

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 874320 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **874320**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
A61K 37/47
A61K 37/54
A61K 37/02

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.10.1987**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.10.1987**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.04.1988**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

03.10.1986	GB	8623823	02.12.1986	GB	8628741
30.03.1987	GB	8707551	03.07.1987	GB	8715678

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Welzer, Dieter, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

2 • Wolf, Helmut, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, Mechelininkatu 1 a, 00180 Helsinki

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

Orgaanisiin yhdisteisiin liittyviä parannuksia.

Förbättringar beträffande organiska föreningar.

ORGAANISIIN YHDISTEISIIN LIITTYVIÄ PARANNUKSIA

Keksinnön kohteena on ihmispotilaiden fibriini-verihyytymien terapeuttinen lyysi.

5 Useiden luonnossa esiintyvien entsyymien tiedetään ottavan osaa fibriinihyytymien lyysiin ja niitä on käytetty terapeuttisesti liuottamaan hyytymiä potilaissa, esim. sepelvaltimopotilaissa, joihin on muodostunut hengenvaarallisia hyytymiä. Pro-urokinaasi (pro-UK) ja
10 urokinaasi (UK) ovat kaksi näistä entsyymeistä. UK:n uskotaan syntetisoituvan in vivo yhdessä ketjussa, hemogeenisessä muodossa (pro-UK), joka muutetaan kak-siketjuiseksi muodoksi (UK) proteolyyttisellä lohkeami-sella. Vaihtoehtoinen nimi pro-UK:lle on yksiketjuinen
15 niin sanottu plasminogeeniaktivaattori (scu-PA)

Molempia aineita, UKS ja pro-UK, voidaan käyttää trombolyysiin varhaisessa myokardiaaliinfarktissa pysyvän myokardiaalikuolion rajoittamiseksi tai jopa estämiseksi. UK:ta käytetään tähän tarkoitukseen annok-
20 sina, jotka ovat suurempia kuin 1 000 000 I.U., edul-lisesti laskimon sisäisenä annoksena 2 000 000 - 3 000 000 I.U. per applikaatio. Pro-UK:n käyttö tähän tarkoi-tukseen on tutkimuksen alaisena ja tähän mennessä tulok-set osoittavat, että annokset yli 6 500 000 I.U. ovat
25 välttämättömiä hyvien tulosten saamiseksi.

Pro-UK:n ja UK:n aktiivisuuksien oletettiin alunperin olevan parhaimmillaan suoranaisesti lisääviä. Kuitenkin nyt on havaittu, että UK yllättäen omaa syner-gististä vaikutusta pro-UK:n terapeuttiseen aktiivisuu-
30 teen. Erityisesti, kun annetaan UK aleusbooluksena, on havaittu, että sitä seuraava pro-UK-anto on paljon tehokkaampi, aikaansaaden dramaattisen pienenemisen kokonaisannokselle, joka vaaditaan edullisen terapeut-tisen vaikutuksen saavuttamiseksi.

35 On myös havaittu, että tämä synergistinen vaikutus ei ole rajoittunut tapaukseen, jossa US-alkuan-toa seuraa pro-UK-anto, vaan se havaitaan myös annet-

taessa pro-UK ensin ja tämän jälkeen UK; tai kun pro-UK ja UK annetaan samanaikaisesti, joko erityisenä infuusiona tai injektioina, yhtenä injektiona kaksois-säiliöruiskulla tai pro-UK:n ja UK:n seos yhtenä injektiona tai infuusiona.

Edellisen mukaisesti keksintö nyt tuo esiin menetelmän fibreenifibriinin eri hyytymien liuottamiseksi tällaista hoitoa tarvitsevilla potilailla, jossa menetelmässä annetaan vaikuttavia määriä UK ja pro-UK, joko samanaikaisesti tai peräkkäisesti riittävän lähekkäisellä aikavälillä synergistisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

Vaihtoehtoisesti keksintö tuo esiin UK:n käytön yhdessä pro-UK:n kanssa, vapaina tai yhdistettynä kombinaationa, trombolyyttisenä aineena. Edelleen keksintö tuo esiin UK:n käytön sellaisen aineen valmistuksessa, joka aine tehostaa pro-UK:n trombolyyttistä vaikutusta.

"Synergistisellä vaikutuksella" tarkoitetaan fibriinihiyytymien lihottavaa aktiivisuutta, joka on suurempi (joko katsottuna lisääntyneenä liuotusnopeutena tai suurempana liuotusmääränä tai molempina) kuin voitaisiin odottaa toisistaan riippumattomasti annettavan kahden aktiivisen aineen lisäävän vaikutuksen olevan.

Urokinaasia voidaan käyttää joko matalamolekyyllipaino-muodossa (LMW-UK, MW noin 33,000 daltonia) tai korkeamolekyyllipaino-muodossa (HMW-UK, MW noin 55,000 daltonia), joista HMW-muoto on edullisin. UK voidaan saada luonnon lähteestä (esim. virtsasta) tai se voidaan saada rekombinaatti-DNA-menetelmillä, joihin kuuluu ensin muodostuneen 1-ketjumuodon (pro-UK) lohkeaminen, kuten on esitetty W.E. Holmes et al Bio/Technology 3 923 (1985) toimesta. HMW-UK on kaupallisesti saatavana Ukidan (R.T.M.) tai Actosolv (R.T.M.) tuotteina, LMW-UK Abbokinase (R.T.M.) tuotteena.

Samalla tavoin pro-UK voidaan saada virtsasta, kuten alunperin on kuvattu eurooppalaisessa patentissa 40238, tai luonnonsolulinjojen tai solulinjojen, jotka

on transformoitu rekombinantti DNA-menetelmällä, viljelmistä ja voidaan saada muodoissa, jotka poikkeavat psykosyalaatioasteen tai jonkin muun suhteen.

Tämän keksinnön mukaisesti käytetty pro-UK on tavallisesti ihmisen pro-UK, jolla on eurooppalaisen patenttihakemuksen 92182 kuvassa A pro-UK:lle esitetty aminohapposekvenssi, ottamatta huomioon alkusekvenssiä -20 - -1. Kuitenkin keksinnössä käytetty pro-UK voi vaihdella tästä rakenteesta yhden tai useamman aminohapotähteen substituution, poiston tai lisäyksen suhteen, kunhan se säilyttää oleellisesti saman biologisen aktiivisuuden. Siten esim. ei-ihmisen pro-UK tai yhdiste, joka on kuvattu PCT-patenttihakemuksessa WO 86/04351, jossa eri aminohappo on lys-135 ja/tai phe-157 tilalla tai kuten on kuvattu eurooppalaisessa patenttihakemuksessa 200451, jossa on substituutioita tai poistoja phe-157 tai lys-158 kohdissa, kuuluu "pro-UK" piiriin niin kauan, kun se säilyttää biologisen aktiivisuuden. Lisäksi pro-UK:n lyhennetyt muodot, esim. kuten on kuvattu Rijken et al julkaisussa Thrombosis Research 42 749.760 ja 761-768, sisältyy termiin "pro-UK" niin kauan, kuin biologinen aktiivisuus säilyy. Tällaiset molekyylit voivat omata niiden aminoterminaalien lys-136:ssa, vastaten 1-ketjuista LMW-UK, tai muissa sopivissa kohdissa, esim. ala-132, lys-144 ja glu-150. Pro-UK:n muodot, joissa on lisäaminohappoja, esim. aloitusmetioniini, sisällytetään myös niiden ollessa aktiivisia.

Vastaavasti keksinnössä käytetty UK voi vaihdella vastaavaan tapaan jomman kumman kahden normaali-ihmisen UK-molekyylin (HMW-UK ja LMW-UK) puitteissa, niin kauan kuin se säilyttää biologisen aktiivisuutensa.

Potilaat, jotka hyötyvät erityisesti keksinnöstä, ovat leikkauksen jälkeiset potilaat, potilaat, joilla on vasta ollut myokardiaali-infarkti, josta on aiheutunut hyytymiä, ja potilaat, jotka kärsivät syvistä laskimotrombeista. Pro-UK ja UK, erikseen tai yhdessä,

sekoitetaan farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-
 aineen, esim. suolaliuoksen kanssa, ja annetaan paren-
 teraalaisesti, joko laskimon sisäisesti tai injektiona
 vahingoittuneisiin valtimoihin tai sydämeen. Laskimon
 5 sisäinen anto, joka on edullisin, voi olla infuusio,
 bolusinjektio tai näiden kombinaatio.

Edullisesti potilas saa myös hepariinia, esim.
 5000 I.U. hepariini-bolusinjektion ennen PUK:n tai UK:n
 antoa, jonka jälkeen annetaan vielä infuusiona 1000
 10 I.U./h hepariinia. Hepariini voidaan antaa myös seoksen
 muodossa pro-UK:n tai UK:n kanssa tai kaikkien näiden
 kolmen komponentin seoksena.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä edullinen
 täytettävä UK-määrä on 100,000 I.U. - 300,000 I.U.,
 15 edullisemmin 150,000 I.U. - 250.000 I.U., sopivasti
 200,000 I.U. Edullinen käytettävä pro-UK-määrä on vähem-
 män kuin 6 500 000 I.U. edullisesti 2 000 000 I.U. - 4
 000 000 I.U.

Edellä mainittu UK-määrä on tehokkain, kun se
 20 annetaan bolusinjektiona 15 min. tai vähemmän ennen
 pro-UK-antoa. Kuitenkin voi olla edullista, annon hel-
 pottamiseksi, antaa pro-UK:n ja UK:n seos yhtenä injek-
 tiona tai infuusiona, edullisesti yhtenä bolusinjek-
 tiona.

Keksinnön lisäsevellutuksena tuodaan siten
 esiin farmaseuttinen ainekokoomus, joka sisältää UK:n ja
 pro-UK:n seoksen yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän
 laimennusaineen tai kantajan kanssa, tai UK:n tai pro-
 UK:n seoksen puhtaassa lyofilisoidussa muodossa.

Keksinnön mukaisen synergistisen seoksen kom-
 30 ponentit voivat olla myös kaksoispakkausmuodossa, so. 1
 pakkaus, joka sisältää erillisen UK:n ja pro-UK:n yksik-
 köannoksen sekä ohjeet samanaikaista antoa varten.

Edullisesti ainekokoomus on oleellisesti puh-
 35 das, so. se ei sisällä minkäänlaisia merkittäviä määriä
 mitään muuta farmaseuttisesti aktiivista materiaalia
 kuin UK ja pro-UK. Edullisemmin ainekokoomus on ana-

lyyyttisesti puhdas, so. se ei sisällä mittään muuta proteiinia kuin UK ja pro-UK sellaisena määränä, joka voidaan havaita hakemuksen aikana tehtävillä analyyt-
 5 tai kantajaa, se on edullisesti steriiliä vettä injek-
 tiota varten tai steriiliä isotonista suolaliuosta.

Keksinnön mukaisissa ainekokoomuksessa paino-
 suhde UK:pro-UK nähden on edullisesti 1:40 - 1:6.7,
 sopivasti 1:20 - 1:10, erityisesti 1:15 - 1:10. Aineko-
 10 koomus on edullisesti valmistettu yksikköannoksina,
 esim. injektiopullossa tai infuusiopullossa, joista
 jokainen sisältää 100 000 - 300 000 I.U. UK ja 2 000
 000 - 4 000 000 I.U. pro-UK, sopivasti 200 000 I.U. UK
 ja 2 000 000 - 3 000 000 I.U. pro-UK.

15 Tällainen yksikköannosmuoto sisältää yhdistet-
 tynä kokonaisannoksena UK ja pro-UK 2 100 000 - 4 300
 000 I.U. vastaten likimäärin 21 - 43 mg proteiinia.
 Kummankin yhdisteen määrät ovat siten paljon matalampia,
 kuin määrät, joita kumpaakin tarvitaan optimaaliseen
 20 hyytymän liuottamiseen käytettynä ilman toista ainetta
 samaan terapeutttiseen hoitoon.

Keksinnön erään lisäsovellutuksen mukaan poti-
 laalle annetaan bolusinjektiona UK ja bolusinjektiona
 pro-UK, joita seuraa pro-UK-infuusio. Boluksena annet-
 25 tavana UK- määrä on sama kuin edellä on kuvattu, so.
 edullisesti 100 000 - 300 000 I.U., sopivasti 150 000
 - 250 000 I.U., erityisesti 200 000 I.U. Boluksena
 annettavat pro-UK-määrä on edullisesti 300 000 - 1 000
 000 I.U., sopivasti 400 000 - 600 000 I.U., erityisesti
 30 500 000 I.U. Nämä määrät voidaan antaa kahtena eril-
 lisenä bolusinjektiona, annettuna missä tahansa järjes-
 tyksessä, tai kaksoissäiliöruiskusta; tai UK- ja PUK-
 seoksen yhtenä bolusinjektiona, joka edustaa erästä
 keksinnön mukaista toista ainekokoomusta.

35 Tässä ainekokoomuksessa painosuhde UK:pro-UK
 on edullisesti 1:10 - 1:1, sopivasti 1:4 - 1:1.6, eri-
 tyisesti 1:2.5. Edullisesti, kuitenkin, UK annetaan

ennen pro-UK:a.

Voi olla myös toivottavaa, että hepariinia annetaan yhdessä UK:n ja/tai pro-UK:n boluksen kanssa. Edellä mainittuihin UK-, pro-UK- tai UK/pro-UK seosmää-
 5 riin lisättävä hepariinimäärä on edullisesti 1000 - 10 000 I.U., sopivasti n. 5000 I.U.

Myöhemmin annettavan pro-UK-infuusion määrä on edullisesti noin 100 000 I.U./min., joka voidaan antaa n. 40 min. ajan, so. kaikkiaan 4 000 000 I.U. Monessa
 10 tapauksessa tukkiintuneen valtimon avautuminen voi tapahtua 30 min. kuluessa tai jopa nopeammin, ja infuusio voidaan lopettaa tänä aikana, jos valtimon avautuminen on vakiintunut esim. koronaariangiografialla.

Keksinnön tämän sovellutuksen mukaan tuodaan esiin yhdistelmäpakkauksen käyttö, joka sisältää yksikköannoksen UK:a injektiota varten, yksikköannoksen pro-UK:a injektiota varten sekä yksikköannos pro-UK:a fuusiota varten. Yhdistelmäpakkaus on edullisesti yksittäisenä pakkauksena, ja siihen on liitetty annosteluohjeet. Yksikköannosmuodot injektiota varten voivat olla
 15 steriiliä UK- tai pro-UK-liuoksia puhtaassa vedessä tai fysiologisessa suolaliuoksessa tai ne voivat olla lyofilisoituja tai pakastekuivattuja kiinteitä muotoja, johon sterilivesi tai suolaliuos lisästään ennen injektointia. Yksikköannosmuoto pro-UK:a infuusiota varten
 25 voi olla liuos fysiologisessa suolaliuoksessa tai muussa steriilissä vesipitoisessa, infuusiota varten tarkoitettussa väliaineessa, tai lyofilisoitu tai pakastekuivattu kiinteä aine tai nestekonsentraatti, josta infuusioliuos
 30 voidaan valmistaa. Liuos injektiota tai infuusiota varten voi sisältää muita aineita, esim. puskurisuoloja, kuten $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, ja säilöntäaineita, esim. mannitolia ja ihmisen albumiinia, ja nämä aineet voivat myös olla lyofilisoidussa tai pakastekuivatuissa kiinteissä
 35 muodoissa.

UK- ja pro-UK-määrät yksikköannosmuodoissa injektiota varten ovat edullisesti, kuten on kuvattu

edellä, erityisesti 200 000 I.U. UK ja 500 000 I.U. pro-UK; pro-UK-määrä yksikköannosmuodossa infuusiota varten on edullisesti 3 000 000 - 5 000 000 I.U., sopivasti 4 000 000 I.U.

5 Alhainen annos UK:n (200 000 I.U.) ja alhainen annos pro-UK:n (3 000 000 I.U.) yhdistelmää voi aikaansaada tehokkaan trombolyysin suurimmassa osassa myokardiaali-infarkteja. Saman tehon saavuttamiseksi yksinomaan UK:lla annokset 2 000 000 - 2 500 000 I.U. olisivat tarpeellisia, ja tällä annostasolla sivuvaikutukset, kuten systeeminen fibrinogenolyysi ja plasminogeenien kato, ovat havaittavissa. Samojen tulosten saavuttamiseksi yksinomaan PUK:lla annokset huomattavasti yli 6 500 000 I.U., esim. 9 000 000 I.U., voivat olla välttämättömiä. Nämä tulokset osoittavat synergistisen vuorovaikutuksen UK:n ja pro-UK:n välillä hyytymän liuottamisessa.

20 Kummankin yhdisteen määrä on ilmaistu tässä yhteydessä joko painona (mg) tai kansainvälisinä yksiköinä (IU), jotka pohjautuvat International Reference Preparation of UK määritetyn standardifibriinialustalla (Brakman, Fibrinolysis, A Standardized Fibrin Plate Method and a Fibrinolytic Assay of Plasminogen, Scheltema & Holkema NV, Amsterdam, 1967, ss. 1-24). Pro-UK 25 määritetään plasmiinin aktivaation jälkeen, kuten on kuvattu julkaisussa: Gurewich et al., J. Clin. Invest. (1984) 73, ss. 1731-1739. UK (sekä HMW- että LMW-muodot) ja pro-UK antavat samanlaiset spesifiset aktiivisuudet (n. 100 000 IU/mg) niin, että proteiinikonsentraatiota 30 voidaan verrata (1 IU on 10 ng proteiinia).

Koska UK on sopivasti käytettävissä ampulleina, jotka sisältävät 250 000 I.U., niin 200 000 I.U. UK voidaan korvata annoksella 250 000 I.U. UK missä tahansa kohdassa tätä selitysosaa ja esimerkkejä. 250 000 I.U. 35 annoksen käytöllä voidaan välttää hankaluus arviota 4/5 osaa ampullista ja voidaan saavuttaa samat edulliset vaikutukset kuin 200 000 I.U. annoksella.

ESIMERKKI 1

Myokardiaaliinfarktista kärsivä 58 vuotta vanha naishenkilö sai bolusinjektiona 200 000 I.U. urokinaasia i.v. ja tämän jälkeen bolusinjektiona 1 000 000 I.U. prourokinaasia ja infuusiona prourokinaasia nopeudella 5 500 000 I.U./h. Osittainen perfuusio saavutettiin 15 min jälkeen ja täydellinen perfuusio 30 min jälkeen, so. kaikkiaan 3 250 000 I.U. pro-UK:n antamisen jälkeen. Perfuusio oli yhä täydellinen 24 h antamisen jälkeen.

ESIMERKKI 2:

Myokardiaalisesta infarktista kärsivä miespuolinen potilas sai 200 000 I.U. urokinaasin ja 2 500 000 I.U. pro-UK seosta infuusioituna yli 15 min ajan. Täydellinen perfuusio saavutettiin tämän ajanjakson lopussa.

ESIMERKKI 3:Annosmuodot

a) Seos injektiota varten
200 000 I.U. UK ja 2 000 000 I.U. pro-UK liuotettiin 20 ml steriiliin isotooniseen suolaliuokseen ja pakattiin injektiopulloihin.

b) Lyofilisoitu seos
200 000 I.U. UK ja 3 000 000 I.U. pro-UK liuos lyofilisoitiin, ja kiinteä jäännös suljettiin lääkepulloon, johon voidaan lisätä suolaliuos injektiota varten.

c) Kaksoissäiliöruisku
Esipakatun ruiskun yksi säiliä sisältää 200 000 I.U. UK 10 ml steriilissä isotoonisessa suolaliuoksessa, toinen säiliö 3 000 000 I.U. pro-UK 10 ml steriilissä isotoonisessa suolaliuoksessa.

d) Kaksoispakkaus
Kaksoispakkaus koostuu yhdestä lääkepullosta, joka sisältää 200 000 I.U. UK lyofilisoidussa muodossa, ja toisesta lääkepullosta, joka sisältää 3 000 000 I.U. pro-UK lyofilisoidussa muodossa, sekä ohjeesta samankaltaista antoa varten.

ESIMERKKI 4:

Esimerkin 3 annosmuodot valmistetaan myös käyttäen 500 000 I.U. pro-UK 2 000 000 tai 3 000 000 I.U. pro-UK sijasta.

5 ESIMERKKI 5:

Monikeskisessä, avoimessa, prospektiivisessä kliinisessä kokeessa käytettiin seuraavaa järjestelyä:

Kriteerit inklusiolle

10 1) Myokardiaalille infarktille tyypillinen kipu, jota kestää ainakin 30 min.

2) Oireiden alusta vähemmän kuin 5 tuntia ennen lyyttisen hoidon aloittamista

3) ECG-löydöt tyypillisiä myokardiaalianfarktille

15 4) Potilaan antama suostumus.

Kriteerit eksklusiolle

1) Kontra-indikaatiot sepelvaltimon angiografialle

2) Kontra-indikaatiot lyyttiselle hoidolle

20 a) hoidon aloitus hepariinilla tai kumariinilla

b) laskimon tai valtimon lävistys viimeisen kahdeksan päivän sisällä

25 c) serebrovaskulaarinen onnettomuus viimeisen kahden kuukauden aikana

d) aktiivinen vuoto

e) maha- tai pohjukaissuolen haavauma viimeisen vuoden aikana

30 f) leikkaustoimenpide viimeisen kahdeksan päivän aikana

g) verenvuototaipumus

3) sepelvaltimon epätäydellinen tukos (sepelvaltimon angiografian osoittamana)

35 4) osittainen tai täydellinen reperfuusio nitroglyseriiniannon jälkeen

5) sydämeen liittyvä kooma

6) vakava sydämen läppä- tai sydänsairaus,

hypertroofinen kardiomyopatia

7) vakava munuais- tai maksasairaus, joka voi vaikuttaa prourokinaasin erityykseen

8) oraalisten ehkäisylääkkeiden käyttö.

5

Koejärjestely

Osallistumiseen edellyttämät kriteerit täyt-
täville potilaille annetaan 5000 I.U. hepariinia ja
suoritetaan sepelvaltimon angiografia. Mikäli havaitaan
totaalinen valtimon tukos, 100 - 200 µg nitroglyseriiniä
10 annetaan intrakoronaarisesti ja tukkeutuneen suonen
angiografia toistetaan. Mikäli ei havaita aukenemista
nitroglyseriinin antamisen jälkeen, niin potilaalle
annetaan 200 000 I.U. korkea HMW-urokinaasia valtimoon
sisäisesti bolusinjektiona ja tämän jälkeen 500 000 I.U.
15 pro-urokinaasia i.v. bolusinjektiona annettuna yli 3
min. aikana. Välittömästi tämän jälkeen suoritetaan
laskimon sisäinen infuusio 4 000 000 I.U. pro-UK:lla
yli 40 min ajan. Koronaari-angiografia suoritetaan 15
min väliajoin liuotuksen edistymisen tarkkailemiseksi,
20 ja tämä toistetaan 60 min jälkeen onnistuneesta liuo-
tuksesta ja myös 24 h ja 3 viikkoa käsittelyn jälkeen
uudelleen tukkeutumisen tarkistamiseksi.

Tulokset

19 Potilaasta, joita käsiteltiin tämän järjes-
25 telyn mukaisesti, 14 (74 %) havaittiin uudelleen aukene-
minen tai tukkeutuneen valtimon ammottaminen 40 min
kuluttua infuusiosta. Näistä kahdella havaittiin uudel-
leen tukkeutuminen 24 h kuluttua.

30

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Urokinaasin (UK) käyttö yhdessä pro-uroki-
naasin (pro-UK) kanssa, vapaana tai yhdistettynä kom-
5 binaationa, trombolyyttisenä aineena.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, jossa
UK-annos on 100 000 - 300 000 I.U. ja pro-UK-annos on
vähemmän kuin 6 500 000 I.U., edullisesti UK-annos on
150 000 - 250 000 I.U. ja pro-UK-annos on 2 000 000 - 4
10 000 000 I.U.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen käyttö,
jossa UK annetaan bolusinjektiona ennen pro-UK-injek-
tiota tai -infuusiota.

4. UK käyttö sellaisen aineen valmistamiseksi,
15 joka vahvistaa pro-UK:n trombolyyttistä vaikutusta.

5. Farmaseuttinen ainekokoomus, joka sisältää
UK- ja pro-UK-seoksen yhdessä farmaseuttisesti hyväksyt-
tävän laimennusaineen tai kantajan kanssa, tai UK- ja
pro-UK-seoksen puhtaassa lyofilisoidussa muodossa.

20 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen ainekokoomus,
jossa painosuhde UK:pro-UK on 1:40 - 1:67, edullisesti
1:15 - 1:10.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukaisen ainekokoomuk-
sen yksikköannosmuoto, joka sisältää 100 000 - 300 000
25 I.U. UK ja 2 000 000 - 4 000 000 I.U. pro-UK.

8. Patenttivaatimuksen 5 mukainen ainekokoomus,
jossa painosuhde UK:pro-UK on 1:4 - 1:1.6.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukaisen ainekokoomuk-
sen yksikköannosmuoto, joka sisältää 150 000 - 250 000
30 I.U. UK ja 400 000 - 600 000 I.U. pro-UK.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen yksikköan-
nosmuoto, joka sisältää lisäksi 1000 - 10 000 I.U.
hepariinia.