

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 760960 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 760960

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 08.04.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 08.04.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 10.10.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

09.04.1975 SE 7507053

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Ab Draco**, Fack S-221 01 Lund, Sweden, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Nilsson, Nils Gösta Alvar**, Sweden, SVERIGE, (SE)

2 • **Pålsson, Mats Öyvind**, Sweden, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Suoliston toimintaan vaikuttava preparaatti ja menetelmä sen valmistamiseksi

Preparat med verkan på tarmkanalens funktion och förfarande för framställning därav

AB Draco, Fack, S-221 01 Lund 1, Ruotsi

A' muk.

Menetelmä suoliston toimintaan vaikuttavan preparaatin valmistamiseksi - Förfarande för framställning av ett preparat med verkan på tarmkanalens funktion

Tämä keksintö kohdistuu menetelmään helposti annosteltavien, vettä absorboivien suoliston toimintaa säättävien preparaattien valmistamiseksi, jotka valmisteet turpoavat maksimaalisesti vasta siinä ympäristössä, missä niiden tulee aikaansaada vaikutuksensa.

Keksinnön tarkoituksena on aikaansaada hellävarainen suoliston toimintaa säättävä preparaatti, jolla on kiihottava vaikutus suoliston peristaltiikkaan sen johdosta, että se kykenee sitomaan suuria määriä vettä ja täten turvota huomattavasti.

Keksinnön tarkoituksena on myös aikaansaada säilytyskelpoisia suoliston toimintaa säättäviä preparaatteja, jotka ovat hyvin määriteltäviä ja joita voidaan valmistaa riippumatta ilmastollisista vaihteluista ja satotuloksista, jotka voivat vaikuttaa negatiivisesti tavallisesti käytettyjen luonnon tuotteiden saamiseen.

Edelleen keksinnön tarkoituksena on aikaansaada suoliston toimintaa säättävä preparaatti, jota voidaan annostella suun kautta pieniviskoot-

tisena vesisuspensiona ja joka turpoaa vasta ruuansulatuskanavassa ja täten vaikuttaa edistävästi suoliston peristaltiikkaan.

Lisäksi keksinnön tarkoituksena on aikaansaada suoliston toimintaan vaikuttava preparaatti, jota voidaan käyttää paksusuolen sairauksiin ja ummetukseen.

On tunnettua, että istuva työ, liikunnan puute, liian puhdas ravinto, joka on köyhä kuiduista, ja tietyt virkistysaineet, kuten tee ja punaviini, aiheuttavat ummetusta.

Ummetuksella on monta sivuvaikutusta, joista mainittakoon vain tulehdukset, kivulloista ilmavaivaa aiheuttavat ruuansulatushäiriöt ja mahdollisesti syöpä.

Syöpä paksusuolella on diagnosoitu enenevässä määrässä viime vuosina, jolloin syyksi on mm. sanottu suoliston alhainen kiihotus johtuen ensisijassa karkean ravinnon, eli selluloosa-aineosia ja vaikeasti sulatettavia tai sulattamattomia kuituja sisältävän ravinnon puutteesta.

Tänä päivänä suositellaan turvotusaineita sopivimpina aineina ummetustapauksissa ja muiden paksusuolen sairauksien, kuten colon irritabilen, diverticulosisin ja ripulin hoitoon.

Ripulitapauksessa yhtä hyvin kuin ummetustapauksessa käytetään hyväksi preparaatin vedenabsorptiokykyä, minkä johdosta se normalisoi ulostuksen konsistenssin. Kun vettä absorboituu, kasvaa suoliston sisällön tilavuus, mikä taas lisää suoliston toimintaa (peristaltiikka) ja normalisoi tyhjentämistiheyden.

On aikaisemmin tunnettua valmistaa nk. tilaa ottavaa tyyppiä olevia ulostusaineita, siis ulostusaineita, joilla on kyky turvota vedessä ja täten vaikuttaa suoliston toimintaan. Tällaiset ulostusaineet on valmistettu useista erilaisista useimmiten luonnossa esiintyvistä lima-aineista, joiden tästä syystä tulee käydä erikoisten puhdistuskäsittelyjen läpi mm. vieraiden hiukkasten, rasvan ja mikro-organismien poistamiseksi. Näillä aineilla on kyky pidättää suuria määriä vettä, jolloin ne lisäävät suoliston sisällön tilavuutta.

Tämäntyyppisillä turvotusaineilla on kuitenkin useita epäkohtia. Niitä ei voida annostella kuivassa muodossa, koska on olemassa suuri vaara että ruokatorvi ja mahdollisesti henkitorvi tukkeutuvat aineiden turvotessa nopeasti joutuessaan kosketukseen limakalvojen kosteuden kanssa. Tällainen turvotusaine on siis suspensoitava veteen ja annostella liuoksena tai suspensiona. Tällöin kuitenkin turpoaminen tapahtuu liian nopeasti, viskositeetti suurenee ja preparaatin nieleminen tulee vaikeaksi. Nielemisaika on liian lyhyt, jotta voitaisiin helpottaa lääkkeiden ja ulostusaineiden keskitettyä jakelua sairaalassa, mikä toisaalta on vaatimuksena käytännölliseltä kannalta katsoen.

Lisäksi näiden luonnontuotteiden saanti on epäsäännöllistä, osaksi koska ollaan riippuvaisia sadosta, joka voi vaihdella melkoisesti tai epäonnistua kokonaan, ja osaksi koska ne on kuljetettava pitkiä matkoja, jolloin ilmastolliset tekijät saattavat vaikuttaa ratkaisevasti niiden lopulliseen kuntoon.

Toinen epäkohta on niiden herkkyyys kosteudelle. Tuotteet sisältävät myös koko joukon mikro-organismeja, etenkin itiöitä muodostavia bakteereja, mistä syystä on kallista ja vaikeata saada farmaseuttisesti puhtaita tuotteita.

Edelleen on tunnettua käyttää etyylihydroksietyyliiselluloosaa turvotusaineena, jolla sanotaan olevan turvotusvaikutus ruuansulatuskanavassa.

On myös tunnettua käyttää karboksimeetyliiselluloosaa turvotusaineena, jolla kuitenkin on samat epäkohdat kuin muilla lima-aineilla sikäli, että se turpoaa liian nopeasti ja täten on vaikeasti annosteltavissa.

Yllättäen on todettu olevan mahdollista poistaa nämä epäkohdat tämän keksinnön avulla, jolle on tunnusomaista, että ~~vesiliukoinen~~ vettä absorboiva ^{an} ~~aine~~ ^{esee} ryhmästä, jonka ^{on} ~~muodostavat~~ karboksimeetyliiselluloosan, algiinihapon, ksantaanikumin tai pektiinin alumiini- ja/tai rauta(III)suolat, ^{lisätään niin paljon} ~~mahdollisesti varustetaan niin suurella määrällä~~ pH säätävää ainetta, että sen pH-arvo ^{suspensiossa on} ~~vesiliuoksena tulee~~ alle 7.

epäkohtien.

Keksinnön edullisen sovellutusmuodon mukaan pH säätävää ainetta lisätään niin paljon, että saadaan pH alle 5, sopivimmin alle 4.

Keksinnön erään toisen edullisen sovellutusmuodon mukaan ~~vesiliukoisen~~, vettä absorboivan aineen raesuuruus ~~pääasiassa~~ ei ylitä 0,5 mm, sopivien turpoamisominaisuuksien saamiseksi.

~~Keksinnön vielä toisen edullisen sovellutusmuodon mukaan vesiliukoiseen,~~ Vettä absorboivaan aineeseen ^{voidaan} lisätä orgaanista happoa ja karbonaattia ja/tai bikarbonaattia poreilevan lopputuotteen saamiseksi veteen liuotettaessa.

Karboksimetyyliselluloosaa käytetään sopivimmin natriumsuolana, jolloin karboksimetyyliselluloosan viskositeettiasteella ei ole vaikutusta alumiini- ja/tai rauta(III)ionien kompleksin syntymiseen tai suoliston toimintaa säättävään vaikutukseen, vaan voidaan käyttää pieni-, keski- ja suuriviskoottisia laatuja.

Tämän keksinnön mukaisesti ^{sa menetelmällä} käytettäviä alumiini- ja rauta(III)suoloja voidaan helposti valmistaa lisäämällä alumiini- tai rauta(III)suolaa kuivana komponenttina tai vesiliuoksena tai liuoksena orgaanisessa liuottimessa, kuten isopropanolissa, etanolissa, metanolissa tai formaldehydissä, karboksimetyyliselluloosaan, algiinihappoon, ksantaanikumiin tai pektiiniin tai näiden suoloihin, jotka ovat kuivana komponenttina tai vesiliuoksena, eristämällä saostunut kompleksi, kuivamalla se ja mahdollisesti jauhamalla se noin 0,5 mm:n hiukkaskokoon.

Suoliston toimintaa säättävä keksinnön mukainen ^{sestä valmistettu} ~~preparaatti~~ voi olla jauheena, tabletteina, poreilujauheena, poreilutabletteina, rakeina, poreilurakeina, suspensiona tai kapsелеina. Ne saattavat myös sisältää voiteluaineita, granuloimisaineita ja muita inertisiä sinänsä tunnettuja täyteaineita.

Riippuen hoidettavasta paksusuolen toimintahäiriöstä tai ummetuksesta hoitoon tarvittava preparaatin määrä voi vaihdella, mutta on yleensä 3,5-14 g päivää kohti, jolloin 3,5 g:n yksittäisannos on tehokas. Kliinisissä kokeissa on käytetty 4,3 g:n yksittäisannosta, jolla on saatu hyvä vaikutus.

Jäljempänä esitetyissä esimerkeissä on käytetty Hercules Inc:n, USA, pieniviskoottista CMC 7 LF, keskiviskoottista CMC 7 MF ja suuriviskoottista CMC 7 HF.

Ksantaanikumi on anioninen heteropolysakkaridi, jota syntyy viljeltäessä *Xanthomonas campestris* hiilihydraatteja sisältävässä ravintoliuoksessa. Tätä polysakkaridia myy tavaramerkillä Keltrol[®] Kelco Comp. Calre, USA, N.J. USA ja merkillä Biopolymer XB-23 Xanthan Gum, General Mills Chemicals Inc., Minneapolis, Min. USA.

Voidaan myös käyttää algiinihappoa tai sen suoloja, kuten natrium-alginaattia. Jäljempänä on käytetty Manucol SS/LH, jota valmistaa Alginate Industries Ltd. Lontoo.

Esimerkeissä käytetty pektiini on sitruspektiini, valmistaja Kebo, Tukholma.

Esimerkki 1

3,0 kg natriumkarboksimeetyyliselluloosaa liuotettiin 72,0 kg:aan tislattua vettä, minkä jälkeen lisättiin hämmentäen 1,3 kg $\text{AlCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ liuotettuna 6,0 kg:aan tislattua vettä. Välittömästi syntyi saostuma. Saostuma suodatettiin ja pestiin tislatusella vedellä. Se kuivattiin 45°C:ssa lämpökaapissa. Lopputuote, joka oli kovia, vaalean kellertäviä kimpaleita, jauhettiin 0,15 mm:n hiukkaskokoon. Saanto 2,8 kg. Lopputuote oli alumiinikarboksimeetyyliselluloosa, joka sisälsi 3 % Al ja sen pH oli 3,3.

Tuotteen turpoamiskyky vedessä, synteettisessä mahanesteessä ja synteettisessä suolistonesteessä koestettiin British Pharm. Codex (1973) s. 257 - Ispaghula husk mukaisesti. Tällöin saatiin seuraavat tilavuudet jauhetta tai geeliä 100 ml:ssa nestettä.

Tislattu vesi	2 ml jauhetta
Synteettinen mahaneste	13 ml geeliä
Synteettinen suolistoneste	100 ml geeliä

Veteen suspensoitaessa ei saatu turpoamista, kun sen sijaan mahanesteessä ja ensisijassa suolistonesteessä tapahtui geeliintymistä.

Esimerkki 2

2 kg natriumkarboksimeetyyliselluloosaa ja 1 kg AlCl_3 sekoitettiin kuivana ja kaadettiin 60 kg:aan tislattua vettä. Liuosta hämmennettiin 20 minuuttia ja sen annettiin sitten seistä 15 minuuttia. Syntynyt valkoinen sakka suodatettiin ja käsiteltiin samalla tavalla

kuin esimerkissä 1 on esitetty. Saadun lopputuotteen pH oli 3,3.

Turpoamiskoe:

Tislattu vesi	5 ml
Synteettinen mahaneste	16 ml
Synteettinen suolistoneste	98 ml

Esimerkki 3

3,0 kg:aan natriumkarboksimeetyyliselluloosaa 72 kg:ssa tislattua vettä lisättiin hämmentäen liuos, jossa oli 1,9 kg $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 6 kg:ssa tislattua vettä. Saatu sakka suodatettiin, pestiin tislatusella vedellä ja kuivattiin. Lopputuote oli rauta(III)karboksimeetyyliselluloosa, jossa oli 7 % Fe ja sen pH oli 3,5.

Turpoamiskoe:

Tislattu vesi	2 ml
Synteettinen mahaneste	11 ml
Synteettinen suolistoneste	95 ml

Esimerkki 4

30 g $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ liuotettiin 270 g:aan metanolia. Tähän liuokseen lisättiin 300 g NaCMC 2 %:ista vesiliuosta, jolloin saatiin valkoinen sakka, joka suodatettiin ja käsiteltiin esimerkin 1 mukaisesti. Saadun lopputuotteen pH oli 3,3.

Esimerkki 5

30 g $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ liuotettiin 270 g:aan etanolia + 50 g:aan tislattua vettä. Tähän liuokseen lisättiin 300 g NaCMC 2 %:ista vesiliuosta, jolloin saatiin valkoinen sakka, joka eristettiin ja käsiteltiin esimerkin 1 mukaisesti. Saadun lopputuotteen pH oli 3,3.

Esimerkki 6

30 g $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ liuotettiin 270 g:aan isopropanolia + 50 g:aan tislattua vettä. Tähän liuokseen lisättiin 300 g NaCMC 2 %:ista vesiliuosta. Saatu valkoinen sakka eristettiin ja käsiteltiin esimerkin 1 mukaisesti. Saadun lopputuotteen pH oli 3,3.

Esimerkki 7

30 g $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ liuotettiin 270 g:aan formaldehydiä. Tähän liuokseen lisättiin 300 g NaCMC 2 %:ista vesiliuosta. Saatu valkoinen sakka eristettiin ja käsiteltiin esimerkin 1 mukaisesti. Saadun lopputuotteen pH oli 3,3.

Esimerkkien 5-8 tuotteiden turpoamiskyky koestettiin edellä esitetyn menetelmän mukaisesti.

Esim.	Turpoamiskyky		
	Tislattu vesi	Synteettinen mahaneste	Synteettinen suolistoneste
4	3 ml	15 ml	98 ml
5	4 "	12 "	99 "
6	5 "	12 "	98 "
7	2 "	9 "	99 "

Esimerkki 8

- valmistaja
250 g 2 %:ista $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sekoitettiin 500 g:n kanssa 2 %:ista Na-alginaattiliuosta (Manucol SS/LH) hämmentäen. Saatiin keltaisenruskea sakka, joka eristettiin ja käsiteltiin esimerkin 1 mukaisesti. Lopputuote oli alumiinialginaatti ja sen pH oli 3,25.

Turpoamiskoe:

Tislattu vesi	5 ml
Synteettinen mahaneste	7 ml
Synteettinen suolistoneste	100 ml

Esimerkki 9

*koostumus
alkali
pH*
Valmistettiin $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 1 %:nen vesiliuos ja pH säädettiin arvoon 4,2 käyttäen NaOH. 125 g tätä liuosta lisättiin 500 g:aan ^{R. O. Rasmussen} Xanthan Gum (Keltrol® Kelco Co) 0,25 %:ista vesiliuosta. Saatu keltaisenvalkoinen sakka eristettiin ja käsiteltiin esimerkin 1 mukaisesti. Saadun lopputuotteen pH oli 4,5.

Turpoamiskoe:

Tislattu vesi	8 ml
Synteettinen mahaneste	100 ml
Synteettinen suolistoneste	96 ml

Esimerkki 10

Valmistettiin $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 2 %:nen vesiliuos ja pH säädettiin arvoon 3,9 käyttäen natriumhydroksidia. 400 g tätä liuosta sekoitettiin 400 g:n kanssa pektiinin 3 %:ista liuosta. Syntyi ruskea sakka, joka eristettiin ja kuivatettiin 40°C:ssa. Saadun lopputuotteen pH oli 3,3.

Turpoamiskoe:

Tislattu vesi	8 ml
Synteettinen mahaneste	100 ml
Synteettinen suolistoneste	96 ml

Esimerkki 11

Esimerkin 1 mukaisesti valmistettiin alumiinikarboksimetyyyliselluloosaa käyttäen keskiviskootista natriumkarboksyylimetyyyliselluloosaa. Saadun lopputuotteen pH oli 3,3.

Esimerkki 12

Esimerkin 1 mukaisesti valmistettiin alumiinikarboksyylimetyyyliselluloosaa käyttäen suuriviskootista natriumkarboksimetyyyliselluloosaa. Saadun lopputuotteen pH oli 3,3.

Jotta helpommin huomattaisiin mahdolliset eroavaisuudet turpoamiskyvyssä suoritettiin turpoamiskoe käyttäen 0,4 g ainetta eikä 1,0 g ainetta. Vertailutarkoitukseen käytettiin pieniviskootista alumiinikarboksimetyyyliselluloosaa.

Turpoamiskoe:	Al-CMC pienivisk.	Al-CMC keskivisk.	Al-CMC suurivisk.
	Esim. 1 0,4 g	Esim. 12 0,4 g	Esim. 13 0,4 g
Tislattu vesi	2 ml	2 ml	2 ml
Synteettinen mahaneste	9 ml	14 ml	31 ml
Synteettinen suolistoneste	100 ml	100 ml	100 ml

Kaikki antoivat 100 ml synteettisessä suolistonesteessä. Viskositeetti vaihteli siten, että suuriviskootisesta Na-CMC:sta valmistettu Al-CMC antoi suuremman viskositeetin kuin keskiviskootisesta Na-CMC:sta valmistettu tuote, ja pieniviskootisesta Na-CMC:sta valmistettu tuote antoi pienimmän viskositeetin.

Suoritettiin turpoamiskoe synteettisessä mahanesteessä käyttäen 1,0 g ainetta.

Al-CMC pieniviskoottinen	13 ml
Al-CMC keskiviskoottinen	35 ml
Al-CMC suuriviskoottinen	95 ml

Esimerkin 1 mukaisen ulostusaineen ulostusvaikutus on tutkittu ja se verrattiin tällöin ispaghula akanajauhetta olevaan ulostusaineeseen. Kokeet suoritettiin rotilla, joille syötettiin 1 paino-% ja 5 paino-% Al-CMC normaaliruuassa ja 5 paino-% ispaghula akanajauhetta normaaliruuassa. Alla olevassa taulukossa on esitetty ulostuksen kokonaismäärät, grammoina, 21 koepäivän aikana. Arvot ovat keskiarvoja.

Aine	Taulukko	
	Koiraat g/21 päivää	Naaraat g/21 päivää
Vertailu	29	24
1 % Al-CMC	34	31,5
5 % Al-CMC	45	35
5 % ispaghula akanajauhetta	46	45,5

Kuten taulukosta ilmenee, saatiin täysin vertailukelpoisia ulostusvaikutuksia alumiinikarboksimetyyliselluloosalla ja ispaghula akanajauheella, jolloin on ollut mahdollista poistaa ispaghula akanajauheen epäkohdat.

Riippuen ulostusaineen annostelutavasta sen hiukkaskokoa voidaan vaihdella. Niinpä se voi olla 0,2-0,5 mm kun se sekoitetaan kuivana ruokaan ja 0,1-0,2 mm kun se suspensoidaan veteen.

Patenttivaatimukset

1. Suoliston toimintaa säättävä preparaatti, joka on helposti annosteltavissa, ja joka sisältää vesiliukoista, vettä absorboivaa turvotusainetta, t u n n e t t u siitä, että se sisältää tällaisena turvotusaineena vesiliukoista, vettä absorboivaa ainetta, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat karboksimetyyliselluloosan, algiinihapon, ksantaanikumin ja pektiinin alumiini- ja/tai rauta(III)suolat, ja joka mahdollisesti sisältää pH säättävää ainetta, joka antaa pH-arvon alle 7 säätöaineen vesisuspensiossa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen preparaatti, t u n n e t t u siitä, että pH säättävää ainetta on niin paljon, että saadaan pH alle 5, sopivimmin alle 4.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen preparaatti, t u n n e t t u siitä, että se myös sisältää orgaanista happoa ja karbonaattia ja/tai

*odut
ennustettu
käsittämällä
seos + p
käs?*

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä vettä absorboivaa ainetta sisältävän suoliston toimintaa säättävän preparaatin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vettä absorboivaan aineeseen, joka on karboksimeetyyliselluloosa, algiinihappo, ksantaanikumi ja/tai pektiinin alumiini- ja/tai rauta(III)suola, lisätään pH säättävää ainetta niin paljon, että pH saadaan alle 7 vesisuspensiossa.

*suomen
kiele!*

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että pH säättävää ainetta lisätään niin paljon, että saadaan pH alle 5.

*päävähä
mukaisesti
käsittämällä*

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että pH säättävää ainetta lisätään niin paljon, että saadaan pH alle 4.

*suomen
kiele!*

4. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vettä absorboivan aineen hiukkaskoko ei ylitä 0,5 mm.



Missing part

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland

~~3075~~ v. 1898
Iso-Britannia - Storbritannien 865 836 A61k, 1.021 956, C08b,
Norja - Norge 129.077 A61k 27/02, 1.322 102 (A61k 27/00), 1.328 088 (C08B 79/10)

Ranska - Frankrike 2.106 731 (C08B 25/00), 7686 M

Ruotsi - Sverige

Saksa - BRD - Tyskland 835 924 (30h 2/02)

Sveitsi - Schweiz

Tanska - Danmark

USA 3.563 978 (C08b 11/20)

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

- Remedia Ferrica 1973, 45
- Die Pharmazie 1971, 57-77,
- 1973, 145-183

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

79-02-05 Hely Commi

Allekirjoitus