(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 113522 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 14.05.2004
(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

A61K 47/36

(21) Patentinhakemus - Patentansöknings 943789
(22) Hakemispäivä - Ansökningstidag 17.08.1994
(24) Alkupaiva - Läpodag 16.02.1993
(41) Tullit julkaiset - Bliven officiell 03.10.1994
(85) Kv. hakemus - Int. ansökan PCT/CA93/00061
(32) (33) (31) Ettuioikeus - Prioritet
20.02.1992 CA 2061703 P

(73) Haltija - Innehavare

1 JagoTec AG, Eplingerstrasse 51, 4132 Muttenz, SVEITSI, (CH)

(72) Keksiä - Uppfinnare

1 Falk, Rudolf Edgar, 40 Riverview Drive, Toronto, Ontario M4N 3C7, KANADA, (CA)
2 Asculai, Samuel Simon, 53 McCaul Street, Apartment #T713, Toronto, Ontario M6M 2B6, KANADA, (CA)
3 Klein, Ehud Shmuel, 79 Hagueil Street, Ganei Tikva, 55000 Gival Savyon, ISRAEL, (IL)
4 Harper, David William, 76 Alexander Drive, Oakville, Ontario L6J 4B4, KANADA, (CA)
5 Hochman, David, 180 Rosedale Heights Drive, Thornhill, Ontario L4J 4W4, KANADA, (CA)
6 Purschke, Don, 66 Pacific Avenue, Apartment #215, Toronto, Ontario M6P 2P4, KANADA, (CA)

(74) Asiakses - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab
Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimittä - Uppfinningens benämning
Menetelmä natriumhyaluronaaattia sisältävien formullaatioidnin valmistamiseksi
Förfarande för framställning av preparat som innehåller natriumhyaluronat

(56) Viitejulkaisu - Anförda publikationer
EP 197718 A, WO 91/04058 A

(57) Tävistelmä - Sammandrag
Farmaseuttisia koostumuksia, joista voidaan ottaa tehokkaita ei-toksisia (potilaalle) annostelumääriä ja levitävä ihmisen ihoon ja/tai aivoon ku- dokseen, jokaisen tehokkaan annostelu- määriän sisältäessä paikalliseen käyt- töön sopivia farmaseuttisia täyteainei- ta, tehokkaan ei-toksisen annostelumää- rän lääkeaineita ihmisen ihoon ja/tai aivoon kudoksen sairauden ja/tai tilan hoitamiseksi tai hävittämisen auttamiseksi, ja tehokkaan ei-toksisen annos- telumääriän hyaluronihappoa ja/tai sen suolajoa ja/tai homologeja, analogeja, johdannaisia, komplekteja, estereitä, fragmentteja ja hyaluronihapnon alayk- sikköjä, kuljettamaan lääkkeine (hel-
Farmaceutiska kompositioner, ur vilka effektiva icke-toxiska (till patienten) dosmängder kan uttagas och sättas på människans hud och/eller öppen vävnad, varje effektiv dosmängd innehållande farmaceutiska fyllnadsämne som är till-lämpliga för topikal påläggning, en effektiv icke-toxisk dosmängd av ett läkemedel för att bota och hjälpa bes-luta sjukdomen och/eller kondenionen av hudet och/eller den öppna vävnaden av människan, och en effektiv icke-toxisk mängd av hyaluronsyra och/eller salter därav och homologer, analoger, deriva-ta, komplexer, estrar, fragmenter och/eller subenheter av hyaluronsyra, att transporterama (att hjälpa eller fö-rorsaka transporteringen) läkemedlet till läget i hudet, innefattande epidermis, eller den öppna vävnaden i sjukdomen eller kondenionen, för perku-tanisk transportering intill hudet och/eller den öppna vävnaden, för att ackumulera och återstå där långvarigt, och vilket fungerar systemiskt oberoen-de.
Menetelmä natriumhyaluronaattia sisältävien formulaatioiden valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää hyaluronihappoa ja ei-steroidaalista tulehdusvenvastaista ainetta käsittävien koostumusten valmistamiseksi.


Aktiinisia sarveistumavaurioita käsitellään samalla tavoin. Nestetyppeä käytetään myös vaurion poistamiseen.

Näitä sairauksia ja tiloja tavanaan tavallisesti orvaskedestä (ainakin suurimmaksi osaksi ulottuen ihoon ja pintaa kohden ihoja, sarveiskerroksen läpi).

Hyaluronihappo on luonnollisena esiintyvä glykosaminoglykaani. Sen molekyylipaino voi vaihdella 50 000 daltonista ylöspäin ja se muodostaa hyvin viskooseja liuoksia. Mitä tulee hyaluronihapon todelliseen molekyylipainoon luonnollisissa biologisisissä yhteyksissä, tämä on yhä epävarmuustekijä; kun hyaluronihapon molekyylipaino on määritettävä, saadaan erilaisia arvoja riippuen käytettävää määrittymästä ja lähteestä, eristysmenetelmästä jne. Hoppo esiintyy eläinkudoksessa, esim. selkäydinnesteessä, nivelvoidealmineessä, kukonharjoissa, ihossa ja myös joissakin streptokokeissa.
Hyaluronihaposta on saatu useita laatuja. Valmiste, jolla on osoitettu olevan hyvin suuri puhtaus, ja jonka on osoitettu olevan kokonaan vapaa sivuvaikutuksista, on ei-tulehdusellenen muoto, jota kuvaillaan US-patentissa 4 141 973; tänään

valmisteen molekyylipainon mainitaan olevan yli 750 000 daltonia, edullisesti ylittävän 1 200 000 daltonia ja sitä on esitetty terapeuttiseen käyttöön erilaisissa niveltiloissa. Keksinön mukaisesti otaksutaan, että tässä patentti julkaissussa vaadittua hyaluronihappoa myydään kauppanimellä Healon.


Patentissa mainitaan, että keksinnön kohteet saadaan aikaan

antamalla nivelensisäisesti (ruiskeena) tehokas määrä hyaluronihappoa, jonka keskimääräinen molekyylipaino on yli 3 x 10^6 daltonia, edullisesti enemmän kuin 4 x 10^6 daltonia; tavallisesti molekyylipaino ei ole yli 7 x 10^6 daltonia. Annettavan hyaluronihapon annostuksen mainitaan olevan edullisesti alueella 5 mg - 80 mg. Annettavan liuosken määrä kullakin antokerralla on yleensä vähemmän kuin 60 ml, esim. vähemmän kuin 20 ml hapon tai sen suolan vesipitoista liuossta. Happly on sopiva antaa veteen liuotettuna (< 2 % pai-
no/paino, puskuroituna fysiologiseen pH-arvoon), esimerkiksi vesiliuokissa natriumsulamuodossa. Tarkka määrä riippuu kyseisestä hoidettavasta niveleestä.

Merck Index'ssa määritellään, että hyaluronihapon molekyylipaino on alueella edullisesti $50000 - 8 \times 10^6$ riippuen lähenteestä, valmistusmenetelmistä ja määritysmenetelmistä. Merckin julkaisu esittää hyaluronihapon kirurgisena apuaneeena (oftalmologiassa).

US-patentissa 4 808 576 yritetään esittää, että hyaluronihappo, hyvin tunnettuna aineena trauman jälkiseurausten vähentämiseksi nisäkkään nivelkudoksessa, ruiskutettaessa suoraan vaurioituneeseen nivelkudokseen, kulkeutuu sellaiseen vaurioituneeseen kudokseen nisäkkään luonnollisten prosessien avulla, jos se toimitetaan kohtaan, joka on etäällä vaurioituneesta kudoksesta. Hyaluronihappo voidaan siten patentin mukaan antaa missä tahansa terapeuttisesti hyväksyttyvällä muodossa tavanomaisten reittien kautta mukaan lukien intravenoosinen (laskimonsisäinen), intramuskulaarinen (lihaksensisäinen), subkutaaninen (ihonalainen) ja paikallinen reitti.

Patentissa väitetään, että tämä tekee hyaluronihapon käytöstä mukavamman ja houkuttelevamman. Esimerkiksi niveltulehdoksen hoito hevosen tai ihmisen nivelissä hyaluronihapolle ei patentin mukaan enää edellyttä vaikeampia nivelsisäisiä ruiskeita.

US-patentti 4 725 585 koskee menetelmää nisäkkään isäntäpuolustuksen tehostamiseksi tai säätelimiseksi antamalla nisäkkäälle terapeuttisesti tehokas määrä hyaluronihappoa.

Sarakkeessa 1, riveillä 43-46 patentissa esitetään, että keksintö perustui odottamattomaan havaintoon, että hyaluronihapon antaminen nisäkkäille johtaa huomattavaan puolustuksen lisääntymiseen.


Patentissa mainitaan lisäksi, että koska hyaluronihapon tiedetään olevan biologisesti siedettävä polymeri siinä merkityksessä, että se ei aiheuta immunivastetta tai muuta vastetta ihmiselle annettaessa, verkkorakenteisia hyaluronihappogeelejä voidaan käyttää erilaisiin lääketieteellisiin sovelluksiin. Muilla polymerereillä tai pienimolekyylipainoisilla aineilla modifioitujen verkkorakenteisina gieelejä vääntää on voivan käytettävän lääkeaineiden toimitusväliseinä. Keksinon mukaisesti vääntetään esimerkiksi todetun, että hepa-
riini, toimitettaessa verkkorakenteisessa hyaluronihappogeelissä, säilytti antitrombogeenisen aktiivisuutensa.

Keksinnön mukaan väitetään myös, että on todettu, että verkkorakenteiset hyaluronihappogeelit voivat hidastaa siihen dispergoituneen, mutta ei makromolekulaariseen geelimatriisin kovalenttisesti sitoutuneen pienimolekyylipainoisen aineen vapautumista.

US-patentissa 4 736 024 yritetään selittää uusia lääkkeitä paikalliseen käyttöön, jotka sisältävät:

(i) aktiivisen farmakologisen aineen tai seoksen, joka sisältää farmakologisia aineita, joko aktiivisia tai sopivia paikalliseen antoon ja

(ii) paikallisen välittäjääineen, joka käsittää hyaluronihapon tai hyaluronihapon molekyylifraction tai hyaluronihapon suolan alkalimetallin, maa-alkalimetallin, magnesiumin, ammoniumin tai farmakologisen aineen kanssa, valinnaisesti yhdessä tavanomaisten lisätäyteaineiden kanssa farmaseuttisia valmisteita varten paikalliseen käyttöön.

Patentin hakijat ovat tietoisia myös julkisesta japanilaisessta patenttiulkaisusta 61000017, päiväysellä 86/01/06, jonka englantilaisessa julkaisutiivistelmässä mainitaan, että japanilainen patenttiulkaisu koskee hyaluronihapon tai sen suolojen tai verkkorakenteisen hyaluronihapon tai sen suolojen käyttöä aktiivisena aineosana karsinooman metastasoinnin inhibitoissa.

Patentin tiivistelmän esityksen mukaan enemmän kuin 1,0 % hyaluronihaposta liuotetaan alkaliiseen vesipitoiseen liuoksseen ja edullisesti enemmän kuin 50 % vesiliukoista organista liuoskivivalenttia alkoholia, asetonia, dioksaania, koksinaisliuosta vastaan, lisätään. pH on edullisesti 12-14. Sen jälkeen monifunktionaalista epoksiyhdistettä lisätään ja annetaan reagoida 10-60°C:ssa, edullisesti 20-40°C:ssa 24
tunnin ajan. Verkkorakenteisen hyaluronihapon tai sen suolan silloitussuhdetta säädellään muuttamalla hyaluronihapon tai sen suolan ja monifunktionaalisen epoksiyhdisteen moolisu- dello. Käytettävän hyaluronihapon sisäinen viskositeetti on 0,2-30, mol/p. 4000-2 000 000. Hyaluronihappoa käytetään oletettavasti useina annostusmuotoina. Kliinisen annoksen aikuiselle väitettään olevan normaalisti, hyaluronihappona tai verkkorakenteisena hyaluronihappona, 25 mg - 5 g/päivä (suun kautta) ja 10 mg - 2,5 g/l annosta (ruiskeena). Tiivistelmässä väitettään, että on saatu ennätystä, että hyaluronihappolla ei ole sitä vaikutus suoraan syövänvastaisilla lääkeaineilla vaikka, ja sillä on kipua lievittävä ja kudosta vahvistava vaikutus.


Yhdistelmä voi siten sisältää tekijän hyaluronihappofrag- menttien aktiivisuuden tehostamiseksi, erityisesti niiden tunkeutumisen parantamiseksi ihoon laajentuneen levityksen jälkeen. Jotkut aktiivisuuden tehostaja-aineet, näin väite- tään, toimivat myös hyaluronihappofragmenttien toimittajina (vehikkeleinä).

Joidenkin aktiivisuuden tehostajien väitettään myös omaavan kyvyn stimuloida tai lisätä hiusten kasvua. Minoksiidin on väitetty muiden joukkossa olevan sellainen aktiivisuuden tehostaja. Nämä ollen sekä hyaluronihappofragmenttien että mi-
noksidilin väitetään stimuloivan hiusten kasvua, kumpikin vähäaineen toimittamina.


Kanadalaisessa patentissa 1 240 929 esitetään yhdistelmä, joka sisältää kondroitiinisulfaattiyhdisteen ja hyaluronaaatin sekä ihmisten että eläinten solukerrosten ja kudoksen suojamaiseksi, joka on alttiina vaurioille.


US-patentissa 4 840 941 yritetään selittää tehokkaan hyaluronihappomäärän käyttöä aktiivisena aineena retrovirusten hoidossa yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan, laimentimen tai täytteineen kanssa.

systeemistä vaikutusta varten transkutaanisen absorption ansiosta, kuten peräpuikoissa.

Patentissa esitetään sarakeessa 13, riveillä 5-31: "Hyaluronihipoestereiden välittävä vaikutus soveltuu myös edellä mainittuhiin lääkkeisiin liittyviin lääkkeisiin, joissa aktiivinen aine ei toimi ainoastaan paikallisesti tai nenän tai peräsuolen kautta tapahtuvan absorption kautta, esimerkiksi nenäsuuhkeina tai hengitysvalmisteina suonteloon tai nie-luun, vaan myös oraalista tai parenteraalista reittiä pitkin, esimerkiksi intramuskularisesti, subkutanisesti tai intravenoisisesti, koska se edistää lääkeaineen absorptiota käytökohteessa. Uudet lääkkeet voidaan sen vuoksi asettaa, paitaisi jo mainituilla alueilla, käytännöllisesti katsoen kaikilla lääketieteen sektoreilla, kuten sisätautilääketieteessä, esimerkiksi sydänverisuonijärjestelmän patologiatiloissa, hengitysjärjestelmän, ruoansulatusjärjestelmän, munuaisjärjestelmän infektioidessa, sisäeritysrakasten sairauksissa, onkologiassa, psykiatriassa jne., ja ne voidaan luokitella myös niiden spesisfisen vaikutuksen mukaan, niiden ollessa esimerkiksi nukutuslääkkeitä, kipulääkkeitä, tulehdusta vastustavia lääkkeitä, haavan parantajia, antimikrobisia lääkkeitä, adrenalinin tavoin vaikuttavia agonisteja ja antagonistteja, sytostaatteja, antireumaattisia lääkkeitä, verenpainälääkkeitä, diureettieja, sukupuolihormoneja, immunostimulantteja ja immunosuppressantteja, esimerkiksi, yhden lääkeaineista omatessa aktiivisuutta, jota jo edellä on kuvailtu terapeutissesti aktiivisten alkoholien osalta käytettäväksi tämän kentän nönnön mukaisena esteröivänä ainesana, tai terapeutissesti aktiivisten emästen osalta, joita käytetään vapaiden karboksyihapporyhmien suolanmuodostukseen".

On suoritettu laajoja tutkimuksia vajavuuden määrittämiseksi immuunitoiminnassa, joka mahdollistaa tuumorisolson kehittymiseen. Alunperin Jerne ja myöhemmän Burnet väittivät, että immunisysteemin tärkein merkitys oli immunologinen puolustus epänormaalien solujen tuhoamiseksi. Puolustuskäsite, vaikka-kin jossain määrin yksinkertaistettu, säilyy hyväksyttävänä
käsitteenä yksityiskohtaisena mekanismina immuunitunnistukessa ja -toiminnassa, jotka esiintyvät korkeammilla lajeilla - nisäkkäillä.

Sen jälkeen on väitetty, että tuumorit kehittyvät paikallisena tai yleisena immuunisuppression vaikutuksesta. Kuitenkin, kuten Miller on osoittanut, jos yleistä immuunisuppressiota esiintyy, vain tietysti yppiset uudiskasvuhäiriöt kehittyvät, pääasiassa imusuoionerkostojärjestelmässä. Tämä havainto on yleensä oikea ja merkitsee tärkeintä haastetta immuunipuo
lustusteorialle, ellei voida osoittaa erityistä syytä sille, miksi yksittäinen syöpäsulu voi kehittyä sekä yksilöllisesti njttää immuunisysteemin.

Vuonna 1974 osoitettiin kokeellisesti, että vajavuudet makrofagitoiminnassa voivat olla kysymyksessä uudiskasvuun liittyvä sairaudessa.

Alkukokeissa havaittiin, että suppressorisolut olivat osa immuunijärjestelmää; nämä olivat jompaa kumpaa T-solutyyppiä makrofagisolusysteemissä. Läsnäolo osoitettiin uudiskasvussa (neoplasiaissa), kroonisessa bakteeri-infektiossa, toipumises-
sa massivisesta vauriosta ja kroonisessa sieni-infektiossa.

Koe-eläimillä on osoitettu toistuvasti, että makrofagisolu-
toiminta on muuttunut neoplastisessa sairaudessa. Makrofagit eläinsysteemissä näyttivät "estetyiltä" toiminnassaan. Pois-
tettaessa in vivo tilanteesta, pestyinä saaliinilla ja viljel-
tynä, ne toimivat yleensä normaalisti. Tämän estovaikutuksen on osoitettu liittyvän prostaglandiinin yltuotantoon neop-
lastisessa kudoksessa tai itse makrofagissa. Vastaavalla ta-
vaalla N.K.-solut, (joiden sanotaan olevan primitiivisiä tai epäkypsä makrofageja, ja jotka saattavat olla osallisina syöpäpuolustuksessa), ovat myös estyneet.

Perustutkimusonnisteluissa 70-luvun loppupuolella ja 80-
luvun alkupuolella esiintyi melkoista sekaannusta siitä, mikä merkitys immunoterapiailla olisi syöväässä. Makrofagien akti-
voimalla tai "herkistämisellä" ajateltiin olevan merkitystä. Kuitenkin, Romansin ja Falkin tutkimuksessa, koskien peritoneaalisia makrofageja, saatuna neoplastisesta sairaudesta kärsivistä potilaista, oli selvää nyttyä siitä, että nämä makrofagit olivat jo aktivoituneita ja esiintyivät silti yhdessä syöpäsulujen kanssa eivätkä aiheuttaneet niiden tuhou-tumista.

Useat itsenäiset tutkijat ovat äskettäin osoittaneet, että makrofagien toimintahäiriö tai oletettu estyminen johtuu prostaglandiiniylimäärästä, ja että tätä voidaan muuttaa kudosviljelmässä kortikosteroidien, ASA:n ja ei-steroidisten, tulehdusta vastustavien lääkeaineiden avulla, so. indometasiinin ja naproksenin (Naprosyn). Jälleen osoitettiin toistuvasti, että eläintuomion issa nämä aineet saattoivat muuttaa vastetta neoplastisiin soluihin, ja että erilaiset näiden aineiden yhdistelmät käytettyinä immuunitehostusaineiden kanssa voivat aiheuttaa hyvin luotettavan lopputuloksen eliminoitaessa kokeellisia tuumereita. Lala työtovereinen yhdisti indometasiinihoidon interleukiini 2:n kanssa ja osoitti, että tätä saattoi parantaa kokeellisen neoplasman.


Suurin osa todistusaineistosta on kuitenkin olemassa indikaa-
tiota varten ja sen vuoksi voidaan väittää, että perusta neoplasticelle kehitykselle ja sille kuinka solu livaahtaa ohi immunipuolustusmekanismin, liittyv sen prostaagentiinituotantoon. Täytyy vain edellyttää yhtä mutaatiota solujen tuot- taman prostaagentiinisyntheesimäärän muuttamiseksi, kun so- luista tulee "pahanlaatuisia", lähtöisölön, esim. makrofagin, estomekanismin aikaansaamiseksi jossakin immunireaktiossa. Kliiniseen käyttöön oli sen vuoksi välttämätöntä kehittää NSAID-yhdistelmän huomattavan paranヌksen aikaansaamiseksi vasteeeseen neoplasticen sairauteen ja muihin tiloihin, jois- sa ylemmääräinen prostaagentiinisynteesi luo perustan tämän sairaustilan patogeneesille, so. niveltulehduksen ja useiden muiden niin sanottujen sidekudoksen tulehdushäiriöiden ja/tai autoaggressiivisten sairauksien patogeneesille.

Lähemmä myös:

1. Modulation of Immunity in Cancer Patients by Prostaglandin Antagonists, Immunity to Cancer II, Alan R. Liss, Inc.; ja


US-patentissa 4 711 780 esitetään farmaseuttinen koostumus, joka sisältää C-vitamiinin, sinkkisuolan ja rikkiä sisältävän aminohapon pintaepiteelin hoitamiseksi epiteelin regeneraa- tiota varten. Hyaluronihappoa voidaan lisätä levitteisiin su- kupuolikanavassa toksiinin kulkeutumisen estämiseksi veren- 

US-patentissa 4 937 254 (Ethicon) esitetään yhdistelmä, 

jotka sisältävät hyaluronihappoa ja sen suoloja NSAID:ien kanssa adheesioiden estämiseksi kirurgisen toimenpiten jäl-

keen.
Johtuen ei-steroidistien, tulehdusta vastustavien lääkkeineiden käytön sivuvaikutuksista (pääasiassa toksisuus gastrointestinalisella, neurologisella ja muilla alueilla), niiden käyttö tulisi myös rajoittaa (jos mahdollista) käyttöalueeseen, toimittamatta muille alueille, jotka eivät ole hoidon tarpeessa. Nämä ollen, jos käyttökelpoisia määriä ei-steroidisia, tulehdusta vastustavia lääkkeineita tai mitä niihin tulee, mitä tahansa lääkkeineita voitaisiin toimittaa niitä tarvitseviin kohtiin kuljettamatta olemaisia määriä poispäin hoidettavasta kohteesta, kasaten sillä tavalla lääkeainemäärä hoidettavaan kohteeseen pitkääikaisesti, lääkkeineen käytöllä voi sen jälkeen, esimerkiksi ei-steroidisena, tulehdusta vastustavana lääkeaineena kohteessa, olla monia muita käyttökelpoisia sovelluksia.

Keksinnön mukaan on sen jälkeen kehitetty menetelmä koostumusten, (yhdistelmien ja formulaatioiden) valmistamiseksi, joita käytetään (levitetään) paikallisesti ihmisen ihoon ja/tai avoimeen kudokseen, ja jotka kuljetetaan nopeasti annostusmäärissä perkutaanisesti (intrakutaanisesti) hoidoaa tarvitsevaan kohtaan (trauman ja/tai patologisen tilan kohtaan), ja jotka kohdistetaan eniten epidermikseen ja sen jälkeen pidetään (kasataan) kohteessa pitkääikaisesti. Koostumukset kulkeutuvat sen jälkeen imunesteen välityksellä tuoden sillä tavalla annostusmäärä koostumuksia imukudokseen, sen sairauksien ja tilojen hoitamiseksi.

Näissä koostumuksissa (yhdistelmissä ja formulaatioiss) käytetään, yhdistellään ja niihin sisällytetään (tapaustesta riippuen) suuri määrä tehokkaita ei-toksisia annostusmääriä, jokaisen annostusmäärän käsittäessä tehokkaan ei-toksisen annostusmäärän NSAID:tä, ja tehokkaan ei-toksisen annostusmäärän hyaluronihapon natriumsuolaa, lääkeaineen kuljettamiseksi traumaan ja/tai patologisen tilan kohtaan. Sopivia annostusmääriä koostumusta voidaan poistaa astiasta (esimerkiksi putkilosta tai purkista ja antaa potilaalle (esimerkiksi levittää).
Keksinnön mukaisessa yhdessä näkökohdassa siis näämä farmaseuttiset koostumukset (yhdistelmät ja formulaatiot) sisältävät useita tehokkaita ei-toksisia annostelumääriä ihmisen hoidon tarpeessa olevaan ihoon ja/tai avoimeen kudoksseen antamista varten, jokaisen sellaisen annostelumääran käsittäessä terapeuttisesti tehokkaan, ei-toksisen (potilaalle) annostelumääran lääkeainetta sairauden ja/tai tilan hoitamiseksi, esimerkiksi lääkeainetta, joka inhiboi prostatglândiinin synteesiä, lääkeaineen ollessa ei-steroidinen tulehdusta vastustava lääkeaine (NSAID), esimerkiksi diklofenakki, indometasiini, naprokseni ja ketorolaakin (+/-)-trometamiinisuuola (myytynä kauppanimellä Toradol⁷⁷), ja tehokkaan ei-toksisen annostelumääran (esimerkiksi yli 5 mg/cm² (neliösenttimetri) ihoa tai avointa kudosta, johon annostelumäärä koostumusta on levitettyä) hyaluronihapon natriumisuuola lääkeaineen kuljettamiseksi (kuljettaman helpottamiseksi tai aikaansaamiseksi) sairauden tai olotilan patologiseen ja/tai traumaattiseen kohtaan. Näitä koostumuksia voidaan käyttää paikallisesti ihoon ja/tai avoimen kudoksen sairauden tai tilan hoitamiseksi traumaan ja/tai patologisen tilan käsitettävä paikassa (esimerkiksi tyvisolukarsinooma, esi-syöpäiset, usein toistuvat aktiiniset sarveistuneet vauriot, sienivauriot, "maksan"täplät ja vastaavat vauriot (tavattu suurimmaksi osaksi epidermiksessä), suomusolutuumorit, rintasyövän metastasi sihoon, ihoon ja/tai tuumorin ihossa, visvasion tukielimišsa (condyloma acuminata), kohdunkaulan syöpä ja HPV (ihmisen papilloomavirus), mukaan lukien kohdunkaulan HPV, psoriaasi (sekä täplätyyppinen psoriaasi että kynenneluspsoriaasi), syylät jaloissa ja raskaana olevien naisten hiustenlähtö päästä). Hoitotulokset sopivilla annostelumääriillä, jotka on otettu näistä koostumuksista (yhdistelmistä ja formulaatioista) ovat olleet joissain tapauksissa melko dramaattisia - vaikeat tilanteet on hoidettu ja ratkaistu onnistuneesti.

Sen lisäksi koostumusten annostelumäärien käyttö on systeemisesti riippumaton (lääkeaineen taso, NSAID:n, verestä puut...
tuu), niiden tunkeutuminen ihoon on nopeaa trauman ja/tai patologisen tilan käsittävää kohtaan, koska tehokas annostelumäärä hyaluronihappomuotoa kuljettaa lääkeaineen (helpottaa tai aikaansa kuljetuksen) (NSAID:n) erityisesti epidermissä, johon koostumus, yhdistelmä tai formulaatio kertyy, ja jossa se säilyy pitkään aikaisesti. Koostumukset poistuvat myöhemmin imukudoksen kautta ja ovat käytettävissä imukudoksen sairauksien ja tilojen hoidossa.

Tässä suhteessa tehokkaat määrät hyaluronihappomuotoa ylittävät suuruusluokaltaan noin 5 mg/neliösenttimetri (cm²) esimerkiksi ihon ja/tai avoimen kudoksen pinta-alaa, johon annostelumäärä koostumusta on tarkoitus levittää.

Keksintö mahdollistaa siten paikallisesti käytettäviä, perkuutaanisesti (intrakuttaanisesti) tunkeutuvia (kohdistuen eniten epidermissen) systeemisesti riippumattomasti toimivia (eivät toimien olennaisesti veren välityksellä) farmaseuttisia koostumuksia (yhdistelmä ja formulaatioita), jotka sisältävät useita annostelumääriä, joista kukin käsittää yhdessä farmaseuttisten täyteaineiden kanssa, jotka sopivat paikalliseen käyttöön, terapeuttisesti tehokkaan ei-toksisen (potilaalle) annostelumäärän lääkeainetta, (ihon ja avoimen kudoksen sairauksien ja tilojen hoitamiseksi ja ratkaisemiseksi auttamiseksi (esimerkiksi tyvisolukarsinooma, esisyöpäiset, usein toisista) aktiiniset sarveistuneet vauriot, sienivauriot, "maksu"täplät ja vastaavat vauriot (tavattu suurimmaksi osaksi epidermiksessä), suomusolutuumorit, rintasyövän metastasointi ihoon, ihon primaarinen ja metaastaattinen melanooma, pahanlaatuiset kasvaimet ja/tai tuumorit iossa, visvasyytä sukuelimissä (condyloma acuminata), kohdunkaulan syöpä, ja HPV (ihmisen papillomavirus), mukaan lukien kohdunkaulan HPV, psoriaasi (sekä täplätyyppinen psoriaasi että kynnenaluspsoriaasi), syllyt jaloissa ja raskaana olevien naisten hiustenlähkö päästä), lääkeainetta, joka inhiboi prostaglandiinin synteesiä, nimitäin ei-steroidista, tulehdusta vastustavaa lääkeainetta (NSAID), esimerkiksi diklofenaakka, indometasiinia, naproxenenia ja ketorolakin (+/-)-trometamiinisuolaa.
Tehokkaat annostelumäärät hyaluronihappomuotoa, lääkeaineen kuljettamisen helpottamiseksi tai aikaansaamiseksi ihoon ja/taiavoimeen kudokseen sairaudessa tai ototilassa, kuljettamiseksi kudokseen siinä pysymistä varten pitkääikaisesti sairauden tai tilan hoitamiseksi ja ratkaisemisen auttamiseksi, esimerkiksi estämällä prostaaglandiinin synteesi.

10 Tehokkaat annostelumäärät hyaluronihappomuotoa, lääkeaineen kuljettamisen helpottamiseksi tai aikaansaamiseksi ihoon ja/taiavoimeen kudokseen hyaluronihappomuodon avulla, on suurempi kuin noin 5 mg - 10 mg annostelumäärässä, joka annetaan (levitetään ja hierotaan sisään) kutenkin 1 cm² kohti ihoa ja/tai aovinta kudosaluetta sairaudessa ja tilassa (esimerkiksi tyvisolukarsinomassa), johon annostelumäärä käytetään. Käyttökelpoinen annostelumäärä riippuu ihon ja/taiavoimen kudoksen pinta-alasta, jossa tila tai sairaus vallitsee. Jos sairaus tai tila siis käsittää noin 0,5 cm², enemmän kuin noin 2,5 mg hyaluronihappomuotoa käytettäisiin (levitetäisiin tai hierottaisiin). Vastaavasti, jos pinta-ala on 2 cm², hyaluronihappomuodon määrä on edullisesti enemmän kuin noin 10-20 mg käytetyn formulaaioni koostumuksen annostelumäärässä. Hyaluronihapon natriumsuolani molekyylipainot ovat pienempiä kuin noin 750 000 daltonia (esimerkiksi noin 150 000 - noin 225 000 daltonia) lääkkeen kuljettamiseen ihoon ja/taiavoimeen kudokseen. Vaikka molekyylipainoltaan suurempia hyaluronihappoja ja sen muotoja voidaan käyttää ihoon ja/taiavoimeen kudokseen tunkeutumista varten ja lääkkeiden tai lääkeaineiden kuljettamiseksi, silloin kun käyttöön valitun hyaluronihapon molekyylipainon on hyvin suuri, on edullista, että hyaluronihappomuoto autoklavoidaan hyaluronihapon pilkkomiseksi molekyylipainoltaan pienemmiksi fragmenteiksi, tai mahdollisuuksien mukaan laimennetaan antamisen mahdollistemiseksi ja sen varmistamiseksi, ettei iholla tai ihossa taphdu koaguloitumista. Kun käytettävän hyaluronihappomuodon molekyylipaino on suuri, hyaluronihappomuodon pitoisuutta

15

20

25

30

35
koostumuksessa voidaan esimerkiksi alentaa (esimerkiksi pienemmäksi kuin noin 3 %) molekyylipainosta riippuen.

Prostaglandiinisytteisin estyminen kuljetetun lääkeaineen
5 (esimerkiksi NSAID:n) vaikutuksesta vapauttaa potilaan makro-
fagit vaurion läheisyydessä (esimerkiksi tyvisolukarsinoomassa)
vaurion tai tilan tuhoamiseksi. Käsittely koostumuksen
(formulaation ja/tai yhdistelmän) annostelumäärittä eliminoi
tilan ilman taudin uusitutumista, silloinkin kun vaurio on
10 toistunut joitakin kertoja aikaisemman tietämyksen mukaisten
epäonnistuneiden käsittelyjen jälkeen.

Muita ei-steroidisia tulehdusta vastustavia lääkeaineita
(NOASID) voidaan käyttää kuten muita propionihappojohdannai-
sia, ibuprofeenia, asetyylisalisesyylhappoa, piroksikaamia ja
fluniksiinia.

Kun annostelumääriä sellaisia koostumuksia, yhdistelmää ja
formulaatioita käytetään kohteeseen sairaudessa tai tilassa,
esimerkiksi tyvisolukarsinoomasta kärivistä potilaan tyvisolu-
karsinoomaan, tyvisolukarsinooma häviää ja katoaa täysin
jonkin ajanjakson kulueessa (esimerkiksi 2-4 viikon kulueessa
käytettäessä 3 kertaa päivässä).

Keksintö mahdollistaa näin ollen farmaseuttisiä koostumuksia,
joista voidaan ottaa annostelumääriä levitettäväksi iholle
ja/tai avoimeen kudoksseen, farmaseuttisen koostumuksen sisál-
täessä käyttömuodossa ihmiselle useita annostelumääriä lää-
kettää ja/tai terapeuttista ainetta sairauden tai tilan hoitami-
seksi ihmisessä, ja useita annostelumääriä hyaluronihappoa
ja/tai sen suoloya ja/tai homologeja, analogeja, johdannai-
sia, komplekseja, estereita, fragmentteja ja/tai hyaluronihap-
pon alayksikköjä siten, että kun annostelumääriä otetaan
koostumuksesta, lääkkeen ja/tai terapeuttisen aineen määrä
sisältää tehokkaan ei-toksisen annostelumäärän lääkettä ihos-
sa ja/tai avoimessa kudoksessa olevan sairauden tai tilan
hoitamiseksi ihmisessä, ja määrä hyaluronihappomuotoa annos-
telumäärrässä on lásnä tehokkaana määränä lääkkeen ja/tai
terapeuttisen aineen kuljettamiseksi (kuljetuksen helpottamiseksi tai aikaansamiseksi) intradermaalisesti (perkutaanisesti, interkutaanisesti, intrakutaanisesti) ihmisen ihoon (edullisesti epidermikseen ja dermikseen) ja/tai aivoineen kudokseen traumaan ja/tai patologisen tilan kohtaan. Tehokkaalla määrällä hyaluronihappomuotoa on molekyylipaino ja pitoisuus, joiden avulla voidaan kuljettaa lääke (lääkeaine) ja/tai terapeuttinen aine traumaan ja/tai patologisen tilan kohtaan ihossa ja/tai aivoimessa kudoksessa. Tässä suhteessa edullinen hyaluronihappomuotomäärä kussakin annostelumuodossa on enemmän kuin 5 mg/cm², ja molekyylipaino on edullisesti pienempi kuin noin 750 000 daltonia (yhdessä suoritusmuodossa noin 150 000 - noin 225 000 daltonia), joissakin suoritusmuodoissa pitoisuuden ollessa noin 1-3 %, pitoisuksien ollessa edullisesti noin 2 - noin 3 paino-%. Silloin kun käytetään hyaluronihappomuotoja, joiden molekyylipainot ovat suurempia, ne ovat edullisesti pilkottuja ja/tai laimennettuja pienempiin pitoisuksiin lääkkeen ja/tai terapeuttisen aineen kuljettamisen helpottamiseksi tai aikaansamiseksi.

Keksintö mahdollistaa farmaseuttisia koostumuksia (esimerkiksi geeliä tai voidetta), josta annostelumäärät voidaan ottaa ja levittää ihoon sairauden tai tilan hoitamiseksi ihmisillä, esimerkiksi kuten edellä on kuvattu, farmaseuttista koostumusta, joka sisältää:

(1) lääketieteellisen ja/tai terapeuttisen aineen, joka sopii sairauden tai tilan hoitamiseen ihmisten ihossa ja/tai aivoimessa kudoksessa, nimittäin lääkeaineen, joka inhiboi prosta-glandiinin synteesiä (NSAID), ja

(2) hyaluronihapon natriumsuolaa muodossa, joka on sopiva antamiseen iholle ja/tai aivoimeen kudokseen ihmisillä; jolle koostumukselle on tunnusomaina, että tehokas ei-toksinen annostelumäärä, joka käsittää komponentit (1) ja (2), otettuna ja annettuna mainitusta koostumuksesta (i) on saatavissa ihossa ja/tai aivoimessa kudoksessa, annettaessa mainitun sairauden tai tilan hoitamiseen ihmisillä tunkeutumisen kaut-
ta hoidettavaan kohtaan trauman ja/tai patologisen tilan kohdassa, ja (ii) käsittää tehokkaan ei-toksisen annostelumääärän komponenttia (2), joka on tehokas kuljettamaan (helppotamaan tai aikaansaamaan kuljetuksen) komponentin (1) välittömästi, annettaessa perkutaanisesti ihoon (edullisesti epidermikseen) hoidettavaan kohtaan, esimerkiksi trauman ja/tai patologisen tilan kohtaan, jossa se säilyy pitkäaikaisesti kasautuen siihen, ja josta se poistuu imukudosjärjestelmän kautta.

Keksintö koskee siten menetelmää farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, joka sisältää:

(1) lääketieteellisen ja/tai terapeuttisen aineen, joka inhiboi prostaglandiinin synteesiä, terapeuttisesti tehokkaana määränä hoitamaan ihon ja/tai avoimen kudoksen sairautta tai tilaa;

ja (2) hyaluronihapon suolaa,

jolle on tunnusomaista, että mainittu koostumus (a) on annostelumuodossa (esimerkiksi geeli tai voide), joka sopii antamiseen iholle ja/tai avoimeen kudokseen; ja (b) on sellaisena määränä ja sellaisessa muodossa, että (i) komponentti (1) on riittävänä annostelumäääränä mainitun sairauden tai tilan hoitamiseksi, tunkeutumalla hoidettavaan ihon ja/tai avoimen kudoksen kohtaan, esimerkiksi tyvisolukarsinomassa ja muissa vaurioissa; ja (ii) komponentti (2) on välittömästi saatavissa komponentin (1) kuljettamiseksi (helppotamaan tai aikaansaamaan kuljetuksen) hoidettavan trauman ja/tai patologisen tilan kohtaan perkutaanisesti ihoon (tai avoimeen kudokseen), jossa koostumus pysyy, ja johon sen kasautuu pitkäaikaisesti, ja joka komponentti (2) on tehokkaassa ei-toksisessa annostelumuodossa komponentin (1) kuljetuksen (helppotamaan tai aikaansaamaan kuljetuksen) antamisen yhteydessä perkutaanisesti ihoon tai avoimeen kudokseen trauman ja/tai patologisen tilan kohtaan. Hyaluronihappomuoto koostumuksessa on hyaluronihapon natriumsuola. Tehokas määrä hyaluronihappomuotoa on
enemmän kuin noin 5-10 mg/neliösenttimetri (cm²) ihoa ja/tai avointa kudosta, johon sitä käytetään.

Keksintö mahdollistaa:

(1) lääketieteilijen ja/tai terapeuttisen aineen käytön, joka inhiboi prostaglandiinin synteesiä,
ja (2) hyaluronihapon suolan käytön,
farmaseuttisen koostumuksen valmistuksessa ihon ja/tai avoimen kudoksen sairauden tai tilan (esimerkiksi edellä mainittujen) hoitamiseen, terapiassa, jossa koostumuksesta otetut annostelumäärät käsittävät kukan:

(1) terapeuttisesti tehokkaan määrän mainittua lääketieteilijä ja/tai terapeuttista ainetta ja

(2) terapeuttisesti tehokkaan määrän hyaluronihapon suolaa, jolle farmaseuttiselle koostumukselle on tunnusomaista, että jokaisen annostelumäärän yhteydessä, joka otetaan farmaseuttisesta koostumuksesta, komponentin (2) määrä on välittömästi saatavissa komponentin (1) kuljetukseen perkutaanisesti traumaan ja/tai patologisen tilan kohtaan, esimerkiksi epidermikseen, johon koostumus kertyy, ja jossa se säilyy pitkäaikaisesti, hoidettavien ihon ja/tai avoimen kudoksen kohdassa, ja komponentti (2) on lähinnä tehokkaana ei-toksisena määränä komponentin (1) kuljetukseen (helpottamaan tai aikaansaamaan kuljetuksen) ihoon tai avoimeen kudokseen (esimerkiksi epidermikseen). Komponentti (2) on hyaluronihapon natriumsuola ja komponentin (2) annostelumäärä koostumuksesta otetussa koostumusmäärässä (otettavaksi koostumuksesta) ja levitetynä iholle tai avoimeen kudokseen on edullisesti annosmäärä, joka on suurempi kuin noin 5-10 mg/cm² ihoa ja/tai avointa kudos-
ta, johon annostelumäärä on tarkoitettu levittää.

Farmaseuttinen koostumus sisältää tavallisesti farmaseuttisesti yhteensopivia täytteineitä muodon aikaansaamiseksi,
joka helpottaa antamista ihoon ja/tai avoimeen kudokseen kuljetettavaksi epidermikseen. Sopiva annostelumäärä esimerkiksi geeliä voidaan puristaa tuubista geelivanana, joka on "X" cm pitkä (joka annostelumäärä "X" cm pitkän vanan muodossa) sisältää tehokkaita ei-toksisia annostelumääriä lääkeainetta ja hyaluronihappomuotoa. Tai annostelumäärä voidetta, joka on pakattu purkkiin, voidaan kaapia purkista mittavälineen avulla tai "kahdella sormella", sopivana määränä (esi- merkiksi lusikassa, joka sisältää esimitatun tilavuuden tai määrän noin puolet "sormien pituusista"). Jokainen valituisi ta annostelumääristä sisältää tehokkaat määrät lääkeaineet (NSAID:tä) ja tehokkaan määrän hyaluronihappomuotoa. Tällä tavalla potilas voi "puristaa" tai "kaapia" tai "mitä sattuu saamaan" sopivan annostelumäärän ja levittää (hieroa) annostelumäärän iholle ja/tai avoimeen kudokseen kuljetettavaksi epidermikseen.

Keksintö mahdollistaa siten menetelmän ihon ja/tai avoimen kudoksen sairauden ja/tai tilan hoitamiseksi, esimerkiksi tyvisolukarsinooma, esisyöpäiset, usein toistuvat aktiiniset sarveistuneet variot, sienivauriot, "maksa"täplät ja vastaavaat variot (tavattu suurimmaksi osaksi epidermikseen), suomusolutumorit, rintasyövän metastasesi ihoon, ihon primarinen ja metastasattinen melanooma, pahanlaatuiset kasvaimet ja/tai tuumorit ihossa, visvasylät sukulimissä (condyloma acuminata), kohdunkualan syöpä, HPV (ihmisen papillomavirus), mukaan lukien kohdunkualan HPV, psoriaasi (sekä täplätyyppinen psoriaasi että kynnenaluspsoriaasi), syylät jaloissa ja raspaa olevien hiustenlähtö päästä, ihmisiä, joka menetelmä käsittää sen, että annetaan paikallisesti ihmisen ihoon ja/tai avoimeen kudokseen tehokas ei-toksinen annostusmäärä koostumusta, joka sisältää yhdessä farmaseutisten täyteaineiden kanssa, jotka sopivat paikalliseen käyttöön iholle ja/tai avoimeen kudokseen, esimerkiksi geeli-tai voidemuoodossa (jotta koostumukselle saadaan määrattely ja muoto niin, että spesifisesti annostelumääriä on helppo valikoida tai ottaa antoa varten (esimerkiksi puristettuna tuubista tai kaavittuna purkista ja hierottuna ihoon tai avoi-
meen kudokseen), terapeuttisesti tehokkaan (sairauden tai tilan hoitamiseksi ja hävittämisen auttamiseksi, esimerkiksi tyvisolukarsinooman tai muun vaurion), ei-toksisen (potilaalle) annostelumäärän lääkeainetta, joka inhiboi prosta-

glandiinin synteesiä, nimittäin ei-steroidistwa, tulehdusta vastustavaa lääkeainetta (NSAID), esimerkiksi diklofenakka, indometasiiina, naproksenia ja ketorolaakin (+/-)-
trometamiinisuolaa (myytyä kauppanimellä Toradol™), ja tehokkaan ei-toksiseen määrän hyaluronihapon natriumsuolaa

lääkeaineen kuljettamiseksi (kuljettamisen helpottamiseksi tai aikaansaamiseksi) (NSAID:n) ihon tai aivoineen kudoksen perkutaanisesti hoidettavan sairauden tai tilan kohtaan (trauman ja/tai patologisen tilan kohtaan), esimerkiksi epi-
dermiiksen, johon hyaluronihappomuoto ja lääke kasautuvat ja jossa ne pysyvät pitkäaikaisesti estäen siten esimerkiksi
prostaglandiinin synteesin ihossa tai aivoimessa kudoksessa. Hyaluronihappomuoto poistuu sen jälkeen imukudoksen (imunestejärjestelmän) kautta.

Toisessa näkökohdassa hoidossa voidaan siten käyttää koostumusta, formulaatiota tai yhdistelmää edellä mainittujen sairauksien ja tilojen hoitamiseksi käyttäen esimerkiksi annos-
telumääräiä koostumusta, formulaatiota tai yhdistelmää useita kertoja päivässä (esimerkiksi 3 kertaa päivässä) tietty ajan-
jakso, esimerkiksi 2-4 viikkoa sairauden, vamman tai tilan poistamiseksi. Jokainen käytetty annostusmäärä riippuu vaurion tai tilan suuruudesta iholla tai aivoimessa kudoksessa. Sopiva annostelumäärä voi esimerkiksi käsitellä 5-10 mg hyaluro-
nihappomuotoa/cm² ihoalueeta tai avoimen kudoksen pinta-
alaa.

Yksi sellainen formulaatio voi sisältää 3 % (painon mukaan) diklofenakka 2,5 %:isessa (painon mukaan) natriumhyaluro-
naatte - molekyylipaino 661 000 -geeliformulaatioissa, täyte-
aineiden ollessa glyseroli (5 %), bentsyylijalkoholi (3 %)
(toimien osaksi liuottajana ja säilöntääineena) ja steriili
vesi (tasapaino) 50 g:n koostumusputkessa (useita annostelu-
määräiä), jonka aukon ulkolämpimitta, jonka läpi geeliformulaa-
tio poistetaan putkesta, on 8 mm, ja jonka aukon sisälämpim-
ta on 4 mm. 2-3 cm pitkä tuotevana, puristettuna tuubista
antaa siten noin 5-7,5 mg hyaluronihappoa levitettyäväksi ihon
tai avoimen kudoksen pinta-alaan 1-1,5 cm², yhdessä tehokkaan
diklofenaakin annostelumäärän kanssa. Vaikka suurempia määrä-
putkilosta puristettuina voidaan käyttää, olennaisesti ylen-
määräisten annostelumäärien levittäminen ihoon ja/tai avoi-
meen kudokseen voi kyllästää ihon tai avoimen kudoksen ja
sitteen epidermiiksen. (Solujen välissä ei sen vuoksi enää ole
tilaa koostumukselle siirtyä solujen välillä ja sen vuoksi
lisälöylyksi eivät tuota aikana tuota lisähöytyä). Kun
tarvitaan myös kivun lievitystä, lisääannostelumääriä, esimer-
kkiksi enemmän kuin noin 10 mg hyaluronihappoa, otettuna sa-
masta farmaseuttisesta koostumuksesta, levitetynä /cm² ihon
 tai avoimen kudoksen pinta-alaa, voidaan tarvita levytykseen.

Toinen formulaatio voi sisältää 3 % (painon mukaan) diklo-
fenaakka 2,5 %:isessa (painon mukaan) natriumhyaluronati-
molekyylipaino 679 000 -geeliformulaatiossa (myös putkessa),
täyteaineiden ollessa bentsyylialkoholi (1 %) säilöntäaine),
metoksipolyetyleeniglykolisti 350 (20 % painon mukaan) (liuottaja)
ja steriilli vesi (tasapaino).

Samalla kun edellä mainitut koostumukset, yhdistelmät ja
formulaatiot tuodaan esille edellyttäen, että ihoon ja/tai
avoimeen kudokseen levitettyävässä annostelumäärissä on riit-
täviä määrä hyaluronihappomuotoa (natriumhyaluronatiattia),
helpottamaan tai saamaan aikaan lääkeaineen perkutaaninen
(intrakutaaninen) kuljetus, lääkeaineen, joka inhiboi prosta-
glandiinin synteesiä, (NSAID:n, esimerkiksi diklofenaakin),
prostaglandiinin synteesin estämiseksi, formulaatiot voivat
silloin olla missä tahansa sopivassa muodossa, esimerkiksi 1%
inen hyaluronihappoliuos NSAID:n kanssa, tai voide tai
geeli tai jokin muu sopiva muoto.

Keksintö mahdollistaa astioita (esimerkiksi putkiloita ja
purkkeja), jotka sisältävät koostumuksia, jotka sisältävät
useita annostelumääriä lääkeainetta ja hyaluronihappomuotoa,
jokaisen annostelumäärän sisältäessä tehokkaan ei-toksisen
annostelumäärän lääkeainetta ja tehokkaan ei-toksisen annos-
telumäärän hyaluronihipomuotoa (natriumhyaluronaattia, jonka
molekyylipaino on vähemmän kuin noin 750 000 daltonia), kul-
jettaamaan lääkeaineen ihoon ja/taiavoimeenkudoksseen. Jois-
sakin suoritusmuodoissa tuodaan esille välince, joka helpottaa
astian sisältämän koostumukseen tehokkaan annostelumäärän
poistamista astiasta, käytettäväksi levitykseen ihoon tai
avoimeen kudoksseen traumaattisen ja/tai patologisen tilan
kohdassa sairauden ja/tai tilan hoitamineksi (esimerkiksi
tuubin suuaukko tuubista purkautuvan määrän kontrolloimisek-
si).

Sen lisäksi, koska on olemassa hyvin vähäinen huoli siitä
mitä tulee toksisuuteen tai haittavaikutuksiin, kun käytetään
NSAID:tä hyaluronihipon kanssa tämän keksinnön mukaisissa
koostumuksissa, NSAID voidaan yhdistää tarvittaessa (NSAID:n
liuottamisen jälkeen (tarvittaessa) sopivaan liuottajaan)
yhaluronihipomuodon kanssa.

Keksintö mahdollistaa sen vuoksi toisessa näkökohdassaan
lääkeaineen terapeuttisesti tehokkaan annostelumäärän (koos-
tumuksessa, yhdistelmässä tai formulaaatiossa) perkutaanista
(interkutaanista) toimittamista, joka lääke inhiboi prosta-
glandiinin synteesiä, sen ollessa ei-steroidinen lääkeaine
(NSAID). Tässä suhteenä lääkeaine kuljetetaan kohtaani iholla
tai ihossa ja/taiavoimeen kudoksessa traumaattisessa ja/tai
patologisessa tilassa, sairauden tai tilan hoitaminseksi,
esimerkiksi tyvisolukarsinoomaan tai aktiinisen sarvestuma-
vaurion hoitaminseksi nisäkkäässä (ihmisessä). Toimittaminen
voi käsittää terapeuttisesti tehokkaan ei-toksisen (potilaal-
le) koostumukseen annostelumäärän paikallisen antamisen (ihoon
taiavoimeen kudoksseen esimerkiksi tyvisolukarsinoomassa tai
muussa vaurioissa), joka käsittää lääkeaineen, joka inhiboi
prostaglandiinin synteesiä, nimittäin NSAID:n (ei-
steroidisen, tulehdusta vastustavan lääkeaineen) esimerkiksi
diklofenaakin, indometasiinin, naproksenin ja ketorolaakin
(+/-)-trometamiinisuolan (myytynä kauppanimellä Toradol™),
ja tehokkaan ei-toksisen määrän hyaluronihapon natriumsuolaa, riittävääsä määrin lääkeaineen kuljettamiseksi (kuljettamisen helpottamiseksi tai aikaansamiseksi), nimittäin NSAID:n, perkutaanisesti (esimerkiksi epidermikseen) trauman ja/tai patologisen tilan kohtaan, esimerkiksi epidermikseen, esimerkiksi tyvisolukarsinoomassa (tai muussa vauriossa), joka on tarkoitus hoitaa esimerkiksi estämällä prosta-
glandiiniin synteesi.

Toimittaminen voidaan toteuttaa myös samalla määrällä hyaluro-
nihappomuotoa tai muita lääkeaineita perkutaanisesti (in-
terkutaanisesti) ihoon ja avoimeen kudokseen levittämällä ja hieromalla sisään tehokas ei-toksinen annostelumäärä formu-
laatiota tai koostumusta, joka sisältää tehokkaan ei-toksisen
annostelumäärän lääkeainetta ja tehokkaan ei-toksisen määrän
hyaluronihappomuotoa lääkeaineen kuljettamiseksi perkutaani-
sesti ihoon tai avoimeen kudokseen epidermikseen, johon an-
nostelumäärä koostumusta kertyy ja jossa se pysyy pitkä-
kaisesti ennenkuin hyaluronihappomuoto poistuu imukudoksen
kautta. Tässä suhteessa lääkeaine voi olla novantroni (syö-
vänvastainen lääkeaine) annettavaksi tuumoriin tai pahanlaa-
tuiseen kasvaimeen ihossa. Novantroni voi käsittää 10 mg
koostumukseen annostelumuodossa ja hyaluronihappomuotoa voi
olla enemmän kuin noin 5 mg natriumhyaluronattia/cm² ihoa
tai avointa kudosta (noin 2,5 % koostumuksesta) novantronin
perkutaaniseen kuljutukseen.

Keksintö mahdollistaa siten koostumuksen, yhdistelmän tai
formulaation käytön sairauksien tai tilan, esimerkiksi ty-
visolukarsinooman (tai muun vaurion) hoitamiseksi, käyttämäl-
lä koostumusta, yhdistelmää tai formulaatiota, annettavan
koostumuksen, yhdistelmän ja formulaation käsittää yhdessä
paikalliseen käyttöön sopivien farmaseuttisten täyteaineiden
kanssa terapeuttisesti tehokkaan ei-toksisen (potilaalle)
määrän (sairauden tai tilan hoitamiseksi ja häviämisen autta-
miseksi, esimerkiksi tyvisolukarsinooman) lääkeainetta, joka
inhiboi prostaglandiinin synteesiä, nimittäin ei-steroidista
tulehdusta vastustavaa lääkeainetta (NSAID) esimerkiksi dik-
lofenaakkia, indometasiinia, naprokseenia ja ketorolaakin (+/-)-trometamiinisulaa (myytnä kauppanimellä Toradol™), annettaessa yhdessä, tai siinä kuljetettuna, tehokkaan annostelumäärän kanssa hyaluronihapon natriumsulaa, tehokkaana määränä lääkeaineen, nimittäin NSAI:n, kuljettamiseksi (kuljettamisen helpottamiseksi tai aikaansaamiseksi), peruktuaanisesti ihoon, erityisesti epidermikseen sairauden tai tilan kohtaan, esimerkiksi tyvisolukarsinoomassa (tai muussa vauriossa), joka on tarkoitus hoitaa sillä tavalla, jos NSAI estää prostaglandiinin synteesin, tehden makrofageille (ja N.K.-soluille) mahdollisesti häävittää sairaus tai tila, esimerkiksi tyvisolukarsinooma tai muu vaurio.

Keksinnön mukaan pidetään selvänä, että hyaluronihappo ja/tai sen suolat ja/tai homologit, analogit, johdannaiset, kompleksit, esterit, fragmentit ja hyaluronihapon alayksiköt helpottavat tai saavat aikaan lääkeaineen kuljetuksen, esimerkiksi joka estää prostaglandiinin synteesin (NSAI), prostaglandiinin synteesikohtaan prostaglandi尼斯ynteesin estämiseksi.

Keksinnön mukaiset koostumukset ja annostelumäärät niitä koostumuksia, ja niiden koostumuksien käyttö ja niiden koostumuksien annostelumäärät torjuvat samanaikaisesti kipua, jonka potilas kokee Paccinin-hermokimpia (pinnallisissa hermosimpia) trauman ja/tai patologisen tilan kohdassa avoimen kudoksen pinnalla/ avoimen kudoksen pinnassa ja/tai iholla/ihossa.

Keksintö mahdollistaa siten menetelmän kivun torjumiseksi ihossa ja/tai avoimessa kudoksessa, joissa esimerkiksi vaihduutaa sairaus tai tila (esimerkiksi ne, joita edellä on käsitelty), ja koostumusta, josta annostelumäärä voidaan ottaa ja levittää (hieroa), joka on käyttöelpoinen sellaisen kivun torjumiseen, menetelmann käsittää sen, että annetaan (hierotaan) tehokas annostelumäärä koostumusta ihoon ja/tai avoimeen kudokseen, ja koostumus sisältää useita annostelumääräitä, joista jokainen sisältää tehokkaan ei-toksisen annostelumäärän NSAID:tä, ja tehokkaan ei-toksisen annostelumäärän
hyaluronihapon natriumsuolaa, esimerkiksi määriä, jotka ovat
enemmän kuin 10-20 mg/neliösenttimetri (cm²) ihoa tai avointa
kudosta, johon se levitetään, NSAIĐ:n perkutaaniseksi kuljet-
tamiseksi hyaluronihappomuodon avulla epidermisseen Paccini-
an-hermokimpujen läheisyyteen (pinnallisten, hermojen päissä
olevien hermokimpujen) kivun torjumiseksi. Keksintö mahdoll-
listaa siten koostumuksia käytettävää kivun lievitykseen,
joista koostumuksen annostelumääriä otetaan, jotka sisältävät
annostelumääriä NSAIĐ:tä ja hyaluronihappomuotoa.

Esimerkin vuoksi ja kemikaalin kuljetustoimituksen helpotta-
misen valaisemiseksi ihmisen kohteeseen, kun etyylialkoholia
ruiskutetaan suoraan tuomoriin ja suoritetaan ultraäänimääri-
tys, se ei dispergoitai koko tuomoriin. Kun tuomoriin annetta-
vaksi tarkoitetu etyylialkoholi kuljetetaan hyaluronihapon
ja/tai sen suolojen avulla, tuomorin sonograafinen määritys
osoittaa etyylialkoholin dispergoitumisen koko tuomorin alu-
seeseen.

Vaikka keksinnön mukaisesti esitetään, että hyaluronihappo
helpottaa tai aikaansaa kuljetuksen ja toimituksen, keksintöä
voidaan käyttää kuten on kuvailtu ottamatta huomioon hyalu-
ronihappoa ja/tai sen suoloja ja/tai homologeja, analogeja,
johdannaisia, komplekseja, estereità, fragmentteja ja hyalu-
ronihanpä aikaysiiköjä, niiden todellisen toimintamenetelmän
osalta.

Hyaluronihapon ja sen suolojen ja muiden muotojen yhdistelmä
lääkeaineiden kanssa, esimerkiksi niiden, jotka inhiboivat
prostaglandiinien synteesiä, esimerkiksi NSAIĐ:t, muuttaa
niiden jakautumista ja suorituskykyä ihossa ja/tai avoimessa
kudoksessa, erityisesti epidermisessä (yhdistelmien ja for-
mlulaatioiden ollessa systeemisesti riippumattomia), ja saa
aikaan epätavallisen kohdentumisen alleperfusioituun ihoon ja
/tai patologiseen kudokseen ihossa (trauman ja/tai patologi-
isen tilan kohta). Levitys voidaan suorittaa tarvittaessa
määrällä, joka riippuu ihoen tai avoimen kudoksen tilasta.
Koska huomattavana määränä formulaatioon tai koostumukseen voidaan sisällyttää liukoista indometasiinia, indometasiini voidaan liuottaa käyttäen n-metyyglukamiinia laimennuksen ollessa 5 mg/ml n-metyyglukamiinia (NMG). Tämä aine ajetaan sitten 22 mikronisen Millipore-suotimen läpi steriliisyyden aikaansaamiseksi. Tämä aine on ei-toksinen 16 kertaisessa terapeuttisessa annoksessa eläimillä (hyaluronihapon kanssa) ja tästä syystä sitä pidettiin sopivana käyttöön ihmisen tiloissa. Indocid™, liuotettuna NMG:hen, voidaan siten antaa hyaluronihapon kanssa paikallisesti perkutaanista tunkeutumista varten esimerkiksi erilaisina annoksina. Indometasiinia ja NMG:tä sisältävä liuos voidaan sekoittaa esimerkiksi "LiFeCore™"-hyaluronihapon kanssa edellä kuvattuina annostelumääärinä. Tämä saa aikaan sopivan seoksen ja voidaan antaa turvallisesti.


Keksinnön mukaisesti otaksutaan siten, että NSAID:n käyttö esimerkiksi hyaluronihapon (natriumhyaluronaaatin) kanssa vapauttaa makrofagit (ja N.K.-solut (natural killer cells),
joiden ajatellaan olevan epäkypsyä makrofageja), estäen pros-
taglandiinin entsymaatisen tuotannon, joka estää makrofageja (ja N.K.-soluja) toimimasta. Hyaluronihappo (ja sen suolat ja muut muodot) eivät ainoastaan tehosta lääkeaineen (NSAID:n) aktiivisuutta, vaan vähentää myös kaikki sivuaikutukset ja toksisuuden, jotka kytkeytyvät prostaglandiinin synteesin inhibiittoreiden käyttöön. Kun tehokkaita annostelumääriä koostumuksia, formulaatioita ja yhdistelmää, jotka sisältävät tehokkaita annostelumääriä, esimerkiksi NSAID:tä (esimerkiksi diklofenaakkia) ja tehokkaita annostelumääriä hyaluronihapon natriumsuolaa, käytetään esimerkiksi tuumorivaurioon (esimerkiksi tyvisolukarsinoomaan) tai muuhun tilaan (esimerkiksi aktiiniseen sarveistumavaurioon) jonkin aikaa (esimerkiksi 3 kertaa päivässä 2-4 viikon ajan), karsinooma ja vauniot hä-
viävät tapauksesta riippuen.

Keksinnön mukaisesti pidetään selvänä myös sitä, että kun yhdistelmää tai formulaatiota käytetään sairauten tai tilaan (esimerkiksi tyvisolukarsinoomaan tai aktiinisiin keratoosi-
hin), hyaluronihappo kulkeutuu solujen välissä (ihon sarveiskerroksesta ja epidermiksessä, dermikseen määristä riippuen) trauman ja/tai patologisen tilan alueille, joista hyaluronihappo (tai sen muodot) puuttuu, kuljettaen, vieden, vetäen, kantaen tai vieden läpi NSAID:n mukanaan prostaglandiinisyn-
teesikohtiin, tunkeutuen estämään prostaglandiinisynteesi kunnes tila solujen välissä on kyllästynyt. NSAID, joka nyt on lähellä Paccinian-hermokimppua (pinnallisia hermokimppuja hermojen päissä), tuottaa kipuun lievyksiens. Makrofagit (jotka tätä ennen olivat estetyttijä) vapautuvat ja toimivat sairauden tai tilan, esimerkiksi tyvisolukarsinooman, akti-
inisten keratoosivaurioiden tai muun sairauden tai vaurion tuhoamiseksi. Sen lisäksi, tehokas ei-toksinen annostelumääriä koostumusta, yhdistelmää tai formulaatiota, joka käsittää tehokkaan annostelumäärään hyaluronihappomoatoa ja tehokkaan annostelumäärän NSAID:tä, joka kulkeutuu ihon sarveiskerrok-
seen läpi epidermikseen ja dermikseen (kun riittävä määrä hyaluronihappomoatoa on läsnä), kulkeutuu ihoon, kasautuu ja säilyy kauemmin ihossa trauman ja/tai patologisen tilan koh-
dassa. Sen vuoksi, toteutettuaan välittömän vaikutuksen trauman ja/tai patologisen tilan kohdassa (esimerkiksi lievitetyään kipua ja toimittuaan tyvisolukarsinoomaa, aktiinisia keratooseja ja muuta sairautta, tilaa tai vauriota vastaan), NSAID-hyaluronihappoyhdistelmä jatkaa kertymistä hoitoa vaativaa kohteen ja poistuu sen jälkeen imukudosjärjestelmän kautta.

Keksinnön mukaisesti valmistetut koostumukset, formulaatit ja yhdistelmät tunkeutuvat nopeasti levitettyässä ihon sarveiskerroksen läpi epidermiikseen (dermiikseen) NSAID:tä kuljettavan hyaluronihappomuodon välityksellä trauman ja/tai patologisen tilan kohtaan, johon levitetyt määrät kertyvät, ja jossa ne viipyvät pitkääikaisesti hoitoa varten.

Viisitoista (15) minuuttia sen jälkeen kun yhtä keksinnön mukaisesti valmistettua formulaatiota on levitetty, noin kolminkertainen määrä formulaatiota on tunkeutunut ihoon (erityisesti epidermiikseen) verrattuna formulaatioihin ja yhdistelmiin, jotka eivät sisällä hyaluronihappoa tai tehokkaita annostelumääriä hyaluronihappoa, mutta jotka sisältävät saman lääkeaineen. Sen lisäksi lääkeaine ja hyaluronihappo kertyvät ja pysyvät hoitoa vaativassa kohdassa pitkän ajan jakson.

Toisen näkökohdan mukaan siis ei-toksisia tehokkaita annostelumääriä hyaluronihappomuotoa (natriumhyaluronaaattia) ja tehokkaita ei-toksisia annostelumääriä lääkeainetta voidaan antaa koostumuksissa trauman tai patologisen tilan kohtaan ihon pintaan/ihon sisään ja/tai avoimen kudoksen pintaan/avoimeen kudokseen (esimerkiksi epidermiikseen) levittämällä tehokas ei-toksinen annostelumääri koostumusta, joka sisältää tehokkaan ei-toksisen annostelumäärian lääkeainetta (esimerkiksi NSAID:tä) ja tehokkaan ei-toksisen annostelumääriä hyaluronihappomuotoa (natriumhyaluronaaattia), iholle tai avoimeen kudokseen, jossa hyaluronihappomuodot kuljettavat lääkeaineen perkutaanisesti trauman ja/tai patologisen tilan kohtaan, johon koostumus kertyy, ja jossa se pysyy pitkääi-
kaisesti pitäen siten lääkeaineen trauman ja/tai patologisen tilan kohdassa (esimerkiksi epidermiksessä) tilan tai sairauksen hoitamiseksi ja kivun lievittämiseksi.

Keksintö koskee siten toisessa näkökohdassaan koostumuksia (formulaatioita ja yhdistelmiä) (mukaan lukien paikalliseen käyttöön sopivat täyteaineet), joista tehokkaita ei-toksisia (potilaalle) annostelumääriä lääkeainetta (esimerkiksi NSAID:tä) otetaan käyttöä varten ihon ja/tai avoimen kudoksen sairauksien ja tilojen hoitamiseksi ja hätävältämisen auttamiseksi (esimerkiksi tyvisolukarsinooma, esisyöpiäiset, usein toistuvat aktiiniset sarveistuneet vauriot, sienivauriot, "maska"täplät ja vastaavat vauriot (tavattu suurimmaksi osaksi epidermiksessä), suomusolutuumorit, rintasyövän metastastaasi ihoon, ihon primaarin ja metastastaatin melanooma, pahanlaatuiset kasvaimet ja/tai tuomorit ihossa, visvasyytä sukuelimmässä (condyloma acuminata), kohdunkaulan syöpä, ja HPV (ihmisen papilloomaviruksen, mukaan lukien kohdunkaulan HPV, psoriaasi (sekä täplätyyppinen psoriaasi että kynnennaluspsoriaasi), syylät jaloissa ja raskaana olevien naisten hiustenlähtö päästä), ja tehokkaita ei-toksisia annostelumääriä hyaluronihapon natriumsuolaa, jotka riittävät kuljettaamaan (helpottamaan tai aikaansaamaan kuljetuksen) lääkeaineen, esimerkiksi NSAID:n, ihon (esimerkiksi epidermiksensä) tai avoimen kudoksen kohtaan, joissa on sairauden tai tila, perkutaanista kuljettamista varten ihon sisään ja/tai avoimeen kudoksen sinne kasautumista ja siellä pysymistä varten pitkäaikaisesti, esimerkiksi prostaglandiinisynteesin estámistä varten. Tehokas annostelumääärä koostumusta tai formulaaatiota tai yhdistelmää tunkeutuu siten nopeasti ihoon, esimerkiksi hyaluronihapon avulla, joka kuljettaa NSAID:n tai saa aikaan NSAID:n kulkeutumisen esimerkiksi ihon epidermikseen, kertymisen sinne ja pysymisen siellä pitkäaikaisesti, kasaten siten lääkeaineen ja hyaluronihappomuodon ihoon (eri-tyisesti epidermikseen).

Keksintö mahdollistaa lääkeaineen ja hyaluronihappomuodon kasaamisen ihoon ja/tai avoimeen kudokseen, jolloin annetaan
terapeuttisesti tehokas ei-toksinen annostelumäärä koostumusta, joka sisältää paikallisii käyttökohteisiin sopivia farmaseuttisia täyteaineita, tehokkaan ei-toksisen (potilaalle) annostelumäärän lääkeaineetta, esimerkiksi joka inhiboi prostaglandiinien synteesiä, nimitään ei-steroidista, tulehdusta vastustavaa lääkeainetta (NSAID), esimerkiksi diklofenakkia, indometasiiinia, naproksenaa ja ketorolakin (+/-)-trometamiinisuluaa (myyvänä kauppanimella Toradol™), (ihon ja aivojen kudoksen sairauden ja tilojen hoitamiseksi ja hävittämisen auttamiseksi (esimerkiksi tyvisolukarsinooma, esisyöpäiset, usein toistuvat aktiiniset sarveistuneet vaurot, sienivaurot, "maksa"täplät ja vastaavat vaurot (tavattu suurimmaksi osaksi epidermiiksessä), suomusolutuomorit, rintasyövän metastasien ihon, ihon primaarinen ja metastasattinen melanooma, pahanlaatuiset kasvaimet ja/tai tuumorit ihossa, visvasylät sukuelimissä (condyloma acuminata), kohdunkaulan syöpä, ja HPV (ihmisen papilloomavirus), mukaan lukien kohdunkaulan HPV, psoriaasi (sekä täplätyyppinen psoriaasi että kynnelaluspsooriaasi), sylät jaloissa ja raskaana olevien naisten hiustenlähtö päästää), ja tehokkaan ei-toksisen annostelumäärän hyaluronihapon natriumsuluaa, jotka ovat tehokkaat kuljettamaan (helpottamaan tai aikaansaamaan kuljetuksen) lääkeaineen (esimerkiksi NSAID:n) perkutaanisesti ihon (esimerkiksi epidermiiksen) tai aivojen kudoksen kohtaan sairaudessa tai tilasssa, sinne kertymiseksi ja siellä pysymiseksi pitkäaikaisesti, esimerkiksi prostaglandiinien synteesin estämiseksi.

Keksintö koskee toisessa näkökohdassa menetelmää lääkeaineen toimittamiseksi nopeasti ihon tai aivoineen kudokseen, erityisesti epidermiikseen, ja lääkeaineen pitämistä siellä pitkäaikaisesti, menetelmän käsitteessä sen, että annetaan (esimerkiksi hierotaan sisään) tehokas ei-toksinen annostelmäärä koostumusta, joka sisältää paikalliseen käyttöön sopivia farmaseuttisia täyteaineita, terapeuttisesti tehokkaan (ihon ja aivojen kudoksen sairauden ja/tai tilan hoitamiseksi ja hävittämisen auttamiseksi, (esimerkiksi tyvisolukarsinooma, esisyöpäiset, usein toistuvat aktiiniset sarveistuneet
vaurot, sienivaurot, "maksa"täplät ja vastaavat vaurot (tavattu suurimmaksi osaksi epidermiessä), suomusolutuomorit, rintasyövän metaastaasi ihon, ihon primaarinen ja metaastaattinen melanooma, pahanlaatuiset kasvaimet ja/tai tuomorit ihossa, visvasyytäkset sukeliminissä (condyloma acuminata), kohdunkaulan syöpä, ja HPV (ihmisen papilloomavirus), mukaan lukien kohdunkaulan HPV, psoriaasi (sekkä täplättyppinen psoriaasi että kynnenaluspsooriaasi), sylät jaloissa ja raskaana olevien naisten hiustenlähtö päästää) ei-toksisen (potilaalle) annostelumärän lääkeainetta, joka esimerkiksi inhiboi prostaglandiinin synteesiä, edullisesti ei-steroidista, tuulehdusta vastustavaa lääkeainetta (NSAID), esimerkiksi diklofenaakki, indometasiinia, naprokseenia ja ketorolakin (+/-)-trometamiinisulaa (myytynä kauppanimellä Toradol™), ja tehokkaan ei-toksisen määrän hyaluronihappoa ja/tai sen suoloja (esimerkiksi natriumisuolaa) ja/tai homologeja, analogeja, johdannaisia, komplekseja, estereitä, fragmentteja ja/tai hyaluronihapon alayksikköjä, edullisesti hyaluronihiapoa ja/tai sen suoloja, riittävääsä määrin lääkeaineen kuljettamiseksi (kuljettamisen helpottamiseksi tai aikaansaamiseksi), esimerkiksi NSAID:n, perkutaanisesti trauman ja/tai patologisen tilan kohtaan ihossa (esimerkiksi epidermiessä) taiavoimessa kudoksessa, siellä pysymistä varten pitkäaikaisesti (esimerkiksi epidermiessä ja dermiessä), esimerkiksiestämään prostaglandiinin synteesi. Sopivat hyaluronihappomuotoimärät voivat käsitellä enemmän kuin 5 mg/cm² muodossa, joka kuljettaa lääkeainetta (hyaluronihappomuodon molekyyli- painojen ollessa esimerkiksi vähemmän kuin noin 750 000 daltonia), tai olennaisesti suuremmissa molekyylipainoissa, laiminnettuna (alennettuna) pitoisuudeltaan tai autoklavoituna tai pilkottuna tarvittaessa molekyylien koon pienentämiseksi.

Keksintö mahdollistaa edelleen menetelmän lääkeaineen purkamisen säätelemiseksi ihosta tai avoimesta kudoksesta imukudosjärjestelmään, joka menetelmä käsitteää lääkeainemäärän toimittamisen (kuljettamisen) ihoon tai avoimeen kudoksseen tehokkaan ei-toksisen annostelumärän avulla hyaluronihappomuotoa ihoon (epidermiessä) tai avoimeen kudoksseen, läääkeai-
neen purkamisen kontrolloimiseksi imukudosjärjestelmään (esimerkiksi käyttämällä enemmän kuin 5 mg/cm² hyaluronihappomuotoa).

5 Keksintö mahdollistaa toisessa näkökohdassaan koostumuksen, joka annettaessa ihmiselle, antaa edullisesti ihmisen ihoon ja/tai avoimeen kudokseen, purkaa sisältönsä imukudosjärjestelmään, koostumuksen käsittääseä tehopaikan ei-toksisen annostelumäärän lääkeainetta (esimerkiksi NSAID:tä ja syöpää vastustavaa lääkeainetta (Novantrone) ja tehopaikan ei-toksi-
10 sen annostelumäärän hyaluronihapon natriumsoolaa (esimerkiksi vähintään noin 5-10 mg/cm² ihoa tai avointa kudosta). Koostu-
mus koostuu siten useista sellaisista annostelumuodoista (esimerkiksi voide tai neste tai geeli).

15 Keksintö mahdollistaa siten toisessa näkökohdassaan uuden koostumuksen sairauksien hoitamiseksi imukudosjärjestelmän kautta, joka käsittää useita tehokkaita ei-toksisia an-
nostelumääriä koostumusta, jokaisen annostelumäärän käs-
20 sittää hyaluronihapon natriumsoolaa, siirtämistä varten imukudosjärjestelmään, ja terapeuttisesti tehopaikan määrän
lääketä sairauden hoitamiseksi (joka sairaus voi olla imuku-
dosjärjestelmää).

25 Koostumus voi olla tarkoitetu käytettäväksi ihoon tai avoi-
meen kudokseen.

Keksintö mahdollistaa koostumuksen, josta tehokkaita annostelumääriä voidaan ottaa ja antaa, jokaisen koostumusannostelumäärän sisältäessä tehopaikan ei-toksisen annostelumäärän
30 hyaluronihapon natriumsoolaa, terapeuttisesti tehopaikan ei-
toksisen annostelumäärän lääketä ja/tai terapeuttista ainetti
(nimitysain NSAID:tä) koostumuksessa, kuljettamiseksi ihoon ja/tai avoimeen kudokseen, kun sitä levitetään siiven patologisen tilan ja/tai traumaan alueeseen, ja sen jälkeen imuka-
dosjärjestelmään, annostelumäärän ollessa olennaisesti sys-
teemisesti riippumaton siten, että olennaisia määriä ei kul-
keudu verenkiertojärjestelmään ennen poistumista (siirtymis-
tä) imukudosjärjestelmään. Hyaluronihipomuodon määrä jokaisessa annettavassa annostelumäärässä on edullisesti enemmän kuin 5-10 mg/cm² ja molekyylipaino on pienempi kuin noin 750 000 daltonia.

On vertailtu yhden keksinnön mukaisti valmistetun yhdistelmän (formulaation) tunkeutumista ja pidättymistä kontrolliin ja Valtarol Emulgel -geeliin ihossa seuraavasti:

(A) Keksinnön mukainen formulaatio

1 %:inen diklofenaakki 3 %:isessa HA-geelissä 50 g/tuubi

EPDICLOI
LOT XPB 044 Määrä 1500 ml

<table>
<thead>
<tr>
<th>Seos</th>
<th>Toimittaja</th>
<th>Erä</th>
<th>Määrä</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Steriili vesi</td>
<td>Baxter</td>
<td>AW45F1</td>
<td>1397 ml</td>
<td>--</td>
</tr>
<tr>
<td>Glyseroli</td>
<td>Life</td>
<td>1043</td>
<td>45 g</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>(36 ml)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Bentsyylialkoholi</td>
<td>Caledon</td>
<td>02517</td>
<td>22,5 g</td>
<td>1,5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>(22 ml)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nestem. vaha DICDD</td>
<td>Brooks</td>
<td>191-175</td>
<td>45 g</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Diklofenaakki Na</td>
<td>Prointex</td>
<td>9113003</td>
<td>15 g</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Natriumhyaluronaatti</td>
<td>Skymart</td>
<td>HG-1103</td>
<td>45 g</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Mol. paino 661 600</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Menetelmä
- Kootaan sekoituslaite käyttäen 3 litran ruostumattomat-tomasta teräksestä valmistettua dekanteria
- Lisätään vesi, glyseroli, bentsyylialkoholi ja nestemäinen vaha DICDD, sekoitetaan 10 minuutin ajan
- Lisätään diklofenaakkinatriumia ja sekoitetaan 30 minuuttia sen liuottamiseksi
- lisätään natriumhyaluronaaattia ja sekoitetaan 90 minuutin ajan

Täyttö

5 50 ml:n alumiiniseen tahnatuubiin, tuubin sisus lakattu fenolihiirtsilla, tuubin ulkopinta valkoinen tavanomainen emali-päällyste;

9 mm:n valkoinen polypropyleenikierre korkissa, jossa puh-kaisukärki

<table>
<thead>
<tr>
<th>Geelit</th>
<th>Erä n:o</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>(B) Voltarol Emulgel</td>
<td>060400 10 93</td>
</tr>
<tr>
<td>(C) 1 %:inen diklofenaakkigeeli</td>
<td>XPB049 (kontrolli)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

(A) Kontrolli

1 %:inen diklofenaikki Carapol-geelissä, 50 g/purkki
LOT XPB 049 Määrä 100 ml

<table>
<thead>
<tr>
<th>Seos</th>
<th>Toimittaja</th>
<th>Erä</th>
<th>Määrä</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Sterilli vesi</td>
<td>Baxter</td>
<td>AW45N5</td>
<td>93 ml</td>
<td>--</td>
</tr>
<tr>
<td>Glyseroli</td>
<td>BDH</td>
<td>2579</td>
<td>3 g</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Bentsyylialkoholi</td>
<td>BDH</td>
<td>23797</td>
<td>1,5 g</td>
<td>1,5</td>
</tr>
<tr>
<td>Nestem. vaha DICDD</td>
<td>Brooks</td>
<td>L-1424</td>
<td>3 g</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Diklofenaikki Na</td>
<td>Prosintex</td>
<td>9113003</td>
<td>1 g</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Carbopol 934</td>
<td>A&amp;C Chemicals</td>
<td>910304</td>
<td>1 g</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Menetelmä

- kootaan sekoituslaite käyttäen 400 millilitran ruostumattomamattomasta teräksestä valmistettua dekanteria

- lisätään vesi, glyseroli, bentsyylialkoholi ja nestemäinen vaha DICDD, sekoitetaan perusteellisesti 10 minuutin ajan

- lisätään diklofenaakkinatriumia ja sekoitetaan 20 minuuttia sen liuottamiseksi
- lisätään hyvin hitaasti Carbopol 934:ää, vältetään kokokaroitumista

5 Näytteet

<table>
<thead>
<tr>
<th>AstiaNäyte</th>
<th>Käytetty geelimäärä (mg)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>060400 10 93</td>
</tr>
<tr>
<td>10 B</td>
<td>060400 10 93</td>
</tr>
<tr>
<td>C</td>
<td>EPDICLO1*</td>
</tr>
<tr>
<td>D</td>
<td>EPDICLO1*</td>
</tr>
<tr>
<td>E</td>
<td>XPB049</td>
</tr>
<tr>
<td>F</td>
<td>XPB049</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* - Keksinnön mukainen formulaatio

Ihotyyppi

20 Yhtä ihopalaa (nainen, 37-vuotias, tupakoitsija, rintaiho) käytettiin yhteen näytteeseen kustakin erästä. Toista ihopalaa (ei lisäyksityiskohtia saatavissa) käytettiin toiseen näytteeseen kustakin erästä. Ihoo säilytettiin syväänjäädytetynä (< -20°C) kunnes se sulattettiin tätä koetta varten.

25 Tähän kokeeseen käytettiin täyspaksuista ihoa.

Koeolosuhteet

Iholämpäisyystat preparoitiin, jotka sisälsivät avointa ihopintaa 9,6 cm² ja jatkuvalti sekoitettua vastaanottotestettä ihon alapuolella, joka sisälsi 135 ml etanolia:fosfaattipukuroitu saliinia (25:75 tilavuus/tilavuus).

Jokaisen astian annettiin tasapainottua 1 tunnin ajan

30 37°C:ssa, minkä jälkeen geeli levitettiin tasaisesti ihon pintaan pitoisuudessa 20 mg/cm². Taulukko edellä. Astiaa pidettiin sen jälkeen 37°C:ssa ilman lämpötilan ollessa ihon yläpuolella 35°C.
24 tuntia geelin levityksen jälkeen koe lopetettiin ja osa vastaanottavasta nesteestä poistettiin. Ihon poistettiin astiasta ja kaikki pintaan jäänyt geeli pyyhittiin huoellisesti pois kuivalla paperipyyhkeellä ja sen jälkeen veteen kostutettu paperipyyhkeellä. Ihon leikattiin leikkausveitsen avulla, jotta saataisiin ihosta ohuita yläleikkeitä ja paksumpia alaleikkeitä.


Vastaanottavasta nesteestä ja ihouutteista kustakin astiasta määritettiin diklofenaakkipitoisuus käyttäen virallista käännteisfaasista suuren erotikvyn nestekromatografiamenetelmää (HPLC).
**Tulokset**

Diklofenaakin jakautuminen 24 tuntia diklofenaakkipideelin levityksen jälkeen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Näyte</th>
<th>Reseptori</th>
<th>Yläpuolinen iho-osa</th>
<th>Alapuolinen iho-osa</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>µg</td>
<td>Ihon paino</td>
<td>µg</td>
</tr>
<tr>
<td>(Voltarol Emugel)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>060400 10 93</td>
<td>447</td>
<td>0.1363</td>
<td>101</td>
</tr>
<tr>
<td>060400 10 93</td>
<td>764</td>
<td>0.2445</td>
<td>141</td>
</tr>
<tr>
<td>Keskiarvo</td>
<td>606</td>
<td></td>
<td>660</td>
</tr>
<tr>
<td>(keksinnön mukainen formulaatio)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EPDICLO1</td>
<td>247</td>
<td>0.1535</td>
<td>133</td>
</tr>
<tr>
<td>EPDICLO1</td>
<td>292</td>
<td>0.1647</td>
<td>145</td>
</tr>
<tr>
<td>Keskiarvo</td>
<td>269</td>
<td></td>
<td>873</td>
</tr>
<tr>
<td>(Kontrolli)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>XPB049</td>
<td>184</td>
<td>0.1275</td>
<td>35</td>
</tr>
<tr>
<td>XPB049</td>
<td>147</td>
<td>0.2068</td>
<td>82</td>
</tr>
<tr>
<td>Keskiarvo</td>
<td>165</td>
<td></td>
<td>334</td>
</tr>
</tbody>
</table>

113522
Ottaen siis huomioon edellä oleva ja kuvioit 1', 2' ja 3', on selvää, että natriumhyaluronaatti vie diklofenaakin ihoon epidermiksen tasolle (kuvio 1') nopeammin kuin Voltarol Emu-
gel tai ei-hyaluronihappaista diklofenaakkia sisältävä kont-
rolliformulaatio, kasaan sen sinne ja pitää siellä kauemmin. 
Muut formulaatiot mahdollistavat NSAID:n, diklofenaakin kul-
keutumisen ihoen alapuolisen osan (dermiksen) läpi nopeammin, 
poistaa sen sillä tavalla epidermiksestä ja dermatiksestä 
nopeammin. Sen lisäksi, enemmän keksinnön mukaista formulaa-
tiota on läsnä epidermiksessä ja dermatiksessä vielä 12 tunnin 
kuluttua. Mitä tulee kuvioon 1', kuvan yläosalla tulisi olla 
seuraava otsikko "Diklofenaakki, ihon yläpuolinen osa", kuvan 
vasemmalla puolella tulisi olla seuraava sivuotsikko "Diklo-
fenaakki (mikrogramma) (tuhansia)" ja kuvan alaosalla tu-
lisi olla seuraava alaosaotsikko "Kuluneut aika (tuntia) _ 
0604001093 + EPIDICLO1 ◊ XP8049". Mitä tulee kuvioon 2', kuvan 
yläosalla tulisi olla seuraava otsikko "Diklofenaakki, ihon 
alapuolinen osa", kuvan vasemmalla puolella tulisi olla seu-
raava sivuotsikko "Diklofenaakki (mikrogramma)

20

25

30

35

Keksinnön mukaiset koostumukset, formulaatiot ja yhdistelmät 
(ja niiden annostelumäärät) tunkeutuvat siten nopeasti ja
äkillisesti hoitokohtaan, ihol yläosan kautta epidermikseen, 
jossa Paccinian-kimput sijaitsevat, ja johon NSAID ja hyalu-
ronihappomuoto kasautuvat ja pysyvät kauemmin silloin kun tarvitaan (esimerkiksi hoidettaessa tyvisolukarsinoomaa).


Näin ollen, hoitokäsittelyjakson kulueissa (esimerkiksi käytätökoostumukset, jotka käsittävät tehokkaita ei-toksisia annostelumääriä koostumuksia, jotka sisältävät esimerkiksi tehokkaita ei-toksisia annostelumääriä NSAID:tä ja tehokkaita ei-toksisia annostelumääriä natriumhyaluronaattia, 3 kertaa päivässä 2-4 viikon ajan), kuljettavat NSAID:t epidermikseen inhiboiden prostaglandiinin synteesiä mahdollistaen makrofagien "syödä" tuumorisoluja ja elinoida ne. Lopputuloksena on sairauden tai tilan onnistunut hoito trauman ja/tai patologisen tilan kohdassa ihossa tai aivosessa kudoksessa, esimerkiksi sairauksien kuten tyvisolukarsinooma, esisyöpäiset, usein toistuvat aktiiniset sarveistunnet vauriot, sienivauriot, "maksa"täplät ja vastaavat vauriot (tavattu suurimmaksi osaksi epidermiksessä), suomusolutuumorit, rintasyövän metastasiihoon, ihon prömarinen ja metastassa attinen melanooma, pahanlaatuiset kasvaimet ja/tai tuumorit ihossa, visvasyylät suluelimissä (condyloma acuminata), kohdunkaulan syöpä, ja HPV (ihmisen papilloomavirus), mukaan lukien koh-
dunkaulan HPV, psoriaasi (sekä täplätyyppinen psoriaasi että kynnenaluspsoriaasi), syylät jaloissa ja raskaana olevien naisten hiustenlähtö päästä) häviäminen, sairauden tai tilan hävitessä kokonaan tilanteesta riippuen paikallisen hoidon avulla turvautumatta kirurgiaan.

Yksi keksinnön mukaan onnistuneesti käytetty formulaatio on geeliformulaatio, joka sisältää 3 % diklofenaaikkia 2,5 %:isessa natriumhyaluronaatissa formuloituna seuraavasti:

**Formulaatio 1** (3000 ml)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Seos</th>
<th>Toimittaja</th>
<th>Erä</th>
<th>Määrä</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Glyseroli</td>
<td>Life</td>
<td>1043</td>
<td>150 g</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>(119 ml)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Bentsyylialkoholi</td>
<td>Caledon</td>
<td>02517</td>
<td>90 g</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>(86 ml)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Diklofenaaikki Na</td>
<td>Prosintex</td>
<td>9113003</td>
<td>90 grammia</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Natriumhyaluronaatti Skymark</td>
<td>HG1003</td>
<td>75 g</td>
<td>2,5</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Steriili vesi</td>
<td>Baxter</td>
<td>AW4455</td>
<td>2795 ml</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>(tasapaino)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Menetelmä**
- kootaan sekoituslaite käyttäen 4 litran ruostumattomatumasta teräksestä valmistettua dekanteria
- lisätään vesi, glyseroli, bentsyylialkoholi; sekoitetaan
- lisätään diklofenaaakinatrium ja sekoitetaan 30 minuutin ajan
- sen jälkeen lisätään natriumhyaluronaatti ja sekoitetaan 90 minuutin ajan
- alussa sekoitetaan suurella väántömomentilla mutta välittäen roiskumista; kun geeli paksuuntuu, sekoitetaan pienemmällä väännöllä.

5 Geeli pakataan sitten tuubiin tai purkkiin tai muuhun sopivaan astiaan käyttöä varten. Sopivien annostelumäärien identifiointi ja se kuinka ne otetaan astiasta, voidaan toimittaa astian mukana - esimerkiksi puristetaan "X" cm pitkä vana tuubista; tätetään purkkiin liitetty lusikka tai spaatteli; (lusikan tai spaattelin sisältäessä ennaltamäärätyn annostelumääryn), levitetään sen jälkeen ja hierotaan trauman ja/tai patologisen tilan kohtaan (esitetty annostelumäärä on sellainen koostumusmäärä, joka käsittää enemmän kuin noin 5 mg natriumhyluronaattia/cm² (neliösenttimetri) ihoa tai avointa kudosta, johon annostelumäärä on tarkoitus levittää. Diklofenaaakinatriumin määrä määritettiin samalla tavalla (ottaen huomioon tarvittava annostelumäärä).

20 Toinen sellainen formulaatio on:

**Formulaatio 2**

3 %:inen diklofenaikki 2,5 %:isessa HA-geelissä

<table>
<thead>
<tr>
<th>Seos</th>
<th>Toimittaja</th>
<th>Eräs</th>
<th>Määrä</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Metoksipolyetyleeni</td>
<td>Sigma</td>
<td>34F-0266</td>
<td>300 g</td>
<td>20</td>
</tr>
<tr>
<td>glykoli 350</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Bentsyylalkoholi</td>
<td>BDH</td>
<td>23797</td>
<td>15 g</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Diklofenaikki Na</td>
<td>Prosintex</td>
<td>9123012</td>
<td>45 g</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Natriumhyluronaatti</td>
<td>Skymart</td>
<td>HG1004</td>
<td>37,5 g</td>
<td>2,5</td>
</tr>
<tr>
<td>(tasapaino)</td>
<td>Baxter</td>
<td>AW45R6</td>
<td>1200 ml</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

35 **Menetelmä**

- kootaan sekoituslaite käyttäen 3 litran ruostumattomattomasta teräksestä valmistettua dekanteria
- lisätään vesi, metoksipolyetyleeniglykoli 350 ja bentsyylyalkoholi ja sekoitetaan 20 minuutin ajan

- lisätään diklofenaakinatriumi ja sekoitetaan 30 minuuttia liuotusta varten

- lisätään hyaluronaattinatriumi hitaasti ja sekoitetaan aluksi suurella nopeudella mutta välttäen roiskumista

- lisäämisen jälkeen sekoitetaan pienemmällä nopeudella 90 minuuttia; hitaampi nopeus vähentää ilmakuplien muodostusta

- tuloksenä saadaan kirkas, läpinäkyvä viskoosi geeli, joka sijoitetaan astiaan. Taas kerran annetaan anto-ohjeet ja, jos on käytettävissä, mittavälineet (ennaltamitattujen annostelumäärin toimittamiseksi) liitetään astiaan.

Muita formulaatioita ovat lisäksi:

20 Formulaatio 3

3 %:inen diklofenaaikki 2,5 %:isessa HA-geelissä

<table>
<thead>
<tr>
<th>Seos</th>
<th>Toimittaja</th>
<th>Erä</th>
<th>Määrä</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Steriili vesi</td>
<td>Baxter</td>
<td>AW45K6</td>
<td>1200 ml</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Metoksipolyetyleeniglykoli 350</td>
<td>Sigma</td>
<td>34F-0266</td>
<td>300 g</td>
<td>20</td>
</tr>
<tr>
<td>Bentsyylyalkoholi</td>
<td>BDH</td>
<td>23797</td>
<td>15 g</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Diklofenaakinatrium</td>
<td>Prosintex</td>
<td>9123012</td>
<td>45 g</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Natriumhyaluronaatti</td>
<td>Skymart</td>
<td>HG1004</td>
<td>37,5 g</td>
<td>2,5</td>
</tr>
<tr>
<td>mol.p. 679 000</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Menetelmä

35 - kootaan sekoituslaite käyttäen 2 litran ruostumattomat-tomasta teräksesä valmistettua dekanteria
- lisätään vesi, metoksipolyetyleeniglykoli 350 ja bentsyylialkoholi ja sekoitetaan 20 minuutin ajan

- lisätään diklofenaakkinatrium ja sekoitetaan 30 minuuttia liuottamista varten,

- lisätään hyaluronaattinatrium hitaasti ja sekoitetaan alussa suurella nopeudella mutta välttää roiskumista,

- lisäämisen jälkeen sekoitetaan hitaammalla nopeudella, joka vähentää ilmakuplien muodostumista,

- tuloksena saadaan kirkas, läpinäkyvä viskoosi geeli, joka kaadetaan purkkeihin ja tuubeihin. Jälleen kerran ohjeet seuraavat astiaa ja, silloin kun on saatavissa, sopivat väliente ennaltamitatun koostumusmäärän toimittamiseksi tulevat astian mukana.

Formulaatio 4

5 %:inen ibuprofeeni 3,0 %:isessa HA-geelissä, 50 ml:n astia

<table>
<thead>
<tr>
<th>Seos</th>
<th>Toimittaja</th>
<th>Erä</th>
<th>Määrä</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Steriili vesi</td>
<td>Baxter</td>
<td>AW45R6</td>
<td>196 ml</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Meglumiini</td>
<td>Falk</td>
<td>15684</td>
<td>11 g</td>
<td>5,5</td>
</tr>
<tr>
<td>Ibuprofeeni</td>
<td>BDH</td>
<td>19/241</td>
<td>10 g</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>Bentsyylialkoholi</td>
<td>BDH</td>
<td>23797</td>
<td>2 g</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Glyseroli</td>
<td>BDH</td>
<td>2579</td>
<td>2 g</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Hyaluronaatti Na</td>
<td>Skymart</td>
<td>HG1003</td>
<td>6 g</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>mol.p. 661 600</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Menetelmä

- kootaan sekoituslaite käyttäen 300 millilitran ruostumattomamattomasta teräksestä valmistettua dekantteria

- lisätään steriili vesi ja meglumiini ja sekoitetaan 10 minuutin ajan
- lisätään ibuprofeeni ja sekoitetaan 15 minuuttia
- lisätään bentsyylialkoholi, sen jälkeen glyseroli ja sekoitetaan 15 minuuttia,
- lopuksi lisätään hyaluronaaattinatrium hitaasti ja sekoitetaan alussa suurella väännöllä mutta välttäen roiskumista,
- kun geeli sakeutuu, sekoitetaan hitalla nopeudella 90 minuuttia.

**Formulaatio 5**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Seos</th>
<th>Toimittaja</th>
<th>Erä</th>
<th>Määrä</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Steriili vesi</td>
<td>Baxter</td>
<td>AW45R6</td>
<td>200 ml</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Meglumiini</td>
<td>Falk</td>
<td>15684</td>
<td>8 g</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Piroksikaami</td>
<td>AMSA</td>
<td>1-010</td>
<td>4 g</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Hyaluronaaatti Na</td>
<td>Skymart</td>
<td>HG1003</td>
<td>5 g</td>
<td>2,5mol.p. 661 600</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Menetelmä**
- kootaan sekoituslaite käyttäen 300 millilitraista, ruostumattomattomasta teräksestä valmistettua dekantteria
- lisätään 200 ml steriiliä vettä,
- lisätään 8 g meglumiinia ja liuota,
- lisätään hyvin hitaasti piroksikaami ja sekoitetaan 20 minuuttia,
- lisätään hitaasti hyaluronaaattinatrium ja sekoitetaan suurella nopeudella,
- sekoitetaan 90 minuuttia hitaammalla nopeudella
Kommentit

- tuloksena kirkas, kellertävä läpinäkyvä geeli

5 Formulaatio 6

5 %:inen ibuprofeenivoide, 50 ml:n purkki

Öljyinen faasi

<table>
<thead>
<tr>
<th>Seos</th>
<th>Toimittaja</th>
<th>Erä</th>
<th>Määrä</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Nestem. vaha DICDD</td>
<td>Brooks</td>
<td>L-1424</td>
<td>450 g</td>
<td>15</td>
</tr>
<tr>
<td>Brookswax D</td>
<td>Brooks</td>
<td>P-490</td>
<td>480 g</td>
<td>16</td>
</tr>
<tr>
<td>Glyseroli</td>
<td>BDH</td>
<td>109109/2578</td>
<td>150 g</td>
<td>5 (119 ml)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Nestemäinen faasi

<table>
<thead>
<tr>
<th>Steriili vesi</th>
<th>Baxter</th>
<th>AW45F1</th>
<th>1950 ml</th>
<th>-</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Meglumiini</td>
<td>Falk</td>
<td>15684</td>
<td>150 g</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>Ibuprofeeni</td>
<td>BKH</td>
<td>19/241</td>
<td>150 g</td>
<td>5</td>
</tr>
</tbody>
</table>

mol.p. 200 000

| Natriumhyaluronaatti | Skymart | 001 | 45 g | 1,5  |

Säilöntäaine

| Suttocide A           | Sutton    | SH-107 | 9 g  | 0,3  |

Menetelmä

A - Lisätään kaikki aineosat öljyfaasista A 4 litran ruostumattomasta teräksestä valmistettuun dekanteriin, sulatetaan 55°C:ssa, kuumennetaan lopuksi 75°C:seen, kun vesifaasi B on valmis

B - Kolmen litran ruostumattomasta teräksestä valmistettuun dekanteriin lisätään 1950 ml vettä, kootaan sekoituslaiteteisto, lisätään meglumiini, sekoitetaan liuottamista varten 10 minuuttia,
- lisätään hitaasti ibuprofeenia, sekoitetaan liuotusta var- 
en 20 minuuttia,

- lisätään hyvin hitaasti natriumhyaluronaattia ja sekoite-

5 taan yhden tunnin ajan kaiken natriumhyaluronaatin liuotto-
miseksi,

- lopuksi kuumennetaan 75°C:seen sekoittaen kaikkiaan 30 

minuutin ajan.

10 Kaadetaan B A:han, molemmat lämpötilassa 75°C, hitaasti

- lämmityslähde poistetaan ja sekoitetaan voimakkaassa vor-
tex-pyörteessä yhden tunnin ajan,

15 - kun lämpötilat ovat jäähtyneet 45°C:seen, lisätään säi-
löntäainetta, Suttosidi A:ta,

- sekoittamista jatketaan pienemmällä nopeudella kunnes läm-
pötila on 35°C,

20 - 35°C:ssa poistetaan sekoittaja, kaadetaan 50 ml:n purk-
keihin.

25 Formulaatio 7
1 %:inen diklofenaakki 3 %:isen HA-geelissä 50 ml/purkki

<table>
<thead>
<tr>
<th>Seos</th>
<th>Toimittaja</th>
<th>Erä</th>
<th>Määrä</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>30 Steriili vesi</td>
<td>Baxter</td>
<td>AW45R6</td>
<td>2796 ml</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Glyseroli</td>
<td>BDH</td>
<td>2579</td>
<td>50 g</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>(71 ml)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Bentsyylialkoholi</td>
<td>BDH</td>
<td>23797</td>
<td>45 g</td>
<td>1,5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>(43 ml)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>35 Nestem. vaha DICDD</td>
<td>Brooks</td>
<td>191-175</td>
<td>90 g</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Diklofenaakki Na</td>
<td>Prosintex</td>
<td>9113003</td>
<td>30 g</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Hyaluronaatti Na</td>
<td>Skymart</td>
<td>HG1004</td>
<td>90 g</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>mol.p. 679 000</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Menetelmä
- kootaan sekoituslaitteisto käyttäen 4 litraista ruostumattomasta teräksestä valmistettua dekanteria
- lisätään vesi, glyseroli, bentsyylialkoholi ja nestemäinen vaha DICDD ja sekoitetaan perusteellisesti 10 minuutin ajan,
- lisätään diklofenakinatrium ja sekoitetaan 30 minuuttia liuottamiseksi,
- lisätään hitaasti hyaluronaatininatriumia, sekoitetaan suurella väännöllä alussa lisäämisen aikana,
- lisäämisen jälkeen sekoitetaan pienemmällä nopeudella 90 minuuttia,
- valkoinen samea viskoosi geeli muodostuu.

Formulaatio 8

1 %:inen diklofenakki 3 %:isessa HA-geelissä 50 ml/tuubi
Määrä 1500 ml

<table>
<thead>
<tr>
<th>Seos</th>
<th>Toimittaja</th>
<th>Erä</th>
<th>Määrä %</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Steriili vesi</td>
<td>Baxter</td>
<td>AW45F1</td>
<td>1397 ml</td>
</tr>
<tr>
<td>Glyseroli</td>
<td>Life</td>
<td>1043</td>
<td>45 g</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>(36 ml)</td>
</tr>
<tr>
<td>Bentsyylialkoholi</td>
<td>Caledon</td>
<td>02517</td>
<td>22,5 g</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>(22 ml)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nestem. vaha DICDD</td>
<td>Brooks</td>
<td>191-175</td>
<td>45 g</td>
</tr>
<tr>
<td>Diklofenakki Na</td>
<td>Prosintex</td>
<td>9113003</td>
<td>15 g</td>
</tr>
<tr>
<td>Natriumhyaluronati</td>
<td>Skymart</td>
<td>Hgl003</td>
<td>45 g</td>
</tr>
<tr>
<td>mol.p. 661 600</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Menetelmä
- kootaan sekoituslaitteisto käyttäen 3 litran ruostumattomasta teräksestä valmistettua dekanteria,

5 - lisätään vesi, glyseroli, bentsyylialkoholi ja nestemäinen vaha DICDD, sekoitetaan 10 minuutin ajan,

- lisätään diklofenaakkinatrium ja sekoitetaan 30 minuuttia liuotamiseksi,

10 - lisätään natriumhyaluronaatti ja sekoitetaan 90 minuuttia.

Formulaatio 9
Hyanalgeesivoide (L)
15 50 ml:n tuubi, määrä 3000 ml

<table>
<thead>
<tr>
<th>Seos</th>
<th>Toimittaja</th>
<th>Erä</th>
<th>Määrä</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A. Öljyfaasi</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nestem. vaha DICDD</td>
<td>Brooks/Amisol</td>
<td>450</td>
<td>g 15,0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Brookswax D</td>
<td>Brooks/Amisol</td>
<td>480</td>
<td>g 16,0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Glyseroli</td>
<td>Amisol</td>
<td>150</td>
<td>g 5,0</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

B. Vesifaasi

25 Sterilli vesi      | Baxter       | AW4YA8 | 1950 ml | 5,0 |
| Meglumiini         | Falk         |       | 150 g   | 5,0 |
| Natriumhyaluronaatti| Skymart     | PO1   | 45 g    | 1,5 |
| mol.p. 207 000     |              |       |         |    |
| Ibuprofeeni        | BDH          |       | 150 g   | 5,0 |
| Suttosidi A        | Sutton       |       | 9,0 g   | 0,3 |

Menetelmä
A. - Lisätään kaikki öljyfaasin aineosat 4 litraiseen ruostumattomasta teräksestä valmistettuun dekanteriin, sulatetaan 55°C:ssa, lopuksi kuumennetaan 75°C:seen, kun vesifaasi on valmis (75°C:ssa) kaadettavaksi sisään,
B. - Toiseen 4 litraiseen ruostumattomasta teräksestä valmistettuun dekanteriin lisätään 1950 ml vettä,

- kootaan sekoituslaitteisto ja lisätään meglumiini

5 - sekoitetaan liuottamiseksi käyttäen suurta vääntömomenttia, sen jälkeen lisätään hitaasti ibuprofeeni

- kun ibuprofeeni on liuennut, lisätään hitaasti natrium-hyaluronaatti

- sekoitetaan kylmänä yhden tunnin ajan kaikkien aineosien liuottamiseksi

10 - lopuksi kuumennetaan 75°C:seen ja sekoitetaan perseellisesti koko 30 minuutin ajan

_Sekoitetaan B A:han_

- kaadetaan B hitaasti A:han (molemmat 75°C:ssa) sekoittaen

20 - poistetaan välittömästi kuuma levy (kuumennus) ja sekoitetaan

- sekoitetaan voimakkaassa vortex-pyörteessä yhden tunnin ajan

25 - kun lämpötila on 45°C, lisätään säilöntääine suutosidi A

- sekoitetaan noin yhden tunnin ajan ja jäähdytetään

30 _35°C:seen_

- _35°C:ssa poistetaan sekoittaja ja kaadetaan 50 ml:n tuubeihin_

35 - kaadetaan 50 grammaa voidetta kuhunkin tuubiin.
1 %-inen Banamiini 2,5 %:isessa HA-geelissä
(L) XPB 041 Määrä 3000 ml

<table>
<thead>
<tr>
<th>Seos</th>
<th>Toimittaja</th>
<th>Erä</th>
<th>Määrä</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Steriili vesi</td>
<td>Baxter</td>
<td>AW4SA2</td>
<td>2400 ml</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Natriumhyaluronaatti</td>
<td>Skymart</td>
<td>HE1003</td>
<td>75 g</td>
<td>2,5</td>
</tr>
<tr>
<td>mol.p. 661 600</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>*Banamiini, 100 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ampulli</td>
<td>Scheing</td>
<td>O CNXX13</td>
<td>300 ml</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Banamiini, 100 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ampulli</td>
<td>Scheing</td>
<td>O CNBX12</td>
<td>300 ml</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>3000 ml</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

(50 mg/ml) 600 = 30 000 mg
                      = 30 grammia fluniksiinia 600 ml:ssa

* Banamiini sisältää fluniksiini-meglumiinia (50 mg fluniksiinia/ml tai 83 mg fluniksiini-meglumiinia

Menetelmä
-Kootaan sekoituslaitteisto käyttäen 4 litran ruostumattomasta teräksestä valmistettua dekanteria

- lisätään vesi, sekoitetaan voimakkaassa vortex-pyörteessä, lisätään sitten natriumhyaluronaattia hitaasti

- sen jälkeen lisätään banamiini, seosta sekoitetaan 4 tunnin ajan.

Yksi hyaluronihapon ja/tai sen suolojen muoto (esimerkiksi natriumisuola) ja sen homologeja, analogeja, johdannaisia, kompleksjeja, estereitä, fragmentteja ja hyaluronihapon alayksikköjä, edullisesti hyaluronihappoa ja sen suoloja käsitettävä muoto, joka sopii käytettäväksi keksinnön mukaisesti, käsitetään fraktion, jonka toimittaa Hyal Pharmaceuticals Limited. Yksi sellainen fraktio käsitteää 15 ml:n ampullin, joka sisäl-
tää natriumhyaluronaattia 20 mg/ml (300 mg/ampulli - Erä 2F3). Natriumhyaluronaattifraktio on 2 %:inen liuos, jonka painokeskimääräinen molekyylipaino on noin 225 000. Fraktio sisältää myös vettä tarvittavan määrän (q.s.), joka on kolmesti tislaattua ja steriilliä U.S.P.:n mukaisesti ruiskutettavia formulaatioita varten. Hyaluronihappoa ja/tai sen suoloja sisältävät ampullit voivat käsittää tyyppi I:n borosilikaattitilasiastian, joka on suljettu butyylisulkijalla, joka ei reagoi ampullin sisällön kanssa.

Hyaluronihappoa ja/tai sen suoloja (esimerkiksi natriumsuola) ja homologeja, analogeja, johdannaisia, komplekseja, estereitä, fragmentteja ja hyaluronihapon alayksikköjä, edullisesti hyaluronihappoa ja sen suoloja, sisältävä fraktio voi käsittää hyaluronihapon ja/tai sen suoloja, joilla on seuraavat ominaisuudet:

puhdistettu, olennaisesti pyrogeenivapaa, hyaluronihappoa sisältävä fraktio, joka on saatu luonnollisesta lähteestä,

jolla on vähintään yksi ominaisuus valikoidusta ryhmästä (ja edullisesti kaikki ominaisuudet), joka käsittää seuraavat piirteet:

i) molekyylipaino alueella 150 000 - 225 000;

ii) vähemmän kuin noin 1,25 % sulfatoituja mukopolysakkarideja kokonaispainon mukaan;

iii) vähemmän kuin noin 0,6 % proteiinia kokonaispainon mukaan;

iv) vähemmän kuin noin 150 miljoonasosaa rautaa kokonaispainon mukaan;

v) vähemmän kuin noin 15 miljoonasosaa lyijyä kokonaispainon mukaan;

vi) vähemmän kuin 0,0025 % glukosamiinia;
vii) vähemmän kuin 0,025 % glukuronihappoa;

viii) vähemmän kuin 0,025 % N-asetyylilglukosamiinia;

ix) vähemmän kuin 0,0025 % aminohappoja;

x) UV-ekstinktiokerroin 257 nm:ssä vähemmän kuin noin 0,275;

xi) UV-ekstinktiokerroin 280 nm:ssä vähemmän kuin noin 0,25 ja

xii) pH alueella 7,3-7,9.

Hyaluronihappo sekoitetaan edullisesti veden kanssa ja hyaluronihappofraktion painokeskiarvoinen keskimolekyylipaino on alueella 150 000 - 225 000. Hyaluronihappofraktio käsittää edullisemmin vähintään yhden ominaisuuden valikoituna ryhmästä (ja edullisesti kaikki ominaisuudet), joka käsittää seuraavia ominaisuudet:

i) vähemmän kuin noin 1 % sulfatoitujia mukopolysakkarideja kokonaispainon mukaan;

ii) vähemmän kuin noin 0,4 % proteiinia kokonaispainon mukaan;

iii) vähemmän kuin noin 100 miljoonasosaa rautaa kokonaispainon mukaan;

iv) vähemmän kuin noin 10 miljoonasosaa lyijyä kokonaispainon mukaan;

v) vähemmän kuin 0,00166 % glukosamiinia;

vi) vähemmän kuin 0,0166 % glukuronihappoa;

vii) vähemmän kuin 0,0166 % N-asetyylilglukosamiinia;
viii) vähemmän kuin 0,00166 % aminohappoja;

x) UV-ekstinktiokerroin 257 nm:ssä vähemmän kuin noin 0,23;

xi) UV-ekstinktiokerroin 280 nm:ssä vähemmän kuin noin 0,19 ja

xii) pH alueella 7,5-7,7.

Keksinnön mukaisesti esitetään myös natriumhyaluronaaatin käyttö, jonka on tuottanut ja toimittanut LifeCore™ Biomedical, Inc., jolla on seuraavat ominaisuudet:

15 Ominaisuus
Ulkonäkö
Haju
Viskositeetti-keskim. molekyylipaino

Laatuvaatimukset
Valkoisesta kermanvärisestä
Ei havaittavaa hajua

< 750 000 daltonia

19 UV/Vis-selaus, 190-820 nm
OD, 260 nm
Hyaluronidaasiherkkyyys
IR-selaus

Sopii yhteen referenssiin
< 0,25 OD-yksikköä
Positiivinen vaste
Sopii yhteen referenssiin

25 pH, 10 mg/g liuoksessa
Vettä
Proteiinia
Asetaattia

6,2-7,8
8 % maksimi
< 0,3 mcg/mg NaHy
< 10,0 mcg/mg NaHy

Raskasmetalleja enintään, miljonoonasosia

30 As Cd Cr Co Cu Fe Pb Hg Ni
2,0 5,0 5,0 10,0 10,0 25,0 10,0 10,0 5,0

Mikrobikontaminaatio
Ei havaittava

Endotoksiinia
< 0,07 EU/mg NaHy

Biologinen turvatestaus
Lämpäisee kanin silmän

toksisuustestin
Toista natriumhyaluronaattia myydään nimellä Hyaluronan HAM5070, myyjänä Skymart Enterprises, Inc., jolla on seuraavat ominaisuudet:

<p>| | | |</p>
<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>5</td>
<td>Laatuvaatimustestituloiset</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erän n:o</td>
<td>HG1004</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>pH</td>
<td>6,12</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Kondroitiinisulfaattia</td>
<td>Ei havaittu</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Proteiinia</td>
<td>0,05 %</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>Raskasmetalleja</td>
<td>Ei yli 20 miljoonasosaa</td>
</tr>
<tr>
<td>Arseenia</td>
<td>Ei yli 2 miljoonasosaa</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Kuivaushäviö</td>
<td>2,07 %</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Jäännös hehkutuksessa</td>
<td>16,69 %</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Rajaviskositeetti</td>
<td>12,75 dl/s (XW: 679 000)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>Tyypeä</td>
<td>3,14 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Määritys</td>
<td>104,1 %</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Mikrobimäärä</td>
<td>80/g</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>E. coli</td>
<td>Negatiivinen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Homeet ja hiivat</td>
<td>ei enempää kuin 50/g</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Muita hyaluronihapon ja/tai sen suolojen muotoja ja homologeja, johdannaisia, komplekseja, estereitä, fragmentteja hyaluronihapon alayksikköjä voidaan valita muilta toimittajilta, esimerkiksi niiltä, joita on kuvailltu aikaisemmissa dokumenteissa edellyttäen, että valittu hyaluronihappomuoto on sopiva lääkkeen kuljettamiseen.

Seuraavassa esitetään viitejulkaisuja, joissa tuodaan esiin hyaluronihappo, sen lähteet ja valmistusmenetelmät ja sen talteenotto, jotka voivat olla käyttökelpoisia.

US-patentissa 4 141 973 esitellään hyaluronihappofraktioita (mukaan lukien natriumsuolat), joilla on:

"(a) keskimääräinen molekyylipaino suurempi kuin noin 750 000, edullisesti suurempi kuin noin 1 200 000 - so., rajaviskositeettiluku suurempi kuin noin 1400 cm³/g, ja edullisesti suurempi kuin noin 2000 cm³/g;"
(b) proteiinipitoisuus pienempi kuin 0,5 % painon mukaan;

(c) 1 %:isen natriumhyaluronaaatin ultraviolettivalon absorge-
banssi vähemmän kuin 3,0 aallonpituudessa 257 nm ja vähemmän
kuin 2,0 aallonpituudessa 280 nm;

(d) 1 %:isen natriumhyaluronaaattiluoksen kinemaattinen vis-
ositeetti fysiologisessa puskurissa suurempi kuin noin 1000
senttistokea, edullisesti suurempi 10 000 senttistokea;

(e) 0,1-0,2 %:isen natriumhyaluronaaattiluoksen moolinen
optinen rotaatio fysiologisessa puskurissa vähemmän kuin -11
X 10^3 astetta - cm^2/mooli (disakkaridia) mitattuna 220 nano-
metrissä;

(f) ei merkittäviä solutason tunkeutumista (infiltraatiota)
lasiais- tai etukammmoon, ei taipumista kammiovedessä, ei
sumentumista eikä taipumista lasiaisessa eikä patologisia
muutoksia sarveiskalvoon, linssiin, värikalvoon, verkkokal-
voon eikä suonikalvoon pöllöapinan silmässä, kun yksi milli-
litra 1 %:ista natriumhyaluronaaattiluosta, liuotettuna fy-
siologiseen puskurin, istutetaan lasiaisseen, joka korvaa
suunnilleen puolel lasiaisensa olevasta nesteestä, mainitun
HUA:n ollessa

(g) steriili ja pyrogeenivapaa ja

(h) ei-antigeeninen".

Kanadalaisessa patentissa 1 205 031 (jossa viitataan US-
patenttiin 4 141 973 teknikkaan tasona) viitataan hyaluro-
nihappofraktiioihin, joiden keskimääräiset molekyylipainot
ovat 50 000 - 100 000; 250 000 - 350 000 ja 500 000 - 730
000, ja siinä käsitellään niiden valmistusmenetelmiä.

Veritasojen määrittämiseksi potilaissa, käytettäessä keksin-
nön mukaisten suoritusmuotojen mukaan valmistettuja formu-
laatioita, kahden paikallisen diklofenackiformulaation farmakineettiset mallit tutkittiin toistuvien annostusten jälkeen.

Yksi sellainen tuote oli Voltarol Emulg -tuote, jota markkinoi Iso-Britanniassa Geigy. Toinen oli diklofenakkipäivämääräisesti hyaluronihapossa.

Tämä oli avoin, toistuva-annoksen ristiinvaihtovertailu, jossa käytettiin sattumanvaraista tasapainoryhmää kuudessa terveessä vapaaehtoisessa.

Tutkimus käsitti antamisen siten, että jaksojen välissä oli yksi kaksivikkoisjakso, jokaisen jakson kestäessä neljätoista päivää. Käytetyt testiaineet tulivat kuudelle ensimmäiselle päivälle kussakin jakssossa ja seitsemäs päivä oli tutkimuspäivä, jolloin suoritettiin viimeinen levitys ja verinäytteet otettiin.

Tutkimuksen likimääräinen kesto, mukaan lukien esi- ja jälkitiimi, tutkimusseulon nut, oli kuusi viikkoa.

**Annokset**

Diklofenakki (3,0 %) hyaluronihapon kanssa (2,5 %)

Annos: Suunnilleen 2 g, kolmesti päivässä
Reitti: Paikallisesti

(W1) Voltarol Emulgel, diklofenakki dietyyliammoniumsuola, 1,16 g vesipitoinen geeli (Geigy)

Annos: Suunnilleen 2 g, kolmesti päivässä
Reitti: Paikallisesti (W1)

Anto: sopiville potilaille

Henkilöt käyttivät yhtä määräyistä testiaineista paikallisesti pohkeisiin ja hieroivat ihoon, annoksen ollessa suunnilleen 2 g/käyttökerta kolmesti päivässä kuutena peräkäisenä
päivänä. 2 gramman annoskoko valmistettiin vertailemalla kullekin kohteelle annettuun silikoniesimerkkiin.

Seitsemäntenä päivänä voidetta levitettiin kerran, samalla tavalla kuin edellä, kliinisen tutkimusyksikön henkilökunnan tarllailun alaisena.

Yhden viikon poishuhtoutumisjakson jälkeen menettely toistettiin vaihtoehtoisella testiaineella.

Testien tulokset olivat seuraavat:

\( H = \text{hyaluronihappoformulaatio} \)
\( V = \text{Voltarol Emulgel} \)
Jakso 1
Kaikki pitoisuudet ng ml\(^{-1}\)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Henkilö</th>
<th>Ajankohta</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>H-1</td>
<td>10,3</td>
</tr>
<tr>
<td>H-2</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>V-3</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>H-4</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>V-5</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>V-6</td>
<td>ND</td>
</tr>
</tbody>
</table>

ND = ei havaittu (> 5,0 ng/ml)
### Jakso II

**Kaikki pitoisuudet ng ml⁻¹**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Henkilö</th>
<th>Ajankohta</th>
<th>0</th>
<th>0,25</th>
<th>0,5</th>
<th>1</th>
<th>2</th>
<th>3</th>
<th>4</th>
<th>5</th>
<th>6</th>
<th>8</th>
<th>10</th>
<th>12</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>V-1</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>V-2</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>H-3</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>V-4</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>H-5</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>H-6</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**ND = ei havaittu (> 5,0 ng/ml)**
Muita testejä suoritettiin veritasojen määrittämiseksi vertailemalla Proflexia (ibuprofeenia sisältävä formulaatio) seuraavaan formulaatioon, joka sisältää hyaluronihappoa ja ibuprofeenia.

Hyanalgese-voide (L) X PB 022
- 50 ml:n tuubi Määrä 3000 ml

<table>
<thead>
<tr>
<th>Seos</th>
<th>Toimittaja</th>
<th>Erä</th>
<th>Määrä</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>A. Öljyfaasi</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nestem. vaha DICDD</td>
<td>Brooks/Amisol</td>
<td>450 g</td>
<td>15,0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Brookswax</td>
<td>Brooks/Amisol</td>
<td>480 g</td>
<td>16,0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Glyceroli</td>
<td>Amisol</td>
<td>150 g</td>
<td>5,0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>B. Vesifaasi</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Steriili vesi</td>
<td>Baxter</td>
<td>AW4YA8</td>
<td>1950 ml</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Meglumiini</td>
<td>Falk</td>
<td>150 g</td>
<td>5,0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Natriumhyaluronaaatti Skymart</td>
<td>PO1</td>
<td>45 g</td>
<td>1,5</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>mol.p. 207 000</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>20</strong> IBuprofeeni</td>
<td>BDH</td>
<td>150 g</td>
<td>5,0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Suttosidi A</td>
<td>Sutton</td>
<td>9,0 g</td>
<td>0,3</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Tulokset olivat seuraavat

(A) Proflex

5 Jakso 1

<table>
<thead>
<tr>
<th>Henkilön:o</th>
<th>0</th>
<th>0,25</th>
<th>0,5</th>
<th>1</th>
<th>2</th>
<th>3</th>
<th>4</th>
<th>5</th>
<th>6</th>
<th>8</th>
<th>10</th>
<th>12</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>PD</td>
<td>0</td>
<td>0,37</td>
<td>0,37</td>
<td>0,32</td>
<td>0,30</td>
<td>0,27</td>
<td>0,27</td>
<td>0,24</td>
<td>0,37</td>
<td>0,31</td>
<td>0,31</td>
<td>0,16</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>ND</td>
<td>0,41</td>
<td>0,37</td>
<td>0,37</td>
<td>0,32</td>
<td>0,30</td>
<td>0,27</td>
<td>0,27</td>
<td>0,24</td>
<td>0,37</td>
<td>0,31</td>
<td>0,31</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>ND</td>
<td>0,12</td>
<td>0,12</td>
<td>0,08</td>
<td>0,11</td>
<td>0,12</td>
<td>0,12</td>
<td>0,07</td>
<td>0,08</td>
<td>0,09</td>
<td>0,08</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>ND</td>
<td>0,09</td>
<td>0,08</td>
<td>0,07</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>ND</td>
<td>0,12</td>
<td>0,14</td>
<td>0,16</td>
<td>0,11</td>
<td>0,11</td>
<td>0,25</td>
<td>0,24</td>
<td>0,17</td>
<td>0,13</td>
<td>0,16</td>
<td>0,11</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>ND</td>
<td>0,14</td>
<td>0,19</td>
<td>0,19</td>
<td>0,15</td>
<td>0,16</td>
<td>0,16</td>
<td>0,14</td>
<td>0,12</td>
<td>0,11</td>
<td>0,13</td>
<td>0,10</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>ND</td>
<td>0,11</td>
<td>0,09</td>
<td>0,09</td>
<td>0,06</td>
<td>0,07</td>
<td>0,05</td>
<td>0,05</td>
<td>0,05</td>
<td>0,05</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Ka. 0,00 0,17 0,17 0,16 0,13 0,13 0,14 0,13 0,11 0,12 0,11 0,09 0,07
Kh. 0,00 0,12 0,10 0,11 0,10 0,10 0,10 0,10 0,08 0,13 0,11 0,12 0,06
(B) Hyaluronihappo ja ibuprofeeni

<table>
<thead>
<tr>
<th>Henkilön:o</th>
<th>Ajankohta</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>PD 0 0,25 0,5 1 2 3 4 5 6 8 10 12</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>ND 0,11 0,11 0,12 0,08 0,08 0,09 0,11 0,12 0,08 0,11 0,16 0,14</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>ND 0,22 0,21 0,26 0,17 0,24 0,24 0,25 0,23 0,19 0,19 0,20 0,14</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>ND 0,17 0,10 0,12 0,09 0,08 0,07 0,06 ND 0,06 0,26 0,09 0,05</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>ND ND ND ND ND ND ND ND ND ND ND ND</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>ND 0,17 0,16 0,16 0,12 0,09 0,10 0,11 0,10 0,09 0,10 0,07 ND</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>ND 0,07 0,07 0,09 ND ND ND ND ND ND ND ND ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Ka.</td>
<td>0,00 0,12 0,11 0,13 0,08 0,08 0,08 0,09 0,08 0,07 0,11 0,09 0,06</td>
</tr>
<tr>
<td>Kh.</td>
<td>0,00 0,08 0,07 0,08 0,08 0,08 0,08 0,09 0,09 0,07 0,10 0,08 0,07</td>
</tr>
</tbody>
</table>

ND = ei havaittu < 0,05 μg/ml
Ka. = keskiarvo
Kh. = keskihajonta

Tulokset osoittavat selvästi, että veritasot ovat paljon alhaisempia käytettäessä hyaluronihappoa NSAID:n antamiseen.
Esiraportti

Koe suoritettiin käyttäen geelikoostumusta (numero 109), joka sisälsi 3% diklofenaaakkia 2,5%:isessa hyaluronihapossa kuten edellä on kuvattu, ja koostumusta, joka sisälsi diklofenakin natriumsuolaa 3% mutta ei sisältänyt hyaluronihap-pomuotoa (numero 112). Koe suoritettiin 60:11lää potilaalla, joille määrättiin sattumanvaraisesti testivalmisteita 109 tai 112. Koetta ei ole vielä saatettu loppuun mutta toistaiseksi 31 potilasta on päättänyt ohjelman. Potilaat diagnoosoiitiin:

4 nivelreuma polvessa
8 lihaksen peitinkalvon laukaisukohdat M. trapeziuksen alueella
12 Polven periartrpatia (nivelsairaus) ilman nesteen tih-

7 Polvinivelen periartrpatia nesteen tihkunnalla
31 potilasta olivat 22-75 vuotiaita (27 naista, 4 miestä). Kaikki potilaat olivat sairaalassa. Kokeeseen saapuvat potilaat tutkittiin perusteellisesti ja nivelenulkoinen tai nivelen liittyvä reumatismi arvioitiin.

Ensimmäisenä päivänä määriteltiin perustason kipu 10 cm:n visuaalisella analogia-asteikolla (VAS) ja kvantitatiivisen

kivunherkkyyden kivun mittaanöin käyttäen paineensietomitta-
ria (PTM) suoritettiin. Sen jälkeen testigeeliä – suunnilleen 2 g - hierottiin eniten kipeään ihoon. Geelejä käytettiin kolmesti päivässä.

0,5, 1, 1,5 ja 2 tuntia aamulevityksen jälkeen, kipuherk-
kyyysmittaukset suoritettiin ja arvot taltioitiin.

Tätä menettelyä jatkettiin toisena, kolmantena ja neljäntenä päivänä; kivun kovuuden mittaukset (VAS ja PTM) suoritettiin

ensimmäisenä, toisena ja neljäntenä päivänä.
Ennen kokeen aloitusta ja neljännän päivän lopussa lääkärin yleisarviointi, turpoamisen arviointi, liikkumisen arkuus ja rajoittuminen taltioitiin.

5 Koska koe jatkuu, tilastollinen arvostelu ei ole vielä saatavissa. Lisäyksityiskohdista lähemmin taulukossa 1.

Taulukko 1

<table>
<thead>
<tr>
<th>Reaktio</th>
<th>Koostumus n=16</th>
<th>Koostumus n=15</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hyvä kivun lievitys</td>
<td>13</td>
<td>8</td>
</tr>
<tr>
<td>Kohtalainen kivun lievitys</td>
<td>2</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Ei kivun lievystä</td>
<td>1</td>
<td>5</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Taltioiduista tuloksista on päätelty, että potilaat, joille annettiin koostumusta 109, voivat paremmin ilmaistuna aikaisempana ja kauemmin kestävänä analgeesisena tehoa (enintään 4 tuntia) kuin koostumuksella 112, erityisesti potilaissa, joilla oli lihaksen peitinkudoksenlaukaisukohtia ja periarthropatiaa polvinivelissä ilman nesteen tihkumista. Kummalla-kaan koostumuksella 109 tai 112 käsitetellyillä potilailla ei esiintynyt vaikutusta turpoamisen yhteydessä, jos turpoamista esiintyi ollenkaan. Systeemisiä sivuvaikutuksia ei ole havaittu; yhdeksä potilaalla, jolle oli annettu koostumusta 112, esiintyi ihon punotusta lievityskohdassa.

Systeemin NSAID:n, kortikosteroidien ja muiden kipulääkkeiden nauttimista ei ollut sallittu yhtä viikkoa ennen koetta ja kokeen aikana.

Esimerkit

Seuraavat esimerkit esitetään keksinnön mukaisten käyttöjen valaisemiseksi.
Esimerkki 1

Miespotilaalla oli useita vammoja (tyvisolukarsinooma), mukaan lukien yksi vamma otsassa, joka oli yhdistelmä, joka käsitti huomattavan "sarveisepiteelin" ja jonkinasteisen haavaisuuuden. Jatkuvan hoitokäsittelyn jälkeen formulaatiolla 1 (useita kertoja päivässä annostelumääriä puristettuna tuubeista koostumusvanoina), vaurioissa esiintyi epitelisoiutumista, mutta ei vuotavia alueita eikä alkavia alueita (koska ne olivat aikaisemmin, ilman keksinnön mukaista hoitoa) "Sarveisepiteeli" ja haavaisuus otsassa olivat myös kadonneet. Potilaalla oli täydellinen onnistutut vaste formulaatioleon kanssa. Kaikki tyvisolukarsinooman vauriot olivat hävinneet ja kadonneet. Uusiutumista ei ole esiintynyt.

Esimerkki 2


35-40-vuotiaalla miehellä oli vaikea tyvisolukarsinooma vasemmassa ohimossa. Lääkärit suosittelevat sen poistamista
kirurgian avulla. Kirurgiaan olisi kuitenkin liittynyt riski johtuen vaurion läheisyydestä kasvohermoihin.

Potilas tapasi toht. Falkin, joka antoi hänelle formulaatiota 2 käytettäväksi annostelumääräisesti 3 kertaa päivässä.

14 päivän kuluttua 75 % vauriosta oli hävinnyt. Kirurgista operointia tykyttiin ja hoitoa jatkettiin. Formulaation 2 mukaisten annostelumäärien käyttöä jatkettiin vielä kaksi viikkoa. 2-viikkoisen jakson lopussa vaurio oli täysin hävinnyt ja kadonnut ilman että kirurgiaa tarvittiin. Uusiutumista ei ole esiintynyt.

Esimerkki 4

Vähän yli kolmekymmentävuotiaalla miehellä oli uusiutuva aktiinnen keratoosivaurio oikeassa ohimossa. Aikaisemmat poistoyritykset kolmansien osapuolien toimesta käsittivät nestetypen käytön (kahdesti) ilman lopullista häviämistä.

Vamma jatkoi uusiutumistaan. Potilas lähetettiin toht. Falkin luo, joka hoiti vammaa formulaatiolla 1 käyttäen annostelumääriä 3 kertaa päivässä seitsemän päivän ajan. Seitsemän päivän kuluttua vamma oli kokonaan hävinnyt eikä uusiutunut myöhemmin.

Esimerkki 5


Indometasiinin kanssa (liuotettuna N-metyyglukamiiniin) ja naproksenin kanssa, molemmat liuotettuna hyaluronihappoon, potilas koki joitakin sivuaikutuksia. Toradolintm kanssa kuitenkin (+/-)-muotoinen ketorolaakin trometaminiisuola
Esimerkki 6

Miespotilasta, jolla oli tyvisolukarsinooma, hoidettiin ensin onkologin toimesta, joka yritti kirurgisesti leikata vaurion (onnistumatta) ja sääteilytti sen jälkeen vauriota jälleen onnistumatta. Potilas meni sen jälkeen toht. Falkin vastaanotolle, joka antoi keksinnön mukaista formulaaatiota (diklofenaaikaa natriumhyaluronaaatin ja täyteaineiden kanssa). Levitys suoritettiin kolmesti päivässä noin yhden kuukauden aikana ja vaurio katosi. Jonkinasteista ihovauriota etupuolella ja lievästi ylempänä kehittyi kahden viimeisen viikon aikana mutta ne hävisivät käytettäessä yksistään hyaluronihappoa.

Tämä vaurion häviäminen osoittaa selvästi, että jopa epäonnistuneita hoitoja (kirurgia ja sääteilyttäminen) käsittäneiden aikaisempien käytöjen yhteydessä, keksinnön mukaisia formulaaatioita voidaan käyttää menestyksellisesti.

Esimerkki 7

Toisessa potilaassa lääkeaine (metotreksaatti) kuljetettiin hyaluronihappossa ja levitettiin paikallisesti psoriaasipotilaaseen. Formulaatio imeytyi ja psoriaasi hävisi.

Esimerkki 8

Potilas, jolla oli dermaalisia (ihon) metastaseja särkeises-sä arpuimoodossa ja metastaatinnen syöpä lihasluyheysmuodos-sa rintakehässä. Keksinnön mukainen formulaaation, joka sisäl-si diklofenaaikaa (Voltaren) ja hyaluronihappoa (natriumhy-aluronaaatti), paikallisessa käytössä hänen kipunsaa vähensi
dramaattisesti ja hänen ihonsa ja luustoyhteytensä paranivat tasaisesti.

Paikallinen diklofenaaikkihappo 3 % hyaluronihappogeelipohjassa (2,5 %)

Lääkäri esitti katsauksen paikallisen diklofenaaikkihapon 3 % tehostaa hyaluronihappogeelipohjassa (2,5 %) akuuteissa traumaattisissa vaurioissa, joiden kesto ei ollut yli kolme päivää. Kaikki tapaukset mahtuivat ikäjakaumaan 18–65 vuotta. Normaaleja pois sulkevia arvosteluperusteita noudatettiin ottaen huomioon poissulkevat seikat kuten raskaus, aspiiri tai NSAID, allergiat tai aktiivinen mahahaava.

Tiivistettynä, seuraavat vaikutelmat saatiin 30 tapauksesta:

1. Paikallisella H.D.:llä (koostumus, joka sisälsi natriumhyaluronaaattia ja diklofenaaakkia) oli selvä kipua lievittävä vaikutus, joka alkoi nopeasti yhden tunnin sisällä; tämä on ilmiö, jota ei ilmeisesti ole tavattu muilla käytetyillä eistereoidisilla yhdisteillä.

2. Potilaan geelinsieto oli hyvin selvä hoitomuotona, sen ollessa loogista, halppo käytännössä, ilman paikallisia tai systeemisiä sivuvaikutuksia, nopeasti imeytynä ilman vaatteiden värjäytymistä.

3. Tulehdusta vastustava vaikutus vastasi "tavoitetta", joka perustui kokemukseen samankaltaisissa vammoissa oraalisella NSAID:llä, ilman uhkaa tai vaaraa sivuvaikutuksista.

Tiivistettynä, verrattuna muihin paikallisiiin NSAID-koostumuksiin, kipua lievittävä vaikutus on selvä, tulehdusta vastustava vaikutus vastaa oraalista NSAID:tä ja potilaan vastaanottavuus on paljon parempi kuin millään muilla paikallisilla diklofenaaakilla tai piroksikaamilla, joita lääkäri arvioi.
Noudattamalla lääkärin esittämää perusjohdantoa, mitä tulee paikallisen NSAID:n ja paikallisten steroidien rinnakkaisuwteen, lääkäri on käyttänyt ensin mainittua dermatiitin, hyönteisen puremien ja UV-erotomanian yhteydessä, kaikissa hyvin positiivisilla vaikutuksilla, tähdentäen jälleen suuntautumista kokeisiin, joihin näillä alueilla liittyv kaksinkertainen "sokea"vaikutus.
Krooniset tilat - Arvioinnit

2,5 %:inen hyaluronihiaption 3 %:isen diklofenaaakkihapon kanssa (HD)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi- kirj.</th>
<th>Syntymä- aika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>KB (N)</td>
<td>08.06.58</td>
<td>Krooninen rustonpehmennys ehkä vuodelta 1976.</td>
<td>P Esimerkki periferaalisesta vaikutuksesta hermopään yliärsytyksen epäselvä.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Posit. (P) Negat. (N) Ei kommenttia (U)
Krooniset tilat - Arvioinnit

2.5 %:inen hyaluronihappo 3%:isen diklofenaakkihapon kanssa (HD)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi-kirj. (M) tai (N)</th>
<th>Syntymä-aika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
<th>Posit. (P)</th>
<th>Negat. (N)</th>
<th>Ei kommenttia (U)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>DB (N)</td>
<td>07.11.51</td>
<td>Krooninen neurogeeninen kipu nilkassa, johon liittyvä dysestesia.</td>
<td>Alussa tuntunut vähän parannusta, joka ei jatkunut, vaikka alussa melko positiivinen-kyseenalainen lumereaktio</td>
<td>N</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DC (N)</td>
<td></td>
<td>Krooninen selkäkipu - epäselvä johtuen pintasyndroomasta tai laukaisukohdista, tosi diagnoosi epäselvä</td>
<td></td>
<td>N</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Krooniset tilat - Arvioinnit

Hyaluronihappo 3%:isen diklofenaakkihapon kanssa (HD)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi-kirj. (M) tai (N)</th>
<th>Syntymä-aika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
<th>Posit. (P)</th>
<th>Negat. (N)</th>
<th>Ei kommenttia (U)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>CC</td>
<td>18.01.25</td>
<td>Krooninen kapsulitti oikeassa lonkassa, oikeassa polvessa</td>
<td>Selvä vaikutus polveen, kun levitetään kohteen lyhyellä etäisyydellä. Ei selvää vaikutusta lonkkaan</td>
<td>P</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>AG(N)</td>
<td>07.11.58</td>
<td>Myositti suunnikasliaksissa moottorijoneuvoonnettomuuden seurauksena. Krooninen usituva tendoniitti, oikea kynärpää.</td>
<td>Aluksi annettu lumelääkettä vahingossa, vain marginaalinen tai minim. vaikutus, jos sitä kään. Todetti aktiivisesti tehokkaaksi käytössä, ei parantanut tilaa, joka edellytti laukaisukohdan hoitoa. Ei merkittävää tehoa eikä aggressiivista hoitoa, koska mukana ruiskutus kortisonilla, ja lukuisia mielipiteitä.</td>
<td>P</td>
<td>N</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CH(N)</td>
<td>22.08.61</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Krooniset tilat - Arviointit

Hyaluronihappo 3%:isen diklofenakkihapon kanssa (HD)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi-kirj. (M) tai (N)</th>
<th>Syntymäaika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>SH(N)</td>
<td>16.07.55</td>
<td>Tendoniitti ja myosiitti</td>
<td>Tendoniitin kontrollointi valmistetta käyttäen. Palannut sitten töihin.</td>
</tr>
<tr>
<td>DM(M)</td>
<td>17.06.47</td>
<td>Neuroniitti</td>
<td>Tällä potilaalla on hyvin epätavallinen kipu vasemmassa nivukseassa, seurauksena hermovauriosta, valmistettu käyttetäessä sodetti vähenemistä kipuherkkyydessä lääkityksen aikana. Hyperestesia muutunut, vaikka kipu (joka voi olla näennäinen) yhä lähän.</td>
</tr>
<tr>
<td>PJ</td>
<td>15.06.45</td>
<td>Kapsuliitti oikeassa rantessa</td>
<td>Oireet parantuneet 50% käytettäessä hyal-diklofenakkihapoa, kuitenkin, lopetettaessa kipu palasi. Tarkka etiologia epäselvä.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Posit. (P) Negat. (N) Ei kommenttia (U)
Krooniset tilat - Arvioinnit

Hyaluronihappo 3%:isen diklofenaakkihapon kanssa (HD)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi-kirj. (M) tai (N)</th>
<th>Syntymä-aika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
<th>Posit. (P) Negat. (N) Ei kommenttia (U)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>DK (N)</td>
<td>27.08.38</td>
<td>Vakava kapsuliitti vasemmasta olkapäästä</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Krooniset tilat - Arvioinnit

**Hyaluronihappo 3%:isen diklofenaakkihapon kanssa (HD)**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi-kirj. (M) tai (N)</th>
<th>Syntymä-aika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>JL(M)</td>
<td>10.12.45</td>
<td>Krooninen myosiitti epällyn pintasyndrooman jälkeen</td>
<td>Kivulle ei ole ollut vastetta useissa aggressiivisissa hoidoissa</td>
</tr>
<tr>
<td>RMC(N)</td>
<td>13.06.57</td>
<td>Neuroniitti seurauksena pintahermojuuren katkaisusta, josta seurasi kipu selekkään Krooninen kapsuliitti</td>
<td>Vaieka tapaus, runsaalla kerroksella saavutettiin jonkin verran lievitystä HD:llä, arvioituna 30-40 %, yllättäen ylipuudutus vähensi.</td>
</tr>
<tr>
<td>RM(N)</td>
<td>20.08.52</td>
<td>Krooninen kapsuliitti</td>
<td>HD:tä käytettäessä merkittävää kivunparametrista käytön yhteydessä, lopetettessa hoito kipu uusiutuu, tarve nivelensäiseen kortisoniin</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Posit. (P)</th>
<th>Negat. (N)</th>
<th>Ei kommenttia (U)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>JL(M)</td>
<td>N</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RMC(N)</td>
<td>U</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RM(N)</td>
<td>P</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Krooniset tilat - Arviointit

Hyaluronihappo 3%:isen diklofenaakkihapon kanssa (HD)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi-kirj. (M) tai (N)</th>
<th>Syntymä-aika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>GM(N)</td>
<td></td>
<td>Subakuuti tendoniitti oikeassa nickassa Akuutti Kroonisen osteoartriitin yhteydessä jalkapöydän ensimmäisissä varvasnävissä. Krooninen peitinkalvotulehdus jaloissa</td>
<td>Nopea kivun häviäminen yhdessä päivässä ja positiivinen toiminnan palautuminen.</td>
</tr>
<tr>
<td>PM(N)</td>
<td>20.09.46</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DN(N)</td>
<td>10.03.44</td>
<td></td>
<td>Erinomainen vaste HD-käytölle tukku- tumisen yhteydessä. Ei ollut reagoinut oralisesti NSAID:hen eikä fysioterapiaan. Epäselvä positiivinen tulos johtuen lyhyestä käyttökohteen etäisydestä suonikudoksessa.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Posit. (P) Negat. (N) Eli kommenttia (U)
Krooniset tilat - Arvioinnit

Hyaluronihappo 3%:isen diklofenaaakkihapon kanssa (HD)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi- kirj. (M) tai (N)</th>
<th>Syntymä- aika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
</tr>
</thead>
</table>

Posit. (P) Negat. (N) Ei kommenttia (U)
### Krooniset tilat - Arviointit

**Hyaluronihappo 3%:isen diklofenaakkihapon kanssa (HD)**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi-kirj.</th>
<th>Syntymä-aika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
<th>Posit. (P)</th>
<th>Negat. (N)</th>
<th>Ei kommenttia (U)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>SP(M)</td>
<td>06.11.48</td>
<td>Idiopaattinen hajanainen kapsuliitti käsissä.</td>
<td>On kokenut samanlaisia episodeja huo-nolla vasteella moneen hoitoon mukaan lukien NSAID suun kautta</td>
<td>U</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>WS</td>
<td>04.06.45</td>
<td>Krooninen neuroniitti joh-tuen vauriosta reiden late-raalisessa kutaneaalisessa hermossa</td>
<td>On hoidettu lukuisilla tavoilla mukaan lukien sitkeät kirurgiayritykset ilman vaikutusta. Hyperestesia vähenee mutta kipu ei muutu.</td>
<td>U</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>MS(N)</td>
<td>04.06.28</td>
<td>Krooninen kapsuliitti</td>
<td>Ei reagoinut lukuisin hoitoihin, hy-väkivun taustahäviäminen, akuutisti kivuliais kuitenkin tietyissä liikeis-sä.</td>
<td></td>
<td></td>
<td>P</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Krooniset tilat - Arviointit

Hyaluronihappo 3%:isen diklofenaakkihapon kanssa (HD)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi-kirj. (M) tai (N)</th>
<th>Syntymä-aika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IS(N)</td>
<td>15.01.48</td>
<td>Krooninen kapsuliitti</td>
<td>Ei vastetta lukuisiin hoitoihin mukaan lukien oraalinen ja paikallinen NSAID. HD:tä käyttäen kivun kontrolli oli vastaava kuin muissa hoidoissa, joka kesti, kun lääkitystä käytettiin. Viitattu kirurgiseen mielipiteeseen.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Posit. (P)
Negat. (N) Ei kommenttia (U)
Krooniset tilat - Arvioinnit

Hyaluronihappo 3%:isen diklofenakkihapon kanssa (HD)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi- kirj. (M) tai (N)</th>
<th>Syntymä-aika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
<th>Posit. (P) Negat. (N) Ei kommenttia (U)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>VK(N)</td>
<td>01.01.39</td>
<td>Krooninen tendoniti</td>
<td>Hyvä kivun ja arkuuden lievitys käytämmällä HD:tä, oireiden kuitenkin palattessa hoidon keskeytetyä, hoidettu intramuskulaarisilla steroideilla.</td>
<td>P</td>
</tr>
<tr>
<td>GH(M)</td>
<td>03.11.21</td>
<td>Akuutti kroonisessa osteotartritissa vasemmassa kädessä</td>
<td>Ottaen huomion ikää ja yleinen ihon lääketieteellinen tila, ihanteellinen paikalliseen antoon. Oli hoidettu ai-kaisemmin paikallisesti piroksikaamilla vasemman olkapään kapsuliitissa.</td>
<td>P</td>
</tr>
</tbody>
</table>

P Arvioitu parempi absorptio kuin paikallisella piroksikaamilla.
Krooniset tilat - Arvioinnit

**Hyaluronihappo 3%:isen diklofenakkihapon kanssa (HD)**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi-kirj. (M) tai (N)</th>
<th>Syntymä-aika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
<th>Posit. (P)</th>
<th>Negat. (N)</th>
<th>Ei kommenttia (U)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>JA(M)</td>
<td>06.02.58</td>
<td>Vakava jälki-traumaattinen ja kirurginen osteoartritiitti vasemmassa jalassa niittien yhteydessä. Heikko tulos oraalissa NSAID:llä, myös mahäärystystä.</td>
<td>Tuotti hyvän pintakipulievityksen, erityisesti silloin kun niitit ärskyttävät subkutaanista kudosta, vähäinen vaikutus syvempään, vakavaan osteoartriittikipuun polvessa. Tämä kipu oli huomattavan kovaa edellyttäen nukutusaineita.</td>
<td>P</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>IM(M)</td>
<td>30.11.51</td>
<td>Krooninen pin-nallinen myositti</td>
<td>Vakava suunnikaslihaksen tulehdus oikealla puolella, hoidettu HD:llä, hyvin selvä paraneminen kivussa ja ar-kuudessa.</td>
<td></td>
<td>P</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Krooniset tilat - Arviointit

Hyaluronihappo 3%:isen diklofenaakkihapon kanssa (HD)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi- kirj.</th>
<th>Syntymä- aika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
<th>Posit. (P)</th>
<th>Negat. (N)</th>
<th>Ei kommenttia (U)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>TK(N)</td>
<td>23.04.70</td>
<td>Akuutti kroonisessa kapsuliitissa johduen urheiluvammasta oikealla puolella Krooninen hajanainen kipu, joka otaksuttiin myositiiksi Subakuutti kapsuliitti oikeassa nilkassa</td>
<td>Erinomaisen nopea kivun lievitys, jota seurasi tulehduksenvastainen reaktio nuorilla naisilla, jotka eivät voineet ottaa oraalisesti NSAID:tä aikaisemmasta mahatulehduksesta johtuen.</td>
<td>P</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>AD(N)</td>
<td>03.01.49</td>
<td></td>
<td>Heikko vaste HD:lle. Laajan tutkimuksen ja lukuisten konsultaatioiden ja hoitojen jälkeen, kipu yhä diagnoosimat ja vasteeton. Erinomainen kivunlievitysvaste ja tulehduksen vastustus muutamassa päivässä. Selvä kliininen paraneminen. Ottaen huomioon tämän potilaan ihon yleinen lääketieteellinen tila ja verenpaine, ei sopiva oraaliselle NSAID:lle.</td>
<td>N</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NH(N)</td>
<td>25.03.25</td>
<td></td>
<td></td>
<td>P</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
**Krooniset tilat - Arvioinnit**

**Hyaluronihappo 3%:isen diklofenaakkihapon kanssa (HD)**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi- kirj. (M) tai (N)</th>
<th>Syntymä-aika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
<th>Posit. (P)</th>
<th>Negat. (N)</th>
<th>Ei kommenttia (U)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>MD</td>
<td>18.04.34</td>
<td>Subakuutti reumaattinen artritti</td>
<td>Epäonnistuttu vasteessa oraaliseen NSAID:hen, joka aiheutti gastriitin, yritetty paikallisesti piroksikaamilla negatiivisin vaikutuksin. Negatiivinen HD-vaste.</td>
<td>N</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>MW(N)</td>
<td>07.05.46</td>
<td>Heberdenin nystyrät, ki- vuliaat, tur- vonneet aihe- uttaen liikku- misvaikenteen</td>
<td>Hyvin hitaat positiiviset tulokset. alussa kivun paranemista, jota seurasi turvotuksen alenneminen. Tämän tilan etiologia on tuntematon, osaksi geneettinen. Olisi ollut kiinnostavaa hoitaa joka toista varvasta, plus tai minus termograafinen varmistus.</td>
<td>P</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Krooniset tilat - Arvioinnit

Hyaluronihappo 3%-isen diklofenakkihapon kanssa (HD)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi-kirj. (M) tai (N)</th>
<th>Syntymä-aika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
</tr>
</thead>
</table>

P
Krooniset tilat - Arviointit

Hyaluronihappo 3%:isen diklofenakkihapon kanssa (HD)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Potilaan nimi- kirj. (M) tai (N)</th>
<th>Syntymä- aika</th>
<th>Diagnoosi</th>
<th>Tulosten kommentit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>SW(N)</td>
<td>10.09.39</td>
<td></td>
<td>U</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* Kahta kipuvastetyypitä vain yhdessä
1. Kiinnostavaa koko sarjassa oli se, ettei ollut yhtään paikallista sivuvaikutustapauusta, ja kuten oli odotettavissa aikaisemmista tutkimuksista, ei yleisiä eikä systeemisiä tapauksia. Tämän raportin valmistumisesta lähtien on tavattu yksi lievä follikuliitti, joka reagoi hoidon keskeytykseen, asetetaan kyseenalaiseksi.

2. Monet potilaista kommentoivat, että he tunsivat geelin parantavan ihonsa rakennetta ja pehmeyttä ja kommentoivat, että se oli epäsiistiä ja värjäsi heidän vaatteensa.

3. Yhdessä paikallisessa laskimotukkotulehdustapauksessa, jossa tulehtunut suoni läpäisi hoitoalueen, suoni hoitoalueella paran, kun taas ulkopuolella etääntänä ei. Jälleen vastaavalla tavalla käytettäessä oraalisesti NSAID:tä.***

Valokuvia otettiin potilaista, joilla oli tyvisolukarsinooma, kuviot 1-6, ja hiiristä, joilla oli indusoidut tuumorit takajalkojen ihossa (kuvio 7, valokuvat). Potilaita hoidettiin käyttäen NSAID:n (ei-steroidiset tulehdusta vastustavat lääkkeet) ja hyaluronihapon (mukaan lukien natriumhyaluronaatti) yhdistelmää keksinnön mukaisesti (3 % diklofenaakkia, 2,5 %:isessa natriumhyaluronaattigeelipohjassa. Jokainen kuudesta kuva-asetelmasta, jotka muodostuivat eri henkilöiden valokuvista, tulisi sisältää selitys, joka kuvailee tai selittää kutakin kuvaa seuraavasti:

Kuvatekstin kuvioille 1A ja 1B tulisi sisältää:
Potilas: W.D., mies, 82-vuotias
Diagnoosi: Tyvisolukarsinooma
Hoito: NSAID plus HA-geeli. 3 kertaa päivässä
Kuvio 1A: Kesäkuu, 1991
Kuvio 1B: Joulu, 1991

Kuvatekstin kuvioille 2A ja 2B tulisi sisältää:
Potilas: M.F., mies, 45-vuotias
Diagnoosi: Tyvisolukarsinooma
Hoito: NSAID plus HA-geeli. 3 kertaa päivässä
Kuvio 2A: Tammikuu, 1992
Kuvio 2B: Huhtikuu, 1992

Kuvatekstin kuvioille 3A, 3B, 3C ja 3D tulisi sisältää:
Potilas: H.A., mies, 82-vuotias
Diagnoosi: Tyvisolukarsinooma
Hoito: NSAID plus HA-geeli. 3 kertaa päivässä
Kuvio 3A: Tammikuun 26., 1992
Kuvio 3B: Maaliskuun 16., 1992
Kuvio 3C: Tammikuun 26., 1992
Kuvio 3D: Maaliskuun 16., 1992

Kuvatekstin kuvioille 4A, 4B, 4C ja 4D tulisi sisältää:
Potilas: R.F., mies, 64-vuotias
Diagnoosi: Tyvisolukarsinooma
Hoito: NSAID plus HA-geeli. 3 kertaa päivässä
Kuvio 4A: Tammikuun 26., 1992
Kuvio 4B: Maaliskuun 16., 1992
Kuvio 4C: Tamminuun 26., 1992
Kuvio 4D: Maaliskun 16., 1992

Kuvatekstin kuvioille 5A, 5B, 5C ja 5D tulisi sisältää:
Potilas: R.W., mies, 86-vuotias
Diagnoosi: Tyvisolukarsinooma
Hoito: NSAID plus HA-geeli. 3 kertaa päivässä
Kuvio 5A: Tammikuun 26., 1992
Kuvio 5B: Maaliskuun 16., 1992
Kuvio 5C: Tammikuun 26., 1992, hoitamaton
Kuvio 5D: Maaliskuun 16., 1992, hoitamaton

Kuvatekstin kuvioille 6A, 6B ja 6C tulisi sisältää:
Potilas: E.D., nainen, 70-vuotias
Diagnoosi: Tyvisolukarsinooma
Hoito: NSAID plus HA-geeli. 3 kertaa päivässä
Kuvio 6A: Huhtikuun 20., 1992
Kuvio 6B: Toukokuun 13., 1992
Kuvio 6C: Heinäkuun 7., 1992
Kuvatekstin kuviolle 7 (kuviot 7A ja 7B) tulisi sisältää:

Hiirikanta: DBA₂
Tuumori: p815
Kuvio 7A: kontrolli, 19 päivää
Kuvio 7B: Novantroni plus HA-geeli, 19 päivää

Kuvioissa 7A ja 7B esitetyissä hiirissä oli tuumoreita, jotka oli indusoitu takajalkojen ihoon, ja annostelumääriä (2 ml) Novantronia (10 mg/annostelumääriä) (Mitoksantroni)(t.m.) ja 2,5%:ista natriumhyaluronaaattia levitettiin (hierottiin) iholle patologisessa kohdassa. Tuumoreiden koko vähensi (kuvio 7B) selvästi, mikä kuvasi lähakkeen perkutaanista kuljetusta hyaluronihapon avulla. (kuvio 7).

Seuraavat lisäkommentit on tehty potilaiden suhteen.

Mitä tulee R.W.:hen ja kuvioon 5, kuvioista 5a ja 5c havaitaan, että potilas kärä tyvisolukarsinoomasta selässään (kuviot 5c) ja ohimossaan (kuvio 5a). Henkilön iästä johtuen (86), hän ei kyennyt ylettymään selkäänsä tyvisolukarsinoomasta lähakkeen levystä varten. Tyvisolukarsinooma kuvioissa 5c jää siten hoitamatta ja kasvoi (kuvio 5d). Kuvioissa 5a esitetty osa hänen ohimollaan oli kuitenkin saavutettavissa ja tyvisolukarsinoomaformulaation levittämisen jälkeen ohimolle ja otsaan tulokset olivat kuten kuvioissa 5b; tyvisolukarsinooma on katoamassa. Herran oma hoitomenetelmä toimi siten kontrollina.

Mitä tulee R.F.:ään ja kuvioon 4, kaksi hoitoa tarvitsevaa tyvisolukarsinooma-aluetta on esitetty nuolilla kuvioissa 4a ja 4c ja tulokset on esitetty kuvioissa 4b ja 4d kuten nuolilla on osoitettu hoidon jälkeen keksinnön mukaisesti.


Sama pätee mitä tleee mieheen M.F. ja kuvioon 2, joka ilmenee selvästi valokuvissa (kuvio 2a ja vaste esitetynä kuvioissa 2b).

Mitä tulee mieheen W.D. ja kuvioihin 1, ylempi vaurio kuviossa 1a (osoitettu ylemmällä nuolella) on kadonnut hoidettuna keksinnön mukaisesti (kuvio 1b) ja kaksi allempaa vauriota kuviossa 1a ovat hyvän matkaa kataomaisillaan (kuvio 1b).

Mitä tulee naiseen D ja kuvioon 6, vaurio jätettiin hoitamatta pitkäksi aikaa ja se ympäröi asteittain hänen silmänsä. Kirurgiaa ei voitu toteuttaa silmää vaarantamatta. Käyttämälä keksinnön mukaista lääkitystä (annostelumäärä) pitkäaikaisesti, tyvisolukarsinooman koko pieneni kaiken aikaa.

Mitä tulee kuvioon 7, (7a) esittää hiirä, joilla on tuumoreita ihossa indusoituna takajalkoihin. Jatkuvien leviysten jälkeen ajeltuihin takajalkoihin, joissa oli tuumoreita ihossa, hieron annostelumäärä keksinnön mukaisesti, tuumoreiden koko on pienentynyt. (kuvio 7b)

Hyaluronihapen tehoa syövänvastaisen aineen, (5-FU) 5-fluorasiilin, lääkeainekuljetettajana tutkittiin myös. (Tuumorisäinen injektiotutkimus)

B. Kokeellinen malli (2)

1. Menetelmä ja aineet
   a. Eläin: Fisher 344 -rotta, uros, 200-250 g
   b. Tuumorimalli, Fisherin virtsarakkokarsinooma, tuumori istutettiin (2mm:n elävää tuumorifragmentti) subkutaanisesti putkipistimellä oikeaan jalkakohtaan
   c. Hoito aloitettiin, kun tuumerin koko oli noin 1,5 cm. (2 viikkoa istuttamisen jälkeen).
1. Näitä lääkkeineita annettiin tuumorinsisäisenä ruiskeena (oikea jalka)

Samanaikaisesti ruiskutus normaaliin ihoon (vasen jalka)

5 suoritettiin vastaavasti.

Ryhmä A: H-5-FU 5 mg/kg + saliini /0,3 ml (i.t.)

B: H-5-FU 5 mg/kg + HA 15 mg/kg /0,3 ml (s.c.)

10 3H-FU:ta HA:n kanssa tai ilman ruiskutettiin yksinkertaisena

annoksena (0,3 ml) tuumorin keskiosaan (oikeassa jalassa) 30-

koon neulalla. Samanaikaisesti ruiskutus normaaliin ihoon

(vasemmassa jalassa) suoritettiin vastaavalla tavalla.

15 Tuumori ja iho poistettiin sen jälkeen eri ajankohtina (1 h,

6 h) radioaktiivisuuden mitaatamiseksi jäljellä olevasta ku-

doksesta.

2. Tulos

20 Kaikki tulokset ilmaistiin keskiarvoina ± keskivirhe seu-

raavilla otsikoilla:

Tuumorikudos Normaali-iho

25 (kuvan vasen osa) (kuvan oikea osa)

■ 5-FU + HA-ryhmä (n=4) ■ 5-FU + HA-ryhmä (n=4)

☐ 5-FU ryhmä (n=4) ☐ 5-FU ryhmä (n=4)

30 (kuvio 4' sivulla 4/12)

3. Johtopäätös

1. 5-FU HA-ryhmässä radioaktiivisuus akkumuloitui ja pysyi

tuumorikudoksessa kauan aikaa, kun taas normaalikudoksessa

35 osoitettiin nopea poistuminen. (iho)
2. 5-FU ryhmässä radioaktiivisuus katosi välittömästi tuumorista ja normaalikudoksesta diffuusion avulla, ensi sijaisesti hiussuonistoon.

5 ---- 5FU voi kulkea vapaasti solujen välitilan ja hiussuoniston välissä.

Hyaluronihapon teho lääkeainekuljettajana kohdesyövän kemoterapiassa

10 A. Kokeellinen malli (1) (laskimonsisäinen ruiskutus)
1. Menetelmä ja aineet
   a. Eläin: Fisherin 344 rottu, uros, 200-250 g
   b. tuumorimalli, Fisherin virtsarakokarsinooma, tuomori
15 istutettiin (2mm:n elävä tuumorifragmentti) subkutaanisesti
   putkipistimellä oikeaan jalkaan
   c. Hoito aloitettiin, kun tuomorin koko oli noin 1,5 cm.
   (2 viikkoa istuttamisen jälkeen).... tuomorin paino:
   1,0±0,3 g

20 Lääkeaine annettiin intravenoosisesti (penislaskimon kautta)

   Ryhmä A: 5-FU 20 mg/kg (3H-5-FU30µCi) + saliini
   B: 5-FU 20 mg/kg (3H-5-FU30µCi) + HA 15 mg/kg
   C: 5-FU 20 mg/kg (3H-5-FU30µCi) + HA 15 mg/kg +
   (3H-HA30µCi)

25 2. Näytteenotto

30 a. ADR:N, 5-FU:n kertyminen tuumorikudokseen ja maksaan
   (1). Tuomori poistettiin kirurgisesti (ja veri otettiin talteen) *ennaltamäärättyllä ajankohdalla lääkeaineen antamisen jälkeen. Tuomorin paino mitattiin (ja veri sentrifugoitiin
   plasmanäytteen saamiseksi).

35 * 15 min., 60 min., 3 h, 4 h,...lääkeaineen antamisen jälkeen.....
   Maksaa poistettiin radioaktiivisuuden määrittämistä varten samaan aikaan.
(2). Radioaktiivisuustaso tuumorikudoksessa mitattiin käyttäen nestetuikelaskuria.
3. Johtopäätös
Radioaktiivisuus tuumorikudoksessa ja maksassa

<table>
<thead>
<tr>
<th>Time</th>
<th>Tuomori</th>
<th>Maksu</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Tuomori</td>
<td>Maksu</td>
</tr>
<tr>
<td>15 min</td>
<td>3H-SFU (n=6)</td>
<td>2810±165</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3H-SFU+HA (n=6)</td>
<td>352±190</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3H-SFU+3H-HA (n=4)</td>
<td>4087±681</td>
</tr>
<tr>
<td>60 min</td>
<td>3H-SFU (n=3)</td>
<td>1751±149</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3H-SFU+HA (n=4)</td>
<td>2599±489</td>
</tr>
<tr>
<td>3 h</td>
<td>3H-SFU (n=6)</td>
<td>1493±227</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3H-SFU+HA (n=6)</td>
<td>2512±449</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3H-SFU+3H-HA (n=4)</td>
<td>3606±929</td>
</tr>
<tr>
<td>5 h</td>
<td>3H-FU (n=3)</td>
<td>853±129</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3H-SFU+HA (n=3)</td>
<td>1981±479</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3H-SFU+3H-HA (n=3)</td>
<td>2168±163</td>
</tr>
</tbody>
</table>

keskiarvo ± K.V. HA: 15 mg/kg (30 μCi/kg); 5-FU: 20 mg/kg (30 μCi/kg)
Kuviossa 5' sivulla 5/12 kuviossa esitetään kuva, jonka otsikkona on "Radioaktiivisuus tuumorikudoksessa"), jossa verrataan pystysuunnassa cpm:iä aikaan minuuteissa vaakasuorassa (esimerkiksi 100, 200, 300).


Koska monia muutoksia voidaan tehdä keksinnön poikkeamatta keksinnön alueesta, kaikki tässä yhteydessä sisällytetty aineisto on tarkoitettu tulkittavaksi keksintöä valaisevaksi eikä rajoittavaksi.
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, tunnettu siitä että
sekoitetaan
   - ei-steroidaalista tulehdusenvastaista ainetta,
     - 1 - 3 painoprosenttia koostumuksen määrästä natriumhylauronaattia, jonka moolipaino on vähintään 150 000 - 750 000 daltonia,
   - liuottajaa,
   - säätöaineetta, ja
   - vettä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä että natriumhylauronaatin moolipaino on vähintään 150 000 - 250 000 daltonia.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä että ei-steroidaalinen tulehdusenvastainen aine on valittu ryhmästä joka koostuu aineista diklofenakki, diklofenakkinatrium, indometasiini, naproksen, ketorolakin trometamisulua, ibuprofeeni, piroksikaami, asetyylisalisyylihappo, flumiksiini ja meglumiini.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä että ei-steroidaalinen tulehdusenvastainen aine on diklofenakkinatrium.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä että natriumhylauronaatin pitoisuus on 2,5 painoprosenttia koostumuksesta, ja koostumus käsittää diklofenakkinatriumia 3 painoprosenttia koostumuksen määrästä.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä että koostumus käsittää lisääineina glyserolia 5 painoprosenttia koostumuksen määrästä sekä bentsyylialkoholia 3 painoprosenttia koostumuksen määrästä.
7. Jonkin aikaisemman patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä että koostumukseen lisättään syövän vastaista ainetta.

8. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä että syövän vastainen aine on mitoksantroni.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en farmaceutisk sammanställning, kännetecknat därav, att man blandar
   - ett icke-steroidalt anti-inflammatoriskt medel,
   - 1-3 viktprocent av sammansättningens mångd natriumhyaluronat, vars molvikt är inom intervallet 150 000 - 750 000 dalton,
   - en solubilisator,
   - konserveringsmedel, och
   - vatten.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat därav, att molvikten hos natriumhyaluronatet är inom intervallet 150 000 - 750 000 dalton.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat därav, att det icke-steroidala anti-inflammatoriska medlet är valt ur gruppen bestående av diklofenac, diklofenac natrium, indometacin, naproxen, trometaminsaltet av ketorolac, ibuprofen, piroxicam, acetylsalicylysyra, fumixin och meglumin.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat därav, att det icke-steroidala anti-inflammatoriska medlet är diklofenac natrium.

5. Förfarande enligt patentkrav 4, kännetecknat därav, att halten av natriumhyaluronat är 2,5 viktprocent av sammansättningen, och sammansättningen omfattar diklofenac natrium 3 viktprocent av sammansättningen.
6. Förfarande enligt patentkrav 5, kännetecknat därav, att sammansättningen som tillsatsmedel omfattar glycerol 5 viktprocent av sammansättningen samt benzylalkohol 3 viktprocent av sammansättningen.

7. Förfarande enligt något tidigare patentkrav, kännetecknat därav, att till sammansättningen sattes ett medel mot cancer.

8. Förfarande enligt patentkrav 7, kännetecknat därav, att medlet mot cancer är mitoxantron.
FIG.1
FIG 2'
FIG. 3'
FIG. 5'