

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 821287 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 821287

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 13.04.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 13.04.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 17.10.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

16.04.1981 US 254,821

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bristol-Myers Co, 345 Park Avenue, New York, N.Y. 10022, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Buyniski, Joseph P., TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Pircio, Anthony W., TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Analgeettiset koostumukset ja niiden käyttötavat.

Analgetiska kompositioner och deras användningsmetod.

Analgeettiset koostumukset ja niiden käyttötavat

Keksintö koskee analgesian tuottomenetelmää samanaikaisella tai peräkkäisellä butorfanolin ja zomepiracin antamisella, sekä koostumuksia, jotka sisältävät butorfanolia ja zomepiracia ja joilla on lisääntyneitä (synergistisiä) analgeettisia potensseja.

Lääketieteen primaarisena päämääränä on kauan ollut ja on edelleen kivun helpottaminen. Valitettavasti lähes kaikki potentiaaliset analgeetit aiheuttavat ainakin jossain määrin muita reaktioita kuin haluttu analgeesia, erityisesti kun niitä otetaan suurina annoksina lievittämään ankaria kipuja. Tällaisiin sivuvaikutuksiin kuuluvat huimaus, näön hämärtyminen tai himmentyminen, pahoinvointi, oksentaminen, hengitysnopeuden tai pulssinopeuden kasvaminen tai hidastuminen ja vastaavat. Vastaavasti käytettäessä analgeettisia aineita tulee ottaa huomioon erityisen aineen analgeettisen potenssin ohella myös sen potentiaaliset taipumukset sivuvaikutuksiin. Tunnetusti määrätään analgeettien seoksia, vaikka niiden aktiviteetit ovat pääasiassa additiivisia, koska niiden sivuvaikutuksia voidaan vähentää yhdistämällä analgeetteja, jotka toimivat eri mekanismeilla. Tiedetään myös, että joissain tapauksissa kahden tai useamman analgeettisen aineen seokset vahvistavat toistensa aktiivisuuksia. Tämä on erityisen haluttavaa siksi, että rohdon kokonaismäärää voidaan vähentää ja sivuvaikutuksia pienentää. Siten jatkuu sellaisten analgeettisten aineiden yhdistelmien tutkiminen, joilla on lisääntynyt (synergistinen) analgeettinen vaikutus; pyrkimyksenä on löytää erityiset koostumukset, jotka aiheuttavat suurimman analgesian pienillä sivuvaikutuksilla tai ilman niitä.

Keksinnön aluetta on aikaisemmin käsitelty seuraavasti:

A) US-patentti 3 819 635 esittää ja suojaa patentilla butorfanolin ja vastaavat yhdisteet ja niiden valmistusmenetelmät. Patentissa annetaan butorfanolin analgeettiset ja

narkoottis-antagonistiset aktiviteetit erilaisissa eläinmalleissa.

5 B) A.B. Dobkin et al, Canad. Anaesth. Soc. J., 21, 600-610 (1974), esittävät kaksoissokeakokeita, jotka vertaavat butorfanolin ja morfiinin analgeettisia aktiivisuuksia leikkauksen jälkeen potilailla lievennettäessä voimakkaita kipuja. Heidän tuloksensa mukaan butorfanoli on noin kymmenen kertaa voimakkaampaa kuin morfiinisulfaatti.

10 C) A.W. Pircio et al. Arch. Pharmacodyn., 235, 116-123 (1978), kuvaavat butorfanolin ja asetaminofeenin (APAP) yhdistelmien analgeettisia vaikutuksia hiireen. Yhdistelmällä butorfanoli:APAP 1:125 ja 1:10 oli suurempia analgeettisia vaikutuksia kuin odotettiin yksinkertaisen additiivisen vaikutuksen perusteella, ne olivat siis synergistisiä. Yhdistelmän 1:125 synergistinen vaikutus oli tilastollisesti merkittävä ($p < 0,001$) samanaikaisesti kun yhdistelmän 1:10 synergistinen vaikutus ei ollut tilastollisesti merkittävä ($p < 0,1 > 0,05$).

20 D) US-patentti 3 752 826 esittää ja suojaa patentilla zomepiracin ja vastaavat yhdisteet. Yhdisteiden ilmoitetaan olevan tulehdusta estäviä aineita.

25 E) Drugs of the Future, 2, 698-701 (1977) ja sen esittämät viitteet esittävät menetelmiä valmistaa zomepiracia ja esittävät sen aktiivisuutta tulehdusta ehkäisevänä aineena kuten myös analgeettisena aineena. Analgeettisen aktiivisuuden kokeissa hammaspotilaille havaittiin 50 mg:n ja 100 mg:n zomepiracin annosten olevan merkittävästi parempia kuin 650 mg:n annosten aspiriinia.

30 F) On olemassa monia tunnettuja tulehdusta ehkäiseviä aineita, joilla on myös analgeettista aktiivisuutta. Eri US-patenteissa on esitetty näiden tulehdusta ehkäisevien/analgeettisten aineiden synergistisiä ja analgeettista aktiivisuutta omaavia yhdistelmiä asetaminofeenin (APAP) kanssa, tällaisia patentteja ovat esimerkiksi:

1. 4 207 340 - sulindac ja APAP
2. 4 233 313 - indometasiini ja APAP
3. 4 233 314 - fenprofeeni ja APAP
4. 4 233 315 - ketoprofeeni ja APAP
- 5 5. 4 233 316 - naprofeeni ja APAP
6. 4 233 317 - fenbufeeni ja APAP
7. 4 234 601 - diclofenac ja APAP
8. 4 242 353 - indoprofeeni ja APAP.

10 G) US-patentti 4 237 140 esittää nalbufiinin ja APAP:n seosten (suhteissa noin 1:2-1:7) synergistiset analgeettiset aktiivisuudet. Julkaistu Eurooppainen patenttihakemus 19 282 on ekvivalenttinen ja siinä on pääosin samanlainen selostus.

15 H) US-patentti 4 234 673 esittää laajasti synergistisiä analgeettisia koostumuksia, jotka sisältävät suprofeenin ja "ei-narkoottisen analgeetin" seoksen, joka on rajoitettu siihen analgeetiksi, joka vaikuttaa enemmän ääreishermostoon kuin keskushermostoon. "Ei-narkoottisiksi analgeeteiksi" sopivat salisylaattit, para-aminogeenolit ja pyrazolonit, mutta ainoat koostumukset, jotka on annettu esimerkkeinä tai patenttivaatimuksina, ovat suprofeenin ja APAP:n seokset.

25 Kuvio 1 on isobolografinen analyysi, joka esittää useiden butorfanolin ja zomepiracin seosten synergistiset analgeettiset aktiivisuudet.

Kuvio 2 on isobolografinen analyysi, joka esittää kodeiinin ja zomepiracin seoksien additiiviset (ei-synergistiset) analgeettiset aktiivisuudet.

30 Yhtenä osana tähän keksintöön kuuluu menetelmä tuottaa analgesiaa eläimissä, ihminen mukaan lukien; menetelmässä annostellaan kivusta kärsivälle eläimelle butorfanolia tai zomepiracia joko samanaikaisesti tai peräkkäin.

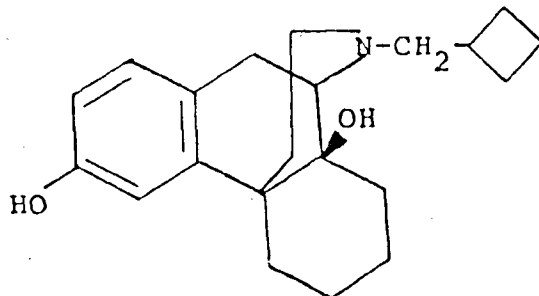
35 Toisena osana tähän keksintöön kuuluvat koostumukset, jotka sisältävät butorfanolia ja zomepiracia ja joilla on lisääntyneet (synergistiset) analgeettiset potenssit.

Yllättäen me olemme havainneet, että samanaikainen tunnettujen analgeettisten aineiden, butorfanolin ja zomepiracin, annostelu suhteessa noin 1:1-1:100 aiheuttaa odottamattomasti lisääntyntä analgeettista aktiivisuutta. Edulliset suhteet ovat noin 1:2-1:50 ja vielä
 5 edullisemmat suhteet ovat noin 1:5 - 1:25. Alan asiantuntijat ymmärtävät, että lisääntynyt aktiivisuus havaitaan, olipa butorfanoli ja zompirac annettu samanaikaisesti seoksena tai peräkkäin kahtena yksittäisenä komponenttina.

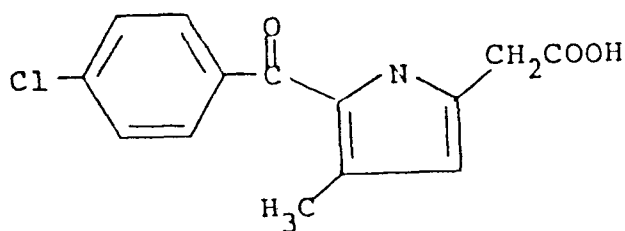
Vaikka mukavuuden vuoksi tässä yleensä käytetään
 10 yksinkertaista merkintää "butorfanoli", sisältää tämä keksintö nimenomaan butorfanolin myrkyttömien farmaseuttisesti hyväksyttävien, happoa lisäämällä saatavien suolojen käyttämisen. Alan asiantuntijat tuntevat hyvin sellaiset esimerkiksi epäorgaanista tai orgaanista happoa lisäämällä
 15 saadut suolat, kuten kloorivetyä, bromivetyä, nitraattia, sulfaattia, metaanisulfonaattia, p-tolueenisulfonaattia, sukkinaattia, maleaattia, tartraattia ja vastaavaa lisäämällä saadut suolat. Liukoisuusseikkojen takia tavallisesti on edullisempaa käyttää butorfanolin happolisäyssuoloja
 20 kuin vapaata emäsmuotoa. Butorfanolitarttraatti on erityisen suositeltu happolisäyssuola.

Vastaavasti vaikka tässä on yksinkertaista termiä "zomepirac" käytetty yleisesti, tarkoituksena on nimenomaan se, että tähän keksintöön kuuluu myrkyttömien farmaseuttisesti hyväksyttävien zomepiracin suolojen käyttäminen.
 25 Tämä yhdiste sisältää karboksyyli-ryhmän ja muodostaa siksi suoloja orgaanisten ja epäorgaanisten emästen kanssa. Suositeltuja suoloja ovat natrium ja kalium suolat.

Butorfanoli ja USA:ssa käytössä oleva nimitys (-)-17-syklobutyylimetyyli-3,14-dihydroksimorfinaanille ja sillä
 30 on kaava:



5
10 Zomepirac on USA:ssa käytössä oleva nimitys 5-(4-klooribentsyyli)-1,4-dimetyyli-1H-pyrroli-2-etikkahapolle ja sillä on kaava:



15
20 Toteutettaessa tätä keksintöä voidaan butorfanoli ja zomepirac antaa suun kautta tai parenteraalisesti. Muka-
vuuden takia suositellaan suun kautta tapahtuvaa annostelua. Valmistettaessa koostumuksia suun kautta tapahtuvaa annos-
telua varten, voidaan käyttää kaikkia tavallisia farma-
25 seuttisia väliaineita, apuaineita ja täyteaineita. Nes-
temäisiin suun kautta annosteltaviin valmisteisiin voidaan
käyttää vettä, glykoleja, öljyjä, alkoholeja tai vastaavia
yhdessä väriaineiden, säilöntäaineiden ja hajusteiden
ja vastaavien kanssa, valmistaa liuoksia, eliksiirejä,
30 siirappeja, suspensioita jne. Kiinteisiin suun kautta annos-
teltaviin valmisteisiin voidaan käyttää tavallisia granu-
loivia aineita, voiteluaineita, sitoja, hajoittavia
aineita, tärkkelyksiä, sokereita tai vastaavia; ne voi-
daan valmistaa kapsleina tabletteina tai jauheina. Paren-
35 teraalisten valmisteiden tapauksessa on tavallisin muoto

butorfanolin ja zomepiracin liuos steriilissä vedessä, jossa on mukana halutut säilöntä- tai liukoisuusapuaineet.

Annettava butorfanolin ja zomepiracin määrä riippuu tietenkin antamistavasta, iästä, painosta ja potilaan yleisest⁵ä terveydestä, oireiden määrästä mahdollisista muilla rohdoilla tapahtuvista samanaikaisista hoidoista, käsitte-lyn taajuudesta ja halutusta vaikutuksesta. Tavallisesti butorfanolin annos vaihtelee alueella noin 1-20 mg, edullisesti alueella noin 2-10 mg ja vielä edullisemmin se on noin 4 mg. Zomepiracin annos on tavallisesti alueella 10 10 noin 10-500 mg, edullisesti alueella noin 25-250 mg ja edullisimmin alueella noin 50-100 mg. Sellaiset annokset annetaan kahdesta viiteen kertaan päivässä ja tavallisesti kolme tai neljä kertaa päivässä. Jos koostumus on muotoiltu 15 hitaasti vapautuvaan muotoon, voidaan tarvita harvempia päivittäisiä annoksia.

On erityisen edullista ja mukavaa muotoilla butorfanolin ja zomepiracin koostumukset yksikköannoksiin siis fysikaalises²⁰ti erillisiin yksikköihin, joista jokainen sisältää yhdessä halutun farmaseuttisen kantajan kanssa sellaisen määrän butorfanolia ja zomepiracia, jonka on laskettu tuottavan halutun tuloksen. Sellaiset yksikköannosmudot voivat olla kapseleita, tabletteja, pillereitä, ampulleja, teelusikallisia, ruokalusikallisia ja vastaavia.

Tässä keksinnössä käytetyt rohdot olivat butorfanolitartraatti, zomepiracnatrium ja kodeiinifosfaatti. Isobolografista tutkimusta varten valmistettiin seokset yhdistämällä edellä mainittujen rohtojen standardiliuosannoksia. Kaikki liuokset oli vasta valmistettuja käyttäen tislattua 25 vettä.

Butorfanolizomepiracin ja kodeiinizomepiracin yhdistelmien kuten myös yksittäisten rohtojen analgeettisten aktiivisuuksien tutkimus suoritettiin hiirellä (fenyylikinonilla indusoidulla värinätestillä) käyttämällä suun kautta 35 tapahtuvaa annostelua. Analgeettinen vuorovaikutus tutkit-

tiin määrittämällä suun kautta tapahtuvan annostelun ED_{50} -arvot (ED_{50} = vaikuttava annos₅₀) ja käyttämällä Loewen isobolografista menetelmää (S. Loewe, *Arzneim, Forsch.*, 9, 429-456 (1959) modifioituna Gessnerin ja Cabanan mukaan (P.K. Gessner ja B. E. Cabana, *K. Pharmacol, Exp. Ther.*, 174, 247-259 (1969))).

Kiinteäsuhdemenetelmää käytettiin tutkittaessa näiden analgaattisten rohtojen vuorovaikutuksia. Tässä menetelmässä butorfanolizomepiracin ja kodeiini-zomepiracin binääristen seosten ED_{50} -arvot määritettiin antamalla erilaiset annokset kahta lääkettä vakiosuhteisena seoksena. Täten käyttämällä Loewin isobolografista analyysiä voidaan määrittää, ovatko havaitut ED_{50} -arvot merkittävästi erilaiset yksittäisten rohtojen vaikutusten perusteella odotettuihin arvoihin verrattuina ja ovatko nämä esitetyt vuorovaikutukset vaikutukseltaan synergistisiä, antagonistisia tai additiivisia.

ED_{50} -arvojen numeeriset estimaatiot ja niiden luotettavuusrajat saatiin Finneyn Probit-menetelmällä (D.J.Finney, *Probit Analysis*, pp. 50-80, 230-268, University Press, Cambridge, England, 3rd., (1971)). Seoksista saadut tulokset arvioitiin käyttämällä Finneyn esittämiä menetelmiä yksinkertaista (additiivista) mallia varten samanlaiselle vaikutukselle.

Vatsavärinän antagonismia hiirellä käytettiin arvioitaessa analgeettista aktiivisuutta. Menetelmä oli pääosin samanlainen kuin Siegmund et al. ovat esittäneet (E.Siegmund et al., *Proc.Exp. Biol. Med.*, 95, 729-731)). Käytettiin Swiss-Webster uroshiiriä, jotka painoivat 18-20 g yön yli kestäneen paaston jälkeen. Kaikki rohdot ja binaariset seokset annosteltiin suun kautta 25 minuuttia ennen vatsaontelon sisäistä fenyylikinonin ruiskutusta (2 mg/kg). Testi aineet annettiin letkuruokintana yhtenä intubointina sellaisena tislatus vedentilavuuteena, joka oli vakiosuhteessa kehon painoon (10 ml/kg). Viiden minuutin kuluttua

Viiden minuutin kuluttua fenyylikononin ruiskuttamisesta alkaen tarkkailtiin eläinten vatsavärinää ja laskettiin värinöiden lukumäärä kymmenen minuutin aikana. Eläimellä katsottiin olevan analgeesiassa, jos värinöiden lukumäärä oli 50 % tai pienempi verrattuna suolakontrollien värinöiden lukumäärään. ED₅₀-arvot olivat annoksia, jotka aiheuttivat analgeesiaa 50 %:ssa käsitellyistä hiiristä ja ne laskettiin annos-vastaavuuskäyristä, jotka perustuivat vähintään neljään annostasoon. Vähintään 30 hiirtä käytettiin kullekin annostasolle.

Kuvioissa 1 ja 2 on esitetty isobologrammit, jotka esittävät eri suhteissa yhdistettyjen butorfanoli-zomepiracin ja kodeiinizomepiracin vuorovaikutusta. Butorfanoli-zomepiracin tapauksessa voidaan havaita, että useimmat erilaisten seosten ED₅₀-arvot ovat huomattavasti ED₅₀-additioviivan alapuolella. Kodeiini-zomepiracin yhdistelmien ED₅₀-arvot eivät kuitenkaan ole merkittävästi ED₅₀-additioviivan alapuolella. Nämä tiedot indikoivat sitä, että erilaiset butorfanoli-zomepirac -yhdistelmät olivat synergistisiä siten, että odotettua pienemmällä seoksen annoksella saavutettiin 50 % analgaattinen vastaavuus, samalla kun kodeiini-zomepirac -yhdistelmät tuottivat pääosin additiivia analgeettisia vastaavuuksia.

Havaittujen ja odotettujen ED₅₀-arvojen vertailu esitetään taulukossa 1 tietojen tilastollisen käsittelyn mukaisin tuloksin. "Havaittu" yhdistelmän ED₅₀ on määrätty kokeellisesti, kun taas "odotettu" yhdistelmän ED₅₀ perustuu kahden osan additiiviseen vaikutukseen, se on siis ED₅₀-additioviivan leikkaus sen viivan kanssa, joka vastaa butorfanoli-zomepiracin ja kodeiini-zomepiracin seoksen erityistä suhdetta. Tilastollisesti merkittävää synergiaa havaittiin butorfanoli-zomepirac-yhdistelmillä 1:100, 1:50, 1:10 ja 1:5 vastaavasti synergismin merkitsevyysrajalla (55 %), joka oli seoksella 1:1. Vastaavasti kodeiini-zomepirac-yhdistelmillä 1:1 ja 1:5 ei ollut merkittävää synergismia, vaan niillä vaikutus oli pääosin niiden

yksittäisten analgeettisten vaikutusten algebrallinen summa.

- 5 Vertailun vuoksi suoritettiin edellä kuvatut testit myös butorfanolin seoksille, suprofeenin, ibuprofeenin, naprokseenin, sulindacin, piroksicamin ja voltaren kanssa. Vain butorfanoli-suprofeeni-seokset osoittivat selvää synergismia kaikilla testatuilla suhteilla. Butorfanolin seoksilla ibuprofeenin, naprokseenin, sulindacin, piroksicanin ja voltaren kanssa oli merkittävää synergismia
- 10 muutamilla suhteilla, mutta huomattavasti pienemmässä määrin kuin butofanolin seoksilla zomepiracin tai suprofeenin kanssa. Tulokset näistä testeistä on koottu taulukkoon 2.

Taulukko 1

Analgeettisten ED₅₀-arvojen odotettujen ja havaittujen arvojen vertailu hiirellä

Testiaineet yksin ja seok- sina	Suun kautta ED ₅₀ mg/kg (1)		% Synergini ± Standardivirhe	(3) Merkittisyys
	havaittu	odotettu		
Butorfanoli Tartraatti	6.8 (5.2-9.0)	-	-	-
Zomepirac Natrium	1.7 (1.3-2.3)	-	-	-
Butorfanoli tartraatti: Zomepirac Natrium	1.8 (1.4-2.4) 0.6 (0.5-0.8) 0.7 (0.5-0.9) 0.6 (0.5-0.8) 1.1 (0.8-1.4)	2.8 2.0 1.9 1.8 1.7	55 ±19 230 ±21 161 ±21 183 ±19 61 ±21	Raja <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.05
Kodiini Fosfaatti	13.7 (11.0-16.9)	-	-	-

Taulukko 1 (jatkuu)

Zomepirac Natrium	1.9 (1.5-2.4)	-	-	-
Kodeiini Fosfaatti: Natrium				
1:1	2.4 (1.9-3.1)	3.3	36 ±17	Ei-merkitsevä
1:5	2.0 (1.6-2.5)	2.2	12 ±17	Ei-merkitsevä

(1) ED₅₀ ilmoitetaan seoksen kokonaisannoksen avulla

(2) Synergismiprosentti = $(10^M s - 1) 100$, jossa $M_s = \frac{A_3 - A_1}{b} - \log_{10} (\pi_1 \pm R\pi_2)$

(3) P-arvo merkitsee havaitun potenssin ja odotetun potenssin eron merkittävyyttä

Taulukko 2

Havaittujen ja odotettujen analgeettisten ED₅₀-arvojen vertailu hiirellä

Testausvaiheet yksin ja seoksina	Suun kautta ED ₅₀ mg/kg (1)		% Synergismi (2) + Standardivirhe	Herkitsevyys (p)	(3)
	havaittu (2)	odotettu (2)			
Butorfanoli Tarttraatti	7.4 (5.7-9.9)	-	-	-	
Suprofeeni	5.2 (3.8-6.9)	-	-	-	
Butorfanoli					
Tarttraatti:					
Suprofeeni					
1:1	2.5 (2.0-3.2)	6.2	144 ±18	<0.001	
1:5	1.7 (1.3-2.3)	5.4	212 ±22	<0.001	
1:10	1.5 (1.1-2.0)	5.3	254 ±21	<0.001	
1:50	1.7 (1.3-2.2)	5.3	210 ±20	<0.001	
Butorfanoli					
Tarttraatti	6.8 (5.1-9.1)	-	-	-	
Ibuprofeeni	8.1 (6.0-10.9)	-	-	-	
Butorfanoli					
Tarttraatti					
Ibuprofeeni					
1:1	6.3 (4.6-8.7)	7.4	17 ±20	Ei merkitystä	

Taulukko 2 (jatkoa)

1:5	4.8(3.6-6.4)	7.9	64 ±22	<0.05
1:10	5.1(3.7-6.9)	8.0	56 ±23	Raja
1:50	5.6(4.3-7.6)	8.1	43 ±22	Ei-merkittävä
1:100	5.6(4.1-7.5)	8.1	45 ±21	Ei-merkittävä
Butorfanoli				
Tarttraatti	6.8(5.2-8.9)	-	-	-
Naprokseeni	9.5(7.3-12.2)	-	-	-
Butorfanoli				
Tarttraatti:				
Naprokseeni				
1:1	7.0(5.5-9.0)	7.9	13 ±17	Ei-merkittävä
1:10	6.3(4.8-8.2)	9.1	46 ±17	<0.05
1:50	6.0(4.7-7.4)	9.4	57 ±20	<0.05
Butorfanoli				
Tarttraatti	7.2(5.2-9.8)	-	-	
Sulindac	15.4(11.1-21.4)	-	-	
Butorfanoli				
Tarttraatti:				
Sulindac				
1:1	8.8(6.2-12.9)	9.8	10 ±26	Ei-merkittävä
1:5	9.0(6.4-13.1)	12.9	44 ±24	Ei-merkittävä
1:10	9.0(6.5-12.9)	13.9	50 ±29	Ei-merkittävä

Taulukko 2 (jatkoa)

1:50 1:100	8.9(6.5-12.3) 9.7(6.9-13.8)	15.1 15.2	69 ±26 53 ±27	<0.05 raja
Butorfanoli				
Tarttraatti	6.4(4.7-8.6)	-	-	-
Pioksicam	1.6(1.1-2.2)	-	-	-
Butorfanoli				
Tarttraatti:				
Pioksicam				
1:5	1.5(1.1-2.2)	1.9	21 ±26	Ei-merkitsevä
1:10	1.3(0.9-1.8)	1.7	36 ±27	Ei-merkitsevä
1:20	1.0(0.7-1.3)	1.7	74 ±26	<0.05
1:50	1.1(0.7-1.5)	1.6	53 ±29	Ei-merkitsevä
Butorfanoli				
Tarttraatti	6.5(5.0-8.5)	-	-	-
Voltareeni	4.4(3.3-5.9)	-	-	-
Butorfanoli				
Tarttraatti:				
Voltareeni				
1:1	4.2(3.1-5.5)	5.3	26 ±19	Ei-merkitsevä
1:10	2.4(1.8-3.1)	4.6	93 ±22	<0.02
1:50	3.3(2.4-4.5)	4.5	35 ±23	Ei-merkitsevä

Patenttivaatimukset:

1. Synergistisen analgeettisen koostumuksen valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää
- 5 (a) butorfanolin tai sen myrkyttömän farmaseuttisesti hyväksyttävän happolisäyssuolan ja (b) zomepiracin tai sen myrkyttömän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan yhdistämisen siten, että koostumusten (a) ja (b) vastaavat painosuhteet ovat noin 1:1 - 1:100.
- 10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että (a):n ja (b):n välinen suhde on noin 1:2 - 1:50.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että (a):n ja (b):n välinen suhde on noin
- 15 1:5 - 1:25.
4. Patenttivaatimuksien 1, 2 ja 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että koostumus lisäksi sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.
5. Patenttivaatimuksien 1, 2 ja 3 mukainen menetelmä,
- 20 t u n n e t t u siitä, että butorfanoli on läsnä tartraattisuolana ja zomepirac on läsnä natriumsuolana.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että koostumus lisäksi sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.
- 25 7. Yksittäisannosmuodossa olevan synergistisen analgeettisen koostumuksen valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää noin 1-20 mg butorfanolin tai sen myrkyttömän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan ja noin 10-500 mg zomepiracin tai sen myrkyttömän farmaseuttisesti
- 30 hyväksyttävän suolan yhdistämisen riittävään määrään farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta, jotta saadaan koostumuksen yksittäisannosmuoto.
8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että butorfanolia tai sen suolaa on läsnä
- 35 määränä noin 2-10 mg ja zomepiracia tai sen suolaa noin 25-250 mg.

9. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että butorfanolia tai sen suolaa on läsnä
4 mg ja zomepiracia tai sen suolaa noin 50-100 mg.

5 10. Patenttivaatimuksien 7, 8 ja 9 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että butorfanolia on läsnä tartraatti-
suolana ja zomepiracia natriumsuolana.

11. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että se käsittää vaiheen, jossa koostumus
muutetaan muotoiltuun yksittäisannosmuotoon.

10 12. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että se käsittää vaiheen, jossa koostumus
saatetaan säiliöön ja koostumus steriloidaan, jolloin saadaan
parenteraaliseen käyttöön soveltuva yksittäisannosmuoto.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en synergistisk, analgetisk komposition, k ä n n e t e c k n a t därav, att
5 det omfattar förenande av (a) butorfanol eller ett giftfritt, farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav, och (b) zomepirac eller ett giftfritt farmaceutiskt godtagbart salt därav så, att viktförhållandet för föreningarna (a) till (b) är ca 1:1 - 1:100.
- 10 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att viktförhållandet (a) till (b) är ca 1:2 - 1:50.
3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att viktförhållandet (a) till (b) är
15 ca 1:5 - 1:25.
4. Förfarande enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att kompositionen ytterligare innehåller en farmaceutiskt godtagbar bärare.
5. Förfarande enligt patentkravet 1, 2 eller 3,
20 k ä n n e t e c k n a t därav, att butarfanolet är närvarande som tartratsalt och zomepiracet är närvarande som natriumsaltet.
6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att kompositionen ytterligare inne-
25 håller en farmaceutiskt godtagbar bärare.
7. Förfarande för framställning av en synergistisk, analgetisk komposition i enhetsdosform, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar förenande av ca 1-20 mg butorfanol eller ett giftfritt farmaceutiskt godtagbart syra-
30 additionssalt därav och ca 10-500 mg av zomepirac eller ett giftfritt farmaceutiskt godtagbart salt därav, samt en farmaceutiskt godtagbar bärare.
8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att butorfanolet är närvarande i en
35 mängd av ca 2-10 mg och zomepiracet eller ett salt därav, är närvarande i en mängd av ca 25-250 mg.

9. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att butarfanolet eller saltet därav
är närvarande i en mängd av 4 mg och zomepiracet eller sal-
tet därav är närvarande i en mängd av ca 50-100 mg.

5 10. Förfarande enligt patentkravet 7, 8 eller 9,
k ä n n e t e c k n a t därav, att butorfanolet är närvar-
ande som tartratsaltet och zomepiracet är närvarande som
natriumsaltet.

10 11. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att det inkluderar ett steg för brin-
gande av kompositionen i formad enhetsdosform.

15 12. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att det inkluderar ett steg för in-
förande av kompositionen i en behållare och för sterilise-
ring av kompositionen, varvid erhålls en enhetsdosform, vil-
kel lämpar sig för parenteral administration.

FIG. 1

Butorfanolin ja zomepiracin seosten synergistiset analgeettiset vaikutukset

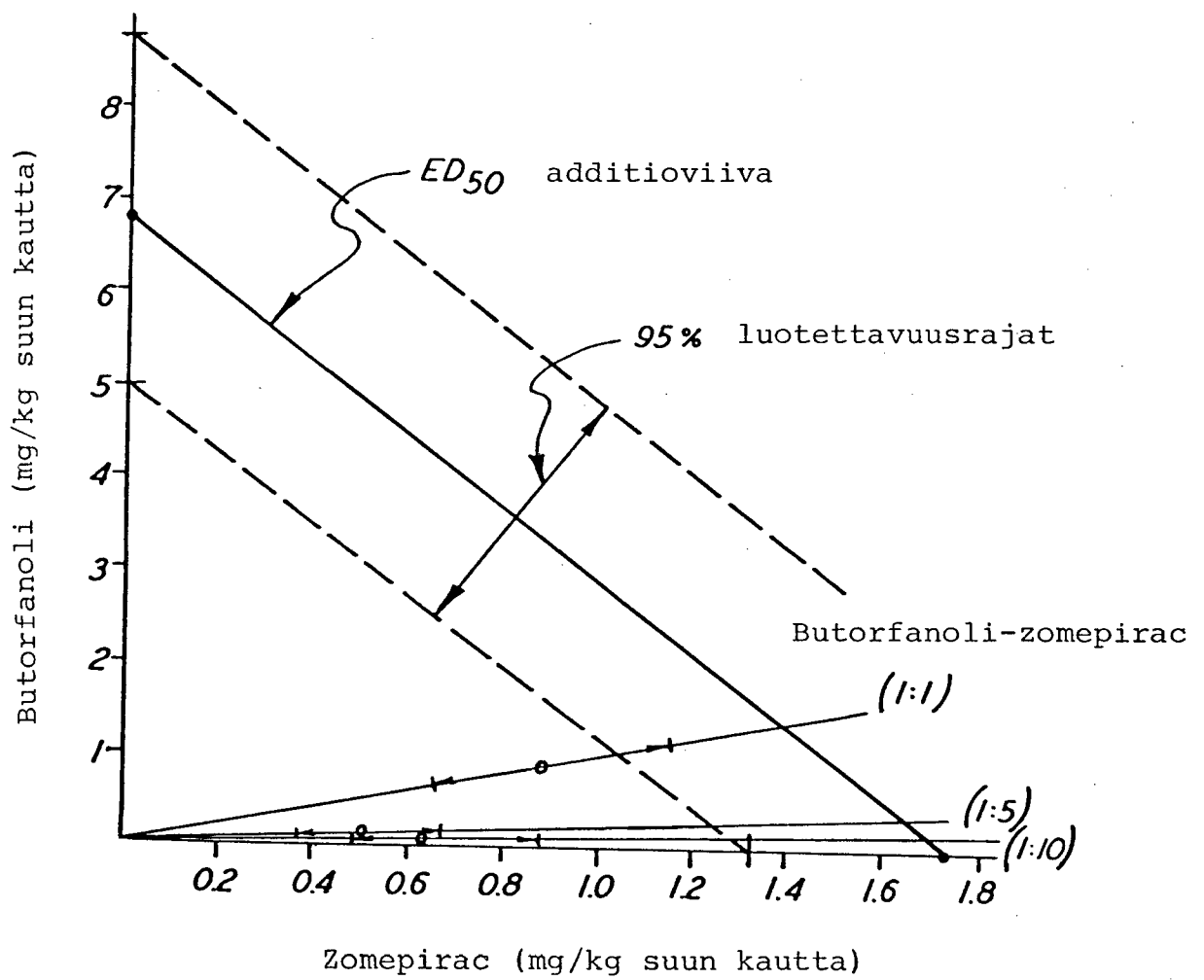
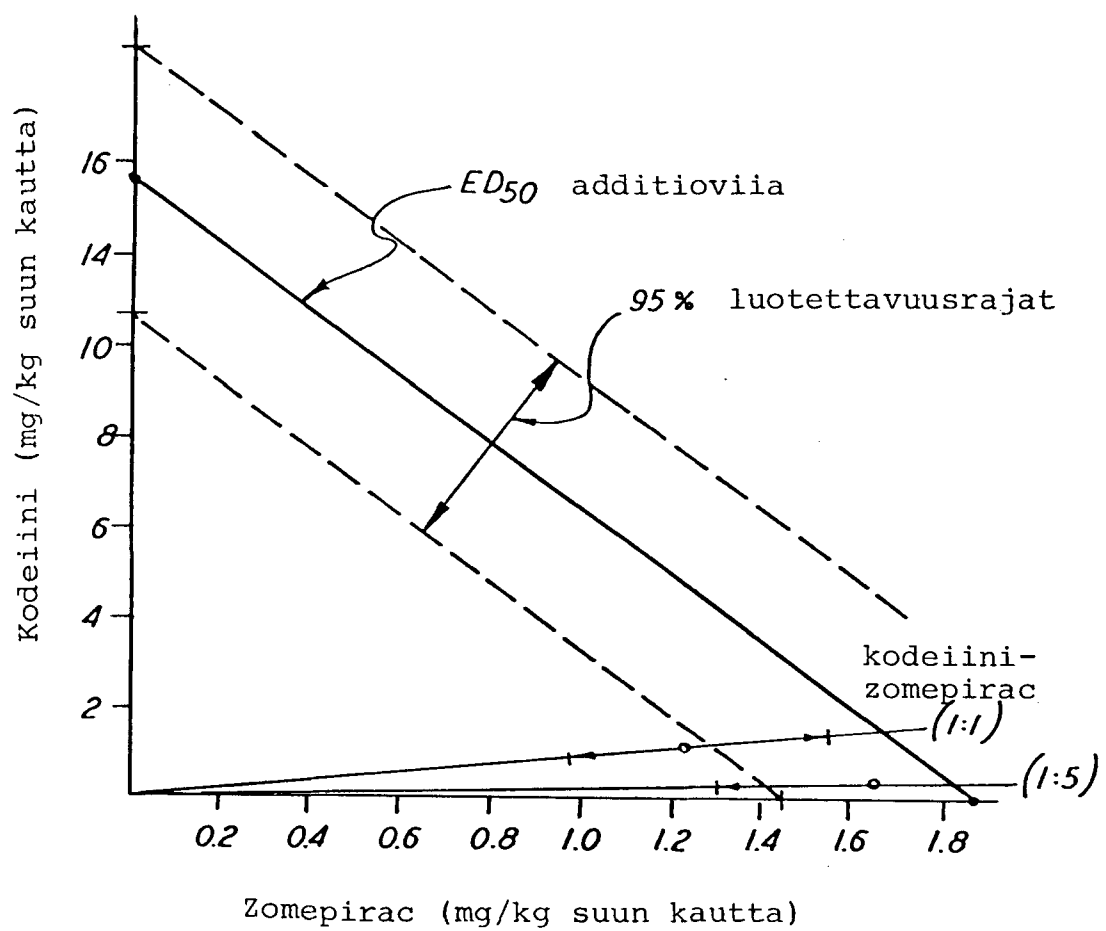


FIG. 2

Kodeiinin ja zomepiracin seosten analgeettiset vaikutukset



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 hakemusejulkaisun (esim. suomen. Offenlegungsschrift) numeron eteen K ja kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Helena Lalla

Allekirjoitus