

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 811088 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 811088

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D401/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.04.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.04.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.10.1981**

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

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

09.04.1980 US 138,706

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • E.I. Du Pont de Nemours and Company, 1007 Market Street, Wilmington, DE 19898, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Finizio, Michael, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Masennuksenvastaisia pyrrolyliperidiinejä.

Antidepressiva pyrrolyliperidiner.

Masennuksenvastaisia pyrrolyylipiperidiinejä

Keksintö koskee pyrrolyylipiperidiinejä, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttöä masennuksenvastaisina aineina.

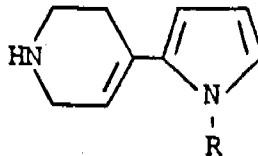
Psykoosit ja neuroosit ovat mentaalisairauksia. Käsittelyä vaativia oireita ovat masennus, tuskaisuus, levottomuus ja hallusinaatiot. Erityisesti sekä reaktiivisten että endogeenisten masennusten hoitoon käsiteltyjä lääkkeitä ovat monoamino-oksidaasin (MAO) inhibiittorit, kuten iproniatsidi, tranyylisypromiini, nialamidi, feneltsiini ja pargyliini, sekä MAO-inhibiittoreihin kuulumattomat trisykliset aromaattiset dibentsatsepiinit, kuten imipramiini, ja dibentsosykloheptadieenit, kuten amitriptyliini.

Kaikilla näillä lääkeaineilla on sivuvaikutuksia. MAO-inhibiittorit aiheuttavat vapinaa, unettomuutta, liikkahikoilua, kiihottumista, hypermaanista käyttäytymistä, sekavuutta, hallusinaatioita, kouristuksia, pystyasennossa esiintyvää verenpaineen alenemista sekä kuoleman. Ne aiheuttavat usein huimausta, pyörrytystä, päänsärkyä, siemensyöksyn estymistä, virtsaamisen vaikeutumista, heikkoutta, väsymystä, suun kuivumista, ummetusta ja näön hämärtymistä. Imipramiini voi aiheuttaa näön hämärtymistä, suun kuivumista, ummetusta, virtsausvaikeuksia, pystyasennon alentunutta verenpainetta, hikoilun estymistä, sydäninfarktin ja verentungoksesta aiheutuvan sydänhalvauksen. Samankaltaisia häiriöitä saattaa esiintyä amitriptyliiniä käytettäessä.

Sellaisten psykoterapeuttisten lääkkeiden tarve, joilla on vähemmän sivuvaikutuksia kuin nykyisin käytetyillä lääkkeillä, on siten olemassa. Myös sellaisia lääkeaineita tarvitaan, joiden vaikutustapa on erilainen kuin nykyisin käytetyillä, koska näistä

ei mikään ole täysin tehokas. Keksinnön mukaiset yhdisteet täyttävät nämä vaatimukset.

JP-patenttihakemus 73/56687 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Inc.) koskee sokeritaudin-
5 vastaisia ja tulehduksenvastaisia aineita, joilla on kaava



10

jossa R on vety tai alkyyli. Näitä yhdisteitä valmistetaan dehydratoimalla vastaavista piperidinoleista.

Keksinnön kohteena ovat seuraavat yhdisteet
15 (a) 1-metyyli-4-(1-metyylipyrrol-2-yyli)-4-piperidinoli,

(b) 1,2,3,6-tetrahydro-1-metyyli-4-(1-metyylipyrrol-2-yyli)pyridiini ja

(c) (a):n ja (b):n farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.
20

Keksinnön kohteena ovat myös farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät tehokkaan masennuksenvastaisen määrän ainakin yhtä edellä mainituista yhdisteistä, sekä myös menetelmä nisäkkäiden masennuksen hoitamiseksi.
25

Keksinnön kohteena on edelleen menetelmä edellä esitettyjen yhdisteiden valmistamiseksi, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että

(a) n-butyylilitium saatetaan reagoimaan N-metyylipyrrolin kanssa inertissä liuottimessa,
30

(b) saatu litiumsuola saatetaan reagoimaan 1-metyyli-4-piperidonin kanssa noin 0° - noin 25°C:ssa, ja

(c) 1-metyyli-4-(1-metyylipyrrol-2-yyli)-4-piperidinoli otetaan talteen tai muodostetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai dehydratoi-
35

5 kaavat:

5 kaavat:



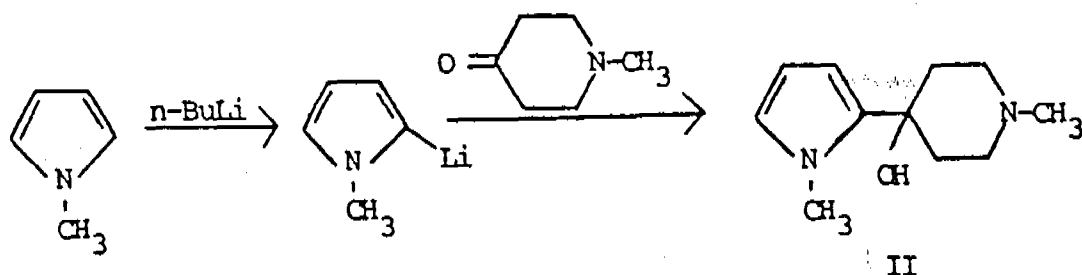
II

15

20

30

Edellä olevia reaktiota voidaan kuvata seuraavilla reaktiokaavoilla:



5

Kaavan I mukainen yhdiste valmistetaan kaavan II mukaisesta yhdisteestä dehydratoimalla sopivalla heikosti vaikuttavalla dehydratointiaineella, kuten alumiinioksidilla, piidioksidilla tai silikaatilla. Tässä käytettynä "dehydratointiaine" tarkoittaa heikosti vaikuttavaa kemiallista yhdistettä, joka poistaa vettä orgaanisesta yhdisteestä vaikuttamatta muuten sen molekyyliin. Vahvoja tunnettuja dehydratointiaineita, kuten rikkihappoa tai fosforipentoksidia ei voida käyttää.

15

Kaavan II mukaisen yhdisteen dehydratointi suoritetaan kuumentamalla kaavan II mukaista yhdistettä tolueenissa palautusjäähdytyslämpötilassa heikosti vaikuttavan dehydratointiaineen läsnäollessa 1-5 tuntia.

20

Kaavojen I ja II mukaisia yhdisteitä voidaan myös käyttää lääkekoostumuksiin ja menetelmiin suolan muodossa, jota käytetään emästä vastaava ekvivalenttimäärä. Suoloja muodostetaan farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa, jotka ovat alan asiantuntijoille hyvin tunnettuja. Esimerkkejä sopivista hapoista ovat kloorivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo, bromivetyhappo, oksaalihappo, maleiinihappo, meripihkahappo, bentsoehappo, maitohappo, pamo-

25

iinihappo. Edullisia ovat kloorivetyhapon suolat.

30

Esimerkki 1

1-metyyli-4-(1-metyylipyrrol-2-yyli)-4-piperidinoli
N-metyylipyrrolin (24,2 g) liuokseen dietyyli-eetterissä (250 ml) lisättiin typpikehässä tipoittain huoneen lämpötilassa 1,6-m n-butyylilitiumin heksaaniliuosta (175 ml). Lisäyksen päätyttyä saatua seosta kuu-

35

mennettiin palautusjäähdyttään ja sekoittaen 16 tuntia, sitten seos jäähdytettiin 0°C:seen. Siihen tiputettiin tiputussuppilosta 34 g 1-metyyli-4-piperidonia, jolloin lisäyksen aikana reaktioseoksen lämpötila pidettiin 0°C:ssa jäähdyttämällä reaktioastiaa jää-asetonihauteessa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia, sitten seos kaadettiin jääveteen, jolloin saatiin 26 g kiteistä otsikon yhdistettä. Kiteyttämällä heptaanista saatiin valkeita prismoja, sp. 123-123,5°C.

Esimerkki 2

1,2,3,6-tetrahydro-1-metyyli-4-(1-metyylipyrrol-2-yyli)pyridiini-hydrokloridisuola
1-metyyli-4-(1-metyylipyrrol-2-yyli)-4-piperidinolin (3 g), Florisilin[®] (3 g) ja tolueenin (50 ml) seosta keitettiin palautusjäähdyttään 5 tuntia, seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, dekantoitiin ja haihdutettiin. Saatu raskas öljy liuotettiin 20 ml:aan dietyylieetteriä. Liuokseen johdettiin HCl-kaasua, jolloin saatiin otsikon yhdiste kiteisenä. Saanto 2,2 g, sp. 222-230°C.

Annosmuotoja

Keksinnön mukaisilla masennuksenvastaisilla aineilla voidaan käsitellä reaktiivista tai endogeenistä tyyppiä olevaa masennusta millä tahansa sopivalla tavalla, jolla aktiivinen aine saatetaan nisäkkään kehon kohtaan, jossa aine vaikuttaa. Yhdisteitä voidaan antaa millä tahansa tavallisella lääkeenantotavalla. Lääkeanto voi olla esimerkiksi parenteraalinen, so. ihonalainen, suonensisäinen, lihaksensisäinen tai intraperitoneaalinen. Vaihtoehtoisesti tai samanaikaisesti voidaan käyttää oraalista lääkeantoa. Yhdisteitä voidaan antaa yksinään, mutta yleensä niitä annetaan farmaseuttisen kantaja-aineen kanssa, jonka valinta riippuu lääkkeenantotavasta ja farmaseuttisesti standardi-

*Florisil on synteettinen magnesiumsilikaatti absorbentti jota valmistaa Floridin Co.

käytännöstä.

Annos riippuu tietenkin tunnetuista tekijöistä, kuten käytetyn aineen farmakodynaamisista ominaisuuksista, sen käyttötavasta ja annostustiestä, potilaan, 5 terveydentilasta ja painosta, oireiden luonteesta ja vakavuudesta, käsiteltyjen ajankohdasta ja tiheydestä sekä toivotusta tuloksesta. Aktiivisen aineen vuorokausiannos on yleensä noin 0,1-8,0 mg/kehonpaino-kg. Tavallisesti aktiivisen aineen vrk-annos, jolla saadaan haluttu tulos, on 0,25-4,0 ja edullisesti 0,5-2,0 10 mg/kg vuorokaudessa annettuna 2-4 osa-annoksena tai hitaasti lääkeainetta vapauttavana valmisteena.

Sisäiseen käyttöön tarkoitettut annosmuodot (koostumukset) sisältävät noin 1,0 - 500 mg aktiiviainetta 15 yksikköä kohti. Näissä farmaseuttisissa koostumuksissa aktiiviainetta on yleensä noin 0,5-95 paino-% laskettuna koostumuksen kokonaispainosta.

Aktiiviaine voidaan antaa oraallisesti kiinteänä annosmuotona, kuten kapseleina, tabletteina tai jauheina, 20 tai nestemuotoina, kuten eliksiireinä, siirappeina ja suspensioina; aktiiviainetta voidaan käyttää myös parenteraalisesti steriileinä nestemäisinä annosmuotoina.

Gelatiinikapselit sisältävät aktiiviainetta ja 25 jauhemaista kantajaa, kuten laktoosia, sakkaroosia, mannitolia, tärkkelystä, selluloosajohdannaisia, magnesiumstearaattia, steariinihappoa ym. samoja laimennusaineita voidaan käyttää tabletteihin. Sekä tabletit että kapselit voidaan valmistaa hitaasti retardimuotoon, josta 30 lääkeainetta vapautuu useiden tuntien aikana. Puristetut tabletit voidaan päällystää sokerilla epämiellyttävän maun peittämiseksi ja tabletin suojaamiseksi ilmakehän vaikutukselta tai enteropäällysteellä tabletin selektiivisen hajoamisen aikaansaamiseksi 35 ruuansulatuselimissä.

Nestekoostumukset oraaliseen lääkeantoon voivat sisältää väri- ja makuaineita, jotta ne miellyttäisivät potilasta.

Parenteraalisiin liuoksiin sopivia väliaineita ovat vesi, öljyt, suolaliuos, vesipitoinen dekstroosi (glukoosi) ja muut sokeriliuokset ja glykolit, kuten propyleeniglykoli tai polyetyleeniglykolit. Parenteraaliseen lääkeantoon tarkoitettut liuokset sisältävät edullisesti aktiivista ainetta vesiliukoisena suolana, lisäksi ne sisältävät stabilointiainetta ja tarvittaessa puskuria. Stabilointiaineina voidaan käyttää natriumbisulfiittia, natriumsulfiittia tai askorbiinihappoa joko yksinään tai toistensa kanssa sekoitettuna. Voidaan myös käyttää sitruunahappoa tai sen suoloja ja natrim-EDTA:na. Lisäksi parenteraaliset liuokset voivat sisältää säilöntäaineita, kuten bentsalkoniumkloridia, metyyli- tai propyyliparabeenia tai klooributanolia.

Sopivia farmaseuttisia kantaja-aineita on esitetty alan standardihakuteoksessa teoksessa Remington's Pharmaceutical Sciences, E.W. Martin.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttökelpoisia farmaseuttisia annosmuotoja esitetään seuraavassa:

Kapselit

Suuri määrä kapseleita valmistetaan käyttämällä standardi-kaksiosaisiin kovagelatiinikapseleihin kuhunkin 25 mg aktiiviainetta, 24 mg talkkia ja 6 mg magnesiumstearaattia.

Pehmeägelatiinikapseleita saadaan valmistamalla aktiiviaineen ja soijaöljyn seos ja täyttämällä se positiivisen painepumpun avulla pehmeägelatiinikapseleihin, 25 mg aktiiviainetta kuhunkin. Kapselit pestään petrolieetterissä ja kuivataan.

Tabletit

Suuri määrä tabletteja valmistetaan tavanomaisella tavalla siten, että annosyksikkö sisältää 25 mg

- aktiiviainetta, 0,2 mg kolloidista piidioksidia, 5 mg magnesiumstearaattia, 275 mg mikrokiteistä sellulosa, 11 mg maissitärkkelystä ja 98,8 mg laktoosia. Sopiva päällyste tekee tabletit miellyttävämmiksi nauttia
5 tai saa aikaan hidastetun aktiiviaineen vapautumisen.

Injektiovalmiste

- Injektoitava parenteraaliseen lääkeantoon tarkoitettu koostumus valmistetaan sekoittamalla 1,5 paino-% aktiiviainetta 10-%:iseen propyleeniglykolin
10 vesiliuokseen. Liuos tehdään isotoniseksi natriumkloridilla ja steriloidaan suodattamalla.

Suspensio

- Oraaliseen lääkeantoon tarkoitettu suspensio valmistetaan siten, että 5 ml suspensiota sisältää 25 mg
15 hienojakoista aktiiviainetta, 200 mg natriumkarboksimetyyliselluloosaa, 5 mg natriumbentsoaattia, 1,0 g sorbitoliliuosta (U.S.P.) ja 0,025 mg vaniliinia.

Antidepressanttivaikutus

- Keksinnön mukaisten yhdisteiden antidepressanttivaikutus osoitettiin valkeilla naarashiirillä suoritetuissa kokeissa, joissa estettiin tetrabenatsiinilla aiheutettu sedaatio ja depressio. Tätä hiirikoetta voidaan pitää ihmisten suhteen ohjetta antavana (Everett, "The Dopa Response Potentiation Test and Its Use in
20 Screening for Antidepressant Drugs", sivu 164, Antidepressant Drugs" (Proceedings of the First International Symposium), toimittajat; S. Garattini ja M.N.G. Dukes, 1967)).
25

Esimerkki A

- 30 10 Carworth CF₁S naarashiiren (18-21 g) ryhmän annettiin olla ilman ravintoa 1,5 tuntia, sitten niille pakkosyötettiin oraalisesti antagonistiyhdisteitä annoksina 0, 0,33, 1, 3, 9, 27 ja 81 mg/kg 0,20 ml:ssa metbocelin (1 %) ja Tween 80:n (1,25 %) vesiliuosta. 30 mi-

nuuttia myöhemmin hiirille annettiin intraperitoneaalisesti tetrabenatsiinia (metaanisulfonaattina) liuotettuna 0,20 ml:aan 0,05-m KCl pH-arvossa 2,0. Tunnin kuluttua tehtiin havvaintoja antagonistin antamisesta (30 minuuttia tetrabentatsiiniannon jälkeen), hiirissä ilmenevästä tutkimisaktiivisuudesta ja ptosiksesta (silmän riippuluomi). Hiirellä katsottiin olevan normaali tutkimisaktiivisuus (sedaation puuttuminen), kun koelaatikossa olevasta 10 hiiren ryhmästä hännästä nostettu hiiri pantuna ruostumattomasta teräksestä valmistetun koelaatikon kannelle (32 x 20 cm, verkon silmäkoko 8 mm) joko käänsi päätänsä vaakatasossa 30° molempiin suuntiin tai liikkui verkon reunalle 10 sekunnin kuluessa siitä, kun se nostettiin sille. Ptosiksen katsottiin puuttuvan, kun tasan 2 sekuntia siitä, kun hiiri pantiin verkolle, sen molemmat luomet olivat korkeintaan 50-%:isesti kiinni. Taulukossa 1 nähdään koetulokset.

Taulukko 1

Hiirillä tetrabenatsiinilla aiheutetun depression estyminen 1 tunnin kuluttua lääkkeen oraalisesta annosta

<u>Yhdiste</u>	ED ₅₀ (mg/kg) joka estää tutkimishalun	
	<u>puuttumisen</u>	<u>Ptosiksen</u>
Esimerkki 2	1,4	0,8
Esimerkki 1	1,8	1,1
Amitriptyliini	3,5	1,4

Patenttivaatimukset.

1. Yhdiste valittuna seuraavista:

- (a) 1-metyyli-4-(1-metyylipyrrol-2-yyli)-4-
 5 piperidinoli,
 (b) 1,2,3,6-tetrahydro-1-metyyli-4-(1-metyyli-
 pyrrol-2-yyli)pyridiini tai
 (c) (a):n tai (b):n farmaseuttisesti hyväksyt-
 tävä suola.

10 2. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u
 siitä, että se sisältää farmaseuttisesti hyväksyttä-
 vää kantaja-ainetta ja antidepressiivisesti vaikuttavan
 määrän patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen koostumus,
 15 t u n n e t t u siitä, että sen sisältämä yhdiste on
 1-metyyli-4-(1-metyylipyrrol-2-yyli)-4-piperidinoli
 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen koostumus,
 t u n n e t t u siitä, että sen sisältämä yhdiste
 20 on 1,2,3,6-tetrahydro-1-metyyli-4-(1-metyylipyrrol-
 2-yyli)pyridiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä
 suola.

5. Menetelmä nisäkkään depression käsittele-
 miseksi, t u n n e t t u siitä, että nisäkkäälle anne-
 25 taan tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 mukaista
 yhdistettä.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että yhdiste on 1-metyyli-4-(1-
 metyylipyrrol-2-yyli)-2-piperidinoli tai sen farma-
 30 seuttisesti hyväksyttävä suola.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että yhdiste on 1,2,3,6-tetra-
 hydro-1-metyyli-4-(1-metyylipyrrol-2-yyli)pyridiini
 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

8. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

- 5 (a) n-butyylilitium saatetaan reagoimaan inerttiin liuottimeen liuotetun N-metyylipyrrolin kanssa,
 (b) saatu litiumsuola saatetaan reagoimaan 1-metyyli-4-piperidonin kanssa noin 0° - noin 25°C:ssa ja
 (c) muodostunut 1-metyyli-4-(1-metyylipyrrol-2-yyli)-4-piperidinoli otetaan talteen tai muutetaan
10 farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai dehydra-
toidaan dehydratointiaineella, jolloin saadaan 1,2,3,6-tetrahydro-1-metyyli-4-(1-metyylipyrrol-2-yyli)pyri-
diini.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä,
15 t u n n e t t u siitä, että vaiheessa (a) inertti liuo-
tin on dietyylieetteri ja vaiheessa (c) dehydratoin-
tiaine on piidioksidi tai alumiinioksidi tai silikaatti.

Patentkrav.

1. Förening vald bland
 - (a) 1-metyl-4-(1-metylpyrrol-2-yl)-4-piperidinol,
 - 5 (b) 1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-(1-metylpyrrol-2-yl)pyridin, och
 - (c) ett farmaceutiskt godtagbart salt av (a) eller (b).
- 10 2. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k - n a d därav, att den väsentligen består av en farmaceutisk godtagbar bärare och en effektiv antidepressiv mängd av en förening enligt patentkravet 1.
3. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 2,- 15 k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen är 1-metyl-4-(1-metylpyrrol-2-yl)-4-piperidinol eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.
- 4. Farmaceutisk komposition enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen är
- 20 1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-(1-metylpyrrol-2-yl)pyridin eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.
- 5. Förfarande för behandling av depression hos ett däggdjur, k ä n n e t e c k n a t därav, att däggdjuret administreras en effektiv mängd av en
- 25 förening enligt patentkravet 1.
- 6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e - t e c k n a t därav, att föreningen är 1-metyl-4-(1-metylpyrrol-2-yl)-2-piperidinol eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.
- 30 7. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e - t e c k n a t därav, att föreningen är 1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-(1-metylpyrrol-2-yl)pyridin eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

8. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

5 (a) kontaktar n-butyllitium med N-metylpyrrol, löst i ett inert lösningsmedel,

(b) kontaktar det resulterande litiumsaltet med 1-metyl-4-piperidon vid en temperatur i området ca. 0 - 25°C, och

10 (c) tillvaratager det resulterande 1-metyl-4-(1-metylpyrrol-2-yl)-4-piperidinolet, eller bildar ett farmaceutiskt godtagbart salt därav, eller dehydratiserar de genom kontaktande av detsamma med ett dehydratiserande medel för bildande av 1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-(1-metylpyrrol-2-yl)pyridin.

15 9. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e - t e c k n a t därav, att det inerta lösningsmedlet i steg (a) är dietyleter och att dehydratiseringsmedlet i steg (c) är kiseldioxid eller aluminiumoxid eller ett silikat.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI _____

CH P 478820 (cofd 57/00)

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US P 3429885 (cofd 57/00), ~~8~~

BP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Lena Väke

Allekirjoitus