

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 751630 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 751630

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
A61K 31/215

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date 03.06.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 03.06.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 05.12.1975

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

04.06.1974 GB 7424794

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bristol-Myers Co, 345 Park Avenue, New York, N.Y. 10022, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Howard, Alan Norman, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Veren kolesterolipitoisuutta alentavia koostumuksia ja menetelmä niiden valmistamiseksi
Blodets kolesterolhalt nedsättande kompositioner och förfarande för deras framställning**

Bristol-Myers Company, 345 Park Avenue, New York, N.Y., 10022, Yhdysvallat

Menetelmiä veren kolesterolipitoisuutta alentavan valmisteiden valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av ett preparat med blodets kolesterolhalt
sänkande verkan

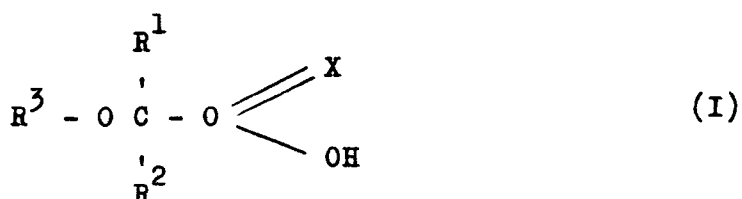
Jo kauan on tiedetty, että määrätyt tautitilat tai sairaudet, kuten sepelvaltimotauti ja ateroskleroosi, liittyvät liian korkeaan veren plasman kolesterolitasoon tai saattavat johtua siitä; ja tällaisen tautitilan käsittelymiseksi on tehty monia yrityksiä keinon löytämiseksi veriplasman kolesterolitason alentamiseksi, esimerkiksi antamalla oraalisti lääkkeeksi jotakin sellaista farmaseuttista valmistetta, jolla on hypokolesteroleeminen vaikutus, so. joka pystyy alentamaan veriplasman kolesterolitasoa ja siten vastustamaan hyperkolesterolemiaa.

Nyt on keksitty, että niiden monien erilaisten valmisteiden, sekä lääkkeiden että muiden tuotteiden joukosta, joita tähän asti on käytetty veren kolesterolitason alentamiseen, on mahdollista valita yhdistelmiä, joilla on aivan odottamatta kohonnut eli synergistinen teho, kuten seuraavassa kuvataan. Tällaisia valittuja yhdistelmiä, joilla esiintyy tämä erikoinen ja arvokas terapeuttinen ominaisuus, muodostetaan määrättyjen tunnettujen synteettisten veren kolesterolia alentavien lääkkeiden ja määrättyjen metalliyhdisteiden kesken. Vaikka on tunnettua, että myös jotkut viimeksimainituista pystyvät alentamaan veren kolesterolia, on yllättävää, että niitä

käytettäessä yhdistelminä, niillä saavutetaan nopeasti ainakin suurella osalla hyperkolesterolemiasta kärsivistä potilaista veren kolesterolin aleneminen, joka on suurempi ja myös nopeampi kuin mitä voidaan toivoa saatavan yhdellä synteettisellä veren kolesterolia alentavalla lääkkeellä yksinään tai edes molemmilla yhdessä. Tämän veren kolesterolia alentavien aineiden synergistisen yhdistelmän käyttö merkitsee siten olennaista parannusta hyperkolesterolemian käsittelyssä.

Näiden merkittävien tulosten saavuttamiseksi annetaan lääkkeeksi oraalisti määrättyssä suhteessa yhdistelmää (voidaan antaa erikseen, mutta sopivimmin seoksena) joka sisältää:

a) yleisen kaavan I



mukaista hypokolesteroleemista yhdistettä, jossa kaavassa R^1 ja R^2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsevät vetyatomia tai substituotua tai substituimatonta alkyyli-, alkoksi- tai fenyyli-ryhmää, R^3 on substituoitu tai substituimaton fenyyli-ryhmä, ja X on vety (2 H) tai happi, tai tällaisen yhdisteen nautittavaksi sopivaa, myrkytöntä funktionaalista johdannaista, ja

b) nautittavaksi sopivaa metalliyhdistettä, joka pystyy liukenemaan ruuansulatusnesteisiin ja muodostamaan metallisuolan tai ioneja, jotka voivat reagoida sappihappojen kanssa muodostaen näistä liukenemattomia tai huonosti liukenevia metallisuoloja.

Siten keksinnön erään aspektin mukaan esitetään menetelmä hyperkolesterolemian käsittelyä varten, jossa menetelmässä potilaalle annetaan oraalisti:

a) yhtä tai useampaa edellä määritellyistä yleisen kaavan I mukaisista hyperkolesteroleemisista yhdisteistä tai näiden johdannaisista, ja

b) yhtä tai useampaa nautittavaksi sopivaa myrkytöntä metalliyhdistettä, joka liukenee ihmisen ruuansulatusnesteisiin muodostaen metallisuoloja tai -ioneja, jotka pystyvät reagoimaan sappihappojen kanssa muodostaen liukenemattomia tai huonosti liukenevia metallisuoloja näiden sappihappojen kanssa, jolloin myrkyttömän metallin kokonaismäärä on 3,2 - noin 90 ekvivalenttia kaavan I mukaisen hapon tai alkoholin ja/tai sen johdannaisen moolia kohti.

Ensinnä todettakoon, että kaavan I mukaisten hyperkolesteroleemisten

suolojen nautittaviksi sopivia, myrkyttömiä funktionaalisia kaavan I mukais-
ten happojen johdannaisia ovat esim. suolat, esterit ja N-substituoidut
tai substituoimattomat amidit ja kaavan I mukaisten alkoholien asyyli-
johdannaiset.

Laskettaessa metallin suhdetta happoon tai alkoholiin metallien
ekvivalenttipainot on otettava metallien ekvivalentteina siinä valenssi-
muodossa, jossa ne reagoivat sappihappojen kanssa, ja yksi mooli hapon I
di- tai trivalenttista metallisuolaa on laskettava kahtena tai kolmena
moolina happoa.

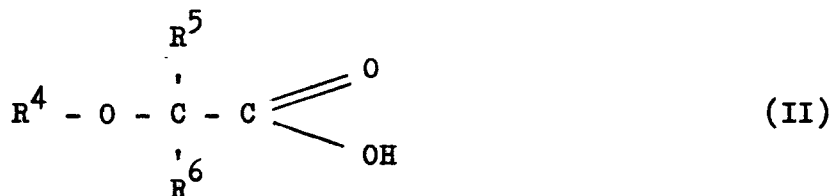
Vaikka ei olekaan täysin välttämätöntä, on kuitenkin erittäin sopi-
vaa, kuten edellä esitettiin, antaa sekä synteettinen veren kolesterolia
alentava lääke tai lääkkeet että metalliyhdiste tai -yhdisteet samanaikai-
sesti yksinkertaisena seoksena tai muodostettuna joksikin muuksi, tarkoi-
tuksenmukaisemmaksi farmaseuttiseksi valmisteeksi, ja tätä keksintöä kuva-
taan yleensä seuraavassa tällaisina valmisteina.

Siten toisessa ja tärkeämmässä tämän keksinnön aspektissa esitetään
sellaisia farmaseuttisia koostumuksia käytettäväksi oraalisti hyperkoles-
terolemian käsittelyyn, jotka sisältävät joko yksinään tai yhdistettynä
farmaseuttisen kantoaineen kanssa:

a) yhtä tai useampaa yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä ja/tai
sen nautittavaksi sopivaa myrkyttöä funktionaalista johdannaista, ja

b) yhtä tai useampaa nautittavaksi sopivaa myrkyttöä metalliyhdis-
tettä, joka liukenee ihmisen ruuansulatusnesteisiin muodostaen suoloja tai
ioneja, jotka pystyvät reagoimaan sappihappojen kanssa muodostaen näistä
sappihapoista liukenemattomia tai huonosti liukenevia metallisuoloja, jol-
loin myrkyttömän metallin kokonaismäärä on 3,2-90 ekvivalenttia hapon tai
alkoholin I ja/tai sen johdannaisen moolia kohti.

Veren kolesterolia alentavien lääkkeiden luokka, jota tavallisesti
edullisimmin käytetään, käsittää sellaiset substituoidut karboksyylihapot
ja niiden johdannaiset, joilla vapaana happona on yleinen kaavan II:



jossa R^4 on mono-, di- tai trisubstituoitu fenyyli-ryhmä, jossa on yksi,
kaksi tai kolme samanlaista tai erilaista substituenttia seuraavista:
halogeeniatomit, alkyli-, alkoksi- tai hydroksiryhmät, ja jossa R^5 ja R^6
ovat kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomi tai alkyyliryhmä.

Yllä olevan kaavan II mukaisista veren kolesterolia alentavista lääkkeistä ovat edullisimpia käytettäviksi tässä keksinnössä sellaiset, joissa aromaattinen ryhmä R^4 on monosubstituoitu fenyyli-ryhmä, varsinkin p-kloorifenyyli-, p-etoksifenyyli- tai o-kloorifenyyli-ryhmä, ja/tai jossa ryhmät R^5 ja R^6 ovat alkyyliryhmiä, joissa on korkeintaan 6 hiiliatomia, ja varsinkin sellaiset, joissa ne ovat molemmat metyyli-ryhmiä.

Vaikka yllä yleisen kaavan I mukaiset veren kolesterolia alentavat lääkkeet on mukavuussyistä esitetty vapaan hapon tai vapaan alkoholin muodossa, on useimmiten edullisempaa käyttää niitä sopivien johdannaisten muodossa, kuten hapon estereinä ja suoloina tai alkoholin asyyli johdannaisina. Edullisia estereitä ovat metyyli-, etyyli-, n-propyyli- ja n-butyyliesterit, ja edullisia suoloja ovat natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium-, alumiini-, sinkki-, vismutti- ja rautasuolat; edullisia asyyli johdannaisia ovat alemmista alifaattisista hapoista johdetut, kuten etikkahaposta, propionihaposta ja voihaposta johdetut.

Käyttö on tähän mennessä osoittanut, että edullisimpia yleisen kaavan II mukaisista synteettisistä orgaanisista veren kolesterolia alentavista lääkkeistä käytettäviksi tämän keksinnön mukaisesti ovat p-kloorifenoksi-isovoihappo ja sen johdannaiset, varsinkin sen etyyliesteri (tunnetaan nimellä "klofibraatti") ja sen suolat. Näillä veren kolesterolia alentavilla lääkkeillä on suoritettu erittäin laajoja kokeita, ja niiden erinomainen aktiviteetti niitä käytettäessä tämän keksinnön mukaisesti on hyvä suositus, kuten seuraavasta ilmenee.

Myös seuraavia yleisen kaavan II mukaisia yhdisteitä suositetaan käytettäväksi tämän keksinnön mukaisesti: metyyli-fenoksi-isovoihappoja, 2- ja 3-kloorifenoksi-isovoihappoja, 2,4-dikloori- ja 2,4,5-trikloorifenoksi-isovoihappoja, metoksifenoksi-isovoihappoja, metyylikloorifenoksi-isovoihappoja, kuten 3-metyyli-4-kloori-fenoksi-isovoihappoa, α -(parakloorifenoksi)-propionihappoa ja α -(para--kloorifenoksi)-n-voihappoa, sekä näiden metyyli-, etyyli-, n-propyyli- ja n-butyyliesteriä, natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium-, sinkki-, rauta-, vismutti ja alumiinisuoloja ja niiden amideja, jotka ovat mahdollisesti N-substituoituja alemmalla alkyylillä (1-4 C), varsinkin etyyllillä.

Nautittaviksi sopivista myrkyttömistä metalliyhdisteistä käytettäväksi tässä keksinnössä ovat edullisia kalsium-, magnesium-, alumiini tai vismuttiyhdisteet, joista varsinkin kalsiumyhdisteet ovat erityisen edullisia mm. taloudellisista syistä. Yleensä voidaan käyttää mitä tahansa sellaista näiden metallien tai muiden sopivien metallien nautittavaksi sopivaa oksidia, hydroksidia tai myrkytöntä suolaa, joka pystyy liukenemaan potilaan ruuansulatusnesteisiin muodostaen niissä vastaavan suolan tai ioneja, jotka pystyvät reagoimaan sappihappojen kanssa ja muodostamaan niiden kanssa

liukenemattomia suoloja, jotka voivat poistua ulosteen mukana. Tällaisen metalliyhdisteen valinnan pystyvät tietenkin farmaseuttisesta formuloinnista perillä oleva henkilö helposti suorittamaan, ja valinta voidaan siten jättää hänen huolekseen. Sopivia kalsiumyhdisteitä käytettäviksi tässä keksinnössä ovat kalsiumhydroksidi sekä kalsiumkarbonaatti, -bikarbonaatti, -kloridi, -glukonaatti, -glukonagalaktoglukonaatti, -laktaatti, -asetaatti, -sitraatti, -mono-, di- ja trifosfaatti, -levulinaatti, -sakkaraatti ja -glyserofosfaatti. Edullisia kalsiumyhdisteitä ovat tavallisesti kalsiumkarbonaatti ja/tai kalsiumkloridi.

Sopivia alumiiniyhdisteitä ovat oksidi, hydroksidi, kloridi, fosfaatti, sulfaatti, silikaatti, stearaatti ja karbonaatti, kun taas sopivia magnesiumyhdisteitä ovat oksidi, hydroksidi, aluminaatti, karbonaatti, silikaatti, kloridi, sitraatti, fosfaatti, laktaatti, stearaatti ja sulfaatti. Lopuksi sopivia vismuttiyhdisteitä ovat oksidi, aluminaatti, subnitraatti, karbonaatti, oksikloridi ja tartraatti.

Metalliyhdisteet voidaan antaa missä tahansa sopivassa muodossa, joko kiinteinä (milloin mahdollista) tai nesteinä, mutta niitä käytetään helpoimmin hienojen hiukkasten tai jauheen muodossa, jotka on seulottu mahdollisen ylikokoisen aineksen poistamiseksi, ja haluttaessa sekoittamisen jälkeen kolesterolia alentavien lääkkeiden kanssa sitten agglomeroituu, milloin tämä käy päinsä, ja täytetty kapsleihin tai puristettu tableteiksi.

On kuitenkin olennaista haluttujen tulosten saavuttamiseksi käyttää metalliyhdisteitä tämän keksinnön mukaan alueella, joka on yleisen kaavan I mukaisen veren kolesterolia alentavan lääkkeen tai lääkkeiden suhteen 3,2 - 90 ekvivalenttia metallimoolia kohti. Siten kalsiumin tai muun metallin osuus ylittää sen stökiometrisen määrän, jona kalsium tai muu metalli yhdistyy kaavan I mukaisen veren kolesterolia alentavan lääkkeen tai lääkkeiden (jos nämä ovat vapaassa happomuodossa) kanssa muodostaen vastaavan lääkkeen tai lääkkeiden kalsium- tai muun metallisuolan. Tällaisen veren kolesterolia alentavan lääkkeen tai lääkkeiden kalsiumsuolan tai muun metallisuolan käyttö on tämän keksinnön piiriin kuuluva, mutta ainoastaan milloin riittävästi kalsium- tai muun metallin yhdistettä tai yhdisteitä on läsnä lisänä riittävästi samaan suhteen vähintään 3,2 ekvivalentiksi moolia kohti; kalsiumsuolan tai muun metallisuolan käyttö sinänsä ilman tällaista ylimäärin tapahtuvaa käyttöä ei mahdollista haluttujen parannettujen tulosten saavuttamista.

Yläraja, noin 90 ekvivalenttia metallia moolia kohti on käytännöllinen raja. Tosiasiassa yläraja määräytyy sen päivittäisen metalliannoksen mukaan, joka voidaan antaa potilaalle ilman vakavien sivuoireiden syntymistä. Suurin päivittäinen annos vaihtelee eri metalleilla. Ohjeena voidaan

pitää, että korkein taso, jolla eri metalleja voidaan antaa päivittäin, on 5 g kalsiumia, 10 g alumiinia, 5 g magnesiumia tai 10 g vismuttia. Muilla metalleilla tämä korkein taso vaihtelee samoissa 5-10 g:n tasoissa päivää kohti.

Tosiasiassa metallia ei tarvita ainoastaan pieni ylimäärä, vaan suhteellisen suuri ylimäärä optimitulosten varmistamiseksi. Kuten jäljempänä osoitetaan, kaavan I mukaisen veren kolesterolia alentavia lääkkeitä tai lääkkeiden sekoittamisella metalliyhdisteiden kanssa saadaan synergistinen vaikutus ihmisen plasman kolesterolin alenemiseen, jota synergististä vaikutusta voidaan käyttää koko moolisuhteiden alueella 3,2-90 ekvivalenttia moolia kohti, mutta joka suhde on edullisemmin 4-40 ekvivalenttia moolia kohti ja erityisesti 4-20 ekvivalenttia moolia kohti. Tosiasiassa kaikkein edullisin moolisuhde on olennaisesti 4-15 ekvivalenttia moolia kohti.

Erityisen edullisten koostumusten tapauksessa, jolloin yleisen kaavan I mukainen yhdiste on klobibraatti ja metalli kalsium, tämä tarkoittaa, että synergististä tehoa havaitaan klobibraatti: kalsium painosuhteessa alueella 1:7,7 - 4:1. Edullinen klobibraatti: kalsium painosuhde on 1:3 - 3:1 ja erityisen edullinen suhde on 1:1,6 - 3:1. Kaikkein edullisinta on käyttää kalsiumia suhteessa noin 2:1.

On selvää, että määrättyissä tapauksissa yksittäisiin lääkkeisiin ja/tai metalliyhdisteeseen voidaan lisätä makuaineita (kuten appelsiiniöljyä) ja synteettisiä makeutusaineita (kuten sakkariinia tai Na-sakkariinia) sekä myöskin syötäviä väriaineita ja/tai kantoaineita ja/tai ulosteen pehmentäjiä ja/tai pinta-aktiivisia aineita.

Määrättyissä tapauksissa voi olla sopivaa lisätä määrättyjä muita lääkkeitä yhdistelmän hypokolesteroleemisen vaikutuksen kohottamiseksi. Tässä suhteessa ovat erityisen hyödyllisiä lipolyttiset yhdisteet, kuten soijasta saatu monitydyttämätön fosfatidyylikoliini.

Erityisen hyvä hypokolesteroleeminen teho saadaan, jos metallisuolan ja kaavan I mukaisen yhdisteen lisäksi tässä keksinnössä käytettävissä koostumuksissa käytetään anioninvaihtajahartsia. Edullisesti koostumuksissa käytetyn anionin vaihtajahartsin kokonaismäärä on 50 - 8000 g yhdisteen I moolia kohti ja edullisimmin 150-3000 g/mooli.

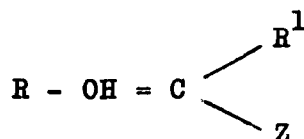
Esillä olevan keksinnön koostumuksissa voidaan käyttää mitä tahansa emäksistä myrkytöntä anioninvaihtajahartsia. Hartsi voi olla esimerkiksi veteen liukenematon synteettinen polymeeri tai polysakkaridi, joka substituoitu aminoryhmillä (jotka voidaan kvaternisoida). Tuotteet voivat olla ristisidottuja tai ei ristisidottuja.

Erittäin edullisiin hartsityyppeihin kuuluvat polysakkaridien (jotka voivat olla ristisidottuja tai ei ristisidottuja ja näiden johdannaisien

ω -dialkyyliaminoalkyyli-, ω -aminoalkyyli-, ω -guanidinoalkyyli- ja ω -(para-aminofenyyli)alkyylietterit ja tällaisten eetterien happojen kanssa muodostamat myrkyttömät suolat. Näiden hartsien edullisia polysakkaridiemäksiä ovat dekstraani ristosidottuna epikloorihydriinin tai selluloosan kanssa, ja edullisia eettereitä ovat sellaiset, joissa alkyyli-ryhmä tai alkyyli-ryhmät sisältävät kukin 1-4 hiiliatomia. Edullisia dekstraaneja ovat erilais-ten Leuconostoc-kantojen vaikutuksesta sakkaroosin vesiliuokseen tuotetut anhydroglukoosipolymeerit ja veteen liukenemattomat ristosodotut dekstraanit, jotka on tuotettu bifunktionaalisten yhdisteiden vaikutuksesta vesiliukoisiin dekstraaneihin (esim. U.S. patentissa no. 3,042,667 kuvatut hartsit). Ristosidotut veteen liukenemattomat selluloosat tuotetaan samalla menetelmällä. Hartsien aminoalkyyli-ryhmät ovat mieluiten 2-dietyyliamino-etyyli-, aminoetyyli-, guanidinoetyyli- ja p-aminobentsyyli-ryhmiä. Tällaisia yhdisteitä on esim. kuvattu U.S. patentissa no. 3.277.025. Näiden yhdisteiden edullisia suoloja ovat hydrokloridit.

Keksinnön mukaisissa koostumuksissa käytettäväksi sopiva toinen edullinen emäksisten myrkyttömien anionin vaihtajien tyyppi on veteen liukenematon korkeamolekyyli-painoinen reaktiotuote, joka on saatu polyalkyleenipolyamiinin reaktiossa epikloorihydriinin ja/tai glyseroli-1,3-dikloorihydriinin ja/tai alifaattisen bis-epoksiyhdisteen (esim. 1,2:3,4-bis-epoksibutaani, α,ω -alkyleeniglykolin bis-epoksipropyylietteri tai bis-epoksieetteri) kanssa. Edullisia polyalkyleenipolyamiineja käytettäväksi reaktioon ovat polyetyleenipolyamiinit, kuten trietyleenitetramiini, tetraetyleenipentamiini ja pentaetyleeniheksamiini: tällaiset yhdisteet sisältävät molekyylissä vähintään yhtä monta sekundaarista kuin primaarista aminoryhmää. Osa reaktiotuotteiden aminoryhmistä on edullisesti kvaternisoitu, ja ne muodostavat kloridisuoloja; tämä suoritetaan sopivasti säätämällä kopolymeerin pH HCl:llä 4:ksi ja kuivaamalla tuote.

Keksinnön mukaisissa koostumuksissa käytettäväksi sopiva kolmas edullinen emäksinen myrkytön anioninvaihtajatyypin käsittää sellaiset hartsit, jotka muodostetaan polymeroimalla etyleenityydyttämätön monomeeri, joka sisältää ainakin yhden aminoryhmän; nämä aminoryhmät hartsissa ovat kvaternisoituja. Tällaisia hartseja voidaan valmistaa joko polymeroimalla esikvaternisoitu monomeeri tai ensin polymeroimalla kvaternisoimaton monomeeri ja sitten kvaternisoimalla saatu tuote. Etyleenityydyttymätön monomeeri on edullisesti yleisen kaavan



mukainen yhdiste (jossa R on vetyatomi tai metyyli-, fenyyli-, karboksi-, karboksimetyyli- tai karboksietyyli-ryhmä; R^1 on vetyatomi, metyyli-ryhmä tai kaavan $-CH_2COOX$ mukainen ryhmä, jossa X on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä; ja Z on pyridinium- tai karboksyyliesteriryhmittymä, jossa ei ole alifaattista tyydyttämättömyyttä, ja joka sisältää kvaternäärisen ammoniumryhmän, esimerkiksi karboksialkyyliryhmä, jolla on pääteasemassa kvaternäärinen alkyliammoniumryhmä). Edullisia monomeereja ovat vinyylipyridiini, α -metyylivinyylipyridiini ja sellaisen ω -dialkyyliaminoalkanolin, jonka N-alkyyli-ryhmät sisältävät korkeintaan neljä hiiliatomia, akryylihapo-, metakryylihapo-, krotonihapto-, kaneelihapto- ja α -metyylikaneelihaptoesterit. Aminoryhmien ennen polymerointia tai sen jälkeen suoritettu kvaternisointi voidaan saada aikaan reaktiossa alkyylialogeenidin, dialkyylisulfaatin tai trialkyylifosfaatin kanssa. Kvaternääristen ryhmien sopivan avaruusaseman varmistamiseksi tähän kolmanteen anionin vaihtajahartsien ryhmään sisällytetään edullisesti yksi tai useampia etyleenityydyttämättömiä monomeereja, joissa ei ole aminoryhmiä, so. hartsit ovat sopivimmin aminoryhmiä sisältävän monomeerin ja aminoryhmiä sisältämättömän monomeerin kopolymeereja. Riippuen käytetyn aminoryhmiä sisältämättömän monomeerin tai monomeerien luonteesta nämä hartsit saattavat olla rakenteeltaan olennaisesti lineaarisia tai ristisidottuja. Kun tuotetaan lineaarinen kopolymeeri, niin kopolymeroitavan monomeerin tulisi olla monoetyleenimonomeeri, jossa ei ole sellaisia ryhmiä, jotka voisivat vaikuttaa lopullisen polymeerin kvaternääristen ryhmien emäksiseen luonteeseen, so. niissä ei saa olla ionisoituvia tai hydrofobisia ryhmiä. Esimerkkejä sopivista aminoryhmiä sisältämättömistä monomeereista käytettäväksi tässä hartsiluokassa ovat alkyylimetakrylaatit, joissa alkyyliryhmä sisältää 1-4 hiiliatomia (esim. metylimetakrylaatti), monosykliset aromaattiset hiilivedyt ja halogeenihiilivedyt, jotka sisältävät vinylideeniryhmän, kuten styreeni, α -metyylistyreeni ja -klooristyreeni, vinyylialkanooatit, joiden alkanooattiryhmässä on 1-4 hiiliatomia (esim. vinyliasetaatti), ja etyleenityydyttymättömät nitrilit (esim. akrylonitrili ja metakrylonitrili). Tällaista aminoryhmiä sisältämättömä monomeeria käytetään edullisesti määrinä, jotka eivät ylitä 50 % aminoryhmiä sisältävän monomeerin painosta.

Vaihtoehtoisesti tai lisäksi hartsi saattaa olla valmistettu polymeroimalla aminoryhmän sisältävä monoetyleenityydyttämätön monomeeri korkeintaan 20 %:n kanssa (laskettu kaikkien monomeerien yhteispainon suhteen) monomeeria, jossa ei ole ionisoituvia ryhmiä, ja joka sisältää vähintään kaksi etyleenityydyttämättömä ryhmä. Esimerkkejä tällaisista monomeereista ovat metyleenibisakryyliamidi ja bis-metakryyliamidi, alkyleeniglykolibisakrylaatit ja alkyleenibismetakrylaatit (esim. etyleenibis(metakrylaatti)),

divinyylimonosykliset aromaattiset hiilivedyt (esim. divinyylibentseeni), tris(alkenyyliamiinit)(esim. trialkyyliamiini) ja polyalkenyloidut polyolit tai sokerit (esim. trialkyylipentaeritroli ja polyallyylisakkaroosi). Riippumatta siitä, kumpaa komonomeerityyppiä käytetään, polymerisaatio suoritetaan sopivasti vesi- tai alkoholiväliaineessa käyttäen katalysaattoria (esim. permonosulfaatti, perbentsoehappo tai atsoyhdiste, kuten atsobis(isobutyronitriili)), joka toimii vapaaradikaalien lähteenä.

Keksinnön mukaisissa koostumuksissa käytettäväksi sopiva neljäs edullinen emäksinen myrkytön anionin vaihtajahartsityyppi on emäksisillä ryhmillä substituoitu styreenipolymeeri. Tällainen hartsi voidaan valmistaa kopolymeroimalla styreeni divinyylibentseenin kanssa (divinyylibentseenin osuus on vähäinen edullisesti korkeintaan 5 paino-%). Sitten saatu kopolymeeri kloorimetyloidaan ja tuotetta käsitellään kvaternääristen ammoniumryhmien viemiseksi tertiäärisellä amiinilla, edullisesti trialkyyliamiinilla, joka sisältää korkeintaan 10 hiiliatomia. Kloorimetyloinnin laajuus ja siten kvaternääristen ryhmien määrä voi vaihdella laajoissa rajoissa.

Erityisen hyviä tuloksia on yllä mainituista hartseista saatu dietyyliaminoetyyliselluloosilla ja dekstraaneilla, varsinkin tuotteella Secholex (PDX kloridi eli poly-[2-(dietyyliamino)etyyli]-polyglyseryleenidekstraanihydrokloridi); kolestyramiini (joka on ristisidottu styreenipolymeeri, joka sisältää tertiäärisiä aminoryhmiä) ja kolestipol (joka on polyetyleenipolyamiini-epikloorihydriinikondensaatiotuote) ovat myös erittäin tehokkaita.

Keksinnön mukainen käsittely suoritetaan tavanomaisella tavalla siinä mielessä, että päivittäin annetut yleisen kaavan I mukaisen kolesterolia alentavan lääkkeen tai lääkkeiden annokset ja metalliyhdisteen annos, annettuina joko erikseen tai yhdistettyinä keskenään, ovat jokseenkin samat kuin annettaessa lääkkeen aineosat erikseen tavanomaisen terapeuttisen käytännön mukaisesti.

Siten esimerkiksi, jos käytetty veren kolesterolia alentava yleisen kaavan I mukainen lääke on etyyli-p-kloorifenyyli-isobutyraatti (klofibraatti), niin normaali tavanomainen annos on 1,5-2,5 g päivässä eikä annosta voida korottaa yli ylärajan 2,5 g päivässä ilman, että saattaa esiintyä ruuansulatuskanavassa sivuoireita. Samaten normaali kalsiumannos terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi on 0,8 - 2,0 g päivässä, ja yli ylärajan 2,0 g päivässä olevilla annoksilla lisääntyy vaara kalsiumin saostumisesta elimiin, kuten munuaisiin, samoin epämiellyttävien sivuvaikutusten, kuten ummetuksen vaara. Kun käytetään myös anionin vaihtajahartsia, niin tällaisen hartsin normaali tavallinen annos on 3-40 g päivässä.

Tämän keksinnön käytännössä on sopivinta pysyttäytyä samoissa ylä-

rajoissa samojen vaarojen välttämiseksi. Kun käytettäessä lääkkeitä erillisinä nämä vaarat estävät paremman tuloksen saavuttamisen kullakin erillisellä käsittelyllä lisäämällä yksinkertaisesti vastaavaa annostusta, niin etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraatin ja kalsiumsuolan käytöllä toistensa yhteydessä saavutetaan esiintyvän synergismin vuoksi alhaisempi veren kolesterolitaso ja siten parantunut terapeuttilinen vaikutus ilman sivuvaikutusten lisääntymistä; lisäksi koska kalsiumsuolat ovat etyyli-p-kloori-isobutyraattiin verrattuina sangen huokeita, voidaan saada sama lääketeho halvemmallalla käyttäen kalsiumin ja etyyli-p-kloori-isobutyraatin seosta kuin käyttämällä viimeksi mainittua yksinään, kun taas seoksella saadaan parempi ja nopeampi vaikutus kuin kalsiumilla yksinään.

Esillä olevalla keksinnöllä saavutettujen huomattavien terapeuttilisten tulosten lisäosoittamiseksi esitetään alla joidenkin kliinisten kokeiden tulokset. Näiden suhteen on huomattava, että osa kokelluista potilaista, joita kuitenkin oli vain pieni prosentuaalinen osuus, osoittautui sellaisiksi, joihin ei jompikumpi käytetyistä veren kolesterolia alentavista aineista vaikuttanut veren kolesterolia alentavasti (mikä on yleinen kokemus käytettäessä veren kolesterolia alentavia aineita), eikä näillä potilailla luonnollisesti voitu havaita olennaista vaikutusta. Tällaisilla potilailla saadut tulokset on tulosten paikkansapitävyyden vuoksi jätetty pois alla esitetyistä kliinisten kokeiden tuloksista:

Kliinisten kokeiden tulokset

Menetelmä

Potilaita pyydettiin noudattamaan normaalia ruokavaliotaan, ja veri otettiin yli yön tapahtuneen paaston jälkeen. Neljän viikon käsittelymättömän ajan jälkeen potilaille annettiin klofibraattia (Atromi-S, 0,5 g 3 x päivässä), kalsiumkarbonaattia (0,65 g 3 x päivässä) tai molempien yhdistelmää. Kunkin neljän viikon käsittelyn jälkeen oli 4 viikon aika ilman käsittelyä ennen seuraavan käsittelyn alkua. Seerumin kolesterolia määritettiin autoanalysaattorilla ja triglyseridit Thorp'in ja Stone'in menetelmällä.

Tulokset

Havaitaan, että klofibraattikäsittelyllä saadaan 11 %:n seerumin kolesterolin aleneminen (taulukko 1). Yksi potilas ei reagoanut käsittelyyn. Kalsiumkarbonaatilla havaittiin vain 4 %:n aleneminen. Kun klofibraattia ja kalsiumkarbonaattia käytettiin yhdessä, havaittiin 23 %:n aleneminen. Siten keskimääräinen aleneminen oli samalla potilaalla yli 50 % suurempi kuin erillisten tehojen summa.

Yksin annettuna klofibraatti aiheutti keskimäärin 35 %:n alenemisen seerumin triglyserideihin. Kalsiumkarbonaatilla ei yksin annettuna eikä yhdistelmänä ollut mitään vaikutusta seerumin triglyserideihin (taulukko 2).

T a u l u k k o 1

Klofibraatin (A) ja CaCO_3 :n (X) vaikutus seerumin kolesteroliin erikseen ja yhdessä (mg/100 ml)

Potilas	Ei lääki- tystä	A:n jälkeen	% muutos (aleneminen)	Ei lääki- tystä	X:n jälkeen	% muutos (aleneminen)	Ei lääki- tystä	A + X jälkeen	% muutos (aleneminen)
P	265	215	19	270	260	4	265	190	28
R	290	250	14	295	280	5	290	225	22
F	310	300	3	305	295	4	300	260	13
B	255	230	10	260	255	2	250	180	28
H	255	235	8	250	240	4	255	195	24
			<u>11</u>			<u>4</u>			<u>23</u>

T a u l u k k o 2

Klofibraatin (A) ja CaCO_3 :n (X) vaikutus seerumin triglyserideihin erikseen ja yhdessä (mg/100 ml)

Potilas	Ei lääki- tystä	A	% muutos	Ei lääki- tystä	X	% muutos	Ei lääki- tystä	A + X	% muutos
P	220	140	36	235	240	6	240	125	48
R	190	140	26	195	185	5	195	135	31
F	870	386	56	670	680	0	750	456	39
B	70	70	0	75	80	+6	75	75	0
H	160	67	58	140	135	4	155	67	57
			<u>35</u>			<u>2</u>			<u>35</u>

Klofibraatin ja metalli-ionien vaikutus seerumin kolesteroliin potilailla

Menetelmä

Valittiin potilaita, joiden seerumin kolestero oli yli 235 mg/100ml. Kolmen perusmäärityksen jälkeen heidät sijoitettiin ympimähkään seuraaviin käsittelyryhmiin:

- (a) klofibraatti (atromid-S) 1,5 g päivässä
- (b) klofibraatti 1,5 g päivässä + kalsiumkarbonaatti 2 g päivässä
- (c) klofibraatti 1,5 g päivässä : alumiinihydroksidi 2,4 g päivässä
- (d) klofibraatti 1,5 g päivässä + magnesiumhydroksidi 2,4 g päivässä
- (e) klofibraatti 1,5 g päivässä + magnesiumhydroksidi 2,4 g päivässä + alumiinihydroksidi 2,4 g päivässä
- (f) kalsiumkarbonaatti 2 g päivässä
- (g) magnesiumhydroksidi 2,4 g päivässä
- (h) alumiinihydroksidi 2,4 g päivässä
- (i) klofibraatti 1,5 g päivässä + vismuttihydroksidi 2,0 g päivässä.

Kussakin tapauksessa käsiteltiin 4 viikkoa ja senjälkeen 4 viikkoa plasebolla ennen jatkamista erilaisella käsittelyllä. Annokset annettiin jaettuina 3 kertaa päivässä. Seerumin kolestero analysoitiin autoanalyysaattorilla käyttäen Zak'in reaktiota.

Tulokset

Saatujen arvojen vertailu esitetään taulukossa 3.

Huomioita

Havaitaan, että metalli-ioneja, kalsiumia, alumiinia ja magnesiumia, yhdessä klofibraattia sisältävillä yhdistelmillä saatiin suurempi seerumin kolesterolin aleneminen kuin molemmilla yhdisteillä erikseen annettuina.

Erittäin paljon suurempi seerumin kolesterolin aleneminen havaittiin yhdellä potilaalla käsittelyssä vismutilla ja klofibraatilla kuin käsiteltäessä klofibraatilla yksinään.

Seerumin kolesteroli (mg/100 ml) klofibraatilla ja lisäaineilla käsitellyillä potilailla

Potilas no.	Klofibrati			Kalsium			Klofibrati + kalsium			Klofibrati + alumiini			Klofibrati + vismutti			Klofibrati + magnesiumi + alumiini + magnesium			Magnesium			Alumiini		
	1	2	Δ	1	2	Δ	1	2	Δ	1	2	Δ	1	2	Δ	1	2	Δ	1	2	Δ	1	2	Δ
1	260	225	-55	293	290	-3	275	195	-80	220	190	-90										290	295	+5
2	258	240	-18	245	263	+18	263	212	-51	245	215	-30	243	205	-13				253	260	+7	260	253	-7
3	310	278	-32				305	265	-40	310	250	-60	305	268	-37	305	233	-72						
4	305	230	-75										320	220	-100									
5	253	210	-43				255	205	-50	245	185	-60	255	205	-50	255	185	-60				263	265	+2
6	240	200	-40							233	190	-63	245	200	-45	240	180	-60				270	267	-3
7	250	197	-53	258	256	-2	250	187	-63															
8	237	207	-30	230	223	-7	230	107	-117															
9	250	205	-45							250	190	-60												
10	250	243	-7	250	240	-10	253	183	-70	245	200	-45	245	205	-42	240	185	-55						
11	250	240	-10	235	255	+20	245	182	-63				245	229	-25	243	185	-58						
12	260	223	-37	255	245	+10	267	215	-52							245	190	-55						
13	245	207	-38							245	183	-62							250	240	-10			
14	290	235	-55				207	210	-77	290	205	-85	285	187	-93							298	305	+7
15	250	215	-35	247	257	+10	250	195	-65				250	210	-40									
16	305	290	-15	305	305	0				310	298	-52	305	270	-35									
17	265	227	-48				270	220	-50				265	213	-52	300	253	-42						
																270	215	-55						

1 - ennen käsitelyä 2 - käsitelyn jälkeen

Klofibraatin ja kalsiumin vaikutus eri suhteissa käytettyinä

Joukkoa potilaita, joiden seerumin kolesterolitaso oli alunperin 250-300 mg/100 ml, käsiteltiin kuukauden ajan valmisteilla, jotka sisälsivät eri suhteissa klofibraattia ja kalsiumia. Käytetyt valmisteet nähdään alla olevassa taulukossa 4. Kahden käsittelyn välillä potilaille annettiin kuukauden ajan plaseboa.

Tulokset

Käsittelyjen vaikutukset seerumin kolesterolitason alenemisen käsittelyn jälkeen esitetään alla olevassa taulukossa 4.

Voidaan havaita, että tehon kohoaminen kalsiumin vaikutuksesta oli vähäistä tai puuttui klofibraatin ja kaliumin suhteen ollessa alle 3,2 ekv/mooli. Suhteella 3,2 ekv/mooli seerumin kolesterolin aleneminen oli olennaisesti suurempi kuin yksin klofibraatilla saavutettu. Kun kalsiumin ja klofibraatin suhdetta kohotettiin, käsittelyillä saavutetut seerumin kolesterolin alenemiset tulivat yhä selvemmiksi. Suhteella 4,2 ekv/mooli voitiin havaita seerumin kolesterolitasossa erityisen merkittävä suurempi aleneminen.

Johtopäätökset

Kynnysarvo, jolla kalsiumin vaikutus tulee ihmeiseksi, on alueella 3,2 ekv/mooli, kun taas optimisuhde kalsium:klofibraatti näyttää olevan alueella 4 ekv/mooli. Tämän tason yläpuolella hypokolesteroleemisen vaikutuksen tehostus on pienempi, ja korkeampia suhteita ei senvuoksi suositella, varsinkin koska erittäin suuret kalsiumtasot saattavat aiheuttaa lisääntyntä munuais kivien esiintymistä.

T a u l u k k o 4

Kalsium- karbonaatti (g päivässä)	Klofibraatti (g päivässä)	Suhde Ca/klofib- raatti (ekv/mooli)	Seerumin kolesterolin aleneminen (mg/100 ml) kullakin potilaalla									Keskimmäinen aleneminen (mg/100 ml)
			Potilas- no.									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0	1.5	0	37	35	50	25	15	-	-	-	-	32.4
0	1.5	0	-	-	-	-	-	55	18	40	7	30.0
0.33	1.5	1.0	35	38	55	23	10	-	-	-	-	32.2
0.65	1.5	2.1	40	39	63	25	12	-	-	-	-	35.8
1.0	1.5	3.2	-	-	-	-	-	65	25	40	30	40.0
1.30	1.5	4.2	60	85	120	93	87	-	-	-	-	89.0
1.95	1.5	6.3	65	95	130	90	85	-	-	-	-	93.0
2.0	1.5	6.5	-	-	-	-	-	80	51	43	70	61.0

PDX-kloridin, klofibraatin ja metallisuolojen yhdistelmän vaikutus

Kahtatoista hyperkolesteroleemista potilasta käsiteltiin plasebol-
la 3 kuukautta ja sitten PDX-kloridin (15 g päivässä) ja klofibraatin
(1,5 g päivässä) yhdistelmällä 3 kuukautta. Käsittelyyn lisättiin sitten
metallisuoloja 8:lle 12:sta potilaasta, kuten taulukossa 5 on esitetty,
kun taas jäljelle jääneet 4 potilasta eivät saaneet mitään lisäkäsittelyä.
Potilaiden seerumin kolesterolimääritykset suoritettiin kerran kuussa.

Tulokset

Kuten taulukosta 5 nähdään, magnesiumin, kalsiumin ja alumiinin
suolojen lisäys aiheutti olennaisen lisäälemisen seerumin kolesteroliin,
kun taas potilaat, jotka eivät saaneet tällaista lisää, pysyivät muuttu-
mattomina.

[illegible]

Yllä olevassa taulukossa merkitsee:

PL = plasebo

S = Secholex (15 g päivässä)

Mg = magnesiumhydroksidi (2,4 g päivässä)

Ca = kalsiumkarbonaatti (1,0 g päivässä)

Al = alumiinihydroksidi (2,4 g päivässä)

Mg/Al = magnesium- ja alumiinihydroksidien yhdistelmä (2,4 + 2,4 g = 4,8 g päivässä)

A = klofibraatti (1,5 g/päivässä)

S.Ch. = seerumin kolesterolitaso (mg/100 ml) kussakin käsittelyssä.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksinnön mukaisia koostumuksia.

Esimerkki 1 - Jauheen ja nesteen seos

Kalsiumkarbonaattijauhe	100 g
etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraatti	100 g
talkki (U.S.P.)	10 g
magnesiumstearaatti (U.S.P.)	0,5 g

Hienojakoiset aineosat sekoitettiin perusteellisesti ja käytettiin oraaliin käyttöön kovagelatiinikapseleihin, 500 mg kuhunkin. Kapseleita otettiin 3 x päivässä aterian yhteydessä.

Yllä olevassa esimerkissä p-kloorifenoksi-isovoihappoesteri voidaan korvata ekvivalenttisella määrällä fenoksi-isovoihappoa, 2-metyyli-, 3-metyyli tai 4-metyylifenoksi-isovoihappoa, 3-kloorifenoksi-isovoihappoa, 4-bromifenoksi-isovoihappoa tai 3-metyyli-4-kloorifenoksi-isovoihappoa tai näiden estereitä.

Esimerkki 2 - Jauheen ja mikrokapseloidun nesteen seos

Kalsiumkarbonaattijauhe	100 g
etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraatti (mikrokapseloitu)	150 g
makuaine	5 g
arabikumijauhe	25 g

Koska etyyliesterillä on epämiellyttävä maku, se sekoitetaan sopivimmin muiden aineosien kanssa mikrokapselien muodossa. Etyyliesteri mikrokapseloidaan huokoskokoon noin 150 mikronia ja sekoitetaan sitten muiden aineosien kanssa.

Tässä esimerkissä etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraatti voidaan korvata vastaavalla painomäärällä n-propyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraattia.

Esimerkki 3 - Jauheseos

p-kloorifenoksi-isovoihapon natriumsuola	100 g
kalsiumkloridi	100 g
metyyliiselluloosa	10 g
talkki	10 g
kalsiumstearatti	10 g

Natriumsuola ja kalsiumsuola sekoitetaan hyvin keskenään ja granuloidaan kolmeksi tabletksi (500 mg) oraaliin käyttöön otettavaksi 3 x päivässä aterian yhteydessä.

Yllä olevassa esimerkissä p-kloorifenoksi-isovoihapon natriumsuola voidaan korvata ekvivalenttisella määrällä kalium-, kalsium- tai alumiini-suolaa.

Esimerkki 4 - Öljysuspensio

p-kloorifenoksi-isovoihappo	100 g
kalsiumkarbonaatti	100 g
öljyperusaine	1000 ml

Yllä olevat aineosat sekoitetaan keskenään oraaliin käyttöön. Öljyperusaine sisältää yhtä suuret osat soijaöljyä ja puhdistettua pellavansiemenöljyä, jotka on geelilytetty alumiinimonostearaattilla. Annostus on 1 teelusikallinen päivässä aterian yhteydessä.

Esimerkki 5 - Seos, jossa on aktiviteettia lisäävä kolmas komponentti

monotyydyttämätön fosfatidyylikoliini (soijapavuista)	250 g
etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraatti	250 g
kalsiumkarbonaatti	250 g
α - tokoferoliasetaatti	2,5 g
mono- ja diglyseridejä	120 g
soijaöljy	140 g

Soijaöljy sekoitetaan glyseridiseoksen kanssa, sitten seokseen liuotetaan sekoittaen monityydyttämätön fosfatidyylikoliini samalla kuumentamisen tarpeen mukaan vesihauteella 40-50°C:ssä ja käyttäen inerttiä suojakaasua sekä edullisesti ilman valoa. Sitten lisätään α -tokoferoli ja etyyliesteri ja kalsiumkarbonaatti sekoitetaan mukaan, jolloin muodostuu öljysuspensio. Tämä täytetään kovagelatiinikapseleihin, 500 mg kuhunkin. Kapseleita otetaan 3 x päivässä aterian yhteydessä.

Yllä olevassa esimerkissä etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraatti voidaan korvata vastaavalla painomäärällä 4-metoksifenoksi-isovoihappoa, 2:4-dikloorifenoksi-isovoihappoa tai 2:4:5-trikloorifenoksi-isovoihappoa.

Esimerkki 6 - Emulsio

ruokosokeri	200 g
natriumbentsoaatti	1 g
pyridoksiini HCl	0,6 g
kalsiumkarbonaatti	750 g
polyetyleenisorbitaanimonoo-oleaatti-kondensaatti	10 g
etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraatti	500 g
soijalesitiini	25 g
tokoferoli-seos	2,4 g
propyyli-gallaatti-väkevöite	0,05 g
vesi	400 ml

Ruokosokeri, natriumbentsoaatti, pyridoksiini ja kondensaatti liuotetaan veteen, ja liuos sekoitetaan esterin, lesitiinin, tokoferolien ja gallaatin seokseen. Sitten lisätään kalsiumkarbonaatti, ja saatu emulsio-suspensio homogenoidaan johtamalla tavanomaisen homogenisaattorin lävitse. Näin saadaan oraaliin lääkekäyttöön terapeuttisiin tarkoituksiin sopiva emulsio. Sitä otetaan noin 2 tl (10 ml) 3-4 x päivässä.

Yllä olevassa esimerkissä etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraatti voidaan korvata vastaavalla painomäärällä 3,4-dimetyylifenoksi-isovoihapon, 4-metoksifenoksi-isovoihapon tai 4-t-butyylifenoksi-isovoihapon natrium- tai kaliumsuolaa.

Esimerkki 7 - Kapselit

Kalsiumkarbonaattijauhe	2 g
Klofibraatti	2 g

Nämä aineosat sekoitettiin huolella keskenään ja seoksesta muodostettiin 1 g:n kapseleita, joita annettiin lääkkeeksi 3-4 x päivässä.

Esimerkki 8 - Kapselit

Alumiinihydroksidi	4 g
Klofibraatti	2 g

Nämä aineosat sekoitettiin huolella keskenään, ja seoksesta muodostettiin 0,75 g:n kapseleita, joita otettiin 2 kpl 4 x päivässä.

Esimerkki 9 - Kapselit

Magnesiumkarbonaatti	6 g
Klofibraatti	1,5 g

Nämä aineosat sekoitettiin huolella keskenään, ja seoksesta muodostettiin 8 kapselia, joita annettiin lääkkeeksi 2 kpl 4 x päivässä.

Esimerkki 10 - Jauheen ja nesteen seos

Kalsiumkarbonaattijauhe	40 g
p-kloorifenoksi-isovoihapon kalsiumsuola	100 g
talkki (U.S.P.)	10 g
magnesiumstearaatti (U.S.P.)	0,5 g

Hienoksi jauhetut aineosat sekoitettiin huolella keskenään ja täytettiin sitten 500 mg:n kovagelatiinikapseleihin oraaliin käyttöön. Kapseleita otettiin 3 x päivässä aterian yhteydessä.

Yllä olevassa esimerkissä p-kloorifenoksi-isovoihapon suola voidaan korvata ekvivalenttisella määrällä fenoksi-isovoihappoa, 2-metyyli-, 3-metyyli- tai 4-metyylifenoksi-isovoihappoa, 3-kloorifenoksi-isovoihappoa, 4-bromifenoksi-isovoihappoa tai 3-metyyli-4-kloorifenoksi-isovoihappoa tai näiden suoloja.

Esimerkki 11 - Jauheen ja mikrokapseloidun nesteen seos

magnesiumkarbonaattijauhe	100 g
etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraatti (mikrokapseloitu)	150 g
makuaine	5 g
arabikumijauhe	25 g

Koska etyyliesterillä on epämiellyttävä maku, se sekoitetaan edullisesti muiden komponenttien kanssa mikrokapselien muodossa. Etyyliesteri mikrokapseloidaan huokoskokoon noin 150 mikronia ja sekoitetaan sitten muiden aineosien kanssa.

Tässä esimerkissä etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraatti voidaan korvata vastaavalla painomäärällä n-propyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraattia.

Esimerkki 12 - Jauheseos

p-kloorifenoksi-isovoihapon magnesiumsuola	100 g
kalsiumkloridi	45 g
metyyliiselluloosa	10 g
talkki	10 g
kalsiumstearaatti	10 g

Magnesiumsuoloja ja kalsiumkloridi sekoitetaan hyvin keskenään, granuloidaan ja muodostetaan kolmeksi tabletiksi (500 mg) oraaliin käyttöön. Tabletteja otetaan 3 x päivässä aterian yhteydessä.

Yllä olevassa esimerkissä p-kloorifenoksi-isovoihapon magnesiumsuola voidaan korvata ekvivalenttisella määrällä kalium-, kalsium- tai alumiini-suolaa.

Esimerkki 13 - Öljysuspensio

p-kloorifenoksi-isovoihappo	100 g
magnesiumkarbonaatti	100 g
öljyperusaine	1000 ml

Yllä olevat aineosat sekoitetaan keskenään, seosta käytetään oraalisesti. Öljyperusaine sisältää yhtä suuret osat soijaöljyä ja puhdistettua pellavasimenöljyä, jotka on geelilytetty 1 paino-%:lla alumiinimonostearaattia. Annostus on 1 teelusikallinen 3 x päivässä aterian yhteydessä.

Esimerkki 14 - Seos, jossa on aktiviteettia lisäävä kolmas komponentti

monityydyttämätön fosfatidyylikoliini (soijapuvuista)	250 g
etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraatti	250 g
magnesiumhydroksidi	250 g
α -tokoferoliasetaatti	2,5 g
mono- ja diglyseridejä	120 g
soijaöljy	140 g

Soijaöljy sekoitetaan glyseridiseoksen kanssa, sitten seokseen lisätään sekoittaen monityydyttämätön fosfatidyylikoliini samalla kuumentamisen tarpeen mukaan vesihauteella 40-50°C:ssä ja käyttäen inerttiä suojakaasua, edullisesti myös ilman valoa. Sitten lisätään α -tokoferoli ja etyyliesteri ja magnesiumhydroksidi sekoitetaan mukaan, jolloin muodostuu öljysuspensio. Tämä täytetään kovagelatiinikapseleihin, 500 mg kuhunkin. Kapseleita otetaan 3 x päivässä aterian yhteydessä.

Yllä olevassa esimerkissä etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraatti voidaan korvata vastaavalla painomäärällä 4-metoksifenoksi-isovoihappoa, 2:4-dikloorifenoksi-isovoihappoa tai 2:4:5-trikloorifenoksi-isovoihappoa.

Esimerkki 15 - Emulsio

ruokosokeri	200 g
natriumbentsoaatti	1 g
pyridoksiini HCl	0,6 g
alumiinihydroksidi	750 g
polyetyleenisorbitaanimonoo-oleaatti-kondensaatti	10 g
etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraatti	500 g
soijalesitiini	25 g
tokoferoliseos	2,4 g
propyyliigallaatti-väkevöite	0,05 g
vesi	400 ml

Ruokosokeri, natriumbentsoaatti, pyridoksiini ja kondensaatti liuotetaan veteen, ja liuos sekoitetaan esterin, lesitiinin, tokoferolien ja gallaatin seokseen. Sitten lisätään alumiinihydroksidi, ja saatu emulsio-suspensio homogenoidaan johtamalla tavallisen homogenisaattorin lävitse. Näin saadaan oraaliin lääkekäyttöön terapeuttisiin tarkoituksiin sopiva emulsio. Sitä otetaan noin 2 teelusikallista (10 ml) 3-4 x päivässä.

Yllä olevassa esimerkissä etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraatti voidaan korvata vastaavalla painomäärällä 3,4-dimetyylifenoksi-isovoihapon, 4-metoksifenoksi-isovoihapon tai 4-t-butyylifenoksi-isovoihapon natrium- tai kaliumsuolaa.

Esimerkki 16 - Kapselit

Kalsiumkarbonaattijauhe	0,9 g
p-kloorifenoksi-isovoihapon kalsiumsuola	2 g

Aineosat sekoitettiin hyvin keskenään ja muodostettiin 1 g:n kapsleiksi, joita annettiin 3-4 kertaa päivässä.

Esimerkki 17 - Anioninvaihtajahartsin, klofibraattijohdannaisen ja metallisuolan jauhemainen seos

Kalsiumkarbonaatti	40 g
p-kloorifenoksi-isovoihapon kalsiumsuola	100 g
PDX kloridi	1000 g
arabikumi	300 g

Hienoksi jauhetut aineosat sekoitetaan hyvin keskenään. Oraaliin käyttöön jauhe sekoitetaan hyvin veden kanssa; sopiva päivittäinen annos on 20 g jauhetta jaettuna kolmeen osa-annokseen ja otettuna aterian yhteydessä.

Yllä olevassa esimerkissä p-kloorifenoksi-isovoihapon kalsiumsuola voidaan korvata vastaavalla magnesium-, alumiini- tai vismuttisuolalla. Kalsiumkarbonaatti voidaan korvata magnesiumkarbonaatilla, alumiinihydroksidilla tai vismuttioksidilla. PDX kloridi voidaan korvata kolestipolilla tai kolestyramiinilla.

Esimerkki 18 - Anioninvaihtajahartsin, klofibraattijohdannaisen ja metallisuolan seos tabletteina tai kapseleina

Kalsiumkarbonaatti	20 g
magnesiumhydroksidi	80 g
p-kloorifenoksi-isovoihapon alumiinisuolet	100 g
PDX kloridi	200 g

Yllä olevat aineosat sekoitetaan hyvin keskenään ja täytetään pehmeisiin gelatiinikapseleihin.

Vaihtoehtoisesti tablettien muodostamiseksi lisätään vielä seuraavat aineosat:

talkki	10 g
kalsiumstearaatti	10 g

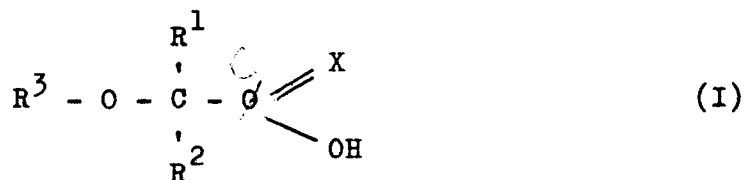
ja seos muodostetaan tableteiksi. Annostus on 3 tablettia (500 mg) 4 x päivässä aterian yhteydessä.

Yllä olevassa esimerkissä kalsiumkarbonaatti voidaan korvata alumiinihydroksidilla, magnesiumhydroksidi kalsiumkloridilla tai vismuttikarbonaatilla. p-kloorifenoksi-isovoihapon alumiinisuolet voidaan korvata vapaalla hapolla tai sen etyyliesterillä, kalium- tai natriumsuolalla. PDX kloridi voidaan korvata kolestipolilla tai kolestyramiinilla.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä veren kolesterolipitoisuutta alentavan valmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) valmistetaan, sinänsä tunnetulla tavalla yksi tai useampi yhdiste, jonka yleinen kaava on



R^1 ja R^2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsevät vetyatomia tai substituotua tai substituomatonta alkyyli-, alkoksi- tai fenoksiryhmää, R^3 on substituoitu tai substituomaton fenyyli-ryhmä, ja X on vety (2 H) tai happi, tai tällaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävää funktionaalista johdannaista, ja

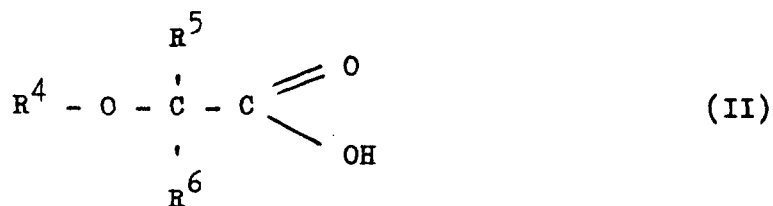
b) saatua yhdistettä tai yhdisteiden seos sekoitetaan yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän metalliyhdisteen kanssa, joka pysyy liukenemaan ruuansulatusnesteisiin ja muodostamaan metallisuolan tai ioneja, jotka pystyvät reagoimaan sappihappojen kanssa muodostaen näistä liukenemattomia tai huonosti liukenevia metallisuoloja, jolloin mainitun metalliyhdisteen kokonaismäärä on 3,2-90 ekvivalenttia yleisen kaavan I mukaisen hapon tai alkoholin ja/tai sen johdannaisen moolia kohti.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmiste sisältää joko yksinään tai yhdistettynä farmaseuttisen kanta-ajan kanssa

a) yhtä tai useampaa yleisen kaavan I mukaista yhdistettä, jossa kaavassa R^1 , R^2 , R^3 ja X merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, tai tällaisen yhdisteen nautittavaksi sopivaa, myrkytöntä funktionaalista johdannaista, ja

b) yhtä tai useampaa nautittavaksi sopivaa, myrkytöntä metalliyhdistettä, joka liukenee ihmisen ruuansulatusnesteisiin ja muodostaa metallisuoloja tai -ioneja, jotka pystyvät reagoimaan sappihappojen kanssa muodostaen näistä liukenemattomia tai huonosti liukenevia metallisuoloja, jolloin myrkyttömän metallin kokonaismäärä on 3,2-90 ekvivalenttia kaavan I mukaisen hapon tai alkoholin ja/tai sen johdannaisen moolia kohti.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmiste sisältää hypokolesteroleemista yhdistettä (vapaana happona), jolla on yleinen kaava:



(jossa R^4 on mono-, di- tai trisubstituoitu fenyyli-ryhmä, jossa on yksi, kaksi tai kolme samanlaista tai erilaista substituenttia seuraavista: halogeeniatomit, alkyyl-, alkoksi- tai hydroksiryhmät, ja jossa R^5 ja R^6 ovat kumpikin riippumatta toisistaan vetyatomi tai alkyyliryhmä), tai tämän nautittavaksi sopivaa, myrkytöntä funktionaalista johdannaista.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmisteessa oleva yleisen kaavan II mukainen veren kolesterolia alentava yhdiste tai sen johdannainen on sellainen, jossa aromaattinen ryhmä R^4 on monosubstituoitu fenyyli-ryhmä.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan II mukainen veren kolesterolia alentava yhdiste tai sen johdannainen on sellainen, jossa aromaattinen ryhmä R^4 on p-kloorifenyyli-, p-etoksifenyyli- tai o-kloorifenyyli-ryhmä.

6. Patenttivaatimusten 2, 3, 4 tai 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan I mukainen veren kolesterolia alentava yhdiste tai sen johdannainen on sellainen, jossa R^5 ja R^6 ovat molemmat metyyli-ryhmiä.

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 2-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmiste on yleisen kaavan I mukaisen hapon metyyli-, etyyli-, propyyli- tai butyyli-esteri tai natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium-, alumiini-, sinkki-, vismutti- tai rautasuola.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 2-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että myrkytön metalliyhdiste on kalsium-, alumiini-, magnesium- tai vismuttiyhdiste.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että myrkytön metalli on kalsium tai sisältää sitä.

10. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 2-9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että myrkyttömän metallin kokonaismäärä on alueella 4-40 ekvivalenttia yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen johdannaisen moolia kohti.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että myrkyttömän metallin kokonaismäärä on alueella 4-20 ekvivalenttia yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen johdannaisen moolia kohti.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä,

että myrkyttömän metallin kokonaismäärä on alueella 4-15 ekvivalenttia yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen johdannaisen moolia kohti.

13. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 2-12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmiste sisältää myös makuainetta ja/tai synteettistä makeutusainetta ja/tai syötävää väriä ja/tai kantoainetta ja/tai ulosteen pehmenysainetta ja/tai pinta-aktiivista ainetta.

14. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 2-13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmiste sisältää myös lipolyyttistä yhdistettä.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lipolyyttinen yhdiste on monotydyttämätön fosfatidyylikoliini.

16. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 2-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmiste sisältää myös yhtä tai useampaa nautittavaksi hyväksyttävää, myrkyttöä emäksistä anioninvaihtajahartsia, jolloin hartsin määrä on 50-8000 g yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen moolia kohti.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmisteessa on hartsia 150-3000 g yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen moolia kohti.

18. Patenttivaatimuksen 16 tai 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että emäksinen, myrkytön anioninvaihtajahartsi on ristisidottu tai ei-ristisidottu veteen liukenematon synteettinen polymeeri tai polysakkaridi, joka on substituoitu aminoryhmillä (jotka voivat olla kvaternisoituja).

19. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hartsi on polysakkaridin (joka voi olla ristisidottu tai ei-ristisidottu) tai sen johdannainen ω -dialkyyliaminoalkyyli-, ω -aminoalkyyli-, ω -guanidinoalkyyli- tai ω -(p-aminofenyyli)alkyylietteri tai tällaisen eetterin ja hapon muodostama myrkytön suola.

20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hartsin polysakkaridi on dekstraani, joka on ristisidottu epikloorihydriinin tai selluloosan kanssa.

21. Patenttivaatimuksen 19 tai 20 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että eetterin sisältämä alkyyliryhmä tai -ryhmät sisältävät 1-4 hiiliatomia.

22. Patenttivaatimuksen 20 tai 21 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että emäs on Leuconostoc-kannan vaikutuksesta sakkaroosin vesiliuokseen tuotettu anhydroglukoosipolymeeri tai veteen liukenematon ristisodottu dekstraani, joka on tuotettu bifunktionaalisen yhdisteen vaikuttaessa vesiliukoiseen dekstraaniin.

23. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 19-22 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hartsien sisältämät aminoalkyyli-ryhmät ovat 2-dietyyliaminoetyyli-, aminoetyyli-, guanidinoetyyli ja/tai p-aminobentsyyli-ryhmiä.

24. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 19-23 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetyn eetterin suola on hydrokloridi.

25. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetty emäksinen myrkytön anioninvaihtaja-hartsin on veteen liukenematon korkeamolekyyllipainoinen ~~tuote reaktiosta~~ polyalkyleenipolyamiinin ja epikloorihydriinin ja/tai glyseroli-1,3-dikloorihydriinin kesken.

26. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että emäksinen, myrkytön anioninvaihtajahartsin on veteen liukenematon korkeamolekyyllipainoinen reaktiotuote ~~reaktiosta~~ polyalkyleenipolyamiinin ja alifaattisen bis-epoksiyhdisteen kesken.

27. Patenttivaatimuksen 26 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että bis-epoksiyhdiste on 1,2:3,4-epoksibutaani tai α,ω -alkyleeniglykolin bis-epoksi(propyylietteri) tai bis-epoksipropyylietteri.

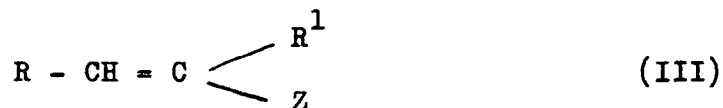
28. Patenttivaatimuksen 26 tai 27 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktiossa käytetty polyalkyleenipolyamiini on polyetyleenipolyamiini.

29. Patenttivaatimuksen 28 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polyetyleenipolyamiini on trietyleenitetramiini, tetraetyleenipentamiini tai pentaetyleeniheksamiini.

30. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 25-29 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktiotuotteessa osa aminoryhmistä on kvaternisoitu ja muodostettu kloridisuoloiksi.

31. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että emäksinen, myrkytön anioninvaihtajahartsin on hartsin, joka on muodostettu polymeroimalla etyleenityydyttämättömiä monomeereja, jotka kukin sisältävät ainakin yhden aminoryhmän, ja aminoryhmät hartsissa on kvaternisoitu.

32. Patenttivaatimuksen 31 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että etyleenityydyttämätön monomeeri on yleisen kaavan



mukainen yhdiste (jossa kaavassa R on vetyatomi, metyyli-, fenyyli-, karboksi-, karboksimetyyli- tai karboksietyyli-ryhmä; R^1 on vetyatomi, metyyli-ryhmä tai kaavan $-CH_2COOX$ mukainen ryhmä, jossa X on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä; ja Z on pyridinium- tai karboksyyliesteriryhmitty-, jossa ei ole alifaattista tyydyttämättömyyttä, ja joka sisältää kvaternäärisen ammoniumryhmän).

33. Patenttivaatimuksen 32 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan III mukainen yhdiste on vinyylipyridiini, α -metyyli-vinyylipyridiini tai sellaisen ω -dialkyyliaminoalkanolin, jonka kumpikin N-alkyyli-ryhmä sisältää korkeintaan neljä hiiliatomia, akryylihapo-, metakryylihapo-, krotonihapto-, kaneelihapto- tai -metyylikaneelihaptoesteri.

34. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 31-33 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aminoryhmien kvaternisointi ennen polymerisointia tai sen jälkeen suoritetaan reaktiossa alkyylihalogenidin, dialkyylisulfaatin tai trialkyylifosfaatin kanssa.

35. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hartsi on etyleenityydyttämättömän aminosubstituoidun jossakin patenttivaatimuksista 31-34 määritellyn monomeerin ja sellaisen etyleenisubstituoidun monomeerin, jossa ei ole aminoryhmiä, kopolymeeri.

36. Patenttivaatimuksen 35 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetty ei-aminomonomeeri on alkyylimetakrylaatti, jonka alkyyliryhmässä on 1-4 hiiliatomia, monosyklinen aromaattinen hiilivety tai halogeenihiilivety, joka sisältää vinylideeniryhmän, vinyylialkanaatti, jonka alkanaattiryhmässä on 1-4 hiiliatomia tai etyleenityydyttämätön nitrili.

37. Patenttivaatimuksen 35 tai 36 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ei-aminomonomeeria käytetään määrinä, jotka eivät ylitä 50 % aminopitoisen monomeerin painosta.

38. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hartsi on valmistettu polymeroimalla aminopitoinen monoetyleenityydyttämätön jossakin patenttivaatimuksista 31-34 määriteltä monomeeri (mahdollisesti lisäten jossakin patenttivaatimuksista 35-37 määriteltä ei-aminomonomeeria) korkeintaan 20 %:n kanssa (laskettu kaikkien komonomeerien yhteispainosta) monomeeria, jossa ei ole ionisoituvia ryhmiä, ja joka sisältää ainakin kaksi etyleenityydyttämätöntä ryhmää.

39. Patenttivaatimuksen 38 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että dietyleenimonomeeri on metyleenibis-akryyliamidi, metyleeni-bis-metakryyliamidi, alkyleeniglykoli-bis-akrylaatti, alkyleeniglykoli-bis-metakrylaatti, divinyyli-monosyklinen aromaattinen hiilivety, tris(alkenyyl)amiini tai polyalkyloitu polyoli tai sokeri.

40. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 16-18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että emäksinen, myrkytön anioninhaitajahartsi on styreenipolymeeri, jossa on emäksisiä ryhmiä substituentteina.

41. Patenttivaatimuksen 40 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hartsi on valmistettu kopolymeroimalla styreeni ja pienehkö määrä divinylibentseeniä, minkä jälkeen polymeeri on kloorimetyloitu ja tuotetta on käsitelty tertiäärisellä amiinilla.

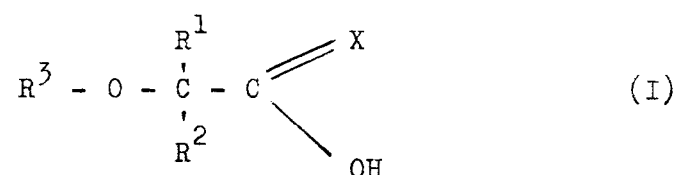
42. Patenttivaatimuksen 41 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että divinyylibentseenin osuus on korkeintaan 5 % styreenin painosta.

43. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 2-42 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että veren kolesterolia alentava lääke on etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraatti, metalliyhdiste on kalsiumia, magnesiumia, tai vismuttia sisältävä yhdiste, ja metallin kokonaismäärä on alueella 4-15 ekvivalenttia esterimoolia kohti.

Patentkrav:

1. Sätt att behandla hyperkolesterolemi, k ä n n e t e c k n a t därav, att man till patienten administrerar per os

a) en eller flera hypokolesterolemiska föreningar med den allmänna formeln:



vari R^1 och R^2 , som kan vara lika eller olika, vardera betecknar en väteatom eller en substituerad eller osubstituerad alkyl-, alkoxi- eller fenoxigrupp, R^3 betecknar en substituerad eller osubstituerad fenylgrupp och X betecknar väte (2H) eller syre, eller upptagbara, ofgiftiga funktionella derivat av nämnda föreningar; och

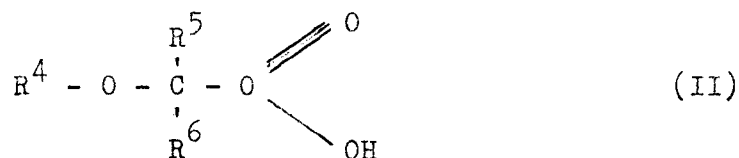
b) en eller flera upptagbara, ofgiftiga metallföreningar, som är lösliga i humana gastrointestinala safter för bildning av metallsalter eller -joner, som kan reagera med gallsyror under bildning av olösliga eller svår-lösliga metallsalter av dessa gallsyror; varvid den totala mängden ofgiftig metall utgör 3,2-90 ekvivalenter per mol syra eller alkohol med den allmänna formeln I och/eller derivat därav.

2. Farmaceutisk komposition för användning vid behandling per os av hyperkolesterolemi, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller

a) en eller flera föreningar med den i patentkravet 1 angivna allmänna formeln I, vari R^1 , R^2 , R^3 och X har i patentkravet 1 angivna betydelser, eller upptagbara, ofgiftiga funktionella derivat av nämnda föreningar; och

b) en eller flera upptagbara, ofgiftiga metallföreningar, som är lösliga i humana gastrointestinala safter för bildning av metallsalter eller -joner, som kan reagera med gallsyror under bildning av olösliga eller svår-lösliga metallsalter av dessa gallsyror; varvid den totala mängden ofgiftig metall utgör 3,2-90 ekvivalenter per mol syra eller alkohol med formel I och/eller derivat därav, antingen separat eller derivat därav, antingen separat eller i kombination med en farmaceutisk bärare.

3. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att den hypokolesterolemiska föreningen i den fria syraformen motsvarar den allmänna formeln:



vari R^4 betecknar en mono-, di- eller tri-substituerad fenylgrupp, som upp-
bär en, två eller tre lika eller olika substituenten, som utgöres av halogen-
atomer eller alkyl-, alkoxi- eller hydroxigrupper, och vari R^5 och R^6 obe-
roende av varandra vardera betecknar en väteatom eller en alkylgrupp, eller
ett upptagbart, ogiftigt funktionellt derivat av nämnda syra.

4. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att det blodkolesterolsänkande medlet med den allmänna for-
meln II eller ett derivat därav är ett sådant vari den aromatiska gruppen
 R^4 utgör en mono-substituerad fenylgrupp.

5. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att det blodkolesterolsänkande medlet med den allmänna formeln
II eller ett derivat därav är ett sådant vari den aromatiska gruppen R^4 är
en p-klorfenyl-, p-etoxifenyl- eller o-klorfenylgrupp.

6. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 2-5, k ä n-
n e t e c k n a d därav, att det blodkolesterolsänkande medlet med den all-
männa formeln I eller ett derivat därav är ett sådant vari R^5 och R^6 båda
utgör metylgrupper.

7. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 2-7, k ä n-
n e t e c k n a d därav, att det blodkolesterolsänkande medlet är en metyl-,
etyl-, propyl- eller butylester eller ett natrium-, kalium-, kalcium-, mag-
nesium-, aluminium-, zink-, vismut- eller järnsalt av syran med den allmänna
formeln I.

8. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 2-7, k ä n-
n e t e c k n a d därav, att den ogiftiga metallföreningen utgör eller
innefattar kalcium-, aluminium-, magnesium- eller vismutföreningar.

9. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att den ogiftiga metallen är eller innefattar kalcium.

10. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 2-9, k ä n-
n e t e c k n a d därav, att den totala mängden ogiftig metall utgör 4-40
ekvivalenter per mol förening med den allmänna formeln I eller derivat därav.

11. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att den totala mängden ogiftig metall utgör 4-20 ekvivalenter
per mol förening med den allmänna formeln I eller derivat därav.

12. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k-
n a d därav, att den totala mängden ogiftig metall utgör 4-15 ekvivalenter

per mol förening med den allmänna formeln I eller derivat därav.

13. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 2-12, k ä n n e t e c k n a d därav, att den även innefattar ett aromatiserande material och/eller syntetiska sötningsmedel och/eller ätliga färgämnen och/eller en bärare och/eller ett faecesmjukningsmedel och/eller ett ytaktiv ämne.

14. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 2-13, k ä n n e t e c k n a d därav, att den även innefattar en lipolytisk förening.

15. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a d därav, att den lipolytiska föreningen är fleromättat fosfatidylkolin.

16. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 2-15, k ä n n e t e c k n a d därav, att den även innefattar ett eller flera upptagbara, ogiftiga basiska anjonbytarhartser, varvid andelen harts utgör 50-8000 g per mol förening med den allmänna formeln I.

17. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 16, k ä n n e t e c k n a d därav, att andelen harts är 150-3000 g per mol förening med den allmänna formeln I.

18. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 16 eller 17, k ä n n e t e c k n a d därav, att det basiska, ogiftiga anjonbytarhartset är en tvärförbunden eller icke tvärförbunden, vattenolöslig syntetisk polymer eller en polysackarid, substituerad med aminogrudder (som kan vara kvaterniserade).

19. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 16-18, k ä n n e t e c k n a d därav, att hartset är en ω -dialkylaminoalkyl-, ω -aminoalkyl-, ω -guanidinoalkyl- eller ω -(p-aminofenyl)alkyleter av en polysackarid (som kan vara tvärförbunden eller ej) eller ett derivat därav, eller ett ogiftigt salt bildat av en sådan eter med en syra.

20. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 19, k ä n n e t e c k n a d därav, att polysackaridbasen för hartset är en dextran, tvärförbunden med epiklorhydrin, eller cellulosa.

21. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 19 eller 20, k ä n n e t e c k n a d därav, att etern är en sådan vari varje alkylgrupp innehåller 1-4 kolatomer.

22. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 20 eller 21, k ä n n e t e c k n a d därav, att basen är en anhydroglukospolymer, som har producerats genom inverkan av *Leuconostoc* på en vattenlösning av sackaros, eller en vattenolöslig, tvärförbunden dextran, framställd genom inverkan av en bifunktionell förening på vattenlösning dextran.

23. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 19-22, k ä n n e t e c k n a d därav, att aminoalkylgrupperna i hartserna är 2-di-

etylaminooetyl-, aminoetyl-, guanidinoetyl- och/eller p-aminobensylgrupper.

24. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 19-23, k ä n n e t e c k n a d därav, att saltet av den använda etern är en hydroklorid.

25. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 16-18, k ä n n e t e c k n a d därav, att det använda basiska, ogiftiga anjonbytarhartset är en vattenolöslig, högmolekylär reaktionsprodukt, erhållen genom omsättning av en polyalkylenpolyamin med piklorhydrin och/eller glycerol-1,3-diklorhydrin.

26. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 16-18, k ä n n e t e c k n a d därav, att det basiska, ogiftiga anjonbytarhartset är en vattenolöslig, högmolekylär reaktionsprodukt, som erhålles genom omsättning av en polyalkylenpolyamin med en alifatisk bisepoxiförening.

27. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 26, k ä n n e t e c k n a d därav, att bisepoxiföreningen är 1,2:3,4-bisepoxibutan, bisepoxi-(propyleter) eller en bisepoxipropyleter av en α,ω -alkylenglykol.

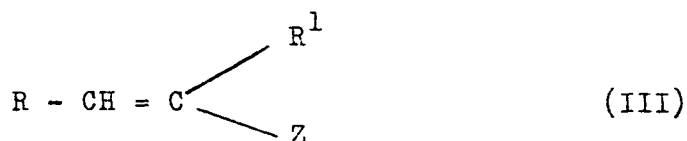
28. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 26 eller 27, k ä n n e t e c k n a d därav, att den polyalkylenpolyamin som användes vid omsättningen är en polyetylenpolyamin.

29. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 28, k ä n n e t e c k n a d därav, att polyetylenpolyaminen är trietylentetramin, tetraetylenpentamin eller pentaetylenhexamin.

30. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 25-29, k ä n n e t e c k n a d därav, att i reaktionsprodukten en andel av aminogrupperna är kvaterniserade och bildar kloridsalter.

31. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 16-18, k ä n n e t e c k n a d därav, att det basiska, ogiftiga anjonbytarhartset är ett harts, bildat genom polymerisation av en eteniskt omättad monomer, som innehåller minst en aminogrupp, varvid aminogrupperna i hartset är kvaterniserade.

32. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 31, k ä n n e t e c k n a d därav, att den eteniskt omättade monomeren är en förening med den allmänna formeln:



vari R betecknar en väteatom eller en metyl-, fenyl-, karboxi-, karboxi- eller karboxietylgrupp, R^1 betecknar en väteatom, en metylgrupp eller en

grupp med formeln $-\text{CH}_2\text{COOX}$, vari X betecknar en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, och vari Z betecknar en pyridinium- eller karboxylestergruppering, som är fri från alifatisk omätnad och som innehåller en kvaternär ammoniumgrupp.

33. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 32, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen med den allmänna formeln III är vinylpyridin, α -metylvinylpyridin eller en akrylsyra-, metakrylsyra-, krotonsyra-, kanel- eller α -metylkannelsyraester av en ω -dialkylaminoalkanol, vari varje N-alkylgrupp icke innehåller mer än 4 kolatomer.

34. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 31-33, k ä n n e t e c k n a d därav, att kvaterniseringen av aminogrupperna före eller efter polymerisation åstadkommes genom omsättning med en alkylhalid, ett dialkylsulfat eller ett trialkylfosfat.

35. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 16-18, k ä n n e t e c k n a d därav, att hartset är en sampolymer av en eteniskt omätnad, aminosubstituerad monomer enligt något av patentkraven 31-34 och en eller flera eteniskt omätnade monomerer, som är fria från aminogrupper.

36. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 35, k ä n n e t e c k n a d därav, att den använda aminofria monomeren är ett alkylmetakrylat, vari alkylgruppen innehåller 1-4 kolatomer, ett monocykliskt, aromatiskt kolväte eller halogenkolväte, som innehåller en vinylidengrupp, ett vinylalkanoat med 1-4 kolatomer i alkanoatgruppen eller en eteniskt omätnad nitril.

37. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 35 eller 36, k ä n n e t e c k n a d därav, att den aminofria monomeren användes i en mängd, som icke överstiger 50 % av vikten av den aminohaltiga monomeren.

38. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 16-18, k ä n n e t e c k n a d därav, att hartset är ett sådant som har framställts genom polymerisation av en aminohaltig, monoeteniskt omätnad monomer av det slag som definieras i patentkraven 31-34 (med en eventuell tillsats av en aminofri monomer av det slag som definieras i patentkraven 35-37) och icke mer än 20 % (räknat på den totala vikten av samtliga sammonomerer) av en monomer, som är fri från joniserbara grupper och innehåller minst två eteniskt omätnade grupper.

39. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 38, k ä n n e t e c k n a d därav, att den dieteniska monomeren är metylenbisakrylamid, metylenbismetakrylamid, ett alkylenglykolbisakrylat, ett alkylenglykolbismetakrylat, ett monocykliskt, aromatiskt divinylkolväte, en tris(alkenyl)amin eller en polyalkenylerad polyol eller socker.

40. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 16-18, k ä n n e t e c k n a d därav, att det basiska, ogiftiga anjonbytarhartset är en styrenpolymer, substituerad med basiska grupper.

41. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 40, k ä n n e t e c k n a d därav, att hartset är ett sådant som har framställts genom sampolymerisation av styren med en mindre andel divinylbensen, varvid polymeren därefter klormetyleras och produkten behandlas med en tertiär amin.

42. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 41, k ä n n e t e c k n a d därav, att andelen divinylbensen icke är större än 5 % av vikten av styren.

43. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 2-42, k ä n n e t e c k n a d därav, att det blodkolesterolsänkande medlet är etyl-p-klorfenoxiisobutytrat, att metallföreningen är en kalcium-, magnesium-, aluminium- eller vismuthaltig förening och att den totala mängden metall är 4-15 ekvivalenter per mol av estern.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____
Iso-Britannia - Storbritannien _____
Norja - Norge _____
Ranska - Frankrike _____
Ruotsi - Sverige _____
Saksa - BRD - Tyskland _____
Sveitsi - Schweiz _____
Tanska - Danmark _____
USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

A Burger: Medicinal Chemistry
1970 S. 1161-1162, 1164, 1709

78-06-15 Hely Comm

Allekirjoitus

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