

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 875624 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **875624**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
A61K 31/375
A61K 31/16

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.04.1987**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.12.1987**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.12.1987**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **15.04.1987 PCT/EP1987/000203**
Internationell ansökan - International
application

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

22.04.1986 NO 861585

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Weiders Farmasøytiske A.S., Hausmannsgaten 6, P.O. Box 9113 Vaterlan Oslo, TOWN UNKNOWN, NORJA, (NO)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Braenden, Olav Johan, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Vilustumistautia vastustava pakkaus, vilustumistautia vastustava valmiste ja niiden käyttö.

Antiförkylningsförpackning, antiförkylningspreparat och användning av dessa.

Vilustumistautia vastustava pakkaus, vilustumistautia vastustava valmiste ja niiden käyttö

Vilustumistauti on eräs maailman laajimmalle levinneistä taudeista. Joissakin maissa on arvioitu, että 15 % kaikista tautien aiheuttamista työstä poissaoloista johtuu vilustumisesta ja vaikka tautia ei ole katsottu vaarallisimpien tautien joukkoon kuuluvaksi, on se kuitenkin yhteiskunnalle kalliimpien tautien joukossa. Se usein edeltää myös muita hengitystietauteja, kuten keuhkoputkentulehdusta ja keuhkokuumetta.

Tähän mennessä ei ole löydetty mitään tehokasta vilustumista vastustavaa hoitokeinoa. Kauan on yritetty valmistaa rokotetta, mutta nämä yritykset eivät ole olleet menestyksellisiä, luultavasti aiheutuen tämän taudin erityisistä ominaisuuksista. Tauti, jotka tavallisesti kutsutaan vilustumiseksi, aiheutuu suureksi osaksi rhinoviruksen aiheuttamasta infektiosta. Tällaista virustyyppiä on olemassa enemmän kuin 100 erilaista muunnelmaa. Tämä virus esiintyy ja lisääntyy nenän limakalvoilla ja kurkun ylimmissä osissa ja se vaurioittaa tai tuhoaa samanaikaisesti limakalvoa. Toisin kuin influenssavirus rhino-virus ei siirry vereen. Se tarvitsee lämpötilan noin 33 °C ja suuren määrän happea, siis olosuhteet, joita erityisesti havaitaan nenäontelossa. Nämä spesifiset kasvuolosuhteet aiheuttavat luultavasti sen, ettei sopivaa rokotetta ole tähän mennessä löydetty.

Hyvin tunnettua on se, että askorbiinihapolla (vitamiini C) on käyttöä kontrolloitaessa vilustumista, katso Linus Pauling, "Vitamin C and the Common Cold", W. H. Freeman ja Co., San Francisco, 1970.

Myös keksijä on aikaisemmin esittänyt askorbiinihapon käyttämistä vesiliukoisen suolan muodossa hoidettaessa paikallisesti vilustumista (katso "The Common Cold: New Approach", The Journal of International Research

Communications, syyskuu 1973). Syynä siihen, että tavallinen askorbaattiliuos on havaittu sopivaksi hoidettaessa vilustumista, johtuu ensisijaisesti siitä, että se on tehokas ja myrkytön pelkistävä aine. Seurauksena tästä

5 askorbaatin pelkistävästä ominaisuudesta ei havaita edellä esitettyjä olosuhteita, jotka ovat edullisia rhinoviruksen kasvulle.

Vaikka askorbiinihapon/askorbaatin käytöllä on edullista vaikutusta, on tämä vaikutus hieman lyhyempää

10 vaikutusajaltaan kuin mitä olisi toivottavaa.

Nyt on yllättäen havaittu, että lisäämällä dekspan-tenolia (d-pantenoli) askorbaattiin, saadaan farmaseuttinen valmiste, jolla on odottamattomia ja edullisia ominaisuuksia. Tämä aiheutuu oletettavasti askorbaatin ja

15 dekspantenolin yhteisvaikutuksesta.

Käyttämällä keksinnön yhdistettä paikallisesti nenään, suuhun tai kurkkuun hoitoa tarvitsevalle nisäkkäällä kuten esimerkiksi ihmisellä, saadaan aikaiseksi huomattavasti suurempi askorbaatin pitoisuus limakalvoilla

20 kuin millään suun kautta annettavalla mega-annoksella. Siten saadaan käyttämällä keksinnön mukaisia tippoja noin 1 ml paikallisesti 1000 kertaa suurempia askorbaatin tasoja nenässä kuin ottamalla 15 g C-vitamiinia suun kautta yhtenä annoksena. Lisäksi keksinnön mukaisella valmis-

25 teella saadaan toivottu pitempi vaikutus limakalvolle.

Siten esillä olevan keksinnön kohteena on esittää vilustumista vastustava valmiste, joka on oleellisesti isotoonisena vesiliuoksena, joka sisältää dekspantenolia ja vesiliukoista, fysiologisesti hyväksyttävää askorbaat-

30 tia.

Edelleen keksinnön kohteena on esittää vilustumista vastustava pakkaus, jossa on vesiliukoista, fysiologisesti hyväksyttävää askorbaattia ja dekspantenolia. Edelleen keksintö kohdistuu kyseisen pakkauksen käyttämiseen

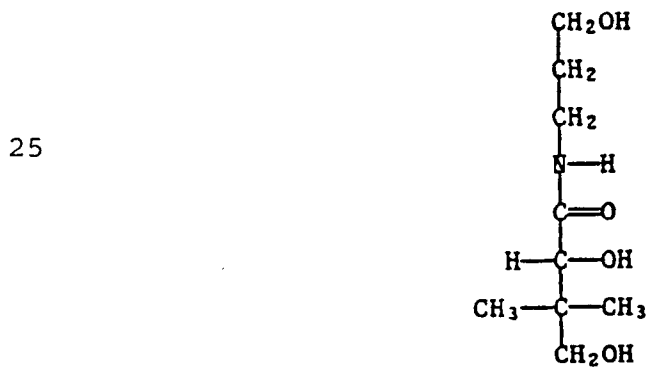
35 valmistettaessa kyseistä vilustumista vastustavaa valmis-

tetta. Keksinnön kohteena on edelleen keksinnön mukaisen valmisteen käyttäminen hoidettaessa tai ehkäistäessä ti-
loja, jotka ovat herkkiä esitetylle synergistiselle yhdis-
telmälle, jossa on vesiliukoista, fysiologisesti hyväksyt-
5 tävää askorbaattia ja dekspantenolia.

Vesiliukoinen, fysiologisesti hyväksyttävä askor-
baatti on esimerkiksi alkalimetalliaskorbaatti kuten
natrium- tai kaliumkorbaatti tai askorbaatti kuten kalsium-
askorbaatti, sinkkiaskorbaatti tai ammoniumaskorbaatti.
10 Edullinen on alkalimetalliaskorbaatti, erityisen edullinen
on natriumkorbaatti, jolla on seuraava kaava:



Vastaava isoaskorbaatit kuuluvat myös mukaan. Dekspante-
noli, joka tunnetaan myös D-pantenolina, on (R)-2,4-di-
20 hydroksi-N-(3-hydroksipropyyli)-3,3-dimetyyllibutaani-
amidi, jolla on seuraava kaava:



Dekspantenolin tilalla voidaan käyttää myös di-pantenolia,
mutta sillä saadaan hieman pienempi vaikutus.

Pakkaus ja valmiste sisältävät askorbaattia, kuten
edellä on määritelty, ja dekspantenolia oleellisina aktii-
35 visina aineosina, edullisessa suoritusmuodossa ainoana
aktiivisina aineosina.

Askorbaattia ja dekspantenolia tulisi käyttää mooli-
 suhteessa 5:1 - 1:5, edullisesti noin 2:1 - 1:2, vielä
 edullisemmin lähes yhtäsuurina moolimäärinä. Valmistessa
 on mahdollista käyttää jompaa kumpaa aineosaa ylimäärin,
 5 koska aineosilla on myös erikseen omaa edullista vaikutus-
 ta. Kuitenkin valmisteeseen tulee olla oleellisesti isotoonis-
 ta, sen tulee olla ärsyttämätöntä ja kudoksille sopivaa
 ja pH:n tulee olla lähellä arvoa, joka tavallisesti esiin-
 tyy nenässä (suussa ja kurkussa). Isotooninen liuos taval-
 10 lisesti määritetään liuokseksi, joka on iso-osmoottinen
 0,9 % natriumkloridiliuoksen kanssa. Edullisesti välittö-
 mät oleellisesti isotooniset valmisteet voivat olla hieman
 hypertoonisia, mutta tavallisesti valmisteeseen toonisuus on
 sama kuin 0,9 % natriumkloridiliuoksen tai lähellä 0,9 %:n
 15 natriumkloridiliuoksen toonisuutta. Nenän eritteiden pH
 on hieman emäksinen (pH on välillä 8-9). Siten valmisteeseen
 pH on edullisesti lähes neutraali siis noin pH-arvossa 6-7.

Muistaen, että valmisteeseen tulee olla isotooninen,
 on edullista käyttää liuoksia, joissa on noin 3 p-% deks-
 20 pantenolia ja ekvimolaarinen määrä askorbaattia. Silloin
 kun käytetään natriumaskorbaattia, sisältää valmiste noin
 3 p-% natriumaskorbaattia ja noin 3 p-% dekspantenolia.

Valmiste voi sisältää myös isotoonisuutta tai pH:ta
 säättäviä lisäaineita ja hyväksyttäviä makuaineita ja säi-
 25 löntäaineita.

Isotoonisuuden säätämiseen käytetään edullisesti
 natriumkloridia. pH:ta säättäviä aineita ovat puskurit esi-
 merkiksi boraattipuskurit tai edullisesti fosfaattipusku-
 rit. Sopivia säilöntäaineita ovat esimerkiksi metyyli- tai
 30 propyyli-p-hydroksibentsoaatti, klorobutanoli tai edulli-
 sesti bentsalkoniumkloridi. Makuaineita tai keinotekoisia
 makeuttimia voi olla läsnä kuten esimerkiksi banaatti-
 uutetta (erityisesti lapsille), anista, mentolia tai ana-
 nasta. Nämä aineosat ovat valinnaaisia ja mikäli niitä on,
 35 ovat ne läsnä pieninä määrinä.

Silloin kun käytetään vapaata askorbiinihappoa, on oleellista lisätä emäksistä suolaa kuten natriumkarbonaattia, valmisteen pH:n säätämiseksi lähelle neutraalia.

Ei öljyä eikä glyseriiniä tai mitään muuta ainetta, joka estäisi nenäkudoksen värekarvojen liikettä, tulisi olla läsnä valmisteessa.

Vasta valmistettujen valmisteiden redox-potentiaali rH (johdettu Clarkin kaavalla) on 15,5 kun nenän liman keskimääräinen rH on 23-24 (yksityiskohtia varten katso esimerkki 4). Siten esillä olevan keksinnön valmiste alentaa nenän redox-potentiaalia mikä on edullista, koska alempi potentiaali on haitallinen vilustumistaudin virusten kasvuolosuhteille.

Siksi suoritettiin kokeita, joilla pyrittiin määrittämään keksinnön valmisteen vaikutusaika:

Käytettiin 1 ml nenätippoja kunkin koehenkilön molempiin sieraimiin. Tämän jälkeen 1, 2, 5, 9, 12, 15 ja 24 tunnin kuluttua otettiin nenähuuhteet seuraavasti:

Kumpaankin sieraimen johdettiin fysiologista suolaliuosta (3 ml) pipetistä kohteen ollessa istuvassa asennossa pää taivutettuna taaksepäin - nestettä ei nielaistu lainkaan. Tämän jälkeen neste otettiin talteen lasisäiliöön, kohde nojasi eteenpäin ja puhalsi sen ulos. Tämä toistettiin kahdesti. Näin saadut huuhteet yhdistettiin ja siirrettiin 100 ml:n pulloon ja lisättiin 5 ml seuraavia reagensseja:

R.1.: 2 % kaliumferrisyanidin vesiliuosta,

R.2.: 4 % ferrikloridin vesiliuosta.

Tämän jälkeen pullot täytettiin merkkiin tislattulla vedellä. R.1:n ja R.2:n sekoittaminen aiheuttaa ruskean värin, mutta läsnä oleva pelkistävä aine muuttaa liuoksen siniseksi Berlinin sinisen värin muodostuessa. Sinisen värin intersiteetti mitattiin käyttäen Lovibond-värinmittauslaitetta (kyvetin leveys $1/2$ tuumaa, 1,27 cm) ja taulukossa 1 annetaan koetulokset. Mittaukset tehtiin 3 minuuttia

reagenssien lisäämisen jälkeen. Saadut arvot ovat suoraan verrannollisia nenähuuhteiden pelkistysvoimaan ja ne indikoivat siten liuosten aktiivisuutta antioksidantteina siis ne indikoivat liuosten tehokkuutta muuttaa nenän limakalvon hapetus-pelkistys potentiaalia. Vain sinisen värin intensiteetit esitetään taulukossa 1. Tulisi havaita, että tämä menetelmä voi vain approksimoida pelkistymiskyvyn mittausta, koska suuri osa pelkistysvoimasta jää ilmaan, joka on liian paksua huuhdottavaksi nenähuuhteluilla.

TAULUKKO 1

Lovibond lukemat

Huuhtelut	8,2	7,1	5,2	3,5	1,5	0,9	0
tunteja	1	2	5	9	12	15	24

Taulukon 1 perusteella on ilmeistä, että nenätippojen hapettumista vastustava vaikutus on suhteellisen pitkäikäistä. Tutkituissa tapauksissa havaittiin, että tippojen käyttö kolmesta neljään kertaan päivässä on riittävä ylläpitämään merkittävää muutosta hapetus-pelkistys potentiaalissa.

On havaittu edullisemmaksi valmistaa valmisteet etukäteen kahden erillisen yksikön pakkauksena, joissa toinen yksikkö sisältää kuivaa, vesiliukoista fysiologisesti hyväksyttävää askorbaattia kuten natriumkorbaattia, sopivasti lasipulloon, joka on varustettu pipetillä. Dekspantenolin vesiliuos pidetään toisessa yksikössä, kuten esimerkiksi lasipullossa. Juuri ennen käyttöä näiden kahden yksikön sisällöt sekoitetaan esimerkiksi kaatamalla dekspantenolin vesiliuos lasipulloon, joka sisältää lähtöaskorbaatin. Lähtöaskorbaatin ja dekspantenolin määrän tulee olla säädetty siten, että saadusta liuoksesta tulee oleellisesti isotooninen. Pipetillä varustetun lasipullon tilalla voidaan käyttää esimerkiksi puristettavaa pulloa valmistetaan annostelemiseksi suihkeena. Syynä siihen, minkä vuoksi on edullista pitää valmisteen kaksi aktiivista

aineosaa erillisissä yksiköissä, jotka sekoitetaan juuri ennen käyttöä, on se että lopullisella tuotteella on rajoitettu kestävyys, koska se helposti altistuu ilman hapelle. Kuitenkin kuiva lähtöaskorbaatti on stabiili ja
 5 samoin on dekspantenoli joko sekoittamattomana tai liuoksena. Jopa lopullinen seos on stabiili 30 päivää, siten että valmisteen stabiilisuus voidaan taata käyttäjälle yhdeksi viikoksi. Tämä on varmistettu analysoimalla keksinnön mukainen valmiste pH:n suhteen ja redox-potentiaalin
 10 suhteen 30 päivän aikana. Valmisteen ominaisuudet pysyvät edullisella alueella, joka on esitetty edellä, niin pitkän ajan, että se on riittävää hoidettaessa vilustumista.

Valmiste voidaan valmistaa myös pakkauksesta, jossa on lasketut, punnitut määrät sekoittamattomia aktiivisia
 15 aineosia, askorbaattia ja dekspantenolia, ilman vettä. Tämä pakkaus on stabiili pitemmän aikaa ja sopiva määrä tislattua vettä lisätään siihen juuri ennen käyttöä, jolloin saadaan liuos, joka voidaan käyttää suoraan. Lopullinen liuos voidaan säilyttää myös pakastettuna.

20 Uutta valmistetta voidaan käyttää ehkäisevänä aineena tai vilustumistaudin puhkeamisen jälkeen. Sitä käytetään sopivasti ehkäisevänä aineena esimerkiksi sen jälkeen kun vilustumisepidemia on puhjennut, ja se estää sillä hoidettuja henkilöitä merkittävästi saamasta vilustumistautia.

25 Lisäksi pakkaus ja valmiste voivat olla edullisia ja/tai suojaavia pölyä ja saastunutta ilmaa vastaa ja niitä voidaan käyttää allergiaa vastustavina ja antihistamiinisina aineina esim. nisäkkäille, erityisesti ihmisille, joilla on heinänuha.

30 Valmistetta on menestyksellisesti testattu eri yksilöillä, jotka eivät ole saaneet vilustumistautia, vaikka ovat olleet ympäristössä, jossa esiintyy paljon vilustumista, tai jotka ovat nopeasti toipuneet sairastuttuaan vilustumistautiin. Laajempi systemaattinen koe suoritettiin
 35 sotaleirissä, jossa kaikki vapaaehtoiset olivat lähes sa-

man ikäisiä ja joilla oli lähes samat olosuhteet. Ryhmä koehenkilöitä sai valmistetta, joka sisälsi esitettyjä aineosia, (katso esimerkki 1) samalla kun toinen ryhmä sai plasebo-valmistetta, kummassakin tapauksessa noin
 5 1 ml:n (20-30 tippaa) kumpaankin sieraimen noin viisi kertaa päivässä. Kukaan koehenkilöistä ei tiennyt, saivatko he plasebo-valmistetta tai valmistetta, joka sisälsi aktiivisia aineosia.

Hoitojakson jälkeen kaikki koehenkilöt kirjoittivat
 10 selostuksen, jossa he ilmoittivat, oliko vilustuminen "täysin parantunut", "parantunut" tai "ei parantunut".

Tulokset olivat seuraavia:

Koehenkilöiden lukumäärä				
	Täysin parant.	Parant.	Ei parant.	Yhteensä
15 käsiteltyjä	86	83	10	179
plasebo	3	6	36	45

Kuten havaitaan oli käsiteltyssä ryhmässä "täysin parantuneita" tai "parantuneita" 169 koehenkilä, siis
 20 noin 94 %, samalla kun vastaava arvo niille, jotka saivat vain plasebo-valmistetta, oli noin 20 % (9 koehenkilöä 45 henkilö kokonaismäärästä).

Edelleen tutkimusta suoritettiin pääasiassa etelä Norjassa Kuninkaallisessa Norjan ilmavoimien koulutuskes-
 25 kuksessa Kjevikissä ja myös Oslon Yliopistossa.

Koehenkilöitä pyydettiin käyttämään keksinnön mukaisia nenätippoja molempiin sieraimiin, siten että he selvästi voivat tuntea sen kulkeutumisen nenäontelon takasiin ja kurkkuun. Pieni määrä ruiskutettiin myös suu-
 30 onteloon, kitalakeen ja kurkkuun, siten että ylempien hengitysteiden limakalvot oli hyvin kostutettu liuoksella. Koehenkilöitä pyydettiin selostamaan tippojen spesifisiä vaikutusmuotoja.

Valmistetta (mutta ei plaseboa) käytettiin myös eh-
 35 käisyyn taisteluharjoitusten aikana vuorilla talvella 1985.

Vaikka sotilaat nukkuivat lumiluolissa, joissa lämpötila oli huomattavasti alle jäätymispisteen (välillä -15 - -30°), ei yksikään osanottajista saanut vilustumistautia harjoitusten aikana, jotka kestivät 12 päivää. Aikaisempina vuosina yli 50 % sotilaista oli saanut vilustumistaudin saman tyyppisissä harjoituksissa.

Molemmissa kokeissa - sekä Kjevikin koulutuskeskuksessa että Oslon Yliopistossa - ei havaittu ei-toivottuja sivuvaikutuksia.

10 357 koehenkilöä osallistui kokeisiin, 295 sai valmistetta ja 62 sai plasebo-tippoja. Kaikki koehenkilöt raportoivat tippojen vaikutuksista.

15 Kliinisisissä kokeissa saatiin seuraavat tulokset osoittaen koehenkilöiden jakautumista kahteen ryhmään - hoidolle herkkään ryhmään ja plasebo-ryhmään - joilla on yhteyttä hoidon kategorian ja tulosten kanssa ja jotka osoittavat merkittävää eroa kahden ryhmän välillä:

Käsittelyjen lukumäärä

	Ei yleisiä vilustumis- taudin oi- reita käsit- telyn jälkeen	Parantuminen käsittelyn aikana	Ei paran- tumista käsittelyn aikana	Ynt.	Poikkeaman mer- kitsevyystaso verrattuna Plasebolla käsiteltyyn ryhmään
5	(A) 110(44,7 %)	120(48,8 %)	16(6,5 %)	246	p < 0,0001
	230 (93,5 %)				
10	(B) 31(63,2 %)	16(32,6 %)	2(4 %)	49	p < 0,0001
	47 (95,9 %)				
	(C) 141(47,8 %)	136(46,1 %)	18(6,1 %)	295	p < 0,0001
	277 (93,9 %)				
15	(D) 4(6,5)	13(21 %)	45(72,6 %)	62	
	17 (27,5 %)				

Selitys:

- 20 (A): Kjevikin koulutuskeskuksen ryhmä
 (B): Oslon Yliopiston ryhmä
 (C): Kjevikin ja Oslon yhdistetyt ryhmät
 (D): Plasebolla käsitelty ryhmä (isotooninen natrium-
 kloridiliuos).
- 25 Tuloksien vertailu osoittaa erittäin merkittävää
 eroa verrattaessa ryhmiä, joita oli käsitelty isotoonisella
 liuoksella, jossa oli dekspantenolia ja natriumaskorbaat-
 tia, ja plaseboa saanutta ryhmää. Selvää on se, että en-
 simmäisessä ryhmässä oli selvästi suurempi osa koehenki-
 30 löitä, jotka esittivät, että heillä ei ollut vilustumis-
 taudin oireita käsittelyn jälkeen tai että käsittelyn ai-
 kana oli havaittavissa paranemista.

Esimerkki 1

Liuetetaan 3,16 g (0,0155 mol) dekspantenolia
 100 ml:aan tislattua vettä ja liuos täytetään 100 ml:n
 pulloon. Laitetaan toiseen 100 ml:n pulloon 3,05 g
 5 (0,0155 moolia) natriumaskorbaattia. Kahden pullon sisäl-
 löt ovat stabiileja pitkän aikaa.* Juuri ennen käyttöä
 dekspantenoliliuos täytetään pulloon, jossa on natrium-
 askorbaattia, joka liukenee. Saatu liuos on oleellisesti
 isotooninen valmiste käyttövalmiina.
 10 * (Kokeita on suoritettu 18 kuukautta ja epästabiilisuutta
 ei ole havaittu).

Esimerkki 2

Sekoitettiin samat määrät kuin edellä kahta lähtö-
 ainetta ja pidettiin steriilissä pullossa. Sama määrä
 15 (100 ml) steriiliä tislattua vettä lisättiin juuri ennen
 käyttöä, jolloin saadaan kirkas liuos.

Esimerkki 3

Sekoitetaan 0,9 g natriumaskorbaattia (kuiva aine)
 30 ml:aan stabiloitua puskuroitua dekspantenolin vesi-
 20 liuosta, jolloin saatiin lopullinen seos, jolla oli seu-
 raava koostumus:

0,900 g natriumaskorbaattia
 0,900 g dekspantenolia
 0,030 g NaH_2PO_4
 25 0,003 g Na_2HPO_4
 0,003 g bentsalkoniumvetykloridia
 30 ml:lla tätä liuosta on pH 6,5. Stabiilituus taataan
 1 viikoksi.

Esimerkki 4

30 pH:n ja redoks-potentiaalin mittaaminen
 Kaikki pH:n ja redoks-potentiaalin mittaukset suo-
 ritettiin käyttäen ORION Research Microprocessor pH/
 millivolt mittaria mallia 811. Mittaukset suoritettiin
 lämpötilassa (24-25 °C) ja käyttäen seuraavia elektrodeja:

- 1) pH:lle: ORION Research pH yhdistelmäelektrodi
- 2) Redokspotentiaalille: Platina/hopeakloridi ORION
analysaattori, malli 96-98.

rH johdettiin käyttäen Clarkin kaavaa:

5

$$rH = \left(\frac{E_{ref} + E}{E_N} + pH \right) \cdot 2 \quad (E_h = E_{ref} + E)$$

E_h = redokspotentiaali standardi vetyelektrodiä vastaan.

10 E_{ref} = vertailuelektrodirin standardipotentiaali

E_N = elektrodikulmakerroin lämpötilan suhteen, Nernstin
potentiaali

Käytetyille elektrodisysteemille arvot ovat:

15

$$rH = \left(\frac{244 + MV}{59,2} + pH \right) \cdot 2$$

MV= vertailuelektrodilla (platina/hopeakloridi) mitattu
millivolttimäärä

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä vilustumistauteja vastaan tarkoitetun pakkauksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

5 a) valmistetaan kaksi erillistä yksikköä, jotka käsittävät:

1) kuivaa, vesiliukoista, fysiologisesti hyväksyttävää askorbaattia, ja

2) dekspantenolin vesiliuosta, jolloin komponentit
10 1) ja 2) sekoitetaan välittömästi ennen käyttöä lopullisen käyttövalmiin valmisteon saamiseksi, tai

b) valmistetaan vesiliukoisen, fysiologisesti hyväksyttävän askorbaatin ja dekspantenolin vedetön seos, johon vesi lisätään välittömästi ennen käyttöä lopullisen
15 käyttövalmiin valmisteon saamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että askorbaattina käytetään natriumaskorbaattia.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää lisäksi vaiheen, jossa lisätään puskuria ja/tai säilöntäainetta.
20

4. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että toinen yksiköistä 1) ja 2) käsittää dekspantenolin noin 3 paino-%:isen vesiliuoksen ja toinen yksikkö käsittää suunnilleen saman moolimäärän kuivaa, vesiliukoista, fysiologisesti hyväksyttävää askorbaattia.
25

5. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lopullinen valmiste
30 on olennaisesti isotonisen vesiliuoksen muodossa, joka käsittää dekspantenolia ja vesiliukoista, fysiologisesti hyväksyttävää askorbaattia.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lopullisessa valmisteessa askorbaatin ja dekspantenolin moolisuhde on noin 5:1-1:5.
35

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että lopullisessa valmisteessa askorbaa-
tin ja dekspantenolin moolimäärät ovat suunnilleen samat.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä,
5 t u n n e t t u siitä, että lopullisessa valmisteessa deks-
pantenolin määrä on noin 3 paino-%.

9. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että lopullinen valmiste käsittää noin
3 paino-% natriumaskorbaattia ja noin 3 paino-% dekspante-
10 nolia.

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 P 3917412 / A 61 K 31 / 59

US P 4167562 / A 61 K 33 / 14

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

EP _____

WO _____

[illegible]
