

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 862897 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 862897

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
A61K 31/73

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 09.07.1986

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 09.07.1986

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 13.01.1987

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

12.07.1985 NL 8502009

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Akzo N.V.**, Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, ALANKOMAAT, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Van Dedem, Gijsbert Willem Karel**, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

2 • **Van Houdenhoven, Francois Egbert Abraham**, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

3 • **Sanders, Adrianus Lambertus Maria**, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

4 • **Meuleman, Dirk Gerrit**, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

5 • **Moelker, Huibert Cornelis Theus**, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Uusi verisuonitukoksia vastustava aine, joka perustuu glykosaminoglykaaniin, sen valmistusmenetelmä ja farmaseuttisia yhdistelmiä.

Nytt antitrombosmedel baserat på glykosaminoglykaner, dess framställningsförfarande och farmaceutiska kompositioner.

Uusi verisuonitukoksia vastustava aine, joka perustuu glykosaminoglykaaniin, sen valmistusmenetelmä ja farmaseuttisia yhdistelmiä

- 5 Keksintö koskee uutta verisuonitukoksia vastustavaa ainetta, joka perustuu heterogeeniseen glykosaminoglykaanien seokseen, ja sen valmistusmenetelmiä.

Keksintö koskee myös farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät mainitun seoksen. Keksintö koskee erityisesti
 10 verisuonitukoksia vastustavaa glykosaminoglykaaniainesta, jolla on voimakas affiniteetti antitrombiini III:een (AT III).

Tiedetään, että eräät mukopolysakkaridit vaikuttavat veren hyytymisominaisuuksiin. Parhaiten tunnettu mukopolysakkaridi on hepariini (glukosaminoglykaanien heterogeeninen seos), jota käytetään laskimotukosten ja veritukkotulppaumien ehkäisyyn ja hoitoon. Hepariinin verisuonitukoksia vastustava vaikutus perustuu veren hyytymistekijöitä estävän antitrombiini III:n vaikutuksen
 20 kiihdyttämiseen. Käytettäessä hepariinia verisuonitukosten ja veritukkotulppaumien ehkäisyyn ja hoitoon on suurena ongelmana hepariinin verenvuotoa aiheuttava ominaisuus. Verenvuotojen vaaraa voidaan jonkin verran vähentää optimoimalla annos, antamistapa ja -tiheys, mutta hepariinin
 25 verisuonitukoksia vastustavien ominaisuuksien suhteeseen sen verenvuotoa aiheuttaviin ominaisuuksiin voidaan tuskin vaikuttaa. Hepariinin lisähaitta on sen melko lyhyt vaikutusaika, joten haluttaessa ehkäisyyn olevan tehokkaan on annos yleensä annettava vähintään kahdesti vuorokaudessa.
 30

On jo tehty useita yrityksiä valmistaa "parannettuja hepariineja" tai kehittää heparinoideja, joilla on paremmat ominaisuudet. Siten esimerkiksi englantilainen patenttijulkaisu 2,002,406 koskee "parannettua hepariinia",
 35 joka on oligoheteropolysakkaridiseos, jonka molekyyli-

jakauma on välillä 2000 - 5000 daltonia ja joka seos on saatu depolymeroimalla hepariinia tai on eristetty hepariinin normaalin valmistusprosessin emäliuoksista, minkä jälkeen näin saatu materiaali on lisäksi sulfatoitu. Täten
 5 saadun aineksen verisuonitukoksia vastustavan vaikutuksen suhteen sen veren hyytymistä estävään vaikutukseen uskotaan olevan parempi kuin hepariinilla.

On valmistettu jo useita muita "parannettuja hepariineja", joilla on alhainen molekyylipaino (LMW-hepariineja). Katso
 10 esimerkiksi Amerikan Yhdysvaltojen patentinmäärittämiä
 3,766,167,,4,281,108, 4,303,651, 4,351,938, 4,396,762,
 4,401,662, 4,401,758, 4,438,261 ja 4,474,770.

Parannettuja ominaisuuksia omaava heparinoidi on kuvattu EP-A-0,066,908:ssa. Tällä tuotteella on verisuonitukok-
 15 vastustava vaikutus osoittautunut merkittävästi erottuneeksi verenvuotoa aiheuttavasta vaikutuksesta.

Nyt on löydetty uusi verisuonitukoksia vastustava aine, joka on EP-A-0,066,908:ssa kuvatun tuotteen fraktio ja jolla on voimakas affiniteetti AT III:een.

20 EP-A-0,066,908:ssa kuvattuun tuotteeseen viitataan tästä lähtien nimityksellä HEF ja uuteen tuotteeseen nimityksellä HA-HEF.

HA-HEF koostuu myös seoksesta oligosakkarideja ja (hetero)-polysakkarideja (glykosaminoglykaaneja), jotka ovat
 25 muodostuneet heksoosijohdannaisista, pääasiallisesti glukuronihaposta, iduronihaposta, glukosamiinista ja näiden sulfatoiduista ja/tai asetyloiduista johdannaisista siten, että uronihappojohdannaiset ja glukosamiinijohdannaiset vuorottelevat keskenään.

30 Se on valkea, amorfinen jauhe, jonka keskimääräinen molekyylipaino on väliltä 5000 - 9000 daltonia, erityisesti väliltä 6000 -8000 daltonia määritettynä geeliläpäisykromatografian avulla suhteessa dekstraaniin. Tuote voi sisältää pienen määrän kondroitiinirikkihappoa (enint.
 35 2 paino-%) ja dermataanisulfaattia (enint. 2 paino-%).

Galaktosamiinipitoisuus on väliltä 0 - 0,1 mmol/g ja yleensä pienempi kuin 0,075 mmol/g. Typpipitoisuus on väliltä 2 - 3 paino-% ja yleensä noin 2,5paino-%; rikkipitoisuus on väliltä 8 - 12 paino-% ja on yleensä
 5 10 - 10,5 paino-%; N-sulfaattiryhmäpitoisuus on 1,2 - 1,6 milliekvivalenttia/g; O-sulfaattiryhmäpitoisuus on 1,7 - 2,1 milliekvivalenttia/g; karboksyyli-ryhmäpitoisuus on väliltä 0,3 - 0,6 milliekvivalenttia/g;
 10 iduronihappopitoisuus on väliltä 1,2 - 1,4 mmol/g ja glukuronihappopitoisuus väliltä 0,3 - 0,5 mmol/g.

Farmakologisesti HA-HEF:lle on tunnusomaista:

- 1) hyytymistä estävä vaikutus (USP), joka on vähemmän kuin 10 kansainvälistä yksikköä milligrammaa kohden
 15 (IU/mg) ja siten ainoastaan osa(yleensä vähemmän kuin 5%) USP-hepariinin vaikutuksesta;
- 2) trombiinia estävä vaikutus, joka on vähemmän kuin 5% USP-hepariinin vaikutuksesta;
- 3) X_a :ta estävä vaikutus, joka on suuruudeltaan 350 -400
 20 U/mg (2 - 3 kertaa suurempi kuin USP-hepariinin vaikutus);
- 4) verisuonitukoksia vastustava vaikutus (Umetsu-mallissa), jonka ID_{50} on noin 0,2 - 0,4 mg/kg suonen sisään annettuna;
- 5) "hyöty/riski"-suhde, joka yllättäen on vielä edullisempi kuin HEF:llä, tarkoitettaessa verisuonitukoksia vastusta-
 25 van vaikutuksen suhdetta verenvuotoa aiheuttavaan vaikutukseen, ja on 15-50 kertaa edullisempi kuin USP-hepariinilla; ja
- 6) puoliintumisaika, joka on suurin piirtein yhtä pitkä kuin HEF:llä, mikä tarkoittaa, että se on vähintään kaksi kertaa niin pitkä kuin USP-hepariinilla.

30 Lisäksi HA-HEF:n verenvuotoa aiheuttava vaikutus lisääntyy vain vähän suuren annostusalueen sisällä ja on jopa vähäisempi kuin HEF:llä, kun taas USP-hepariinin verenvuotoa aiheuttava vaikutus on annostuksella 1 mg/kg suonen sisään annettuna jo selvästi havaittavissa ja
 35 lisääntyy nopeasti suuremmilla annostuksilla.

Näiden mielenkiintoisten ominaisuuksien johdosta HA-HEF soveltuu erittäin hyvin laskimotukosten ja veritukko-
tulppaamien ehkäisyyn ja hoitoon. Tuote soveltuu ennen kaik-
kea erityisen hyvin DVT:n (deep vein thrombosis; syvällä
5 olevan laskimon tukosten) ehkäisyyn potilailla, joille
suoritetaan tai on suoritettu lonkkaleikkaus. Pienet annok-
set hepariinia (ihon alle annettuna) ovat tehottomia tä-
hän tarkoitukseen ja suurten annosten käytön esteenä on
suuri verenvuotovaara.

10 HA-HEF:illä ei ole havaittavissa mutaatioita aiheuttavia
eikä myrkyllisiä ominaisuuksia edes suurilla annoksilla
(annokseen 3200 anti-X_a-U/kg/päivä asti).

HA-HEF voidaan saada HEF:istä monella tavalla. Näiden
valmistusmenetelmien yhteinen piirre on, että HEF saate-
15 taan kosketuksiin AT III:n kanssa. Se osa HEF:istä, jo-
ka on muodostanut kompleksin AT III:n kanssa, erote-
taan sitten kompleksia muodostamattomasta osasta, minkä
jälkeen HA-HEF vapautetaan saadusta kompleksista ja
eristetään sen jälkeen.

20 Käytettävä AT III voi olla peräisin ihmisestä, mutta
myös eläimestä, esimerkiksi nautakarjan plasmasta eristet-
tyä AT III:a.

HA-HEF voidaan valmistaa kertaerinä tai pylväiden avul-
la. Voidaan esimerkiksi lisätä AT III puskuroituun
25 (pH 7,0 - 8,0) HEF:in vesiliuokseen. Seosta sekoitetaan
jonkin aikaa, mieluummin kohotetussa lämpötilassa (37°C).
Muodostunut AT III-kompleksi erotetaan sen jälkeen
HEF:istä ultrasuodatuksen, geeliläpäisykromatografian
tai ioninvaihtokromatografian avulla ja hajotetaan pusku-
30 roidun suolaliuoksen avulla, minkä jälkeen HA-HEF eristetään.

Tämä menetelmä voidaan suorittaa edullisemmin käyttä-
mällä AT III:a, joka on kovalenttisesti sidottu kantaja-
aineeseen, esimerkiksi agarosiin tai sopivaan piidiok-
sidiperustaiseen kantaja-aineeseen. Kompleksoitunut
35 osa HEF:iä on silloin helpompi erottaa kompleksoitu-

mattomasta osasta esimerkiksi imusuodatuksen avulla käyttäen lasisuodatinta.

Kantaja-aineeseen kovalenttisesti sidottua AT III:a voidaan käyttää myös pylväänä, jonka kautta HEF:in sisältävän liuoksen annetaan sittenkulkea. Tässä menetelmässä kompleksoituneen ja kompleksoitumattoman HEF:in erottaminen on vielä yksinkertaisempaa. HEF-liuoksen, joka on puskuroitu väliltä 7-8 olevaan pH:hon asetaatti-, fosfaatti- tai TRIS-HCl-puskurin avulla, annetaan kulkea AT
 10 III-pylvään läpi, joka on etukäteen tasapainotettu samalla puskuriliuoksella. HA-HEF sitoutuupylvääseen. Kun pylväs on pesty, HA-HEF eluoidaan pylväästä suolaliuoksen avulla, esimerkiksi 1 - 3 molaarisella LiCl-, NaCl- tai CaCl₂-liuoksella. Eluaatista poistetaan suolat dialyysin
 15 tai ultrasuodatuksen avulla ja HA-HEF eristetään saostamalla metanolilla tai pakastekuivaamalla.

Mainitut valmistusmenetelmät ovat sinänsä tunnettuja hepariinia koskevana. Katso tässä yhteydessä esimerkiksi Amerikan Yhdysvaltojen patenttijulkaisuja 4,119,774 ja
 20 4,301,153. Katso myös esimerkiksi julkaisuja FEBS letters 66 (1976), 90-93 ja Biochem. and Biophys. Res. Comm. 69 (1976), 570-577.

Käsiteltäessä hepariinia tällä tavalla saadaan aina hepariinifraktio, jolla on voimakas affiniteetti AT III:een
 25 (HA-hepariini). HA-hepariinin saanto on noin 25 - 35 paino-%. Kun on kysymys HA-HEF:in saamisesta HEF:istä, on saanto noin 2 - 7 paino-%.

HA-hepariinilla on hyytymistä estävä vaikutus (USP), joka on 2-3 kertaa niin suuri kuin hepariinin vaikutus.
 30 HA-HEF:in tapauksessa tämä vaikutus on tuskin muuttunut HEF:in vaikutukseen verrattuna.

HA-hepariinin X_a:ta estävä vaikutus on hepariinin vaikutukseen verrattuna noin kaksinkertainen. HA-HEF:in X_a:ta estävä vaikutus on kuitenkin 30 - 100 kertaa niin
 35 suuri kuin HEF:in vaikutus.

"Hyöty/riski"-suhteen, jolla tarkoitetaan verisuonitukoksia estävän vaikutuksen suhdetta verenvuotoa aiheuttavaan vaikutukseen, on todettu HA-hepariinilla eroavan vähän hepariinin vastaavasta suhteesta, eli toisin sanoen HA-hepariinilla säilyvät hepariinin haitalliset verenvuotoa aiheuttavat ominaisuudet. "Hyöty/riski"-suhteen on HA-HEF:illä kuitenkin todettu olevan jopa edullisemmän kuin HEF:illä.

Uusi HA-HEF voidaan saattaa tavoilla, jotka ovat tunnettuja hepariinille, farmaseuttiseen annostusmuotoon, esimerkiksi liuottamalla ruisketarkoituksiin soveltuvaan veteen, johon haluttaessa voidaan lisätä farmaseuttisesti hyväksyttäviä lisäaineita (antiseptisiä aineita ja eräitä suoloja). Kliinien käyttö tapahtuu ihon alle tai laskimoon (tarkoituksen vaatiessa ajoittain) annettavana ruiskeena tai infuusiona. Muunlaiset antamismenetelmät, kuten keuhkoihin antaminen sisäänhengitettävänä suihkeena tai ihon kautta antaminen voiteena tai limakalvojen kautta esimerkiksi peräpuikkona, ovat myös mahdollisia.

Seuraavat esimerkit ja testit kuvaavat keksintöä, mutta niiden tarkoitus ei ole rajoittaa sitä.

Esimerkki 1

Piidioksidiperustaiseen kantaja-aineeseen liikkumattomaksi kiinnitetyn AT III:n valmistus

10 g/l puhdistettua hepariinia lisättiin puskuroituun nautakarjasta saadun AT III:n liuokseen (10 mg/ml; 0,1 M fosfaattipuskuriliuos, pH 7,8) ja tämän jälkeen lisättiin 500 g/l piidioksidiperustaista kantaja-ainetta, jollainen on kuvattu EP-A-0,043,159:ssä ja joka sisälsi N-hydroksisukkiini-imidiryhmiä. Seosta sekoitettiin 16 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja kantaja-aine suodatettiin erilleen ja pestiin 0,1 M fosfaattipuskuriliuoksella (pH 7,8) ja sen jälkeen 0,1 M etanolamiinilla. Tämän jälkeen ainesta seisotettiin 5 tunnin ajan etanolamiinissa (0,1 M) 0-5°C:ssa, pestiin jälleen 0,1 M fosfaattipusku-

riliuoksella (pH 7,8) ja käsiteltiin sitten 3 M NaCl:lla 0,1 M fosfaattipuskuriliuoksella hepariinin poistamiseksi.

Esimerkki 2

5 HA-HEF:in valmistus

Esimerkin 1 mukaan saatua liikkumattomaksi kiinnitettyä AT III:a sisältävä pylväs tasapainotettiin 0,02 M fosfaattipuskuriliuoksella (pH 7,4). HEF:iä sisältävän (20 g/l) puskuriliuoksen annettiin kulkea tämän pylvään läpi (50 ml litraa kohti pylväsmateriaalia). Pylvästä pestiin sitten 0,02 M NH_4 -asetaatti puskuriliuoksella (pH 8,0) yhden tunnin ajan ja sitten 0,4 M NaCl:lla samassa puskuriliuoksessa jälleen tunnin ajan. Tämän jälkeen pylväs eluoitiin 0,02 M NH_4 -asetaattipuskuriliuoksella (pH 8,0), joka oli NaCl:n suhteen 3 M. Eluaatista poistettiin suolat ja se konsentroitiin samalla vähintään konsentraatioon 10 mg/ml onttokuitu-ultrasuodatuslaitteella. HA-HEF saostettiin konsentroidusta liuoksesta 75 % metanolikonsentraation avulla. Saanto 3,6 paino-%.

20 Saadun HA-HEF:in keskimääräinen molekyylipaino oli 7100 D, rikkipitoisuus 10,3 paino-% ja typpipitoisuus 2,45 paino-% ja se sisälsi N-sulfaattia 1,36 milliekvivalenttia/g, O-sulfaattia 1,87 milliekvivalenttia/g, karboksyyliä 1,75 milliekvivalenttia /g, N-asetyyliä 0,422 milliekvivalenttia/g, iduronihappoa 1,33 mmol/g, glukuronihappoa 0,42 mmol/g ja galaktosamiinia 0,07 mmol/g.

Esimerkki 3

HA-HEF:in valmistus

Pylväs, jossa oli agarosigeelimatriisiin liikkumattomaksi kiinnitettyä AT III:a, tasapainotettiin 0,05 M TRIS-HCl- (0,1 M NaCl) puskuriliuoksella (pH 7,5). HEF:in liuoksen (20 g/l) samassa puskurissa annettiin kulkea tämän pylvään läpi (50 ml litraa kohden pylväsmateriaalia). Pylvästä pestiin sitten yllä mainitulla puskuriliuoksella.

35 Tämän jälkeen pylväs eluoitiin 0,05 M TRIS-HCl-puskuri-

liuoksella, joka oli CaCl_2 :n suhteen 1 M (pH 7,2). Elu-
aatista poistettiin suolat geelisuodatuksen avulla deks-
taanigeelimatriisipylväessä ja saatu suolaton liuos pa-
kastekuivattiin.

5 Saadun HA-HEF:in keskimääräinen molekyylipaino oli
6600 D, rikkipitoisuus 10,1 paino-% ja typpipitoisuus
2,35 paino-%, ja se sisälsi N-sulfaattia 1,31 milliekvi-
valenttia/g, O-sulfaattia 1,82 milliekvivalenttia/g,
karboksyyliä 1,78 milliekvivalenttia/g, N-asetyyliä
10 0,403 milliekvivalenttia/g, iduronihappoa 1,29 mmol/g,
glukuronihappoa 0,47 mmol/g ja galaktosamiinia 0,04
mmol/g.

Farmakologisia testejä

Esimerkin 2 HA-HEF testattiin farmakologisesti verran-
15 ten sitä HEF:iin (valmistettu EP-A-0,066,908:n Esimerkin
3 mukaan), hepariiniin ja HA-hepariiniin.

Vaikutus veren hyytymiseen

Tuote	Hyytymistä estävä vai- kutus (IU/mg)	Trombiinia estävä vai- kutus (IU/mg)	X_a :ta estävä vaikutus (IU/mg)
HA-HEF	5	1	370
HEF	3	0,2	8
Hepariini	175	161	1166
HA-hepariini	370	437	284

25 Hyytymistä estävä vaikutus määritettiin USP-menetelmän
mukaisesti. Trombiinia estävä vaikutus ja X_a :ta estävä
vaikutus määritettiin kromogeenistä substraattia hyödyn-
tävällä menetelmällä käyttäen puhdistettua nautakarjan
30 antitrombiini III:a ja substraatteja S-2238 ja S-2222,
vastaavasti.

Verisuonitukoksia vastustava vaikutus

Verisuonitukoksia vastustava vaikutus määritettiin Umet-
su-mallin mukaan (Thrombosis Research 27, (1982) 353-363)
35 rotalla.

Tulokset

Tuote	ID ₅₀ , ilmaistuna U/kg
HA-HEF	102
HEF	45

5	Hepariini	50
	HA-hepariini	55

Verenvuotoa aiheuttava vaikutus

a) Ihonalaisen verenvuodon testi rotalla.

Testattava tuote annettiin laskimon sisään. Yhden
10 minuutin kuluttua aiheutettiin verenvuoto tekemällä viil-
tohaava nukutetun rotan kaulaan.

30 minuutin aikana vuotava veri kerättiin 20 ml:aan
vettä. Vedessä olevan hemoglobiinin konsentraatio määri-
tettiin spektrofotometrisesti ja sitä käytettiin veren
15 menetyksen parametrina (katso Journal of Biochemistry 2,
(1983), 173).

Tulokset

Tuote	a) TD ilmaistuna U/kg (1)
HA-HEF	1535
20 HEF	510
Hepariini	170
HA-hepariini	200

(1) TD= annos, jolla verenvuotovaikutus kolminkertaistuu.

Tulokset osoittavat, että HA-HEF:illä on paljon vähäi-
25 sempi verenvuotoa aiheuttava taipumus, joka on jopa enemmän
kuin kaksi kertaa edullisempi kuin HEF:illä. HA-heparii-
nilla on kieltämättä pienempi taipumus aiheuttaa verenvuo-
toa kuin hepariinilla, mutta parannus ei ole läheskään
niin huomattava kuin HA-HEF:illä HEF:iin nähden.

30 Verisuonitukoksia vastustavan vaikutuksen puoliintu-
misaika

Verisuonitukoksia vastustavan vaikutuksen kesto määritet-
tiin Umetsummallin mukaisesti HA-HEF:illä (Esimerkin 2
tuotteella), HEF:illä ja hepariinilla. Tulos oli seuraa-
35 vanlainen:

Tuote	$T_{\frac{1}{2}}$ (anti-X _a)	rotalla tunteina
HA-HEF	2-5	
HEF	2-5	
hepariini	0,5.1	

Patenttivaatimukset

1. Uusi verisuonitukoksia vastustava aine, joka perustuu glykosaminoglykaanien seokseen, jossa
- 5 a) keskimääräinen molekyylipaino on väliltä 5000-9000 daltonia,
 - b) typpipitoisuus on 2 - 3 paino-%,
 - c) rikkipitoisuus on 8 - 12 paino-%,
 - 10 d) N-sulfaattiryhmäpitoisuus on 1,2 - 1,6 milliekvivalenttia/g,
 - e) O-sulfaattiryhmäpitoisuus on 1,7 - 2,1 milliekvivalenttia/g,
 - f) karboksyyliiryhmäpitoisuus on 1,6 - 2,0 milliekvivalenttia/g,
 - 15 g) N-asetyyliiryhmäpitoisuus on 0,3 - 0,6 milliekvivalenttia/g,
 - h) galaktosamiinipitoisuus on 0,0 - 0,1 milliekvivalenttia/g,
 - i) iduronihappopitoisuus on 1,2 - 1,4 mmol/g ja
 - 20 j) glukuronihappopitoisuus on 0,3 - 0,5 mmol/g.
2. Patenttivaatimuksen 1 -ukainen verisuonitukoksia vastustava aine, jonka hyytymistä estävä vaikutus (USP) on vähemmän kuin 10 kansainvälistä yksikköä milligrammaa kohden.
- 25 3. Patenttivaatimusten 1-2 mukainen verisuonitukoksia vastustava aine, jonka trombiinia estävä vaikutus on vähemmän kuin 5% USP-hepariinin vaikutuksesta.
4. Patenttivaatimusten 1-3 mukainen verisuonitukoksia vastustava aine, jonka X_a :ta estävä vaikutus on 350-400
- 30 U/mg.
5. Patenttivaatimusten 1-4 mukainen verisuonitukoksia vastustava aine, jonka verisuonitukoksia vastustava vaikutus (Umetsu-mallissa) ID_{50} on noin 0,2-0,4 jg/kg suonen sisään annettuna.
- 35 6. Patenttivaatimusten 1-5 mukainen verisuonitukoksia

vastustava aine, jonka "hyöty/riski"-suhde on 15-50 kertaa edullisempi kuin USP-hepariinilla tarkoitettaessa sen verisuonitukoksia vastustavan vaikutuksen suhdetta sen verenvuotoa aiheuttavaan vaikutukseen.

5 7. Patenttivaatimusten 1-6 mukainen verisuonitukoksia vastustava aine, jonka puoliintumisaika on vähintään kaksi kertaa niin pitkä kuin USP-hepariinin.

8. Patenttivaatimusten 1-7 mukainen verisuonitukoksia vastustava aine, joka voidaan saada EP-A-0,066,908:ssa
10 kuvatusta tuotteesta affiniteettikromatografian avulla käyttäen AT III:a.

9. Jonkin tai joidenkin edellä olevista patenttivaatimuksista mukaisen verisuonitukoksia vastustavan aineen valmistusmenetelmä, tunnettu siitä, että EP-A-0,066,908:ssa
15 kuvattua tuotetta käytetään lähtöaineena, tämä tuote saatetaan kosketuksiin AT III:n kanssa, AT III:n kanssa muodostunut kompleksi erotetaan kompleksia muodostamattomasta tuotteesta, kompleksi hajotetaan ja näin saatu glykosaminoglykaanien seos eristetään.

20 10. Farmaseuttinen valmiste, tunnettu siitä, että se sisältää jonkin tai joidenkin edellä olevista patenttivaatimuksista mukaisen verisuonitukoksia vastustavan aineen.



Missing

part