

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 752644 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 752644

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 22.09.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 22.09.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 24.03.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

23.09.1974 GB 7441399

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • The Wellcome Foundation Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Gorvin, John Henry, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Asyyli-substituoidut yhdisteet

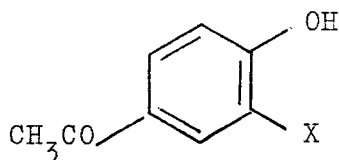
Acyl-substituerade föreningar

Asyyli-substituoitujen yhdisteiden - Acylsubstituoidun yhdisteiden

Keksintö käsittelee asetyyli-substituoituja yhdisteitä, joilla on lääkeominaisuuksia, yhdisteiden synteesiä ja niiden soveltuvuutta lääkekäyttöön.

On havaittu, että tässä alla määritetyn kaavan I asetyyli-substituoitujen yhdisteiden ovat aktiivisia nisäkkäissä ja in vitro nisäkäspreparaateissa inhibiittoreina allergisille reaktioille, jotka ovat yhteydessä sellaisten reagoivien antipodien kanssa, jotka ihmisellä ovat vastuussa astmasta, ja että tämän vaikutuksen katsotaan johtuvan anafylaktisten välittäjä-aineiden vapautumisesta.

Kaavassa I



(I)

X on karboksyyli, karboksylaattisuolaryhmä, alkyylisubstituoitu karboksylaattiryhmä, jossa alkyylisuurius on 1-6, mieluummin 1-4 hiiliatomia, karboksamidi tai

karboksamidi, jonka tyyppi on substituoitu yhdellä tai kahdella alkyyliryhmällä, joista kummallakin on 1-6, mieluummin 1-4 hiiliatomia tai asyyli-ryhmällä, jossa on 1-7 hiiliatomia.

Kaavan I yhdisteiden inhibiitioaktiivisuutta on osoitettu

a) kokeilla, joissa on käytetty passiivisen ihoanafylaksian vaikutusta (PCA testi), jossa mitataan laskimonsisäisesti ruiskutetun spesifisen antigeenin ja nisäkkään ihoon aikaisemmin ruiskutetun soluun kiinnittyneen reagoivan antibodin välisen vuorovaikutuksen tuloksena aiheutunutta ihoreaktiota (katso esim. Z. Ovary: Fedn. Proc. Am. Soc. exp. Biol. 24, 94 (1965)),

b) mittaamalla dekstraanin ja fosfatidyylliseriinin peritoneaalisista syöttösoluista vapauttaman histamiinin määrän (katso esim., 1, Brit. J. Pharmac. 50, 137, (1974) ja 2. Science 173, 1034 (1971), ja

c) mittaamalla histamiinin vapautumista ihmisen hienonnetusta keuhkokudoksesta, joka on passiivisesti herkistetty in vitro reagoivalla antibodilla silloin kun sitä on käsitelty homologisella antigeenillä (Br. Med. J. 3, 272, (1968)). Antiallerginen vaikutus ei liity mihinkään prostaglandiinisyntetaasin inhibitooriseen vaikutukseen. Kaavan I happojen aktiivisuus on esitetty, kuten tässä edellä on kuvattu, käyttämällä karboksylaattianionin liuoksia.

Mukavuussyistä kaavan I yhdisteitä, joissa X on alkyylikarboksylaattiryhmä, tullaan tästä lähtien kutsumaan kaavan I estereiksi. Samoin viittaukset kaavan I amideihin tullaan tulkitsemaan viittauksiksi kaavan I yhdisteihin, joissa X on valinnan mukaan substituoitu karboksamidi, ja viittaukset kaavan I suoloihin tulevat merkitsemään kaavan I yhdisteitä, joissa X on karboksylaattisuolaryhmä.

Kaavan I farmaseuttisesti sopiviin suoloihin lukeutuvat ammoniumsuolat, alkalimetallisuolat kuten natrium- ja kaliumsuolat, maa-alkalimetallisuolat kuten magnesium- ja kalsiumsuolat, ja orgaanisten emästen suolat esim. amiinisuolat kuten trietanoliamiini- ja dietyyliaminoetyyliamiinisuolat, ja piperatsiini- ja morfoliininisuolat. Erityisen arvokkaita ovat kaavan I vesiliukoiset suolat, varsinkin ne joiden vesiliukoisuus on ainakin 1 mg/ml

Kaavan I suolojen antiallerginen aktiivisuus sijaitsee anionissa ja kationin luonne ei vaikuta aktiivisuuteen, mutta lääketarkoituksia varten kationin täytyy tietysti olla farmaseuttisesti sopiva.

Kaavan I yhdisteiden farmaseuttisesti sopiviin kationeihin lukeutuvat vety, ammonium, alkalimetallikationit kuten natrium ja kalium, maa-alkalimetallikationit kuten kalsium ja magnesium ja orgaaniset emäskationit

esim. selllaisten alkyyliamiinien, kuten trietanoliamiinin ja dietyyliamino-etyyliamiinin, alkyyliammoniumkationit, piperatsiini- ja morfoliinikationit.

Sopivasti substituoidut karboksamidiryhmät, joissa alkyylisuus on alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, mieluummin 1-4 hiiliatomia. Muihin substituoituihin karboksamidiryhmiin lukeutuvat N-asyyli-karboksamidiryhmät, joissa asyyli sisältää 1-7 hiiliatomia ja bentsoyylin.

Kaavan I yhdisteiden valmistus voidaan suorittaa millä tahansa menetelmällä, joka ammatissa tunnetaan niiden ja analogiseen rakenteen omaavien yhdisteiden valmistamiseksi esim. menetelmillä, jotka esitetään julkaisussa Berichte 30, 1776, (1897) ja 47, 156 (1914). Yleensä kaavan I yhdisteitä voidaan valmistaa käsittelemällä asetyylisalisyylihappoa Lewis-hapolla esim. alumiinikloridilla, tai asetyloimalla yhdiste $2 \cdot X - \text{PhOH}$, jossa X:llä on edellä esitetty kaavan I arvo. Hapon amideja, estereitä tai suoloja voidaan valmistaa suoraan asetylaatio-menetelmällä tai kaavan I haposta eristämällä happo aikaisemmin tai eristämättä sitä.

Kaavan I happojen estereitä ja amideja voidaan valmistaa millä tahansa tavanomaisella menetelmällä, joihin lukeutuvat hapon tai happokloridin esteröinti alkyyli- tai aryylialkoholilla, jolloin saadaan vastaava alkyyli- tai aryyliesteri tässä järjestyksessä ja hapon tai happokloridin reaktio ammoniakkin ja amiinin kanssa, jolloin saadaan vastaava amidi tai substituoitu amidi tässä järjestyksessä.

Kaavan I yhdisteet ovat käyttökelpoisia nisäkkäiden allergisten tilojen kuten astman ja muiden allergisten rintakehän tilojen, heinänuhan (allergic rhinitis), konjunktiviitin, nokkosihottuman ja ekseeman hoidossa tai ennaltaehkäisyssä. Erityisen arvokkaita ne ovat reaktiokykyisesti välitetyn tyyppin I yliherkkyys-astmassa ("ekstrinsinen astma") ja niinä kutsutussa "intrinsisessä astmassa", jossa herkkyyttä ekstrinsiselle antigeenille ei voida osoittaa.

Kaavan I yhdisteen profylaktinen tai terapeutinen annosmäärä vaihtelee tietenkin hoidettavan allergisen tilan vakavuuden luonteesta ja kaavan I erityisestä yhdisteestä ja sen antotavasta johtuen. Yleensä annosalue on $2 \mu\text{g} - 100 \text{ mg}$ nisäkkään ruumiin painokiloa kohti.

Allergisessa tilassa, kuten tässä edellä on esitetty, esim. allergisessa astmassa sopiva annos on $20 \mu\text{g} - 0,5 \text{ mg}$, esim. noin $0,1 - 0,5 \text{ mg}$ kaavan I yhdistettä hoitoa saavan potilaan ruumiin painokiloa kohti, kun käytetään keuhkoihin antoa, kuten tässä myöhemmin on esitetty. Tapauksessa, jossa käytetään laskimonsisäistä valmistetta, sopiva annosalue on $0,2 - 10 \text{ mg}$ (mieluummin $1 - 5 \text{ mg}$) kaavan I yhdistettä potilaan ruumiin painokiloa kohti,

ja tapauksessa, jossa käytetään oraalista valmistetta, sopiva annosalue on 1-50 mg kaavan I yhdistettä potilaan ruumiin painokiloa kohti, mieluummin 5-40 mg/kg ja mieluiten noin 10 mg/kg.

Tapauksessa, jossa käytetään nenä- tai silmävalmistetta, esim. heinänuhan hoidossa, sopiva annos on 0,5-25 mg kaavan I yhdistettä potilasta kohden.

Tämän keksinnön farmaseuttiset valmisteet sisältävät kaavan I yhdistettä aktiivisena aineosana ja ne voivat myös sisältää farmaseuttisesti sopivaa kantajaa ja valinnan mukaan muita terapeuttisia aineosia. Valmisteisiin lukeutuu oraaliseen, rektaaliseen, oftalmiseen, pulmonaariseen, nasaaliseen, dermaaliseen, paikalliseen tai parenteraaliseen (johon lukeutuvat subkutaaninen, intramuskulaarinen ja intravenöösinen) antoon sopivia valmisteita, vaikka sopivin antotapa missä tahansa annetussa tapauksessa riippuu hoidettavan tilan luonteesta ja vakavuudesta ja aktiivisen aineosan luonteesta. Niitä voidaan mukavasti antaa osa-annosmuodossa ja valmistaa millä tahansa farmasiassa hyvin tunnetulla menetelmällä.

Tämän keksinnön oraaliseen antoon sopivia farmaseuttisia valmisteita voidaan antaa erillisinä yksikköinä kuten kapsелеina, tärkkelyskapsелеina tai tabletteina, joista kukin sisältää ennalta määrätyn määrän aktiivista aineosaa; liuoksena tai suspensiona vesiliuoksessa, vedettömässä liuoksessa, öljyvesiemulsiossa tai vesi-öljyemulsiossa. Sellaisia valmisteita voidaan valmistaa millä tahansa farmasian menetelmällä, mutta kaikkiin menetelmiin sisältyy vaihe, jossa aktiivinen aineosa tuodaan yhteyteen kantajan kanssa, joka sisältää yhden tai useamman lisäaineen. Toivottavaa on, että kukin erillinen yksikkö sisältää 50-500 mg aktiivista aineosaa.

Tämän keksinnön farmaseuttisen valmisteen arvokas muoto hoidettaessa allergista astmaa on muoto, joka soveltuu poskiontelon kautta tapahtuvaan keuhkoihin antoon. Mieluummin valmiste on sellainen, että aktiivista aineosaa sisältävät osaset joiden halkaisija on 0,5-7 μ , mieluiten 1-6 μ , saatetaan potilaan keuhkoihin. Sellaiset valmisteet ovat sopivasti kuivien jauheiden muodossa, joita annetaan jauheinhalaatilaitteesta tai automaattisista jauheenjakeluastioista; mieluummin jauheet sisältävät aktiivista aineosaa sisältäviä osasia, joista ainakin 98 painoprosentilla on suurempi halkaisija kuin 0,5 μ ja ainakin 95 %:lla lukumäärästä on pienempi halkaisija kuin 7 μ . Mieluiten ainakin 95 painoprosentilla osasista on suurempi halkaisija kuin 1 μ ja ainakin 90 %:lla osasten lukumäärästä on pienempi halkaisija kuin 6 μ .

Kuivien jauheiden muodossa olevat valmisteet sisältävät mieluummin lisäaineena kiinteää hienoa jauhetta ja niitä annetaan mukavasti hajoavana

kapselina esim. gelatiinikapselina.

Keksinnön automaattiset valmisteet voivat olla joko jauhetta jakelevia valmisteita tai valmisteita, jotka jakelevat aktiivista aineosaa liuospisaroiden tai suspensiopisaroiden muodossa. Automaattisesti jauhetta jakeleviin valmisteisiin sisältyy nestemäinen kuljetin, jonka kiehumispiste on alle $18,3^{\circ}\text{C}$ 1 ilmakehän paineessa. Yleensä kuljetin voi käsittää 50-99,9 % w/w valmisteesta, kun taas aktiivisen aineosan osuus voi olla 0,1-20 % w/w esim. noin 2 % w/w valmisteesta. Sellaisten valmisteiden kantaja-aineeseen voi sisältyä muita aineosia, erityisesti nestemäinen ionisoitumaton tai kiinteä anioni-muodossa oleva pinta-aktiivinen aine tai kiinteä lisäaine (jonka osasten koko mieluummin on samansuuruinen kuin aktiivisen aineosan osasten koko) tai molemmat. Pinta-aktiivinen aine voi käsittää aina 20 % w/w, vaikkakin mieluummin se käsittää alle 1 % w/w valmisteesta.

Automaattinen valmiste, jossa aktiivinen aineosa on liuoksessa, sisältää aktiivista aineosaa, kuljetinta ja yhteisliuotinta, ja edullista hapetumista estävää stabilisaattoria. Yhteisliuottimet voivat käsittää 5-40 % w/w valmisteesta, vaikkakin mieluummin vähemmän kuin 20 % w/w valmisteesta.

Tämän keksinnön valmisteet voivat olla myös vesi- tai laimean alkoholiliuoksen muodossa, valinnan mukaan aktiivisen aineosan steriili liuos, jota voidaan käyttää sumutin- tai ruiskupullossa.

Tämän keksinnön parenteraaliseen antoon sopiviin valmisteisiin sisältyy aktiivisen aineosan steriilejä vesiliuoksia, mitkä liuokset ovat mieluummin isotoonisia hoitoa saavan potilaan veren kanssa ja ne sisältävät toivottavasti säilytysainetta kuten tiomersalaattia.

Tämän keksinnön paikalliseen käyttöön soveltuviin farmaseuttisiin valmisteisiin sisältyy iholle, silmiin, nenään ja suuhun annettavia valmisteita. Iholle käytettäviin valmisteisiin sisältyy liuoksia ja voiteita, jotka ovat nestemäisiä tai puolikiinteitä emulsioita joko öljy-vesi- tai vesi-öljyemulsioita, ja voiteita, jotka mieluummin sisältävät 0,2-5 % w/v aktiivista aineosaa. On toivottavaa, että voiteet sisältäisivät säilytysainetta kuten metyylihydroksibentsoaattia.

Silmään annettavia valmisteita ovat silmätipat, jotka sisältävät aktiivista aineosaa vesi- tai öljyliuoksessa ja voiteet, jotka sisältävät mieluummin 0,2-5 % w/v aktiivista aineosaa. Toivottavaa on, että silmätipat ovat fungistaattisia ja bakteeriosaattisia ja ne valmistetaan mieluummin steriileiksi.

Nenään annettaviin valmisteisiin kuuluu jauheita, automaattisia ja spray-valmisteita, jotka ovat samanlaisia kuin jo aikaisemmin esitetyt keuh-

koihin antoon sopivat valmisteet, mutta joilla on jonkin verran suurempi partikkelikoko 10-200 mikronia. Muihin nenään annettaviin valmisteisiin sisältyy karkea jauhe, jonkapartikkelikoko on 20-500 mikronia ja jota otetaan samalla tavalla kuin nuuskaa, esim. nopealla sisäänhengityksellä nenäkäytävän läpi jauherasiasta, jota pidetään lähellä nenää. Toinen nenään annettava valmiste on nenätipat, jotka sisältävät 0,2-5 % w/v aktiivista aineosaa vesi- tai öljyliuoksessa.

Suuhun annettavia paikallisia valmisteita ovat tabletit, jotka sisältävät 10-100 mg aktiivista aineosaa maustetussa pohjassa, joka on tavallisesti sokeria ja akaasiaa tai tragakanttia; ja pastillit, jotka sisältävät 10-100 mg aktiivista aineosaa inertissä pohjassa kuten gelatiinissa ja glyseeriinissä; tai sokerissa ja akaasiassa.

Muita terapeuttisia aineosia, jotka sisältyvät tässä edellä esitettyihin valmisteisiin, varsinkin niiden valmisteiden kohdalla, jotka on tarkoitettu käytettäväksi allergisen astman hoidossa, ovat bronkodilaattorit kuten isoprenaliini, adrenaliini, orsiprenaliini, isoetaniini ja näiden fysiologisesti hyväksyttävät happolisäyssi- suolat, varsinkin isoprenaliinisulfaatti. Sopivimmin bronkodilaattoria on mukana 0,1-50 % w/w aktiivisen aineosan painosta.

Tämän keksinnön ulkopuolella ovat epästeriilit seokset, jotka ovat kirjallisuuden tuntemissa liuottimissa ja nesteissä olevia kaavan I omaavien tunnettujen yhdisteiden pelkkiä liuoksia ja suspensioita, kuten tässä edellä on esitetty, ja joita voidaan käyttää yhdisteiden synteessissä ja eristämisessä tässä kuvatuilla menetelmillä. Tämän keksinnön piiriin kuuluvat sellaiset tunnetut liuokset ja suspensiot, jotka ovat farmaseuttisesti sopivia hoidettavalle infektiopotilaalle ja jotka sisältävät lisäksi ainakin yhden muun farmaseuttisesti hyväksyttävän aineosan.

Tämän keksinnön piiriin kuuluvat, mutta ei millään tavoin tähän rajoittuen, seuraavat erityispiirteet:

1. Kaavan I yhdiste, kuten tässä edellä on määriteltä.
2. Kaavan I yhdisteiden synteesi, kuten tässä edellä on määriteltä, millä tahansa ammatissa tunnetulla menetelmällä niiden ja analogisen kemiallisen rakenteen omaavien yhdisteiden valmistamiseksi.
3. Farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät tässä edellä määriteltä kaavan I yhdistettä, yhteydessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa, lukuun ottamatta natrium 5-asetyylisalisylaatin tunnettuja vesiliuoksia, jotka eivät sisällä mitään muuta farmaseuttisesti hyväksyttävää aineosaa.

4. Steriilit injektiovalmisteet, jotka sisältävät edellä määriteltä kaavan I yhdistettä, yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen ja mielellään säilytysaineen kanssa.

5. Erillisistä yksiköistä koostuvat oraaliset valmisteet, joista kukin yksikkö sisältää ennalta määrätyn määrän edellä määriteltä kaavan I yhdistettä, yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa.

6. 5-asetyyllisalisyylihappoa sisältävä farmaseuttinen valmiste seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa.

7. Natrium 5-asetyyllisalisylaattia sisältävä farmaseuttinen valmiste seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa lukuun ottamatta vesiliuoksia, jotka eivät sisällä mitään muuta farmaseuttisesti hyväksyttävää aineosaa.

8. Edellä määriteltujen farmaseuttisten valmisteiden, jotka sisältävät edellä määriteltä kaavan I yhdistettä aktiivisena aineosana, valmistaminen millä tahansa tavanomaisella menetelmällä, aineosien seos mukaanluettuna.

9. Nisäkkään allergisten tilojen hoito- tai ennaltaehkäisy menetelmä, johon sisältyy edellä määritellyn kaavan I yhdisteen terapeuttisen tai profylaktisen annoksen antaminen.

10. Huomattavan kiinteät tai puolikiinteät farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät kaavan I yhdistettä hienojakoisessa kiinteässä muodossa, yhdessä kiinteän tai puolikiinteän farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa.

11. Kaavan I yhdistettä sisältävä tabletti seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa.

Seuraavassa on esitetty esimerkkejä tästä keksinnöstä.

Esimerkki 1

Siirappi

5-asetyyllisalisyylihapon natriumsuolaa	5,0 g
Sokeria	50,0 g
Metyylihydroksibentsoaattia	0,1 g
Glyseriiniä	10,0 g
Maustetta	q.s.
Puhdistettua vettä	ad. 100,0 ml

Metyylihydroksibentsoaatti liuotettiin puhdistettuun veteen (50 ml) 80°C:ssa. Lisättiin sokeria ja liuotettiin ja saadun liuoksen annettiin jäähtyä. Sen jälkeen lisättiin glyseriini, 5-asetyyllisalisyylihapon natriumsuola ja mauste puhdistetun veden kanssa. Saadun siirapin jokainen 5 ml sisälsi 250 mg 5-asetyyllisalisyylihappoa.

Esimerkki 2

Suspensiosiiirappi

5-asetyylihalisyylihapoa hienona jauheena	5,0 g
Sokeria	50,0 g
Glyseriiniä	10,0 g
Natriumsakariinia	0,1 g
Tragakanittijauhetta	0,3 g
Akaasiajauhetta	0,3 g
Metyylihydroksibentsoaattia	0,1 g
Maustetta	q.s.
Puhdistettua vettä	ad. 100,0 ml

Tragakantti- ja akaasiajauheet sekoitettiin glyseriiniin ja saatu seos lisättiin liuokseen, joka sisälsi metyylihydroksibentsoaattia, natriumsakariinia ja sokeria suurimmassa osassa vedestä. Sen jälkeen lisättiin 5-asetyylihalisyylihapoa ja sekoitettiin. Lopuksi lisättiin mauste ja saatu seos laimennettiin tilavuuteen.

Esimerkki 3

Nenätipat

5-asetyylihalisyylihapon natriumsuolaa	0,5 g
Klorbutolia	0,5 g
Natriumkloridia	0,5 g
Tislattua vettä	ad. 100,0 ml

Aineosat liuotettiin yhdessä 90 %:iin käytettävissä olevasta tislattusta vesimäärästä, laimennettiin tilavuuteen ja liuos suodatettiin.

Esimerkki 4

Silmätipat

5-asetyylihalisyylihapon natriumsuolaa	0,5 g
Natriumkloridia	0,6 g
Metyylihydroksibentsoaattia	0,1 g
Fenyylietyylialkoholia	0,5 ml
Tislattua vettä	ad. 100,0 ml

Metyylihydroksibentsoaatti liuotettiin 90 ml:aan vettä 80°C:ssa. Liuoksen annettiin jäähtyä, minkä jälkeen lisättiin loput aineosat. Liuos laimennettiin tilavuuteen ja steriloidtiin suodattamalla.

Esimerkki 5

Ruiskeliuos

5-asetyylihalisyylihapon natriumsuolaa	10,0 g
Vettä ruiskeliuoksia varten	ad. 100,0 ml
Klorkresolia	0,1 g

Natriumsuola liuotettiin ruiskeliuoksia varten tarkoitettuun veteen ja laimennettiin tilavuuteen. Liuos steriloidtiin suodattamalla ja jaettiin aseptisesti pieniin lääkepulloihin. Kukin pulloista suljettiin sopivalla kumisulkimella ja sinetöitiin.

Esimerkki 6

Voida

5-asetyyilisalisyylihappona (hienona jauheena)	5,0 g
Valkeaa pehmeää parafiinia	95,0 g

5-asetyyilisalisyylihappona sekoitettiin pieneen määrään parafiinia ja hierottiin pehmeäksi pastaksi. Tämä liitettiin vähitellen loppuosaan parafiinia. Saatu voide jaettiin sopiviin puristuviin metalliputkiin.

Esimerkki 7

Tabletti	Happo
5-asetyyilisalisyylihappona	250 mg
Laktoosia	100 mg
Tärkkelystä	60 mg
Polyvinyylipyrrolidonia	10 mg
Magnesiumstearaattia	<u>5 mg</u>
	425 mg

5-asetyyilisalisyylihappona sekoitettiin laktoosin ja tärkkelyksen kanssa ja granuloidiin polyvinyylipyrrolidonin vesiliuoksella. Granulat kuivatettiin, mukaan sekoitettiin magnesiumstearaattia ja puristettiin 425 mg painoisia tabletteja, joista kukin tabletti sisälsi 250 mg 5-asetyyilisalisyylihappona.

Esimerkki 8

Kapselit	Happo
5-asetyyilisalisyylihappona	250 mg
Laktoosia	100 mg
Tärkkelystä	30 mg

Jauheet sekoitettiin perinpohjaisesti toisiinsa ja seoksella täytettiin kovia gelatiinikapseleita. Kukin kapseli sisälsi 250 mg 5-asetyyilisalisyylihappona.

Esimerkki 9

Antiallerginen aktiivisuus

A. Syöttösoluja sisältäviä peritoneaalisia solususpensioita saatiin Wistar-rotista ja niitä inkuboitettiin dekstraanin ja fosfatidyyliiseriinin ja testattavan yhdisteen: 4-asetyyilisalisyylihappon seoksen kanssa käyttämällä menetelmiä, joita ovat julkaisseet Garland, L.G. & Mongar, J.L., Brit., J.

Pharmac. 50, 137-143 (1974) (katso myös Goth et al Science 173, 1034-5 (1971)). Vapautunut ja jäljellä oleva histamiini määritettiin käyttämällä atropinisoitua marsun ohutsuolta menetelmällä, jonka ovat julkaisseet Boura, A.L.A., Mongar, J.L. & Schild, H.O., Brit.J.Pharmac Chemoter, 9, 24-30 (1954).

Tulokset:

Vapautunut histamiini ilmaistiin prosenttilukuna alkuperäisestä kokonaishistamiinin määrästä (vapautunut + jäljellä oleva) ja korjattiin spontaanin vapautumisen mukaan dekstraanin ja fosfatidyylikeriinin poissaollessa. Käyttämällä 10^{-4} molaarista 5-asetyylihalisyylihappoa saatiin histamiinin vapautumisen 77 % estyminen.

Esimerkki 9

A. 5-asetyylihalisyylihapon antiallergista aktiivisuutta testattiin oraalisesti rotilla oleellisesti menetelmän mukaan, jonka ovat julkaisseet Goose, J., et al., Immunology, 16, 749 (1969), mutta sitä muutettiin käyttämällä laimennettua korkeatitteristä reagoivaa antiodia, joka oli saatu julkaisusta Orr T.S.C., et al., Immunology, 20, 185 (1971).

Saatiin seuraavat tulokset:

Annos: mg lääkeainetta ruumiin painokiloa kohti	Inhibitioprosentti
300 oraalisesti	60
100 oraalisesti	57
30 oraalisesti	35
10 oraalisesti	28

Esimerkki 10

5-N-diasetyylihalisyyliamidia (1,0 g) keitettiin pystyjäähdyttimen alla etikkahappoanhydridin (10 ml) kanssa 2 tuntia. Liuos haihdutettiin pienempään tilavuuteen 60°C :ssa ja etanolia (20 ml) lisättiin. Jäähdytettäessä muodostui valkoista, neulamaista 50-diasetyylihalisyyliamidia, jonka sulamispiste kuivaamisen jälkeen oli $117-119^{\circ}\text{C}$.

50-diasetyylihalisyyliamidi liuotettiin 2N ammoniumhydroksidiin ja lisättiin konsentroitua kloorivetyhappoa. 5,N-diasetyylihalisyyliamidia saostui, se suodatettiin ja kiteytettiin uudelleen etanolista, sp. $198-200^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 11

5-asetyylihalisyylihapo

Tätä valmistettiin hydrolysoimalla etyyliesteriä kaliumhydroksidilla etanolissa 5 tuntia. Happamaksi tekeminen konsentroidulla kloorivetyhapolla antoi otsikon yhdistettä, sp. $218-219^{\circ}\text{C}$ uudelleenkiteytettäessä etanolista.

Esimerkki 12

5-asetyyllisalisyyliamidi

Metyyli-5-asetyyllisalisylaattia käsiteltiin ammoniakilla, suodatettiin ja suodos tehtiin happamaksi konsentroidulla kloorivetyhapolla, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, sp. 228-230°C uudelleenkiteytettäessä etanolista.

Esimerkki 13

Etyyli-5-asetyyllisalisylaatti

Etyyllisalisylaattia lisättiin hitaasti asetyylikloridin ja hiilidisulfidin hämmennettyyn seokseen, johon oli nopeasti lisätty alumiinikloridia. Keittämisen ja tislaamalla poistetun hiilidisulfidin jälkeen eetterillä, pestiin vedellä ja kuivattiin. Eetteri haihdutettiin ja kiinteä jäännös kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, sp. 62-64°C.

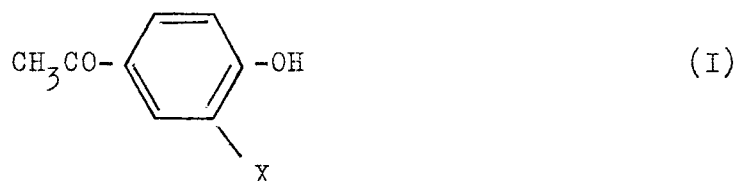
Esimerkki 14

Natrium-5-asetyyllisalisylaatti

5-asetyyllisalisylaattia liuotettiin veteen, joka sisälsi 1 ekvivalentin natriumhydroksidia, ja suodatettu liuos haihdutettiin kuiviin. Muodostunut natrium-5-asetyyllisalisylaatti kiteytyi etanolista lisättäessä eetteriä, sp. 270-275°C (haj.). Sen infrapunaspektrissä oli vahvat absorptiot kohdissa 1359, 1392, 1450, 1497, 1587, 1629 ja 1670 cm^{-1} .

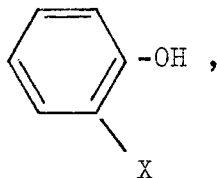
Patenttivaatimukset:

1. Kaavan I yhdistettä sisältävän antiallergisen valmisteen valmistusmenetelmä



jossa X on karboksyyli, karboksylaattisuolaryhmä, alkyylikarboksylaatti, karboksamidi, tai karboksamidi, jonka tyyppi on substituoitu yhdellä tai kahdella alkyyliryhmällä, mainitut "alkyyli"-ryhmät sisältävät 1-6 hiiliatomia, tai asyyliryhmällä, joka sisältää 1-7 hiiliatomia; menetelmälle luonteenomaista on

a) alla esitetyn kaavan omaavan salisyylihapon tai sen esterin, suolan tai amidin asetylointi



jossa X on kuten edellä on määritelty;

b) asetyylisalisyylihapon reaktio Lewis-hapon kanssa; ja kaavan I tuotteen, jos se ei ole haluttu, muuttaminen valinnan mukaan toiseksi kaavan I yhdisteeksi; ja saadun kaavan I yhdisteen sekoittaminen farmaseuttisesti sopivan kantaja-aineen kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jolle on luonteenomaista, että X on karboksyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jolle on luonteenomaista, että X on karboksylaattisuolaryhmä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jolle on luonteenomaista, että X on N-bentsoylkarboksamidi.

5. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-4 mukainen menetelmä, jolle on luonteenomaista, että kantaja-aine on kiinteä, hienojakoinen lisäaine.

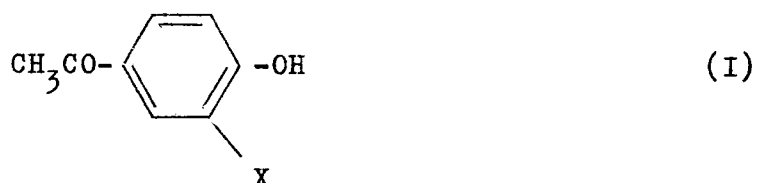
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, jolle on luonteenomaista, että lisäaine on formuloitu kaavan I yhdisteen kanssa tablettiin, kapseliin tai tärkkelyskapseliin.

7. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-4 mukainen menetelmä, jolle on luonteenomaista, että kantaja-aine on nestemäinen tai puoleksi nestemäinen lisäaine.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, jolle on luonteenomaista, että kaavan I yhdiste on suspensoitu tai liuotettu mainittuun kantaja-aineseen.

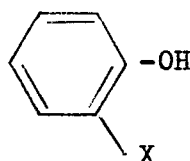
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en anti-allergisk komposition av en förening med formeln (I)



vari X är karboxyl, en karboxylatsaltgrupp, alkylkarboxylat, karboxamid, eller karboxamid N-substituerad med en eller två alkylgrupper, varvid nämnda "alkyl"-grupper har 1-6 kolatomer, eller med en acylgrupp med 1-7 kolatomer; k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) acetylerar salicylsyra eller en ester, ett salt eller en amid därav, med formeln



vari X är som ovan definierats; eller

b) reagerar acetylsalicylsyra med en Lewis-syra; och valfritt omvandlar produkten med formeln I, ifall den inte råkar vara den önskade produkten, till en annan förening med formeln (I), varefter man blandar den resulterande föreningen med formeln I med en för denna godtagbar bärare.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att X är karboxyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att X är en karboxylatsaltgrupp.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att X är en N-bensoylkarboxamid.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att bäraren är ett fast, finfördelat utspädningsmedel.

6. Förfarande enligt något av patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att utspädningsmedlet tillsammans med föreningen med formeln I for-

mas till en tablett, kapsel eller rismjölkskapsel.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att bäraren är ett flytande eller halvflytande utspädnings-
medel.

8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav,
att föreningen med formeln I suspenderas eller löses i nämnda bärare.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

BE - 616045

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

CA vol 58 (1963) 481e

CA vol 69 (1968) 65908w

Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1968 vol 173(2) 270-80

31/3-82

Simiikka Hietanen

Allekirjoitus

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