

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 941399 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **941399**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**A61K 31/495  
A61K 31/47  
A61K 47/12  
A61K 9/08**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.09.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.03.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.03.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **25.09.1992 PCT/FR1992/000891**  
Internationell ansökan - International  
application

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

27.09.1991 FR 9111913

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •Rhône-DPC Europe**, 20, avenue Raymond-Aron 92160 Antony, France, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Conrath, Guillaume**, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

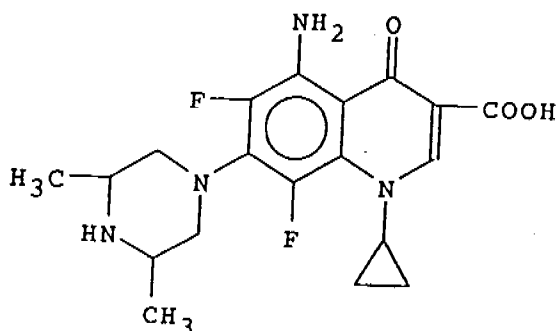
**Sparfloksasiiniliuos, sen valmistus ja sitä sisältävä suola**

**Sparfloxacinlösning, framställning av denna och salt innehållande denn a**

# Sparfloksasiiniliuos, sen valmistus ja sitä sisältävä suola

Tämä keksintö koskee uutta farmaseuttista valmistetta, joka sopii sparfloksasiinin parenteraaliseen annostukseen.

EP-patenttihakemuksessa nro 221 463 on kuvattu sparfloksasiinia, jonka kaava on:



sekä sen happo- tai emäsadditiosuoloja, ja joka on hyödyllinen antimikrobisena aineena.

EP-patenttihakemus nro 284 935 kuvaa myös kinoloneja ja niiden suoloja ja näiden yhdisteiden joukosta sparfloksasiinia.

Valitettavasti sparfloksasiinin suolat ovat yleensä liukenemattomia tai epästabiileita liuoksessa. Siksi tähän asti ei ole ollut mahdollista valmistaa parenteraaliseen annostukseen sopivia valmisteita.

EP-patenttijulkaisu nro 322 892 mainitsee nämä vaikeudet ja kuvaa lyofilisoituja valmisteita, jotka sisältävät sparfloksasiinin suolaa hapon kanssa. Näilläkään valmisteilla ei voida valmistaa stabiileita liuoksia pitemmäksi aikaa ja tämän takia vain juuri valmistettujen liuosten valmistus on mahdollista. Lisäksi tällaiset liuokset eivät sovi käytettäväiksi hitaissa perfuusioissa.

Tämä keksintö koskee stabiileita injektoitavia liuoksia. Näitä valmisteita voidaan säilyttää pitkiä aikoja ja ovat yleensä lämpöstabiileita.

Keksinnön mukaiset liuokset ovat vesiliuoksia, jotka sisältävät

- sparfloksasiinia
- yhtä tai useampaa polyhydroksimonokarboksyylihappoa tai niiden laktonijohdannaisia, joita on vähintään stökiometrinen määrä sparfloksasiiniin verrattuna,
- tarvittaessa ylimäärän polyhydroksimonokarboksyylihappoa tai muuta farmaseuttisesti hyväksyttävää happoa, jonka tarkoitus on varmistaa näin muodostuneen suolan täydellisen liukenemisen aikaansaava pH, joka on pienempi tai yhtäsuuri kuin 5,
- mahdollisesti isotoniseksi tekevä aine ja/tai muita farmaseuttisesti hyväksyttäviä lisäaineita.

Keksinnön mukaiset liuokset sisältävät ainakin 1 % sparfloksasiinia. Ne voivat kuitenkin sisältää jopa 40 %:n sparfloksasiinipitoisuuksia. On selvää, että voidaan myös valmistaa liuoksia, joiden konsentraatio on alle 1 % ja jotka ovat kliinisesti käyttökelpoisia; nämä liuokset kuuluvat myös tämän keksinnön piiriin.

Polyhydroksimonokarboksyylihappo valitaan niin, että sen  $pK_a$  25 °C:ssa on yli 3. Voidaan valita esimerkiksi laktobionihappo, glukohexonihappo, glukonihappo tai askorbiinihappo.

Polyhydroksimonokarboksyylihapon määrä on sparfloksasiinimäärän funktio. Se määritellään niin, että niitä on ainakin stökiometrisissä suhteissa ja niin että saadaan mieluiten liuos, jonka pH ei ole alle 3,5.

Happo, joka varmistaa täydellisen liukenemisen, voidaan valita farmaseuttisesti hyväksyttävistä hapoista, jotka eivät luonteensa ja/tai konsentraationsa vuoksi syrjäytä merkittävästi sparfloksasiinin suolaa polyhydroksimonokarboksyylihapon kanssa. Voidaan esimerkiksi valita orgaanisia happoja, kuten etikkahappo, propionihappo, viinihappo, meripihkahappo tai hydroksi- tai polyhydroksimonokarboksyylihappoja. Voidaan myös käyttää vahvempia hap-

poja, kuten etenkin sulfonihappoja (esimerkiksi metansulfonihappoa), karboksyylihappoja (esimerkiksi maleiinihappoa, oksaalihappoa, malonihappoa) tai epäorgaanisia happoja (esimerkiksi kloorivetyhappoa, fosforihappoa, rikkihappoa) sellaisissa tapauksissa, joissa niiden konsentraatio pitäisi määrätä niin, etteivät ne syrjäytä merkittävästi sparfloksasiinin suolaa polyhydroksimonokarboksyylihapon kanssa. On kuitenkin selvää, että käytännön syistä on hyvin edullista säätää liuosten liukoisuus ja pH käytetyllä polyhydroksimonokarboksyylihapolla.

Liuosten pH on pienempi tai yhtäsuuri kuin 5. Yleensä liuosten pH sopii suoraan annostukseen. Mieluiten se on välillä 3,5 - 5.

Keksinnön mukaiset liuokset ovat mieluiten isotonisia. Kuitenkin ei-isotoniset liuokset, jotka on tarkoitettu injektoitaviksi glukoosin perfuusiopussiin, kuuluvat myös keksinnön piiriin.

Keksinnön mukaiset liuokset voidaan tehdä isotoniseksi lisäämällä isotoniseksi tekevää ainetta, kuten esimerkiksi glukoosia, glyserolia, sorbitolia, mannitolia, ksylitolia, fruktoosia tai laktoosia.

Keksinnön mukaiset liuokset on erityisesti tarkoitettu annosteltaviksi parenteraalisesti. Niitä voidaan käyttää myös oraalisesti, silmään, aurikulaarisesti tai paikallisesti iholle tai limakalvoille.

On selvää, että keksinnön mukaiset liuokset voivat sisältää isotoniseksi tekevän aineen lisäksi muita sopivia ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä lisäaineita. Ne voivat esimerkiksi sisältää makeutusaineita, aromeita, säilöntäaineita, väriaineita tai mahdollisesti jähmeyttäjiä.

On selvää, että näin saadut polyhydroksimonokarboksyylihappojen kanssa muodostuneet sparfloksasiinin suolat, joista voidaan valmistaa ja käyttää stabiileita injektoitavia liuoksia, kuuluvat myös tämän keksinnön piiriin.

Keksinnön mukaisia liuoksia valmistetaan vaihtoehtoisesti lisäämällä vettä seokseen, joka sisältää sparfloksasiinia, valittu(j)a polyhydroksimonokarboksyylihappo(j)a ainakin stökiometrinen määrä sparfloksasiiniin verrattuna, tarvittaessa ylimäärän polyhydroksimonokarboksyylihappoa tai muuta happoa, jonka tarkoitus on varmistaa parfloksasiinin suolan liuottamis-pH pienemmäksi tai yhtäsuureksi kuin 5, ja/tai isotoniseksi tekevää ainetta tai muita lisäaineita tai vielä lisäämällä sparfloksasiinia ja mahdollisesti muita lisäaineita polyhydroksimonokarboksyylihapon/happojen liuokseen.

Liuoksen valmistus ja annostelu suoritetaan mieluisten tyyppien alla. Näin saadut liuokset voidaan steriloida kuumentamalla (sterilointi atuoklaavissa). Askorbiinihapon suolan liuoksen ollessa kyseessä on kuitenkin parempi suorittaa steriilisuodatus.

On myös mahdollista valmistaa keksinnön mukaisia liuoksia laktonijohdannaisien avulla, joista syntyy hydrolyysin avulla polyhydroksimonokarboksyylihappoja in situ.

Keksinnön mukaisilla liuoksilla on se etu, että ne ovat fysikaalis-kemiallisesti hyvin stabiileita.

Ne ovat erityisen merkittäviä tapauksissa, joissa niistä voidaan tehdä sparfloksasiinin nestemäisiä valmisteita, joita on tähän asti ollut mahdotonta aikaansaada, etenkin injektoitavia valmisteita, jotka ovat valonkestäviä normaaleissa käyttöolosuhteissa ja lämpöstabiileita ja joiden pH sopii suoraan annostukseen. Tämä uusi kompositio on erityisen edullinen varastoinnin, käyttövalmiin liuoksen käyttömukavuuden ja -nopeuden kannalta ja hitaissa perfuusioissa. Toisaalta ottaen huomioon saatujen suolojen hyvä liukoisuus käytetyissä pH-olosuhteissa, näitä liuoksia voidaan tarvittaessa konsentroida, mikä mahdollistaa käytettävien annosten erilaisen valikoiman.

Seuraavat esimerkit valaisevat tätä keksintöä sitä mitenkään rajoittamatta.

**Esimerkki 1**

Liuoksen valmistus, jossa on 4 mg/ml sparfloksasiinia ja joka on tehty isotoniseksi glukoosilla.

400 mg sparfloksasiinia sekoitetaan 321 mg:aan glukono- $\delta$ -laktonia ja 4,75 g:aan glukoosin monohydraattia. Tämä jauheseos liuotetaan veteen, joka on tehty etukäteen inertiksi typellä, injektoitavaksi valmisteeksi. Liuottaminen tapahtuu sekoittamalla typen alla. Tilavuus säädetään 100 ml:aan vedellä injektoitavaksi valmisteeksi. Näin saatu liuos steriloidaan autoklaavissa (120 °C, 20 minuuttia).

Liuoksen pH on 3,8.

Tämä liuos pysyy kirkkaana 5 kuukautta säilytettäessä 4, 20 ja 35 °C:ssa ilman, että pH muuttuu.

**Esimerkki 2**

Liuoksen valmistus, jossa on 10 mg/ml sparfloksasiinia ja joka on tehty isotoniseksi glukoosilla.

Tekemällä kuten esimerkissä 1, mutta säätämällä tilavuus 40 ml:aan ja käyttämällä 1,74 g glukoosin monohydraattia, saadaan kirkas liuos, jonka pH on 3,8.

Tällainen liuos, jota on valmistettu 2,5 litran mittakaavassa, pysyy kirkkaana eikä sen pH muutu 5 kuukaudessa seuraavissa lämpötiloissa: 20 °C, 4 °C ja 35 °C.

HPLC-analyysi, joka on suoritettu 3 kuukauden säilyttämisen jälkeen 20 °C:ssa, 4 °C:ssa, 35 °C:ssa ja 45 °C:ssa, ei ole osoittanut yhdisteen hajonneen.

**Esimerkki 3**

Liuoksen valmistus, jossa on 20 mg/ml sparfloksasiinia ja joka on tehty isotoniseksi glukoosilla.

Tekemällä kuten esimerkissä 1, mutta säätämällä tilavuus 20 ml:aan ja lisäämällä 770 mg glukoosin monohydraattia, valmistetaan kirkasta liuosta, jonka pH 3,7.

Tämä liuos, jota valmistetaan 2 litran mittakaavassa, pysyy kirkkaana eikä sen pH muutu 3 kuukauden säilyttämisen jälkeen 20, 4, 35 ja 45 °C:ssa.

HPLC-analyysi, joka on suoritettu 1 kuukauden säilyttämisen jälkeen 20, 35 ja 45 °C:ssa, ei paljasta hajoamistuotteita.

#### Esimerkki 4

5 Sparfloksoasiiniliuoksen valmistus, jossa on 50 mg/ml ja joka on tehty isotoniseksi glukoosilla.

Tekemällä kuten esimerkissä 1, mutta säätämällä tilavuus 8 ml:aan ja lisäämällä 130 mg glukoosin monohydraattia, valmistetaan kirkasta liuosta, jonka pH 3,5.

10 Tämä liuos, jota valmistetaan 2 litran mittakaavassa, pysyy kirkkaana eikä sen pH muutu 3 kuukauden säilyttämisen jälkeen 20, 4, 35 ja 45 °C:ssa.

15 HPLC-analyysi, joka on suoritettu 1 kuukauden säilyttämisen jälkeen 20, 35 ja 45 °C:ssa, ei paljasta hajoamistuotteita.

#### Esimerkki 5

Hypertonisen liuoksen valmistus, jossa on 100 mg/ml sparfloksoasiinia.

20 Tekemällä kuten esimerkissä 1, mutta säätämällä tilavuus 4 ml:aan ja lisäämättä glukoosia, valmistetaan kirkasta liuosta, jonka pH 3,5.

Tämä liuos, jota valmistetaan 1 litran mittakaavassa, pysyy kirkkaana eikä sen pH muutu 3 kuukauden säilyttämisen jälkeen 20, 4, 35 ja 45 °C:ssa.

25 HPLC-analyysi, joka on suoritettu 1 kuukauden säilyttämisen jälkeen 20, 35 ja 45 °C:ssa, ei paljasta hajoamistuotteita.

#### Esimerkki 6

30 Hypertonisen liuoksen valmistus, jossa on 100 mg/ml sparfloksoasiinia.

Tekemällä kuten esimerkissä 1, mutta säätämällä tilavuus 2 ml:aan ja lisäämättä glukoosia, valmistetaan kirkasta liuosta, jonka pH 3,5.

35 Tämä liuos, jota valmistetaan 1 litran mittakaavassa, pysyy kirkkaana eikä sen pH muutu 3 kuukauden säilyttämisen jälkeen 20, 4, 35 ja 45 °C:ssa.

HPLC-analyysi, joka on suoritettu 1 kuukauden säilyttämisen jälkeen 20, 35 ja 45 °C:ssa, ei paljasta hajoamistuotteita.

#### **Esimerkki 7**

5 Liuoksen valmistus, jossa on 10 mg/ml sparfloksasiinia.

1 000 mg sparfloksasiinia sekoitetaan 1,79 g:aan laktobionihappoa. Tämä jauheseos liuotetaan veteen, joka on tehty etukäteen inertiksi typellä, injektoitavaksi val-  
10 misteeksi. Liuottaminen tapahtuu sekoittamalla typen alla. Tilavuus säädetään 100 ml:aan vedellä injektoitavaksi val-  
misteeksi. Näin saatu liuos steriloidaan autoklaavissa (120 °C, 20 minuuttia).

Liuoksen pH on 3,75.

15 Tämä liuos pysyy kirkkaana 5 kuukautta säilytettäessä 4 ja 20 °C:ssa ilman, että pH muuttuu.

HPLC-määrittämisessä, joka tehdään 5 kuukauden säilyttämisen jälkeen, ei näy hajoamisesta johtuvia epäpuhtauksia.

#### **Esimerkki 8**

20 Liuoksen valmistus, jossa on 20 mg/ml sparfloksasiinia.

25 Tekemällä kuten esimerkissä 7, mutta käyttämällä 2 000 mg sparfloksasiinia ja 3,58 g laktobionihappoa ja säätämällä tilavuus 100 ml:aan, saadaan kirkasta liuosta, jonka pH 3,5.

#### **Esimerkki 9**

Liuoksen valmistus, jossa on 30 mg/ml sparfloksasiinia.

30 Tekemällä kuten esimerkissä 7, mutta käyttämällä 3 000 mg sparfloksasiinia ja 8,96 g laktobionihappoa ja säätämällä tilavuus 100 ml:aan, saadaan kirkasta liuosta, jonka pH 3,5.

**Esimerkki 10**

Liuoksen valmistus, jossa on 10 mg/ml sparfloksasiinia.

- 5 Tekemällä kuten esimerkissä 7, mutta käyttämällä 1 000 mg sparfloksasiinia ja 2,26 g glukohexoni-happoa ja säätämällä tilavuus 100 ml:aan, saadaan 50 °C:ssa 1 tunnin lämmittämisen jälkeen kirkasta liuosta, jonka pH 4,3.

**Esimerkki 11**

- 10 Liuoksen valmistus, jossa on 10 mg/ml sparfloksasiinia ja joka on tehty isotoniseksi glukosilla.

- 15 1 000 mg sparfloksasiinia sekoitetaan 528 mg:aan askorbiinihappoa ja 4 g:aan vedetöntä glukosia. Tämä jauheseos liuotetaan veteen, joka on tehty etukäteen inertiksi tyypellä, injektoitavaksi valmisteeksi. Liuottaminen tapahtuu sekoittamalla typen alla. Tilavuus säädetään 100 ml:aan vedellä injektoitavaksi valmisteeksi. Näin saatu liuos steriloidaan steriilisuodatuksella.

Saadun liuoksen pH on 4,8.

- 20 Tämä liuos, jota säilytetään 7 kuukautta 4 ja 20 °C:ssa valolta suojattuna, pysyy kirkkaana eikä sen pH muutu.

Seitsemän kuukauden säilytyksen jälkeen suoritettu HPLC-määrittämisessä ei näy hajoamisesta johtuvia epäpuhtauksia.

- 25 **Esimerkki 12**

Liuoksen valmistus, jossa on 10 mg/ml sparfloksasiinia ja joka on tehty isotoniseksi glyserolilla.

- 30 Tekemällä kuten esimerkissä 11, mutta käyttämällä 2,2 g glyserolia glukosin tilalla, saadaan kirkas liuos, jonka pH on 5.

Tämä liuos säilyy kirkkaana 7 kuukautta 4 ja 20 °C:ssa valolta suojattuna ja ilman, että sen pH muuttuu.

- 35 Seitsemän kuukauden säilytyksen jälkeen suoritetussa HPLC-määrittämisessä ei näy hajoamisesta johtuvia epäpuhtauksia.

**Esimerkki 13**

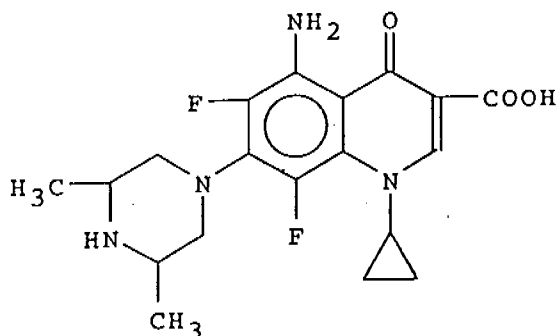
Liuoksen valmistus, jossa on 20 mg/ml sparfloksasiinia.

- 5 Tekemällä kuten esimerkissä 11, mutta käyttämällä 2 000 mg sparfloksasiinia ja 1,76 g askorbiinihappoa, saadaan kirkasta liuosta, jonka pH on 4,2.

Tämä liuos pysyy kirkkaana 7 kuukautta 20 °C:ssa valolta suojattuna.

Patenttivaatimukset:

1. Stabiili vesiliuos sparfloksasiinista, jonka kaava on:



t u n n e t t u siitä, että se sisältää:

- sparfloksasiinia
- yhtä tai useampaa polyhydroksimonokarboksyylihappoa tai niiden laktonijohdannaisia, jota on vähintään stökiometrinen määrä sparfloksasiiniin verrattuna,
- tarvittaessa ylimäärän polyhydroksimonokarboksyylihappoa tai muuta farmaseuttisesti hyväksyttävää happoa, jonka tarkoitus on varmistaa näin muodostuneen suolan täydellisen liukenemisen aikaansaava pH, joka on pienempi tai yhtäsuuri kuin 5,
- mahdollisesti isotoniseksi tekevä aine ja/tai muita farmaseuttisesti hyväksyttäviä lisäaineita.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että polyhydroksimonokarboksyylihappo valitaan hapoista, joiden  $pK_a$  25 °C:ssa on suurempi kuin 3.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen liuos, t u n n e t t u siitä, että polyhydroksimonokarboksyylihapoksi valitaan:

- laktobionihappo
- glukohexonihappo
- glukonihappo
- tai askorbiinihappo.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n -  
n e t t u siitä, että sen pitoisuus on jopa 40 % spar-  
flokssasiinia.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n -  
n e t t u siitä, että sen pH on 3,5 - 5.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, t u n -  
n e t t u siitä, että isotoniseksi tekeväksi aineeksi  
valitaan glukoosi, glyseroli, sorbitoli, mannitoli, ksyli-  
toli, fruktoosi tai laktoosi.

10 7. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen liuoksen valmis-  
tus, t u n n e t t u siitä, että seokseen, jossa on  
sparflokssasiinia, yhtä tai useampaa polyhydroksimonokar-  
boksyylihappoa, jota on ainakin stökiometrinen määrä spar-  
flokssasiiniin verratuna ja mahdollisesti ylimäärä polyhyd-  
15 roksimonokarboksyylihappoa tai muuta happoa, joka pystyy  
varmistamaan suolan täydellisen liukenemisen aikaansaavan  
pH:n, joka on yhtäsuuri tai pienempi kuin 5, ja/tai isoto-  
niseksi tekevää ainetta ja muita lisäaineita, lisätään  
vettä.

20 8. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen liuoksen valmis-  
tus, t u n n e t t u siitä, että sparflokssasiinia, mah-  
dollisesti happoa, joka pystyy varmistamaan suolan täydell-  
lisen liukenemisen aikaansaavan pH:n, joka on yhtäsuuri  
tai pienempi kuin 5, ja/tai isotoniseksi tekevää ainetta  
25 ja muita lisäaineita lisätään liuokseen, jossa on yksi tai  
useampaa polyhydroksimonokarboksyylihappoa.

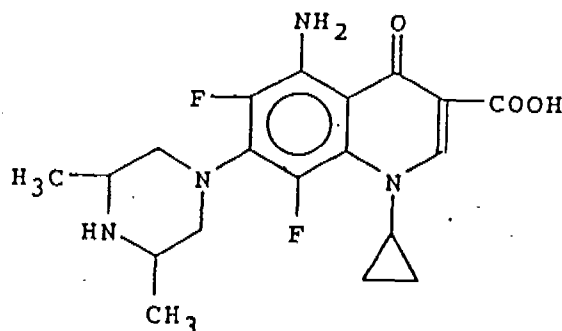
9. Sparflokssasiinin suola polyhydroksimonokarbok-  
syylihapon kanssa, joksi valitaan:

- laktobionihappo
- 30 - glukohheptonihappo
- askorbiinihappo.

10. Farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u sii-  
tä, että se sisältää patenttivaatimuksen mukaista liuosta,  
joka on mahdollisesti sekoitettu yhteen tai useampaan so-  
35 pivaan ja farmaseuttisesti hyväksyttävään laimentimeen tai  
lisäaineeseen.

## Patentkrav:

1. Stabil vattenhaltig lösning av sparfloxacin med formeln:



k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller:

- sparfloxacin,
- en eller flera polyhydroximonokarbonsyror eller deras laktonderivat, åtminstone i en stökiometrisk mängd i förhållande till sparfloxacinet,

- om erforderligt, ett överskott av polyhydroximonokarbonsyra eller någon annan farmaceutiskt godtagbar syra, avsedd att garantera ett pH-värde, lägre eller lika med 5, för åstadkommande av fullständig solubilisering av det sålunda bildade saltet,

- eventuellt ett isotoniserande medel och/eller andra farmaceutiskt godtagbara adjuvanter.

2. Lösning enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att polyhydroximonokarbonsyran valts bland syror med ett  $pK_a$ , högre än 3 vid 25 °C.

3. Lösning enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att polyhydroximonokarbonsyran valts bland:

- laktobionsyra,
- glukohexonsyra,
- glukonsyra eller
- askorbinsyra.

4. Lösning enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller en sparfloxacin-koncentration upp till 40 %.

5. Lösning enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a d därav, att den har ett pH-värde mellan 3,5  
och 5.

5 6. Lösning enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a d därav, att isotoniseringsmedlet valts bland  
glukos, sorbitol, mannitol, xylitol, fruktos eller laktos.

7. Framställning av en lösning enligt patentkrav 1,  
k ä n n e t e c k n a d därav, att man i en blandning av  
10 sparfloxacin, en eller flera polyhydroximonokarbonsyror,  
åtminstone i en stökiometrisk mängd i förhållande till  
sparfloxacinet och eventuellt ett överskott av polyhydr-  
oximonokarbonsyra eller någon annan syra, som förmår ga-  
rantera ett pH-värde, lägre eller lika med 5, för åstad-  
kommande av fullständig solubilisering av saltet och/eller  
15 ett isotoniserande medel och andra adjuvanter, tillsätter  
vatten.

8. Framställning av en lösning enligt patentkrav 1,  
k ä n n e t e c k n a d därav, att sparfloxacinet, even-  
tueellt en syra som förmår garantera ett pH värde, lägre  
20 eller lika med 5, för åstadkommande av fullständig solubi-  
lisering av saltet och ett isotoniserande medel och andra  
adjuvanter, tillsätts i en lösning av en eller flera poly-  
hydroximonokarbonsyror.

9. Sparfloxacinsalt med en polyhydroximonokarbon-  
25 syra, vald bland:

- laktobionsyra,
- glukohexonsyra,
- askorbinsyra.

10. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k -  
30 n a d därav, att den innehåller en lösning enligt patent-  
krav 1, eventuellt i förening med ett eller flera kombi-  
nerbara och farmaceutiskt godtagbara utspädningsmedel el-  
ler adjuvanter.

## PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

Patentti- ja innovaatiolinja

## TUTKIMUSRAPORTTI

|                                                |             |
|------------------------------------------------|-------------|
| HAKEMUSNUMERO                                  | LUOKITUS    |
| 941399                                         | A61K 31/495 |
| <input type="checkbox"/> jatkuu kääntöpuolella |             |

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| TUTKITTU AINEISTO                                                       |
| Patenttivirastojen julkaisut<br>FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US: |
| <input type="checkbox"/> jatkuu kääntöpuolella                          |
| Muu aineisto                                                            |
| <input type="checkbox"/> jatkuu kääntöpuolella                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                          |                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| VIITEJULKAISUT                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                          |                    |
| Kategoria*)                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Julkaisun tunnistetiedot | Koskee vaatimuksia |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                          |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                          |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                          |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                          |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                          |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                          |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                          |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                          |                    |
| <input type="checkbox"/> jatkuu kääntöpuolella                                                                                                                                                                                                                                                      |                          |                    |
| *) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna<br>Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu<br>A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este |                          |                    |
| Päiväys<br>19.4.99                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tutkija<br>Kittinen      |                    |