

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 823112 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **823112**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
A61K 31/485

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **08.09.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.09.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **09.03.1983**

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

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

08.09.1981 US 300,394

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Magruder, Michael Richard, 2035-A Taylor Run, Andrews Air Force Base, Camp Springs., Maryland, United States,
AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Magruder, Michael Richard, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

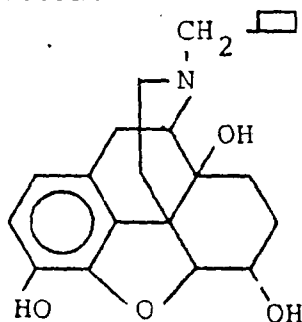
Nalbufiini-narkootinen analgeettikoostumus ja menetelmä kivuntunnon poistamiseksi.

Nalbusin-narkotisk analgetisk komposition och förfarande för att upphäva smärtförmimelse.

Nalbufiini - narkoottinen analgeettikoostumus ja menetelmä kivuntunnon poistamiseksi

Tämä keksintö koskee analgeettisia kompositioita ja menetelmiä analgesian aikaansaamiseksi nisäkkäissä ja erityisesti analgesian tuottamiseen nisäkkäissä tarkoitettuja nalbufiinin-narkoottisen analgeetin oraalisia kompositioita.

US-patentissa 3,393,197, annettu Pachterin ja Matossianin nimiin 16. heinäkuuta 1968, julkaistaan N-substituoituja-14-hydroksidihydronormorfiineja, mukaanlukien N-syklobutyylimetyylijohtannaiset, joita yleisesti kutsutaan nalbufiiniksi:



Pachter ja Matossian ja muut, kuten H. W. Elliott et al., J. Med. (Basel) 1 (1970) 74-89, H. Blumberg et al., Pharmacologist 10 189, syksy 1968, P. Roberts, Drugs of the Future 2 (1977) 613-5, julkaisevat nalbufiinin käytön analgeettina kohtalaisesta vakavaan olevan kivun hillitsemiseen.

US-patentissa 4,237,140, annettu J. R. Dudzinskin nimiin 2. joulukuuta 1980, kuvataan nalbufiinin ja asetonofenin analgeettista seosta. US-patentissa 4,282,215, annettu J. R. Dudzinskin ja W. K. Schmidtin nimiin 4. elokuuta 1981, kuvataan nalbufiinin ja asetosalisyylihapon analgeettista seosta.

Morfiini, oksimorfoni, oksikodoni ja hydromorfoni ovat hyvin tunnettuja vahvoja narkoottisia analgeetteja, jotka voivat valitettavasti olla riippuvuutta aiheuttavia

ja/tai euforisia ja alttiita parenteraalisesti antamalla tapahtuvalle väärinkäytölle. Sitäpaitsi näillä narkoottisilla aineilla on taipumus aiheuttaa respiratorista depressiota potilaille, erityisesti kun niitä annetaan anestesian osana. Yhtä yritystä minimoida näiden ja muiden vahvojen analgeettisten aineiden väärinkäyttöä kuvataan US-patentissa 3,773,955, annettu Pachterin ja Gordonin nimiin 20. marraskuuta 1973 (myös GB-patentti 1,353,815), missä parenteraalisesti tehokkaan mutta oraalisesti tehotoman annoksen naloksonia ja jonkin analgeettisen aineen yhdistelmä antaa oraalisesti tehokkaan mutta parenteraalisesti inaktiivisen analgeettisen komposition. Samalla kun naloksoni voittaa narkoottisen analgeetin parenteraalisesti annettaessa vähentäen respiratorista depressiota, euforiaa ja muita sivuvaikutuksia, se myös eliminoi analgesian. Oraalisesti annettaessa sellainen kompositio tuottaa analgesian, mutta naloksoni on oraalisesti inaktiivista niin, että mitään sivuvaikutusten vähenemistä ei tapahdu.

B. J. Kripke et al., J. of the International Anesthesia Research Society, vol. 55, no. 6, sivut 800-805, marraskuu-joulukuu 1976, kuvaavat naloksoniantagonismia narkoottitäydennetyssä anestesian jälkeen.

Tämän keksinnön mukaisesti tarjotaan analgeettinen kompositio, joka käsittää analgeettisesti tehokkaan määrän jotakin narkoottista analgeettia, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu morfiinista, oksimorfiinista, oksikodonista, hydromorfonista ja jonkin edellämainitun jostakin farmaseuttisesti soveliaasta suolasta, ja analgeettisesti tehokkaan määrän nalbufiinia tai sen jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa.

Lisäksi tarjotaan menetelmä analgesian aikaansaamiseksi nisäkkäässä, joka menetelmä käsittää sen, että annetaan jollekin nisäkkäälle analgeettisesti tehokas määrä jotakin narkoottista analgeettia, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu morfiinista, oksimorfonista, oksikodonista,

hydromorfonista ja jonkin edellämainitun jostakin farmaseuttisesti soveliaasta suolasta, ja analgeettisesti tehokas määrä nalbufiinia tai sen jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa.

5 Piirros on graafinen esitys, joka osoittaa nalbufiinihydrokloridin ja morfiinisulfaatin yhteisvaikutuksen fenyyli-p-bentsokinonin aiheuttamaan hiirten väänte-

10 Nalbufiinia, jolla on kemiallinen nimi (-)-17-(syklobutyylimetyyli)-4,5 α -epoksimorfinan-3,6 α ,14-trioli, ja sen valmistusta kuvataan US-patentissa 3,393,197. Se ja tämän keksinnön mukaisissa analgeettisissa kompositioissa hyödylliset narkoottiset analgeetit, s.o. morfiini, oksimorfon, oksikodoni ja hydromorfon, 15 ovat kaikki hyvin tunnetuja siitä, että niillä on analgeettisia ominaisuuksia ihmisessä ja muissa nisäkkäissä.

Kun tässä tekstissä käytetään termiä nalbufiini tai jonkin edellämainitun narkoottisen analgeetin nimeä, on ymmärrettävä, että termiin sisältyvät näiden kaikki 20 farmaseuttisesti soveliaat suolat. Sellaisiin suoloihin kuuluvat hydrokloridit, hydrobromidit, hydrojodidit, sulfaatit, bisulfaatit, nitraatit, sitraatit, tartraatit, bitartraatit, fosfaatit, malaatit, maleaatit, fumaraatit, sukkinatit, asetaatit ja pamoatit.

25 Tämän keksinnön mukaiset kompositiot tehdään oraalisesti tai parenteraalisesti (edullisesti oraalisesti) otettavaan annostelumuotoon sekoittamalla tehokas analgeettinen määrä nalbufiinia tehokkaan analgeettisen määrän kanssa morfiinia, oksimorfon, oksikodonia tai hydromorfon. Kussakin annostelumuodossa, onpa se tarkoitus 30 antaa oraalisesti tai parenteraalisesti, oleva määrä nalbufiinia on noin 1-100 mg, edullisesti noin 5-60 mg, kun taas narkoottisen analgeetin määrä on seuraava:

- 35 a) noin 1-100 mg, edullisesti noin 5-60 mg, morfiinia,
b) noin 0,1-20 mg, edullisesti noin 0,5-10 mg,
oksimorfon,

c) noin 0,5-50 mg, edullisesti noin 2,5-30 mg, oksikodonia tai

d) noin 0,1-20 mg, edullisesti noin 0,5-10 mg, hydromorfonia.

5 Tämän keksinnön kompositiot voidaan muotoilla mihin hyvänsä tunnetuista farmaseuttisista muodoista, jotka ovat sopivia oraalisesti annettaviksi. Termiin "oraalinen annostelumuoto" sisältyvät oraalisesti annettavat kiinteät kompositiot, jotka ovat yksikköannos-
10 telumuodossa, kuten tabletteina, kapseleina, rakeina, jauheina ja cachet'eina, tai nestemäisessä annostelumuodossa, kuten eliksiireinä, siirappeina ja suspensioina. Määritelmään sisältyvät myös vakiokoostumuksen omaavat suurissa erissä olevat jauheet, jotka on tarkoitettu jaettaviksi osiin komposition liuoksiksi, emul-
15 sioiksi tai suspensioiksi.

Tämän keksinnön mukaiset oraaliset kompositiot voivat myös valinnanvaraisesti sisältää muita aineosia kuten asetosalisyylihappoa, asetaminofeniä, fenasetiinia, kofeiinia, antihistamiineja, homatropiinia, metyylibromidia, fenyyliitoloksamiinisitraattia, batbituraatteja tai näiden seoksia. Kompositiot voivat myös sisältää muita CII-narkoottisia aineita kuten fentanyyliä, kodeiinia, meperidiiniä, metadonia jne.

25 Nalbufiinin yhdistäminen morfiinin, oksimorfonin, oksikodonin tai hydromorfonin kanssa kompositioksi säilyttää narkoottisen aineen aikaansaaman erinomaisen analgesian samalla, kun se vähentää tai poistaa narkoottisiin aineisiin tavallisesti liittyvän respiratorisen depression ja euforian. Tämä on yllättävää, sillä nalbufiinillä tiedetään olevan narkoottisantagonistisia ominaisuuksia sekä analgeettisia ominaisuuksia. Näin ollen komposition
30 yksi etu on erinomainen analgesia samalla, kun sivuvaikutukset vähenevät. Toinen etu on sen suuresti vähentynyt alttius joutua narkoottisista aineista riippuvaisen henkilön, joka yrittää tyydyttää tottumustaan parenteraalista

tietä (injisoimalla ainetta verisuoneen), väärinkäyttämäksi. Nalbufiini vaikuttaa ainakin yhtä pitkään kuin, esimerkiksi, morfiini. Täten niin kauan kuin nalbufiinia on nisäkkään systeemissä, se voittaa narkoottisen aineen respiratorista depressiota aiheuttavat ja euforiset ominaisuudet heikentämättä analgesiaa. Toisin sanoen riippuvaisen henkilön yritys injisoida ainetta verisuoneen aiheuttaa luopumisen pitkäksi ajaksi. Nämä edellä mainitut edut tarjoavat myös turvallisuustekijän sikäli, että suuria annoksia voimakkaita narkoottisia analgeetteja voidaan antaa turvallisesti analgesiaa varten yhdessä nalbufiinin kanssa eivätkä ne aiheuta merkittävää respiratorista depressiota myöhemmin, sillä nalbufiinia on aina läsnä suojaamassa respiratorisia keskuksia. Tämä on erityisen edullista annettaessa anestesiaa.

Tämä keksintö tarjoaa myös menetelmän analgesian tuottamiseksi nisäkkäissä antamalla morfiinia, oksimorfonia, oksikodonia tai hydromorfonia yhdessä nalbufiinin kanssa analgeettisesti tehokkaita määriä. Tämä antaminen voi tapahtua samanaikaisesti, kuten on asianlaita, kun tämän keksinnön mukaista edullista oraalista analgeettikompositiota annetaan nisäkkäälle. Kuitenkin antaminen voi myös tapahtua peräkkäin, s. o. siten, että narkoottisen analgeetin antamista seuraa myöhemmin nalbufiinin antaminen tai päinvastoin, sekä parenteraalisesti. Parenteraalinen, peräkkäinen antaminen on erityisen hyödyllinen menetelmä anestesiassa, missä narkoottinen analgeetti voidaan antaa i. v. tavanomaiseen tapaan, mitä seuraa nalbufiinin antaminen i.v. respiratorisen depression kumoamiseksi, jos tarvetta ilmenee. Tietysti parenteraalisen antamisen optimiannos eroaa jonkin verran oraalisesta annoksesta; kuitenkin nämä ovat farmaseuttisen alan asiantuntijoiden hyvin tuntemia.

Aktiiviset aineosat voidaan antaa oraalisesti kiin-

teissä annostelumuodoissa kuten kapseleina, tabletteina ja jauheena tai nestemäisissä annostelumuodoissa kuten eliksiireinä, siirappeina ja suspensioina; ne voidaan myös antaa parenteraalisesti, steriileissä nestemäisissä annostelumuodoissa.

Liivatekapselit voivat sisältää aktiiviset aineosat ja jauhemaisia kantaja-aineita kuten laktoosia, sakkaroosia, mannitolia, tärkkelystä, selluloosan johdannaisia, magnesiumstearaattia, steariinihappoa ynnä muita sellaisia. Samanlaisia laimentimia voidaan käyttää puristettujen tablettien tekemiseen. Sekä tabletit että kapselit voidaan valmistaa kestovaikutteisina tuotteina sen aikaansaamiseksi, että lääkkeellisiä aineita vapautuu jatkuvasti tuntien pituisen ajanjakson ajan. Puristetut tabletit voivat olla sokeripääällysteisiä tai kalvopääällysteisiä mahdollisen epämiellyttävän maun peittämiseksi ja tabletin suojaamiseksi ilman vaikutukselta, tai suoliliukoisia, jotta hajoaminen tapahtuisi selektiivisesti gastrointestinaalielimistössä.

Oraalista antamista varten olevat nestemäiset annostelumuodot voivat sisältää väri- ja makuaineita potilaan hyväksymisen lisäämiseksi.

Tavallisesti vesi, jokin sopiva öljy, saliini, dekstroosin (glukoosin) vesiliuos ja samantyyppiset sokeriliuokset ja glykolit kuten propyleeniglykoli tai polyetyleeniglykolit ovat sopivia kantaja-aineita parenteraalisia liuoksia varten. Parenteraalisesti annettavat liuokset sisältävät edullisesti aktiivisen ainesosan jonkin vesiliukoisen suolan, sopivia stabiloivia aineita ja tarvittaessa puskuriaineita. Antioksidatiiviset aineet kuten natriumbisulfiitti, natriumsulfiitti tai askorbiinihappo joko yksin tai yhdessä ovat sopivia stabiloivia aineita. Myös sitruunahappoa ja natrium-EDTA:ta käytetään. Lisäksi parenteraaliset liuokset voivat sisältää säilytysaineita kuten bentsalkoniumkloridia, metyyli- tai

propyyliparabena ja klooributanolia.

Sopivia farmaseuttisia kantaja-aineita kuvataan teoksessa Remington's Pharmaceutical Sciences, E. W. Martin, tämän alan standardiitteoksessa.

5 Tämän keksinnön yhdisteiden antamista varten hyödyllisiä farmaseuttisia annostelumuotoja voidaan havainnollistaa seuraavasti:

10 Suuri joukko yksikkökapseleita voidaan valmistaa täyttämällä normaaleja kaksiosaisia kovia liivatekapseleita kukin 15 mg:lla nalbufiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliasta suolaa ja 10 mg:lla morfiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliasta suolaa. Formulaation muut, inaktiiviset komponentit koostuvat 150,5 mg:sta laktoosia, 90 mg:sta mikrokiteistä selluloosaa (laimen-

15 timina), 1,5 mg:sta kolloidista piidioksidia (liukuaine), 30 mg:sta maissitärkkelystä (hajoitusaine) ja 3 mg:sta magnesiumstearaattia (liukuaine).

Aktiivisten ainesosien seos soijaöljyssä voidaan valmistaa ja ruiskuttaa positiivisen mäntäpumpun avulla

20 liivateeseen pehmeiden liivatekapselien muodostamiseksi, jotka sisältävät 15 mg nalbufiinia ja 10 mg morfiinia aktiivisina ainesosina. Kapselit voidaan pestä petrolietterissä ja kuivata.

Suuri joukko tabletteja voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin niin, että annosteluyksikkö on 15 mg nalbufiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliasta suolaa ja 10 mg morfiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliasta suolaa. Muut komponentit ovat 150 mg laktoosia ja 90,5 mg mikrokiteistä selluloosaa (laimentimia), 30 mg

30 tärkkelystä (hajoitusaine) ja 3,5 mg steariinihappoa, 1,5 mg magnesiumstearaattia (liukuaine).Asianmukaisia päällystysaineita voidaan käyttää miellyttävyyden lisäämiseksi tai imeytymisen viivyttämiseksi.

Injektiona annettavaksi sopiva parenteraalinen kompositio voidaan valmistaa liuottamalla 1-100 mg nalbufiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliasta suolaa

35

ja 1-100 mg morfiinia tai jotakin farmaseuttisesti so-
 veliasta suolamuotoa vesiliuokseen. Rinnakkaisliuottimia
 kuten propyleeniglykolia voidaan lisätä yhdessä jonkin
 säilytysaineen, esimerkiksi parabensin, puskurin, esimer-
 5 kiksi sitraatin, stabiloivien aineiden, esimerkiksi
 natriummetabisulfiitin ja EDTA:n, kanssa. Natriumkloridia
 tai muita aineita voidaan käyttää isotonisuuden säätä-
 miseksi. Tuloksena saatava liuos voidaan lopuksi ste-
 riloida tai sterloida suodattamalla.

10 Valmistetaan oraalisesti annettava vesisuspensio
 siten, että kukin 5 millilitraa sisältää 1-100 mg hieno-
 jakoista nalbufiinia tai jotakin farmaseuttisesti sove-
 liasta suolaa ja 1-100 mg morfiinia tai jotakin farmaseut-
 tisesti soveliasta suolaa suspendoituna jonkin sopivan
 15 aineen kuten natriumkarboksimeetyyliselluloosan avulla.
 Suojakolloidia, esimerkiksi metyyiliselluloosaa, pinta-
 aktiivisia aineita, esimerkiksi Tween 80:tä, säilytysai-
 neita, esimerkiksi natriumbentsoaattia, viskositeettia
 lisääviä aineita, esimerkiksi sorbitaalia, makuaineita,
 20 esimerkiksi vanilliinia, stabiloivia aineita, esimerkiksi
 EDTA:ta yhdessä puskurin, esimerkiksi fosfaatin, kanssa
 ja makeutusainetta saatetaan tarvita sopivan formulaation
 valmistamiseksi.

Suuri joukko yksikkökapseleita voidaan valmistaa
 25 täyttämällä normaaleja kaksiosaisia kovia liivatekapse-
 leita kukin 15 mg:lla nalbufiinia tai jotakin farmaseut-
 tisesti soveliasta suolaa ja 10 mg:lla oksimorfonia tai
 jotakin farmaseuttisesti soveliasta suolaa. Formulaation
 muut, inaktiiviset komponentit koostuvat 150,5 mg:sta lak-
 30 toosia, 90 mg:sta mikrokiteistä selluloosaa (laimentimina),
 1,5 mg:sta kolloidista piidioksidia (liukuaine), 30 mg:sta
 maissitärkkelystä (hajoitusaine) ja 3 mg:sta magnesiumstea-
 raattia (liukuaine).

Aktiivisten aineosien seos soi-jaöljyssä voidaan val-
 35 mistaa ja ruiskuttaa positiivisen mäntäpumpun avulla

liivatteeseen pehmeiden liivatekapselien muodostamiseksi, jotka sisältävät 15 mg nalbufiinia ja 10 mg oksimorfonia aktiivisina ainesosina. Kapselit voidaan pestä petrolieetterissä ja kuivata.

5 Suuri joukko tabletteja voidaan valmistaa tavanomaisiin menetelmin niin, että annosteluyksikkö on 15 mg nalbufiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa ja 10 mg oksimorfonia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa. Muut komponentit ovat 150 mg laktoosia ja 90,5 mg mikrokiteistä selluloosaa (laimentimia),
10 30 mg tärkkelystä (hajoitusaine) ja 3,5 mg steariinihappoa, 1,5 mg magnesiumsteäraattia (liukuaine). Asianmukaisia päällystysaineita voidaan käyttää miellyttävyyden lisäämiseksi tai imeytymisen viivyttämiseksi.

15 Injektiona annettavaksi sopiva parenteraalinen kompositio voidaan valmistaa liuottamalla 1-100 mg nalbufiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa ja 0,1-20 mg oksimorfonia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolamuotoa vesiliuokseen. Rinnakkaisliuottimia kuten propyleeniglykolia voidaan lisätä yhdessä jonkin säilytysaineen, esimerkiksi parabensin, puskurin, esimerkiksi sitraatin, stabiloivien aineiden, esimerkiksi natriummetabisulfiitin ja EDTA:n, kanssa. Natriumkloridia tai muita aineita voidaan käyttää isotonisuuden säästämiseksi.
20 Tuloksena saatava liuos voidaan lopuksi steriloida tai steriloida suodattamalla.

Valmistetaan oraalisesti annettava vesisuspensio siten, että kukin 5 millilitraa sisältää 1-100 mg hienojakoista nalbufiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa ja 0,1-20 mg oksimorfonia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa suspendoituna jonkin sopivan aineen kuten natriumkarboksimeyylliselluloosan avulla. Suojakolloidia, esimerkiksi metyylliselluloosaa,
30 pinta-aktiivisia aineita, esimerkiksi Tween 80:tä, säilytysaineita, esimerkiksi natriumbentsoaattia, viskositeettia sisääviä aineita, esimerkiksi sorbitaalia, makuai-

neita, esimerkiksi vanilliinia, stabiloivia aineita, esimerkiksi EDTA:ta yhdessä puskurin esimerkiksi fosfaatin kanssa ja makeutusainetta saatetaan tarvita sopivan formulaation valmistamiseksi.

5 Suuri joukko yksikkökapseleita voidaan valmistaa täyttämällä normaaleja kaksiosaisia kovia liivatekapseleita kukin 15 mg:lla nalbufiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliasta suolaa ja 5 mg:lla oksikodonia tai jotakin farmaseuttisesti soveliasta suolaa. Formulaation
10 muut, inaktiiviset komponentit koostuvat 155,5 mg:sta laktoosia, 90 mg:sta mikrokiteistä selluloosaa (laimentimina), 1,5 mg:sta kolloidista piidioksidia (liukuaine), 30 mg:sta maissitärkkelystä (hajoitusaine) ja 3 mg:sta magnesiumstearaattia (liukuaine).

15 Aktiivisten ainesosien seos soiijaöljyssä voidaan valmistaa ja ruiskuttaa positiivisen mäntäpumpun avulla liivateeseen pehmeiden liivatekapselien muodostamiseksi, jotka sisältävät 15 mg nalbufiinia ja 5 mg oksikodonia aktiivisinä ainesosina. Kapselit voidaan pestä petroli-
20 eetterissä ja kuivata.

 Suuri joukko tabletteja voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin niin, että annosteluyksikkö on 15 mg nalbufiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliasta suolaa ja 5 mg oksikodonia tai jotakin farmaseuttisesti sove-
25 liasta suolaa. Muut komponentit ovat 155 mg laktoosia ja 90,5 mg mikrokiteistä selluloosaa (laimentimia), 30 mg tärkkelystä (hajoitusaine) ja 3,5 mg steariinihappoa, 1,5 mg magnesiumstearaattia (liukuaine). Asianmukaisia päällytysaineita voidaan käyttää miellyttävyyden lisää-
30 miseksi tai imeytymisen viivyttämiseksi.

 Injektiona annettavaksi sopiva parenteraalinen kompositio voidaan valmistaa liuottamalla 1-100 mg nalbufiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliasta suolaa ja 0,5-50 mg oksikodonia tai jotakin farmaseuttisesti
35 soveliasta suolamuotoa vesiliuokseen. Rinnakkaisliuotteita kuten propyleeniglykolia voidaan lisätä yhdessä jonkin

säilytysaineen, esimerkiksi parabensin, puskurin, esimerkiksi sitraatin, stabiloivien aineiden, esimerkiksi natriummetabisulfiitin ja EDTA:n, kanssa. Natriumkloridia tai muita aineita voidaan käyttää isotonisuuden säätämiseksi. Tuloksena saatava liuos voidaan lopuksi steriloida tai steriloida suodattamalla.

Valmistetaan oraalisesti annettava vesisuspensio siten, että kukin 5 millilitraa sisältää 1-100 mg hienojakoista nalbufiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaista suolaa ja 0,5-50 mg oksikodonia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaista suolaa suspendoituna jonkin sopivan aineen kuten natriumkarboksimeetyyliselluloosan avulla. Suojakolloidia, esimerkiksi metyyliiselluloosaa, pinta-aktiivisia aineita, esimerkiksi Tween 80:tä, säilytysaineita, esimerkiksi natriumbentsoaattia, viskositeettia lisääviä aineita, esimerkiksi sorbitaalia, makuaineita, esimerkiksi vanillinia, stabiloivia aineita, esimerkiksi EDTA:ta yhdessä puskurin, esimerkiksi fosfaatin, kanssa ja makeutusainetta saatetaan tarvita sopivan formulaation valmistamiseksi.

Suuri joukko yksikkökapseleita voidaan valmistaa täyttämällä normaaleja kaksiosaisia kovia liivatekapseleita kukin 15 mg:lla nalbufiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaista suolaa ja 4 mg:lla hydromorfonia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaista suolaa. Formulaation muut, inaktiiviset komponentit koostuvat 156,5 mg:sta laktoosia, 90 mg:sta mikrokiteistä selluloosaa (laimentimina), 1,5 mg:sta kolloidista piidioksidia (liukuaine), 30 mg:sta maissitärkkelystä (hajoitusaine) ja 3 mg:sta magnesiumstearaattia (liukuaine).

Aktiivisten aineosien seos soiijaöljyssä voidaan valmistaa ja ruiskuttaa positiivisen mäntäpumpun avulla liivateeseen pehmeiden liivatekapseleiden muodostamiseksi, jotka sisältävät 15 mg nalbufiinia ja 4 mg hydromorfonia aktiivisinä ainesosina. Kapselit voidaan pestä petrolieetterissä ja kuivata.

Suuri joukko tabletteja voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin niin, että annosteluyksikkö on 15 mg nalbufiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaista suolaa ja 4 mg hydromorfonia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaista suolaa. Muut komponentit ovat 156 mg laktoosia ja 90,5 mg mikrokiteistä selluloosaa (laimentimia), 30 mg tärkkelystä (hajoitusaine) ja 3,5 mg steariinihappoa, 1,5 mg magnesiumstearaattia (liukuaine). Asianmukaisia päällystysaineita voidaan käyttää miellyttävyyden lisäämiseksi tai imeytymisen viivyttämiseksi.

Injektiona annettavaksi sopiva parentaraalinen kompositio voidaan valmistaa liuottamalla 1-100 mg nalbufiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaista suolaa ja 0,1-20 mg hydromorfonia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaista suolamuotoa vesiliuokseen. Rinnakkaisliuottimia kuten propyleeniglykolia voidaan lisätä yhdessä jonkin säilytysaineen, esimerkiksi parabensin, puskurin, esimerkiksi sitraatin, stabiloivien aineiden, esimerkiksi metabisulfiitin ja EDTA:n, kanssa. Natriumkloridia tai muita aineita voidaan käyttää isotonisuuden säätämiseen. Tuloksena saatava liuos voidaan lopuksi steriloida tai steriloida suodattamalla.

Valmistetaan oraalisesti annettava vesisuspensio siten, että kukin 5 millilitraa sisältää 1-100 mg hienojakoista nalbufiinia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaista suolaa ja 0,1-20 mg hydromorfonia tai jotakin farmaseuttisesti soveliaista suolaa suspendoituna jonkin sopivan aineen kuten natriumkarboksimeetyyliselluloosan avulla. Suojakolloidit, esimerkiksi metyyyliselluloosaa, pintaaktiivisia aineita, esimerkiksi Tween 80:tä, säilytysaineita, esimerkiksi natriumbentsoaattia, viskositeettia lisääviä aineita, esimerkiksi sorbitaalia, makuaineita, esimerkiksi vanilliinia, stabiloivia aineita, esimerkiksi EDTA:ta yhdessä puskurin, esimerkiksi fosfaatin, kanssa, ja makeutusainetta saatetaan tarvita sopivan formulaation valmistamiseksi.

Esimerkki I

Testimenetelmät

Yllättävän additiivista analgeettista aktiivisuutta, joka saadaan keksinnön mukaisella menetelmällä, osoittavat hiirillä suoritettut testit. Koiraspuolisia CFL-hiiriä, jotka saatiin Charles River Breeding Laboratories -laboratorioista ja joita on pidetty paastolla 16-22 tuntia ja jotka painavat 18-22 g testihetkellä, käytetään kauttaaltaan. Kaikille hiirille annostellaan subkutaanisesti (s.c.) nalbufiinihydrokloridia tai/ja morfiinisulfaattia, jotka on täydellisesti liuotettu saliniin ja esisekoitettu ennalkol-
ta määrätyissä annossuhteissa. Käytetään annostelutilavuutta 10 ml/kg. Kaikki annokset ovat kooditettuja ja testi suoritetaan käyttäen koodia, jota havainnoitsija ei tunne.

Analgeettinen aktiivisuus hiirissä

Anti-fenyylikinoni vääntelehtimistesti

Yksi standardimenetelmä analgeettisten lääkkeiden eri luokkien analgeettisen aktiivisuuden toteamiseen ja vertailemiseen, jolla menetelmällä on hyvä korrelaatio tehokkuuteen ehmisillä, on fenyyli-p-pentsokinonin aiheuttaman hiirten vääntelehtimisen estyminen (H. Blumberg et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 118 (1965) 763-766).

Hiiriin, joihin on s.c. injisoitu erisuuruisia annoksia nalbufiinihydrokloridia, morfiinisulfaattia, nalbufiinihydrokloridin ja morfiinisulfaatin yhdistettyjä annoksia tai liuotinta, injisoidaan intraperitoneaalisesti "challenge"- annos fenyyli-p-bentsokinonia. Fenyyli-p-bentsokinonista valmistetaan 0,1 mg/ml liuos käyttäen liuottimena vettä, jossa on 5 tilavuus-% etanolia; vääntelehtimisannos on 1,25 mg/kg injisoituna määrässä 0,25 ml/20 g. Pisteytystarkoituksia varten "väännähdyksen" ilmaisevat koko kehoon ulottuvat vatsan kontraktiot; hiiriä tarkastellaan 10 minuuttia vääntelehtimisen ilmenemisen tai puuttumisen havaitsemiseksi alkaen 5 minuuttia sen jälkeen, kun ne ovat saaneet fenyyli-p-bentsokinoniannoksen. Kutakin hiirtä käytetään

vain yhden kerran, minkä jälkeen se pannaan pois.

Kaikki ED50-arvot määritetään numeerisesti Thim-
sonin liikkuvan keskiarvon menetelmällä (W. F. Thompson:
Bacteriological Rev. 11 (1947) 115-145) ja 95%:n luotetta-
vuusrajat lasketaan Litchfieldin ja Wilcoxonin menetel-
män mukaisesti (J. T. Litchfield, Jr. ja F. Wilcoxon: J.
Pharm. Exp. Ther. 96 (1949) 99-113). Tässä tekstissä käy-
tettynä ED50 tarkoittaa annostusta, jolla 50% testiryhmän
hiiristä osoittaa analgeettista vastetta.

Nalbufiinin ja morfiinin vuorovaikutuksen tutkimi-
seksi valikoidaan tarkkoja nalbufiinihydrokloridin ja
morfiinisulfaatin annostelusuhteita. Viittä kooditettua
annosta kustakin valitusta kombinaatiosta tutkitaan anal-
geettisen tehokkuuden suhteen 10 minuutin kohdalla (ennus-
tettu vaikutushuipun aika) käyttäen kokeen suunnittelua,
joka sallii testattujen erillisten annostelumuotojen täydellisen
randomisaation. Kaikkiaan käytetään 35 erillistä an-
nostelumuotoa ja kukin muoto on edustettuna kullakin koe-
kerralla. Kokeita jatketaan suorittamalla koekertoja siten,
että yhtä suuri määrä hiiriä testataan kustakin annostelu-
ryhmästä, kunnes ryhmää kohti testattujen hiirten kokonais-
määrä, N, on 30.

Nalbufiinihydrokloridin ja morfiinisulfaatin yhteis-
vaikutusta fenyyli-p-bentsokinonin aiheuttamaan hiirten
vääntelehtimiseen osoittavat tiedot, joita on taulukossa
I ja piirroksessa olevassa Loewen isobologrammissa (S. Loewe:
Pharm. Rev. 9 (1957) 237-242). Piirroksessa diagonaaliviiva,
joka yhdistää erillisesti annettujen kahden lääkkeen ED50-
arvot, edustaa lääkevaikutusten yksinkertaista additiivi-
suutta vastaavaa teoreettista viivaa. Diagonaaliviivan kum-
mallakin puolella olevat katkoviivat antavat tämän additiivi-
suusviivan 95%:n luotettavuusrajat. Käyrän alapuolelle
(viivan ja origon väliin) osuvat ED50-arvot osoittaisivat
vaikutusten vahvistumista (lisääntymistä), kun taas käyrän
ulkopuolelle osuvat viittaisivat antagonismin kahden lääkkeen
välillä. Origosta lähtevät viisi diagonaaliviivaa edus-

tavat nalbufiinihydrokloridin ja morfiinisulfaatin annosteita, joita käytetään yhdistettyjä lääkeannostuksia saavilla hiirillä. Kunkin ED50- pisteen läpi kulkevat vaaka- ja pystysuorat janat ovat 95%:n luotettavuusrajat. Piirros
5 osoittaa, että keksinnön menetelmässä kompositiot, joilla on nalbufiinihydrokloridin ja morfiinisulfaatin painosuhte 1:0,137 - 1:3,43 antavat yllättävän additiivisen analgeettisen aktiivisuuden, sillä noille suhteille saatujen ED50-
10 arvojen 95%:n luotettavuusrajat ulottuvat additiivisuusviivan ylitse.

Taulukko I

Subkutaanit nalbufiini/morfiini-kombinaatiot
hiirten anti-fenyylikinoni-vääntelehtimistes-
tissä (N = 30 hiirtä/annos)

Lääkekom- binaatiot	Lääkeannos (mg/kg)		% hiiristä estynyt	ED50 10 min koh- dalla (95% luotet- tavuusrajat)	
	Nalbufiini HCl	Morfiini SO ₄		Nalbufiini HCl	Morfiini SO ₄
Kontrolli (saliini)	0	0	10%	-	-
1:0 (Vain nal- bufiini HCl)	0,543	0	37%	2,17 mg/kg	-
	1,09	0	27%	(1,55-	-
	2,17	0	50%	3,03)	-
	4,34	0	67%	-	-
	8,68	0	77%	-	-
1:0,137	0,452	0,062	43%	1,01 mg/kg	0,139 mg/kg
	0,904	0,124	37%	(0,694-	(0,096-
	1,81	0,248	73%	1,47)	0,202)
	3,62	0,497	77%	-	-
	7,23	0,993	73%	-	-
1:0,343	0,362	0,124	20%	0,902 mg/kg	0,310 mg/kg
	0,723	0,248	40%	(0,657-	(0,226-
	1,45	0,497	67%	1,24)	0,425)
	2,89	0,993	93%	-	-
	5,79	1,99	93%	-	-
1:0,687	0,271	0,186	20%	0,562 mg/kg	0,386 mg/kg
	0,543	0,373	47%	(0,410-	(0,281-
	1,09	0,745	80%	0,771)	0,530)
	2,17	1,49	83%	-	-
	4,34	2,98	97%	-	-
1:1,37	0,181	0,248	27%	0,460 mg/kg	0,632 mg/kg
	0,362	0,497	50%	(0,344-	(0,473-
	0,723	0,993	50%	0,614)	0,844)
	1,45	1,99	93%	-	-
	2,89	3,97	100%	-	-
1:3,43	0,0904	0,310	20%	0,193 mg/kg	0,662 mg/kg
	0,181	0,620	37%	(0,142-	(0,485-
	0,362	1,24	93%	0,263)	0,903)
	0,723	2,48	100%	-	-
	1,45	4,97	100%	-	-
0:1 (Vain mor- fiini SO ₄)	0,373	0	17%	-	0,832 mg/kg
	0,745	0	37%	-	(0,671-
	1,49	0	83%	-	1,03)
	2,98	0	100%	-	-

Esimerkki 2

Nalbufiinihydrokloridin ja morfiinisulfaatin yhdistettyjen annosten vaikutus anesteettiseen tarpeeseen ja PaCO_2 :een arvioitiin 18:lla Sprague-Dawley -rotalla (200-350 grammaa). Kunkin rotan sykloprotaani-anestesia-aineen anesteettinen tarve määritettiin käyttäen häntäpuristinmenetelmää (Munson et. al., The Effect of Acute Hypothyroidism and Hyperthyroidism on Cyclopropane Requirements (MAC) in Rats, Anesthesiology 29 (1968) 1094-1098). Sen jälkeen, kun oli alettu anestesia syklopropaanilla, reisivaltimo ja -laskimo otettiin esiin ja katetroitettiin PE50-putkella. Anesteettinen tarve mitattuna alveolaarisena vähimmäiskonsentraationa (MAC) määritettiin ja sen jälkeen annettiin nalbufiinihydrokloridia intraveenisesti. Kun kontrollimittaukset oli saatu kokonaan suoritetuiksi, nalbufiinihydrokloridin 0,04 mg/kg -suuruista bolusannosta seurasi vakioinfuusio 0,1 mg/kg min. 45 minuutin pituisen jatkuvan infuusion jälkeen MAC määritettiin uudelleen ja valtimoveren näytteenotto toistettiin. Rotta sai sitten joko 2, 4 tai 8 mg/kg morfiinisulfaattia subkutaanisti ja 30 minuutin kuluttua MAC ja valtimoveren kaasujen (ABG) arvot (PaO_2 , PaCO_2 , pH, HCO_3) määritettiin uudelleen.

Pelkän morfiinisulfaatin vaikutus anesteettiseen tarpeeseen ja hengitykseen arvioitiin erillisessä ryhmässä, johon kuului viisi Sprague-Dawley -rottaa. Anesteettisen tarpeen (MAC) ja ABG-arvojen perusviivan mittausten jälkeen annettiin 2 mg/kg morfiinisulfaattia subkutaanisti ja 30 minuutin kuluttua suoritettiin anesteettisen tarpeen ja veren kaasujen toistomittaukset. Vertailutarkoituksia varten on otettu mukaan aiemmassa, samanlaisessa tutkimuksessa saadut anesteettiset tarpeet.

Tilastollinen arviointi suoritettiin käyttäen varianssianalyysiä verraten eläinryhmiä, jotka saivat nalbufiinihydrokloridia eri infuusionopeuksilla, ja niiden eläin-

ten osalta, jotka saivat yhdistettyjä morfiinisulfaatti-nalbufiinihydrokloridi-annoksia. Tulokset ilmenevät taulukosta II.

5

Taulukko II

Nalbufiinin, morfiinin ja nalbufiinin plus morfiinin
anesteettinen ja respiratorinen vaikutus

10

MAC:n pienenemä %
(keskiarvo $\pm$ SEM)

PaCO₂ -mmHg
(keskiarvo $\pm$ SEM)

Nalbufiini
HCl 0,1 mg/kg/min

21,62 $\pm$ 0,69

48,31 $\pm$ 1,07

15

Morfiini SO₄
sc-injektio

2 mg/kg

22 $\pm$ 0,55

53 $\pm$ 1,05

2 mg/kg*

21,80 $\pm$ 1,48

-

4 mg/kg*

32,63 $\pm$ 0,98

-

20

8 mg/kg*

54,87 $\pm$ 1,94

-

Nalbufiini
HCl 0,1 mg/kg /min
ja morfiini SO₄
sc-injektio

25

2 mg/kg

22,60 $\pm$ 1,29

49,67 $\pm$ 1,52

4 mg/kg

22,60 $\pm$ 1,40

50,01 $\pm$ 2,59

8 mg/kg

28,75 $\pm$ 0,98

52,80 $\pm$ 1,91

30

* Peräisin aikaisemmasta tutkimuksesta.

Kuten voidaan havaita taulukosta II, pelkän morfiinin, jonka annos oli 2 mg/kg, aiheuttama 22%:n suuruisen anesteettisen tarpeen väheneminen on verrattavissa aiemmin julkaistuun tulokseen (Hoffman ja DiFazio, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 186 (1970) 261-268). Tällaisena annoksena morfiini tuotti tutkituissa eläimissä keskimääräisen PaCO_2 :n, joka oli merkitsevästi korkeampi kuin se, joka havaittiin käytettäessä nalbufiiniannosta, joka aiheutti suuruudeltaan verrattavissa olevan MAC:n pienemisen.

Morfiinin antaminen 2 ja 4 mg/kg annoksina jatkuvan nalbufiini-infusion aikana, joka antoi nalbufiinianesteettisen huippuvaikutuksen, ei johtanut anesteettisen tarpeen lisäpienemiseen. Morfiiniannos 8 mg/kg pienensi anesteettista tarvetta vielä 5%. PaCO_2 ei suurentunut merkitsevästi sen jälkeen, kun morfiinia lisättiin nalbufiinin ohella ohelle paitsi tasolla 8 mg/kg.

Esimerkki 3

Nalbufiinihydrokloridia käytettiin ihmispotilaiden, joille suoritettiin useita erityyppisiä kirurgisia toimenpiteitä, anestesiassa käytettyjen oksimorfonin tai hydromorfonin täydennyksenä. Nalbufiini annettiin parenteraalisesti silloin, kun kukin potilas oli heräämässä anestesiasta. Herääminen tapahtui tasaisesti ja nopeasti ja analgesia säilyi 8-12 tuntia. Nalbufiinin respiratorinen vaikutus osoitettiin mittaamalla valtimon PaCO_2 käyttäen verikaasuanalysointia, joka on hyvin tunnettu respiratorisessa terapiassa. Normaali PaCO_2 on vaihteluvälillä 35-42 mmHg. Kaikki valtimoista otetut näytteet otettiin siten, että sisäänhengitetyn hapen konsentraatio oli 100%. Yksikään potilas ei ollut hypoksinen, eikä esiintynyt merkittävää shynttia. Ennen nalbufiinin antamista esiintynyt respiratorinen akidoosi kumoutui täysin, ja pH-arvot olivat $7,35 \pm 0,6$ sen jälkeen, kun oli annettu 0,1 mg/kg nalbufiinia.

Taulukko III

	Kirurgisen toimenpiteen tyyppi	ikä	Paino (KG)	Käytetty narkoottinen aine	Kokonais- annos	PaCO ₂ ennen nalbu- fiinia	PaCO ₂ sitten kun oli annettu 0,1 mg/kg
5	Thorakotomia	55	85	oksimorfon	15 mg	64	46
	L. femoraali- popliteaali - istutushaava	62	74	hydromorfon	12 mg	69	47
	Eksploratorinen laporatomia	45	48	oksimorfon	6 mg	63	42
10	Transuretraalinen rakkoresektio	72	68	oksimorfon	7,5 mg	66	45
	Addominaalinen	48	78	hydromorfon	10,5 mg	70	41
	Kolestektomia	52	89	hydromorfon	14 mg	61	43
	Aortan ohitus- leikkaus	57	83	oksimorfon	8,0 mg	67	44
15	Laryngektomia	67	96	hydromorfon	16 mg	68	43
	Bilroth I	34	59	oksimorfon	7,5 mg	59	46
	Thoracotomia	59	77	oksimorfon	13,5 mg	62	40
	Suoli resektio	66	71	hydromorfon	9,0 mg	57	45
	Addominaalinen hysterektomia	48	70	oksimorfon	7,5 mg	67	46
	Kolestektomia	52	75	hydromorfon	8,0 mg	66	43
	Eksploratorinen laporatomia	44	63	oksimorfon	9,0 mg	58	47
	Lumbaalifuusio	38	73	oksimorfon	12 mg	69	44
20							

Kuten taulukosta III voidaan havaita, narkoottisesta aineesta johtunut respiratorinen depressio kumoutui kaikissa tapauksissa sen jälkeen, kun oli annettu nalbufiinia.

Patenttivaatimukset:

1. Analgeettikompositio, t u n n e t t u siitä, että se käsittää analgeettisesti tehokkaan määrän jotakin
5 narkoottista analgeettia, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu morfiinista, oksimorfonista, oksikodonista, hydromorfonista ja jonkin edellämainitun jostakin farmaseuttisesti soveliaasta suolasta, ja analgeettisesti tehokkaan määrän nalbufiinia tai sen jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kompositio, t u n n e t t u siitä, että se on oraalisessa annostelumudossa ja sisältää noin 1-100 mg nalbufiinia tai sen jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa komposition analgeettista annosta kohti.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen kompositio, t u n n e t t u siitä, että komposition kukin analgeettinen annos sisältää:

a) noin 1-100 mg morfiinia tai sen jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa,

b) noin 0,1-20 mg oksimorfonia tai sen jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa,

c) noin 0,5-50 mg oksikodonia tai sen jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa tai

25 d) noin 0,1-20 mg hydromorfonia tai sen jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kompositio, t u n n e t t u siitä, että siinä kukin analgeettinen annos on oraalisessa annostelumudossa ja sisältää noin 5-60 mg
30 nalbufiinia tai sen notakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa ja noin 5-60 mg morfiinia tai sen jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kompositio, t u n n e t t u siitä, että siinä kukin analgeettinen annos on oraalisessa annostelumudossa ja sisältää noin
35

5-60 mg nalbufiinia tai sen jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa ja noin 0,5-10 mg oksimorfonia tai sen jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa.

5 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kompositio,
t u n n e t t u siitä, että siinä kukin analgeettinen annos on oraalisessa annostelumudossa ja sisältää noin 5-60 mg nalbufiinia tai sen jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa ja noin 2,5-30 mg oksikodonia tai sen jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa.

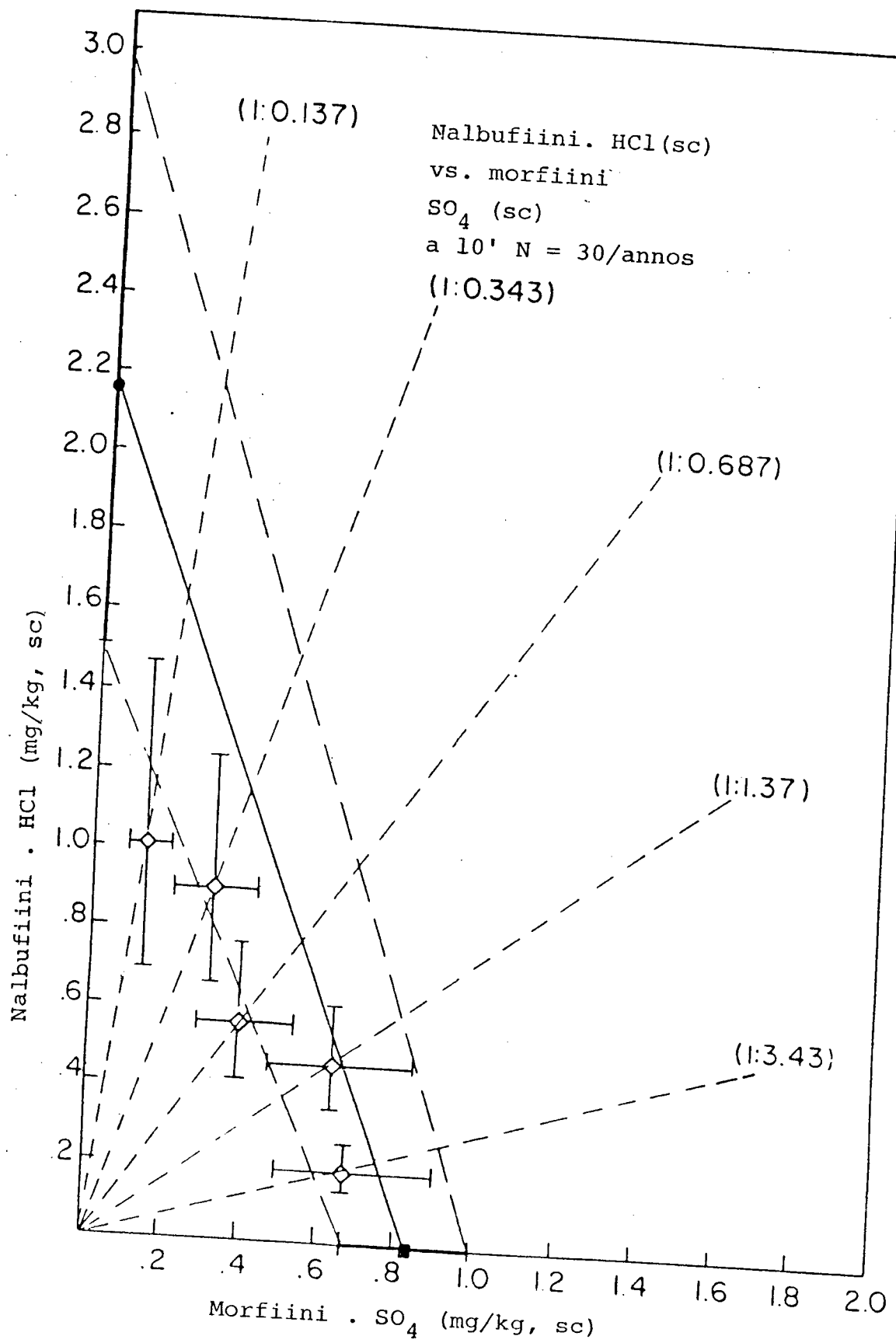
10 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kompositio,
t u n n e t t u siitä, että siinä kukin analgeettinen annos on oraalisessa annostelumudossa ja sisältää noin 5-60 mg nalbufiinia tai sen jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa ja noin 0,5-0 mg hydromorfonia tai sen
15 jotakin farmaseuttisesti soveliaasta suolaa.

Patentkrav:

1. Analgetisk komposition, k ä n n e t e c k n a d
därav, att den omfattar en analgetiskt effektiv mängd av
5 ett narkotiskt analgesimedel, vilket vats bland morfin,
oximorfon, oxikodon, hydromorfon och ett farmacetutiskt lämp-
ligt salt av något av dessa, och en analgetiskt effektiv
mängd av nalbufin eller ett farmaceutiskt lämpligt salt
därav.
- 10 2. Komposition enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den föreligger i en oral doserings-
form, vilken innehåller ca 1-100 mg nalbufin eller ett far-
maceutiskt lämpligt salt därav per analgetisk dos av kompo-
sitionen.
- 15 3. Komposition enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att varje analgetisk dos av komposi-
tionen innehåller
- a) ca 1-100 mg morfin eller ett farmaceutiskt lämp-
ligt salt därav;
- 20 b) 0,1-20 mg oximorfon eller ett farmaceutiskt lämp-
ligt salt därav;
- c) ca 0,5-50 mg oxikodon eller ett farmaceutiskt
lämpligt salt därav; eller
- d) ca 0,1-20 mg hydromorfon eller ett farmaceutiskt
25 lämpligt salt därav.
4. Komposition enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att varje analgetisk dos föreligger
i oral doseringsform och innehåller ca 5-60 mg nalbufin el-
ler ett farmaceutiskt lämpligt salt därav och ca 5-60 mg
30 morfin eller ett farmaceutiskt lämpligt salt därav.
5. Komposition enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att varje analgetisk dos föreligger
i oral doseringsform och innehåller ca 5-60 mg nalbufin el-
ler ett farmaceutiskt lämpligt salt därav och ca 5-10 mg
35 oximorfon eller ett farmaceutiskt lämpligt salt därav.

6. Komposition enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att varje analgetisk dos föreligger
i oral doseringsform och innehåller 5-60 mg nalbufin eller
ett farmaceutiskt lämpligt salt därav och ca 2,5-30 mg
5 oxikodon eller ett farmaceutiskt lämpligt salt därav.

7. Komposition enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att varje analgetisk dos föreligger
i oral doseringsform och innehåller 5-60 mg nalbufin eller
ett farmaceutiskt lämpligt salt därav och ca 0,5-10 mg hyd-
10 romorfon eller ett farmaceutiskt lämpligt salt därav.



Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemustulokseen alkun. edust. Offentligungsschrift/ numeron
steen ja vastausnumeron kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Helena Lalle

Allekirjoitus