

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 810637 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 810637

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>4</sup>)  
A61K 47/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 27.02.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 27.02.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 08.09.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

07.03.1980 US 128099

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Interx Research Corporation**, 2201 West 21st Street, Lawrence Kans., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Higuchi, Takeru**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**2 • Nishihata, Toshiaki**, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

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

**Lääkeaineen imeytymistä edistävien apuaineiden käyttö - laktamiantibiootteja sisältävissä valmisteissa.**

**Användning av hjälpmedel som förbättrar absorptionen av läkemedel i produkter innehållande -laktamalaktamantibioter.**

Lääkeaineen imeytymistä edistävien apuaineiden käyttö  
 $\beta$ -laktaamiantibiootteja sisältävissä valmisteissa

5       Keksintö koskee apuaineiden käyttöä valmisteissa,  
 jotka sisältävät  $\beta$ -laktaamiantibiootteja, joiden  
 imeytyminen oraalisessa lääkeannossa on huono. Eri-  
 tyisesti keksintö koskee hydroksiaryyli- tai hydrok-  
 siaralkyylihapon tai sen suolan uutta käyttöä apuaine-  
 na tällaisissa valmisteissa.

10       Tässä käytettynä ilmaisu " $\beta$ -laktaamianti-  
 biootit" tarkoittaa antibiootteja, joissa on  $\beta$ -laktaa-  
 mirengas; näitä ovat penisilliinit, kefalosporiinit  
 sekä muut kemialliselta rakenteeltaan niitä muistut-  
 tavat antibiootit.

15       On hyvin tunnettua, että  $\beta$ -laktaamiantibioot-  
 teja, joiden rakenteen yleisenä piirteenä on nelijä-  
 seninen laktaamirengas, pidetään tärkeimpinä sellaisten  
 terapeuttisten aineiden ryhmänä, joita käytetään  
 gram-positiivisten ja gram-negatiivisten infektioiden  
 20       torjuntaan. Vaikka  $\beta$ -laktaamiantibiootit ovat erit-  
 täin suosittuja lääkkeitä, on myös tunnettua, että  
 monet niistä ovat oraalisesti otettuina sangen heikos-  
 ti aktiivisia, kuten esimerkiksi penisilliineistä  
 G-penisilliini, metasilliini ja karbenisilliini ja  
 25       kefalosporiineista kefatsoliini, kefapiriini,  
 kefaloridiini, kefalotiini, kefanoni, kefamandoli,  
 kefaparoli, kefoksitiini, kefasetriili, kefmetatsoli,  
 kefotaksiimi, T-1551, oksakefalosporiini ja S-6059.

30       Penisilliineillä, jotka ovat olleet tunnettu-  
 ja jo useita vuosia, on kaksi suurta epäkohtaa: ne  
 ovat heikosti aktiivisia resistenttejä organismi-  
 kantoja vastaan, ja niiden aktiviteetti oraalisessa  
 lääkeannossa on huono johtuen niiden hajoamisesta  
 mahahappojen vaikutuksesta. Mahahappojen hajottava  
 35       vaikutus on osittain voitettu kehittämällä paremmin

happoja kestäviä penisilliinejä, kuten V-penisilliini, joka imeytyy oraalisesti otettuna eikä hajoa suurem-  
 massa määrin, ja jolla siten saadaan korkeampia tera-  
 peuttisen aineen verentasoja kuin muilla penisilliineil-  
 5 lä. Vaikka täten kemiallisella modifioinnilla onkin  
 saatu oraalisesti vaikuttavia, pysyviä penisilliinejä,  
 niin monet kliinisessä käytössä olevat penisilliinit,  
 kuten G-penisilliini, metasilliini, karbenisilliini  
 ja tikarsilliini, ovat soveltumattomia oraaliseen  
 10 antoon. Ei edes karbenisilliinin uusilla estereillä,  
 karfesilliinillä ja karindasilliinilla saada kuin 40 %:n  
 imeytyminen ja siten sangen alhainen karbenisilliinin  
 verentaso.

Penisilliiniantibioottien toinen suuri ongelma  
 15 on niiden aktiviteetin puuttuminen sellaisten resis-  
 tenttien bakteerikantojen ollessa kyseessä, jotka  
 tuottavat hajottavaa entsyymiä, penisillinaasia. Van-  
 hemmat puolisynteettiset penisilliinit, kuten metisil-  
 liini, oksasilliini, kloksasilliini, dikloksasilliini,  
 20 flukloksasilliini ja nafsilliini, kehitettiin tämän  
 ongelman voittamiseksi. Nämä penisilliinit eivät  
 hajoa penisillinaasientsyymin vaikutuksesta ja ovat  
 siten aktiivisia myös sellaisia resistenttejä organis-  
 meja vastaan, jotka tuottavat tätä entsyymiä. Nämä  
 25 yhdisteet ovat kuitenkin vähemmän aktiivisia kuin nii-  
 den kantayhdisteet, ja niiden aktiviteetti on varsin-  
 kin heikko tärkeiden gram-negatiivisten organismien  
 suhteen.

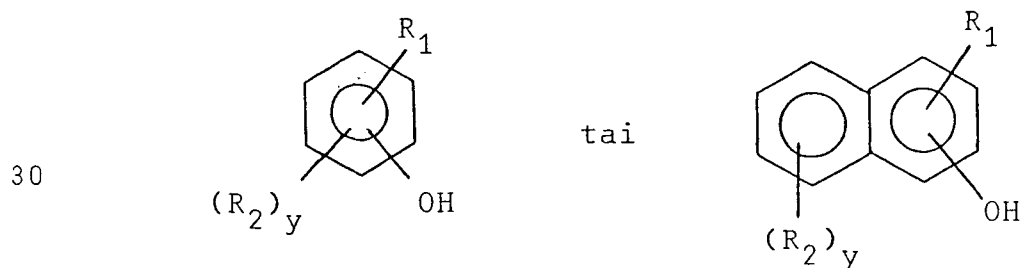
Toinen  $\beta$ -laktaamiantibioottien luokka,  
 30 kefalosporiinit, kehitettiin, koska ne päinvastoin kuin  
 penisilliinit, olivat erittäin aktiivisia sekä peni-  
 sillinaasia tuottavia gram-positiivisia bakteereja  
 että gram-negatiivisia bakteereja vastaan. Oraalisessa  
 lääkeannossa sekä kantayhdiste, kefalosporiini C että  
 35 useimmat uudet puolisynteettiset analogit ovat osoit-

tautuneet vaikuttamattomiksi. Oraalisen aktiviteetin puuttuminen oli täysin odottamatonta, koska kefalosporiinit päinvastoin kuin penisilliinit ovat pysyviä mahanesteessä. Koska molekyyli erittyy muuttumattomana ulosteeseen, on  
 5 ilmeistä, että oraalisen aktiviteetin puuttuminen johtuu heikosta imeytymisestä, jonka aiheuttaa todennäköisesti kefalosporiinirungon polaarinen rakenne. Kemiallisesti modifioimalla on kehitetty monia oraalisesti aktiivisia  $\beta$ -laktaamiantibiootteja, kuten kefaleksiini, kefradiini, kefaloglysiini, kefadioksiili ja kefakloori, joiden on osoitettu  
 10 imeytyvän yli 80-%:isesti. Valitettavasti niiden aktiivisuus in vitro on kuitenkin huomattavasti heikempi kuin kliinisesti injektoitavilla kefalosporiineilla. Tällä kemiallisella modifikaatiolla on siten tuotettu oraalisesti aktiivisia antibiootteja, joiden antibioottiset ominaisuudet ovat  
 15 huonommat kuin nykyisin käytetyillä injektoitavilla kefalosporiineilla.

On siis olemassa selvä tarve kehittää uusia menetelmiä oraalisesti vaikuttamattomien  $\beta$ -laktaamiantibioottien  
 20 oraalisen imeytymisen parantamiseksi. Tällaisella menetelmällä sellaisia kliinisesti tärkeitä  $\beta$ -laktaamiantibiootteja, joiden käyttö nykyisin rajoittuu lihaksensisäiseen ja suonensisäiseen lääkeantoon; voitaisiin antaa oraalisesti.

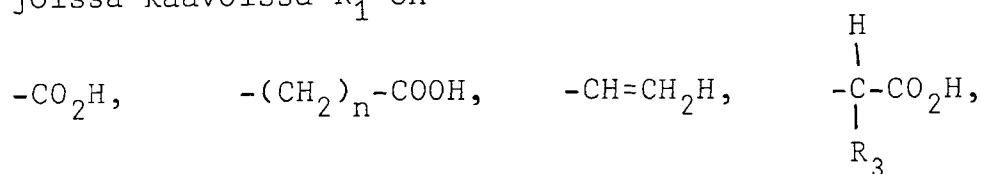
Keksinnön kohteena on siten kaavojen

25

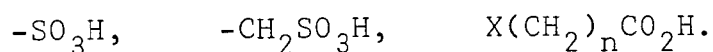


35 mukaisten yhdisteiden käyttö apuaineina  $\beta$ -laktaamiantibiootteja sisältävissä oraalisesti annettavissa lääkevalmisteissa antibiootin imeytymistä parantavina aineina,

joissa kaavoissa  $R_1$  on



5



tai vastaava farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

$R_2$  on OH, H, alempi- $\text{C}_{1-10}$ -alkyyli, alempi- $\text{C}_{1-10}$ -alkoksi,  
halogeeni tai trihalogeeni-alempi- $\text{C}_{1-5}$ -alkyyli,

$R_3$  on suora tai haarautunut  $\text{C}_{1-6}$ -alkyyli tai hydroksi,  
X on O tai S,

n on kokonaisluku 0 - 5, ja

y on 1 tai 2.

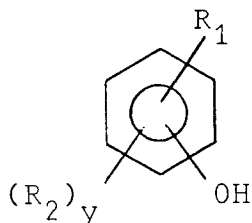
15

Keksintöä voidaan soveltaa valmistamalla oraalisesti annettava lääkemuoto, joka sisältää tehokkaan yksikköannosmäärän  $\beta$ -laktaamiantibioottia ja hydroksiaryyli- tai hydroksiaralkyylihappoa tai sen suolaa, jota apuainetta lääkevalmistuksessa on läsnä sellainen määrä, joka riittää parantamaan lääkeaineen imeytymistä lämmiverisillä eläimillä oraalisisessä lääkeannossa.  $\beta$ -laktaamiantibiootin määrä vaihtelee laajoissa rajoissa, mutta yleisesti ottaen  $\beta$ -laktaamiantibiootin määrä valitaan sellaiseksi, joka on terapeuttisesti vaikuttava annosyksikön sisältämänä määränä.

25

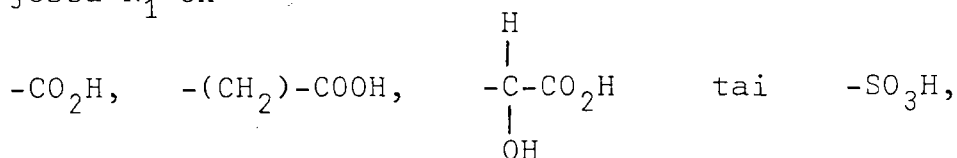
Erityisen edullisia apuaineita ovat sellaiset, joilla on kaava

30



jossa  $R_1$  on

35



tai vastaava farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,  $R_2$  on OH, H, alempi alkyylioksi, kuten metoksi, etoksi, butoksi tai oktyylioksi, alempi alkyyli, kuten metyyli, isopropyli, etyyli, tert.-butyyli, n-butyli tai tert.-oktyyli, halogeeni tai trihalogeeni-alempi alkyyli, kuten trifluorimetyyli, ja y on 1 tai 2.

Erityisen käyttökelpoisia apuaineita  $\beta$ -laktaamiantibiootin imeytymisen parantamiseen oraalisisä lääkeannossa ovat salisyylihappo, resorsyylihappo ja gentisiinihappo. Myös muilla hydroksiaryylihapolla, kuten 1-hydroksi-2-naftoehapolla, naftoeresorsyylihapolla, feruulihapolla, kofeiinihapolla ja homovanilliinihapolla on samankaltainen käyttökelpoinen aktiviteetti keksinnön mukaisessa menetelmässä. Tällaisia apuaineita ei sinänsä voida pitää uusina, ja niitä voidaan valmistaa alalla tunnetuin menetelmin.

Hydroksiaryyli- tai hydroksiaralkyylihapon tai sen suolan määrä voi vaihdella laajoissa rajoissa; yleensä käytetyn hydroksiaryyli- tai hydroksiaralkyylihapon tai sen suolan määrä on sellainen, että sitä käytettäessä oraalisen lääkkeen yhteydessä, tämän imeytyminen ruoansulatuskanavasta verenkiertoon paranee. Hydroksiaryyli- tai hydroksiaralkyylihapon tai sen suolan vaikutus tulee merkittäväksi, kun sen paikallinen konsentraatio imeytymiskohdassa on yli 0,01 %. Näiden apuaineiden käyttöä sellaisina määrinä, jotka aiheuttavat yli 5 %:n paikallisen konsentraation, ei suositella, koska ne vaikuttavat tällöin paikallisesti kudoksia ärsyttävästi.

$\beta$ -laktaamiantibiootteja, joiden praalista imeytymistä voidaan keksinnön mukaisesti parantaa, ovat penisilliinit, kuten G-penisilliini, metasilliini, karbensilliini ja trikarsilliini, ja kefalosporiinit, kuten kefalosporiini C, kefatsoliini, kefapiriini, kefaloridiini, kefalotiini, kefanoni, kefamandoli, kefaparoli, kefoksitiini, kefasetriili, kefmetatsoli, kefoksitiini, kefuroksiimi, kefotaksiimi, T-1551 ja oksakefalosporiini, S-6059. Lääkkeen valmistuksessa tarvittava  $\beta$ -laktaamiantibiootin määrä voi vaihdella laajoissa rajoissa, jolloin se normaalisti määräytyy sen mukaisesti, miten suuri terapeuttisesti vaikuttava annos on.

### Oraalisen imeytymisen määrittäminen

Kefmetatsolin natriumsuolan (50 mg/kg) ja natrium-salisylaatin (200 mg/kg) vesiliuosta annettiin hiirille pakkosyötöllä. Kontrolliksi hiirille annettiin yhtä suuri annos kefmetatsolin natriumsuolaa vedessä ilman natrium-salisylaattilisäystä. Hiiret pantiin kukin omaan metabolis-

10 Virtsanäytteet tehtiin happamiksi pH 2,0:aan 1-n fosforihapolla. Happamet näytteet vietiin XAD-2 hartsia (100-200 mesh) sisältävään kolonniin (1,5 ml) ja kolonnit pestiin vedellä. Kefmetatsoli eluoiutui 2 ml:lla metanolia ja se määritettiin käyttäen korkeapainestekromatografiaa Altex nestekromatografilla, joka oli varustettu kahden aaltopituuden piirturilla (254 nm ja 280 nm). Kolonni oli firman Chrompack, Whittier, CA, LiChrosorb 10 RP-18 (pituus = 25 cm, sisäläpimitta = 4,6 mm). Käytettiin myös 3 cm:n RP-18 kolonnimateriaalista olevaa suojakolonnia. Kaikki kokeet suoritettiin huoneen lämpötilassa. Liikkuva faasi sisälsi 30 % tetrahydrofuraania,  $7,5 \times 10^{-4}$  M tetra-n-heksoyliammoniumperkloraattia ja 70 % vettä. Virtausnopeus oli 2 ml/min. ja paine alle 13,8 MPa. Kefmetatsolikonsentraatiot määritettiin mittaamalla piikin korkeudet aaltopituudella 254 nm käyttäen vertailuun standardikäyriä, joiden ajo oli suoritettu identtisisissä olosuhteissa. Tulokset nähdään taulukossa I.

### Taulukko I

#### Kefmetatsolipitoisuudet virtsassa

|                                 | Hiirien lukumäärä | Virtsan annoksesta erittynyt määrä, % |
|---------------------------------|-------------------|---------------------------------------|
| 30 Kefmetatsoli 50 mg/kg        |                   |                                       |
| + natriumsalisylaatti 200 mg/kg | 22                | $70,8 \pm 11,9^*$                     |
| Kefmetatsoli 50 mg/kg           | 8                 | $9,1 \pm 7,5$                         |

35 \*standardipoikkeama

Vastaavasti seuraavien  $\beta$ -laktaamiantibioottien ja hydroksiaryylihappojen yhdistelmien todettiin parantavan antibiootin imeytymistä oraalisisä lääkeannossa.

| <u>Esimerkki</u> | <u><math>\beta</math>-laktaami antibiootti</u> | <u>Hydroksiaromaattinen</u> |
|------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|
| 5                |                                                | <u>happo</u>                |
|                  | 2 G-penisilliini                               | salisyylihappo              |
|                  | 3 metasilliini                                 | natriumsalisylaatti         |
|                  | 4 karbenisilliini                              | gentisiinihappo             |
|                  | 5 tikarisilliini                               | feruulihappo                |
| 10               | 6 metasilliini                                 | naftoresorsyylihappo        |
|                  | 7 tikarsilliini                                | kofeiinihappo               |
|                  | 8 karbensilliini                               | natriumsalisylaatti         |
|                  | 9 G-penisilliini                               | hydroksi-2-naftoe-happo     |
|                  | 10 karbensilliini                              | resorsyylihappo             |
| 15               | 11 kefalosporiini C                            | salisyylihappo              |
|                  | 12 kefatsoliini                                | natriumsalisylaatti         |
|                  | 13 kefuroksiini                                | gentisiinihappo             |
|                  | 14 kefapriini                                  | homovanilliinihappo         |
|                  | 15 kefaloridiini                               | natriumsalisylaatti         |
| 20               | 16 kefmetatsoli                                | homovanilliinihappo         |
|                  | 17 kefapiriini                                 | feruulihappo                |
|                  | 18 kefanoni                                    | salisyylihappo              |
|                  | 19 kefmetatsoli                                | salisyylihappo              |
|                  | 20 kefaparoli                                  | natriumsalisylaatti         |
| 25               | 21 kefoksitiini                                | naftoresorsyylihappo        |
|                  | 22 kefasetriili                                | gentisiinihappo             |
|                  | 23 kefmetatsoli                                | kofeiinihappo               |
|                  | 24 kefoksitiini                                | resorsyylihappo             |
|                  | 25 kefuroksiimi                                | natriumsalisylaatti         |
| 30               | 26 kefotaksiimi                                | feruulihappo                |
|                  | 27 T-1551                                      | homovanilliinihappo         |
|                  | 28 S-6059                                      | kofeiinihappo               |
|                  | 29 kefmetatsoli                                | 1-hydroksi-2-naftoe-happo   |
| 35               | 30 kefamandoli                                 | gentisiinihappo             |
|                  | 31 kefalotiini                                 | salisyylihappo              |

Oraalisia annosmuotoja valmistetaan tabletteina tai kapsелеina yhdistämällä terapeutti-  
nen määrä  $\beta$ -laktaami-  
antibioottia ja sellainen määrä hydroksiaromaattista happoa  
tai sen suolaa, joka on riittävä oraalisen lääkintätehon  
5 parantamiseen, farmaseuttisesti hyväksyttävän inertin kanta-  
ja-aineen kanssa, kuten laktoosin, tärkkelyksen (farmaseut-  
tinen laatu), dikalsiumfosfaatin, kalsiumsulfaatin, kaolii-  
nin, mannitolin tai pölysokerin kanssa. Mahalaukun ärsyyntymisen vähentämiseksi hydroksiaromaattisen hapon edullinen  
10 muoto on farmaseuttisesti hyväksyttävä suolamuoto, ja lääke-  
muoto tulisi suunnitella sellaiseksi, josta  $\beta$ -laktaamianti-  
biootti ja hydroksiaromaattinen happo vapautuvat vasta ma-  
hanportin jälkeen. Lisäksi lääkevalmiste voi sisältää tar-  
vittaessa sopivia sideaineita, liukastusaineita, hajoamista  
15 edistäviä aineita ja värejä. Tyypillisiä sideaineita ovat  
tärkkelys, gelatiini, sokerit, kuten sakkaroosi, melassi ja  
laktoosi, luonnon kumit ja synteettiset kumit, kuten akaa-  
siakumi, natriumalginaatti, karrageeni, karboksimeytyylisel-  
luloosa, metyyliiselluloosa ja polyvinyyli-pyrrolidoni, poly-  
20 etyleeniglykoli, etyyliiselluloosa ja vahat. Tyypillisiä  
liukastusaineita käytettäväksi annosmuotoihin ovat boori-  
happo, natriumbentsoaatti, natriumasettaatti, natriumkloridi,  
leusiini ja polyetyleeniglykoli. Sopivia hajoamista edistä-  
viä aineita ovat tärkkelys, metyyliiselluloosa, agar, bento-  
25 niitti, selluloosa ja puutuotteet, algiinihappo, guarkumi,  
sitruhedelmäliha, karboksimeytyyliiselluloosa ja natriumlau-  
ryyliisulfaatti. Haluttaessa oraalisesti annettaviin annos-  
muotoihin voidaan myös sisällyttää farmaseuttisesti hyväk-  
syttävää väriä, esim. jotakin standardi FD&C väriainetta.

### 30 Esimerkki 1

Natrium-2-hydroksi-5-metoksibentseenisulfonaatin val-  
mistus

p-metoksifenolin (12,4 g) jäillä jäähdytettyyn liuok-  
seen kloroformissa lisättiin tipottain ja sekoittaen kloori-  
35 sulfonihappoa (11,6 g). Lisäyksen päätyttyä jäähdytys-  
haude poistettiin ja sekoittamista jatkettiin huoneen lämpötilassa

24 tuntia. Kloroformi haihdutettiin ja jäännös kuivattiin vakuumissa, jolloin saatiin hygroskooppisena vaaleanruskeana kiinteänä aineena 20,5 g 2-hydroksi-5-metoksibentseenisulfonihappoa. NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,73 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6,8-7,2 (3H, m, aromaattinen H) ja 9,86 (2H, leveä s, OH ja  $\text{SO}_3\text{H}$ ). IR (filmi) 3500-2900, 1512, 1470, 1229, 1198, 996, 938  $\text{cm}^{-1}$ .

Edellä saatu sulfonihappo (10 g) liuotettiin veteen (10 g) ja liuos kaadettiin 75 ml:aan kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Syntyi välittömästi valkoinen sakka, se suodatettiin ja kuivattiin. Kiteyttämällä vedestä saatiin puhdas 2-hydroksi-5-metoksibentseenisulfonihapon natriumsuola (6,6 g).

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3,83 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7,05 ja 7,33 (3, Multiplettejä, aromaattinen). IR (KBr) 3260, 1518, 1440, 1300, 1280, 1240, 1210, 1905, 1045  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Esimerkki 2

Apuainetta sisältävien enterotablettien tyypillinen valmistus

#### 300 mg:n kefoksitiini-tabletit

| 20 | <u>Aineosa</u>                | <u>Määrä tablettia kohti</u> |
|----|-------------------------------|------------------------------|
|    | Kefoksitiini (natriumsuola)   | 300 mg                       |
|    | Natrium-5-metoksisalisylaatti | 300 mg                       |
|    | Mikrokiteinen selluloosa      | 70 mg                        |
|    | Magnesiumstearaatti           | <u>30 mg</u>                 |
| 25 |                               | yhteensä 700 mg              |

Kefoksitiinin natriumsuola jauhettiin ja seulottiin 40 meshin seulalla, sekoitettiin natrium-5-metoksisalisylaatin ja magnesiumstearaatin (15 mg) kanssa ja pursotettiin 1,3 cm:n tasapäisillä punsseilla. Pursotteet rikottiin ja seulottiin 40 meshin seulalla, sekoitettiin mikrokiteisen selluloosan ja magnesiumstearaatin (15 mg) kanssa. Seos puristettiin käyttäen 11 mm syviä koveria punsseja tableteiksi, joiden kovuus 10 kg.

Päällyste:

Tabletit päällystettiin 15 mg:n esipäällysteellä ja 34 mg:n enteropäällysteellä käyttäen seuraavaa päällystysmenetelmää:

Enteropäällysteen valmistusmenetelmä

5       Tabletit tai kapselit pantiin sekoituskappaleita sisältävään päällystysrumpuun, jossa rummun pyöriessä niille suihkutettiin pieni määrä päällystysliuosta ilmasuihkutuslaitteella ja liuottimet haihdutettiin johtamalla rumpuun suoraan kuumaa ilmaa. Tämä menettely toistettiin, kunnes  
10      oli saatu riittävä määrä päällystettä. Päällysteen määrä määritettiin kunkin tablettierän painon lisääntymisestä.

Päällystysliuokset:

Esipäällyste: Tabletit päällystettiin hydroksipropyylimetyyliselluloosakalvolla ja sen jälkeen enteropäällysteellä.  
15      teellä.

Enteropäällyste: Käytettiin hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaattia.

Liuokset: Päällystysliuoksina käytettiin 5-paino-%:ista hydroksipropyylimetyyliselluloosan liuosta etanolissa  
20      ja 10 paino-%:ista hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatin liuosta etanolin ja metyleenikloridin seoksessa (1:1, paino-osia).

Esimerkki 3

Noudattaen esimerkin 2 menetelmää enteropäällysteisten  
25      tablettien valmistamiseksi ja käyttäen vastaavia ainemääriä voidaan kefoksitiinin sijasta, joka on (6R-cis)-3-// (amino-karbonyyli)oksi/metyyli/-7-metoksi-8-okso-7-/(2-tienyyliasetyyli)amino/-5-tia-1-atsabisyklo/4,2,0/okt-2-eeeni-4-karboksyylihappo, käyttää seuraavia yhdisteitä:

30       1) kefamandolia, joka on 7-/(hydroksifenyyliasetyyli)-amino/-3-// (1-metyyli-1H-tetrasol-5-yyli)tio/metyyli/-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo/4,2,0/okt-2-eeeni-karboksyylihappo.

2) amoksisilliinia, joka on 6-//amino(4-hydroksifenyyli)asetyyli/amino-3,3-dimetyyli-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo-  
35      /3,2,0/heptaani-2-karboksyylihappo.

3) N-formimidoyylitienamysiinimonohydraattia.

Myös seuraavia apuaineita voidaan käyttää edellä esimerkeissä 1, 3 tai 4 esitettyjen lääkeaineiden kanssa sopivissa suhteissa.

- Apuaineet voidaan valita seuraavista suoloista tai
- 5 vastaavista hapoista:
- natrium-5-metoksisalisylaatti
  - natriumsalisylaatti
  - natriumhomovanilaatti
  - natrium-2,5-dihydroksibentsoaatti
  - 10 natrium-2,4-dihydroksibentsoaatti
  - natrium-3,4-dihydroksimandelaatti
  - natrium-3-metoksi-4-hydroksimandelaatti
  - natrium-3-metoksi-4-hydroksikinnamaatti
  - natrium-5-metoksi-2-hydroksifenyyliisulfonaatti
  - 15 natrium-3-metyylisalisylaatti
  - natrium-5-metyylisalisylaatti
  - natrium-5-tert-oktyylisalisylaatti
  - natrium-3-tert-butyyl-6-metyylisalisylaatti
  - natrium-3,5-di-isopropyylisalisylaatti
  - 20 natrium-3-tert-butyyl-5-metyylisalisylaatti
  - natriumguajkolisulfonaatti
  - natrium-5-bromisalisylaatti
  - natrium-3,5-dibromisalisylaatti
  - natrium-5-jodisalisylaatti
  - 25 natrium-3,5-dijodisalisylaatti
  - natrium-2-hydroksifenyyliasettaatti
  - natrium-3-hydroksi-2-naftoaatti
  - natriummandelaatti
  - natriumfenyyliaktataatti
  - 30 natrium-2-hydroksifenyyli-metaanisulfonaatti
  - natrium-5-trifluorimetyyli-2-hydroksibentsoaatti
  - natrium-4-hydroksi-3-hydroksifenyyli-metaanisulfonaatti
  - natrium-3-metoksisalisylaatti
  - natrium-5-oktyylioksisalisylaatti
  - 35 natrium-5-butoksisalisylaatti
  - natrium-p-hydroksifenoksisasettaatti

natrium-3,4-dihydroksifenyyliasetaatti

natrium-5-kloorisalisylaatti

natrium-3,4-dihydroksikinnamaatti

natrium-3,5-dihydroksibentsoaatti

5 natrium-2-hydroksi-3-metoksibentsoaatti

natrium-1-hydroksi-2-naftoaatti

salisyluriinihapon Na-suola.

Alan asiantuntija voi valmistaa näitä oraalisia lääke-  
muotoja yksinkertaisesti teoksessa Remington's Pharmaceu-  
10 tical Sciences, 15. painos (1975) sivuilla 1576-1617 esi-  
tettyjen tietojen perusteella.

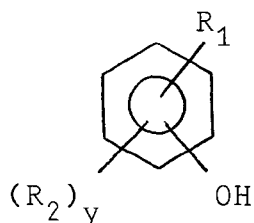
Edellä kuvatusta selityksestä alan asiantuntemusta  
omaava voi helposti vakuuttua keksinnön luonteenomaisista  
piirteistä ja poikkeamatta sen hengestä tehdä erilaisia  
15 muutoksia ja muunnoksia sen soveltamiseksi käytäntöön. Täl-  
laisten muotojen ja muunnosten ollessa kohtuullisia niiden  
katsotaan myös kuuluvan seuraavassa esitettyjen patentti-  
vaatimusten suojapiiriin.

## Patenttivaatimukset

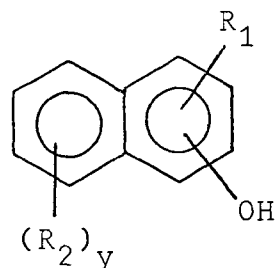
## 1. Kaavojen

5

10



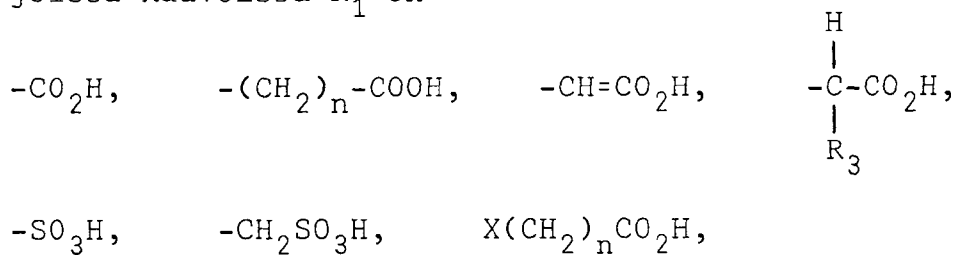
tai



15

mukaisten yhdisteiden käyttö apuaineina  $\beta$ -laktaamianti-  
biootteja sisältävissä oraalisesti annettavissa lääkeval-  
misteissa antibiootin imeytymistä parantavina aineina,  
joissa kaavoissa  $R_1$  on

20



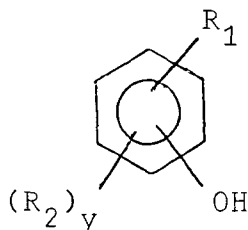
25

tai vastaava farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,  
 $R_2$  on OH, H, alempi- $\text{C}_{1-10}$ -alkyyli, alempi- $\text{C}_{1-10}$ -alkoksi,  
halogeeni tai trihalogeeni-alempi- $\text{C}_{1-5}$ -alkyyli,  
 $R_3$  on suora tai haarautunut  $\text{C}_{1-6}$ -alkyyli tai hydroksi,  
X on O tai S,  
n on kokonaisluku 0 - 5, ja  
y on 1 tai 2.

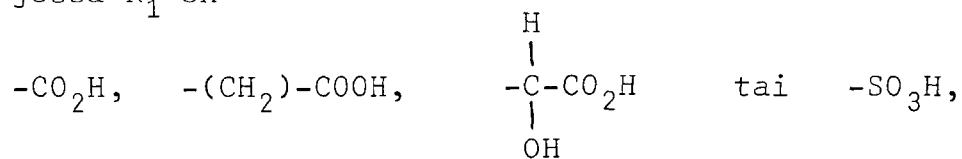
30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö,  
t u n n e t t u siitä, että apuaineen kaava on

35



jossa  $R_1$  on



5

tai vastaava farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,  $R_2$  on OH, H, alempi alkoksi, alempi alkyyli, halogeeni tai trihalogeeni-alempi alkyyli ja y on 1 tai 2.

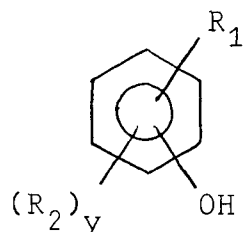
10           3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö,  
t u n n e t t u siitä, että apuaine on salisyylihappo  
tai sen natriumsuola.

## Patentkrav

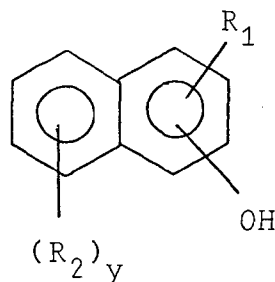
## 1. Användning av föreningar med formlerna

5

10



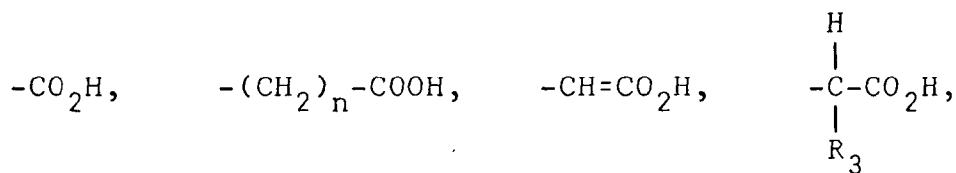
eller



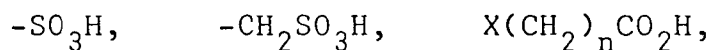
15

som hjälpmedel i oralt adminstrerbara läkemedelspreparat innehållande  $\beta$ -laktamantibiotika för förbättrande av antibiotikumets absorption, i vilka formler  $R_1$  är

20



20



eller ett motsvarande farmaceutiskt godtagbart salt,

$R_2$  är  $OH$ ,  $H$ , lägre- $C_{1-10}$ -alkyl, lägre- $C_{1-10}$ -alkoxi, halogen eller trihalogen-lägre- $C_{1-5}$ -alkyl,

25

$R_3$  är en rak eller förgrenad  $C_{1-6}$ -alkyl eller hydroxi,

$X$  är  $O$  eller  $S$ ,

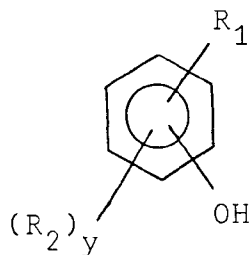
$n$  är ett heltal  $0 - 5$ , och

$y$  är  $1$  eller  $2$ .

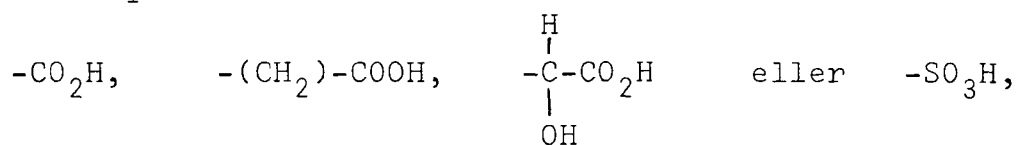
30

2. Användning enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a d därav, att hjälpmedlet har formeln

35



vari  $R_1$  är



5

eller ett motsvarande farmaceutiskt godtagbart salt,  $R_2$  är OH, H, lägre alkoxi, lägre alkyl, halogen eller trihalogen-lägre alkyl, och y är 1 eller 2.

10 3. Användning enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a d därav, att hjälpmedlet är salicylsyra el-  
ler ett natriumsalt därav.



# 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 P 3676 434 (CO7D 99/24)

Merkittäjä hakemustietojen (esim. suomen. Offenlegungsschrift) numeron  
etteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron K ja P.

EP \_\_\_\_\_

WO \_\_\_\_\_

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

*Chemical Abstracts vol 75 (1971) 60308g*

*Aja Laitas*

Allekirjoitus