

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 944832 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **944832**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 31/44
A61K 31/415
A61K 47/16
A61K 9/08
A61K 31/41 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.10.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.10.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.04.1995**

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

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

15.10.1993 JP 5-258655

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Takeda Chemical Industries, Ltd, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Takechi, Nobuyuki, Japan, JAPANI, (JP)

2 • Nagai, Akihiro, Japan, JAPANI, (JP)

3 • Hamaguchi, Naoru, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

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

Farmaseuttinen koostumus

Farmaceutisk sammansättning

Farmaseuttinen koostumus
Farmaceutisk sammansättning

Oheisen keksinnön kohteena on farmaseuttinen koostumus, joka käsittää bentsimidatsolihdistettä, jolla on haavaumia torjuvaa aktiivisuutta, sekä vesiliukoista karboksyylihapoamia. Tämän keksinnön mukaista farmaseuttista koostumusta voidaan käyttää haavaumalääkkeenä.

Tiettyihin bentsimidatsolihdisteisiin on alettu kiinnittää huomiota haavaumia hoitavina aineina ja/tai haavauman uusiutumista ennaltaehkäisevinä aineina, koska näillä yhdisteillä on mahahapon erittymistä torjuvaa ja mahahapon limakalvoa suojaavaa aktiivisuutta.

Jotta edellä mainitusta yhdisteestä saataisiin laskimon sisäisesti annettava koostumus, alalla on ehdotettu, että steriiliin veteen tehty omepratsolinatriumin liuos voitaisiin suodattaa ja lyofilisoida eli kylmäkuivata, minkä jälkeen kylmäkuivattu tuote voitaisiin saattaa uudelleen liukoiseen muotoon liuottamalla se suoraan ilman liuottamista edeltäviä toimenpiteitä seokseen, joka on steriloitu suodattamalla ja sisältää injektoitavaa laatua olevaa polyeteeniglykolia 400, natriumdiveetyfosfaattia ja steriiliä vettä (EP-A-124495) ja voitaisiin steriloida suodattamalla, mutta aktiivisen aineen stabiilisuus tässä koostumuksessa ei ole täysin tyydyttävä.

Patentista US 5 223 515 tunnetaan jo sellainen injektoitava liuos, joka sisältää (a) 2-[(pyridyyli)metyylisulfinyyli]bentsimidatsolihdisteitä, joita voidaan käyttää haavaumia torjuvana aineena, sekä (b) vähintään yhtä liuotinta, joka on valittu etanolin, propyleeniglykolin ja polyeteeniglykolin joukosta, mutta alalla ei ole esitetty, että nikotiiniamidia käytettäisiin yhdessä bentsimidatsolihdisteiden kanssa injektoitavassa liuoksessa.

Oheisen keksinnön pääasiallisena tavoitteena on saada aikaan erittäin stabiili farmaseuttinen koostumus.

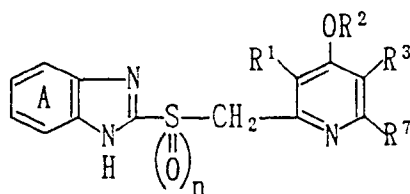
Keksinnön tämä sekä sen muut tavoitteet ja edut ovat ilmeisiä alan asiantuntijalle seuraavan kuvauksen perusteella.

Oheisen keksinnön keksijät ovat tutkineet edellä mainittuja ongelmia useiden vuosien ajan ja he ovat todenneet, että tällainen bentsimidatsolihydriste, jolla on haavaumia torjuvaa aktiivisuutta, on erittäin liukoinen sellaisen amidin, kuin nikotiiniamidin tai bentsamidin vesiliuokseen, ja että se pysyy sangen stabiilina tällaisessa liuoksessa, ja että koostumuksessa, joka saadaan liuottamalla tämä yhdiste amidin vesiliuokseen ja kylmäkuivaamalla tai sumutuskuivaamalla tämä liuos, ei tapahdu värin muuttumista ajan kuluessa ja sen säilyvyys on hyvä varastoitaessa pitkiä ajanjaksoja ja se voidaan helposti saattaa takaisin vesiliuokseen muotoon. Näiden havaintojen jälkeen tehtiin lisätutkimuksia, jotka johtivat tähän keksintöön.

Oheisen keksinnön mukaisesti on aikaansaatu:

1) Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää bentsimidatsoliyhdistettä, jolla on haavaumia torjuvaa aktiivisuutta, sekä vesiliukoista karboksyylihappoamidia,

2) Edellä olevan kohdan 1) mukainen koostumus, jossa bentsimidatsoliyhdisteellä on kaava:

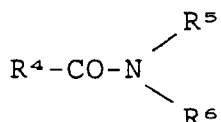


missä A-rengas voi valinnaisesti olla substituoitunut, R^1 , R^3 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia, ja ne tarkoittavat vetyä, alkyyli- tai alkoksiryhmää, R^2 voi olla valinnaisesti substituoitunut hiilivetyryhmä, ja n on 0 tai 1, tai tämän yhdisteen suola,

3) Edellä olevan kohdan 2) mukainen koostumus, missä R^1 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia, ja ne tarkoittavat vetyä, alkyyli- tai alkoksiryhmää, R^2 on C_1 - C_4 -alkyyli ryhmä, joka voi valinnaisesti olla substituoitunut (1) halogeenilla tai (2) C_1 - C_4 -alkoksiryhmällä, ja R^7 on vetyatomi,

4) Edellä olevan kohdan 1) mukainen koostumus, jossa bentsimidatsoliyhdiste on 2-[2-[3-metyyli-4-(2,2,2-trifluorietoksi)pyridyyli]metyylisulfinyyli]bentsimidatsoli,

5) Edellä olevan kohdan 1) mukainen koostumus, jossa vesiliukoinen karboksyylihapoamidi on yhdiste, jolla on kaava:



missä R^4 on vety, amino- tai alkyyliryhmä, joka voi valinnaisesti olla substituoitunut, aryyli ryhmä, joka voi valinnaisesti olla substituoitunut, tai N-pitoinen heterosyklinen ryhmä, joka voi valinnaisesti olla substituoitunut, R^5 ja R^6 ovat samanlaisia tai erilaisia, ja ne tarkoittavat vetyä tai alkyyliryhmää,

6) Edellä olevan kohdan 5) mukainen koostumus, jossa R^4 on N-pitoinen heterosyklinen ryhmä, joka voi valinnaisesti olla substituoitunut, R^5 ja R^6 ovat samanlaisia tai erilaisia ja ne tarkoittavat vetyä tai alkyyliryhmää,

7) Edellä olevan kohdan 5) mukainen koostumus, jossa vesiliukoinen karboksyylihapoamidi on nikotiiniamidi,

8) Edellä olevan kohdan 1) mukainen koostumus, joka sisältää lisäksi vielä vähintään yhtä sokeria,

9) Edellä olevan kohdan 8) mukainen koostumus, jossa sokeri on sokerialkoholi,

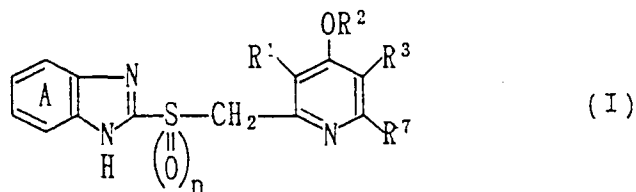
10) Edellä olevan kohdan 1) mukainen koostumus, joka on kylmäkuivattu tuote,

11) Edellä olevan kohdan 1) mukainen koostumus, joka on vesiliuos,

12) Edellä olevan kohdan 11) mukainen koostumus, jossa vesiliuos on injektoitava liuos, sekä

13) Edellä olevan kohdan 10) mukainen koostumus, joka on valmistettu lyofilisoimalla sellainen veteen tehty alkalinen liuos, joka sisältää bentsimidatsolijohdistetta, jolla on haavaumia torjuvaa aktiivisuutta, sekä vesiliukoista karboksyylihappoamidia.

Esimerkkeinä oheisessa keksinnössä käyttökelpoisista bentsimidatsolijohdisteistä, joilla on haavaumia torjuvaa aktiivisuutta, voidaan mainita 2-[(pyridyyli)-metyylisulfinyyli tai -metyylitio]bentsimidatsolijohdannainen sekä sen suola. Edulliset yhdisteet tai niiden suolat voidaan esittää kaavalla (I)



missä A-rengas voi valinnaisesti olla substituoitunut, R^1 , R^3 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia, ja ne tarkoittavat vettyä, alkyyli- tai alkoksiryhmää, R^2 voi valinnaisesti olla substituoitunut hiilivetyryhmä, ja n on 0 tai 1.

Nämä yhdisteet on kuvattu esimerkiksi seuraavissa patenttijulkaisuissa: US 4,045,563, US 4,255,431, US 4,359,465, US 4,472,409, US 4,508,905, JP-A-59 181277, US 4,628,098, US 4,738,975, US 5,045,321, US 4,786,505, US 4,853,230, US 4,769,456, US 5,045,552, EP-A-295603, US 5,312,824, EP-A-166287 ja EP-A-519365, jne.

Edellä olevaan kaavaan (I) viitaten, A-renkaassa valinnaisesti läsnäoleva substituentti on esimerkiksi halogeeni, mahdollisesti substituoitunut alkyyli, mahdollisesti substituoitunut

sykloalkyyli, mahdollisesti substituoitunut alkenyyli, mahdollisesti substituoitunut alkoksi, syano, karboksi, karbalkoksi, karbalkoksialkyyli, karbamoyyli, karbamoyylialkyyli, hydroksi, hydroksialkyyli, asyyli, karbamoyylioksi, nitro, asyylioksi, aryyli, aryylioksi, alkyyliitio sekä alkyylisulfinyyli, muiden muassa.

Seuraavassa kuvataan erityisesti kukin substituenttiryhmä.

Halogeeni voi olla esimerkiksi fluori, kloori, bromi tai jodi. Edullisia halogeeneja ovat fluori ja kloori. Kaikkein edullisin on fluori.

Mahdollisesti substituoituneessa alkyyliissä läsnäoleva alkyyli-ryhmä voi olla suora- tai haaraketjuinen alkyyli-ryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyli, tert.-butyli, n-pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, heksyyli, heptyyli, oktyyli, nonyyli, dekyli, jne.). Edullisia ryhmiä ovat suora- tai haaraketjuiset C_1 - C_6 -alkyyli-ryhmät. Edullisempia ovat suora- tai haaraketjuiset C_1 - C_3 -alkyyli-ryhmät. Näiden alkyylien substituentteista voidaan mainita halogeeni, nitro, syano, hydroksi, karboksi, amidino, guanidino, karbamoyyli ja amino, joka voi olla mono- tai disubstituoitunut alkyyliillä, asyyliillä, jne., muiden muassa.

Mahdollisesti substituoituneessa sykloalkyyliissä läsnäoleva sykloalkyyli-ryhmä voi olla C_3 - C_7 -sykloalkyyli-ryhmä. Tällaisista sykloalkyyli-ryhmistä voidaan mainita syklopropyyli, syklobutyli, syklopentyyli, sykloheksyyli ja sykloheptyyli. Kukin näistä sykloalkyyli-ryhmistä voi olla substituoitunut esimerkiksi halogeenilla, nitrolla, syanolla, hydroksilla, karboksilla, amidinolla, guanidinolla, karbamoyyliillä ja aminolla, joka voi olla mono- tai disubstituoitunut alkyyliillä, asyyliillä, jne., muiden muassa.

Edullisina esimerkkeinä mahdollisesti substituoituneessa alkenyyliissä läsnäolevista alkenyyli-ryhmistä voidaan mainita suo-

ra- tai haaraketjuiset C_2-C_{16} -alkenyyli-ryhmät. Niinpä näistä alkenyyli-ryhmistä voidaan mainita erityisesti mm. allyyli, viinyyli, krotyyli, 2-penten-1-yyli, 3-penten-1-yyli, 2-heksen-1-yyli, 3-heksen-1-yyli, 2-metyyli-2-propen-1-yyli sekä 3-metyyli-2-buten-1-yyli. Edullisia ryhmiä ovat suora- tai haaraketjuiset C_2-C_6 -alkenyyli-ryhmät. Edullisempia ovat suora- tai haaraketjuiset C_2-C_4 -alkenyyli-ryhmät. Näissä alkenyyli-ryhmissä voi olla substituentteja, joista voidaan mainita halogeeni, nitro, syano, amidino, guanidino ja amino, joka voi olla mono- tai disubstituoitunut alkyylillä, asyyllillä, jne., muiden muassa. Edellä mainitut alkenyyli-ryhmät voivat esiintyä isomeereina kaksoissidoksen suhteen (E- ja Z-muodot).

Esimerkkeinä mahdollisesti substituoituneessa alkoksissa läsnä olevista alkoksiryhmistä voidaan mainita C_1-C_{10} -alkoksiryhmät. Niinpä tästä alkoksiryhmästä voidaan mainita erityisesti metoksi, etoksi, n-propoksi, isopropoksi, n-butoksi, isobutoksi, sek.-butoksi, tert.-butoksi, n-pentoksi, isopentoksi, neopen- toksi, heksyylioksi, heptyylioksi, oktyylioksi, nonyylioksi, syklobutoksi, syklopentoksi, sykloheksyylioksi ja muut vas- taavat. Edullisia ovat C_1-C_6 -alkoksiryhmät. Edullisempia ovat C_1-C_3 -alkoksiryhmät. Näissä alkoksiryhmissä voi olla substi- tuentteja, joista voidaan mainita halogeeni, nitro, amidino, guanidino ja amino, joka voi olla mono- tai disubstituoitunut alkyylillä, asyyllillä, jne., muiden muassa.

Halogeenista, joka voi olla läsnä alkyyli-, sykloalkyyli-, al- kenyyli- tai alkoksiryhmän substituenttina, voidaan mainita kloori, bromi, fluori ja jodi.

Edellä mainitussa alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli- tai alkoksiryhmässä substituenttina esiintyvässä alkyyliaminossa läsnäoleva alkyyliosa voi olla suora- tai haaraketjuinen C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, joka mainitaan edullisena esimerkkinä. Niinpä erityisesti voidaan mainita metyyli, etyyli, n-propyyli, isop- ropyyli, n-butyli, isobutyli, tert.-butyyli, sek.-butyyli, n-pentyli, isopentyli, n-heksyyli, isoheksyyli ja muut vas-

taavat. Erityisen edullisia ovat mm. suora- tai haaraketjuiset C_1 - C_4 -alkyyliiryhmät.

Edellä mainitussa alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli- tai alkoksiryhmässä substituenttina esiintyvässä asyyliaminossa läsnäoleva asyyliosaa voi olla esimerkiksi peräisin orgaanisista karboksyylihapoista. Edullisia ryhmiä ovat C_1 - C_6 -alkanoyyliiryhmät kuten formyyli, asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli, valeryyli, isovaleryyli, pivaloyyli, heksanoyyli, jne. Erityisen edullisia ovat C_1 - C_4 -alkanoyyliiryhmät.

Substituenttien lukumäärä edellä mainitussa alkyyli-, sykloalkyyli- alkenyyli- tai alkoksiryhmässä voi vaihdella alueella 1-6, edullisesti 1-3.

Substituotuneesta alkyyliiryhmästä voidaan mainita erityisesti mm. trifluorimetyyli, trifluorietyyli, difluorimetyyli, trikloorimetyyli, hydroksimetyyli, 1-hydroksietyyli, 2-hydroksietyyli, metoksietyyli, etoksietyyli, 1-metoksietyyli, 2-metoksietyyli, 2,2-dimetoksietyyli, 2,2-dietoksietyyli sekä 2-dietyyli-fosforyylietyyli. Edullisia ryhmiä ovat difluorimetyyli, trifluorimetyyli ja hydroksimetyyli. Edullisempi on trifluorimetyyli.

Substituotuneesta sykloalkyyliiryhmästä voidaan mainita erityisesti mm. 2-aminosyklopropan-1-yyli, 4-hydroksisyklopentan-1-yyli sekä 2,2-difluorisyklopentan-1-yyli.

Substituotuneesta alkenyyliiryhmästä voidaan mainita erityisesti 2,2-dikloorivinyyli, 3-hydroksi-2-propen-1-yyli, 2-metoksivinyyli ja muut vastaavat.

Substituotuneesta alkoksiryhmästä voidaan mainita erityisesti difluorimetoksi, trifluorimetoksi, 2,2,2-trifluorietoksi, 2-metoksietoksi, 4-klooribentsyylioksi, 2-(3,4-dimetoksifenyyli)etoksi ja muut vastaavat. Edullinen on difluorimetoksi.

Esimerkkeinä karbalkoksisiryhmässä läsnäolevasta alkoksiosasta voidaan mainita C_1 - C_7 -alkoksisiryhmät (esim. metoksi, etoksi, n-propoksi, isopropoksi, n-butoksi, isobutoksi, sek.-butoksi, tert.-butoksi, n-pentoksi, isopentoksi, neopentoksi, heksyylioksi, heptyylioksi, jne.).

Esimerkkeinä karbalkoksiaalkyyliiryhmässä läsnäolevasta alkoksiosasta voidaan mainita C_1 - C_4 -alkoksisiryhmät (esim. metoksi, etoksi, n-propoksi, isopropoksi, n-butoksi, isobutoksi, sek.-butoksi, tert.-butoksi, jne.). Esimerkkeinä karbalkoksiaalkyyliiryhmässä läsnäolevista alkyylisosista voidaan mainita mm. C_1 - C_4 -alkyyliiryhmät (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, jne.). Erityisesti voidaan mainita karbometoksimetyyli, 2-karbometoksietyli, 2-karbometoksiisopropyyli, karbetoksimetyyli, 2-karbetoksietyli, 1-karbometoksiisopropyyli, karbopropoksimetyyli, karbobutoksimetyyli, jne.

Esimerkkeinä karbamoyyialkyyliryhmän alkyylisosasta voidaan mainita C_1 - C_4 -alkyyliiryhmät (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, jne.).

Esimerkkeinä hydroksialkyyliryhmän alkyylisosasta voidaan mainita C_1 - C_7 -alkyyliiryhmät (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, n-pentyli, isopentyli, neopentyli, heksyyli, heptyyli ja muut vastaavat).

Esimerkkeinä asyylioksisiryhmän asyyliiryhmästä ja asyyliosasta voidaan mainita kulloinkin C_1 - C_4 -alkanoyyliiryhmät kuten formylyli, asetyyli, propionyli, butyryyli, isobutyryyli ja muut vastaavat.

Esimerkkeinä aryylioksisiryhmän aryyliiryhmästä ja aryyliosasta voidaan mainita kulloinkin C_6 - C_{12} -aryyliiryhmät (esim. fenyyli, naftyyli, jne.).

Esimerkkeinä alkyylitio- tai alkyylisulfinyyli-ryhmässä läsnäolevista alkyylilosista voidaan mainita C_1 - C_6 -alkyyli-ryhmät (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyli, tert.-butyli, n-pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, heksyyli ja muut vastaavat).

Substituoituneessa A-renkaassa läsnäolevien substituenttien lukumäärä on edullisesti 1-4, ja edelleen parempien tulosten saavuttamiseksi 1-2. Näiden substituenttien asema tässä bentseenirenkaassa voi olla esimerkiksi 4- ja 5-asema. 5-asema on edullinen.

Edullinen rengas on sellainen A-rengas, joka voi olla valinnaisesti substituoitunut i) halogeenilla, ii) mahdollisesti substituoituneella alkyyliryhmällä, iii) mahdollisesti substituoituneella sykloalkyliryhmällä, iv) mahdollisesti substituoituneella alkenyyliryhmällä tai v) mahdollisesti substituoituneella alkoksiryhmällä.

Symbolin R^1 , R^3 tai R^7 esittämistä alkyyliryhmistä voidaan mainita suora- tai haaraketjuiset C_1 - C_{10} -alkyliryhmät. Näistä alkyyliryhmistä voidaan mainita metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyli, tert.-butyli, n-pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, heksyyli, heptyyli, oktyyli, nonyyli, dekyyli ja muut vastaavat. Edullisia ryhmiä ovat suora- tai haaraketjuiset C_1 - C_6 -alkyliryhmät. Erityisen edullisia ovat suora- tai haaraketjuiset C_1 - C_3 -alkyliryhmät.

Esimerkkeinä symbolin R^1 , R^3 tai R^7 esittämästä alkoksiryhmästä voidaan mainita C_1 - C_{10} -alkoksiryhmät. Tällaisia alkoksiryhmiä ovat esimerkiksi metoksi, etoksi, n-propoksi, isopropoksi, n-butoksi, isobutoksi, sek.-butoksi, tert.-butoksi, n-pentoksi, isopentoksi, neopentoksi, heksyylioksi, heptyylioksi, oktyylioksi, nonyylioksi, syklobutoksi, syklopentoksi, sykloheksyylioksi ja muut vastaavat. Edullisia ryhmiä ovat C_1 - C_6 -alkoksiryhmät. Edullisempia ovat C_1 - C_3 -alkoksiryhmät.

Symbolin R^2 esittämässä, valinnaisesti substituoituneessa hiilivetyryhmässä läsnäoleva hiilivetyosa voi olla esimerkiksi C_1 - C_{13} -hiilivetyryhmä kuten mm. suora- tai haaraketjuiset C_1 - C_6 -alkyyliiryhmät (esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek.-butyyli, pentyyli, isopentyyli, heksyyli, jne.), C_2 - C_6 -alkenyyliryhmät (esim. vinyyli, allyyli, 2-butenyyli, metyyliallyyli, 3-butenyyli, 2-pentenyyli, 4-pentenyyli, 5-heksenyyli, jne.), C_2 - C_6 -alkinyyliryhmät (esim. etinyyli, propargyyli, 2-butin-1-yyli, 3-butin-2-yyli, 1-pentin-3-yyli, 3-pentin-1-yyli, 4-pentin-2-yyli, 3-heksin-1-yyli, jne.), C_3 - C_6 -sykloalkyyliiryhmät (esim. syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, jne.), C_3 - C_6 -sykloalkenyyliryhmät (esim. syklobutenyyli, syklopentenyyli, sykloheksenyyli, sykloheksadienyyli, jne.) sekä C_7 - C_{13} -aralkyyliiryhmät (esim. bentsyyli, 1-fenyylitetyyli, 2-fenyylitetyyli, jne.) sekä C_6 - C_{10} -aryyliryhmät (esim. fenyyli, naftyyli, jne.). Näistä edullisia ovat mm. suora- tai haaraketjuinen C_1 - C_6 -alkyyliiryhmä (esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek.-butyyli, pentyyli, isopentyyli, heksyyli, jne.). Erityisen edullisia ovat suora- tai haaraketjuiset C_1 - C_4 -alkyyliiryhmät.

Substituoituneessa hiilivetyryhmässä läsnäolevasta substituenttiryhmästä voidaan mainita esimerkiksi C_6 - C_{10} -aryyliryhmät (esim. fenyyli, naftyyli, jne.), amino, C_1 - C_6 -alkyyliamino (esim. metyyliamino, etyyliamino, isopropyyliamino, jne.), di- C_1 - C_6 -alkyyliamino (esim. dimetyyliamino, dietyyliamino, jne.), N-aralkyyli-N-sykloalkyyliamino (esim. N-bentsyyli-N-sykloheksyyliamino, jne.), N-aralkyyli-N-alkyyliamino [esim. N-(1-naftyyli-metyyli)-N-etyyliamino, jne.], atsidio, nitro, halogeeni (esim. fluori, kloori, bromi ja jodi), hydroksi, C_1 - C_4 -alkoksi (esimerkiksi metoksi, etoksi, propoksi, butoksi, jne.), C_6 - C_{10} -aryylioksi (esim. fenoksi, naftyylioksi, jne.), C_1 - C_6 -alkyyliitio (esim. metyyliitio, etyyliitio, propyyliitio, jne.), C_6 - C_{10} -aryyliitio (esim. fenyyliitio, naftyyliitio, jne.), syano, karbamoyyli, karboksi, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli (esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, jne.), C_7 - C_{11} -aryylioksi-karbonyyli (esim. fenoksikarbonyyli, 1-naftyylioksikarbonyyli,

2-naftyylioksidikarbonyyli, jne.), karboksi- C_1 - C_4 -alkoksi (esim. karboksimetoksi, 2-karboksietoksi, jne.), C_1 - C_6 -alkanoyyli (esim. formyyl, asetyyli, propionyyli, isopropionyyli, butyyli, pentanoyyli, heksanoyyli, jne.), C_7 - C_{11} -aroyyli (esim. bentsooyli, 1-naftoyyli, 2-naftoyyli, jne.), C_6 - C_{10} -aryylisulfonyyli (esim. bentseenisulfonyyli, 1-naftyylisulfonyyli, 2-naftyylisulfonyyli, jne.), C_1 - C_6 -alkyylisulfonyyli (esim. metyylisulfonyyli, etyylisulfonyyli, jne.), C_6 - C_{10} -aryylisulfonyyli (esim. bentseenisulfonyyli, 1-naftyylisulfonyyli, 2-naftyylisulfonyyli, jne.), C_1 - C_6 -alkyylisulfonyyli (esim. metyylisulfonyyli, etyylisulfonyyli, jne.), 5- tai 6-jäseniset heterosykliset ryhmät, joissa on 1-4 heteroatomia (esim. N, O, S, jne.), (esim. 2-furyyli, 2-tienyyli, 4-tiatsolyyli, 4-imidatsolyyli, 4-pyridyyli, 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli, 1-metyyli-5-tetratsolyyli, jne.), 5- tai 6-jäseniset heterosykliset karboonyyliryhmät, joissa on 1-4 heteroatomia (esim. N, O, S) (esim. 2-furooyli, 2-tenoyyli, nikotinoyyli, isonikotinoyyli, jne.), sekä 5- tai 6-jäseniset heterosykliset tioryhmät, joissa on 1-4 heteroatomia (esim. N, O, S, jne.) (esim. 4-pyridyyli, 2-pyrimidyyli, 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli, 1-metyyli-5-tetratsolyli, jne.). Kukin heterosyklinen tioryhmä voi muodostaa bisyklisen yhteensulautuneen rakenteen bentseenirenkaan kanssa (esim. 2-bentsotiatsolyli, 8-kinolyli, jne.). Edullisia substituentteja ovat mm. halogeenit (esim. fluori, kloori, bromi ja jodi), hydroksi sekä C_1 - C_4 -alkoksi (esim. metoksi, etoksi, propoksi, butoksi, jne.).

Näiden substituenttien lukumäärä voi olla alueella 1-5, ja se on edullisesti 1-3.

R^1 on edullisesti vety, alkyyliryhmä tai alkoksiryhmä, edullisemmin C_1 - C_6 -alkyyli- tai C_1 - C_6 -alkoksiryhmä. Erityisen edullisia ovat C_1 - C_3 -alkyyli- tai C_1 - C_3 -alkoksiryhmät.

R^3 on edullisesti vety, alkyyliryhmä tai alkoksiryhmä, edullisemmin vety tai C_1 - C_6 -alkyyli- tai C_1 - C_6 -alkoksiryhmä. Erityisen edullinen on vety.

R² on edullisesti C₁-C₆-alkyyli-ryhmä, jossa voi valinnaisesti olla substituenttina 1) halogeeni, 2) hydroksyyli tai 3) C₁-C₄-alkoksiryhmät, edullisemmin C₁-C₄-alkyyli-ryhmät, jotka voivat valinnaisesti olla substituoituneet (1) halogeenilla tai (2) C₁-C₄-alkoksiryhmillä.

R⁷ on edullisesti vety.

n on edullisesti 1.

Erityisinä esimerkkeinä oheisessa keksinnössä käyttökelpoisista bentsimidatsolihdisteistä voidaan mainita 2-[2-[3-metyyli-4-(2,2,2-trifluorietoksi)pyridyyli]metyylisulfinyyli]bentsimidatsoli (lansopratsoli), 2-[(2-pyridyyli)-metyylisulfinyyli]bentsimidatsoli (thimopratsoli), 2-[2-(3,5-dimetyyli-4-metoksi-pyridyyli)metyylisulfinyyli]-5-metoksi-1H-bentsimidatsoli (omepratsoli), 2-[2-[4-(3-metoksi-propoksi)-3-metyylipyridyyli]metyylisulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin natriumsuola, 2-[2-(3,4-dimetoksi-pyridyyli)metyylisulfinyyli]-5-difluorimetoksi-1H-bentsimidatsoli (pantopratsoli), 2-[2-[3-metyyli-4-(2,2,3,3-tetrafluoripropoksi)pyridyyli]metyylitio]bentsimidatsoli ja muut vastaavat.

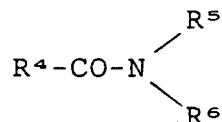
Oheisessa keksinnössä käyttökelpoinen bentsimidatsolihdiste tai sen suola voidaan valmistaa muun muassa kirjallisuudessa kuten julkisissa japanilaisissa ja eurooppalaisissa patenttijulkaisuissa sekä edellä mainituissa US-patenttijulkaisuissa, kuten esimerkiksi US 4,255,431, US 4,508,905, US 4,628,098, US 4,738,975 sekä US 5,312,824 kuvatuilla menetelmillä tai millä tahansa näiden menetelmien kanssa analogisilla menetelmillä.

Tämän bentsimidatsolihdisteen suola on edullisesti fysiologisesti harmiton suola. Fysiologisesti harmittomista suoloista voidaan mainita epäorgaanisten emästen kanssa muodostuneet suolat, orgaanisten emästen kanssa muodostuneet suolat sekä emäksisten aminohappojen kanssa muodostuneet suolat. Edellä mainittuja epäorgaanisia emäksiä ovat esimerkiksi alkalimetallit (esim. natrium, kalium, jne.) sekä maa-alkalimetallit

(esim. kalsium, magnesium, jne.). Orgaaninen emäs voi olla trimetyyliamiini, trietyyliamiini, pyridiini, pikoliini, N,N-dibentsyylietyleenidiamiini, etanoliamiini, dietanoliamiini, trishydroksimetyyliaminometaani, disykloheksyyliamiini, jne. Emäksinen aminohappo voi olla arginiini, lyysiini ja muu vastaava.

Nämä suolat voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla valmistusmenetelmillä, esimerkiksi patenttijulkaisuissa EP-A-295 603 ja US 4,738,974 kuvatuilla menetelmillä tai millä tahansa näiden menetelmien kanssa analogisilla menetelmillä.

Oheisessa keksinnössä käyttökelpoinen vesiliukoinen karboksyylihapoamidi on yhdiste, jonka liukoisuus veteen on vähintään noin 0,1 paino-%, edullisesti sellainen yhdiste, jonka liukoisuus veteen on vähintään noin 1 paino-%. Edullisemmin, tämä vesiliukoinen karboksyylihapoamidi on yhdiste, joka voidaan esittää kaavalla (II).



missä R⁴ on vety, amino- tai alkyyliryhmä, joka voi valinnaisesti olla substituoitunut, aryyliiryhmä, joka voi valinnaisesti olla substituoitunut, tai N-pitoinen heterosyklinen ryhmä, joka voi valinnaisesti olla substituoitunut, R⁵ ja R⁶ voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ja ne tarkoittavat vetyä tai alkyyliryhmää.

Symbolin R⁴ esittämä, valinnaisesti substituoitunut alkyyliryhmä voi olla esimerkiksi mm. A-renkaassa läsnäolevien substituenttien yhteydessä mainitut ryhmät.

Symbolin R⁴ esittämällä, valinnaisesti substituoituneella aryyliiryhmällä tarkoitetaan esimerkiksi sellaisia C₆-C₁₂-aryyliiryhmiä kuten fenyyliä, naftyyliä, jne.

Symbolin R⁴ esittämällä, valinnaisesti substituoituneella heterosyklisellä ryhmällä tarkoitetaan esimerkiksi 5- tai 6-jäse-

nisiä heterosyklisiä ryhmiä, joiden renkaissa on jäsenenä 1-4 heteroatomia (kuten typpi, happi, rikki, jne.), (esim. 2-pyridyyli, 3-pyridyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli, pyridatsinyyli, piperatsinyyli, furyyli, tiatsolyyli, oksatsolyyli, tienyyli, pyrrolyyli, furyyli, pyransyyli, jne.).

Substituoituneen aryyliiryhmän tai substituoituneen heterosyklisen ryhmän substituentaista voidaan mainita C_6 - C_{10} -aryyli (esimerkiksi fenyyli, naftyyli, jne.), amino, nitro, halogeeni (esim. fluori, kloori, bromi tai jodi), hydroksi, syano, karboksi ja muut vastaavat.

R^4 on edullisesti vety, amino, C_1 - C_8 -alkyyli, fenyyli, pyridyyli tai muu vastaava.

Symbolin R^5 tai R^6 esittämä alkyyliiryhmä voi olla esimerkiksi symbolin R^1 tai R^3 yhteydessä mainittu ryhmä.

R^5 tai R^6 on edullisesti vety tai C_1 - C_3 -alkyyliiryhmä.

Erityisinä esimerkkeinä vesiliukoisista karboksyyliamideista voidaan mainita nikotiiniamidi, dimetyyliasetamidi, dimetyyli-formamidi, bentsoyyliamidi, urea ja muut vastaavat. Nikotiiniamidi on edullinen. Tällaisia amideja voidaan käyttää yksinään tai yhdistelminä.

Keksinnön mukainen farmaseuttinen koostumus voi olla nestemäinen tai kiinteä. Nestemäinen koostumus voi olla esimerkiksi vesiliuos, joka käsittää bentsimidatsolihdistettä, jolla on haavaumia torjuvaa aktiivisuutta, sekä vesiliukoista, orgaanista, karboksyylihappoamidia. Kiinteä koostumus voi olla esimerkiksi kiinteä valmiste, joka saadaan kylmäkuivaamalla tai sumutuskuiivaamalla edellä mainittu vesiliuos tai seos, joka on muodostettu bentsimidatsolihdisteestä, jolla on haavaumia torjuvaa aktiivisuutta, sekä vesiliukoisesta karboksyylihappoamidista, joka on kiinteä tavanomaisessa lämpötilassa. Edullinen kiinteä valmiste on kylmäkuivattu tuote eli lyofilisaatti. Edellä mainitusta vesipitoisesta valmisteesta voidaan mainita

tällaisen kiinteän valmisteen vesiliuos. Edelleen, edellä mainittu kiinteä koostumus voi olla pakkauksena, joka käsittää kiinteätä valmistetta ja infuusionestettä erillisenä valmis-
teina.

Seuraavassa kuvataan tekniikka keksinnön mukaisen farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi.

Esimerkiksi vesiliuos voidaan valmistaa liuottamalla bentsimidatsolihydriste, jolla on haavaumia torjuvaa aktiivisuutta, sekä vesiliukoinen orgaaninen karboksyylihapoamidi. Tämän vesiliuoksen on edullisesti oltava alkalinen. Vesiliuoksen pH on edullisesti noin 9-12, ja vieläkin parempien tulosten saavuttamiseksi, noin 9,5-11. Emäs, jonka avulla tämä vesiliuos saadaan emäksiseksi, on edullisesti vahva emäs, esimerkiksi alkalimetallihydroksidi kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, jne., alkalimetallikarbonaatti kuten natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, jne., ja arginiini, jotka ovat vain eräitä mahdollisia esimerkkejä. Edullisia ovat alkalimetallihydroksidit.

Vahvaa emästä käytettäessä happoa voidaan lisätä liuoksen puskuroimiseksi. Käyttökelpoisista hapoista voidaan mainita glysiini, natriumdivetyfosfaatti, natriumsitraatti ja muut vastaavat.

Bentsimidatsolihydristeen pitoisuus vesiliuoksessa voi olla esimerkiksi noin 2-30 mg/ml, esimerkiksi noin 5-30 mg/ml. On tärkeätä, että pitoisuus säädetään sellaiseksi että se mahdollistaa onnistuneen lyofilisoinnin menetelmän myöhemmässä vaiheessa.

Mitä tulee kiinteän farmaseuttisen koostumuksen valmistukseen, esimerkiksi lyofilisaattiin, se voidaan valmistaa kylmäkuivamalla vesiliuos, edullisesti alkalinen vesiliuos, joka sisältää bentsimidatsolihydristettä, jolla on haavaumia torjuvaa aktiivisuutta, sekä vesiliukoista karboksyylihapoamidia. Menetelmä toteutetaan esimerkiksi siten että vesiliuos pakastetaan

noin -25 °C:n lämpötilassa, säättäen lyofilisaattorin sisäistä negatiivista painetta noin arvoon 0,1 Torria tai sen alle ja nostaan levyn lämpötilaa nopeudella noin 5-20 °C/tunti kunnes saavutetaan lopullinen lämpötila noin 25-40 °C.

Lyofilisoitaessa bentsimidatsolihdistettä, jolla on haavaumia torjuvaa aktiivisuutta, sisältävään vesiliuokseen voidaan lisätä muodon säätelijää (form regulator) lyofilisaatin morfologian parantamiseksi. Edellä mainittu muodon säätelijä voi olla esimerkiksi jokin sokeri (esim. sokerialkoholi kuten mannitoli, ksylitoli, inositoli, sorbitoli, jne., heksoosiin perustuva disakkaridi kuten maltoosi, sakkaroosi, laktoosi, jne., sekä monosakkaridi kuten glukoosi), neutraali aminohappo (esim. glysiini, alaniini, proliini, valiini, metioniini, jne.), sekä meripihkahapon alkalimetallisuola (esim. natriumsukkinaatti, jne.). Näistä muodon säätelijöistä edullisia ovat sokerit. Erityisen edullisia ovat sokerialkoholit.

Mikäli tavoitteena oleva tuote on sumutuskuivattu valmiste, niin edellä mainittu vesiliuos sumutuskuivataan. Esimerkkinä voidaan mainita menetelmä, jossa vesiliuosta ruiskutetaan sumuna sumutuskuivaussuuttimesta (esim. kaksoissuuttimesta, painesuuttimesta, jne.) tai pyörivästä kiekosta kuivaajan kuivauskammioon noin 5-20 ml/min olevalla virtausnopeudella (kuivauskammion sisäänmenolämpötilan ja ulostulolämpötilan ollessa vastaavasti noin 80-120 °C ja noin 30-50 °C; ilman virtausnopeuden ollessa noin 70-100 kg/tunti).

Edellä kuvatulla tavalla pakastekuivattu tuote tai sumutuskui-vattu tuote voidaan saada valkoisena massana tai jauheena, jonka ulkonäössä tapahtuu vain vähän muutoksia ajan mittaan, minkä ansiosta bentsimidatsolihdisteen säilyvyys varastoi-taessa on hyvä.

Mikäli oheisessa keksinnössä käytetty vesiliukoinen karboksyy-lihappoamidi on kiinteä tavanomaisessa lämpötilassa, niin se voidaan sekoittaa koostumuksen aikaansaamiseksi suoraan bentsimidatsolihdisteeseen, jolla on haavaumia torjuvaa aktiivi-

suutta. Sekoitusmenetelmä ei ole kriittinen ja mitä tahansa tunnettua tekniikkaa voidaan käyttää.

Kun tällaisesta kiinteästä farmaseuttisesta koostumuksesta tehdään vesiliuos, se voidaan edullisesti liuottaa tai laimentaa suoraan ilman liuottamista edeltäviä toimenpiteitä.

Mikäli tämän keksinnön mukainen farmaseuttinen koostumus on vesiliuos, niin bentsimidatsolijyhdisteen, jolla on haavaumia torjuvaa aktiivisuutta, pitoisuus tässä liuoksessa on noin 0,03-20 mg/ml, edullisesti noin 0,1-15 mg/ml, ja edelleen parempien tulosten saamiseksi, noin 2-10 mg/ml.

Vesiliukoisen karboksyylihapoamidin osuus on noin 1-300 moolia, edullisesti noin 2-200 moolia ja edelleen parempien tulosten saavuttamiseksi noin 5-85 moolia bentsimidatsolijyhdisteen yhtä moolia kohden.

Oheisessa keksinnössä voidaan samanaikaisesti käyttää oheisaineena pinta-aktiivista ainetta bentsimidatsolijyhdisteen liukoisuuden ja/tai stabiilisuuden parantamiseksi tai lääkeaineen imeytymisen tehostamiseksi.

Esimerkkeinä pinta-aktiivisista aineista voidaan mainita mm. ei-ioniset pinta-aktiiviset aineet kuten sorbitaanin rasvahappoesterit (esim. sorbitaani-monopalmitaatti, sorbitaani-seskvistearaatti, jne.), glyseriinin rasvahappoesterit [esim. glyseryyli-monostearaatti (itsestään emulgoituvaa tyyppiä), jne.], propyleeniglykolin rasvahappoesterit (esim. propyleeniglykoli-monostearaatti), polyoksietyleni-glyseriini-rasvahappoesterit [esim. polyoksietyleni(15) glyseryyli-monostearaatti, jne.], polyetyleeniglykolin rasvahappoesterit [esim. polyoksietyleni(10)-monostearaatti, PEG-distearaatti, jne.], polyoksietyleenin alkyylietterit [esim. polyoksietyleni(21)-laurylietteri, polyoksietyleni(20)-stearylietteri, jne.], polyoksietyleenin hydrattu risiiniöljy [esim. polyoksietyleni(80)-hydrattu risiiniöljy, HCO 60 ja HCO 50 (kauppanimiä, Nikko Chemicals Co.), jne.], polyoksietyleni-sorbitolin mehiläisva-

hajohdannaiset [esim. polyoksietyyleeni(20-sorbitoli-mehiläisvaha, jne.], polyoksietyyleeni-lanoliinialkoholi [esim. polyoksietyyleeni(20)-lanoliinialkoholi, jne.], polyoksietyyleeni-sorbitolin rasvahappoesterit [esim. polyoksietyyleeni(6)-sorbitoli-heksastearaatti, jne.], Pluronic-sarjan pinta-aktiiviset aineet [esim. Pluronic F68 (polyoksietyyleeni[160]polyoksipropyleeni[30]glykoli), Pluronic F127 (polyoksietyyleeni[196]polyoksipropyleeni[67]glykoli)], jne., anioniset pinta-aktiiviset aineet kuten alkalimetalli-dodekyylisulfaattit [esim. natriumdodekyylisulfaatti, jne.], alkalimetallistearaatit [esim. natriumstearaatti], alkalimetallipalmitaatit [esim. natriumpalmitaatti] sekä nestemäiset pinta-aktiiviset aineet kuten Tween 20 ja Tween 80 (Astla Powder Co., USA). Edullinen on mm. ei-ioninen pinta-aktiivinen aine, erityisen edullinen on Pluronic-sarjan pinta-aktiivinen aine. Näitä pinta-aktiivisia aineita voidaan käyttää yksinään tai yhdessä sopivissa suhteissa.

Pinta-aktiivisen aineen (aineiden) määrä bentsimidatsolihdisteen kutakin mg:aa kohden on noin 0,01-10 mg, edullisesti noin 0,05-5 mg, ja edelleen parempien tulosten saavuttamiseksi, noin 0,1-1 mg.

Edelleen, bentsimidatsolihdisteen liukoisuuden tai stabiiliisuuden parantamiseksi, tämän keksinnön mukaiseen koostumukseen voidaan sisällyttää tai lisätä erilaisia suoloja (esim. orgaanisten happojen suoloja kuten natriumsitraattia, natriumtartraattia, natriumbentsoaattia, jne.) ja/tai stabilisaattoreita (esim. emäksisiä epäorgaanisia suoloja kuten magnesiumkarbonaattia, kalsiumkarbonaattia, magnesiumvetykarbonaattia, kalsiumvetykarbonaattia, jne.). Tarvittaessa voidaan myös käyttää isotoniseksi tekevää ainetta (esim. natriumkloridia) osmoottisen paineen asettamiseksi ja/tai lievittävää tai paikallisesti puuduttavaa ainetta (esim. glukoosia, sorbitolia, mannitolia, bentsyylialkoholia, mepivakaiini-hydrokloridia, ksylokaiini-hydrokloridia, jne.).

Edelleen voidaan lisätä tarvittaessa säilöntäainetta sekä pH-arvoa säättävää ainetta pieninä määrinä.

Mainittuihin säilöntäaineisiin kuuluvat esimerkiksi parabeenit kuten metyyli-p-hydroksibentsoaatti, propyyli-p-hydroksibentsoaatit, jne., alkoholit kuten klooributanoli, kvaternääriset ammoniumsuolat kuten bentsalkoniumkloridi, bentsetoniumkloridi, setrimidi, jne., sorbiinihappo, klooriheksidiinit, timerosaali ja muut vastaavat. Näistä edullisia ovat parabeenit.

pH-arvoa säättävistä aineista voidaan mainita erilaiset hapot, esim. epäorgaaniset hapot kuten kloorivetyhappo, boorihappo, fosforihappo, hiilihappo, vetyhiilihappo, jne., orgaaniset hapot kuten mono- tai polykarboksyylihapot, aminohapot, jne., ja erilaiset emäkset, esim. alkalimetallihydroksidit kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, jne., sekä alkalimetalli (vety)karbonaatit kuten natriumvetykarbonaatti, natriumkarbonaatti ja niin edelleen.

Näitä lisäaineita voidaan käyttää yksinään tai yhdistelminä ja niitä voidaan lisätä osuutena, joka on noin 0,001-10 mg, edullisesti noin 0,01-5 mg bentsimidatsoliiyhdisteen yhtä milligrammaa kohden. Haavaumia torjuvaa aktiivisuutta omaavan bentsimidatsoliiyhdisteen liukoisuuden parantamiseksi valmisteseen voidaan myös lisätä sopivia suoloja kuten natriumkloridia, magnesiumkloridia, kaliumkloridia ja muita vastaavia. Näitä suoloja voidaan käyttää osuutena, joka on noin 0,1-30 mg, edullisesti noin 1-20 mg, ja edelleen parempien tulosten saavuttamiseksi noin 1-10 mg.

Keksinnön mukaista farmaseuttista koostumusta annetaan yleensä suun kautta tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti sellaisessa annostelumudossa, joka on valmistettu sekoittamalla tällaiseen aktiiviseen aineosaan farmakologisesti hyväksyttävää kantajaa tai täyteainetta.

Oheisen keksinnön mukaista farmaseuttista koostumusta voidaan käyttää seuraavalla tavalla. Jos käytetään esimerkkinä kiin-

teätä koostumusta, todettakoon, että se voidaan liuottaa suoraan ilman liuottamista edeltäviä toimenpiteitä steriiliin tislattuun veteen tai infuusionesteeseen (esimerkiksi fysiologiseen suolaliuokseen, glukoosi-infuusioon, jne.), minkä jälkeen sitä voidaan injektoida esimerkiksi laskimon sisäisesti, ihon alaisesti, lihaksen sisäisesti tai antaa tipparuiskeena laskimoon tai sitä voidaan käyttää silmäliuoksena. Tällaisen injektion valmistaminen tapahtuu edullisesti sinänsä tunnetulla aseptisellä menetelmällä.

Keksinnön mukainen farmaseuttinen koostumus soveltuu erittäin hyvin sulatushaavauman [peptic ulcer; esim. mahahaavan, pohjukkaisuolihaavauman, yhdyshaaran (anastomoottisen) haavauman, Zollinger-Ellison-oireyhtymän ja muiden vastaavien] mahakatarin, takaisinvuotavan ruokatorventulehduksen ennaltaehkäisemiseksi ja hoitamiseksi sekä kirurgisen toimenpiteen jälkeen ruuansulatuskanavassa esiintyvän verenvuodon hoitamiseksi nisäkkäissä (esim. hiiressä, rotassa, kaniinissa, kissassa, koirassa, naudoissa, hevosessa, vuohessa, lampaassa, apinassa ja ihmisessä).

Keksinnön mukaisen farmaseuttisen koostumuksen toksinen vaikutus on vähäinen ja näin ollen sitä voidaan antaa turvallisesti ihmiselle ja kotieläimille joko suun kautta tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti.

Keksinnön mukaisen farmaseuttisen koostumuksen annostus riippuu annostelumuodosta, hoitosuunnitelmasta, käytetystä aktiivisesta yhdisteestä ja muista tekijöistä. Kuitenkin, kun vesipitoista koostumusta käytetään esimerkkinä, bentsimidatsolihdisteen, jolla on haavaumia torjuvaa aktiivisuutta, vuorokausiannos aikuiselle miehelle on edullisesti noin 5-300 mg, ja edullisemmin noin 10-180 mg. Tämä bentsimidatsolihdisteen vuorokausiannos voidaan antaa joko yhdellä kertaa tai se voidaan antaa kahdessa tai kolmessa osassa vuorokauden aikana.

Keksinnön mukaisesti veteen liukenematon bentsimidatsolihdiste, jolla on haavaumia torjuvaa aktiivisuutta, voidaan saattaa

liukoiseen muotoon ja siitä voidaan valmistaa stabiili farmaseuttinen koostumus. Tämän keksinnön mukainen kiinteä farmaseuttinen koostumus voidaan liuottaa suoraan ilman liuottamista edeltäviä toimenpiteitä steriiliin tislattuun veteen tai infuusioliuokseen (esim. fysiologiseen suolaliuokseen, glukoosiinfuusioon, jne.), minkä jälkeen sitä voidaan erittäin kätevästi käyttää injektiona.

Oheista keksintöä kuvataan seuraavassa yksityiskohtaisemmin seuraavilla kokeellisilla esimerkeillä ja työskentelyesimerkeillä.

Kokeellinen esimerkki 1

Esimerkissä 1, joka on kuvattu jäljempänä, saatu lyofilisaatti liuotettiin 5 ml:aan injektointiin sopivaa vettä. Välittömästi liuottamisen jälkeen sekä 4, 8 ja 24 tunnin kuluttua tutkittiin liuoksessa olevan lansopratsolin ulkonäkö ja pitoisuus (johon viitataan käsitteellä Pitoisuus taulukossa 1). Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 1).

Taulukko 1

	Välittömästi liukenemisen jälkeen	4 tunnin kuluttua	8 tunnin kuluttua	24 tunnin kuluttua

Tämä keksintö				
Ulkonäkö	väritön kirkas	väritön kirkas	väritön kirkas	väritön kirkas
Pitoisuus (%)	100	98,4	97,0	99,0

Keksinnön mukaisen farmaseuttisen koostumuksen ulkonäkö ja pitoisuus ovat säilyneet hyvin jopa 24 tuntia liuottamisen jälkeen, mikä osoittaa koostumuksen erinomaisen stabiilisuuden.

Kokeellinen esimerkki 2

Jäljempänä kuvatuissa esimerkeissä 4, 5 ja 6 saatuja lyofilisaatteja liuotettiin kulloinkin tislattuun veteen siten, että lansopratsolin lopulliseksi pitoisuudeksi saatiin 6 mg/ml, jolloin saatiin valmisteet, joille annettiin nimitykset valmiste A, B ja C, vastaavasti. Toisaalta 3 g lansopratsolia liuotettiin 115 ml:aan natriumhydroksidin 1N vesiliuokseen, minkä jälkeen lisättiin niin paljon tislattua vettä, että kokonaistilavuudeksi saatiin 200 ml. Tämä liuos suodatettiin bakteerisuodattimen läpi ja suodos laitettiin pieniin pulloihin ja lyofilisoitiin tavanomaisella tavalla. Tämä lyofilisaatti liuotettiin tislattuun veteen siten, että lansopratsolin lopulliseksi pitoisuudeksi saatiin 6 mg/ml, jolloin saatiin valmiste D.

Valmisteita A, B, C ja D verrattiin toisiinsa värin ja kirkkouden suhteen. Tulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2

		Välittömästi liukenemisen jälkeen	4 tunnin kuluttua	8 tunnin kuluttua	24 tunnin kuluttua

•••••	Tämä keksintö				
•••••	Valmiste A	väritön kirkas	väritön kirkas	väritön kirkas	väritön kirkas
•••••	Valmiste B	väritön kirkas	väritön kirkas	väritön kirkas	väritön kirkas
•••••	Valmiste C	väritön kirkas	väritön kirkas	väritön kirkas	väritön kirkas

•••••	Vertailu				
•••••	Valmiste D	väritön kirkas	erittäin hienoa liukenema- tonta ainetta todettiin	vähäistä sakkaa todettiin	sakkaa ja sameutta todettiin

Lansopratsolin pitoisuus määritettiin kustakin valmisteesta A, B ja C 24 tunnin kuluttua liuottamisesta. Kun pitoisuus välittömästi liuottamisen jälkeen oli 100 %, niin kussakin valmisteessa tämä pitoisuus oli tällöin vähintään 96 %.

Keksinnön mukaiset valmisteet A, B ja C pysyivät ulkonäkönsä ja pitoisuutensa suhteen täysin hyväksyttävinä vähintään 24 tunnin ajan liuottamisen jälkeen, mikä osoittaa, että aktiivisen aineen stabiilisuus kussakin valmisteessa oli sangen tyydyttävä.

Esimerkki 1

Injektoitavaksi sopivaan veteen liuotettiin 375 mg glysiiniä, 12,5 g nikotiiniamidia ja 300 mg natriumhydroksidia, minkä jälkeen tähän liuokseen lisättiin ja liuotettiin 1000 mg lansopratsolia ja 1,5 g mannitolia siten, että kokonaistilavuudeksi saatiin 50 ml. Tämä liuos steriloidtiin suodattamalla ja suodos laitettiin 1,5 ml:n annoksina 9 cm³:n pieniin pulloihin ja pakastekuivattiin tavanomaisella tavalla siten, että saatiin lansopratsolia sisältävä lyofilisaatti.

Esimerkki 2

1000 mg lansopratsolia, 300 mg metyyli-glukamiinia ja 15 g nikotiiniamidia sekoitettiin ja liuotettiin injektoitavaksi sopivaan veteen. Liuoksen pH säädettiin arvoon 10,5 natriumhydroksidin 1N vesiliuoksella siten, että saatiin 50 ml. Tämä liuos steriloidtiin suodattamalla ja suodos sumutuskuivattiin, jolloin saatiin lansopratsolia sisältävä sumutuskuivattu valmiste.

Esimerkki 3

3000 mg:aan lansopratsolia sekoitettiin 60 g dimetyyliasetamiidia ja tämä seos liuotettiin injektoitavaksi sopivaan veteen. Liuoksen pH asetettiin arvoon 10,7 ja tilavuus asetettiin 500 ml:ksi natriumhydroksidin 1N vesiliuoksella. Tämä liuos steri-

loitiin suodattamalla ja suodoksesta laitettiin 5 ml:n annoksia 10 cm³:n pieniin pulloihin, jolloin saatiin lansopratsolia sisältävä vesipitoinen valmiste.

Esimerkki 4

3000 mg lansopratsolia, 18 g nikotiiniamidia ja 1 g tuotetta Pluronic F68 sekoitettiin jauhemaisessa muodossa ja sitten tämä seos liuotettiin 115 ml:aan natriumhydroksidin 0,1 N vesiliuosta, jolloin saatiin yhteensä 200 ml liuosta. Tämä liuos suodatettiin bakteerisuodattimen läpi ja suodos jaettiin 2 ml:n annoksina 17 cm³:n pieniin pulloihin, ja lyofilisoitiin tavanomaiseen tapaan, jolloin saatiin lansopratsolia sisältävä farmaseuttinen valmiste.

Esimerkki 5

3000 mg lansopratsolia ja 9 g nikotiiniamidia sekoitettiin jauhemaisessa muodossa ja liuotettiin 115 ml:aan natriumhydroksidin 0,1 N vesiliuosta, jolloin saatiin 200 ml liuosta. Tämä liuos suodatettiin bakteerisuodattimen läpi ja suodos jaettiin 2 ml:n annoksina 17 cm³:n pieniin pulloihin, ja lyofilisoitiin tavanomaiseen tapaan, jolloin saatiin lansopratsolia sisältävä farmaseuttinen valmiste.

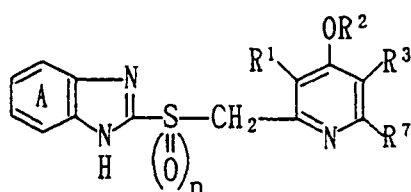
Esimerkki 6

3000 mg lansopratsolia liuotettiin 40 ml:aan natriumhydroksidin 1N vesiliuosta. Tähän liuokseen lisättiin 9 g nikotiiniamidia, 0,5 g tuotetta Pluronic F68, 1,1 g sitruunahappoa, 5 g dinatriumvetyfosfaattia, 1,2 g natriumvetykarbonaattia ja 7 g mannitolia. Tämä seos laimennettiin riittävällä määrällä tislattua vettä siten, että tilavuudeksi saatiin 300 ml. Tämä liuos suodatettiin bakteerisuodattimen läpi ja suodos annosteltiin 3 ml:n annoksina 17 cm³:n pieniin pulloihin, ja lyofilisoitiin tavanomaiseen tapaan, jolloin saatiin lansopratsolia sisältävä farmaseuttinen valmiste.

Patenttivaatimukset

1. Farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että se käsittää bentsimidatsolihdistettä, jolla on haavaumia torjuvaa aktiivisuutta, sekä vesiliukoista karboksyylihapoamia.

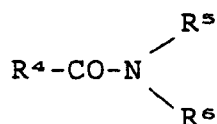
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, tunnettu siitä, että bentsimidatsolihdisteellä on kaava:



missä A-rengas voi valinnaisesti olla substituoitunut, R^1 , R^3 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia, ja ne tarkoittavat vetyä, alkyyli- tai alkoksiryhmää, R^2 on valinnaisesti substituoitunut hiilivetyryhmä, ja n on 0 tai 1, tai tämän yhdisteen suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, tunnettu siitä, että bentsimidatsolihdiste on 2-[2-[3-metyyli-4-(2,2,2-trifluorietoksi)pyridyyli]metyylisulfinyyli]bentsimidatsoli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, tunnettu siitä, että vesiliukoinen karboksyylihapoamidi on yhdiste, jolla on kaava:



missä R^4 on vety, amino- tai alkyyli-ryhmä, joka voi valinnaisesti olla substituoitunut, aryyli-ryhmä, joka voi valinnaisesti olla substituoitunut, tai N-pitoinen heterosyklinen ryhmä, joka voi valinnaisesti olla substituoitunut, R^5 ja R^6 voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ja ne tarkoittavat vetyä tai alkyyli-ryhmää.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että R^4 on N-pitoinen heterosyklinen ryhmä, joka voi valinnaisesti olla substituoitunut, R^5 ja R^6 voivat olla samantlaisia tai erilaisia ja ne tarkoittavat vetyä tai alkyyliryhmää.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että vesiliukoinen karboksyylihapoamidi on nikotiiniamidi.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää lisäksi vielä vähintään yhtä sokeria.

Patentti- ja innovaatiolinja

TUTKIMUSRAPORTTI

PATENTTIHAKEMUS NRO 944832	LUOKITUS A61K37/44
----------------------------------	-----------------------

TUTKITTU AINEISTO
Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat
Tiedonhaut ja muu aineisto

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia

*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna
Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este

Päiväys 14.5.98	Tutkija K. M. Salo
--------------------	-----------------------