

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 762625 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 762625

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 14.09.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 14.09.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 04.04.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

03.10.1975 GB 7540507

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Fisons Limited, Fisons House, 9 Grosvenor Street, London, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Bell, John Howard, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Clarke, Clifford Walter Fred, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Taylor, James Edward, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 •Sullivan, Thomas James, 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

Kroonisten ihosairauksien hoitomenetelmä

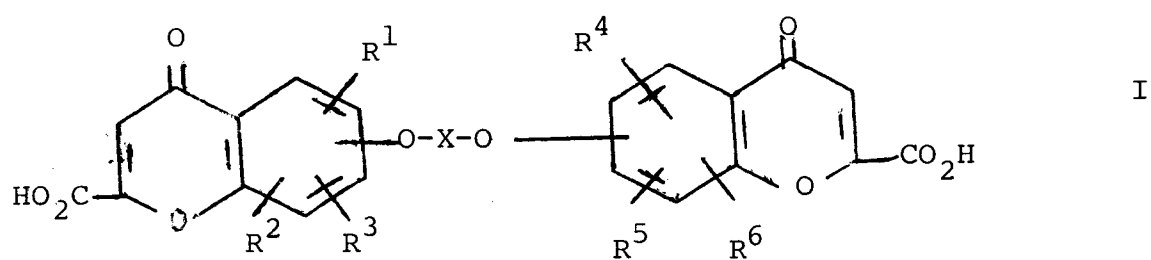
Förfarande för behandling av kroniska skinnsjukdomar

Fisons Limited
 Fison House
 9 Grosvenor Street
 London
 Englanti

Kroonisten ihosairauksien hoitomenetelmä. - Förfarande för behandling av kroniska skinsjukdomar.

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat yhdisteet, jotka ovat tarkoitettut ihosairauksien ja tiettyjen silmäsaairauksien hoitamiseksi.

Yhdisteitä, joiden yleiskaava on



ja niiden terapeuttisesti käyttökelpoisia suoloja, estereitä ja amideja, jossa kaavassa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat keskenään samanlaisia tai erilaisia ja jokainen niistä on H tai halogeeni, alempi alkyyli, hydroksi, alempi alkoksi, alempi alkenyyli, bentsyylioksi, nitro, substituoitu alempi alkyyli tai substituoitu alempi alkoksi, ja X on tyydyttynyt tai tyydyttymätön, substituoitu tai substituoimaton, suoraketjuinen tai haaravaketjuinen polymetyleeniketju, jonka joukossa voi olla yksi tai useampi karbosyklinen rengas tai happipitoinen heterosyklinen rengas, happiatomi tai karbonyyliryhmä, ovat esillä olevan keksin-

nön mukaisia aineita allergisten sairauksien hoitamiseksi ja varsinkin allergisen astman hoitamiseksi siten, että tätä ainetta annetaan lääkinlässä sisäänhengittämällä joko jauhemaisessa tilassa tai sumumaisena vesiseoksena.

Nyt on tehty se yllättävä havainto, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä on farmakologista tehoa, kun niitä käytetään lääkinlässä antamalla niitä ulkonaisesti imettäväisten iholle, jolloin ne ovat osoittautuneet käyttökelpoisiksi aineiksi käsiteltäessä imettäväisten, esimerkiksi ihmisten, kissojen ja koirien kroonisia ihosairauksia.

On myöskin todettu, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä on farmakologista tehoa annettaessa niitä tooppisesti käsiteltäessä silmäsairauksia sellaisessa tilanteessa ja olosuhteissa, joissa allergiset tai immuuniset reaktiot ovat ensisijaisia.

Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on saada aikaan menetelmä kroonisten ihosairauksien tai silmäsairauksien hoitamiseksi sellaisissa tapauksissa, että allergiset tai immuuniset reaktiot ovat ensisijaisia, ja keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, että annetaan tooppisesti tehokas määrä yleisen kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, esterä tai amidia näistä sairauksista kärsivän imettäväisen ihokudoksille tai silmäkudoksille.

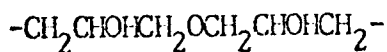
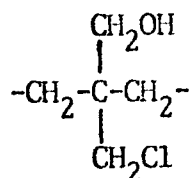
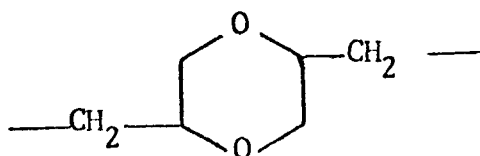
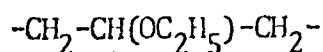
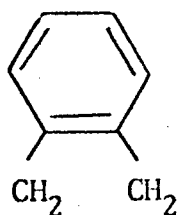
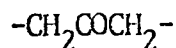
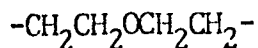
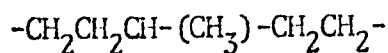
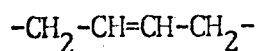
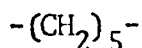
Esillä olevan keksinnön mukaisessa lääkinällisessä hoitotavassa on edullista käyttää sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat keskenään samanlaisia tai erilaisia, jolloin kukin näistä on vetyatomi tai halogeeniatomi (esim. kloori-, bromi-, jodi- tai fluoriatomi), alempi alkyyli (esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli tai tertiäärinen butyyli-ryhmä), hydroksi alempi alkoksi (esim. metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi tai tertiäärinen butoksi-ryhmä) tai substituoitu alempi alkyyli tai alempi alkoksi-ryhmä, (esim. hydroksi-(alempi)-alkoksi, alempi alkoksi-(alempi)-alkoksi, karboksyyli-(alempi)-alkoksi, hydroksi-(alempi)-alkyyli tai halo-(alempi)-alkyyli, kuten esimerkiksi kloori-, bromi-, jodi- tai fluori-(alempi)-alkyyli, alempi alkenyyli, esim. allyyli tai metyyli-allyyli, bentsyyli tai nitro, ja X on tyydyttynyt tai tyydyttymätön, substituoitu tai substituoinaton, suoraketjuinen tai haaraketjuinen polymetyleeniketju, jossa voi olla yksi tai useampi

karbosyklinen rengas tai happipitoinen heterosyklinen rengas (esim. bentseeni, dioksaani, tetrahydrofuraani tai dihydropyraanirengas), minkä lisäksi siinä voi olla happiatomeja tai karbonyyliryhmiä.

Yleensä on edullista, että eivät useammat kuin yksi R^1 , R^2 ja R^3 eivätkä useammat kuin yksi R^4 , R^5 ja R^6 ole muunlaisia kuin vetyjä ja ovat valitut sellaisesta ryhmästä, johon kuuluvat vetyatomit tai halogeeniatomit tai alkyyli-, hydroksi-, alkoksi- tai substituoidut alkoksiryhmät, ja X tarkoittaa samaa kuin mitä edellä on määritelty.

Erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa kaikki symboleista R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat vetyjä.

Symboli X voi käsittää suuren määrän erilaisia ryhmiä. Täten se voi esimerkiksi olla suoraketjuinen tai haaravaketjuinen tyydyttynyt tai tyydyttymätön hiilivetyketju. Lisäksi X voi olla sellainen ketju, jossa on yksi tai useampi happiatomi, karbonyyliryhmä tai karbosyklinen tai heterosyklinen rengas, minkä lisäksi se voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla (esim. kloori-, bromi-, jodi- tai fluoriatomilla), tai hydroksi- tai alemmalla alkoksi- (esim. metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, tert-butoksi- jne.) ryhmillä. Tyypillisiä esimerkkejä ryhmästä X ovat seuraavien kaavojen mukaiset ryhmät:

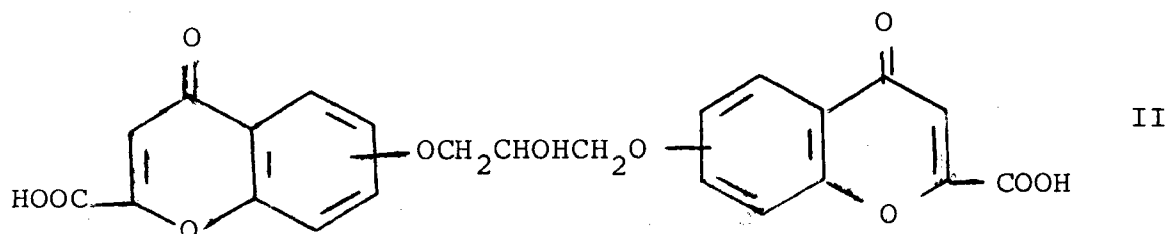


jne.

Ryhmä X on sopivimmin suoraketjuinen tai haaravaketjuinen hiilivetyketju, jossa voi olla yksi tai useampi happiatomi ja joka sisältää 3 - 7 hiiliatomia. Edullisesti tällainen ketju on polymetyleeniketju, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyli-ryhmällä, ja erityisen edullinen ketju on 2-hydroksi-trimetyleeniketju ($-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$).

Ketju $-\text{O}-\text{X}-\text{O}-$ voi liittyä kromonimolekyylien erilaisiin tai vastaaviin asemiin.

Esillä olevan keksinnön mukaan käytettävät, kaavan I mukaiset yhdisteet ovat sellaisia, joiden yleiskaava on seuraava:



Sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat esimerkiksi ammoniumsuolat, alkalimetallisuolat (esim. natriumin, kaliumin ja litiumin suolat), maa-alkalimetallien suolat (esim. magnesiumin ja kalsiumin suolat), ja niiden suolat orgaanisten amiinien kanssa (esim. suolat mono-, di- tai trialkyyli- C_{1-6} -amiinien, piperidiinien ja trialkanolli- C_{1-6} -amiinin kanssa). Edullisia estereitä ovat yksinkertaiset alkyyliesterit (esim. metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli- ja tertiääriset butyyliesterit). Edullisia amideja ovat yksinkertaiset amidit (esimerkiksi amidit ammoniakkin kanssa alempien alkyyliamiinien, kuten metyyliamiinin, etyyliamiinin, jne. kanssa) ja mutkikkaammat amidit aminohappojen kanssa, esim. glysiini.

Kaavan I ja sen johdannaisten mukaisia tyypillisiä keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat seuraavat:

- 1,3-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)propaanin dinatriumsuola,
- 1,3-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-2-hydroksopropaanin dinatriumsuola,
- 1,3-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani,
- 1,3-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-2-hydroksipropaanin kalsiumsuola,
- 1,3-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-2-hydroksipropaanin magnesiumsuola,
- 1,3-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-2-hydroksipropaanin dipiperidiinisua,
- 1,12-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-2,11-dihydroksi-4,9-dioksaanidodekaani,
- 1,4-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)butaani,
- 1,5-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)pentaani,
- 1,6-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)heksaani,

1,10-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi) dekaani,
 1,7-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-2,6-dihydroksi-4-oksaheptaani,
 1,5-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-2-oksapentaani,
 1,4-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-2,3-dihydroksibutaani,
 1,4-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-2-hydroksibutaani,
 1,5-bis(2-karboksikromoni-7-yylioksi) pentaani,
 1,10-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-3,8-dioksa-4,7-dioksodekaani,
 1,5-bis(2-karboksi-8-kloorikromoni-5-yylioksi) pentaani,
 1-(2-karboksokromoni-5-yylioksi)-3-(2-karboksikromoni-7-yylioksi)-
 2-hydroksipropaani,
 1-(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-5-(2-karboksikromoni-7-yylioksi)-
 pentaani,
 1,3-bis(2-karboksi-7-metyylikromoni-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani,
 1,3-bis(2-karboksi-8-etyylikromoni-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani,
 1-(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-3-(2-karboksi-8-etyyli-kromoni-5-
 yylioksi)-2-hydroksipropaani,
 1,5-bis(2-karboksikromoni-8-yylioksi)-pentaani,
 1,5-bis(2-karboksi-8-metyylikromoni-7-yylioksi)-pentaani,
 1,3-bis(2-karboksi-8-metyylikromoni-7-yylioksi)-2-hydroksipropaani,
 1,5-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-3-metyylipentaani,
 1,3-bis(2-karboksi-6-kloorikromoni-7-yylioksi)-2-hydroksipropaanin
 dinatriumsuola.
 1-(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-3-(2-karboksi-6-kloorikromini-7-yyli-
 oksi)-2-hydroksipropaanin dinatriumsuola,
 1,5-bis(2-karboksikromoni-6-yylioksi) pentaani,
 1,3-bis(2-karboksikromoni-7-yylioksi)-2-hydroksipropaani,
 1,2-bis(2-karboksikromoni-6-yylioksi)-2-hydroksipropaani,
 1,3-bis(2-karboksikromoni-6-yylioksi)-2-hydroksipropaani,
 1-(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-3-(2-karboksikromini-6-yylioksi)-2-
 hydroksipropaanin dinatriumsuola,
 1-(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-3-(2-karboksikromini-8-yylioksi)-2-
 hydroksipropaanin dinatriumsuola,
 1,8-bis(2-karboksikromini-5-yylioksi) oktaani,
 1,9-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi) nonaani,
 1,2-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi) etaani,
 1,3-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-2-kloorimetyyli-2-hydroksimetyy-
 lipropaanin dikaliumsuolan tetrahydraatti,
 1,3-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-2-etoksipropaanin dinatriumsuola,
 1,3-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)-2-oksopropaanin dinatriumsuola,

2,5-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi-metyyli)-dioksaanin dietyyli-
 esteri,
 1,3-bis(2-karboksi-7-metoksikromoni-5-yylioksi)-propan-2-oli,
 1,5-bis(2-karboksi-7-metoksikromoni-5-yylioksi)-pentaani,
 1,3-bis(2-karboksi-5(2-hydroksipropoksi)kromoni-7-yylioksi)-propan-2-
 oli,
 1,3-bis(2-karboksi-7-(2-hydroksipropoksi)kromoni-5-yylioksi)-propan-
 2-oli,
 1,5-bis(2-karboksi-5-metoksikromoni-7-yylioksi)pentaani,
 1,5-bis(2-karboksi-7-(2-hydroksipropoksi)-kromoni-6-yylioksi)-
 pentaani,
 1,3-bis(5-bentsyylioksi-2-karbokskromoni-7-yylioksi)propan-2-oli,
 1,3-bis(2-karboksi-5-metoksikromoni-7-yylioksi)propan-2-oli,
 1,3-bis(2-karboksi-5-hydroksikromini-7-yylioksi)propan-2-oli,
 1,3-bis(8-allyyli-2-karboksikromoni-5-yylioksi)propan-2-oli,
 1,3-bis(8-allyyli-2-karboksikromoni-7-yylioksi)propan-2-oli,
 1-(8-allyyli-2-karboksikromoni-7-yylioksi)-3-(2-karboksikromoni-7-yy-
 lioksi)-propan-2-oli,
 1,3-bis(2-karboksi-8-metallyylikromoni-7-yylioksi)propan-2-oli,
 1,3-bis(8-allyyli-6-bromi-2-karboksikromoni-7-yylioksi)propan-2-oli,
 1-(8-allyyli-2-karboksikromoni-7-yylioksi)-3-(2-karboksikromini-6-
 yylioksi)propan-2-oli,
 1,5-bis(8-allyyli-2-karboksikromoni-7-yylioksi)pentaani,
 1,3-bis(2-karboksi-8-nitrokromini-5-yylioksi)-propan-2-oli.

Kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää
 suolaa, esteriä tai amidia voidaan antaa tooppisesti imettäväisten,
 varsinkin ihmisten, kissojen tai koirien ihon tai silmien sairauksiin
 kaikissa sopivissa muodoissa. Kaavan I mukaisia yhdisteitä on edullista
 antaa voiteina, joissa kaavan I mukainen yhdiste on hienojakoisena
 dispergoitu vahamaiseen, rasvamaiseen, proteiinipitoiseen tai parafii-
 nimaiseen runkoaineeseen, varsinkin pehmeään parafiinirunkoaineeseen.
 Voiteiden runkoaineina voidaan käyttää nestemäistä parafiinia, kovaa
 parafiinia ja villarasvaa.

On edullista käyttää ainesesta, jossa on suurehko suhteellinen määrä
 (esim. 70 - 90 painoprosenttia) valkoista tai keltaista pehmeää para-
 fiinia ja pienehkö suhteellinen määrä nestemäistä parafiinia (5 - 15
 painoprosenttia) ja kovaa parafiinia (0 - 12 painoprosenttia).

Voide voi sisältää myös muita nestemäisiä komponentteja, esim. vettä tai polyetyleeniglykolia, jotta runkoaineen konsistenssia eli tilaa voitaisiin parantaa, jolloin vaikuttavana lisäaineena käytetään liuotinta sillä tavalla, että tämä vaikuttava lisäaine voidaan steriloida suodattamalla ja/tai aktiivisen aineen runkoaineesta pois tapahtuvan siirtymisnopeuden muuttamiseksi.

Kaavan I mukainen yhdiste voidaan vaihtoehtoisesti muuttaa emulsioksi, joka voi olla joko öljyä vedessä olevaksi tyyppiä tai vettä öljyssä olevaksi tyyppiä. Sopivia edellisen tyyppin emulgointiaineita ovat natrium-, kalium-, ammonium- ja trietanoliamiinisaippuat, polysorbattit ja kationiset, anioniset ja ei-ioniset emulgointivahat. Sopivia emulgointiaineita jälkimmäiselle tyyppille ovat kalsiumsaippuat, villarasva, villa-alkoholi, mehiläisvaha ja tietyt sorbitaaniesterit.

Voideseokset ja emulsioseokset voivat haluttaessa sisältää vaikuttavan suhteellisen määrän farmaseuttisesti hyväksyttävää säilytysainetta tai sterilointiainetta, joka soveltuu voiteisiin tai emulsioihin. Esimerkkejä käyttökelpoisista säilytysaineista ovat seuraavat:

- (i) Klooributoli (2,2,-trikloori-1,1-dimetyylietanolihiemihydraatti), jota voi seoksessa olla noin 0,5 painoprosenttia,
- (ii) Kloorikresoli, jota seoksessa voi olla noin 0,05 - 0,2 painoprosenttia ja
- (iii) Metyyli-p-hydroksibentsoaatti joko sellaisenaan tai yhdistettynä propyyli-p-hydroksibentsoaattiin.

Hydroksibentsoaattiestereiden kokonaispitoisuus seoksessa voi olla rajoissa noin 0,08 - 0,2 painoprosenttia.

Muista käyttökelpoisista säilytysaineista mainittakoon tiomersaali.

Kaavan I mukainen yhdiste voidaan vaihtoehtoisesti muuttaa pesunesteeksi tai linjamentiksi liuottamalla tai dispergoimalla yhdistettä vesipohjaiseen tai öljypohjaiseen runkoaineeseen. Sopivia säilytysaineita voidaan sisällyttää ainesekseen. Etanolia ja/tai glyserolia voidaan lisätä vesipitoiseen runkoaineeseen. Esimerkkejä sopivista öljypitoisista runkoaineista ovat arabiöljy, kastoriöljy ja muut kasviöljyt. Jos halutaan valmistaa pastoja tai geelejä, voidaan sakeutusainetta

lisätä vesipitoiseen runkoaineeseen. Nämä lisäaineet voivat toimia myös emulsioiden stabilointiaineina. Sopivia aineita ovat Carbopol, bentoniitti, liukenevat selluloosajohdannaiset (esim. natriumkarboksimeetyyliselluloosa, hydroksipropyylimetyyliselluloosa), Veegum ja polyvinyylialkoholi.

Muita lisäaineita ovat esimerkiksi kostutusaineet, hapettumisen estoaineet, hajusteet ja pigmentit, joita voidaan haluttaessa myöskin lisätä aineseokseen.

Kaavan I mukainen yhdiste voidaan myös muuttaa hienojakoiseksi jauheeksi (vaikkakaan tällaiset valmisteet eivät sovellu silmäsairauksien käsittelymiseen), jolloin kahta tai useampaa lisäainetta sekoitetaan perusteellisesti hienojakoiseksi jauheeksi. Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan I mukaista yhdistettä käyttää liuoksena tai suspensiona nestemäisessä runkoaineessa kiinteään runkoaineen pinnalle sijoitettuna ja tällä tavoin päällystetyt hiukkaset kuivataan. Esimerkkejä kiinteistä runkoaineista, jotka tavallisesti steriloidaan, ovat talkki, tärkkelys, laktoosi, sinkkioksidi, kevyt kaoliini ja kalsiumkarbonaatti.

Sellainen puolikiinteä runkoaine, joka on todettu erittäin sopivaksi runkoaineeksi, perustuu rasva-alkoholin ja glykolin seokseen. Sopivia rasva-alkoholeja ovat tyydyttyneet alkanolit, joissa on 16 - 24 hiiliatomia, ja sopivia glykoleja ovat 1,2-propyleeniglykoli, 1,3-propyleeniglykoli, polyetyleeniglykolit, joiden molekyylipaino on 100 - 800, ja dipropyleeniglykoli. Rasva-alkoholia ja glykolia on seoksessa 15 - 45:45 - 85 paino-osaa ja sopivimmin 20 - 35:55 - 80 paino-osaa. Haluttaessa voi aineseoksessa olla myös plastisointiainetta, esim. polyetyleeniglykolia, jonka molekyylipaino on 800 - 20.000 tai 1,2,6-heksaanitriolia, ja/tai myös tunkeutumista edistävää ainetta voi seoksessa olla.

Kaavan I mukaista yhdistettä tai sen suolaa, esterä tai amidia voi tämän keksinnön mukaisissa aineseoksissa olla 0,5 - 20 painoprosenttia.

Tyypillisiä kaavan I mukaisia yhdisteitä sisältäviä aineseoksia, jotka ovat tarkoitettut ihosairauksien hoitoon, havainnollistavat seuraavat esimerkit:

Esimerkki 1Voide

Kaavan I mukaista yhdistettä	10	painoprosenttia
Nestemäistä parafiinia BP	10	"
Villarasvaa BP	10	"
Valkoista pehmeää parafiinia BP	70	"

Esimerkki 2Veteen sekoittuva voide

Kaavan I mukaista yhdistettä	10	painoprosenttia
Polyetyleeniglykolia 400	40	"
Polyetyleeniglykolia 4000	50	"

Esimerkki 3Vesipitoinen emulsio

Kaavan I mukaista yhdistettä	5	painoprosenttia
Emulgointivoidetta BP	30	"
Kloorikresolia	1	"
Puhdistettua vettä	64	"

Esimerkki 4Vesipitoinen emulsio

Kaavan I mukaista yhdistettä	10	painoprosenttia
Villa-alkoholeja BP	3	"
Kovaa parafiinia BP	12	"
Valkoista pehmeää parafiinia BP	10	"
Nestemäistä parafiinia BP	30	"
Puhdistettua vettä	35	"

Esimerkki 5Pesuneste (vesipitoinen)

Kaavan I mukaista yhdistettä	10	painoprosenttia
Glyserolia	20	"
Alkoholia (95 %)	20	"
Natriumkarboksimeetyyliselloosaa	1	"
Puhdistettua vettä	49	"

Esimerkki 6Pesuneste (öljypohjainen)

Kaavan I mukaista yhdistettä	15	painoprosenttia
Arakis-öljyä	85	"

Esimerkki 7Hienojakoinen jauhe

Kaavan I mukaista yhdistettä	10	painoprosenttia
Sinkkioksidia	25	"
Puhdistettua talkkia	10	"
Steriloitavissa olevaa maissitärkkelystä	55	"

Esimerkki 8Runkoaineena rasva-alkoholi/glykoli

Kaavan I mukaista yhdistettä	10	painoprosenttia
Stearyylialkoholia	27	painoprosenttia
Propyleeniglykolia	63	painoprosenttia

Kaavan I mukaista yhdistettä on tyypillisesti edellä selostetuissa seoksissa 5 - 20 painoprosenttia ja varsinkin 10 - 15 painoprosenttia.

Kaavan I mukaista yhdistettä sisältäviä tyypillisiä ainesseoksia, jotka ovat tarkoitettut annettavaksi tooppisesti silmänkudoksiin, havainnollistetaan seuraavissa esimerkeissä.

Esimerkki 9

1,3-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)- propan-2-olin dinatriumsuolaa	4,0	painoprosenttia
Valkoista pehmeää parafiinia BP	81,0	"
Nestemäistä parafiinia BP	10,0	"
Kovaa parafiinia BP	5,0	"

Esimerkki 10

1,3-bis(2-karboksikromini-5-yylioksi)- propan-2-olin dinatriumsuolaa	4,0 painoprosenttia
Puhdistettua vettä	riittävä määrä
Yhteismäärä	100 painoprosenttia
Runkoaineseos:	
Polyetyleeniglykolia 400	5,0 painoprosenttia
Valkoista pehmeää parafiinia BP	80,0 "
Nestemäistä parafiinia BP	10,0 "
Kovaa parafiinia BP	5,0 "

Kaavan I mukaista yhdistettä on tyypillisesti sellaisissa seoksissa, jotka ovat tarkoitettut tooppista käyttämistä varten silmän sairauksiin määrinä 0,5 - 10 painoprosenttia ja edullisesti 2 - 6 painoprosenttia.

Mikäli aineseoksissa on yhdisteen kiinteitä hiukkasia, esim. suspensiona tai dispersiona taikka jauhemaisissa muodoissa, on edullista, että näiden keskimääräinen hiukkaskoko on alueella 0,01 - 10 mikronia.

Esillä olevan keksinnön mukaisia aineseoksia voidaan käyttää kaikilla sopivilla teknillisillä tavoilla, esim. sekoittamalla kiinteät ainekset kuivina tai jauhamalla kiinteät ainekset keskenään tai emulgoimalla kaavan I mukaisen yhdisteen vesiliuos sopivaan öljypohjaan.

Kaavan I mukaista yhdistettä tai sen johdannaista levitetään edullisesti potilaan iholle sopivimmin voidemaisena, emulsiomaisena tai pastamaisena ihon sairaalle alueelle. Vaihtoehtoisesti yhdistettä voidaan imeyttää harsoon tai tuppoon ja tämä tuppo voidaan sen jälkeen levittää sairaalle ihon alueelle. Myös voidaan jauhetta, joka sisältää vaikuttavaa ainetta, puhalttaa tai pölyttää sairaalle ihon kohdalle. Aineen tooppiseksi levittämiseksi silmän kudoksille on edullista käyttää voiteita ja emulsioita.

Kaavan I mukaisen yhdisteen käyttömäärät riippuvat sairauden vaikeudesta ja käsiteltävän ihonpinnan suuruudesta. Toistettuja käsittelyjä voidaan suorittaa toistamiseen päivittäin, esim. 1 - 6 kertaa päivässä. Kun kysymyksessä on silmien hoito, käytetään sairasta silmää kohti noin 0,5 - 4,0 mg vaikuttavaa ainetta 1 - 4 kertaa päivässä, jolloin on todettu hyviä tuloksia saatavan käyttämällä sitä kaksi kertaa päivässä. Luonnollisesti voidaan haluttaessa käyttää lääkeainetta useammin.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä johdannaisia voidaan käyttää parannettaessa imettäväisten ja varsinkin ihmisten erilaisia sairauksia. Sellaisia ihotauteja, joita voidaan käsitellä esillä olevan keksinnön mukaisesti, ovat ihon syöttösulujen toimintaan liittyvät reaktiot ja/tai vasta-aine/antageeni-reaktiot, joita sairauksia ovat ekseemit, ihottumat, hilsetystit, ihotaudit, rokahtumaihottumat, rakkoihottumat ja krooniset ihoaavaumat sekä varsinkin sellaiset ihotaudit, joita syntyy trooppisten ilmastojen vaikutuksesta. Kaavan I mukaiset yhdisteet soveltuvat täten erityisen hyvin parannettaessa ihmisen atooppista ekseemiä eli luontaista liikaherkkyysekseemiä.

Niitä silmänpinnan sairauksia, joiden parantamiseen esillä olevan keksinnön mukainen menetelmä soveltuu hyvin, ovat ennen kaikkea vernaalinen katarri (vernal keratoconjunctivitis) ja sarveiskalvon reunuksen haavauma tai tiivistymä. Muita sairauksia, joita voidaan parantaa esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä, ovat heinäkuumeesta aiheutuvat silmänsairaudet, "allergiset silmät", jolloin allergeeni eli allergisuutta aiheuttava aine on joko tunnettu tai tuntematon sekä kevätkesän sidekalvon tulehdus. Viimeksi mainittua termiä eli sanontaa käytetään tarkoittamaan silmien allergisia sairauksia, joita esiintyy keväällä ja kesällä, jolloin ulkopuolinen allergeeni eli allergisuutta aiheuttava aine on sairauden aiheuttaja. Muita mainittavia silmänsairauksia, jotka voidaan parantaa esillä olevan keksinnön mukaisesti, ovat "ärsyyntyvät silmät" eli "ei-spesifinen sidekalvontulehdus", Herpes Simplex Keratitis ja Conjunctivitis, Herpes Zoster Keratitis ja Conjunctivitis, rauhasvirusinfektiot eli adenovirus-infektiot, silmärisake-sidekalvontulehdus, sarveiskalvon homograafinen rejektio, trakooma, etupuolinen silmän keskikalvontulehdus eli anterioruveitis sekä herkkyyys rohdoksiin nähden.

Esimerkki 11

Voideseoksia valmistettiin sekoittamalla 1,3-bis(2-karboksikromoni-5-yylioksi)2-hydroksipropaanin dinatriumsuolaa vaseliinipohjaan, jolloin saatiin voiteita, joissa oli 5 tai 10 painoprosenttia dinatriumsuolaa. Näitä voiteita annettiin potilaille, jotka kärsivät ekseemeistä, varsinkin atooppisesta ekseemasta, levittämällä voiteita ihon sairaille kohdille 2 - 4 kertaa päivässä.

Käsiteltäessä 16 potilasta todettiin heissä olleen syyhytaudin parantuneen 7 - 10 päivän kuluttua ja 4 kuukauden pituisena koeaikana jatkettiin käsittelyä voiteilla ihon parantamiseksi. Muutamissa tapauksissa oli tämän keksinnön mukaisesti saatu paraneminen ainakin yhtä hyvä kuin se paraneminen, joka olisi voitu saada aikaan käyttämällä steroidipitoisia voiteita.

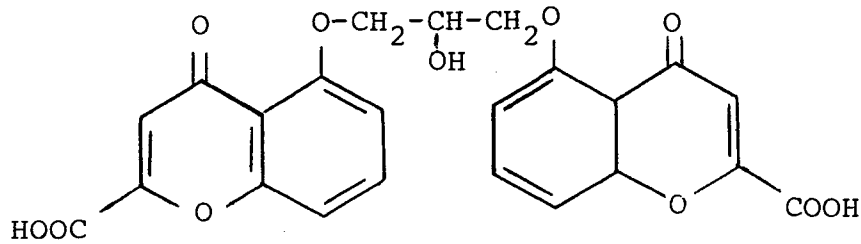
Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on aikaansaada myös sellainen aineeseos, joka sopii tooppisesti levitettäväksi imettäväisten ja varsinkin ihmisten ihon tai silmän kudoksille, ja tälle aineeseokselle on tunnusomaista se, että siinä on kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, esterä tai amidia sekä varsinkin kaavan II mukaista yhdistettä tai sen dinatriumsuolaa sekoitettuna sellaiseen laimennusaineeseen, joka sopii ihon pinnalle tapahtuvaa tooppista käsittelyä varten.

Tässä yhteydessä käytetty sanonta "alempi" tarkoittaa sellaisia $R^1 - R^6$ -arvoja, joissa ryhmä sisältää 1 - 6 hiiliatomia.

Tiettyjä kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden valmistusta on selostettu englantilaisessa patenttijulkaisussa 1144905.

Patenttivaatimus

Menetelmä seoksen valmistamiseksi, joka on tarkoitettu iholle levitettäväksi ihosairauksien hoidossa tai silmäsairauksien hoitoon, joihin sairaustapauksiin liittyy allergia- ja immuunireaktioita, tunnettu siitä, että yhdisteestä, jonka kaava on



tai sen alkalimetallisuolasta, edullisesti dinatriumsuolasta, valmistetaan geeli lisäämällä sopiva määrä vettä ja "Carbopol"-sakeutusaine^{4a}.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____
Iso-Britannia - Storbritannien 1.190.193 (C07d 7/46) 1.144905
Norja - Norge (C07d 7/34) _____
Ranska - Frankrike _____
Ruotsi - Sverige _____
Saksa - BRD - Tyskland _____
Sveitsi - Schweiz _____
Tanska - Danmark _____
USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

79-05-29 Hely Lomma.
Allekirjoitus