

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 853947 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **853947**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
A61K 31/54
A61K 31/135
A61K 31/55
A61K 31/435

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.10.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.10.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **12.04.1986**

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

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

11.10.1984	US	659602	28.01.1985	US	695518
28.01.1985	US	695590			

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Crawford, Thomas Charles, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Keely, Stanley Leroy, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Larson, David Lee, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Lombardino, Joseph G., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 •Maciejko, James John, 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

Parannettuja anti-inflammatoorisia ainekoostumuksia ja menetelmiä.

Förbättrade anti-inflammatoriska ämneskompositioner och förfaranden.

Parannettuja anti-inflammatoorisia ainekoostumuksia ja menetelmiä

5 Esillä oleva keksintö koskee parannettua anti-inflammatoorista ainekoostumusta ja menetelmää tulehduksen hoitamiseksi käyttämällä anti-inflammatoorista prioksi-
 10 kaamia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa (erityisesti etanoliamiinisuolaa) yhdessä analgeettisen asetaminofeenin, antidepressiivisen doksepiinin, keuhko-
 15 putken väljentävän pirbuterolin, lievästi rauhoittavasti vaikuttavan diatsepaamin, immunoregulatorisen fanetitso-
 20 lin, verenpainetta alentavan trimatsosiinin tai vastaavanlaisen yhdisteen, tai pyridoksiinin (tai B₆-vitamiiniryhmän jonkin muun jäsenen, esim. pyridoksaalin, pyridoksaamin tai pyridoksaali-5-fosfaatin) kanssa. Tässä ja muualla
 tässä selityksessä käytetyt nimet on otettu julkaisuista
 USAN ja USP Dictionary of Drug Names, 1961-1981, Griffiths
 et al., ed., U.S. Pharmacopeial Convention Inc., Rockville,
 Md., 1984 ja ne on myöhemmin esitetty ja julkaistu vi-
 25 rallisina USAN-niminä, ja/tai käyvät ilmi julkaisusta
 The Merck Index, 10. painos.

 Maha-suolialueen ärtyminen, haavaumat mukaanluet-
 tuna, on sivuvaikutus, joka on tavallisesti liittynyt
 suuremmassa tai pienemmässä määrin anti-inflammatoorisiin
 25 aineisiin. Monissa tapauksissa, joissa yksityiset henki-
 löt, jotka ovat tällaisen anti-inflammatoorisen hoidon
 tarpeessa, ovat estyneet käyttämästä hyväksi näiden ai-
 neiden etuja herkkyytensä vuoksi tällaisille sivuvaiku-
 tuksille. Keksinnön mukainen piroksikaamin yhdistelmä
 30 yhden tai useamman edellä määritellyn lääkeaineen kanssa
 sallii toivottavan anti-inflammatoorisen hoidon samalla
 estäen tai parantaen mainitun maha-suoliärtymyksen tai
 haavaumat.

 Asetaminofeenin on aikaisemmin ilmoitettu vähen-
 35 tävän aspiriinin vaikutusta aiheuttaa haavaumia [Sugers
 et al., J. Pharm. Pharmacol. 30, 84 (1978); ibid. 31, 840

(1979); ja Adv. Prost. Thromb. Res. 8, 1547 (1980)⁷, tai happamaks tehdyn aspiriinin vastaavaa vaikutusta /Konturek et al., Gut. 23, 536 (1982)⁷ Indometasiini kuitenkin kumosi asetaminofeenin suojaavan vaikutuksen annettaessa sitä happamaksi tehdyn aspiriinin kanssa (mainitut viitejulkaisut). Myöhemmissä tutkimuksissa ilmoitettiin, että asetaminofeeni vähensi indometasiinin ja aspiriinin vaikutusta aiheuttaa haavaumia, mutta ei fenyylibutatsonin tai glafeniinin vaikutusta ja ibuprofeenin vaikutusta ainostaan jälkimmäisen yhdisteen suurinta annosta käytettäessä (800 mg/kg) /van Kolfshoten et al., Agents Actions 12, 247 (1982); Toxicology Applied Pharm. 69, 37 (1983)⁷. Asetaminofeenin on yhdessä ketoprofeenin ja muiden erityisten anti-inflammatooristen aineiden kanssa ilmoitettu aikaansaavan analgeettisen vaikutuksen, joka on suurempi kuin yksinkertainen yhteenlaskemalla saatu vaikutus (UD-patentti 4 233 313 - 4 233 317; 4 234 601; 4 207 340 ja 4 242 353). Ei ole olemassa mitään tunnettuja aikaisempia ilmoituksia, jotka koskevat asetaminofeenin yhdistelmää piroksikaamin tai jonkin muun oksikaamin kanssa johonkin tarkoitukseen.

Keuhkoputkia väljentävien salbutamolin (albuteroli), fenyylliefriinin ja isoproterenolin, mutta ei propranololin, on ilmoitettu ehkäisevän indometasiinin aiheuttamien haavaumien muodostumisen eläimissä /Fielding et al., Eur. Surg. Res. 9, 252 (1977); Kasuya et al., Japan J. Pharmacol, 29, 670 (1979)⁷.

Eräässä toisessa tutkimuksessa isoproterenolin antaminen koiran mahan pohjukan onteloituun osaan vähensi aspiriinin aiheuttamaa kudsvaurioita tai esti sen syntymisen /McGreevy et al., Surg. Forum 28, 357 (1977)⁷. Ei ole olemassa mitään aikaisempia tunnettuja ilmoituksia, jotka koskevat keuhkoputkia laajentavan pirbuterolin vaikutusta anti-inflammatoorisiin aineisiin.

Anti-depressiivisen doksepiinin on myös ilmoitettu omaavan mahanesteen erityistä vastustavaa aktiviteettia ja olevan yhtä tehokas kuin simetidiini hoidettaessa pohjukaissuolen haavaumia ihmisillä [Hoff et al., Curr. Med. Res. Opin. vol. 6, täydennysosa 9, sivu 36 (1980); Scand. J. Gastroent. 16, 1041 (1981)]⁷. On myös ilmoitettu, että doksepiini osoittaa haavaumien syntymistä ja mahanesteen erityistä vastustavaa aktiviteettia rotilla ja koirilla ja että se huomattavasti vähentää indometa-

10 siinin, diklofenaakin ja aspiriinin haavaumia aiheuttavaa tehoa nesteupotuksella pakkokeinoin rasitetuilla rotilla [Leitold et al. Arch. Pharmacol. 316 (täydennysosa), R50, tiivistelmä 199 (1981); Leitold et al., Advances in Experimental Ulcer, Umehara ja Ito, toimittajat

15 ICEU, Tykyo s. 27-36 (1982); Arzeneim-Forfsch/Drug Res. 34, 468 (1984).

Voimakkaasti rauhoittavan ja antispasmodiivisen klooripromatsiinin on ilmoitettu vähentävän indometa-

20 siinillä aiheutettuja mahan haavaumia rotilla [Kasuya et al. edellä mainitussa julkaisussa (1979)]⁷. Aivan äskettäin on ilmoitettu, että immunoregulatorinen levamisoli vähensi sekä piroksikaamilla että indometasiinilla aiheutettuja haavaumia rotilla [Evangelista et al., J. Pharm. Pharmacol. 36, 270 (1984)]⁷. Ei kuitenkaan ole

25 olemassa mitään aikaisempia tunnettuja ilmoituksia, jotka koskevat verenpainetta alentavan aineen, kuten trimatsosiinin, vitamiinin, kuten pyridoksiinin tai lievästi rauhoittavan aineen, kuten diatsepaamin käyttämistä vähentämään nonsteroidaalisten, anti-inflammatooristen aineiden

30 aiheuttamia sivuvaikutuksia mahalaukussa.

Fosfolipidien on myös ilmoitettu vähentävän mahasuolivaivoja (limakalvon vaurio, mahahaavauman muodostuminen) yhdistettäessä niitä ei-steroidaalisten, anti-inflammatooristen aineiden, erityisesti fenyylietikka-

35 tai fenyylipropionihappojohdannaiasten, kuten ibuprofeenin, naprokseenin, diklofenaakin ja fluribprofeenin

kanssa /Ghyczy et al., US-patentti 4 369 182 (1983)7,
 samoin kuin ovat tehneet haavauman syntymistä vastusta-
 va pirentsepiini /Leitold et al., Therapiewoche 27, sivut
 1532-1548 (1977); saksalainen patenttihakemus 2 708 5207
 5 sekä histamiini-H₂-antagonisti (vatsahapon erittymistä
 ehkäisevät, haavaumien syntymistä ehkäisevät) yhdisteet,
 kuten ranitidiini, simetidiini ja 1-metyyli-5-73-73-(1-
 piperidinyylimetyyli)fenoksi7-propyyliamino77-1H-1,2,4-
 triatsoli-3-metanoli, joita on aikaisemmin yhdistetty indo-
 10 metasiinin ja muiden anti-inflammatooristen aineiden kans-
 sa tätä tarkoitusta varten. Katso esimerkiksi GB-patent-
 tihakemuksia 2 105 193 ja 2 105 588; ja Lovelace'n US-
 patenttia 4 230 717.

Samanaikaisesti jätetty US-patenttihakemus sarja-
 15 numero /DBC 68707 (Lombardino) kuvaa parannettuja piroksi-
 kaamin anti-inflammatoorisia suoloja, mukaanluettuna ne,
 jotka on muodostettu trimatsosiinin, doksepiinin, N-
 demetyylidoksepiinin, pyridoksiinin, isoproterenolin
 ja pirbuterolin kanssa.

20 Esillä oleva keksintö koskee parannettua anti-inf-
 lammatoorista ainekoostumusta, joka käsittää anti-inflam-
 matoorisen määrän piroksikaamia tai sen farmaseuttisesti
 hyväksyttävää suolaa (erityisesti etanoliamiinisulolaa),
 yhdessä prioksikaamin aiheuttamaa mahan ärsytystä ja haa-
 25 vauman syntymistä ehkäisevän määrän kanssa yhdistettä,
 joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat asetaminofeeni
 doksepiini, pirbuteroli, diatsepaami, fanetitsoli, ti-
 matsosiini ja vastaavat yhdisteet, pyridoksiini ja vas-
 taavat yhdisteet, sekä niiden farmaseuttisesti hyväk-
 30 syttävät suolat.

Esillä oleva keksintö koskee myös parannettua mene-
 telmää tulehduksen hoitamiseksi nisäkkäillä, ihminen mu-
 kaanluettuna, joka menetelmä käsittää sen käsittelyn li-
 säksi, jossa käytetään anti-inflammatoorinen määrä pirok-
 35 sikaamia, käsittelyn jossa käytetään mahan ärsytystä
 ja haavauman syntymistä ehkäisevä määrä asetaminofeenia,

doksepiinia, pirbuterolia, diatsepaamia, fanetitsolia, trimatsosiinia, pyridoksiinia tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

5 Esillä olevan keksinnön mukainen anti-inflammatoo-
rinen aine, piroksikaami, on tunnettu. Esimerkiksi julkai-
su The Merck Index 10. painos, 1983, sisältää monografian,
joka koskee piroksikaamia (nro 7378), samoin julkaisu
Physicians' Desk Reference (PDR), 38. painos, sivut
1556-1557 (1984). Piroksikaamin edullinen etanoliamiini-
10 suola on erityisesti esitetty US-patentissa 4 434 164.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet, joiden
olemme todenneet ehkäisevän piroksikaamin aiheuttaman ma-
han ärsytyksen ja haavaumat, ovat myös tunnettuja yhdis-
teitä. Asetaminofeeni on suojattu analgeettinen aine
15 (The Merck Index 10. paino, monografia nro 39; katso myös
julkaisua PDR, 38. painos, sivu 2096). Doksepiini on anti-
depressiivinen aine, jota myydään sen hydrokloridisuolan
muodossa (The Merck Index 10. paino, monografia nro 3434;
PDR 38. painos, sivut 1688-1689). Pirbutroli on keuhko-
20 putkia laajentava aine, jota myydään tai tullaan myymään
ympäri maailmaa sen dihydrokloridi- ja monoasetaattisuo-
lojen muodossa. Katso julkaisua The Merck Index 10. painos,
monografia 7364. Sen aikaisempi synteesi ja käyttö keuhko-
putkia laajentavana aineena on esitetty US-patenteissa
25 3 700 681; 3 763 173; 3 772 314 ja 3 786 160. Vaihtoeh-
toisia ja yleisesti parannettuja synteesejä on löydetä-
vissä US-patenteissa 3 948 919; 4 011 231 ja 4 031 108;
Luksemburgilaisessa patentissa 79 564: ja Eurooppa-patentti-
hakemuksissa 58 069 58 070, 58 071 ja 58 072. Viimeaikoina
30 on pirbuterolilla todettu olevan myös käyttöä verentungok-
sen aiheuttaman sydämentoiminnan vajavuuden hoidossa
(US-patentti 4 175 129), Diatsepaami on laajalti selostet-
tu lievä rauhoitava aine (The Merck Index 10. painos,
monografia nro 2967; PDR 38. painos, sivut 1671-1674).
35 Fanetitsoli, /4-fenyylimino-2-(2-fenyylimino)tiatsoli,
on immunoregulatorinen aine, joka on esitetty US-paten-

tissa 4 307 106 ja joka on saanut osakseen laajaa kliinistä tutkimusta. Trimatsosiini (The Merck Index 10. painos, monografia nro 9506) on verenpainetta alentava aine, jota myydään tai tullaan myymään ympäri maailmaa hydrokloridisuolana ja joka on rakenteellisesti sukua pratsosiinille. 5 Pyridioksiinia myydään sen hydrokloridisuolana B₆-kompleksin yhtenä vitamiinia (katso The Merck Index 10. painos monografia nro 7882).

Esillä olevan parannetun valmisteeseen kliininen arvo 10 piroksikaamin aiheuttaman mahan ärsytyksen ja haavaumien estämiseksi kuvastuu sopivissa eläinkokeissa. Tyypilliset koepöytäkirjat, joissa kokeissa määritettiin koeyhdisteen kyky estää tai vähentää piroksikaamin aiheuttamaa mahan vammautumista, ovat löydettävissä järempänä esitetyissä erityisesimerkeissä. 15

Esillä oleva keksintö voidaan helposti toteuttaa. Piroksikaamia tai sen suolaa annostellaan nisäkkäälle, erityisesti ihmiselle, määrässä, joka on välillä 0,1-1 mg/kg/päivä. Toinen lääkeaine voidaan annostella erikseen, 20 jossa tapauksessa viimeainittua käytetään annostusalueen puitteissa (mutta yleensä sen alapäässä) ja annostusohjeiden mukaan (annostustiheys, antotavat ja koostumukset) kuten on spesifioitu niiden vaihtoehtoiselle käytölle aikaisemman tekniikan tason mukaan, esimerkiksi edellä 25 viitatuissa viitejulkaisuissa tai edelleen mainituissa viitteissä siteeratuissa viitejulkaisuissa.

Piroksikaami ja esillä olevan keksinnön mukainen mahan ärsytystä ja haavautumien muodostusta ehkäisevä aine annetaan edullisesti sopivasti yhdessä, yhtenä ainoana yhdistettynä valmisteena. Tämä voi olla sellaisessa 30 muodossa, joka on sopiva parenteraaliseen lääkkeen antamiseen, mutta se on edullisesti muodossa, joka on sopiva lääkkeen oraaliseen antamiseen. Jokaisen lääkeaineen osuus yhdistetyssä annostusmuodossa on suhteessa jokaisen 35 lääkeaineen koko päivän aikana annettuun annostukseen sitä yksistään annettaessa. Yhdistettyjä lääkeaineita

annostellaan yhtenä ainoana annoksena tai jaettuina annoksina. Yksi ainoa päiväannos on edullisin niissä tapauksissa, joissa toisen lääkeaineen puoliintumisaika in vivo (kuten piroksikaamin) on suhteellisen pitkä ja milloin toisen lääkeaineen päivittäinen annos tyypilliselle aikuiselle potilaalle on suhteellisen pieni, esim. pienempi kuin 1-2 g.

Oraalisesti tapahtuvassa edullisessa annostustavassa piroksikaamin (tai suolaekvivalentin) määrä keskimääräiselle aikuiselle potilaalle on yleensä välillä 5-50 mg/päivä yhdessä seuraavien aineiden kanssa:

- 200 - 4000 mg/päivä asetaminofeeniä;
- 4 - 200 mg/päivä doksepiinia;
- 3 - 100 mg/päivä pirbuterolia;
- 2 - 40 mg/päivä diatsepaamia;
- 10 - 200 mg/päivä fanetitsolia;
- 4 - 500 mg/päivä trimatsosiinia; tai
- 3 - 2000 mg/päivä pyridoksiinia

jolloin toisen lääkeaineen määrä on yleensä riittävä ehkäisemään maha-suolialueen ärtymyksen tai haavaumat, joita piroksikaami muuten aiheuttaisi potilaissa, jotka ovat herkkiä tälle sivuvaikutukselle.

Yhdistettyjä yhdisteitä annetaan yksinään tai edelleen yhdistettynä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantaja- tai laimennusaineiden kanssa. Oraalista käyttöä varten ovat sopivia farmaseuttisia kantaja-aineita inertiset laimennus- tai täyteaineet, jolloin muodostetaan erilaisia annostusmuotoja kuten tabletteja, jauheita, kapsleita ja niiden kaltaisia. Nämä farmaseuttiset valmisteet voivat haluttaessa sisältää lisäaineita, kuten mausteita, sideaineita, eksipienttejä ja niiden kaltaisia. Esimerkiksi tabletteja, jotka sisältävät erilaisia eksipienttejä, kuten natriumsitraattia, käytetään yhdessä erilaisten hajottavien aineiden, kuten tärkkelyksen, algiinihapon ja määrättyjen kompleksisten silikaattien kanssa, yhdessä sideaineiden, kuten polyvinyylipyrrolidonin, sakka-

roosin, gelatiinin ja arabikumin kanssa Tabletointitarkoituksiin ovat usein käyttökelpoisia lisäksi voiteluaineet, kuten magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti ja talkki. Samantyyppisiä kiinteitä koostumuksia voidaan myös
 5 käyttää täyteaineina pehmeissä ja kovissa täytetyissä gelatiinikapseleissa. Edullisia materiaaleja tätä tarkoitusta varten ovat laktoosi eli maitosokeri sekä suurimolekyyllipainoiset polyetyleeniglykolit.

Esillä olevaa keksintöä valaistaan seuraavien
 10 esimerkkien avulla. On kuitenkin selvää, että keksintö ei ole rajoitettu näiden esimerkkien erityisiin yksityiskohtiin.

Esimerkki 1

Eri lääkeaineiden suojaava vaikutus piroksikaamin aiheutamiin mahavaurioihin rotissa
 15 tamiin mahavaurioihin rotissa

Täyskasvuisia urospuolisia "erityisen patogeenivapaita" CD-kantaan (Sprague-DawleyKuuluvia 140-160 g:n painoisia rottia saatiin Charles River Breeding Laboratories-nimisellä laitokselta (Kingston, N.Y.). Eläimet
 20 sopeutettiin koetta varten noin yhden viikon ajan ja testattiin sen jälkeen kun niiden paino oli noussut välille 200-225 g. Rottien annettiin paastota 16 tuntia ja jaettiin umpimähkäisesti ryhmiin, jotka käsittävät 8-20 eläintä, jotka normalisoitiin niiden keskimääräisen kehon painon suhteen.
 25 teen.

Mahahaavaumia aiheutettiin eläimille antamalla niille oraalisesti yksi 100 mg/kg suuruinen annos piroksikaamia 2 ml:ssa metyyliiselluloosan 0,1 %:ista vesiliuosta (pH = 6,8). Ne eläimet, jotka saivat toista lääkeainetta
 30 erikseen saivat toista lääkettä 2 ml:n suuruudessa, lisäannoksessa samaa väliainetta suunnilleen samanaikaisesti. 6½ tuntia myöhemmin eläimet tapettiin vääntämällä niiltä niskat nurin ja suoritettiin ruumiinavaus. Mahalaukut poistettiin kirurgisesti ja leikeltiin isokaarretta pitk-
 35 kin ja huuhdeltiin kylmällä vedellä. Mahalukkuja arvosteltiin yksilöllisesti sekä lineaaristen että pistemäisten vaurioiden osalta. Vaurioiden kokonaislukumäärää käytettiin

arvostelutarkoituksiin. Kustakin rottaryhmästä saadut tulokset analysoitiin sen jälkeen kun oli laskettu kaikkien mahavaurioiden keskimääräinen lukumäärä $\pm$ standardivirhe. Saatuja arvoja verrattiin vertailukohteisiin, jotka saatiin käyttämällä vain piroksikaamia "two-tailed Student's T-Test"-nimisen kokeen avulla ei-parittain yhdistettyjen tulosten osalta. Toisen lääkeaineen suojaava vaikutus piroksikaamin aiheuttamia haavaumia vastaan on esitetty taulukossa I. Nämä tulokset osoittavat, että pirbuteroli, asetaminofeeni, fanetitsoli, doksepiini ja diatsepaami vähentävät jokainen huomattavasti piroksikaamin aiheuttamia mahavaurioita terveessä, paastonneessa rotassa.

Taulukko I

Eri lääkeaineiden suojaava vaikutus piroksikaamin aiheuttamia mahavaurioita vastaan rotissa ^a

5	Lääkeaine ^a	Oraalinen annos (mg/kg)	Rottien luku ryhmässä	Vaurioita/rotta	Merkitys $p < 0,05^c$
				$(\bar{X} \pm SE)^b$	
10	(Vertailu)	--	20	10,1 (1,5)	
	Pirbuteroli	3,3	10	2,8 (0,9)	+
		10	20	4,5 (1,1)	+
		33	20	2,6 (0,7)	+
15	(Vertailu)	--	10	4,1 (1,0)	
	Asetamino-	100	10	4,6 (1,9)	-
	feeni	333	10	1,4 (0,7)	+
		1000	10	0,7 (0,5)	+
20	(Vertailu)	--	20	8,5 (1,2)	
	Fanetitsoli	10	18	2,8 (0,7)	+
		33	18	2,9 (1,0)	+
		100	8	3,4 (1,7)	+
25	(Vertailu)	--	20	9,5 (1,1)	
	Doksepiini	3,3	10	4,4 (1,0)	+
		10	10	3,6 (1,0)	+
		33	20	4,2 (1,0)	+
30	(Vertailu)	--	20	9,3 (1,3)	
	Diatsepaami	10	20	5,6 (1,1)	+
		33	20	4,2 (1,1)	+

^aKaikki eläimet, vertailukohteet mukaanluettuina, saivat 100 mg/kg piroksikaamia.

^bTarkoittaa keskiarvoa $\bar{X} \pm$ standardivirhe (SE = Standard error)

35 ^cMääritettynä "Student's two tailed T-test"-nimisen kokeen avulla ei-pareittain järjestettyjen tulosten osalta.

Esimerkki 2

Eri lääkeaineiden suojaava vaikutus mahavaurioita vastaan rotissa, jotka vauriot on aiheutettu piroksikaamin etanoli-
liamiinisuo-lan avulla

- 5 Edellisen esimerkin mukaisesti aiheutettiin
mahahaavaumia antamalla yhtenä annoksena 100 tai
120 mg/kg piroksikaamin etanoliamiinisuo-
laa. Koeryhmät saivat erilaisia annoksia eri lääkeaineita, kuten taulu-
kossa II on esitetty. Nämä tulokset osoittavat, että koe-
10 yhdisteet osoittivat huomattavaa niiden mahavaurioiden
vähenemistä, jotka oli aiheutettu piroksikaamin etanoli-
amiinisuo-
lan avulla terveissä, paastonneissa rotissa.

Taulukko II

Eri lääkeaineiden suojaava vaikutus mahavaurioita vastaan, jotka on aiheutettu piroksikaamin etanoliamiini-suolan avulla

	Lääkeaine ^a	Oraalinen annos (mg/kg)	Rottien luku ryhmässä	Vaurioita/rotta	Merkitys $p < 0,05^c$
				$(\bar{X} \pm SE)^b$	
5	(Vertailu) ^a	--	20	6,5 (0,9)	
	Asetamino-	100	20	4,8 (1,0)	-
	feeni ^a	333	20	0,9 (0,4)	+
		1000	20	2,0 (2,3)	+
10	(Vertailu) ^a	--	30	7,7 (1,0)	
	Doksepiini ^a	1,0	30	4,3 (0,7)	+
		3,3	30	3,4 (0,6)	+
		10	30	5,1 (0,8)	-
15	(Vertailu) ^a	--	10	6,4 (1,1)	
	Diatsepaami ^a	10	10	5,1 (0,9)	-
		33	10	1,5 (0,7)	+
20	(Vertailu) ^d	--	10	8,9 (1,1)	
	Pyridoksiini ^d	10	10	3,7 (1,3)	+
		33	10	2,9 (1,5)	+
		100	10	1,9 (1,1)	+
25	(Vertailu) ^d	--	10	7,6 (0,7)	
	Trimatsosiini ^d	3,3	10	5,0 (1,6)	-
		10	10	3,9 (1,0)	+
		33	10	5,2 (1,3)	-

^aKaikki eläimet, vertailukohteet mukaanluettuna, saivat 100 mg/kg piroksikaamin etanoliamiinisuo-
laa.

^bTarkoittaa keskiarvoa $\bar{X} \pm$ standardivirhe (SE).

^cMääritettynä "Student's two tailed T-test"-nimisen ko-
keen avulla ei-pareittain järjestettyjen tulosten osalta.

^dkaikki eläimet, vertailukohteet mukaanluettuina, saivat
120 mg/kg piroksikaamin etanoliamiinisuolaa.

5

Esimerkki 3

Asetaminofeenin suojaava vaikutus piroksikaamin aiheutta-
miin mahavaurioihin rotissa

Näissä tutkimuksissa käytettiin urospuolisia rot-
tia (Sprague-Dawley), joiden keskimääräinen paino oli
10 190 g. Eläinten annettiin paastota yön yli ja sen jälkeen
niille annettiin koeyhdistettä suspendoituna 0,1 %:iseen
metyyliselluloosan vesiliuokseen. 6 $\frac{1}{2}$ tuntia piroksika-
amin tai yhdistelmän antamisen jälkeen rotat teurastettiin
samassa järjestyksessä kuin mitä niille oli annosteltu
15 aineita. Niiden mahalaukut leikattiin irti, huuhdeltiin
juoksevan veden alla ja varastoitiin yön yli kahden ruo-
kasuolaliuoksella liuotetun pyyhkeen välissä. Seuraavana
aamuna mahalaukkuja tutkittiin ja suoritettiin haavaumien
arvostelu. Jokaisen vaurion osalta merkittiin numero
20 sen koon mukaan ja toinen sen intensiteetin mukaan. Näi-
den kahden numeron tuloa kutsutaan intensiteettikertoimek-
si ja intensiteettikertoimien summa edustaa haavaumien
arvostelmaa tämän mahalukun osalta. Kaksi erillistä
(toinen oli sokeakoe) koesarjaa suoritettiin taulukossa
25 III esitettyjen tulosten saamiseksi. Tulokset osoittavat,
että asetaminofeeni heikensi 32 mg/kg suuruisen piroksi-
kaamiannoksen vaurioittavaa vaikutusta terveissä rotissa
ja että suojavaikutus on annoksesta riippuvainen.

Erilliset tutkimukset, joissa piroksikaamia annos-
30 teltiin 32 mg/kg peroraalisesti ja asetaminofeenia
250 mg/kg, peroraalisesti tai subkutaanisesti, osoitta-
vat, että asetaminofeenillä ei ollut mitään vaikutusta
piroksikaaminaiheuttamiin plasma-arvoihin.

Rotat, joille oli etukäteen annostettu asetamino-
35 feeniä (250 mg/kg peroraalisesti) 16 ja 3 tuntia ennen
piroksikaamin (32 mg/kg, peroraalisesti) antamista eivät

huomattavasti säästyneet piroksikaamin aiheuttamalta maha-suoli-alueen vaurioitumiselta tämän pöytäkirjan mukaan.

Taulukko III

5 Asetaminofeeniannoksen vaikutus käytettäessä piroksimaania^a

Lääkeannos (mg/kg,po.)

10

	piroksi- kaami	asetamino- feeni	rottien luku	keskimääräinen kaavapistemäärä + S.E.M.
	0	0	4	0,0 ± 0,0
15	32	0	16	8,1 ± 0,8
			10	(14,0 ± 1,7)
	32	50	16	11,1 ± 1,6
20	32	100	16	10,2 ± 1,4
			10	(10,8 ± 0,8)
	32	200	16	2,7 ± 0,7
25	32	400	16	1,0 ± 0,4
	32 ^b	800 ^b	16	1,2 ± 0,8
	0	100	8	0,3 ± 0,2
30	0	320	16	0,7 ± 0,2

^aTämä tutkimus suoritettiin sokeasti, lukuunottamatta sulkeissa olevaa tulosta, joka oli saatu alustavasta, ei-sokeasta tutkimuksesta.

^bUseilta rotilta, joille oli annettu 32 mg/kg prioksi-
kaamia ja 800 mg/kg asetaminofeenia, oli mahalaukut
hiukan pullistettu kaasun avulla.

Esimerkki 4

- 5 Deksepiinin ja asetaminofeenin ehkäisevä ja terapeuttinen
vaikutus rotissa mahalukun vaurioihin, jotka oli aiheu-
tettu piroksikaamin etanoliamiinisuolan avulla

Noudattamalla esimerkkien 1 ja 2 mukaista menetel-
mää, jolloin teurastus suoritettiin 6,5 tuntia sen jälkeen
10 kun eläimille oli annettu 100 mg/kg piroksikaamin etanoli-
amiinisuolaa, annettiin doksepiinia tai asetaminofeenia
ehkäisevässä tarkoituksessa (8-24 tuntia ennen teurastusta)
tai terapeuttisessa tarkoituksessa (1-4 tuntia ennen teu-
rastusta). Tulokset on esitetty taulukossa IV. Tämän pöy-
15 täkirjan mukaan asetaminofeeni osoitti jatkuvaa suojaus-
vaikutusta annettaessa sitä 1,5 tuntia ennen piroksikaa-
min antamista.

Taulukko IV

Doksepiinin ja asetaminofeenin ehkäisevät ja terapeutti-
set ominaisuudet mahalukun vaurioihin, jotka on aiheutet-
tu piroksokaamin^a etanoliamiiniusuolan avulla

5	Testattu yhdiste	Aika(tunte- ja) ennen teurastusta	Oraalinen annos mg/kg	Vaurioita/ rotta X ± (SE)	Merkitys p<0.05
			mg/kg	X ± (SE)	
10	(Vertailu)	--	--	8,8 (2,2)	
	Doksepiini	24	1,0	4,9 (1,5)	-
			3,3	8,8 (1,6)	-
	(Ehkäisytar-		10,0	4,7 (2,2)	-
	koituksessa		1,0	7,0 (1,6)	-
	ennen piroksi-	20,5	3,3	10,5 (2,5)	-
	15 kaamin anta-		10,0	7,3 (1,1)	-
	mista)		8,0	4,6 (0,9)	-
			3,3	4,4 (1,6)	-
			10,0	5,2 (1,0)	-
20	(Vertailu)	--	--	7,3 (1,2)	
	Doksepiini	4,0	1,0	3,0 (1,1)	+
			3,3	3,6 (1,1)	+
	(Terapeuttises-		10,0	3,2 (1,3)	+
	sa tarkoituk-		1,0	2,2 (0,8)	+
	25 sessa piroksi-	2,5	3,3	4,1 (1,3)	-
	kaamin antami-		10,0	3,1 (0,9)	+
	sen jälkeen)		1,0	3,5 (1,2)	+
			3,3	6,6 (1,2)	-
	30		10,0	7,0 (1,1)	-

Taulukko IV (jatkoa)

5	Testattu yhdiste	Aika(tunte- ja) ennen teurastusta	Oraalinen annos mg/kg	Vaurioita/ rotta X ± (SE)	Merkitys
			mg/kg	X ± (SE)	p<0,05
	(Vertailu)	--	--	6,2 (0,9)	
10	Asetamino- feeni ^a (ehkäisy- tarkoituksessa)	20,5	100	3,9 (1,1)	+
			333	9,8 (1,5)	-
		8,0	1000	12,4 (2,0)	-
			100	2,7 (1,0)	+
			333	2,2 (0,8)	+
15			1000	2,9 (1,0)	+

^aKaikki eläimet, mukaanluettuna vertalukohteet, saivat 100 mg/kg piroksikaamin etanoliamiinisuolaa 6,5 tuntia ennen teurastusta.

20 Esimerkki 5
Kapselit - piroksikaamia (20 mg) ja asetaminofeenia (1000 mg)

Seuraavia aineksia yhdistetään seuraavissa paino-
suhteissa:

25	piroksikaamia (jauhettua)	20
	asetaminofeeniä (jauhettua)	1000
	kalsiumkarbonaattia	250
	polyetyleeniglykolia, keskimää- räinen molekyylipaino 4000	430

30 Seos sekoitetaan perusteellisesti yhdenmukaisen
jauheen saamiseksi. Valmistetaan pehmeitä gelatiinikapse-
leita, jotka sisältävät 20 mg piroksikaamia ja 100 mg
asetaminofeenia, täyttämällä sopivankokoiset kapselit
1200 mg:lla seosta.

35 Kovien täytettyjen gelatiinikapselien valmistami-
seksi säädetään inertisten ainesten määrä sellaiseksi,
että se sopivasti täyttää standardikokoiset gelatiini-
kapsetli, jotka sisältävät toivotun määrän kumpaakin ak-
tiivista komponenttia.

Esimerkki 6Kapselit - piroksikaamia (10 mg) ja asetaminofeenia (500 mg)Seuraavia aineksia yhdistetään seuraavissa paino-
suhteissa:

5	piroksikaamin etanoliamiinisuolaa (jauhettua)	11,84 (vastaa 10 paino-osaa vapaana haponna)
	asetaminofeeniä(jauhettuna	500
	maissitärkkelystä	485,16
10	magnesiumstearaattia	3
15	Seos sekoitetaan perusteellisesti yhdenmukaisen jauheen saamiseksi. Saatu seos täytetään sopivankokoisiin koviin gelatiinikapseleihin /täyttöpaino 1000 mg) kapselin saamiseksi, jotka sisältävät toivotun väkevyyden kumpaakin aktiivista ainesta.	

Esimerkki 7Kapselit - piroksikaamia (20 mg) ja doksepiinia (15 mg)Seuraavia aineksia yhdistetään seuraavissa paino-
suhteissa:

20	piroksikaamia (jauhettua)	20
	doksepiinihydrokloridia	16 (vastaa 15 paino-osaa vapaata emästä)
	Polyetyleeniglykolia, keskimääräinen molekyylipaino 4000	
25		664
	Seos sekoitetaan perusteellisesti yhdenmukaisen jauheen saamiseksi. Saatu seos (täyttöpaino 700 mg) täytetään sopivankokoisiin koviin gelatiinikapseleihin kapselien saamiseksi, joilla on toivottu vaikutusvoima.	

Esimerkki 830 Kapselit - piroksikaamia (20 mg) ja doksepiinia (50 mg)Seuraavia aineksia yhdistetään seuraavissa paino-
suhteissa:

	piroksikaamia (jauhettua)	20
35	doksepiinihydrokloridia (jauhettua)	53,3 (vastaa 50 paino-osaa vapaata emästä)

maissitärkkelystä	633,7
magnesiumstearaattia	3

Seos sekoitetaan perusteellisesti yhdenmukaisen jauheen saamiseksi, joka täytetään O-kokoa oleviin gelatiinikapseleihin (täyttöpaino 700 mg) kapselien saamiseksi, jotka sisältävät toivotun väkevyyden kumpaakin aktiivista ainesta.

Esimerkki 9

Tabletit, piroksikaamia (20 mg) ja doksipiinia (20 mg)

10 Seuraavia aineksia yhdistetään seuraavissa painosuhteissa:

	piroksikaamia (jauhettua)	20	
	doksepiinihydrokloridia (jauhettua)	21,3	(vastaa 20 paino-osaa vapaata emästä)
15	laktoosia	186,7	
	hydrokisypropyylimetyyliselloosaa	3	
	natriumtärkkelysglykolaattia	15	
20	magnesiumstearaattia	4	

Seos sekoitetaan perusteellisesti yhdenmukaisen jauheen saamiseksi. Mitatut tilavuudet jauhetta, jotka vastaavat 250 mg:n painoa, puristetaan tableteiksi, jotka sisältävät toivotun väkevyyden kumpaakin aktiivista ainesta.

Esimerkki 10

Tabletit - piroksikaamia (10 mg) ja pirbuterolia (25 mg)

Seuraavia aineksia yhdistetään seuraavissa painosuhteissa:

30	piroksikaamin etanoliamiinisuolaa (jauhettua)	23,68	(vastaa 20 paino-osaa vapaata emästä)
	pirbuteroliasetaattia	31,28	(vastaa 25 paino-osaa vapaata emästä)
35	laktoosia	220,04	
	hydroksipropyylimetyyliselloosaa	4	

natriumtärkkelysglykolaattia 16
magnesiumstearaattia 5

Seos sekoitetaan perusteellisesti yhdenmukaisen jauheen saamiseksi. Jauhe puristetaan mitatuissa tilavuuksissa, jotka vastaavat 300 mg, puristetaan tableteiksi, jotka sisältävät toivotunväkevyyden kumpaakin aktiivista ainesta.

Esimerkki 11

Kapselit - piroksikaamia (20 mg) ja pirbuterolia (20 mg)

10 Seuraavia aineksia yhdistetään seuraavissa painosuhteissa:

piroksikaamia (jauhettua) 20
pirbuterolidihydrokloridia
(jauhettua) 26,1 (vastaa 20 paino-osaa vapaata emästä)

15 maissitärkkelystä 652,9
magnesiumstearaattia 3

Seos sekoitetaan perusteellisesti yhdenmukaisen jauheen saamiseksi. Saatu seos täytetään sopivankokoisiin koviin gelatiinikapseleihin (täyttöpaino 700 mg) kapselien saamiseksi; joilla on toivottu vaikutusvoima.

20 Ekvivalenttiset määräsuhteet piroksikaamin etanoli-amiinisuolaa (23,7) ja pirbuterolimonoastetaattia (23,4) yhdistetään maissitärkkelyksen ja magnesiumstearaatin kanssa ja täytetään koviin gelatiinikapseleihin vastavalla tavalla kapselien saamiseksi, jotka sisältävät saman väkevyyden kumpaakin aktiivista ainesta.

Esimerkki 12

Kapselit - piroksikaamia (20 mg) ja diatsepaania (10 mg)

30 Seuraavia aineksia yhdistetään seuraavissa painosuhteissa:

piroksikaamin etanoliamiinisuolaa 23,68 (vastaa 20 paino-osaa vapaata happoa)

35 diatsepaamia 10
kalsiumkarbonaattia 50
polyetyleeniglykoli, keskimääräinen molekyylipaino 4000 166,32

Seos sekoitetaan yhdenmukaiseksi jauheeksi ja täytetään sopivankokoisiin koviin gelatiinikapseleihin (täyttöpaino 250 mg) kapselien saamiseksi, joilla on toivotut vaikutusvoimat.

5 Esimerkki 13

Tabletit- piroksikaamia (10 mg) ja diatsepaamia (5 mg)

Seuraavia aineksia yhdistetään seuraavissa painosuhteissa:

	piroksikaamia	10
10	diatsepaamia	5
	laktoosia	123
	hydroksipropyylimetyylisellu-	
	loosaa	2
	natriumtärkkelysglykolaattia	8
15	magnesiumstearaattia	2

Seos sekoitetaan perusteellisesti yhdenmukaisen jauheen saamiseksi. Mitatut tilavuudet jauhetta, jotka vastaavat 150 mg:n painoa, puristetaan tableteiksi, jotka sisältävät toivotun väkevyyden kumpaakin aktiivis-

20 ta ainetta.

Esimerkki 14

Kapselit - piroksikaamia (20 mg) ja trimatsosiinia (40 mg)

Seuraavia aineksia yhdistetään seuraavissa painosuhteissa:

25	piroksikaamia	20
	trimatsosiinihydrokloridimono-	
	hydraattia	45 (vastaa 40 paino- osaa vapaata emästä)
	maissitärkkelystä	632
30	magnesiumstearaattia	3

Seos sekoitetaan perusteellisesti yhdenmukaisen jauheen saamiseksi. Saatu seos täytetään sopivankokoisiin koviin gelatiinikapseleihin (täyttöpaino 700 mg) kapselien saamiseksi, jotka sisältävät toivotun väkevyyden kumpaakin

35 lääkeainetta.

Esimerkki 15Kapselit - piroksikaamia (20 mg) ja pyridoksiinia (20 mg)

Seuraavia aineksia yhdistetään seuraavissa paino-
suhteissa:

5	piroksikaamia	20	
	pyridoksiinihydrokloridia	24,3	(vastaa 20 paino-osaa vapaata emästä)
	maissitärkkelystä	652,7	
	magnesiumstearaattia	3	
10	Seos sekoitetaan perusteellisesti yhdenmukaisen jauheen saamiseksi. Saatu seos täytetään sopivankokoisiin koviin gelatiinikapseleihin (täyttöpaino 700 mg) kapselien saamiseksi, jotka sisältävät toivotun väkevyyden kumpaakin lääkeainetta.		

15 Esimerkki 16

Tabletit - piroksikaamia (10 mg) ja pyridoksiinia (10 mg)

Seuraavia aineksia yhdistetään seuraavissa paino-
suhteissa:

20	piroksikaamia	10	
	pyridoksiinihydrokloridia	12,15	(vastaa 10 paino-osaa vapaata emästä)
	laktoosia	253,85	
	hydroksipropyylimetyyliselloosaa	4	
25	natriumtärkkelysglykolaattia	15	
	magnesiumstearaattia	5	

30 Seos sekoitettiin yhdenmukaiseksi jauheeksi ja puristettiin tableteiksi mitatuissa tilavuuksissa, jotka vastaavat 300 mg:n painoa, tablettien saamiseksi, jotka sisältävät toivotun väkevyyden kumpaakin lääkeainetta.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä parannetun inti-inflammatoorisen
 ainekoostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä,
 5 että yhdistetään:

(a) anti-inflammatoorinen määrä piroksikaamia
 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja

(b) mahan ärtymistä vastustava ja haavaumia eh-
 10 käisevä määrä doksepiinia tai sen farmaseuttisesti hy-
 väksyttävää suolaa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
 n e t t u siitä, että doksepiini on hydrokloridisuolansa
 muodossa ja piroksikaami on vapaassa enolimuodossaan.

3. Menetelmä parannetun anti-inflammatoorisen
 15 ainekoostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä,
 että yhdistetään:

(a) anti-inflammatoorinen määrä piroksikaamia
 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja

(b) mahan ärtymistä vastusta ja haavaumia ehkäi-
 20 sevä määrä pirbuterolia tai sen farmaseuttisesti hyväk-
 syttävää suolaa.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että pirbuteroli on dihydrokloridi-
 suolansa muodossa ja piroksikaami on vapaassa enolimuodossaan.

5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n-
 25 n e t t u siitä, että pirbuteroli on monoasetaattisuo-
 lansa muodossa ja piroksikaami on etanoliamiinisuolansa
 muodossa.

6. Menetelmä parannetun anti-inflammatoorisen
 30 ainekoostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä,
 että yhdistetään:

(a) anti-inflammatoorinen määrä piroksikaamia tai
 sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja

(b) mahan ärtymistä vastustava ja haavaumia ehkäi-
 35 sevä määrä diatsepaamia.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että piroksikaami on vapaassa
enolimudossaan.

5 8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että piroksikaami on etanoli-
amiinisuolansa muodossa.

9. Menetelmä parannetun anti-inflammatoorisen aine-
koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä,
että yhdistetään:

10 (a) anti-inflammatoorinen määrä piroksikaamia tai
sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja

(b) mahan ärtymistä vastusta ja haavaumia ehkäise-
vä määrä trimatsosiinia tai sen farmaseuttisesti hyväk-
syttävää suolaa.

15 10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että trimatsosiini on hydrokloridi-
suolansa muodossa ja piroksikaami on vapaassa enolimuo-
dossaan.

20 11. Menetelmä parannetun anti-inflammatoorisen
ainekoostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u
siitä, että yhdistetään:

(a) anti-inflammatoorinen määrä piroksikaamia
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja

25 (b) mahan ärtymistä vastustava ja haavaumia eh-
käisevä määrä pyridoksiinia tai sen farmaseuttisesti
hyväksyttävää suolaa.

30 12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen ainekoostumus,
t u n n e t t u siitä, että pyridoksiini on hydrokloridi-
suolansa muodossa ja piroksikaami on vapaassa enolimuo-
dossaan.

13. Menetelmä parannetun anti-inflammatoorisen aine-
koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä,
että yhdistetään:

35 (a) anti-inflammatoorinen määrä piroksikaamia tai
sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja

(b) mahan ärtymistä vastustava ja haavaumia ehkäisevä määrä asetaminofeeniä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

5 14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että asetaminofeeni on vapaassa
enolimuodossaan.

10 15. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että asetaminofeeni on vapaassa
fenolimuodossaan ja piroksikaami on etanoliamiinisuolan-
sa muodossa.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga

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:

16.4.90 *Lenn Dahl*

Allekirjoitus