

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 823041 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **823041**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
A61K 31/445

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **03.09.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **03.09.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **05.03.1983**

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

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

04.09.1981 GB 8126787

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Brittain, Roy Thomas, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Price, Barry John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

Farmaseuttisen yhdisteen valmistusmenetelmä.

Sätt att framställa en farmaceutisk förening.

Farmaseuttisen seoksen valmistusmenetelmä. - Sätt att framställa en farmaceutisk förening.

Tämän keksinnön kohteena ovat anti-inflammatoristen lääkkeiden formulointia koskevat parannukset.

Systeemisten anti-inflammatoristen ei-stereoidilääkkeiden, kuten aspiriinin, indometasiinin ja ibuprofeenin tiedetään aiheuttavan epäsuotuisia sivuvaikutuksia. Erityisesti niiden tiedetään olevan ulserogeenisia ja ne voivat siten esimerkiksi aiheuttaa mahan haavautumista, kun niitä annetaan oraalisesti. Yhdistelmä muiden tekijöiden, kuten stressin kanssa voi vielä korostaa tätä sivuvaikutusta. Koska eräissä hoidoissa näitä yhdisteitä on ehkä käytettävä pitkän aikaa, nämä sivuvaikutukset voivat osoittautua vakavaksi haitaksi.

Brittiläisessä patenttijulkaisussa 2,047,238 on kuvattu ja esitetty vaatimukset 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyyli-metyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia ja sen fysiologisesti sopivista suoloista. Tämä yhdiste on tehokas ja pitkävaikutteinen histamiini H_2 -antagonisti, jota voidaan käyttää sellaisten tilojen hoidossa, joissa on edullista alentaa mahan happamuutta, erityisesti hoidettaessa gastrista ja peptistä haavaumaa ja hoidettaessa allergeenisia ja tulehdustiloja, joissa histamiinin tiedetään olevan välittäjäaine. Nytemmin on havaittu, että anti-inflammatoristen ei-steroidilääkkeiden aiheuttamia ruoansulatuskanavan limakalvon vaurioita voidaan merkittävästi pienentää antamalla samanaikaisesti 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia.

Oheinen keksintö tuo esiin farmaseuttisen seoksen, joka sisältää systeemistä anti-inflammatorista ei-stereoidilääkettä ja 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia tai sen fysiologisesti sopivaa suolaa.

Erityisen hyödyllisiä keksinnön mukaisia farmaseuttisia

seoksia ovat seokset, jotka annetaan oraaliseen, rektaaliseen tai transdermaaliseen antamistapaan sopivassa muodossa.

Systeemisillä anti-inflammatorisilla ei-steroidilääkkeillä, joita voidaan käyttää keksinnössä, on yleensä myös analgeettinen aktiivisuus. Näitä ovat esimerkiksi aspiriini, indometaasiini, ibuprofeeni, fenoprofeeni, ketoprofeeni, naprokseeni, mefenaamihappo, diflunisali, benorylaatti, atsapropatsoni, diklofenaani, fenbufeeni, fepratsoni, fenclofenaani, flufenaamihappo, flurbiprofeeni, oksifenbutatsoni, fenyylibutatsoni, piroksikaami, sulindani ja tolmetiini. Niitä voidaan käyttää keksinnön mukaisissa farmaseuttisissa seoksissa tavanomaisissa annostusmäärissään, esimerkiksi 50 - 1 g aspiriinia, 10 - 100 mg indometasiinia, 5 - 50 mg piroksikaamia ja 100 - 500 mg ibuprofeenia annostusyksikköä kohti otettuna kerran tai useampia kerran päivässä kyseessä olevan lääkkeen normaalin annostusalueen mukaisesti.

Suosittelavaa on, että 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia käytetään seoksissa fysiologisesti sopivana suolana. Tällaisia suoloja ovat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen suolat, kuten hydrokloridi-, hydrobromidi-, sulfaatti-, asetaatti-, maleaatti-, sukkinaatti- ja fumaraattisuolat. Erityisen hyvänä pidetään hemi-sukkinattisuolaa. 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolin, joka parhaiten on fysiologisesti sopivana suolana, keksinnön mukaisessa farmaseuttisessa seoksessa käytetty määrä on sellainen, että se riittää pienentämään anti-inflammatorisen lääkkeen aiheuttamaa ruoansulatuskanavan rasitusta ollen parhaiten välillä 1 - 100 mg, kaikkein parhaiten 3 - 40 mg annostusyksikköä kohti.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset seokset voidaan muodostaa tavalliseen tapaan vähintään yhden farmaseuttisen kantajan tai apuaineen avulla. Seos voi olla esimerkiksi tabletteina, kapseleina, jauheina, rakeina, liuoksina, siirappeina, suspensioina tai lääkepuikkoina, jotka on valmistettu tavan-

omaisin keinoin yhdessä hyväksyttävien apuaineiden kanssa. Seokset voivat täten sisältää apuaineena esimerkiksi sideaineita, puristusapuaineita, täyteaineita, voiteluaineita, hajotusaineita ja kostutusaineita. Tällaisissa seoksissa voi haluttaessa olla myös mukana muita aktiivisia ainesosia. Tabletit voivat olla päällystetyt tavalliseen tapaan, esimerkiksi sopivalla kalvon muodostavalla materiaaalilla, kuten metyylliselluloosalla, etyylliselluloosalla ja/tai hydroksipropyylimetyylliselluloosalla tai sokerilla. Nestemäiset valmisteet voivat sisältää myös esimerkiksi syötäviä öljyjä, kuten maapähkinäöljyä. Lääkepuikot voivat sisältää esimerkiksi rasvaliukoisia tai veteen sekoitettavia perusaineita.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset seokset voidaan valmistaa tavanomaisilla, farmaseuttisessa teollisuudessa hyvin tunnetuilla menetelmillä. Siten esimerkiksi anti-inflammatorinen lääke ja 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli tai sen suola voidaan sekoittaa haluttaessa sopivien apuaineiden kanssa. Tabletit voidaan valmistaa esimerkiksi suorapuristamalla tällainen seos. Kapselit voidaan valmistaa täyttämällä sekoite yhdessä sopivien apuaineiden kanssa gelatiinikapseleihin tavanomaisen käyttökoneen avulla.

Vaihtoehtoisesti keksinnön mukaiset farmaseuttiset seokset voivat olla vapautumiseltaan sopivasti ohjatussa muodossa niin, että 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli tai sen suola tulee helposti absorptioon sopivaan muotoon ja anti-inflammatorinen ei-steroidilääke vapautuu hitaammin. Farmaseuttiset seokset voivat näin olla oraalista tai rektaalista antamistapaa varten tavanomaiseen tapaan yhdistetty muotojen kanssa, joiden vapautuminen on säädettyä.

Keksinnön mukaisia farmaseuttisia seoksia voidaan käyttää hoidettaessa tulehdustiloja, erityisesti akuutteja ja kroonisia lihas-skeletaali-tulehdustiloja, kuten reumatoidi- ja osteoartriitti ja jäykistävä spondyliitti, ja dysmenorrean tapaisten

tilojen analgesiaan, erityisesti kun ruoansulatuskanavan sivuvaikutukset rajoittavat anti-inflammatorisen lääkkeen käyttöä. Keksinnön ymmärtämisen helpottamiseksi seuraavat esimerkit on annettu vain havainnollisuuden vuoksi.

ESIMERKKI 1 - Tabletit

(a)	<u>mg/tabletti</u>
1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli hemisukkinattisuola	23,3 *
Ibuprofeeni	400,00
Laktoosi	333,7
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	5,00
Natriumtärkkelysglykollaatti	30,00
Magnesiumstearaatti	8,00
Puristuspaino	800,00

* Vastaa 20 mg vapaata emästä

1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli-hemisukkinattisuola ja ibuprofeeni seulotaan 250 µm seulan läpi ja sekoitetaan laktoosin kanssa. Tämä seos rakeistetaan hydroksipropyylimetyyliselluloosan liuoksen kanssa. Rakeet kuivataan, seulotaan ja sekoitetaan natrium-tärkkelysglykollaatin ja magnesiumstearaatin kanssa. Voidellut rakeet puristetaan tableteiksi käyttämällä 12,5 mm meistejä.

(b)	<u>mg/tabletti</u>
1-metyyli-5-//3-/3-(1-piepjridinyyli-metyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli	23,3
hemisukkinaattisuola	
Indometasiini	50,00
Mikrokiteinen selluloosa	124,7
Magnesiumstearaatti	2,00
Puristuspaino	200,00

1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli-hemisukkinaattisuola ja indometasiini sekoitetaan mikrokiteisen selluloosan ja magnesiumstearaatin kanssa ja puristetaan käyttämällä 9,5 mm meistejä.

(c) Kohdan (a) menetelmää käytetään seuraavalla seoksella:

	<u>mg/tabletti</u>
1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli	11,65 *
hemisukkinaattisuola	
Ibuprofeeni	400,00
Laktoosi	345,35
Hydroksipropyyylimetyyliselluloosa	5,00
Natrium-tärkkelysglykollatti	30,00
Magnesiumstearaatti	8,00
Puristuspaino	800,00

* Vastaa 10 mg vapaata emästä

(d) Kohdan (b) menetelmää käytetään seuraavalla seoksella:

	<u>mg/tabletti</u>
1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyyli-metyyli)fenoksi/propyyli/amino/-	
1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli	11,65
hemisukkinaattisuola	
Indometasiini	50,00
Mikrokiteinen selluloosa	136,35
Magnesiumstearaatti	2,00
Puristuspaino	200,00

(e)	<u>mg/tabletti</u>
1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyyli-metyyli)fenoksi/propyyli/amino/-	
1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli	11,65
hemisukkinaattisuola	
Pioksikaami	20,00
Mikrokiteinen selluloosa	116,85
Magnesiumstearaatti	1,50
Puristuspaino	150,00

1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyyli)fenoksi/propyyli/amino/-
 1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli-hemisukkinaattisuola ja pioksikaami sekoitetaan mikrokiteisen selluloosan ja magnesiumstearaatin kanssa ja puristetaan käyttämällä 8,0 mm meistejä.

ESIMERKKI 2 - Kapselit

(a)	<u>mg/kapseli</u>
1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyyli-metyyli)fenoksi/propyyli/amino/-	
1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli	23,3
hemisukkinaattisuola	
Ibuprofeeni	400,00
Tärkkelys 1500 **	273,7
Magnesiumstearaatti	3,00
Täyttöpaino	700,00

** Suoraan puristettava tärkkelysmuoto, Colorcon Ltd.,

Orpington, Kent.

1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli-hemisukkinaattisuola ja ibuprofeeni seulotaan 250 µm seulan läpi ja sekoitetaan tärkkelys 1500:n ja magnesiumstearaatin kanssa. Saatu seos täytetään sopivalla täyttökoneella kovagelatiinikapseleihin, koko 0.

(b)	<u>mg/kapseli</u>
1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli	23,3
hemisukkinaattisuola	
Indometasiini	50,00
Tärkkelys 1500	125,7
Magnesiumstearaatti	1,0
Täyttöpaino	200,00

1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli-hemisukkinaattisuola ja indometasiini seulotaan 250 µm seulan läpi ja sekoitetaan tärkkelys 1500:n ja magnesiumstearaatin kanssa. Saatu seos täytetään sopivalla täyttökoneella kovagelatiinikapseleihin, koko n:o 2.

(c) Kohdan (a) menetelmää käytetään seuraavalla seoksella:

	<u>mg/kapseli</u>
1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli	11,65
hemisukkinaattisuola	
Ibuprofeeni	400,00
Tärkkelys 1500	285,35
Magnesiumstearaatti	3,00
Täyttöpaino	700,00

(d) Kohdan (b) menetelmää käytetään seuraavalla seoksella:

	<u>mg/kapseli</u>
1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyyli-metyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli	11,65
hemisukkinaattisuola	
Indometasiini	50,00
Tärkkelys 1500	137,35
Magnesiumstearatti	1,0
Täyttöpaino	200,00

(e)	<u>mg/kapseli</u>
1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyyli-metyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli	11,65
hemisukkinaattisuola	
Piroksikaami	20,00
Laktoosi	117,60
Magnesiumstearaatti	0,75
Täyttöpaino	150,00

1-metyyli-5-//3-/3-(1-piepridinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli-hemisukkinaattisuola ja piroksikaami seulotaan 250 µm seulan läpi ja sekoitetaan laktoosin ja magnesiumstearaatin kanssa. Saatu seos täytetään sopivalla täyttökoneella kovagelatiinikapseleihin, koko 3.

ESIMERKKI 3 - Lääkepuikot

(a)	<u>mg/lääkepuikko</u>
1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyyli-metyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli	23,3
hemisukkinaattisuola	
Ibuprofeeni	400,00

Adeps Solidus	556,7
Kolloidaalinen silika	20,00
Täyttöpaino	1000,0

1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli-hemisukkinaattisuola ja ibuprofeeni seulotaan 100 µm seulan läpi ja sekoitetaan kolloidaalista silikaa sisältävän sulatetun Adeps Solidus apuaineen kanssa. Saatu seos täytetään sopivalla täyttökoneella puikkomuotteihin.

(b)	<u>mg/lääkepuiko</u>
1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyyli-metyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli	23,3
hemisukkinattisuola	
Indometasiini	100,00
Polyetyleeniglykoli 400	50,00
Polyetyleneiglykoli 4000	326,7
Täyttöpaino	500,0

1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli-hemisukkinaattisuola ja indometasiini seulotaan 100 µm seulan läpi ja sekoitetaan sulatetun polyetyleeniglykoliseoksen kanssa. Saatu seos täytetään puikkomuotteihin käyttämällä sopivaa täyttökoneetta.

(c) Kohdan (a) menetelmää käytetään seuraavalla seoksella:

	<u>mg/lääkepuikko</u>
1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyyli-metyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli	11,65
hemisukkinaattisuola	
Ibuprofeeni	400,00
Adeps Solidus	568,35
Kolloidaalinen silika	20,0
Täyttöpaino	1000,0

(d) Kohdan (b) menetelmää käytetään seuraavalla seoksella:

	<u>mg/lääkepuikko</u>
1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyyli-metyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia	11,65
hemisukkinaattisuola	
Indometasiini	100,0
Polyetyleeniglykoli 400	50,0
Polyetyleeniglykoli 4000	338,35
Täyttöpaino	500,00

(e) Kohdan (a) menetelmää käytetään seuraavalla seoksella:

	<u>mg/lääkepuikko</u>
1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyyli-metyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli	11,65
hemisukkinaattisuola	
Pioksikaami	20,00
Adeps Solidus	453,35
Kolloidaalinen silika	15,00
Täyttöpaino	500,00

Patenttivaatimukset

1. Farmaseuttisen seoksen valmistusmenetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että systeeminen anti-inflammatorinen
ei-stereoidilääke ja 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyy-
li)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanoli
tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola muodostetaan
farmaseuttiseksi seokseksi.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että anti-inflammatorinen lääke
on aspiriini, indometasiini, ibuprofeeni, fenoprofeeni,
ketoprofeeni, naprokseeni, mefenaamihappo, diflunisali,
benorylaatti, atsapropatsoni, diklofenaani, fenbufeeni,
fepratsoni, fenclofenaani, flufenaamihappo, flurbiprofeeni,
oksifenbutatsoni, fenyylibutatsoni, piroksikaami, sulindaani
tai tolmetiini.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että aktiiviset ainesosat prosessoidaan
yhdessä vähintään yhden farmaseuttisen kantajan tai laimentimen
kanssa.
4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että aktiiviset ainesosat prosessoidaan
farmaseuttiseksi seokseksi muotoon, joka sopii oraaliseen
tai rektaaliseen antamistapaan.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että anti-inflammatorinen lääke
on indometasiini, ibuprofeeni tai pyroksikaami.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että anti-iflammatorista lääkettä
ja 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/
propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia tai sen
fysiologisesti hyväksyttävää suolaa käytetään sellaiset
määrät, että saatu seos sisältää 10 - 100 mg indometasiinia,

100 - 500 mg ibuprofeenia tai 5 - 50 mg piroksikaamia annostusyksikköä kohti ja 1 - 100 mg 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia tai sen fysiologisesti sopivaa suolaa annostusyksikköä kohti.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että saatu seos sisältää 3 - 40 mg 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia tai sen fysiologisesti sopivaa suolaa annostusyksikköä kohti.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että 1-metyyli-5-//3-/3-(1-piperidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/amino/-1H-1,2,4-triatsoli-3-metanolia käytetään hemi-sukkinaattisuolana.

Patentkrav

1. Sätt att framställa en farmaceutisk blandning, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett systemiskt, antiinflammatoriskt icke stereoidalt läkemedel och 1-metyl-5-//3-/3-(1-piperidinyl-metyl)fenoxi/propyl/amino/-1H-1,2,4-triazol-3-metanol eller dess fysiologiskt godtagbara salt prepareras till en farmaceutisk blandning.
2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det antiinflammatoriska läkemedlet är aspirin, indometacin, ibuprofen, fenoprofen, ketoprofen, naproxen, mefenamsyra, diflunisal, benorylat, azapropazon, diklofenan, fenbufen, feprazon, fenclofenan, felfenamsyra, flurbiprofen, oxifenbutazon, fenylburazon, piroxikam, sulidan eller tolmetin.
3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att de aktiva ingredienserna bearbetas tillsammans med minst en farmaceutisk bärare eller ett utspädningsmedel.
4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att de aktiva ingredienserna bearbetas till en farmaceutisk blandning i sådan form, att den lämpar sig för oral eller rektal intagning.
5. Förfarande enligt patentkrav 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att det antiinflammatoriska läkemedlet är indometacin, ibuprofen eller pyroxikam.
6. Förfarande enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att det antiinflammatoriska läkemedlet och 1-metyl-5-//3-/3-(1-piperidinylmetyl)fenoxi/propyl/amino/-1H-1,2,4-triazol-3-metanol eller dess fysiologiskt godtagbara salt användes i sådana mängder, att den erhållna blandningen innehåller 10 - 100 mg indometacin, 100 - 500 mg ibuprofen eller 5 - 50 mg pyroxikam per doseringsenhet och 1 - 100 mg 1-metyl-5-//3-/3-(1-piperidinyl-

metyl)fenoxi/propyl/amino/-1H-1,2,4-triazol-3-metanol eller dess fysiologiskt lämpliga salt per doseringsenhet.

7. Förfarande enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att den erhållna blandningen innehåller 30 - 40 mg 1-metyl-5-//3-/3-(1-piperidinylmetyl)fenoxi/propyl/amino/-1H-1,2,4-triazol-3-metanol eller dess fysiologiskt lämpliga salt per doseringsenhet.

8. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 7, k ä n n e - t e c k n a t därav, att 1-metyl-5-//3-/3-(1-piperidinylmetyl)fenoxi/propyl/amino/-1H-1,2,4-triazol-3-metanol användes i form av hemisuccinatsalt.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökning

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Ellena Kallio

Allekirjoitus