

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 752626 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 752626

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.09.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.09.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 12.04.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

11.10.1974 CH 13697/74

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F. Hoffmann-La Roche & Co., Grenzachersstrasse 124-184, 4002 basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Fischer, Ulf, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Lorch, Eckehard, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

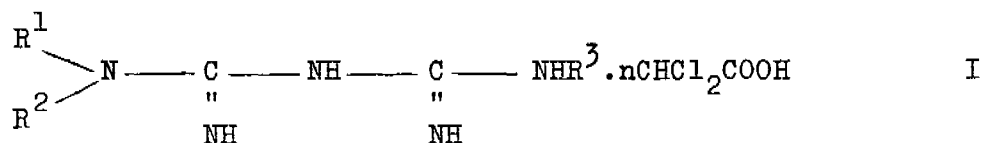
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia biguanidisuoloja

Nya biguanidsalter

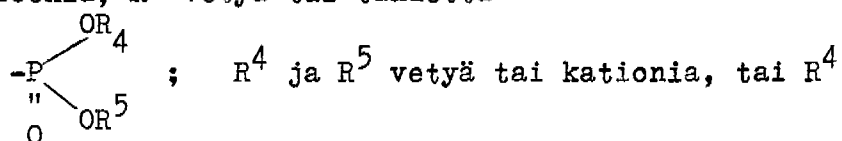
Uusia biguanidisuoloja - Nya biguanidsalter

Keksintö koskee uusia biguanidisuoloja sekä niiden valmistusmenetelmää. Keksintö koskee edelleen farmaseuttisia preparaatteja, jotka sisältävät näitä biguanidisuoloja. Keksinnön mukaiset biguanidisuolat määritellään yleiskaavan



avulla, jossa

R^1 merkitsee vetyä, pienalkyyliä tai pienalkenylyä, R^2 pienalkyyliä, aryyliä, aryyli-pienalkyyliä tai aryylioksi-pienalkyyliä tai R^1 ja R^2 merkitsevät yhdessä pienalkyleeniä, R^3 vetyä tai tähdettä



vetyä ja R^5 pienalkyyliä tai R^4 ja R^5 yhdessä pienalkyleeniä ja n lukua 1 tai 2.

Termillä "pieni" tarkoitetaan tähteitä, joissa on enintään 7 C-atomia.

Esimerkkeinä pienalkyyli-ryhmistä ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli ja isomeerit. Aryyliryhmät, kuten fenyyli, voivat olla myös substituoituja, esim. pienalkyyli- tai pienalkoksiryhmin tai substituenttina voi olla halogeeni, kuten kloori.

Ensisijaisia ovat kaavaa I vastaavat yhdisteet, joissa R^1 on vety tai pienalkyyli, R^2 pienalkyyli tai fenyyli-pienalkyyli ja R^3 vety.

Esimerkkeinä kaavaa I vastaavista yhdisteistä ovat

1-fenetylibiguanidi-mono-diklooriasetaatti
 1-fenetylibiguanidi-bis-diklooriasetaatti
 1-n-butylibiguanidi-mono-diklooriasetaatti
 1-n-butylibiguanidi-bis-diklooriasetaatti
 1,1-dimetylibiguanidi-mono-diklooriasetaatti
 1,1-dimetylibiguanidi-bis-diklooriasetaatti
 1-pentylibiguanidi-mono-diklooriasetaatti
 1-pentylibiguanidi-bis-diklooriasetaatti
 1-isopentylibiguanidi-mono-diklooriasetaatti
 1-isopentylibiguanidi-bis-diklooriasetaatti
 1-bentsyyli-1-metyyli-biguanidi-mono-diklooriasetaatti
 1-bentsyyli-1-metyyli-biguanidi-bis-diklooriasetaatti
 1-bentsyyli-5-dosforyyli-biguanidi-(s.o.Benfosformin)-mono-diklooriasetaatti.

Kaavaa I vastaavia biguanidisuoloja voidaan saada keksinnön mukaisesti vastaavista emäksisistä tunnetulla suolojen valmistustavalla, so. antamalla vastaavan biguanidin reagoida dikloorietikkahapon kanssa tai suolojen kaksoisreaktion avulla, so. antamalla toisen hapon kuin dikloorietikkahapon biguanidisuolan reagoida diklooriasetaatin kanssa.

Ensisijaisessa suoritusmuodossa epäorgaanisen hapon biguanidisuolan, esim. hydrokloridin, nitraatin tai sulfaatin annetaan reagoida alkalimetallidiklooriasetaatin kuten Na-, K- tai ammoniumdiklooriasetaatin tai Ca-diklooriasetaatin ja dikloorietikkahapon kanssa väliaineessa, johon epäorgaanisen hapon alkalisuola liukenee huonosti. Liuottimina tulevat tällöin kysymykseen etanoli, aseton, asetonitriili, isopropanoli ja erityisesti etikkahappoetyyliesteri.

Haluttu kaavaa I vastaava biguanidisuola voidaan eristää tunnetuin tavoin, esim. haihduttamalla eroittuneen epäorgaanisen hapon suolan eristämisen jälkeen saatu liuos kuiviin ja kiteyttämällä sen jälkeen uudelleen.

Riippuen reaktio-osapuolten stökiometrisistä suhteista saadaan lähtöaineena käytetyn biguanidin mono- tai bis-diklooriasetaattia. Monodiklooriasetaatteja voidaan saada bis-diklooriasetaateista lohkaisemalla dikloorietikkahappoa. Tämä lohkaus voidaan toteuttaa esimerkiksi kuumentamalla normaalia alhaisemmassa paineessa.

Uusilla kaavan I mukaisilla biguanidisuoloilla voi olla käyttöä hoidettaessa aineenvaihduntahäiriöitä, erityisesti sokeritautia.

Kuten tunnettua sokeritaudin hoitaminen biguanideilla voi johtaa ei-toivottujen sivuvaikutusten, esim. laktaattiakkumulaation ilmaantumiseen [Hyperlaktatämie; vrt. Brit.Med.J.5794/I, 205-206, (1972)]. Tietyissä olosuhteissa tämä voi johtaa laktasidoosiin. [Acta Med. Scand. 191, 203-208 (1972)].

Nyt on todettu, että keksinnön mukaiset biguanidisuolat aiheuttavat ainakin yhtä suuren verensokeripitoisuuden alenemisen kuin biguanidit, joiden suoloja ne ovat, edellä mainitun laktaattiakkumulaatiosta johtuvan haitan ilmaantumatta. Uusilla biguanidisuoloilla saavutettavissa oleva edullinen vaikutus on havaittavissa seuraavista koetuloksista:

Taulukko 1

Suun kautta kerta-annoksena annetun n-butyrylibiguanidi-hydrokloridin ja n-butyrylibiguanidi-bis-diklooriasetaatin vaikutus verenglukoosiin ja verenlaktaatin konsentraatioihin uudelleen ruokituilla Streptozotocin-sokeritautisilla rotilla.

	Annos (μ moolia/kg)	Verenglukoosi % kontrolleissa	Verenlaktaatti % kontrolleissa
Kontrollit	-	100	100
n-butyrylibiguanidi- di-hydrokloridi	100	76 ⁺⁺	123 ⁺
	300	68 ⁺⁺	114 ⁺
	1000	35 ⁺⁺⁺	254 ⁺⁺⁺
n-butyrylibiguanidi- bis-diklooriasetaatti	100	69 ⁺⁺⁺	91
	300	62 ⁺⁺⁺	100
	1000	37 ⁺⁺⁺	106

⁺ : $p < 0,1$

⁺⁺ : $p < 0,01$

⁺⁺⁺ : $p < 0,001$

> Kontrolleista poikkeamisten merkittävyys

Naaras-albinorottien (130-150 g), joita oli käsitelty 3 viikkoa ennen koetta Streptozotocin'illa (60 mg/kg, ihonalaisesti), annettiin olla ravinnotta (24 tuntia) ja sen jälkeen niitä ruokittiin uudelleen 16 tunnin ajan (NAFAG 194-rehurakeita). Aineita annettiin 6 rotan ryhmälle suspension muodossa 5 %:n arabikumisuspension mahaletkua käyttäen. Kontrollieläimet saivat tilavuudeltaan yhtä suuren määrän pelkkää suspensionsäätäjää (10 ml/kg). 4 tuntia preparaatin antamisen jälkeen eläimet tapettiin. Kun valkuaisaineet oli

poistettu veriseoksesta perkloorihapolla, glukoosi ~~m~~äritettiin heksokinaasi-menetelmällä, laktaatti laktaatti-dehydrogenaasimenetelmällä fotometrisesti.

Taulukko 2

Biguanidi-hydrokloridien ja biguanidi-bis-klooriasetaattien vaikutus veren laktaattikonsentraatioon normaaleilla nälässä pidetyillä rotilla sen jälkeen kun niille oli suun kautta annettu 3 tai 5 kertaa näitä aineita.

	Anto- kerto- jen lu- kum.	Annos (umoolia/ kg)	Tunteja viimeisen annon jälkeen	
			1	4
Kontrollit	-	-	kontrollista 100	kontrollista 100
n-butyrylibiguanidi- hydrokloridi	3	450	236***	230***
	5	450	480***	582***
Fenetyrylibiguanidi hydrokloridi	3	2500	182***	151
Dimetyrylibiguanidi hydrokloridi	3	7000	403***	278***
n-butyrylibiguanidi bid-diklooriasetaatti	3	450	130°	160°
	5	450	99	104
fenetyrylibiguanidi- bis-diklooriasetaatti	3	2500	63***	63*
dimetyrylibiguanidi- bis-diklooriasetaatti	3	7000	41***	--

o : < 0,1

* : < 0,05

** : < 0,01

*** : < 0,001

> Kontrollista poikkeamisten merkittävyys

Preparaatit annettiin uros-albinorotta-ryhmille (130-150 g) 5-prosenttisena arabikumi-suspensionona mahaletkua käyttäen. Kontrollieläimet saivat tilavuudeltaan samat määrät pelkkää suspensionkantajaa. Ravintoa ei annettu ensimmäisen antokerran jälkeen. Eläimet tapettiin kun viimeisestä antokerrasta oli kulunut 1 ja 4 tuntia, väriseoksesta poistettiin valkaaisaineet (perkloorihappoa). Laktaatti määritettiin proteiininittomasta jäännöksestä fotometrisesti laktaatti-dehydrogenaasimenetelmällä.

Uusilla biguanidisuoloilla osoittautui olevan edullisia ominaisuuksia myöskin toksisuuskokeessa. Kun aineita oli annettu 10 päivän aikana kerran päivässä suun kautta, DL_{50} -arvo oli 24 tunnin kuluttua viimeisestä antokerrasta:

Taulukko 3

	<u>mmoolia/kg</u>	
	<u>hiiri</u>	<u>rotta</u>
n-butyrylibiguanidi-bis-diklooriasetaatti	1,13 $\pm$ 0,18	1,20 $\pm$ 0,20
fenetyrylibiguanidi-bis-diklooriasetaatti	1,61 $\pm$ 0,26	2,90 $\pm$ 0,46
n-butyrylibiguanidi-hydrokloridi	1,37 $\pm$ 0,22	0,66 $\pm$ 0,10
fenetyrylibiguanidi-hydrokloridi	0,69 $\pm$ 0,11	3,60 $\pm$ 0,58

Uudet kaavaa I vastaavat biguanidisuolat on tarkoitettu käytettäväiksi lääkeaineina sokeritaudin hoitamiseksi. Annostusohjeena tulevat kysymykseen vastaavien biguanidien tai niiden hydrokloridien annosmäärät (mooleissa las-
kien).

Uusia biguanidisuoloja voidaan käyttää farmaseuttisten preparaattien muodossa, jotka sisältävät niitä seoksena lääkekäyttöön soveltuvan farmaseuttisen orgaanisen tai epäorgaanisen neutraalin kantajan kanssa. Farmaseuttiset preparaatit voivat olla esim. tablettien, drageiden, peräpuikkojen, kapselien muodossa.

Keksintöä selvennetään lähemmin seuraavin esimerkein.

Esimerkki 1

Seosta, jossa oli 109,5 g 1,1-dimetyrylibiguanidi.HCl:a, 100,0 natriumdiklooriasetaattia ja 214,0 g dikloorietikkahappoa kiehutettiin paluujäähdyttäjän alla tunnin ajan 3,5 litrassa absoluuttista etikkaesteriä. Kuuma liuos suodatettiin imussa Speedex'in läpi saostuneen NaCl:n eristämiseksi. Kun suodas jäähdytti 1,1-dimetyrylibiguanidi-bis-di-klooriasetaatti kiteytyi siitä analyysipuhdasta.

Kuivattaessa pitkän ajan suurvakuumissa 100°C:ssa bis-diklooriasetaattista lohkeaa mooli CHCl_2COOH :a, jolloin saadaan kiteistä 1,1-dimetyyli-guanidi-mono-diklooriasetaattia. Sp. 160 - 161,5°.

Esimerkki 2

Seosta, jossa oli 161,0 g 1-fenetylibiguanidi.HCl:a, 101,0 g natrium-diklooriasetaattia ja 216,0 g dikloorietikkahappoa kiehutettiin paluujäähdyttäjän alla tunnin ajan 4,5 litrassa absoluuttista etikkaesteriä. Kuuma liuos suodatettiin imussa Speedex'in läpi saostuneen NaCl:n eristämiseksi. Suodos konsentroititiin vakuumissa ja lisättiin di-isopropyylieetteriä, minkä jälkeen 1-fenetylibiguanidi-bis-diklooriasetaatti kiteytyi erilleen analyysipuhdanna. Sp. 131-132°.

Esimerkki 3

Seosta, jossa oli 150,0 g 1-butylibiguanidi.HCl:a, 117,0 g natrium-diklooriasetaattia ja 250,0 g dikloorietikkahappoa kiehutettiin paluujäähdyttäjän alla tunnin ajan 4,5 litrassa absoluuttista etikkaesteriä. Kuuma liuos suodatettiin imussa Speedex'in läpi saostuneen NaCl:n eroittamiseksi. 1-butylibiguanidi-bis-diklooriasetaatti kiteytyi suodoksesta puhtaana. Sp. 131-132°.

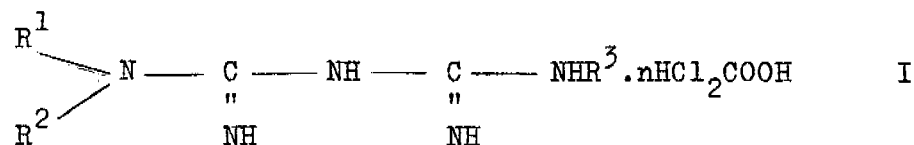
Esimerkki A

Tablettikoostumus

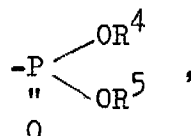
1-butylibiguanidi-bis-(diklooriasetaatti)	100 mg
D-mannitoli	50 mg
maissitärkkelys	95 mg
talkki	3,5 mg
magnesiumstearaatti	<u>1,5 mg</u>
	250,0 mg

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä biguanidisuolojen valmistamiseksi, jotka vastaavat yleiskaavaa



jossa R^1 merkitsee vetyä, pienalkyyliä tai pienalkenyyliä, R^2 pienalkyyliä, aryyliä, aryyli-pienalkyyliä tai aryylioksi-pienalkyyliä, tai R^1 ja R^2 yhdessä pienalkyleeniä, R^3 vetyä tai tähdettä

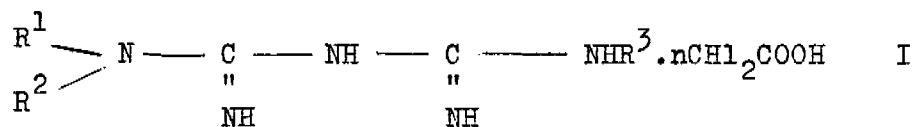


R^4 ja R^5 vetyä tai kationia, tai R^4 vetyä ja R^5 pienalkyyliä tai R^4 ja R^5 yhdessä pienalkyleeniä ja n lukua 1 tai 2, t u n n e t t u siitä, että vastaavan biguanidin annetaan reagoida dikloorietikkahapon kanssa, tai muun hapon kuin dikloorietikkahapon biguanidisuolan annetaan reagoida diklooriasetaatin kanssa.

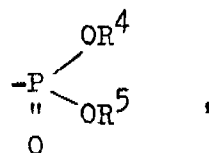
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että biguanidimineraalihapposuolan annetaan reagoida dikloorietikkahapon läsnäollessa alkalimetallidiklooriasetaatin kanssa liuottimessa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että biguanidina käytetään 1-fenetyylibiguanidia, 1-n-butylibiguanidia tai 1,1-dimetylibiguanidia.

4. Menetelmä sokeritaudin Diabetes mellitus hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että hoidettavalle annetaan tehoava määrä biguanidi-suolaa, jonka kaava on

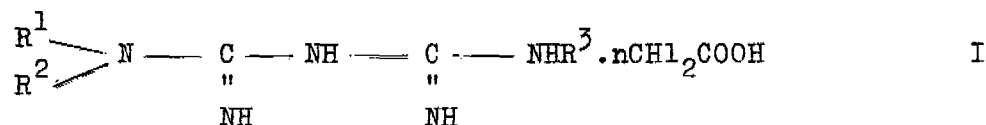


jossa R^1 merkitsee vetyä, pienalkyyliä tai pienalkenyyliä, R^2 pienalkyyliä, aryyliä, aryyli-pienalkyyliä tai aryylioksi-pienalkyyliä, tai R^1 ja R^2 yhdessä pienalkyleeniä, R^3 vetyä tai tähdettä

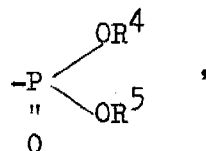


R^4 ja R^5 vetyä tai kationia, tai R^4 vetyä ja R^5 pienalkyyliä, tai R^4 ja R^5 yhdessä pienalkyleeniä ja n lukua 1 tai 2.

5. Menetelmä farmaseuttisten preparaattien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että biguanidisuolaa, jonka kaava on

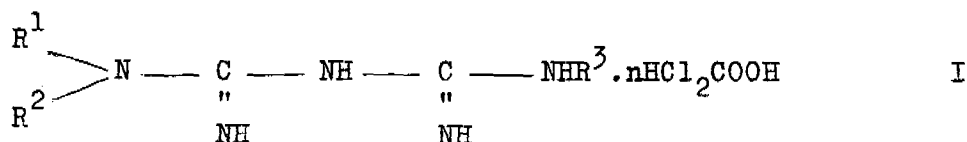


jossa R^1 merkitsee vetyä, pienalkyyliä tai pienalkenylyä, R^2 pienalkyyliä, aryyliä, aryyli-pienalkyyliä tai aryylioksi-pienalkyyliä, tai R^1 ja R^2 yhdessä pienalkyleeniä, R^3 vetyä tai tähdettä

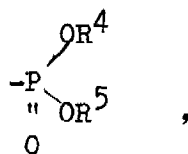


R^4 ja R^5 vetyä tai kationia, tai R^4 vetyä ja R^5 pienalkyyliä tai R^4 ja R^5 yhdessä pienalkyleeniä ja n lukua 1 tai 2, sekoitetaan vaikuttavana aineena myrkyttömien, neutraalien, terapeuttisesti hyväksyttävien kiinteiden tai nestemäisten kantajien kanssa, joita tavallisestikin käytetään sellaisissa preparaateissa.

6. Farmaseuttiset preparaatit, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät tietyn määrän biguanidia, jonka kaava on

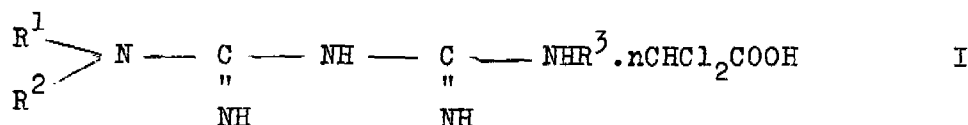


jossa R^1 merkitsee vetyä, pienalkyyliä tai pienalkenylyä, R^2 pienalkyyliä, aryyliä, aryyli-pienalkyyliä tai aryylioksi-pienalkyyliä, tai R^1 ja R^2 yhdessä pienalkyleeniä, R^3 vetyä tai tähdettä

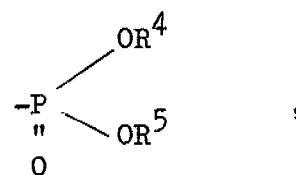


R^4 ja R^5 vetyä tai kationia tai R^4 vetyä ja R^5 pienalkyyliä, tai R^4 ja R^5 yhdessä pienalkyleeniä ja n lukua 1 tai 2, ja myrkyttöä, neutraalia, terapeuttisesti hyväksyttävää kiinteätä tai nestemäistä kantajaa.

7. Biguanidisuolat, jotka vastaavat yleiskaavaa



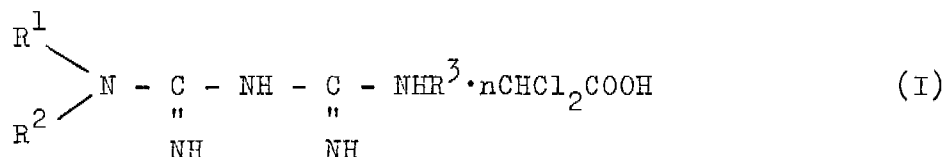
jossa R^1 merkitsee vetyä, pienalkyyliä tai pienalkenylyä, R^2 pienalkyyliä, R^2 pienalkyyliä, aryyliä, aryyli-pienalkyyliä tai aryylioksi-pienalkyyliä, tai R^1 ja R^2 yhdessä pienalkyleeniä, R^3 vetyä tai tähdettä



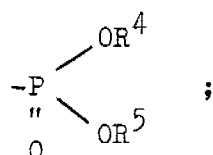
R^4 ja R^5 vetyä tai kationia tai R^4 vetyä ja R^5 pienalkyyliä tai R^4 ja R^5 yhdessä pienalkyleeniä ja n lukua 1 tai 2.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av biguanidsalter med den allmänna formeln



varvid R^1 är väte, lägre alkyl eller lägre alkenyl; R^2 är lägre alkyl, aryl, aryl-lägre alkyl eller aryloxi-lägre alkyl; eller R^1 och R^2 betecknar tillsammans lägre alkylen; R^3 är väte eller en rest

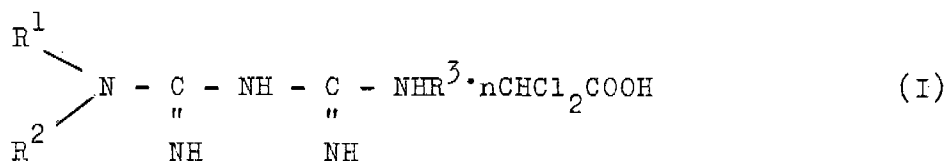


R^4 och R^5 är väte eller en katjon, eller R^4 är väte och R^5 lägre alkyl, eller R^4 och R^5 betecknar tillsammans lägre alkylen; och n är 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en motsvarande biguanid med diklorättiksyra eller omsätter ett biguanidsalt av en annan syra än diklorättiksyra med ett dikloracetat.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter ett biguanidmineralsyrasalt i närvaro av diklorättiksyra med ett alkalimetalldikloracetat i ett lösningsmedel.

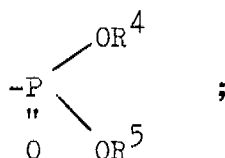
3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som biguanid insätter 1-fenetylbiguanid, 1-n-butylobiguanid eller 1,1-dimetylbiguanid eller 1,1-dimetylbiguanid.

4. Förfarande för behandlande av Diabetes mellitus, k ä n n e t e c k n a t därav, att man administrerar en verksam mängd av ett biguanidsalt med formeln



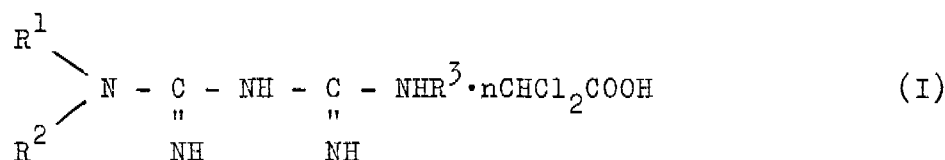
varvid R^1 är väte, lägre alkyl eller lägre alkenyl; R^2 är lägre alkyl,

aryl, aryl-lägre alkyl eller aryloxi-lägre alkyl; eller R^1 och R^2 betecknar tillsammans lägre alkylen; R^3 är väte eller en rest

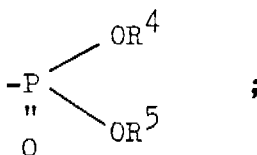


R^4 och R^5 är väte eller en katjon, eller R^4 är väte och R^5 lägre alkyl, eller R^4 och R^5 betecknar tillsammans lägre alkylen; och n är 1 eller 2.

5. Förfarande för framställning av farmaceutiska preparat, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar ett biguanidsalt med formeln I

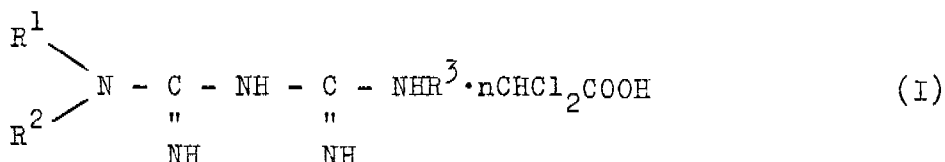


varvid R^1 är väte, lägre alkyl eller lägre alkenyl; R^2 är lägre alkyl, aryl, aryl-lägre alkyl eller aryloxi-lägre alkyl; eller R^1 och R^2 betecknar tillsammans lägre alkylen; R^3 är väte eller en rest

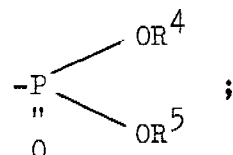


R^4 och R^5 är väte eller en katjon, eller R^4 är väte och R^5 lägre alkyl, eller R^4 och R^5 betecknar tillsammans lägre alkylen; och n är 1 eller 2, som aktiv substans med giftfria, inerta, terapeutiskt fördragbara fasta eller flytande bärare, vilka normalt används i dylika preparat.

6. Farmaceutiska preparat, k ä n n e t e c k n a d av att de innehåller en biguanid med formeln

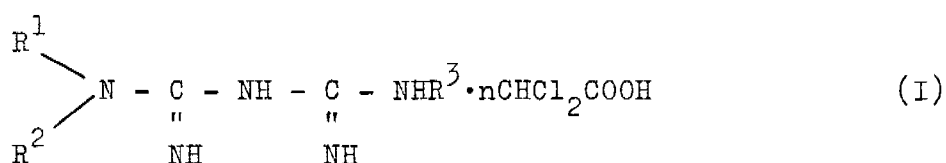


varvid R^1 är väte, lägre alkyl eller lägre alkenyl; R^2 är lägre alkyl, aryl, aryl-lägre alkyl eller aryloxi-lägre alkyl; eller R^1 och R^2 betecknar tillsammans lägre alkylen; R^3 är väte eller en rest

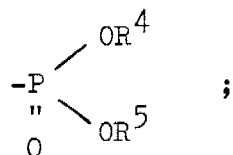


R^4 och R^5 är väte eller en katjon, eller R^4 är väte och R^5 lägre alkyl, eller R^4 och R^5 betecknar tillsammans lägre alkylen; och n är 1 eller 2, och ett giftfritt, inert, terapeutiskt fördragbart fast eller flytande bärar-material.

7. Biguanidsalter med den allmänna formeln I



varvid R^1 är väte, lägre alkyl eller lägre alkenyl; R^2 är lägre alkyl, aryl, aryl-lägre alkyl eller aryloxi-lägre alkyl; eller R^1 och R^2 betecknar tillsammans lägre alkylen; R^3 är väte eller en rest



R^4 och R^5 är väte eller en katjon, eller R^4 är väte och R^5 lägre alkyl, eller R^4 och R^5 betecknar tillsammans lägre alkylen; och n är 1 eller 2.

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 _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Diabetes vol. 23 (3), maalisku 1974, New York,
 H. L. Eichner & al. "Treatment of streptozotecin
 Diabetes with Di-isopropyl-ammonium Dichloroacetate
 s. 179-182

3.7.82

 _____ Helly
 Allekirjoitus

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