (b) vähintään yhtä ei-huumaavaa kipulääkeainetta, joka on valittu diklofenakin, diflunisaalin, etodolakin, fenbufeenin, fenoprofeenin, flufenisaalin, flurbiprofeenin, ketoprofeenin, ketorolakin, meklofenaamihapon, mefenaamihapon, nabumetonin, oksaprotsiinin, fenyylilbutatsonin, piroksikaamin, sulindakin, tolmetiinin, tsomepirakin ja niiden farmaseuttisesti hyväksytyjen suolojen ryhmästä valittua yhdistettä, **t u n n e t t u** siitä, että mainittu koostumus on formuloitu siten, että se käsittää kivunlievityksen aikaansaavan määrän mainittua ei-huumaavaa kipulääkeainetta (b) ja kivunlievitystä tehostavan määrän (a) dekstrometofraania, dekstrorfaania tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa voimistamaan (b) mainitun ei-huumaavan kipulääkeaineen kipulievittävää vaikutusta.
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen terapeuttinen koostumus, **t u n n e t t u** siitä, että se sisältää vähintään noin 20 mg (a) dekstrometorfaania, dekstrorfaania tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.
8. Patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukainen terapeuttinen koostumus, **t u n n e t t u** siitä, että koostumus on pitkitetysti vapauttavana annostelumuotona.
9. Hoitava koostumus, joka käsittää (a) kivuttomuutta aikaansaavan määrän vähintään yhtä ei-huumaavaa kipulääkeainetta ja (b) kivun poistamista tehostavan määrän vähintään yhtä kivun poistamista tehostavaa ainetta, joka on valittu N-metyyli-D-aspartaattireseptorin antagonistin, joka ei ole myrkyllistä, ja sellaisen aineen, joka ei ole myrkyllistä ja joka salpaa N-metyyli-D-aspartaatti-reseptorin aktivoitumisen jonkin huomattavan solun sisäisen seurauksen, joukosta.
10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen hoitava koostumus, **t u n n e t t u** siitä, että (a) ei-huumaava kipulääkeaine on NSAID tai asetaminofeeni.
11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen hoitava koostumus, **t u n n e t t u** siitä, että (a) on vähintään yksi NSAID, joka on valittu aspiriinin, diklofenakin, diflusinaalin,

etodolakin, fenbufeenin, fenoprofeenin, flufenisaalin, flurbiprofeenin, ibuprofeenin, indometasiinin, ketoprofeenin, ketorolakin, meklofenaamihapon, mefenamiinihapon, nabumetonin, naprokseenin, oksaprotsiinin, fenyylibutatsonin, piroksikaamin, sulindakin, tolmetiinin, zomepirakin sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen

5 joukosta.

12. Patenttivaatimuksen 10 mukainen hoitava koostumus, t u n n e t t u siitä, että (b) on vähintään yksi dekstrometorfaanista, dekstrorfaanista ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista koostuvan ryhmän jäsen.

10

13. Patenttivaatimuksen 10 mukainen hoitava koostumus, t u n n e t t u siitä, että (a) on vähintään yksi NSAID, joka on valittu aspiriinin, diklofenakin, diflusinaalin, etodolakin, fenbufeenin, fenoprofeenin, flufenisaalin, flurbiprofeenin, ibuprofeenin, indometasiinin, ketoprofeenin, ketorolakin, meklofenaamihapon, mefenamiinihapon,

15 nabumetonin, naprokseenin, oksaprotsiinin, fenyylibutatsonin, piroksikaamin, sulindakin, tolmetiinin, zomepirakin sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen joukosta, ja (b) on vähintään yksi dekstrometorfaanista, dekstrorfaanista ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista koostuvan ryhmän jäsen.

20 14. Patenttivaatimuksen 10 mukainen hoitava koostumus, t u n n e t t u siitä, että (a) ja (b) ovat kulloinkin läsnä samassa tai eri kantajassa, joka on pitkitetysti vapauttava kantaja.

25 15. Patenttivaatimuksen 10 mukainen hoitava koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vähintään noin 15 mg (b):tä ja että (b) on vähintään yksi dekstrometorfaanista, dekstrorfaanista ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista koostuvan ryhmän jäsen.

30 16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen hoitava koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vähintään noin 20 mg (b):tä.

17. Patenttivaatimuksen 10 mukainen hoitava koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vähintään noin 15 mg (b):tä ja että (a) on vähintään yksi NSAID, joka on valittu aspiriinin, diklofenakin, diflusinaalin, etodolakin, fenbufeenin, fenoprofeenin, flufenisaalin, flurbiprofeenin, ibuprofeenin, indometasiinin, ketoprofeenin, ketorolakin, meklofenaamihapon, mefenamiinihapon, nabumetonin, naprokseenin, oksaprotsiinin, fenyylibutatsonin, piroksikaamin, sulindakin, tolmetiinin, zomepirakin sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen joukosta, ja (b) on vähintään yksi dekstrometorfaanista, dekstrorfaanista ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista koostuvan ryhmän jäsen.

10

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen hoitava koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vähintään noin 20 mg (b):tä.

19. Patenttivaatimuksen 10 mukainen hoitava koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää terapeuttisesti tehokkaan määrän vähintään yhtä muuta farmakologisesti aktiivista ainetta (c).

20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen hoitava koostumus, t u n n e t t u siitä, että tämä vähintään yksi muu farmakologisesti aktiivinen aine (c) on valittu huumaavien kipulääkkeiden ja paikallisesti puuduttavien kipulääkkeiden joukosta.

21. Patenttivaatimuksen 10 mukainen hoitava koostumus, t u n n e t t u siitä, että ei-huumaava kipulääkeaine (a) on asetaminofeeni ja että se sisältää terapeuttisesti tehokkaan määrän vähintään yhtä muuta farmakologisesti aktiivista ainetta (c), joka on valittu ei-steroidisen, tulehdusta torjuvan lääkeaineen, huumaavan kipulääkkeen ja paikallisesti puuduttavan kipulääkkeen joukosta.

Patentkrav

1. Användning av ett icke-narkotiskt smärtstillande medel (a) och åtminstone ett ämne (b) som förbättrar smärtlindringen, vilket är vald från en grupp som består av
 - 5 icke-toxisk antagonist för N-metyl-D-aspartatreceptorn och icke-toxiskt ämne som blockerar en huvudsaklig intracellulär konsekvens av N-metyl-D-aspartatreceptoraktiveringen, i förfarande för framställning av en sammansättning för smärtlindring i ett däggdjur som lider av smärta, k ä n n e t e c k n a t därav, att sammansättningen framställs inte för administrering till ett däggdjur, som har förkylning, influensa,
 - 10 hosta, smärtor i munnen och/eller menstruationsstörningar, läkemedel, som förbättrar smärtlindring (b), som förstärkar smärtlindringseffekten av icke-narkotisk smärtstillande medel (a).
2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att (a) nämnda
 - 15 icke-narkotiska smärtstillande medel är NSAID eller acetaminofen.
3. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda NSAID är valt från en grupp som består av aspirin, diklofenak, diflusal, etodolak, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin,
 - 20 ketoprofen, ketorolak, meklofenaminsyra, mefenaminsyra, nabumeton, naproxen, oxaprozin, fenylbutazon, piroxikam, sulindak, tolmetin, zomepirak och farmaceutiskt acceptabla salter av dessa.
4. Förfarande enligt något av patentkraven 1—3, k ä n n e t e c k n a t därav, att
 - 25 nämnda förbättrande ämne (b) är åtminstone ett ämne som är valt från en grupp som består av dextrometorfan, dextrorfan och farmaceutiskt acceptabla salter av dessa.
5. Förfarande enligt något av patentkraven 1—4, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda smärtstillande ämne (a) och förbättrande ämne (b) är formulerade att
 - 30 administreras tillsammans i form av en fördröjt frigörande dosform.

6. Terapeutisk sammansättning, som innefattar (a) åtminstone ett ämne som är valt från en grupp som består av dextrometorfan, dextrorfan och farmaceutiskt acceptabla salter av dessa och (b) åtminstone en icke-narkotisk medel, som är vald från en grupp som består av diklofenak, diflusinal, etodolak, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ketoprofen, ketorolak, meklofenaminsyra, mefenaminsyra, nabumeton, oxaprozin, fenylbutazon, piroxikam, sulindak, tolmetin, zomepirak och farmaceutiskt acceptabla salter av dessa, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda sammansättningar är formulerat så att den innefattar en mängd av nämnda icke-narkotiska smärtstillande medel (b) som åstadkommer smärtlindring och en förbättrande mängd av (a) dextrometorfan, dextrorfan eller farmaceutiskt acceptabla salter av dessa för förbättring av smärtlindrande effek av (b) nämnda icke-narkotisk smärtstillande medel.
7. Terapeutisk sammansättning enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller åtminstone cirka 20 mg dextrometorfan, dextrorfan eller farmaceutiskt acceptabla salter av dessa.
8. Terapeutisk sammansättning enligt patentkrav 6 eller 7, k ä n n e t e c k n a d därav, att sammansättningen är i form av en fördröjt frigörande dosform.
9. Terapeutisk sammansättning, som innefattar (a) en smärtstillande mängd av ett icke-narkotiskt smärtstillande medel och (b) en smärtlindrande mängd av åtminstone ett ämne som förbättrar smärtlindringen, vilket är valt från en grupp som består av icke-toxisk antagonist för N-metyl-D-aspartatreceptorn och icke-toxiskt ämne som blockerar en huvudsaklig intracellulär konsekvens av N-metyl-D-aspartatreceptoraktiveringen.
10. Terapeutisk sammansättning enligt patentkrav 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda icke-narkotiska smärtstillande medel är NSAID eller acetaminofen.
11. Terapeutisk sammansättning enligt patentkrav 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att (a) är åtminstone en NSAID, som är vald från en grupp som består av aspirin,

diklofenak, diflusal, etodolak, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, ketorolak, meklofenaminsyra, mefenaminsyra, nabumeton, naproxen, oxaprozin, fenylbutazon, piroxikam, sulindak, tolmetin, zomepirak och farmaceutiskt acceptabla salter av dessa

5

12. Terapeutisk sammansättning enligt patentkrav 10, k ä n n e t e c k n a d därav, att nämnda ämne (b) är åtminstone ett ämne som är valt från en grupp som består av dextrorfan, dextrometorfan och farmaceutiskt acceptabla salter av dessa.

- 10 13. Terapeutisk sammansättning enligt patentkrav 10, k ä n n e t e c k n a d därav, att (a) är åtminstone en NSAID, som är vald från en grupp som består av aspirin, diklofenak, diflusal, etodolak, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, ketorolak, meklofenaminsyra, mefenaminsyra, nabumeton, naproxen, oxaprozin, fenylbutazon, piroxikam, sulindak, tolmetin, zomepirak och farmaceutiskt acceptabla salter av dessa och (b) är åtminstone ett
- 15 ämne som är valt från en grupp som består av dextrometorfan, dextrorfan och farmaceutiskt acceptabla salter av dessa.

- 20 14. Terapeutisk sammansättning enligt patentkrav 10, k ä n n e t e c k n a d därav, att (a) och (b) är vardera närvarande i samma eller olika bärare med fördröjd frigöring.

- 25 15. Terapeutisk sammansättning enligt patentkrav 10, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller åtminstone ca 15 mg (b) och att (b) är åtminstone ett ämne som är valt från en grupp som består av dextrometorfan, dextrometorfan och farmaceutiskt acceptabla salter av dessa.

- 30 16. Terapeutisk sammansättning enligt patentkrav 15, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller åtminstone ca 20 mg (b).

17. Terapeutisk sammansättning enligt patentkrav 10, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller åtminstone ca 15 mg (b), att (a) är åtminstone en NSAID, som är

- vald från en grupp som består av aspirin, diklofenak, diflusinal, etodolak, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, ketorolak, meklofenaminsyra, mefanaminsyra, nabumeton, naproxen, oxaprozin, fenylbutazon, piroxikam, sulindak, tolmetin, zomepirak och farmaceutiskt acceptabla salter av dessa, och att (b) är åtminstone ett ämne som är valt från en grupp som består av dextrometorfan, dextrometorfan och farmaceutiskt acceptabla salter av dessa.

18. Terapeutisk sammansättning enligt patentkrav 17, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller åtminstone ca 20 mg (b).

10

19. Terapeutisk sammansättning enligt patentkrav 10, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller en terapeutiskt effektiv mängd av åtminstone ett annat farmakologiskt aktivt ämne (c).

20. Terapeutisk sammansättning enligt patentkrav 19, k ä n n e t e c k n a d därav, att nämnda andra farmakologiskt aktiva substans (c) är vald från en grupp som består av narkotiska smärtstillande medel och lokalt bedövande medel.

21. Terapeutisk sammansättning enligt patentkrav 10, k ä n n e t e c k n a d därav, att nämnda icke-narkotiska smärtstillande medel (a) är acetaminofen och innehåller en terapeutiskt verkande mängd av åtminstone ett annat farmakologiskt verkande ämne (c), som är valt från en grupp som består av ett icke-steroidiskt inflammationsmotverkande läkemedel, ett narkotiskt smärtstillande medel och ett lokalt bedövande medel.

25

IBU:N JA DEX:N VAIKUTUS NIVELTULEHDUSKIPUUN

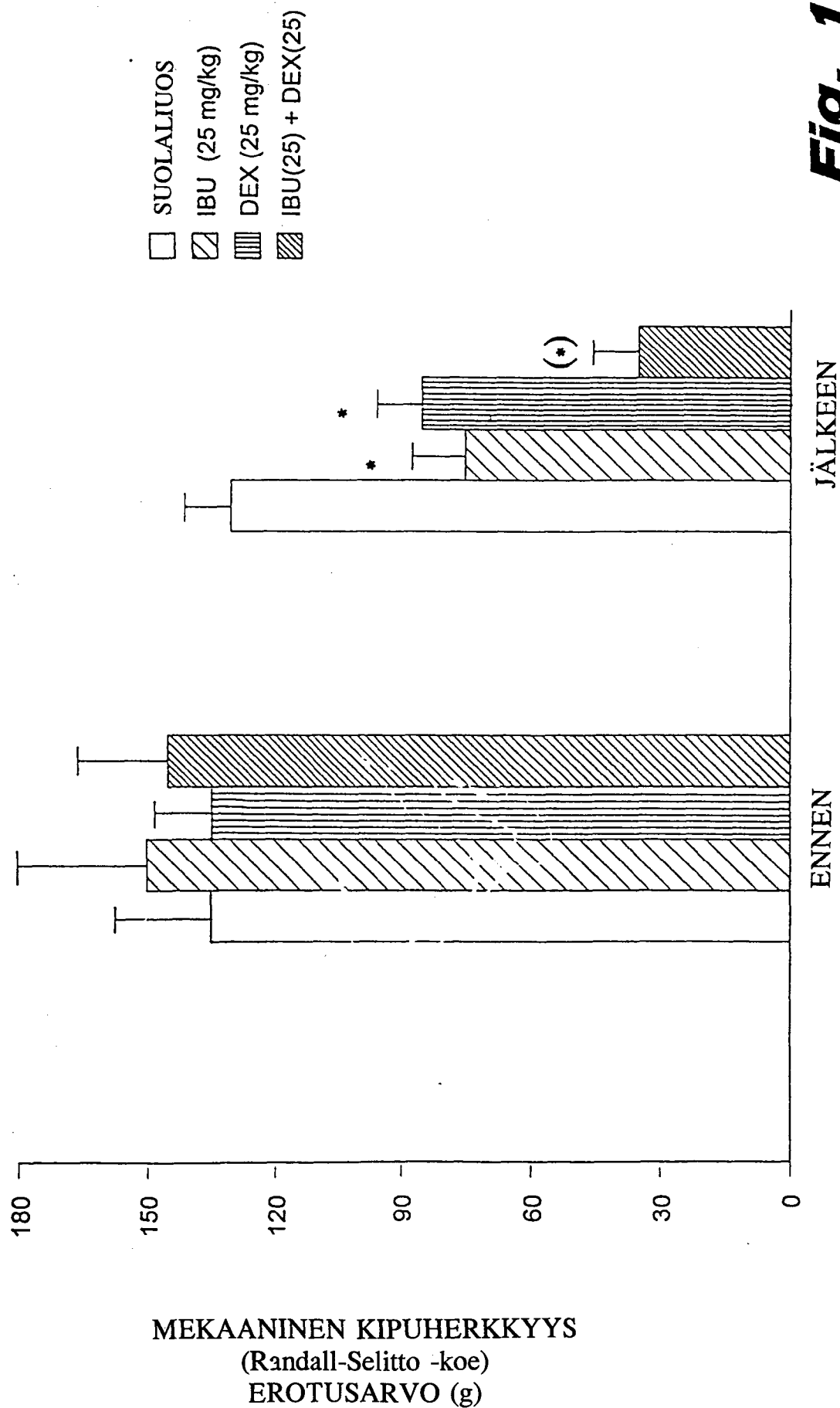


Fig. 1

LÄÄKEAINEELLA KÄSITTELY

IBU: N JA DEX: N VAIKUTUS NIVELTULEHDUSKIPUUN

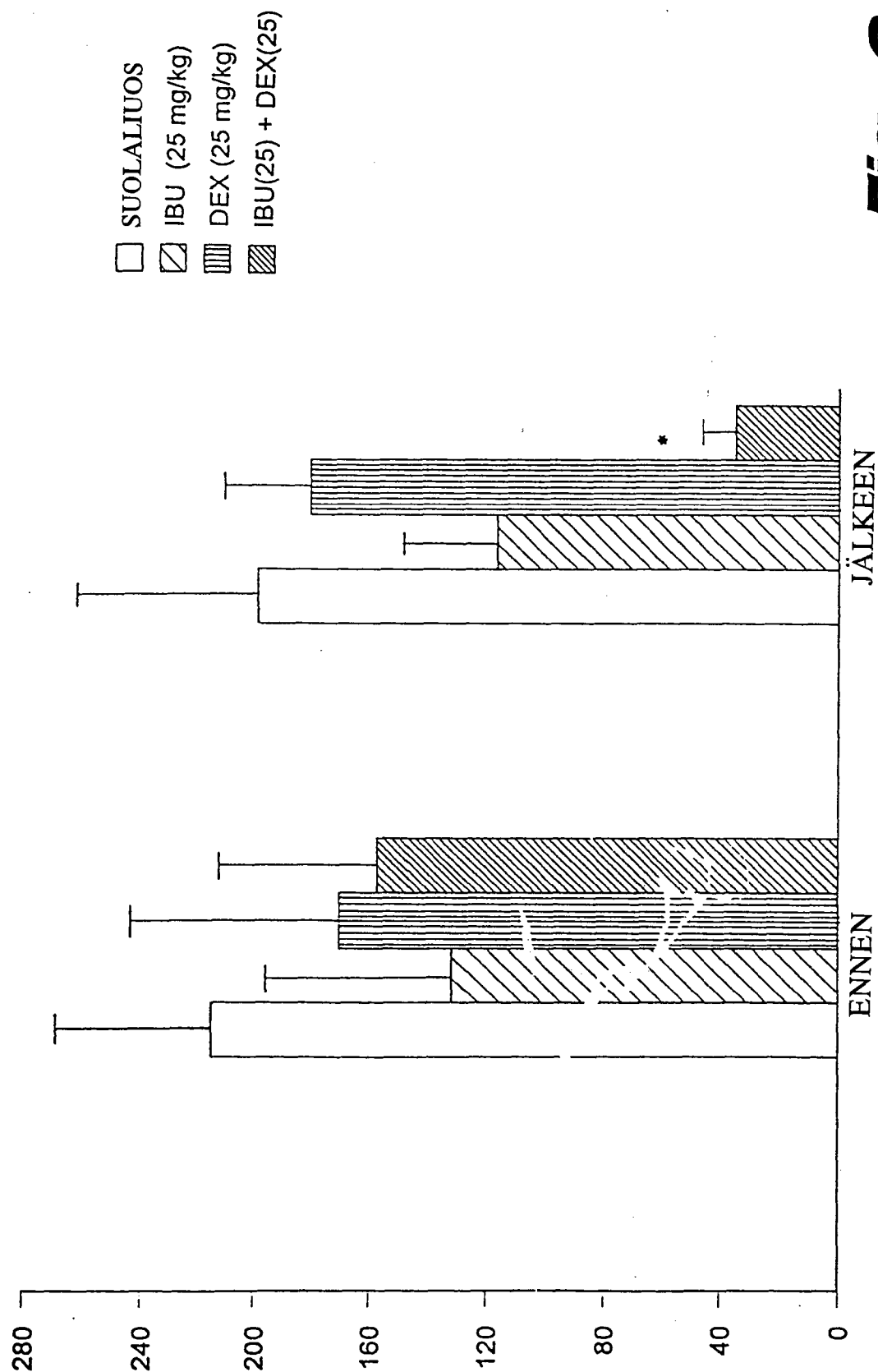


Fig. 2

LÄÄKEAINEELLA KÄSITTELY

SPONTAANIN KÄYTTÄYTYMISEN ARVIOINTI
AIKA, JONA SAIRAS KÄPÄLÄ ON NOSTETTU ILMAAN (SEK.)

IBU:N JA DEX:N VAIKUTUS NIVELTULEHDUSKIPUUN

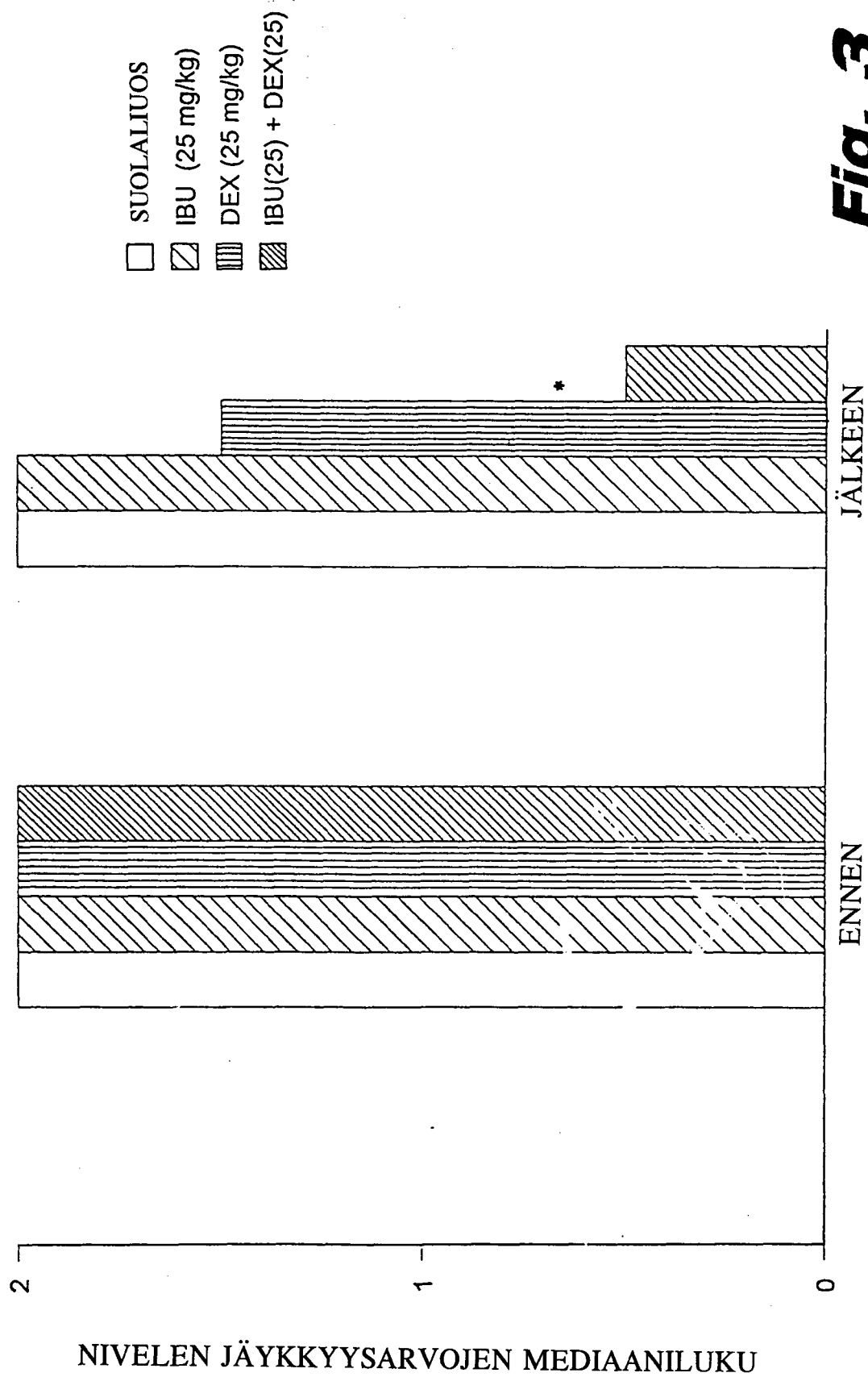


Fig. 3

LÄÄKEAINEELLA KÄSITTELY

IBU:N JA DEX:N VAIKUTUS NIVELTULEHDUSKIPUUN SUUN KAUTTA ANNETTUNA

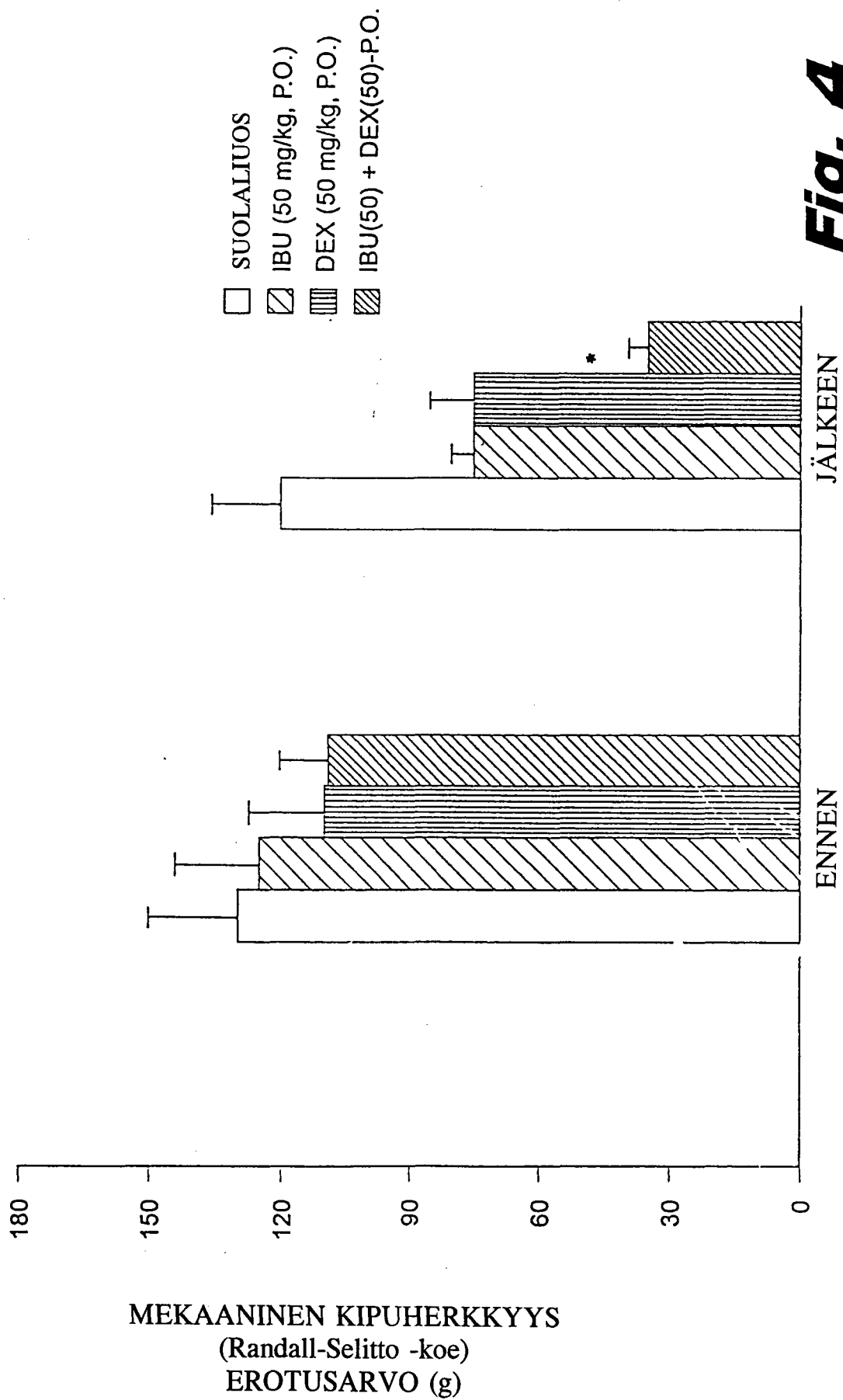


Fig. 4

LÄÄKEAINEELLA KÄSITTELY

1400337 370088

IBU:N JA DEX:N VAIKUTUS NIVELTULEHDUSKIPUUN SUUN KAUTTA ANNETTUNA

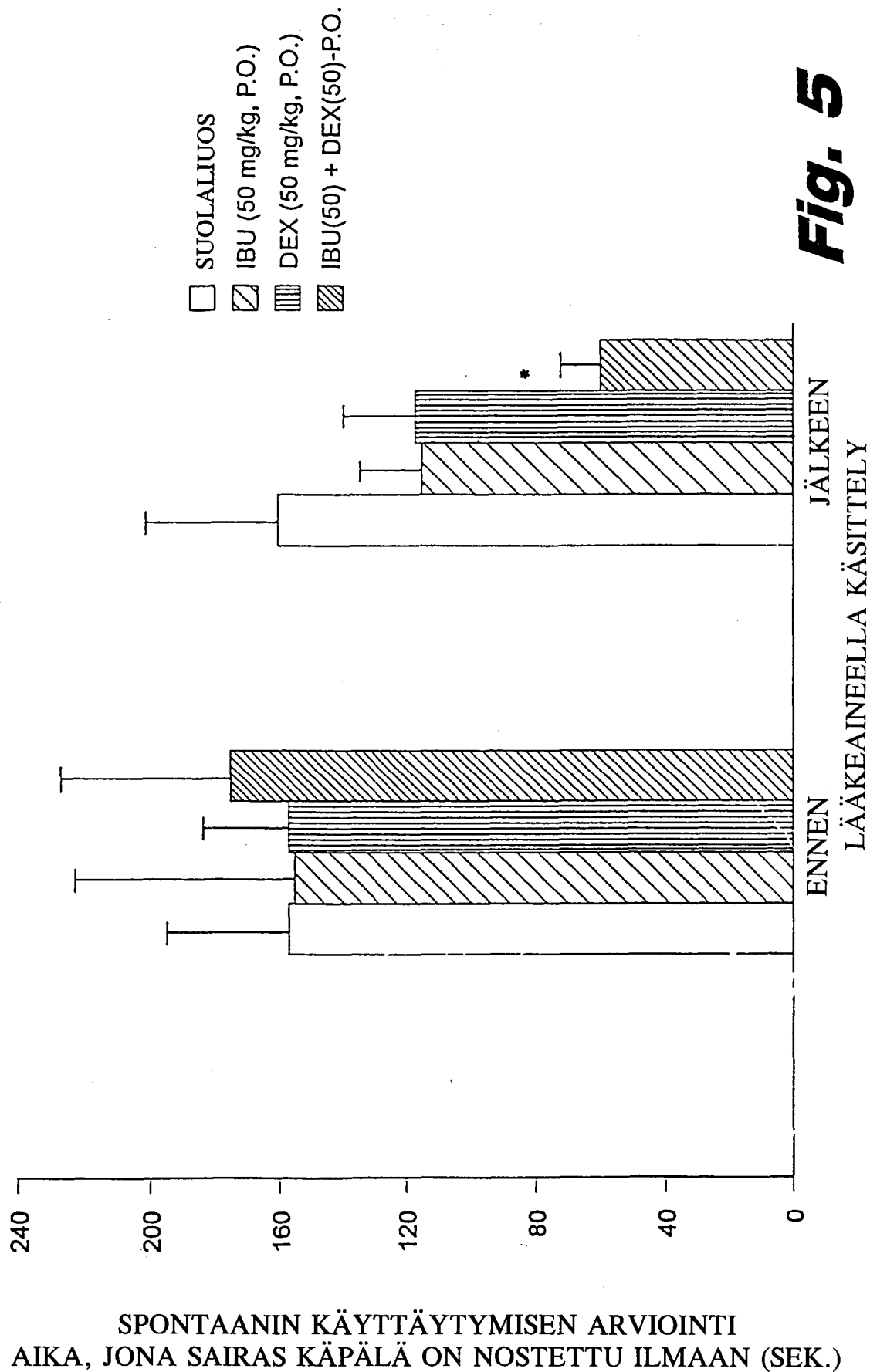


Fig. 5

IBU:N JA DEX:N VAIKUTUS NIVELTULEHDUSKIPUUN SUUN KAUTTA ANNETTUNA

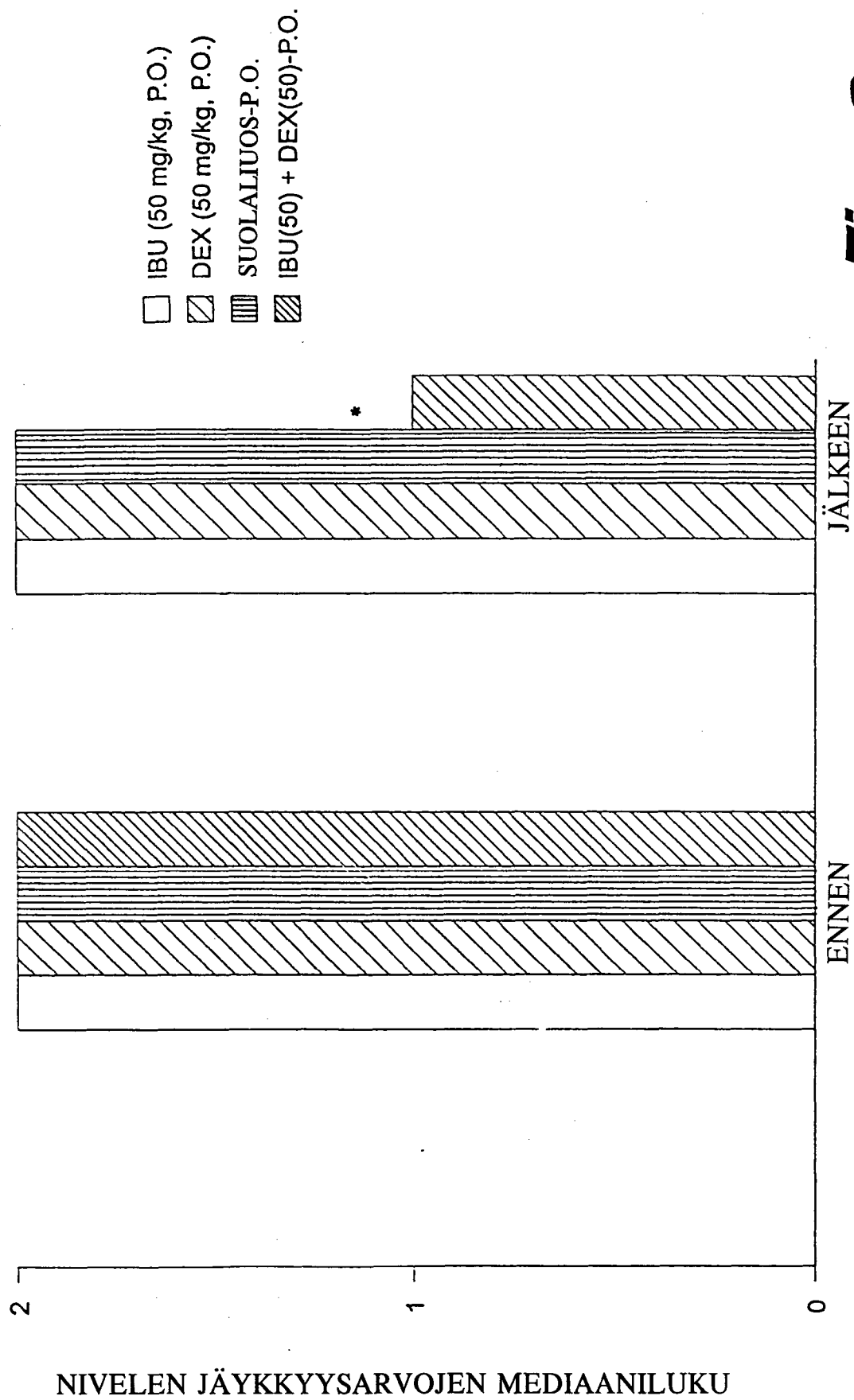


Fig. 6

LÄÄKEAINEELLA KÄSITTELY

ASETAMINOFEENIN JA DM:N VAIKUTUS NIVELTULEHDUSKIPUUN

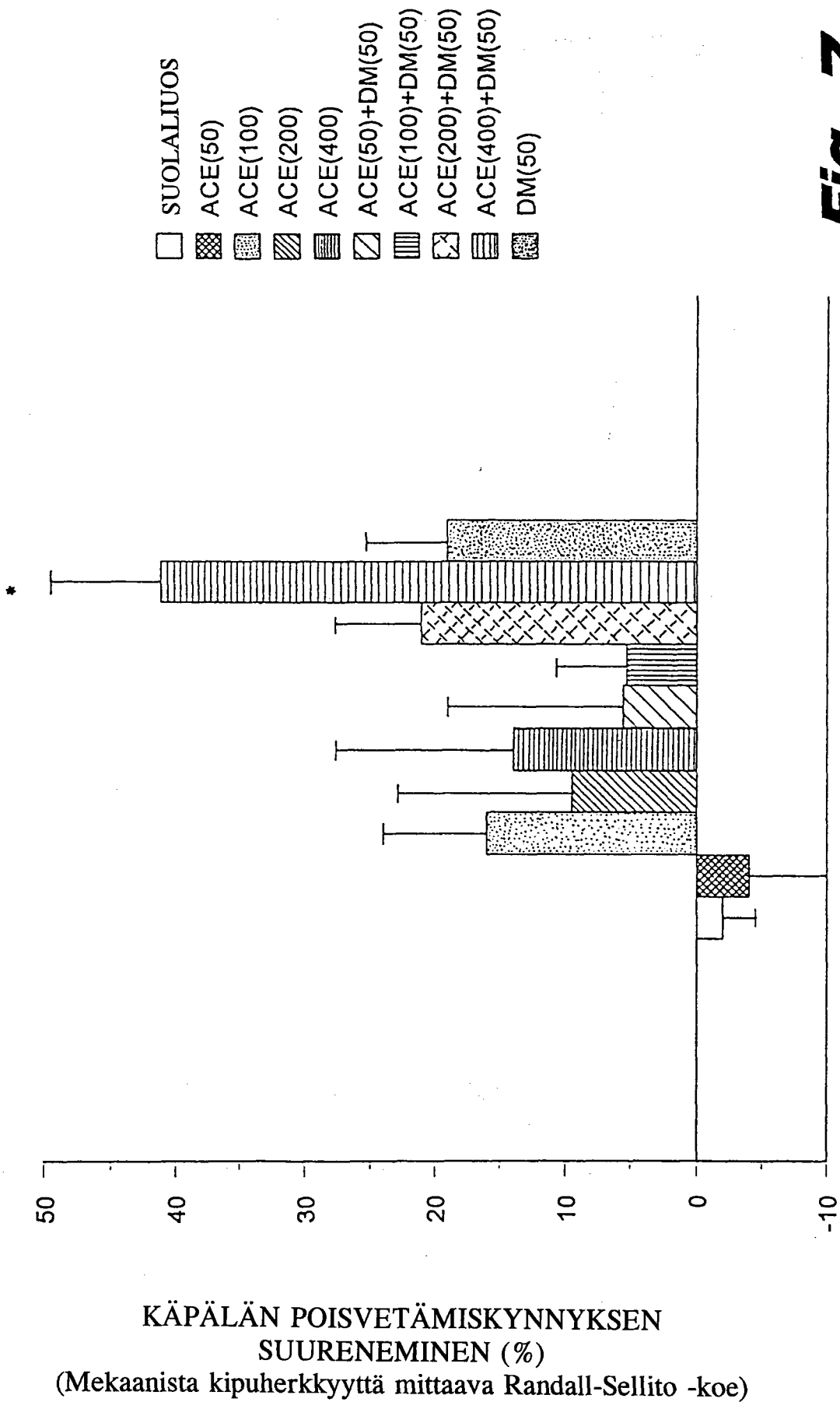


Fig. 7

ASETAMINOFEENIN JA DM:N VAIKUTUS NIVELTULEHDUSKIPUUN

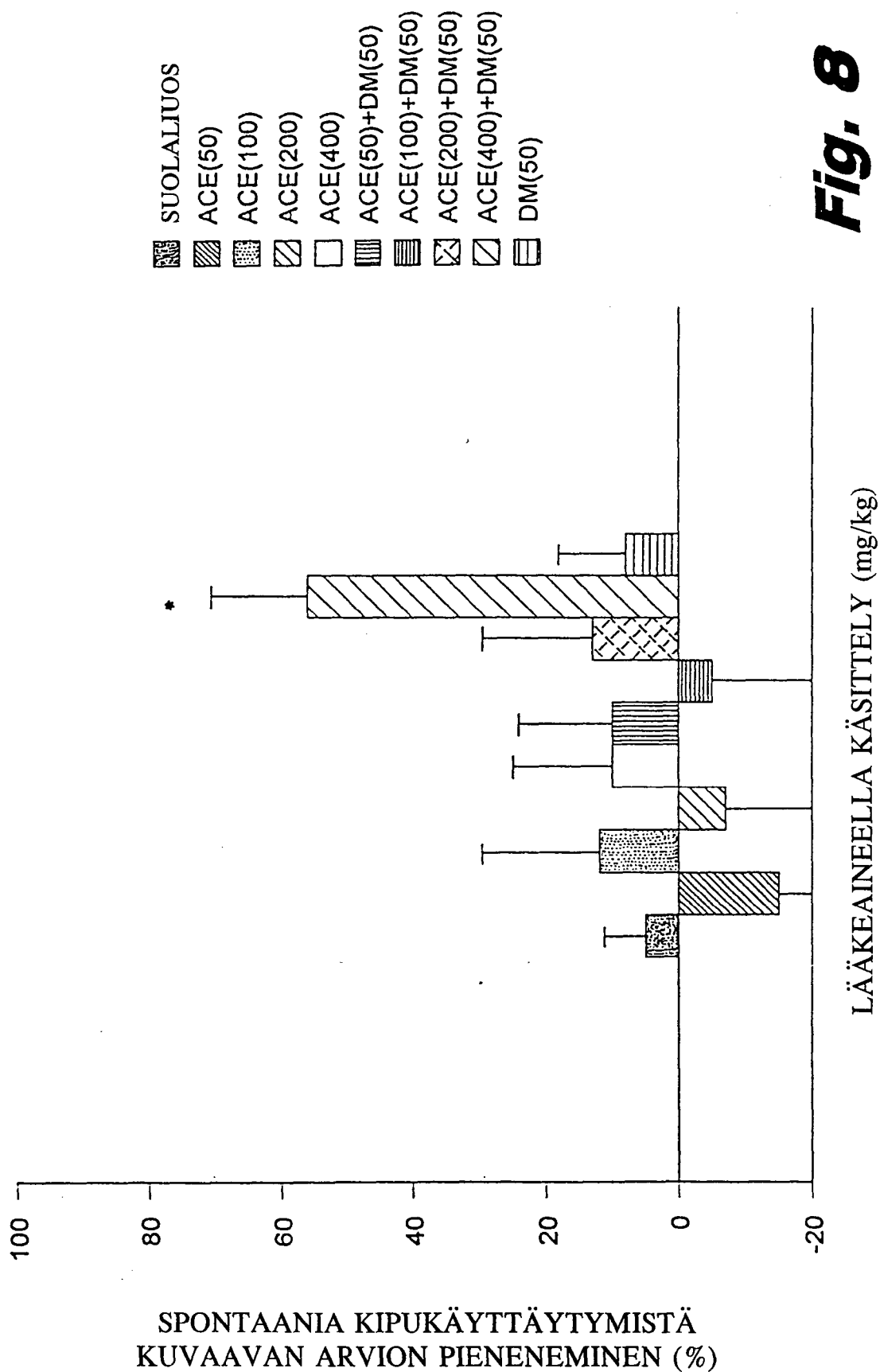


Fig. 8

ASETAMINOFEENIN JA DM:N VAIKUTUS NIVELTULEHDUSKIPUUN

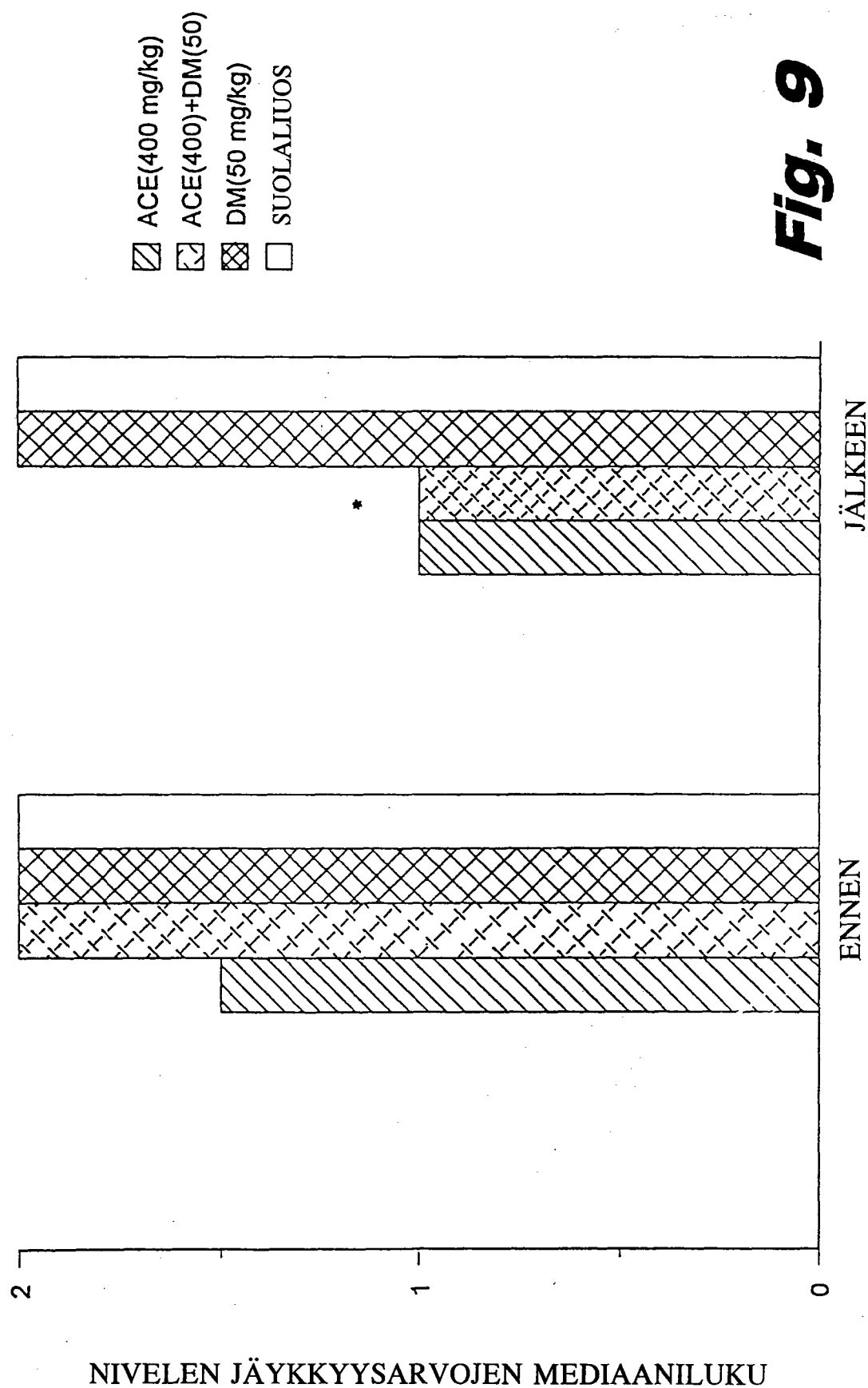


Fig. 9

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

Patentti- ja innovaatiolinja

PL 1160

00101 Helsinki

TUTKIMUSRAPORTTI

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS, IPC7
970865	A 61 K 31/485

TUTKITUT PATENTTILUOKAT (luokitusjärjestelmät ja luokkatiedot)**TUTKIMUKSESSA KÄYTETYT TIETOKANNAT****VIITEJULKAISUT**

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot ja tiedot sen olennaisista kohdista	Koskee vaatimuksia
	US 4446140 (A 61 K 31/485) US 5164398 (A 61 K 31/19) FI 77371 (A 61 K 9/48) EP 52898 (A 61 K 31/485)	

Jatkuu seuraavalla sivulla

☐

*) X Julkaisu, jonka perusteella keksintö ei ole uusi tai ei eroa olennaisesti ennestään tunnetusta tekniikasta.
Y Julkaisu, jonka perusteella keksintö ei eroa olennaisesti ennestään tunnetusta tekniikasta, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu yhdessä.
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu.

O Tullut julkiseksi esitelmän välityksellä, hyväksikäyttämällä tai muutoin muun kuin kirjoituksen avulla.
P Julkaistu ennen hakemuksen tekemispäivää mutta ei ennen aikaisinta etuoikeuspäivää.
T Julkaistu hakemuksen tekemispäivän tai etuoikeuspäivän jälkeen ja valaisee keksinnön periaatetta tai teoreettista taustaa.
E Aikaisempi suomalainen tai Suomea koskeva patentti- tai hyödyllisyysmallihakemus, joka on tullut julkiseksi hakemuksen tekemispäivänä (etuoikeuspäivänä) tai sen jälkeen.
D Julkaisu, joka on mainittu hakemuksessa.
L Julkaisu, joka kyseenalaistaa etuoikeuden, osoittaa toisen julkaisun julkaisupäivämäärän tai johon viitataan jostakin muusta syystä.

& Samaa patenttiperheeseen kuuluva julkaisu.

Lisätietoja liitteessä

☐**Päiväys****Tutkijainsinööri**

19.3.2004

Ritva Aalto