

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 813331 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **813331**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.10.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.10.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.05.1982**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

31.10.1980 GB 8035156

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Leo Pharmaceutical Products Ltd A/S (Loevens Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab), Industriparken 55, 2750 Ballerup,
TANSKA, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Godtfredsen, Wagn Ole, Denmark, TANSKA, (DK)

2 •von Daehne, Welf, Denmark, TANSKA, (DK)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Menetelmä mikrobien vastaisen aineen 1,1-di- oksopenisillanoylioksimeytyli-6-(D- -amino -fenyyli-
asetamido)peasetamido)penisillanaatin puhtaan kiteisen p-tolueeni- sulfonihapposuosulfonihapposuolan valmistamiseksi.**

**Förfarande för framställning av rent kristalliniskt p-toluensulfonsyrasalt av det antimikrobiella ämnet
1,1dioxopenicillanoyloxymetyl-6-(D- amino - fenylacetamido.**

Menetelmä mikrobien vastaisen aineen 1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6-(D- α -amino- α -fenyyliasetamido) penisillanaatin puhtaan kiteisen p-tolueenisulfonihapposuolan valmistamiseksi

5

Täsmällisemmin sanoen keksintö koskee menetelmää, jolla valmistetaan tämän suolan kiteisiä hydraattimuotoja, ja jolla valmistetaan farmaseuttisia yhdistelmiä (seostetut yhdistelmät mukaan lukien), jotka sisältävät näitä hydraattimuotoja, sellaisten yhdistelmien annosyksiköt mukaan lukien.

10

Erityisesti keksintö koskee 1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6-(D- α -amino- α -fenyyliasetamido) penisillanaatti-tosylaatin mono- ja dihydraatin valmistusta.

15

"Mono- ja dihydraatti" tarkoittavat tässä ja seuraavassa selostuksessa suoloja, joiden tuotanto on toistettavissa ja johtaa tuotteisiin, joiden vesipitoisuus vastaa mono- tai dihydraattia.

Viittausten helpottamiseksi 1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6-(D- α -amino- α -fenyyliasetamido) penisillanaatista ja sen tosylaatista käytetään seuraavassa myös nimityksiä VD 1827 ja vastaavasti VD 1827-tosylaatti.

20

VD 1827:n valmistus, ominaisuudet ja käyttö on paljastettu British Patent Application No. 8 002 682:n selostuksessa.

25

VD 1827 on suun kautta annettuna aktiivinen antibioottinen aine, joka on tarkoitettu infektiosairauksien hoitamiseen. VD 1827 ja monet sen suoloista absorboituvat helposti suun kautta annettuina ja hydrolysoituvat absorboituessaan tai sen jälkeen, jolloin vapautuu ekvimoolimäärin ampisilliinia ja β -laktamaasi-inhibiittoria penisillaanihappo-1,1-dioksidia, minkä johdosta näiden kahden komponentin konsentraatiot veressä ja kudoksessa kohoavat huomattavasti samanaikaisesti.

30

Yhdistettä VD 1827 voidaan valmistaa esim. antamalla kloorimetyyli-6-(D-~~α~~-atsido-~~α~~-fenyyliasetamido) penisillanaatin reagoida ensimmäisessä vaiheessa kalium-penisillanaatti-1,1-dioksidin kanssa ja toisessa vaiheessa reaktiotuotteen atsidoryhmä hydrataan, jolloin muodostuu haluttua yhdistettä VD 1827.

Käytettävissä on muitakin menetelmiä, esim. menetelmiä, joissa jodimetyyli-penisillanaatti-1,1-dioksidin annetaan reagoida ampisilliinin suolan kanssa, jossa on tilapäisesti suojattu aminoryhmä, jossa menetelmässä viimeiseen vaiheeseen sisältyy suojaavan ryhmän poistaminen, esim. hydrolysoimalla hapolla.

VD 1827:n tietyllä suoloilla, kuten hydrokloridilla, on taipumus muodostaa solvaatteja orgaanisten liuottimien kanssa, joka voi olla haitallista, muun muassa stabilisuuden kannalta katsoen. Eräitä muita suoloja voi olla vaikeata saada kiteisinä.

Lisäksi helposti liukenevat suolat, kuten VD 1827:n hydrokloridi, voivat aiheuttaa tiettyjä formulointiongelmia.

VD-1827-tosylaatin yhteydessä nämä vaikeudet on voitettu. VD 1827-tosylaatti liukenee veteen heikonlaisesti ja sitä saadaan helposti kiteisenä siten, että siihen ei jää orgaanisen liuottimen jäännöksiä.

On todettu, että sen stabilisuus varastoitaessa on hyvä, ja että se soveltuu hyvin erilaisten farmaseuttisten antomuotojen valmistukseen. Eräs niukkaliukoinen VD 1827:n suola tunnetaan, nimittäin sen napsylaatti. VD 1827:n tosylaatti on, kuitenkin hiukan parempiliukoinen kuin napsylaatti ja absorboituu nopeammin kuin jälkimmäinen, jolloin päästään suurempiin veriherakonsentraatiohuippuihin. VD 1827-tosylaatti soveltuu sen vuoksi erityisesti systeemisten infektioiden hoitoon, jolloin on tärkeätä, että konsentraatiot veressä ja kudoksessa ovat korkeat.

5 VD-1827-tosylaatti-dihydraatin ja vastaavan monohydraatin tehokasta absorptiota ja in vivo-hydrolyysiä on valaistu taulukoissa I ja II. Taulukot esittävät koncentraatioita veressä ja virtsasta talteenotettuja ampi-

silliini- ja penisillaanihappo-1,1-dioksi-määriä sen jälkeen kun lääkettä on annettu suun kautta terveille vapaaehtoisille henkilöille.

Taulukko I

Ampisilliinin (A) ja penisillaanihappo-1,1-dioksidin (B) konsentraatiot veressä (mcg/ml) ja erittymiset virtsaan (prosentteina annetusta annoksesta) paastonneissa vapaa-
 5 ehtoisissa sen jälkeen kun heille oli annettu suun kautta 492 mg VD 1827-tosylaatti-dihydraattia, vastaten 214 mg kuivaa ampisilliinia ja 143 mg penisillaanihappo-1,1-dioksidia vesisuspensiossa.

Kohde	Konsentraatiot											
	Tunteja annon jälkeen											
	1/2		1		2		3		4		6	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
DR	6.9	7.7	7.5	4.7	2.6	2.3	1.3	0.83	0.72	0.34	0.23	0.21
IB	5.4	5.6	5.2	5.1	1.7	1.8	0.71	1.2	0.33	0.47	0.10	0.47
AS	7.6	14.0	4.3	4.2	1.5	1.8	0.65	0.46	0.31	0.24	0.08	<0.04
CH	4.7	7.3	5.2	5.9	1.7	1.2	0.63	0.21	0.26	0.16	0.11	0.05
HD	6.7	11.1	4.0	3.6	1.2	0.79	0.46	0.06	0.21	0.06	0.07	0.06
LA	7.2	8.6	5.0	3.8	2.3	1.5	1.1	0.60	0.58	0.58	0.24	0.13
Keski-arvo	6.4	9.1	5.2	4.6	1.8	1.6	0.81	0.56	0.40	0.31	0.14	0.18

Kohde	Erittyminen virtsaan									
	Tunteja annon jälkeen									
	0-3		3-6		6-12		12-24		0-24	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
DR	55.5	52.8	5.3	7.4	2.2	3.8	0.27	0.2	63.3	64.1
IB	64.4	68.1	5.9	8.0	1.3	1.6	0.09	0.1	71.7	77.8
AS	55.9	57.8	22.2	23.7	2.0	4.4	0.23	3.5	80.3	89.5
CH	58.8	49.6	6.0	6.1	2.7	3.7	0.37	0.7	67.9	60.1
HD	56.8	40.2	8.8	12.2	0.88	2.0	0.12	0.6	66.6	55.0
LA	58.1	50.2	6.0	7.4	0.99	2.3	0.13	0.1	65.2	60.0
Keski-arvo	58.3	53.1	9.0	10.8	1.7	3.0	0.20	0.9	69.2	67.8

Taulukko II

Ampisilliin (A) ja penisillaanihappo-sulfonin (B) konsentraatiot veressä (mcg/ml) ja erittymiset virtsaan (prosentteina annetusta annoksesta) vapaaehtoisissa sen jälkeen kun heille oli annettu suun kautta kaksi tablettia VD 1827-tosylaatti-monohydraattia, vastaten 490 mg VD 1827:n vapaat emästä (288 mg ampisilliinia ja 192 mg penisillaanihappo-sulfonia), heti kevyen aamiaisen jälkeen^{*}).

Kohde	Konsentraatiot veressä													
	Tunteja annon jälkeen													
	1/3		2/3		1		1 1/2		2		4		6	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
BN	5.7	5.6	7.9	5.1	5.0	3.8	3.7	2.6	4.4	3.1	1.1	0.9	0.26	0.2
EN	5.9	5.5	14.0	16.1	12.3	12.0	9.0	10.1	5.2	5.8	1.7	0.7	0.57	0.2
HP	6.4	3.1	9.4	8.4	10.1	6.6	6.7	4.5	3.7	4.3	0.96	0.1	0.27	<0.1
OU	10.1	5.6	9.8	5.4	6.6	4.8	3.9	3.3	2.6	9.7	0.57	3.3	0.17	<0.1
AS	12.2	9.2	9.1	6.3	6.2	3.9	3.5	3.1	2.1	1.2	0.45	0.5	0.11	<0.2
HD	4.9	4.0	7.1	7.4	5.9	6.0	3.7	3.0	2.3	2.3	0.40	-	0.11	<0.2
SH	3.3	3.6	8.4	7.2	6.6	3.7	5.0	2.4	3.7	2.2	0.87	0.7	0.28	1.1
LA	14.7	13.0	9.8	9.7	7.2	5.6	5.0	4.5	3.2	2.1	0.81	1.0	0.29	<0.2
Keskiarvo	7.9	6.2	9.4	8.2	7.5	5.8	5.1	4.2	3.4	3.8	0.86	1.0	0.26	<0.3

Taulukko II jatkuu

Kohde	Konsentraatiot veressä									
	Tunteja annon jälkeen									
	0-3		3-6		6-12		12-24		0-24	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
BN	54.0	59.7	14.6	18.7	1.9	2.6	0.03	0.7	70.5	82
EN	53.8	67.0	14.6	16.4	2.1	2.8	0.49	3.9	71.0	90
HP	66.1	54.3	15.3	27.5	3.0	4.5	0.06	<0.1	84.5	86
OB	58.2	74.9	7.1	11.4	1.4	3.2	0.18	0.9	66.9	90
AS	38.7	60.5	21.9	30.9	0.96	1.4	0.33	<0.5	61.9	93
HD	56.1	62.4	10.9	16.8	1.5	2.0	0.05	<1	68.6	82
SH	52.4	54.3	17.5	17.7	3.6	4.8	0.37	<1	73.9	77
LA	45.4	39.3	28.8	33.3	2.1	4.0	0.56	<1	76.9	77
Keski-arvo	53.1	59.1	16.3	21.6	2.1	3.2	0.26	<1	71.8	84

x Voisämpylä ja kupillinen kahvia

VD 1827 on, samoin kuin p-tolueenisulfonihappokin, toksiton yhdiste, ja täten keksinnön mukainen suola soveltuu potilaiden lääkeopilliseen hoitoon.

Fysikaalis-kemiallisista ominaisuuksistaan johtuen VD 1827:n tosylaat-ti-hydraattimuodot ovat osoittautuneet sopiviksi myös teknillisessä mittakaavassa tapahtuvan valmistuksen kannalta.

Näitä yhdisteitä voidaan täten keksinnön mukaisesti valmistaa tunnetuin suolanmuodostusmenetelmin. Erään kohteen mukaisesti niitä valmistetaan, halutun reaktion suorittamista silmällä pitäen, antamalla vapaan p-tolueenisulfonihapon reagoida VD 1827:n kanssa sopivassa väliaineessa.

Toisen kohteen mukaisesti näitä yhdisteitä voidaan valmistaa yhdessä tai kahdessa reaktiovaiheessa, esim. antamalla VD 1827:n hydrokloridin reagoida vapaan p-tolueenisulfonihapon tai sen suolojen, esim. sen alkalimetallisuolojen tai sen orgaanisten emästen kanssa muodostamien suolojen kanssa.

Täten, eräiden kohteiden mukaisesti, sopivia ovat olosuhteet, joissa protonoitu VD 1827 saatetaan kosketuksiin p-tolueenisulfonaatti-ionien kanssa sopivassa väliaineessa, pyrittäessä saamaan VD 1827-tosylaattia suoraan sakan muodossa, tai epäsuorasti poistamalla ensimmäisessä vaiheessa reaktiossa muodostunut sivutuote, esim. kaliumkloridi, ja ottamalla toisessa vaiheessa talteen haluttu suola haihduttamalla liuotin ja kiteyttämällä. Vaihtoehtoisesti se voidaan saostaa lisäämällä liuotinta, johon se liukenee huonosti. Asiantuntijan on helppo valita sopiva liuotin tai liuotinseos, joiden kyky liuottaa VD 1827-tosylaattia ja käytettyjä lähtöaineita ja menetelmässä muodostuneita sivutuotteita on tiedossa.

Keksinnön erikoiskohteen mukaisesti VD 1827-tosylaattia saadaan muodostumaan lisäämällä p-tolueenisulfonihappoa VD 1827:n synteessin viimeisessä vaiheessa poistettaessa

helposti talteen tosy-laattinaan (vrt. esimerkkiin 3), joka voidaan kiteyttää uudelleen puhtaana suolana.

Muun kohteen mukaisesti amorfinen VD 1827-tosylaatti kiteytetään orgaanisesta liuottimesta tai liuotinseoksesta, jossa on vähintään sopiva määrä vettä.

5 Heikosta vesiliukoisuudesta johtuen VD 1827-tosylaatin hydraatit kiteytyvät useissa tapauksissa suoraan vesiliuoksista. Täten esim. dihydraattia voidaan saada tällä tavalla.

10 VD 1827-tosylaatin muita kiteisiä hydraattimuotoja voidaan saada erilaisin menetelmin.

VD 1827-tosylaatti-dihydraatti voidaan kuivata vakuuissa 50°C :ssa, jolloin saadaan VD 1827-tosylaatti-monohydraattia (vrt. esimerkkiin 4).

15 Dihydraatti voidaan kiteyttää uudelleen orgaanisesta liuottimesta tai orgaanisten liuottimien seoksesta, jolloin saadaan vähemmän vettä sisältävää tuotetta, esim. suoritamalla uusintakiteytys metanoli/isopropanoli-seoksesta saadaan monohydraattia (vrt. esimerkkiin 2).

20 Tämän keksinnön yhdisteiden liukoisuudet ovat seuraavat: liukoisuus hyvin heikko: isopropanoliin, etyyli-asetaattiin, eetteriin, heksaaniin; liukoisuus heikko; asetoniin, etanoliin, veteen; liukenevat: dimetyyli-formamidiin, metanoliin. dimetyyli-sulfoksidiin, asetonitriiliin; 25°C :ssa VD 1827-tosylaatti-hydraattien liukoisuus veteen on suunnilleen 0,5 %.

25 Kiteytys ja uusintakiteytys suoritetaan tavallisesti lämpötilojen ollessa välillä -30°C - $+80^{\circ}\text{C}$, lähinnä välillä -10°C - $+30^{\circ}\text{C}$.

30 Eri vaatimuskohteiden yksityiskohdat ilmenevät esimerkeistä.

35 Keksinnön lisäkohteena varataan edelleen farmaseuttiset yhdistelmät, seostetut yhdistelmät mukaan luettuina, jotka ovat praktiikassa käyttökelpoisia ihmisten ja eläinten infektiosairauksien hoitamiseen, ja joita voidaan käyttää annon tapahtuessa suoneen, parenteaalisesti tai paikallisesti, mutta lähinnä suoneen.

Seuraavassa (esimerkkejä lukuun ottamatta) käytetään nimitystä VD 1827-tosylaatti, sen vesipitoisuudesta riippumatta.

Tämän kohteen huomioiden varataan yhdistelmät, jotka sisältävät aktiivisena aineosana ainakin VD 1827-tosylaattia yhdessä kiinteiden tai nestemäisten farmaseuttisten kantajien ja/tai laimentimien kanssa.

Mainituissa yhdistelmissä terapeuttisesti aktiivisen aineen suhe kantaja-aineeseen voi vaihdella välillä 1-95 paino-%. Yhdistelmät voidaan muodostaa erilaisiksi farmaseuttisiksi antomuodoiksi, kuten hajaantuviksi, ja poreileviksi tableteiksi, pillereiksi, rakeiksi, peräpuikoiksi, kapseleiksi, jauheiksi, suspensioiksi, nisänsisäisesti annettaviksi valmisteiksi, voiteiksi, ja näiden kaltaisiksi valmisteiksi.

Tämän keksinnön yhdisteitä sisältävien yhdistelmien valmistamiseen voidaan käyttää farmaseuttisesti hyväksyttäviä, toksittomia, orgaanisia tai epäorgaanisia, kiinteitä, puolikiinteitä tai nestemäisiä kantajia ja/tai apuaineita. Käyttökelpoisia ovat gelatiini, sokerit ja sokerialkoholit, tärkkelykset, tärkkelysjohdannaiset, selluloosa ja selluloosajohdannaiset magnesium- tai kalsiumstearaatti, talkki, luonnossa esiintyvät tai modifioidut, kasvis- ja eläinrasvat ja -öljyt, mineraaliöljyt, hartsit, polyalkyleeniglykolit, polyvinyylijohdannaiset, puskurit, orgaaniset hapot, karbonaatit, tai muut tunnetut lääkkeissä käytettävät kantajat ja/tai apuaineet.

Sen lisäksi yhdistelmät voivat sisältää muita terapeuttisesti aktiivisia aineosia, joita voidaan sopivasti antaa yhdessä VD 1827 -tosylaatin kanssa hoidettaessa infektiosairauksia, kuten muita bakteerien vastaisia aineita, virusten vastaisia aineita, sienenvaistaisia lääkkeitä, yskänlääkkeitä, kipua lievittäviä lääkkeitä, probenecid'iä jne. Sopivia ovat erityisesti bakteerien vastaiset aineet, joilla on synergistinen vaikutus toisen

tai kummankin VD 1827-tosylaatin in vivo-hydrolyysissä muodostuneen aktiivisen aineosan kanssa. Sellaisia seostettuja yhdistelmiä voidaan antaa seoksina tai muotoina, joissa aktiiviset aineosat ovat erillään toisistaan, esim. monikerroksisina tabletteina tai ydin-tabletteina.

5 Kuten edellä on mainittu, tämän keksinnön yhdistelmät voidaan preparoida kaikkiin farmaseuttisiin, ihmisille ja eläimille annettaviin käyttömuotoihin.

Suoneen antoa varten yleensä on suositeltavaa valmistaa yhdistelmiä, jotka takaavat nopean absorption maha-suoliseudusta. Sen sijaan, että käytettäisiin hajaan-
10 tuvia tabletteja, voidaan käyttää poreilevaa tablettia, tai suspensiota, joka sisältää VD 1827-tosylaattia. Käyttökelpoinen on myös kapseli, joka liukenee mahanesteessä ja joka sisältää VD 1827-tosylaatti-pitoista jauhetta.

15 Tietyissä tapauksissa voidaan kuitenkin käyttää myös yhdistelmiä, joista aktiivisia aineosia vapautuu jatkuvasti hitaasti.

Tämän keksinnön yhdisteet on tarkoitettu käytettäväksi sellaisin määrin, että haluttu vaikutus saadaan aikaan ilman samanaikaisia sekundäärisiä vaikutuksia.
20 Ihmisiä hoidettaessa tämän keksinnön yhdisteitä annetaan mukavimmin (täysikasvuaisille) yhdistelmistä valmistettuina annosyksikköinä, jotka eivät sisällä vähempää kuin 50 mg ja sisältävät enintään 2500 mg, lähinnä, 100 mg -
25 1000 mg VD 1827-tosylaatiksi laskettua aineosaa.

Termillä "annosyksikkö" tarkoitetaan yksikköä, s.o. yksityistä annosta, joka voidaan antaa potilaalle, ja joka on helposti käsiteltävissä ja pakattavissa, säilyen fyskaalisesti stabiilina annosyksikkönä, joka sisältää
30 joko aktiivista ainetta sellaisenaan tai seoksenaan kiinteiden tai nestemäisten farmaseuttisten laimentimien, kantajien, liuottimien ja/tai apuaineiden kanssa.

Annosyksikön muodossa olevaa VD 1827-tosylaattia voidaan antaa kerran päivässä tai useamman kerran päivässä sopivin väliajoin, riippuen kuitenkin aina potilaan tilasta, ja annon tapahtuessa lääkärin toimen harjoittajan lääkemääräyksen mukaisesti.

5 Täten tyypillinen täysikasvuaisille potilaille päivittäin annettava annos on 0,25 - 15 g, lähinnä 0,5 g - 5 g VD 1827-tosylaattia, joka voidaan mukavasti jakaa useiksi yksittäisiksi annoksiksi.

10 Hoidettaessa jatkuvasti infektiosairauksista kärsiviä potilaita, sopivia farmaseuttisia valmistemuotoja ovat hajaantuvat tai poreilevat tabletit, kapselit tai suspensiot. Erässä tapauksessa, kuten edellä on mainittu, yhtä hyvin voidaan käyttää hitaasti vapautuvia valmisteita.

15 Eläinpraktiikassa edellä mainittuja farmaseuttisia yhdistelmiä voidaan myöskin käyttää lähinnä annosyksiköinä, jotka sisältävät 50 mg - 25 mg VD 1827-tosylaattia.

20 Nisäsairauksien, erityisesti utaretulehduksen hoitamiseksi, bakteerien vastaista ainetta voidaan antaa nisänsisäisestä nestemäisessä tai puolinestemäisessä, muodossa, kuten voiteena, tai yhdessä pääasiallisesti veteen liukenemattoman ja öljyyn liukenemattoman sideaineen kanssa rakeiden muodossa. Seostetuissa utaretulehdus-lääkeseoksissa sopiva aineosa on penethamate, tai sen hydrojodidi.

25 Tyypillisenä esimerkkinä tämän keksinnön yhdisteitä annetaan määrin 3-200 mg potilaan kehon painon kiloa kohden/päivä, lähinnä määrin 7-70 mg potilaan kehon painon kiloa kohden/päivä, vastaten täysikasvuisten ihmispotilaiden osalta 0,25 g - 15 g päivää kohden, lähinnä 0,5 g - 5 g
30 päivää kohden.

Potilaiden hoitamiseksi tämän keksinnön yhdisteitä voidaan antaa joko pelkkänä tai yhdessä muiden terapeuttisesti aktiivisten yhdisteiden kanssa, esim. edellä mainittuina seostettuina yhdistelminä. Sellainen yhdistetty hoitokäsittely voidaan suorittaa käyttämällä seosyhdis-

telmiä, jotka sisältävät useampia tai kaikkia terapeut-
tisesti aktiivisia yhdisteitä, tai niitä voidaan antaa
erillisinä seosmuotoina, jolloin näitä annetaan saman-
aikaisesti tai sopivin väliajoin.

Potilaita hoidettaessa, päivittäin annos annetaan
joko kerralla, tai jaettuina annoksia, esim. kaksi,
kolme tai neljä kertaa päivässä.

Keksintöä selostetaan edelleen seuraavissa esimer-
keissä, joita ei pidä pitää keksintöä rajoittavina.

Esimerkki 1

VD 1827-tosylaatti-dihydraatti

VD 1827-hydrokloridia (6,31 g 10 mmoolia) liuotet-
tiin seokseen, jossa oli vettä (40 ml) jaasetonia (10 ml).
Lisättiin tiputtamalla ja sekoittaen natrium-4-tolueeni-
sulfonaattia (1,94 g, 10 mmoolia) vedessä (10 ml).

Kun seosta oli sekoitettu tunnin ajan huoneen lämpötilassa
ja 2 tuntia 5°C:ssa, kiteinen sakka koottiin talteen, pes-
tiin vedellä (2 x 10 ml) ja kuivattiin vakuuissa, jolloin
saatiin otsikon yhdistettä värittöminä kiteinä, joiden
sulamispiste oli 141-148°C hajoten.

Vesipitoisuus (K.F.-menetelmä): 5,1 %.

IR-spektrissä (KBr) vahvat juovat kohdilla: 1790, 1680.
1515, ja 1325 cm⁻¹ (vert. kuva 1).

NMR-spektrissä / (CD₃)₂SO/ signaalit kohdilla δ 1,37 (s, 6H)
1,48 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 3,1-3,8(m, 2H), 4,47 (s, 1H),
4,57 (s, 1H), 5,2 (m, 2H), 5,6 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,5
(d, J=7,5 2H), 7,5 (m, 7H), 8,7 (bs, 3H), 9,45 (d, J=6, 1H)
ppm. Sisäisenä standardina käytettiin terametyylisilaania.

Esimerkki 2

VD 1827-tosylaatti-monohydraatti

Esimerkissä 1 selostettu yhdiste (10 g) liuotet-
tiin metanoliin (40 ml) 40°C:ssa. Lisättiin siemenki-
teitä, ja seos jäähdytettiin hitaasti huoneen lämpö-
tilaan. Seoksen oltua paikoillaan yön ajan 5°C:ssa,
lisättiin tiputtamalla isopropanolia (80 ml), ja seosta sekoit-
ettiin 2 tuntia 5°C:ssa. Sakka suodatettiin erilleen
pestiin heksaanilla (20 ml) ja kuivattiin ilmassa.



Missing part

Esimerkki 3VD 1827:n ja sen tosylaatin valmistus

Suspensioon, jossa oli kaliumkarbonaattia (1,66 g, 12 mmoolia) dimetyyliformamidissa (25 ml), lisättiin metyyliasetoasetaattia (2,38 ml, 22 mmoolia) ja vedetöntä ampisilliinia (3,84 g, 11 mmoolia). Seosta sekoitettiin 3 tuntia huoneen lämpötilassa, sen jälkeen 18 tuntia 5°C:ssa. Lisättiin jodimetyylipenisillanaatti-1,1-dioksidia (3,73 g, 10 mmoolia), ja sekoittamista jatkettiin 20 minuuttia 5-10°C:ssa. Etyyliasetaatilla (100 ml) laimentamisen jälkeen seos uutettiin vedellä (4 x 25 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella (25 ml), jolloin saatiin liuos, jossa oli väliyhdistettä, 6 β -/N-1-metoksikarbonyyli-propen-2-yyli)-D- α -amino- α -fenyyliasetamido/penisillanoyylioksimetyyli-penisillanaatti-1,1-dioksidia etyyliasetaatissa. Väliyhdiste hydrolysoitiin näennäisen pH-arvon ollessa 1 (lasi-kalomeeli -yhdistelmäelektrodi) lisäämällä tiputtamalla liuos, jossa oli 4-tolueenisulfonihappo-monohydraattia (1,90 g, 10 mmoolia) etyyliasetaatissa (20 ml). Kun oli lisätty noin 5 ml liuosta, seos siemennettiin, ja muodostui kiteistä sakkaa. Seosta sekoitettiin 2 tuntia 5°C:ssa, minkä jälkeen kiteet suodatettiin erilleen, pestiin etyyliasetaatilla (2 x 10 ml) ja kuivattiin ilmassa.

Kuivattu tuote liuotettiin metanoliin (40 ml) 40°C:ssa. Lisättiin vettä (80 ml), ja kiteytyminen käynnistettiin raaputtamalla ja jäähdyttämällä jäähauteessa. Kun seosta oli sekoitettu tunnin ajan 5°C:ssa, kiteet suodatettiin erilleen, pestiin vedellä (2 x 10 ml) ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin tuotetta, joka oli identtistä esimerkissä 1 selostetun tuotteen kanssa.

Esimerkki 4VD 1827-tosylaatti-monohydraatti

Esimerkissä 1 selostettua yhdistettä kuivattiin vakuuissa 18 tuntia 50°C:ssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä värittöminä kiteinä, sp. 151-153°C.

Saatu: C, 49,08; H, 5,38; N, 7,05; H₂O, 2,29 %;
 $C_{32}H_{38}N_4O_{12}S_3$, H₂O edellyttää: C, 48,97; H, 5,14;
 N, 7,14; H 7,14; H₂O, 2,29%.

Esimerkki 5

VD 1827-tosylaatti-dihydraatti

5 Jäissä jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli kalium-6-
 /N-(1-metoksikarbonyylipropen-2-yyli)-D- α -amino- α -amino- α -
 fenyyliasetamido/penisillanaattia (415,5 g) dimetyyliforma-
 midissa (750 ml), lisättiin sekoittaen jodimetyylipenisil-
 lanaatti-1,1-dioksidia (279,1 g). Kun seosta oli sekoitettu
 10 40 minuuttia noin 5°C:ssa, lisättiin etyyliasetaatia
 (2 litraa) ja saati liuos pestiin vedellä (400 ml), sen
 jälkeen kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella
 (400 ml). Pesunesteet uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 400 ml),
 minkä jälkeen etyyliasetaatifaasit yhdistettiin ja pes-
 15 tiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella (2 x 400 ml),
 jolloin saatiin liuosta, jossa oli amino-suojattua
 VD 1827:ää. Tämä hydrolysoitiin näennäisen pH-arvon ol-
 lessa 2,5-3 (lasi-kalomeeli-elektrodi) lisäämällä liuos,
 jossa oli 4-tolueenisulfonihappo-monohydraattia (142,5 g)
 20 etyyliasetaatissa (1 litra). Kun seosta oli sekoitettu
 tunnin ajan 5°C:ssa, kiteet suodatettiin erilleen, pestiin
 etyyliasetaatilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 550,9 g
 raakaa otsikon yhdistettä.

Uusintakiteytys; menetelmä A:

25 350 g edellä saatua raakaa VD 1827-tosylaatti-di-
 hydraattia liuotettiin metanoliin (1 litra) 40°C:ssa, ja
 ekoitettiin lisättiin vettä (1 litra). Seos siemennettiin,
 ja sen jälkeen kun oli sekoitettu ja jäähdytetty jäissä
 kaiksi tuntia, lisättiin vielä vettä (1 litra). Kiteet
 30 koottiin talteen, pestiin vedellä (500 ml), lietettiin
 isopropanoliin (1,5 litraa) ylimääräisen veden poistami-
 seksi, suodatettiin erilleen, ja pestiin heksaanilla
 (1 litra). Kuivattaessa ilmassa saatiin 286 g puhdasta
 VD 1827-tosylaatti-dihydraattia.

Saatu: C, 47,51; H, 5,38; N, 6,92 %;

$C_{32}H_{38}N_4O_{12}S_3$, $2H_2O$ edellyttää: C, 47,87; H, 5,27; N, 6,98 %.

Edellä saatua tuotetta käsiteltiin suorittamalla Debye Scherrer' in röntgensäteilytys (Günier-camera) käyttämällä CrK_I -säteilyä ($\lambda = 2,28962 \text{ \AA}$), jolloin saatiin d-arvot (d) ja viivaintensiteetit (I), jotka on koottu alla olevaan taulukkoon IV. Viivaintensiteetit määritettiin visuaalisesti (st = vahva, m = keskivahva, w = heikko).

Taulukko IV

d(Å) I	d(Å) I	d(Å) I	d(Å) I
19.9 m-	6.14 w	4.83 w	3.78 w-
14.6 m	5.91 m-	4.68 w	3.73 w-
10.4 w?	5.77 m	4.55 w-	3.44 w
8.52 w-	5.54 m-	4.03 w-	3.32 w-
7.93 w+	5.22 w	3.93 w+	3.23 w-
6.81 w+	4.99 m+	3.85 w	2.59 w, epä-
			2.42 w, räinen

Uusintakiteytys: menetelmä B:

200 g raakaa VD 1827-tosylaatti-dihydraattia liuotettiin metanoliin (800 ml) 40°C :ssa, ja lisättiin siemenkiteitä. Sekoittaen lisättiin hitaasti isopropanolia (1,5 litraa). Kiteet suodatettiin erilleen, pestiin heksaanilla (500 ml) ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 189,6 g puhdasta VD 1827-tosylaatti-dihydraattia.

Saatu: C, 48,04; H, 5,41; N, 6,96; H_2O , 4,41%;

$C_{32}H_{38}N_4O_{12}S_3$, $2 H_2O$ edellyttää: C, 47,87; H, 5,27; N, 6,98; H_2O , 4,48 %.

Esimerkki 6

Suspensioon, jossa oli vapaata VD 1827-emästä (2,97 g, t mmoolia) kuivassa etyyliasetaatissa (50 ml), lisättiin tiputtamalla ja sekoittaen liuos, jossa oli vedetöntä 4-tolueenisulfonihappoa (0,86 g, 5 mmoolia) kuivassa etyyliasetaatissa (25 ml). Muodostui kirkas liuos, joka haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin vedetöntä VD 1827-tosylaattia valkeana kiinteänä aineena.

Vedetön tuote liuotettiin metanoliin (20 ml) 40°C:ssa. Lisättiin vettä (40 ml), ja kiteytyminen käynnistettiin raaputtamalla ja jäähdyttämällä jäähauteessa. Kun seosta oli sekoitettu tunnin ajan 5°C:ssa, kiteet suodatettiin erilleen, pestiin vedellä (2 x 5 ml), ja kuivatettiin vakuumissa, jolloin saatiin tuotetta, joka oli identtistä esimerkissä 1 selostetun tuotteen kanssa.

Esimerkki 7Jauhe vesisuspension valmistamiseksi

Aineosa	100 ml:aa kohden suspensiota
VD 1827-tosylaatti-dihydraatti	5,00 g
Tween 20	0,05 g
Sakkaroosi	40,00 g
Natriumsitraatti	0,60 g
Natriumkarragenaatti	0,40 g
Makuaine (q.s.)	
	46,05 g

Aktiivinen yhdiste jauhetaan hienoksi, lisätään muut aineosat, ja seos sekoitetaan huolellisesti siten, että saadaan tasaista tuotetta. Saadusta jauheesta valmistetaan vesisuspensio lisäämällä puhdistettua vettä kunnes kokonaistilavuus on 100 ml.

Esimerkki 8Tabletit

	Aineosa	
	VD 1827-tosylaatti-dihydraatti	5000 g
5	Maissitärkkelys	750 g
	Metyyliselluloosa	50 g
	Karboksimetyyli-tärkkelys	250 g
	Magnesiumstearaatti	50 g
		6100 g

10 Aktiivinen yhdiste sekoitetaan maissitärkkelyksen kanssa ja granuloidaan 5-prosenttisen liuoksen kanssa, jossa on metyyliselluloosaa deionoidussa vedessä. Sen jälkeen kun on kuivattu 50°C:ssa ja seulottu 0,75 mm:n seulan läpi, rakeet sekoitetaan karboksimetyyli-tärkkelyksen ja magnesiumstearaatin kanssa. Saatu seos puristetaan tableteiksi, joista kukin painaa 610 mg.

Esimerkki 9Kapselit

	Aineosa	Kapselia kohden
20	VD 1827-tosylaatti-dihydraatti	250 mg
	Laktoosi	50 mg
	Metyyliselluloosa	2,5 mg
	Magnesiumstearaatti	2,5 mg
		305 mg

25 Aktiivinen aineosa ja laktoosi rakeistetaan 5-prosenttisen liuoksen kanssa, jossa on metyyliselluloosaa deionoidussa vedessä, kuivataan 50°C:ssa ja seulotaan 1 mm:n seulan läpi. Rakeiden joukkoon lisätään magnesiumstearaatti, seosta sekoitetaan varovaisesti, ja 305 mg seosta täytetään No. 2:n gelatiinikapseleihin.

Esimerkki 10

	Eläinten lääkintään tarkoitettu suspensio	
	VD 1827-tosylaatti-dihydraatti	100 g
35	12-hydroksisteariini ^{x)}	20 g
	Kookosöljy, modifioitu ^{xx)}	880 g
		1000 g

- x) Kauppanimi "THIXIN[®]"
 xx) Kauppanimi "NEOBEE[®]"

12-hydroksisteariini liuotetaan kookosöljyyn 70°C:ssa ja jäähdytetään huoneen lämpötilaan. VD 1827-tosylaatti-dihydraatti sekoitetaan liuoksen joukkoon, minkä jälkeen homogenoidaan. Suspensio täytetään muoviruiskuihin siten, että kuhunkin tulee 5 g suspensiota.

Esimerkki 11

Eläinten lääkintään tarkoitettu suspensio

	Penethamate-hydrojodi	20 g
10	VD 1827-tosylaatti-dihydraatti	40 g
	Framycetin-sulfaatti	20 g
	Aluminiummonostearaatti	20 g
	12-hydroksisteariini	10 g
	Nestemäinen parafiini	890 g
15		1000 g

Aluminiummonostearaatti ja 12-hydroksisteariini liuotetaan nestemäiseen parafiiniin 130°C:ssa ja jäähdytetään 30°C:seen. Tämän joukkoon lisätään sekoittaen Penethamate-hydrojodidi, VD 1827-tosylaatti-dihydraatti ja Framycetin-sulfaatti, minkä jälkeen homogenoidaan. Suspensio täytetään muoviruiskuihin siten, että kuhunkin tulee 5 g suspensiota.

Esimerkki 12

25	Aineosat	
	VD 1827-tosylaatti-monohydraatti	250 mg
	Sitruunahappo	600 mg
	Natriumvetykarbonaatti	400 mg
	Polyetyleeniglykoli 6000	20 mg
30	Natriumsakkariini	20 mg

Jauheet sekoitetaan ensin keskenään, seulotaan ja sekoitetaan uudelleen. Sekoitettut jauheet puristetaan tableteiksi.

35 Tabletin paino: 1, 290 grammaa
 Meistekoko : pyöreä, halkaisija 18 mm, tasopinta.

Esimerkki 13

Tabletit

Aineosat

	VD 1827-tosylaatti-monohydraatti	5000 g
5	Maissitärkkelys	750 g
	Mettyyliselluloosa	50 g
	Natriumkarboksimeyyli-tärkkelys	250 g
	Magnesiumstearaatti	50 g
		6100 g

10 Aktiivinen yhdiste sekoitetaan maissitärkkelyksen kanssa ja granuloidaan 5-prosenttisen liuoksen kanssa, jossa on mettyyliselluloosaa deionoidussa vedessä. 50°C:ssa kuivaamisen ja 0,75 mm:n seulan läpi seulomisen jälkeen rakeet sekoitetaan natriumkarboksimeyyli-tärkkelyksen ja magnesiumstearaatin kanssa. Saatu seos puristetaan tableteiksi, jotka kukin painavat 610 mg.

Esimerkki 14

Aineosat

	VD 1827-tosylaatti-monohydraatti	2500 g
20	Poly(vinyylipyrrolidoni) ^{x)}	250 g
	Magnesiumstearaatti	25 g
		2775 g

25 Aineosat sekoitetaan keskenään, selulotaan 0,7 mm:n seulan läpi ja täytetään gelatiinikapseleihin siten, että kuhunkin tulee 277,5 mg jauhemaista seosta.

x) Plasdone XL^R, GAF

Esimerkki 15

Aineosat

30	VD 1827-tosylaatti-dihydraatti	2500 g
	Sakkaroosi	30000 g
	Natriumsitraatti	250 g
	Natriumkarboksimeyyli-selluloosa	250 g
	Makuaine	q.s.

Aineosat seulotaan 0,5 mm:n seulan läpi, sekoitetaan ja täytetään annosyksikkö-pusseihin, joihin kuhunkin tulee 3,3 g jauhetta, vastaten 250 mg VD 1827-tosylaattidihydraattia.

Esimerkki 16

5 Peräpuikko, 400 mg

Aineosat

VD 1827-tosylaatti-monohydraatti 4000 g

Kova rasva 21000 g

10 VD 1827-tosylaatti-monohydraatti seulotaan 0,125 mm:n seulan läpi ja suspendoidaan sulatetun kovanrasvan joukkoon siten, että lämpötila ei ylitä 40°C:tta. Seos annostetaan peräpuikkomuotteihin käyttämällä sopivaa peräpuikkokonetta. Kukin peräpuikko painaa 2,5 g, vastaten pitoisuudeltaan 400 mg VD 1827-tosylaatti-monohydraattia.

15 Esimerkki 17

Nisänsisäinen valmiste

Aineosat

VD 1827-tosylaatti-monohydraatti 100 g

12-hydroksisteariini ^{xx)} 20 g

20 Kookosöljy, modifioitu ^{xxx)} 880 g

1000 g

x) esim. Witepsol W 25^R, Dynamit Nobel

xx) Kauppanimi "THIXIN [®]

25 xxx) Kauppanimi "NEOBEE [®]

30 12-hydroksisteariini liuotetaan 70°C:ssa kookosöljyyn ja jäähdytetään huoneen lämpötilaan. Tämän joukkoon lisätään sekoittaen VD 1827-tosylaatti-monohydraatti, minkä jälkeen homogenoidaan. Suspensio täytetään muoviruiskuihin siten, että kuhunkin tulee 5 g suspensiota.

Esimerkki 18

Monikerros-tabletti

Kukin tabletti sisältää

VD 1827-tosylaatti-monohydraattia 250 mg

VD 1825⁺-hydrokloridia 250 mg

Granulaatin A aineosat

VD 1827-tosylaatti-monohydraatti	2500 g
Maissitärkkelys	275 g
Mettyyliselluloosa	25 g
Natriumkarboksimeyyli-tärkkelys	125 g
Magnesiumstearaatti	25 g
	3050 g

Granulaatti A valmistetaan esimerkissä 13 mainitulla tavalla.

Granulaatti B:n aineosat

VD 1825 ^{+) -hydrokloridi}	2500 g
Laktoosi	520 g
Magnesiumstearaatti	30 g
	3050 g

Komponentit sekoitetaan keskenään, puristetaan hitaaseen sekoituskoneeseen. Sekoitteet murskataan ja seulotaan noin 1 mm:n raekoon.

Granulaatit A ja B puristetaan monikerros-tableteiksi, kunkin kerroksen paineessa 305 mg.

+) VD k825 on 1,1-dioksopenisillanoyylioksimettyli-6-/(heksahydro-lH-atsepin-l-yyli)-metyleeniamino/penisil-lanaatti.

Esimerkki 19

Lastentautiopillinen tabletti

Aineosat

VD 1827-tosylaatti-monohydraatti	2500 g
Maissitärkkelys	375 g
Mettyyliselluloosa	25 g
Natriumkarboksimeyyli-tärkkelys	125 g
Magnesiumteraatti	25 g
	3050 g

Tabletit valmistetaan esimerkissä 13 selostetulla tavalla, siten että kukin tabletti painaa 305 mg ja sisältää 250 mg VD 1827-tosylaatti-monohydraattia.

Esimerkki 20

Pinnoitettu granulaatti

5	Aineosat	
	VD 1827-tosylaatti-dihydraatti	5000 g
	Maissitärkkelys	500 g
	Mettyyliselluloosa	100 g
	Hydroksipropyylimettyyliselluloosa	500 g
10	Sakkaroosi	20000 g
	Natriumkarboksimeettyyliselluloosa	<u>500 g</u>
		26600 g

VD 1827-tosylaatti-dihydraatti ja maissitärkkelys sekoitetaan ja granuloidaan märkänä sopivaan määrään vettä liuotetun mettyyliselluloosan kanssa. Kuivattu granulaatti vatkataan hitaassa koneessa ja murskataan rakeiksi. Seulomalla kerätään kooltaan 0,5-0,8 mm:n rakeet. Liian karkeat tai liian hienojakoiset rakeet käsitellään uudelleen. Rakeet pinnoitetaan fluidaatio-menetelmällä hydroksipropyylimettyyliselluloosan vesiliuoksella. Pinnoitetut rakeet sekoitetaan sakkaroosin ja natriumkarboksimeettyyliselluloosan kanssa ja täytetään pusseihin siten, että kuhunkin tulee 2,66 gramaa seosta ja kukin sisältää 500 mg VD 1827-tosylaatti-dihydraattia.

Esimerkki 21

Tabletti

	Granulaatin A aineosat	
	VD 1827-tosylaatti-monohydraatti	2000 g
30	Maissitärkkelys	300 g
	Mettyyliselluloosa	20 g
	Natriumkarboksimeettyyli-tärkkelys	100 g
	Magnesiumstearaatti	<u>20 g</u>
		2440 g

Granulaatti A valmistetaan esimerkissä 12 mainitulla tavalla.

Granulaatin B aineosat

	Pivmecillinam-hydrokloridi	2000 g
	Laktoosi	420 g
5	Magnesiumstearaatti	<u>20 g</u>
		2440 g

Seokset sekoitetaan, puristetaan hitaaseen vatkauskoneeseen. Sekoitteet murskataan ja seulotaan noin 1 mm:n raekokoon.

10 Granulaatit A ja B puristetaan kaksikerroksiksi tableteiksi siten, että kummankin kerroksen paino on 244 mg. Kukin tabletti sisältää 200 mg VD 1827-tosylaatti-mono-hydraattia ja 200 mg pivmecillinam-hydrokloridia.

Esimerkki 22

15 Tabletti

Aineosat

	VD 1827-tosylaatti-monohydraatti	2500 g
	Pivampisilliini	1250 g
	Povidone ^{x)}	250 g
20	Mikrokiteinen selluloosa	2000 g
	Magnesiumstearaatti	<u>60 g</u>
		6060 g

25 Komponentit seulotaan 0,7 mm:n seulan läpi, sekoitetaan ja puristetaan käyttämällä hidasta vatkauskonetta. Sekoitteet murskataan ja seulotaan kooltaan noin 1 mm:n rakeiksi.

Rakeet puristetaan tableteiksi siten, että kukin painaa 606 mg. Kukin tabletti sisältää 250 mg VD 1827-tosylaatti-monohydraattia ja 125 mg pivampisilliinia.

30 ^{x)} Providone = 1-vinyyli-2-pyrrolidinoni-polymeerejä.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kiteisen 1,1-dioksopenisillanoyyli-
oksimetyyli-6-(D- α -amino- α -fenyyliasetamido)penisillanaatti-
tosylaatti-hydraatin valmistamiseksi, t u n n e t t u
5 siitä

a) 1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6-(D- α -amino- α -
fenyyliasetamido)penisillanaatin tai sen suolan annetaan
reagoida p-tolueenisulfonihapon tai jonkin sen suolan
kanssa sopivassa väliaineessa kiteisen yhdisteen muodostami-
10 seksi, tai b) amino-suojatun 1,1-dioksopenisillanoyyli-
oksimetyyli-6-(D- α -amino- α -fenyyliasetamido)penisilla-
naatin annetaan reagoida p-tolueenisulfonihapon kanssa,
minkä seurauksena suojaava ryhmä lohkeaa ja muodostuu
haluttua yhdistettä, tai c) 1,1-dioksopenisillanoyylioksi-
15 metyyli-6-(D- α -amino- α -fenyyliasetamido)penisillanaatti-
tosylaatti saatetaan kiteytymään sopivasta liuottimesta
tai liuotinseoksesta, joka sisältää kiteisen yhdisteen
muodostumiseen riittävän määrän vettä, joka yhdiste ote-
taan ja valinnaisesti kiteytetään uudelleen halutun vesi-
20 pitoisuuden omaavan tuotteen saamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan
dihydraattia vastaavan vesipitoisuuden omaavaa yhdistettä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
25 t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan mono-
hydraattia vastaavan vesipitoisuuden omaavaa yhdistettä.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av kristallint
1,1-dioxopenicillanoyloximetyl-6-(D- α -amino- α -fenylace-
tamido)penicillanat-tosylat-hydrat, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att

5 a) 1,1-dioxopenicillanoyloximetyl-6-(D- α -amino- α -fenyl-
acetamido)penicillanant eller ett salt därav, reageras
med p-toluensulfonsyra eller med något av dess salt i
ett lämpligt medium för bildande av den kristallina
10 föreningen, eller

b) ett aminoskyddat derivat av 1,1-dioxopenicilla-
noloximetyl-6-(D- α - amino- α -fenylacetamido)penicillanat
regageras med p-toluensulfonsyra, vilket resulterar i
spjälkning av skyddsgruppen och bildande av den önskade
15 föreningen, eller

c) 1,1-dioxopenicillanoyloximetyl-6-(D- α -amino- α -
fenylacetamido)-penicillanat-tosylat utsätts för kristalli-
sation ur ett lämpligt lösningsmedel eller ur en blandning
av lösningsmedel, vilken innehåller en tillräcklig mängd
20 av vatten för bildande av den kristallina föreningen,
vilken sedan tillvaratages och eventuellt omkristalliseras
för erhållande av en produkt med det önskade vatteninne-
hållet.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
25 t e c k n a t därav, en förening med ett vatteninnehåll som
motsvarar ett dihydrat framställs.

3 . Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att en förening med ett vatten-
håll som motsvarar ett monohydrat framställs.

FIG.1.

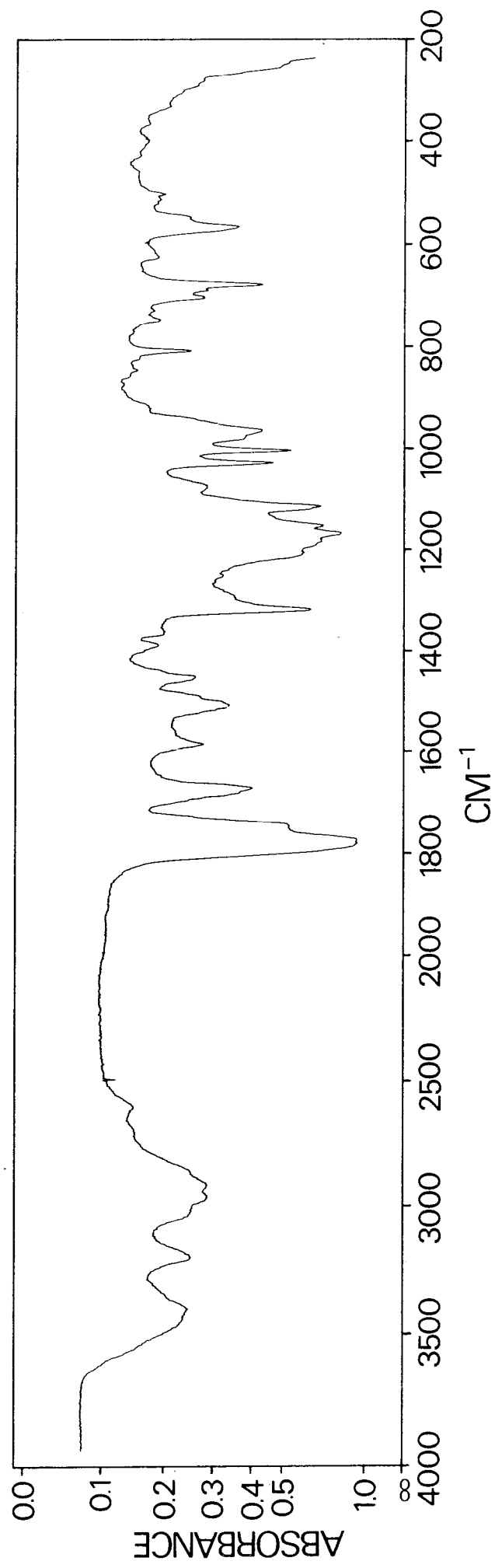
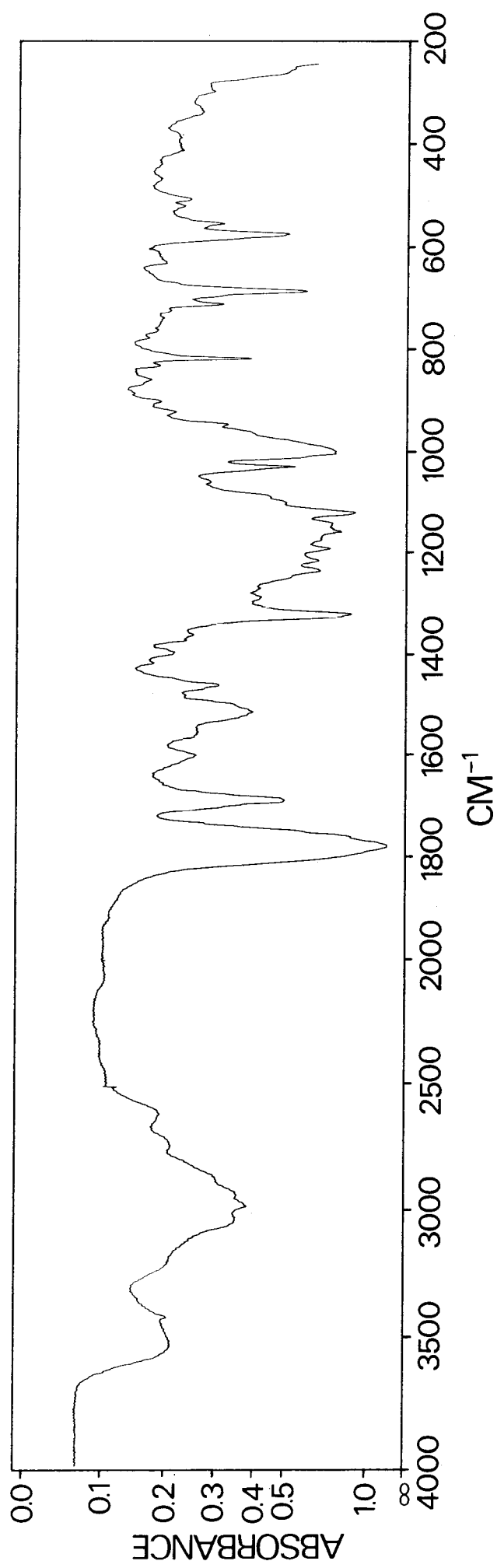


FIG.2.



Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

888411 (67D499/00)

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

RI

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

5.2.17 Retorika

Allekirjoitus