

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 802964 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 802964

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.09.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.09.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 28.03.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

28.09.1979 GB 79.33698 30.07.1980 GB 80.24890

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F Hoffmann-La Roche & Co, Basel Switzerland, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Atherton, Frank Ratcliffe, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Hall, Michael John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Hassall, Cedric Herbert, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 • Lambert, Robert Wilson, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

5 • Ringrose, Peter Stuart, TOWN UNKNOWN, ITÄVALTA, (AT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Vaikutusaine yhdistelmä ja niiden valmistus.

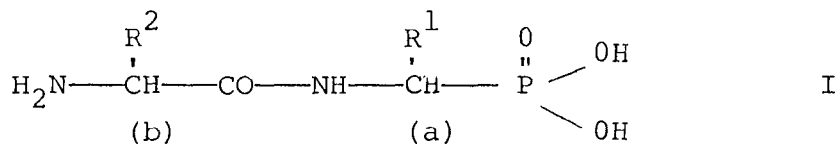
Kompositioner av verkningsmedel och deras framställnings.

F.Hoffmann-La Roche & Co Aktiengesellschaft,
CH-4002 Basel, Sveitsi

Vaikutusaineyhdistelmä ja niiden valmistus - Kompositioner av
verkningsmedel och deras framställning

Keksinnön kohteena on vaikutusaineyhdistelmiä, joilla on an-
tibioottisia ominaisuuksia, niiden valmistus ja käyttö sekä niihin
pohjautuvia farmaseuttisia valmisteita.

Yhdisteet, joilla on yleinen kaava:



jossa R^1 on vety, metyyli, hydroksimetyyli, mono-, di- tai trihalo-
geenimetyyli-ryhmä; R^2 on alempi alkyyli-, hydroksi-alempi alkyyli-
tai guanidiini - alempi alkyyli-tähde, joka on luonteenomainen α -amino-
hapolle, jota ei yleensä esiinny proteiineissa ja konfiguraatiot
C-atomeilla (a) ja (b) ovat R, (kun $\text{R}^1 \neq \text{H}$) tai L, sekä niiden fysio-
logisesti siedettävät suolat ovat tunnettuja. Näillä yhdisteillä
on bakteerinvastainen vaikutus.

Nyt keksittiin, että vaikutusaineyhdistelmät, jotka sisältävät kaavan I yhdisteen tai sen fysiologisesti siedettävän suolan yhdes-
sä Nocardicin-antibiootin kanssa, siis yhdistelmät, joita tähän as-
ti ei ole esitetty, ovat varsin kiinnostavia Nocardicin-antibiootin
vahvistamisen kannalta.

Tässä patenttihakemuksessa ja siihen kuuluvissa patenttivaati-
muksissa tarkoitetaan ilmaisu "alempi alkyyli" suora- tai haaraketju-
sia alkyyli-tähteitä, joissa on edullisesti hiiliatomeja 8:aan asti,
kuten esimerkiksi etyyliä, propyyliä, butyyliä, tertnbutyyliä, pen-
tyyliä ja heksyyliä. Esimerkkejä hydroksi-alemmista alkyyli-ryhmistä
ovat hydroksietyyli, 3-hydroksipropyyli ja 4-hydroksibutyyli. Ilmai-
su "halogeeni" käsittää fluorin, kloorin, bromin ja jodin; esimerkke-
jä halogeenimetyyli-ryhmistä ovat kloorimetyyli, dikloorimetyyli ja
trifluorimetyyli.

Edullisia kaavan I yhdisteitä ovat ne, joissa R^1 on vety tai
metyyli. Samoin ovat edullisia kaavan I yhdisteet, joissa R_2 on alem-
pi alkyyli, erityisesti etyyli, n-propyyli tai n-butyyli. Esimerk-
keinä edellä määritellyistä kaavan I yhdisteistä ovat:

(1R)-1- $\bar{L}$ -(α -aminobutyryyli)-amino $\bar{L}$ -etyylifosfonihappo,
(1R)-1-(L-norleusyyliamino)-etyylifosfonihappo,
(1R)-1-(L-norvalyyliamino)-etyylifosfonihappo,
(L- α -aminobutyryyliamino)-metyyliifosfonihappo,
(L-norleusyyliamino)-metyyliifosfonihappo,
(L-norvalyyliamino)-metyyliifosfonihappo,
(1R)-1-(L-homoarginyyliamino)-etyylifosfonihappo,
(L-homoarginyyliamino)-metyyliifosfonihappo.

Edellä esitetyistä yhdisteistä on (1R)-1-(L-norvalyyliamino)-
etyylifosfonihappo edullinen.

Kaavan I yhdisteiden fysiologisesti siedettäviä suoloja muo-
dostetaan fysiologisesti siedettävillä vahvoilla hapoilla (esim.
 HCl , HBr , H_2SO_4 , metaanisulfonihappo ja p-tolueenisulfonihappo)
ja emäksillä (esim. $NaOH$ ja KOH).

Näiden yhdistelmien Nocardicin-antibiootti voi olla joku esi-
merkiksi saksalaisessa julkiseksitulojulkaisussa nro 25 29 941
mainituista, mutta on edullisesti Nocardicin A.

Yhdisteen I tai sen jonkun suolan painosuhte Nocardicin-antibioottiin voi keksinnön mukaisissa yhdistelmissä vaihdella laajoissa rajoissa. Tavallisesti se on väliltä 1:000 - 100:1, edullisesti 1:64 - 64:1. Erityisen edullinen on suhde väliltä 1:16-16:1.

Tämän patenttihakemuksen vaikutusaineyhdistelmiä valmistetaan siten, että kaavan I yhdiste tai sen fysiologisesti siedettävä suola ja Nocardicin-antibiootti sekoitetaan toistensa kanssa edellä mainituissa painosuhteissa.

Keksinnön mukaisilla vaikutusaineyhdistelmillä on bakteerinvastainen vaikutus, jolloin vaikutukset *Pseudomonas*-, *Proteus*- ja *Serratia*-lajeja (esim. *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Proteus vulgaris* ja *Serratia marcescens*) vastaan ovat erityisenkiinnostavia. Niitä voidaan siten käyttää bakteerinfektioiden hoitoon ja ehkäisyyn. Näistä vaikutusaineyhdistelmiä voidaan antaa suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti.

Keksinnön mukaisten vaikutusaineyhdistelmien in vitro-aktiivisuus osoitettiin seuraavalla tavalla:

Valmistettiin kaavan I yhdisteiden ja Nocardicin A:n seosten väkevöityjä liuoksia halutuissa painosuhteissa ja näitä laimennettiin sitten mielivaltaisesti. Laimennettujen liuosten tasaosia sekoitettiin sopivan ravinto-aagarin kanssa petrimaljoissa. Vertailua varten valmistettiin samanlaisia aagarimaljoja, jotka ravintoväliaineen lisäksi sisälsivät yhdistettä I tai Nocardicin A:ta yksinään. Pinta-ymppäyksen jälkeen mikro-organismeilla pidettiin 24 tuntia 37°C:ssa, määritettiin sitten vähimmäisestoväkevyys (M.I.C.) ja laskettiin F.I.C.-indeksi. Tulokset, käyttäen edustavia kaavan I yhdisteitä, nimittäin (IR)-l-(L-norvalyyliamino)-etyylifosfonihappoa ja l-(L-norvalyyliamino)-metyylifosfonihappoa, on koottu taulukoihin 1-4.

Taulukko I

Nocardicin A:n ja (1^R)-1-(L-norvalyyliamino)-etyylifosfonihapon seosten vaikutus *Pseudomonas aeruginosa*-kantoja vastaan

Kanta No.	Nocardicin A M.I.C. (μg/ml)	Peptidi M.I.C. (μg/ml)	Nocardicin A + Peptidi		
			Suhde	M.I.C. (μg/ml)	F.I.C. indeksi
NC1B 8295	>256	64	1:1	16+16	<0.31
511004	32	>256	1:8	3.6+28.4	<0.22
511005	4	4	1:1	1+1	0.5
511007	16	>256	1:32	1.9+62.1	<0.36
NCTC 2099	16	256	1:8	1.8+14.2	0.17
NCTC 2100	32	>256	1:16	3.8+60.2	<0.35
511012	32	>256	1:8	3.6+28.4	<0.22
511015	16	128	1:8	3.6+28.4	0.45
511016	64	32	1:8	1.8+14.2	0.47
511019	64	>256	1:8	3.6+28.4	<0.17
511026	181	>256	1:4	12.8+51.2	<0.27
511027	8	45	1:4	3.2+12.8	0.68
511028	16	>256	1:16	3.8+60.2	<0.47
511029	256	>256	1:8	7.1+56.9	<0.25
511030	16	256	1:32	1+31	0.18
511032	32	256	1:32	1+31	0.15
511033	32	256	1:32	1+31	0.15
511036	16	256	1:8	3.6+28.4	0.33
511038	256	256	1:2	21.3+42.7	0.25
511041	32	256	1:8	3.6+28.4	0.22

Taulukko II

Nocardicin A:n ja (1R)-1-(L-norvalyyliamino)-etyyli-fosfonihapon seosten, eri suhteissa, vaikutus Pseudomonas aeruginosa-kantoihin

kanta No.	Nocardicin A + Peptidi		
	suhde	M.I.C. ($\mu\text{g/ml}$)	F.I.C. indeksi
NCTC 2099	1:0	16	-
	4:1	12.8+3.2	0.81
	2:1	10.7+5.3	0.69
	1:1	8+8	0.53
	1:2	5.3+10.7	0.37
	1:4	3.2+12.8	0.25
	1:8	1.8+14.2	0.17
	1:16	1.9+30.1	0.24
	1:32	1+31	0.18
	0:1	256	-
511019	1:0	64	-
	4:1	25.6+6.4	<0.42
	2:1	21.3+10.7	<0.37
	1:1	16 +16	<0.31
	1:2	10.7+21.3	<0.25
	1:4	6.4+25.6	<0.2
	1:8	3.6+28.4	<0.17
	1:16	3.8+60.2	<0.29
	1:32	1.9+62.1	<0.27
	0:1	>256	-
511041	1:0	32	-
	4:1	25.6+6.4	0.82
	2:1	21.3+10.7	0.71
	1:1	16 +16	0.56
	1:2	10.7+21.3	0.42
	1:4	6.4+25.6	0.3
	1:8	3.6+28.4	0.22
	1:16	3.8+60.2	0.35
	1:32	1.9+62.1	0.30
	0:1	256	-

Taulukko III

Nocardicin A:n ja (lR)-l-(L-Norvalyyliamino)-etyylifosfonihapon
seosten vaikutus *Proteus*- ja *Serratia*-lajeja vastaan

Lajit	Kanta No.	Nocardicin A M.I.C. (µg/ml)	Peptidi M.I.C. (µg/ml)	Nocardicin A + Peptidi	
				Suhde	F.I.C. indeksi
<i>P. mirabilis</i>	502010	8	22.6	1:4	0.48
"	502012	8	22.6	1:1	0.34
"	502015	4	22.6	1:16	0.46
"	502038	32	22.6	4:1	0.47
<i>P. morganii</i>	501041	8	64	1:4	0.6
<i>P. rettgeri</i>	503010	8	4	16:1	0.52
<i>P. vulgaris</i>	505030	4	5.7	1:16	0.72
"	505031	32	8	2:1	0.5
<i>S. marcescens</i>	ATCC 14756	8	1	16:1	0.34
"	542007	11.3	1	1:1	0.54
"	542010	11.3	1	1:1	0.54
"	542012	8	1	2:1	0.39
"	542017	16	1	16:1	0.44

Taulukko IV

Nocardicin A:n ja 1(L-Norvalyyliamino)-metyyli-fosfonihapon seosten vaikutus *Pseudomonas aeruginosa*'a, *Proteus vulgaris*'ta ja *Serratia marcescens*'a vastaan

Mikro-orga- nismi	M.I.C. ($\mu\text{g/ml}$)			Nocardicin A Peptidi	F.I.C. indeksi
	Nocardicin A	Peptidi	Seos		
<i>Ps. aeruginosa</i>	8	>128	16	1:16	<0.24
<i>P. vulgaris</i>	64	45.2	8	1:2	0.16
<i>S. marcescens</i>	16	4	4	4:1	0.4

Keksinnön mukaisten yhdistelmien in vitro-aktiivisuus voidaan osoittaa myös mikrotiitteri-shakkilauta-menetelmän mukaisesti. Tässä menetelmässä valmistetaan yhdisteiden I ja Nocardicin-antibiootin suodatin-steriloituja perusliuoksia, jotka ovat 4,8 kertaa niin väkeviä kuin testattavat liuokset. Viljelyväliaineen tasaosia (50 μl) pantiin kaikkiin 12 (1-12) x 8 (A-H) syvennyksiin mikrotiitteri-levyssä, lukuunottamatta syvennystä 12H. Kulloinkin 50 μl peptidi-liuosta lisättiin sitten jokaiseen syvennykseen 12. rivissä ja 100 μl syvennykseen 12H. Peptidi-pitoisia liuoksia laimennettiin sitten riveissä A-H siten, että kulloinkin siirrettiin 50 μl rivistä 12 riviin 11, sekoitettiin hyvin ja sitten jälleen siirrettiin 50 μl riviin 10 ja tätä menettelyä toistettiin riviin 2 asti, niin että rivi 1 jätettiin pois. Sitten lisättiin kulloinkin 50 μl Nocardicin-antibiootin liuosta jokaiseen syvennykseen H rivissä ja laimennettiin samalla tavalla kuin edellä kuvattiin riveissä 1-12, jolloin viimeinen syvennys jokaisessa rivissä jätettiin pois. Senjälkeen kuntilavuudet kaikkialla oli saatettu 100 μl :ksi lisäämällä 50 μl ravintonestettä, lisättiin 20 μl testi-organismin yli yön viljellyn viljelyksen 1/1000 laimennosta. Ravistelemalla huolehdittiin tasaisesta jakautumisesta, minkä jälkeen levyt suljettiin liimanauhasuikaleilla. Vähimmäisestoväkevyudet määritettiin

niinä vähimmäisväkevyyksinä, jotka viljelyjen 18-tuntisen inkuboinnin jälkeen estivät näkyvän samentumisen. Tulokset (1R)-1-(L-norvalyyliamino)-etyylifosfonihapolla ja Nocardicin D:llä on koottu taulukkoon V.

Taulukko V

Nocardicin D:n ja (1R)-1-(L-Norvalyyliamino)-etyylifosfonihapon seosten vaikutus *Pseudomonas aeruginosa*-kantoja vastaan

Kanta No.	M.I.C. ($\mu\text{g/ml}$)			<u>Nocardicin A</u> Peptidi	F.I.C. indeksi
	Nocardicin D	Peptidi	Seos		
511019	>512	>256	192	2:1	<0.25
511027	512	64	64	1:1	0.56
511030	128	256	72	1:8	0.31

Keksinnön mukaisten yhdistelmien in vivo-aktiivisuudet testattiin *Pseudomonas*-verenmyrkytysten avulla hiirissä, jolloin antaminen tapahtui yhden tunnin, kolmen tunnin ja viiden tunnin kulluttua vatsaontelon sisäisestä tartuttamisesta. Tulokset, jotka saatiin (1R)-1-(L-norvalyyliamino)-etyyli-fosfonihapolla ja Nocardicin A:lla, on koottu seuraavaan taulukkoon VI.

Taulukko VI

Mikro-organismi	CD ₅₀ (mg/kg s.c. 3 x)			Paino- suhde	F.I.C. indeksi
	Nocar- dicin A	Peptidi	Seos		
Ps. aeruginosa BA	43	>200	18 + 18	1:1	≤ 0.51
" " 143724	>50	>200	25 + 25	1:1	≤ 0.63
" " 143811	>50	>200	18 + 18	1:1	≤ 0.45
" " M 7801	>50	135	15 + 15	1:1	≤ 0.41

Keksinnön mukaisia vaikutusaineyhdistelmiä voidaan antaa farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka samoin ovat tämän keksinnön kohteena. Valmisteiden valmistusta varten tulevat kysymykseen tavalliset kaavan I yhdisteiden tai niiden suolojen ja Nocardicin-antibioottien kanssa siedettävät farmaseuttiset kantimet. Kantoaineet voivat olla luonteeltaan nestemäisiä tai kiinteitä, orgaanisia tai epäorgaanisia ja niitä ovat esimerkiksi vesi, gelatiini, manniitti, mineraaliöljyt, kasviöljyt, arabikumi, propyleeniglykolit tai polyalkyleeniglykolit.

Farmaseuttisten valmisteiden valmistus voi tapahtua sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi siten, että yksittäiset komponentit sekoitetaan sopivien kantoaineiden kanssa ja saatetaan sopivaan galeeniseen muotoon.

Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa (esim. lyofilaaatteina) tai nestemäisessä muodossa (esim. liuoksina, suspensioina tai emulsioina). Mahdollisesti ne ovat steriloituja ja/tai sisältävät muita apuaineita, kuten säilöntäaineita, stabiloimisaineita, kostutusaineita tai emulgoimisaineita, makua parantavia aineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi tai puskuriaineita. Käytettäessä puskureita voi valmisteiden pH-arvo vaihdella tavallisissa rajoissa.

Keksinnön mukaisten vaikutusaineyhdistelmien pitoisuus farmaseuttisissa valmisteissa voi vaihdella laajoissa rajoissa. Optimaalinen päivittäinen annos riippuu tosiasiallisesti käytetyistä komponenteista, antotiestä, infektion laadusta jne. Siten on päivittäinen annos esimerkiksi ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettaessa n. 200 - 2000 mg aktiivisten komponenttien seosta. Tämä annos voidaan antaa kerta-annoksena tai osa-annoksina ja sitä voidaan erikoistapauksissa kulloinkin lääkärin määräyksen mukaan yksilöllisten vaatimusten perusteella lisätä tai vähentää.

Esimerkki 1

Seos injektoliuosten valmistamiseksi, joka sisältää seuraavat aineosat:

Nocardicin A-natriumsuola	200,0 mg
(1R)-1-(L-norvalyyliamino)-etyylifosfonihappo	200,0 mg
trinatriumsitraatti	200,0 mg

Jauhetut yksittäiset aineosat sekoitettiin huolellisesti toistensa kanssa ja täytetään steriileissä olosuhteissa sopiviin säiliöihin. Injektioliuoksen valmistamiseksi voidaan saatu seos liuottaa 2 ml:aan vettä injektiotarkoituksia varten.

Esimerkki 2

Lyofilaatti injektioliuosten valmistusta varten, joka sisältää seuraavat aineosat:

Nocardicin A-natriumsuola	200,0 mg
(1R)-1-(L-norvalyyliamino)-etyylifosfonihappo	200,0 mg
trinatriumsitraatti	200,0 mg
D-manniitti	200,0 mg

Näiden aineosien vesipitoinen liuos pakastekuivattiin. Injektioliuoksen valmistamiseksi saatu lyofilaatti liuotettiin 2 ml:aan vettä injektiotarkoituksia varten.

Esimerkki 3

Valmistetaan injektioliuos liuottamalla 100 ml Nocardicin A-natriumsuolaa 1 ml:aan liuosta, joka sisältää 100 mg (1R)-1-(L-norvalyyliamino)-etyylifosfonihappoa ml:aa kohti sopivaa puskuria. Sopivalla puskurilla voi olla seuraava koostumus:

natriumkloridi	8,3 mg
trinatriumsitraatti	50,0 mg
dinatriumsitraatti	50,0 mg
vettä injektiota varten ad	1,00 ml

Esimerkki 4

Jauheseoksella injektioliuosten valmistusta varten voi olla seuraava koostumus:

Nocardicin A-natriumsuola	200,0 mg
1-(L-norvalyyliamino)-metyyliifosfonihappo	200,0 mg
trinatriumsitraatti	200,0 mg

Tämä seos valmistetaan yhdenmukaisella tavalla esimerkin 1 kanssa. Injektioliuoksen valmistusta varten seos liuotetaan 2 ml:aan vettä injektiotarkoituksia varten.

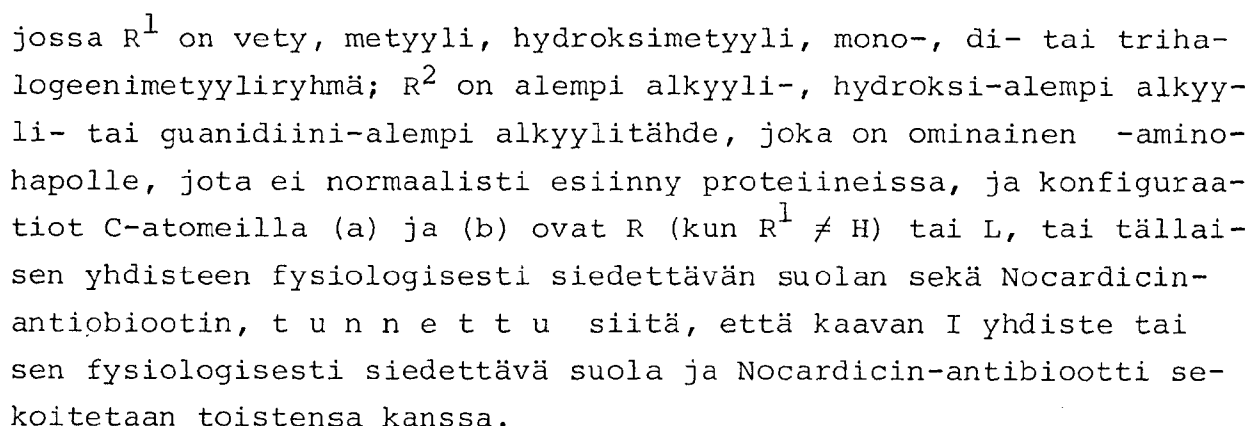
Esimerkki 5

Jauhemainen seos injektioliuosten valmistamiseksi, jolla on seuraava koostumus:

Nocardicin D-natriumsuola	200,0 mg
(1R)-1-(L-norvalyyliamino)-etyylifosfonihappo	200,0 mg
trinatriumsitraatti	200,0 mg

Seos valmistetaan esimerkin 1 kanssa yhdenmukaisella tavalla. Injektioliuoksen valmistamiseksi seos liuotetaan 2 ml:aan vettä injektiotarkoituksia varten.

1. Menetelmä vaikutusaineyhdistelmien valmistamiseksi, joilla on antibioottisia ominaisuuksia ja jotka sisältävät yhdisteen, jolla on yleinen kaava:



2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Nocardicinantibiotti on Nocardicin A.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että kaavan I yhdisteessä R^1 on vety tai metyyli.

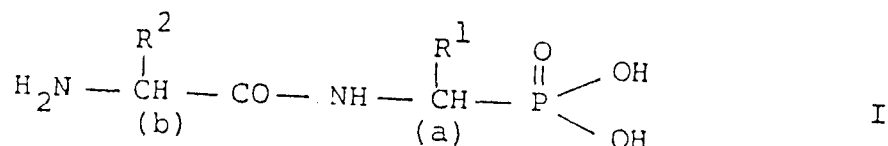
4. Jonkun patenttivaatimuksien 1-3 mukainen menetelmä, t u n-
n e t tu siitä, että kaavan I yhdisteessä R^2 on alempi alkyyylitähde.

5. Jonkun patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että kaavan I yhdiste on (1R)-1-(L-norvalyyliamino)-
etyylifoeefonihappo.

6. Menteelmä farmaseuttisten valmistaiden valmistamiseksi, jotka pohjautuvat patenttivaatimuksen 1-5 mukaisesti saatavaan vaikutusai-
neyhdistelmään, t u n n e t t u siitä, että kaavan I peptidi tai sen
fysiologisesti siedettävä suola ja Nocardicin-antibiootti sekoitetaan
ei-myrkyllisen, inertin, terapeuttisesti siedettävän, kiinteän tai
nestemäisen kantimen kanssa ja saatu seos saatetaan haluttuun galeeni-
seen muotoon.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av kombinationer av verkningsmedel med antibiotiska egenskaper, innehållande en förening med den allmänna formeln:



där R^1 är väte, metyl, hydroximetyl, en mono-, di- eller trihalogenmetylgrupp; R^2 är en lägre alkyl-, hydroxi-lägre alkyl- eller guanidin-lägre alkylrest som är karakteristisk för en i proteiner normalt inte förekommande -aminosyra, och konfigurationerna vid C-atomen (a) och (b) är R (då $\text{R}^1 \neq \text{H}$) eller L, eller ett fysiologiskt godtagbart salt av en sådan förening och ett Nocardicin-antibiotikum, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening av formeln I eller ett fysiologiskt godtagbart salt därav och ett Nocardicin-antibiotikum blandas med varandra.

2. Förfarande enligt kravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att Nocardicin-antibiotikumet är Nocardicin A.

3. Förfarande enligt kravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att i föreningen av I R är väte eller metyl.

4. Förfarande enligt något av kraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att i föreningen av formeln I R^2 är en lägre alkylrest.

5. Förfarande enligt något av kraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen med formeln I är (1R)-1-(L-norvalylamino)-etylfosfonsyra.

6. Förfarande för framställning av farmaceutiska preparat på basis av en enligt kraven 1-5 erhållbar kombination av verkningsmedel,

k ä n n e t e c k n a t därav, att en peptid av formeln I eller ett fysiologiskt godtagbart salt därav och ett Nocardicin-antibiotikum blandas med en ej-toxisk, inert, terapeutiskt godtagbar, fast eller flytande bärare och den erhållna blandningen bringas i den önskade galeniska formen.



Missing part

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US 4134972 (ABIC 37/00)

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Helena Kallio

Allekirjoitus