

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 812469 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 812469

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 10.08.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 10.08.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 19.02.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

18.08.1980 US 179,358

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Merck & Co Inc, Rahway N.J., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Kollonitsch, Janos, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

(R.S) -fluorimetyylihistidiinin ja simetidiinin synergistinen yhdistelmä haavaumaa estävänä aineena.

Synergistisk förening av (R.S) - fluormetyylhistidin och simetidin som sårbildning förhindrande ämnen.

(R,S)-fluorimetyylihistidiinin ja simetidiinin synergistinen yhdistelmä haavaumaa estävänä aineena

5 (R,S)-fluorimetyylihistidiini on tunnettu yhdiste, jonka tiedetään inhiboivan nisäkkäiden histidiinidekarboksylaaria in vivo.

Siitä on seurauksena, että histamiinin tasot laskevat merkittävästi ja pitkiksi ajanjaksoiksi. Simetidiini on tunnettu H_2 -reseptorin inhibiittori, jota käytetään mahahaavojen hoidossa. Simetidiini toimii histamiinin reseptorikohdissa, mutta se ei olennaisesti vaikuta histamiinin tasoihin. (R,S)-fluorimetyylihistidiinin ja simetidiinin kysymyksessä olevan yhdistelmän on havaittu synergistisesti vähentävän histamiinin tasoa sekä vähentävän mahahaavoja esiintymistiheyttä alemmilla annoksilla sekä pitempiä aikoja, kuin on mahdollista millään muulla lääkkeellä yksinään.

Keksintö koskee (R,S)-fluorimetyylihistidiiniä sekä simetidiiniä synergististä yhdistelmää kohtuuttoman mahahapon erittymisen sekä mahahaavojen hoidossa. Täten, keksinnön kohteena on kuvata tällaista yhdistelmää. Keksinnön kohteena on myös kuvata synergistisiä vaikutuksia, joita on havaittu, kun tällaista yhdistelmää annetaan eläimille. Keksinnön kohteena on edelleen kuvat farmaseuttista koostumusta, joka sisältää synergistisen yhdistelmän.

(R,S)-fluorimetyylihistidiinin tiedetään vähentävän histamiinin tasoa, kun sitä annetaan. Simetidiiniä tiedetään vähentävän mahahappoa erittymistä sekä mahahaavojen esiintymistiheyttä. Yllättäen on havaittu, että (R,S)-fluorimetyylihistidiinin sekä simetidiinin yhdistelmällä on vaikutuksia, jotka eivät ainoastaan vähennä histamiinin tasoa sekä mahahapon erittymistä, vaan myös vähentävät näiden tasoa enemmän kuin kumpikaan lääke yksinään, ja vielä hämmästyttävämpää, niillä on vähemmän

sivuvaikutuksia , kuten esim. mahahapon uudelleensitoutumista, ja samat vaikutukset saavutetaan molempia lääkkeiden alemmilla annoksilla, jolloin lisäetuna on vähäisempi myrkyllisyys.

5 Mahavaurioiden vähentämiskyvyn kokeessa (R,S) α -fluorimetyylihistidiini sekä simetidiini testattiin yksinään sekä yhdistettyinä käyttäen rottia indusoiden vaurioiden kylmässä pidätyskokeessa. Tässä kokeessa rottia pidetään 3 tunnin ajan kovassa sylinterissä, jonka läpimitta on 40 mm, 8°C:ssa. Näissä olosuhteissa havaitaan mahavaurioiden 10 100 %:inen esiintymistiheys. Lääkkeen kyky estää mahavaurioiden induktio voidaan täten helposti mitata.

Kokeessa, jossa (R,S) α -fluorimetyylihistidiiniä annettiin 100 mg kg:a kohti vatsaonteloon, muodostui vaurioita neljälle kuudesta eläimestä vaurioiden kokonaislukumäärän ollessa 24. Kontrollieläimillä vaurioita muodostui 15 kuudelle kuudesta eläimestä vaurioiden kokonaisluvun ollessa 70. Annettaessa simetidiiniä 100 mg kg:a kohti samassa kokeessa oli vaurioita kolmelle kuudesta eläimestä ja kaikkiaan 29 vaurioita. Kontrollieläimillä oli 20 vaurioita kuudella kuudesta eläimestä ja vaurioiden kokonaislukumäärä oli 29.

Yhdistettäessä kumpaakin lääkettä 30,60 sekä 100 mg vaurioiden esiintymistiheys oli vastaavasti neljä kuudesta, kaksi kuudesta ja kaksi seitsemästä eläimestä vastaavasti. 25 Kontrollieläimillä (kaksi ryhmää) esiintymistiheys oli kuusi kuudesta tai seitsemän seitsemästä eläimestä, ja kokonaisvaurioiden lukumäärä oli vastaavasti 35 ja 54.

Mahavaurioiden ollessa kysymyksessä sekä (R,S) α -fluorimetyylihistidiini, että simetidiini yksittäin vähentävät mahavaurioiden kokonaislukua ja esiintymistiheyttä. 30 Kuitenkin yhdistelmällä, vieläpä yhdistettyinä annoksina jotka olivat alhaisempia kuin yksittäiset annokset, on suurempi vaikutus kuin kuumallakaan lääkkeellä yksinään. Tämä havaitaan erityisesti kummankin lääkkeen annoksella

annoksella 30 mg/kg, joka vähentää vaurioiden kokonaismäärän 13:een, kun taas yksittäiset yhdisteet, käytettäessä annosta 100 mg/kg, voivat vähentää kokonaisvaurioita (R,S)- α -fluorimetyylihistidiinin ja simetidiinin ollessa kysymyksessä, vastaavasti 24:ään ja 29:ään.

5 Täten on ilmeistä, että (R,S)- α -fluorimetyylihistidiinin ja simetidiinin yhdistelmä muodostavat potensioivan synergistisen yhdistelmän histamiinin tason vähentämisen ja ylenmääräisen mahahapon erittymisen, sekä maha-

10 haavan hoidon suhteen, joita ominaisuuksia ei ole odotettavissa yksittäisiltä yhdisteltä.

On myös ymmärrettävää, että α -fluorimetyylihistidiini saatetaan yhdistää muiden histamiinin H_2 -reseptoreiden inhibiittoreiden, kuten esim. ranitidiinin, burimidiinin, metiamidin y.m.m. kanssa ja histamiinin H_1 -reseptoreiden

15 inhibiittoreiden, kuten esim. difenhydeamidin, dimenhydrinaatin, tripeleeniamiinin hydrokloridin, pyrilamiinin, metapyriliinin, klorfeniramiinin, syklitsiinin hydrokloridin, hypoheptadiinin y.m.s. kanssa. Tällaiset yhdistelmät ovat käyttökelpoisia hoidettaessa allergisia reaktioita, maha-

20 haavaa, tulehdusta ja muita tiloja, joita on hoidettu H_1 - ja H_2 - reseptoreiden antagonisteilla. α -fluorimetyylihistidiinin ja simetidiinin yhdistelmää voidaan antaa suun kautta, topikaalisesti tai parenteraalisesti tai perä-

25 puikkoina. Ensisijainen tapa on suun kautta tapahtuva annostelu. Ne liitetään yleensä farmaseuttisesti hyväksyttävään kantaja-aineeseen tai laimentimeen, jonka avulla saadaan sopiva farmaseuttinen koostumus.

Suun kautta tapahtuvaa annostelua varten farmaseuttinen koostumus voi sopivimmin olla kapsелеiden tai

30 tablettien muodossa, jotka voivat olla hitaasti vapauttavia tabletteja.

Koostumus saattaa olla myös lääkerakeiden tai siirapin muodossa. Sopiviin topikaalisiin valmisteisiin sisältyvät voiteet, pesunesteet kermamaiset voiteet, jauhot ja suihkeet.

Sopiva päivittäinen annos suun kautta tapahtuvaa antamista varten olisi 20 - 2000 mg/kg:n luokkaa päivässä (R,S) α -fluorimetyylihistidiiniä yhdistettynä simetidiiniä, jota annettaisiin 20-2000 mg/kg päivässä. Parempana pidetyt tasot olisivat 50-500 mg/kg päivää kohti kumpaakin lääkettä. Yhdisteitä on sopivaa antaa annosyksikön muodoissa yhtenä annoksena tai useampina, jaettuina annoksina. Annosyksiköt sisältäisivät 5-200 mg α -fluorimetyylihistidiiniä sekä 5-200 mg simetidiiniä ja tarkoituksenmukainen hoito-ohjelma edellyttäisi yhden tai kahden, sellaisen annosyksikön antamista yhdestä neljään kertaan päivässä.

Yllä mainittuja annostelualueita käytettäessä pidetään parempana (R,S) α -fluorimetyylihistidiinin ja simetidiinin suhdetta, joka on alueella 1:5 - 5:1, ja vielä mieluummin kahden lääkkeen synergistisen yhdistelmän tulisi olla noin 1:1.

Topikaaliseen annosteluun tarkoitettu suihke, voide, kermamainen voide tai pesuneste saattaa sisältää 1/2 - 2% kumpaakin, sekä (R,S) α -fluorimetyylihistidiiniä että simetidiiniä.

Seuraavissa esimerkeissä annetaan tyypilliset annosyksiköiden muodot, jotka ovat käyttökelpoisia annettaessa kyseessä olevaa α -fluorimetyylihistidiinin ja simetidiinin yhdistelmää.

On todettu, että (R) - ja (S) - α -fluorimetyylihistidiinin raseeminen seos saatetaan erottaa erillisiksi optisiksi (R)- ja (S)-isomeereiksi. Lisäksi (S)-isomeeria on todettu olevan paljon (R)-isomeeria aktiivisemmän. Isomeerit erotetaan optisten isomeerien erottamiseen käytet-

tyjen, tunnettujen menetelmien muunnosten avulla. Käytetään yleisiä menetelmiä, kuten esim. optisesti aktiivisten johdannaisten ja (R,S)-raseemisen seoksen sulojen valmistusta sekä stereoselektiivisiä eristysmenetelmiä, mm. jakokiteytystä.

5

Esimerkki 1Kapselin aineosatMäärät

(R,S) α -fluorimetyylihistidiini	100 mg
Simetidiini	100 mg
Laktoosi	100 mg

10

Aineosat sekoitetaan ja täytetään koviin gelatiinikapseleihin.

(R,S) α -fluorimetyylihistidiini	100 mg
Simetidiini	100 mg
Sakkaroosi	75 mg
Tärkkelys	25 mg
Talkki	5 mg
Steariinihappo	2 mg

15

Aineosat sekoitetaan ja täytetään korviin gelatiinikapseleihin.

20

Esimerkki 2

100 tablettille, jotka sisältävät 100 mg (R,S) α -fluorimetyylihistidiiniä sekä 100 mg simetidiiniä.

Tabletin aineosatMäärät

(R,S) α -fluorimetyylihistidiini	10 g
Simetidiini	10 g
Vedetön laktoosi USP	21,7 g
Tärkkelys (suoraan kokoonpuristuva)	3 g
Magnesiumstearaatti	0.3 g

25

Lääkeaineet siivilöidään 250 mm:n siivilän läpi, ja

30

kaikki kiinteät aineet sekoitetaan välittömästi sekoitta-

jana sekä puristetaan 8,5 mm läpimittaisten meistien välissä tablettikoneessa.

Esimerkki 3

Suun kautta annettava lääkesiirappi

	<u>Aineosat</u>	<u>Määrät paino/tilav. %</u>
5	(R,S) α -fluorimetyylihistidiini	1,0
	Simetidiini	1,0
	Sorbitoli-liuos	60,0
	Laimea suolahappo	tarvittava määrä
	Mauste	" "
10	Tislattua vettä	riittävästi 100 %:iin saakka

Lääkeaineet liuotetaan veteen, ja pH säädetään, jos se on tarpeen, laimealla suolahapolla. Sorbitoli-liuos, mausten sekä loput vedestä lisätään, ja pH säädetään, jos se on tarpeellista. Siirappi kirkastetaan suodattamalla se sopivaa selluloosasuodatinvanun lävitse.

Esimerkki 4

[+]-metyyli- α -fluorimetyylihistidinaatti-1,5-naftaleenidisulfonaatin valmistus

20 Fisher-Porter - putkeen pannaan 5 g (+) α -fluorimetyylihistidiimin hydrokloridia, 100 ml metanolia, 45 ml metyyliortoformaattia sekä 9,7 g naftaleeni -1,5-disulfonihappoa. Putki suljetaan, ja sitä kuumennetaan höyryhauteessa yön yli. Putkea jäähdytetään jäähauteessa, ja ki-

25 teinen tuote (α -fluorimetyylihistidiinin naftaleeni -1,5-disulfonihapposuola) suodatetaan ja pannaan takaisin Fisher -Porter - putkeen. Metanolia (120 ml), metyyliortoformaattia (55 ml) sekä naftaleeni -1,5-disulfonihappoa

30 (9,4 g) lisätään, putki suljetaan ja sitä kuumennetaan yön yli höyryhauteella, sitten sitä jäähdytetään jäähauteella noin 5 tunnin ajan. (+)-metyyli- α -fluorimetyylihistidinaatti

-1,5-naftaleenidisulfonaatti suodatetaan, pestään kylmällä metanolilla sekä dietyylieetterillä ja kuivataan tyhjössä.

B(+)-metyyli-Nim-trityyli- α -fluorimetyylihistidinaatin valmistus

(+)-metyyli- α -fluorimetyylihistidinaatti-1,5-naftaleenidisulfonaattia (490 mg) lisätään 5 ml:aan metyleenidikloridia, trityylikloridia (586 mg) sekä trietyyliamiinia (0,6 ml). Huoneenlämpötilassa suoritettun sekoittamisen jälkeen reaktioseos suodatetaan, suodos uutetaan vedellä, orgaaninen jae kuivataan MgSO_4 :n päällä ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös on (+) metyyli- α -flupri-metyylihistidinaatin N,N-ditrityyli-johdannainen. Selektiivistä detritylointia varten valmistetaan ensin dietylieetterin HCl-liuos lisäämällä 1.2 g HCl-kaasua 13 g:aan dietylieetteriä. Ditrityyli-yhdiste lietetään 15 ml:aan dietylieetteriä, ja yllämainittu HCl-dietylieetteri-liuos lisätään siihen. Seosta palautusjähdytetään yhden tunnin ajan, se jähdytetään, suodatetaan ja pestään dietylieetterillä, jotta saadaan 480 mg (+) metyyli-Nim-trityyli- α -fluorimetyylihistidinaattia. 300 mg tätä tuotetta lietetään CH_2U_2 :een, kyllästettyjä NaHCO_3 :n liuosta lisätään, ja seosta sekoitetaan joidenkin minuuttien ajan. Erotettua CH_2U_2 - kerrosta käsitellään jälleen NaHCO_3 :lla, se kuivataan MgSO_4 :n päällä ja haihdutetaan tyhjössä, jotta saadaan öljy, joka kiteytetään tetrahydrofuraanista (+)-metyyli-Nim-trityyli- α -fluorimetyylihistidinaatin tetrahydrofuranaatin saamiseksi, sp. 129-131°. C-H-N-F-analyysin sekä PMR-spektrin perusteella tämä yhdiste on metyyli-Nim-trityyli- α -fluorimetyylihistidinaatin tetrahydrofuraanikompleksi, joka sisältää 0,8 moolia tetrahydrofuraania.

C. d- α -bromikamferi- II -sulfonihapon valmistus NH_4 -suolasta

72,3 g d- α -bromikamferi- II -sulfonihappo- NH_4 -suolaa (Aldrich, luettelon n:o B-6,000-2) liuotetaan 450 ml:aan vettä, käyttäen 3 g Dargo-G-60:a, ja pannaan kationinvaihtohartsipylvääseen (300 ml AG-50-X4:a, 100-200 meshiä), joka on H^+ - muodossa.

Effluentti kootaan ja haihdutetaan tyhjössä, jotta saada-
daan kiinteä tuote, jonka likimääräinen koostumus on
d- α -bromikamferi-II-sulfonihapon seskvihydraatti.

D. (S)-(-)-metyyli-N_{im}-trityyli- α -fluorimetyyli-
histidinaatin valmistus.

5 (+)-metyyli-N_{im}-trityyli- α -fluorimetyylihisti-
dinaatin tetrahydrofuraanikompleksia (27 g) ja d- α -bromi-
kamferi-II-sulfonihapon seskvihydraattia (18.3g) lisätään
650 ml:aan etyyliasetaattia ja sekoitetaan samalla.
10 minuutin sekoituksen jälkeen lisätään 0,7 (S)-(-)-me-
10 tyyli-N_{im}-trityyli- α -fluorimetyylihistidinaatin suolojen
ymppäyskiteitä d- α -bromi-kamferi-II-sulfonihapon kanssa,
jonka jälkeen lisätään 13 ml vettä. Sekoitus lopetetaan
noin yhden minuutin kuluttua. Huoneenlämpötilassa suori-
tetun 2 tunnin mittaisen seisottamisen jälkeen muodostuneet
15 kiteet suodatetaan ja pestään etyyliasetaatilla (2 x 50ml).
Tyhjössä suoritettua kuivauksen jälkeen saadaan 20,8 g
(99 %:a teoreettisesta) (S)-(-)-metyyli-N_{im}-trityyli- α -
fluorimetyylihistidinaatti d- α -bromi-kamferi-II-sulfoni-
20 happo . H₂O-suolaa. Tämä suola puhdistetaan 1800 ml:sta
etyyliasetaattia suoritettavan toisto kiteytyksen avulla,
jolloin on ympätty 0,5 g:lla optisesti puhdasta suolaa.
Yli yön suoritettua seisottamisen jälkeen erottuneet ki-
teet kootaan, pestään etyyliasetaatilla (2 x 200 ml) ja
kuivataan tyhjössä 60°C:ssa, saadaan 14.6 g optisesti
25 puhdasta suolaa (monodydraattina), kokonaissaaliin ollessa
69 % teoreettisesta.

E. (S)-(-)-metyyli-N_{im}-trityyli- α -fluorimetyyli-
histidinaatin valmistus

30 Seitsemänkymmentä ja 8/10 g optisesti puhdasta
suolaa, joka on saatu yllä kuvatulla tavalla, lietetään
300 ml:aan dikloorimetaania, ja samalla sekoitetaan,
lisätään 200 ml NHCO₃:n 4 %:ista vesiliuosta.
Kahden kerroksen erottumisen jälkeen alempi kerros uute-
taan kolmea kertaa useammin NaHCO₃-liuoksella, sitten se

kuivataan MgSO_4 :n päällä ja haihdutetaan tyhjössä kuivaksi. Jäännökseen lisätään 200 ml dietyylieetteriä kiteytymisen aikaansaamiseksi. Kiteet suodatetaan, pestään eetterillä ja kuivataan tyhjössä. Saadaan 98 %:mien saanto (teoreettisesta) (S)-(-)-metyyli- N_{im} -trityyli- α -fluorimetyylihistidimaattia. $[\alpha]_{\text{D}}^20$ CHCl_3 :ssa on 15.3° .

Tämän esimerkin vaiheena D. mainitut ympäyskiteet saatiin seuraavasti: Liuokseen, jossa on 19,8 g (+)-metyyli- N_{im} -trityyli- α -fluorimetyylihistidinaatin tetrahydrofura-naattia 350 ml:ssa etyyliasetaattia, lisätään 12 g d- α -bromikamferi- Ti -sulfonihappoa. Yhden tunnin sekoittamisen jälkeen poistetaan suodattamalla pieni määrä sakkaa, ja emäliuokseen, lisätään 2 ml vettä 4 tunnin sekoittamisen jälkeen muodostuneet kiteet suodatetaan ja toisto kiteytetään etyyliasetaatin (600 ml) ja veden (6 ml) sekoksesta. Yön yli huoneenlämpötilassa suoritetaan seisottamisen jälkeen muodostuu neulasia. Tämä suola (neulaset) suodatetaan ja toistokiteytetään useammin kuin kaksi kertaa etyyli-asetaatii-vedestä (100:1, tilav./tilav).

F. (S)-(+)- α -fluorimetyylihistidiinin dihydrokloridin valmistus

38 ja 2/10 g (S)-(-)-metyyli- N_{im} -trityyli- α -fluorimetyylihistidinaattia lisätään 600 ml:aan väkevöityä HCl -liuosta, seosta sekoitetaan ja palautusjäähdytetään 95°C :ssa (öljyhaude). (Huomautus: alussa voimakas vaahtominen). Kuuden tunnin kuumennuksen jälkeen seosta seisotetaan yön yli huoneenlämpötilassa, se suodatetaan, ja sitä pestään vedellä, ja suodos haihdutetaan tyhjössä, jotta saadaan (+)- α -fluorimetyylihistidiinin dihydrokloridia, puhdistusta varten tämä liuotetaan 11 mukaan metanolia, suodataan ja kun se on vielä kiehuvaankuumaa, 170 ml isopropanolia lisätään suodokseen; sen jälkeen kun sitä on seisotettu kolme päivää jääkaapissa, kiteet suodatetaan ja kuivataan tyhjössä; nämä kiteet ovat optisesti puhdasta (S)-(+)- α -fluorimetyylihistidiinin dihydrokloridia; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: $17,3^\circ$

(C = 2,52 trifluorietikkahappo:vesi- seoksessa, 1:1; sp. 217-219 °C, hajoten. Yksinkertainen kide-X-säde-diffraktioanalyysi varmistaa ehdottoman (S)-konfiguraation. (S)-(-)- α -fluorimetyylihistidiinin / $[\alpha]_D^{23}$: 15,7° (C = 2 CHCl₃:ssa) _7_ saadaan tästä suolasta tavanomaisen neutraloinnin avulla.

Kun vaihe D. suoritetaan käyttämällä kuivaa etyyliasetaattia eikä vettä lisätä, saadaan (S)-metyyli-N_{im}-trityyli- α -fluorimetyylihistidinaatin suola d- α -bromikamferi-II-sulfonihapon kanssa saannon ollessa 6-7 %:a. Tämä suola, eroten osan D suolasta, joka sisältää ekvimolaariset määrät kutakin komponenttia, koostuu yhdestä moolista (S)-metyyli-N_{im}-trityyli-d-fluorimetyylihistidinaattia ja kahdesta moolista d- α -bromikamferi-III-sulfonihappoa. Lisäksi, kyseessä oleva suola on hydratoitunut, kun taas yllä valmistettu suora ei ole. Tämän suolan käsittely NaHCO₃:n vesiliuos/etyylieetterillä, jonka jälkeen suoritetaan sopiva muuttaminen, kuivaus ja haihduttaminen, tuottaa S-metyyli-N_{im}-trityyli- α -fluorimetyylihistidinaatin, $[\alpha]_D$ CDCl₃:ssa on 14,3°.

Patenttivaatimukset:

1. (R,S) α -fluorimetyylihistidiinin ja simetidiinin mahahapon erittymisen inhibiittorina käytettävä synergistinen yhdistelmä, jossa kaksi aineosaa on suhteessa 1:5 - 5:1.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen synergistinen yhdistelmä, jossa suhde on 1:1.
3. Koostumus, joka on käyttökelpoinen laskettaessa histamiinin tasoa, mahahapon erittymistä sekä vähennettäessä mahahaavoja eläimillä t u n n e t t u siitä, että se käsittää (R,S) α -fluorimetyylihistidiiniä, simetidiinin sekä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen synergistisen yhdistelmän.
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 5 - 200 mg (R,S) α -fluorimetyylihistidiiniä sekä 5-200 mg simetidiiniä.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että kahden aineosan suhde on 5:1 - 1:5.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että suhde on noin 1:1.
7. Menetelmä histamiinin tason, mahahapon erittymisen sekä mahahaavojen vähentämiseksi eläimillä, t u n n e t t u siitä, että sellaisella eläimelle annetaan synergistinen yhdistelmä (R,S) α -fluorimetyylihistidiiniä sekä simetidiiniä.
8. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että (R,S) α -fluorimetyylihistidiiniä annetaan 20,2000 mg/kg:n annoksena päivänä ja simetidiiniä annetaan 20 - 2000 mg/kg:n annoksena päivänä, yksinkertaisena tai jauettuna annoksena.

9. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kahden aineosan suhde on
5:1 - 1:5.

10. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että suhde on noin 1:1.

Patentkrav:

1. Synergistisk kombination att användas som inhibitor för gastisk sekretion, k ä n n e t e c k n a d därav, att den består av (R,S) α -fluormetylhistidin och cimetidin, varvid de bägge komponenterna är närvarande i ett förhållande från 1:5 till 5:1.

2. Synergistisk kombination enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att förhållandet är ca 1:1.

3. Komposition, användbar för reducerande av histaminnivåer, gastriska syrasekretioner och magsår hos djur, k ä n n e t e c k n a t därav, att den omfattar en synergistisk kombination av (R,S) α -fluormetylhistidin, cimetidin och en farmaceutiskt godtagbar bärare.

4. Komposition enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller 5-200 mg av (R,S) α -fluormetylhistidin och 5-200 mg av cimetidin.

5. Komposition enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att förhållandet mellan de bägge ingredienserna är från 5:1 till 1:5.

6. Komposition enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a d därav, att förhållandet är ca 1:1.

7. Förfarande för reducering av histaminnivåer, gastriska syrasekretioner och magsår hos djur, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett dylikt djur administreras en synergistisk kombination av (R,S) α -fluormetylhistidin och cimetidin.

8. Förfarande enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att (R,S) α -fluormetylhistidinet administreras i en dos av 20-2000 mg per kg/dygn i en enda eller flera uppdelade doser.

9. Förfarande enligt patentkravet 10, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att förhållandet mellan de bägge
ingredienserna är från 5:1 till 1:5.

10. Förfarande enligt patentkravet 11, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att förhållandet är ca 1:1.