

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 881061 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **881061**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 37/36
A61K 47/36

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.03.1988**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.03.1988**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.09.1988**

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

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

09.03.1987 US 023427

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • American Cyanamid Company, One Cyanamid Plaza, Wayne, NJ 07470-8426, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Arendt, Volker Dietrich, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Hitaasti vapauttavia valmisteita ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettaviksi ja niiden käyttö.

Kompositioner med fördröjd frigörelse för parenteralt bruk och deras användning.

Hitaasti vapauttavia valmisteita ruoansulatuskanavan
ulkopuolisesti annettaviksi ja niiden käyttö

5 Tehokkaiden hitaasti vapauttavien valmisteiden, jotka sisältävät kompleksisia biologisesti aktiivisia molekyylejä, kuten esimerkiksi kasvuhormoneja, kehittäminen vaatii sellaisten systeemien tunnistamista, jotka ovat biologisesti sopivia eivätkä häiritse näiden molekyylien aktiivisuutta tai vaikuta siihen.

10 Tämä keksinnön tarkoituksena on tarjota hitaasti vapauttavia valmisteita, jotka sisältävät addukteja, joissa on kasvuhormoneja, somatomeidiineja, kasvutekijöitä ja näiden biologisesti aktiivisia palasia kovalenttisesti sidottuna biologisesti sopiviin aktivoituihin polysakkarideihin, ja jotka valmisteet soveltuvat ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettaviksi.

20 Tämän keksinnön toisena tarkoituksena on tarjota menetelmä kasvuhormonien määrien suurentamiseksi ja suurennettujen määrien säilyttämiseksi pitentyneitä aikoja hoidettujen eläinten ja ihmisten veressä ja sellaisten edullisten vaikutusten aikaansaamiseksi kuin painon lisääysten suurentamiseksi, maitoa tuottavien eläinten maidon tuotannon suurentamiseksi, kasvunopeuden suurentamiseksi, ravinnon tehoavuuden parantamiseksi, lihasten koon suurentamiseksi, kehon rasvan vähentämiseksi ja rasvattoman lihan ja rasvan välisen suhteen parantamiseksi antamalla ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti keksinnön mukaisia valmisteita.

30 Tämä keksintö koskee hitaasti vapauttavia valmisteita, jotka sisältävät addukteja, joissa on kasvuhormoneja, kasvutekijöitä, somatomeidiineja ja näiden biologisesti aktiivisia palasia kovalenttisesti sidottuna aktivoituihin polysakkarideihin.

35 Keksintö käsittää myös valmisteita annettaviksi eläimille ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, jotka valmisteet sisältävät aktivoitua polysakkaridia, biologises-

ti aktiivista kasvuhormonia, somatomeidiiniä, kasvutekijää ja näiden biologisesti aktiivisia palasia tai johdannaisia; ja farmaseuttisesti ja farmakologisesti hyväksyttävän nestemäisen vehikkelin.

5 Keksintö sisältää menetelmän eläinten, erityisesti lypsylehmien, maidon tuotannon lisäämiseksi, joka menetelmä käsittää keksinnön mukaisten yhdisteiden antamisen lehmille ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti. Keksintö sisältää myös menetelmän kasvuhormonien, kasvutekijöiden, somatomeidiinien ja näiden biologisesti aktiivisten palasten veressä olevien määrien suurentamiseksi ja suurennettujen määrien säilyttämiseksi ihmisillä ja eläimillä, joka menetelmä käsittää keksinnön mukaisten yhdisteiden antamisen ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti.

15 Tämän keksinnön mukaisissa valmisteissa käytettäviksi soveltuviin polysakkarideihin kuuluu luonnossa esiintyviä ja synteettisiä biologisesti sopivia polysakkarideja ja niiden johdannaisia, jotka sisältävät hydroksyyli-ryhmiä, jotka voidaan aktivoida liittämällä reaktiokykyisiin ryhmiin, jotka kykenevät sitoutumaan biologisesti aktiiviseen aineeseen. Menetelmiä polysakkaridien aktivoimiseksi entsyymien immobilisoimista varten imidokarbonaattien, karbonaattien, oksiraanien, atsiridiinien ja aktivoitujen kaksoissidosten ja halogeenien kautta on kuvattu teoksessa Methods in Enzymology Vo. XLIV, Academic Press 1976.

20 Parhaina pidettyjä aktivoituja polysakkarideja tämän keksinnön mukaisessa valmisteessa käytettäväksi ovat luonnossa esiintyvien ja synteettisten polysakkaridien imidokarbonaatit ja karbonaatit.

30 Yleensä ovat parhaina pidetyt polysakkaridit veteen dispergoituvia hiilihydraattipolymeereja, joiden dispergointi joko vesi- tai orgaanisiin systeemeihin johtaa systeemin viskositeetin suurenemiseen ja joita usein käytetään sakeuttimina ja geelinmuodostusaineina. Parhaina aktivoituina polysakkarideina tämän keksinnön mukaisten hitaasti vapauttavien adduktien valmistusta varten pidetään

35

agaroosia, agaria, selluloosaa, hemiselluloosaa, mukaan lukien ksylaani, karboksimeytyyliselluloosaa, dekstraania, dekstriinitärkkelyksiä, mukaan lukien amyloosi, sellaisia glukaaneja kuin jäkälätärkkelystä, nigeraania ja glykogeeneja, fruktaaneja, mukaan lukien inuliini, galaktaaneja, mannaaneja, polyuronideja, mukaan lukien kumit ja liimaliuokset, fukoidiinia ja niiden johdannaisia.

Biologisesti aktiivisia aineita, jotka sopivat annettaviksi keksinnön mukaisissa valmisteissa, ovat kasvuhormonit, somatomeidiinit, kasvutekijät ja muut niiden biologisesti aktiiviset palaset ja johdannaiset. Parhaina pidettyihin aineisiin kuuluvat naudan, lampaan, hevosen, sian, linnun ja ihmisen kasvuhormonit, ja näihin sisältyvät luonnosta saadut, synteettiset, yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla tai biosynteesin avulla saadut.

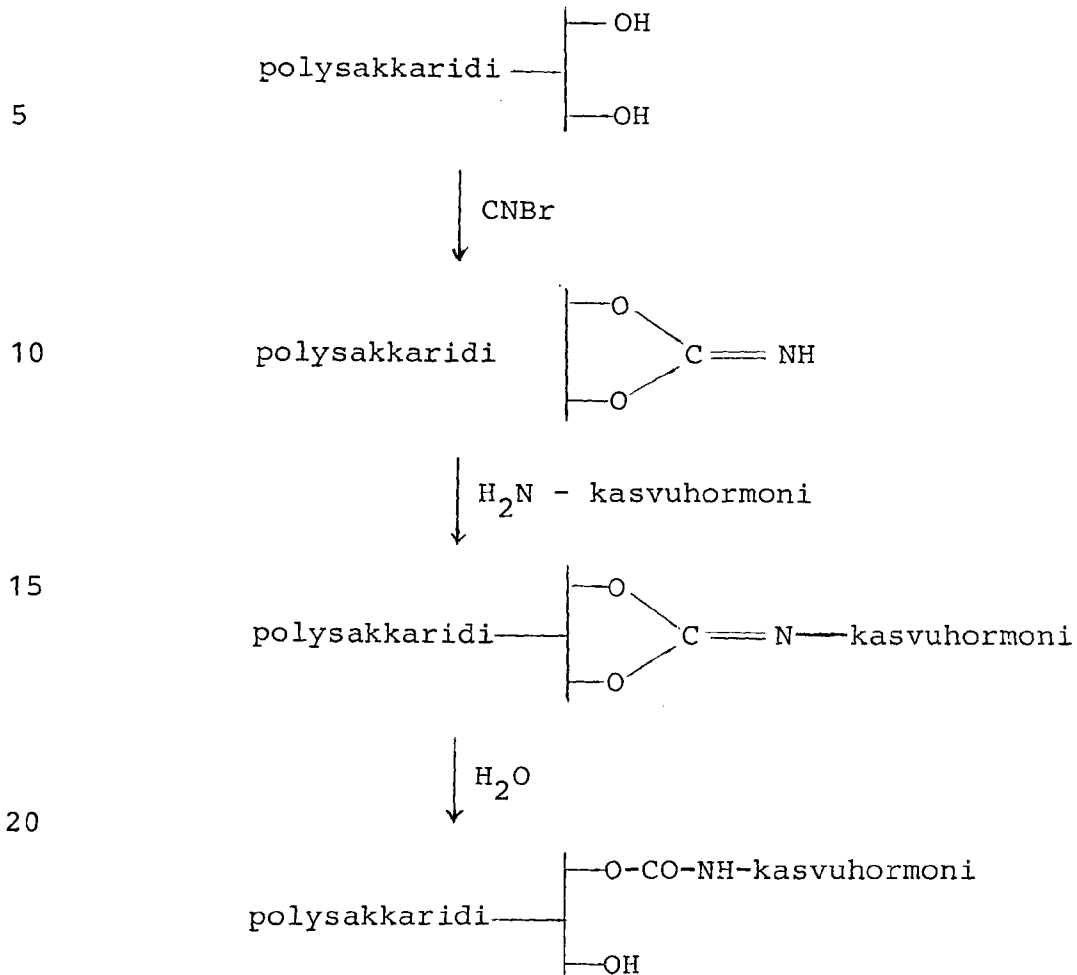
Tämän keksinnön mukaiset hitaasti vapauttavat adduktit annetaan ruiskuttamalla dispersiona farmaseuttisesti ja farmakologisesti hyväksyttävässä nestemäisessä vehikkelissä. Vehikkeleihin, jotka sopivat käytettäväksi tämän keksinnön mukaisia valmisteita annettaessa, kuuluu sekä vesiperustaisia, veteen sekoitettavia systeemejä että veteen sekoittumattomia nestemäisiä vehikkeleitä. Vesipitoisia vehikkeleitä, jotka soveltuvat keksinnön mukaisten hitaasti vapauttavien valmisteiden antamiseen, ovat puskuroidut vesisysteemit, kuten esimerkiksi fosfaatilla puskuroitu suolaliuos (PBS), joka sisältää $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,025 moolia), Na_2HPO_4 (0,025 moolia) ja NaCl (0,15 moolia) ja jonka pH on säädetty 7,1:ksi; ja karbonaatilla puskuroitu suolaliuos (CBS), joka sisältää Na_2CO_3 (0,025 moolia), NaHCO_3 (0,025 moolia) ja NaCl (0,15 moolia) ja jonka pH on säädetty 9,4:ksi; ja suolaliuos; yksin tai yhdistelmänä muiden farmaseuttisesti ja farmakologisesti hyväksyttävien veteen sekoitettavien liuottimien kanssa, joita usein käytetään ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavissa biologisissa valmisteissa, mukaan lukien monet nestemäiset alkoholit, glykolit, esterit ja amidit. Nämä liuotti-

- met ovat sellaisinaan käyttökelpoisia tämän keksinnön mukaisissa valmisteissa. Farmaseuttisesti ja farmakologisesti hyväksyttäviin veteen sekoittumattomiin nesteisiin, jotka sopivat käytettäviksi, kuuluu öljyjä, nestemäisiä rasvoja, veteen sekoittumattomia alkoholeja ja glykoleita tai niiden seoksia. Veteen sekoittumattomat vehikkelit valitaan pitäen päämääränä sekä dispergoida että päällystää aktivoitu polysakkaridiaddukti ja myös aikaansaada ruiskeseokselle sopiva viskositeetti. Parhaina veteen sekoittumattomina vehikkeleinä tämän keksinnön mukaisten valmisteiden antamista varten pidetään rasvahappoglyseridejä ja niiden seoksia, jotka ovat nestemäisiä ympäristön lämpötiloissa, kuten esimerkiksi synteettisiä öljyjä ja sellaisia kasviöljyjä kuin oliivi- seesaminsien-, maapähkinä-, auringonkukansiemen-, soi- ja-, puuvillansiemen-, maissi-, saflori-, palmu-, rapsi- ja kookospähkinäöljy; sellaisia eläinöljyjä kuin kalaöljyjä, kalanmaksaöljyjä, valaan rasvoja; tai niistä saatuja fraktioita; ja niiden seoksia.
- Keksinnön mukaisiin ruiskutettaviin valmisteisiin voidaan sisällyttää stabiloimisaineita, säilytysaineita, pinta-aktiivisia aineita, suoloja, puskuriaineita tai niiden seoksia, jolloin parhaina pidetään määriä noin 15 %:iin saakka painon perusteella. Erityisen hyvinä pidettyjä stabiloimisaineita ovat dehydroetikkahappo ja sen suolat ja näistä parhaimpana pidetään natriumsuolaa; salisyylilanilidi, sorbiinihappo, boorihappo, bentsoehappo ja sen suolat; natriumnitriitti ja natriumnitraatti.
- Parhaina pinta-aktiivisina aineina käytettäviksi keksinnön mukaisissa ruiskutettavissa valmisteissa pidetään luonteeltaan ei-ionisia, kuten esimerkiksi polyoksietyleenisorbitaanimonoo-oleaattia (20 moolia etoksylointia) ja etyleenioksidin ja propyleenioksidin kappalepolymeereja; ja parhaina määrinä pidetään noin 0,1 - 10,0 % painon perusteella.

On todettu uutena asiana, että saadaan aikaan suurentunutta painon lisääntymistä antamalla eläimille ruiskeen muodossa keksinnön mukaisia valmisteita sopivassa vehikkelissä. Jotta aikaansaataisiin biologisesti aktiivisten aineiden hyödyllisiä ja/tai terapeuttisia vaikutuksia, kuten esimerkiksi suurempia painonlisäyksiä, kasvunopeuden suurenemista, maitoa tuottavien eläinten maidon tuotannon lisääntymistä ja lihasten koon suurenemista ja parantamaan ravinnon tehoavuutta, vähentämään kehon rasvaa ja parantamaan rasvattoman lihan ja rasvan välistä suhdetta, tarkkaillaan yleensä aktiivisten aineosien kohonneita määriä veressä koe-eläimillä. Suurentuneiden pitoisuuksien säilyminen veressä on osoitus aktiivisen aineosan hitaasta vapautumisesta. Yleensä havaitaan sellaisia ominaisuuksia kuin lisääntynyt maidon tuottaminen, suurentunut kasvunopeus, parantunut ravinnon tehoavuus ja lisääntynyt rasvaton liha, kun aktiivisen aineosan suurentuneet määrät veressä pysyvät. Keksintöön sisältyy kysymyksessä olevien valmisteiden käyttö maidon tuottamisen parantamiseen, kasvunopeuden suurentamiseen, ravinnon tehoavuuden parantamiseen, rasvattoman lihan määrän suurentamiseen eläimillä, hormonien määrien veressä lisäämiseen ja lisääntyneiden määrien ylläpitämiseen eläinten verivirrassa.

Eräs erityisen hyvänä pidetty tämän keksinnön suoritusmuoto on, että polysakkaridi aktivoidaan muodostamalla imidokarbonaatti ja aktivoidun polysakkaridin annetaan reagoida kasvuhormonin kanssa ympäristön lämpötilassa. Tämä menetelmä on kuvattu graafisesti alla olevassa juoksukaaviossa I, jossa esitetään aktivoidun polysakkaridi-imidokarbonaatin muodostaminen suorittamalla reaktio syaanibromidin kanssa ja sen jälkeinen kasvuhormoniadduktin muodostaminen.

Juoksukaavio I



25 Muodostunut adduktio voidaan sitten eristää sentrifugoimalla ja pesemällä ja kuivaamalla jäännös. Kiinteä tuote sitten hiukkaskokoluokkaan noin 20 - 70 mikronia ja analysoidaan annos typpianalyysin avulla läsnä olevan kasvuhormonin prosentuaalisen määrän määrittämiseksi. Yllä

30 olevaa menetelmää käyttäen on saatu addukteja, joissa on naudan kasvuhormonia noin 60 - 80 % painon perusteella.

In vitro -liuotuskokeet adduktilla, jonka muodostaa aktivoitu agarooosi ja naudan kasvuhormoni (68 %:in kuormitus), ovat osoittaneet, että 35 %:n kokonaismäärä

35 hormonia on liuennut 16 päivän kuluttua.

Keksinnön mukaisten valmisteiden on myös osoitettu aikaansaavan jatkuvaa kasvua kymmenen päivän ajan sellaisilla rotilla, joilta on poistettu aivolisäke, suorite-
 5 tuissa painonlisääntymiskokeissa. Keksintöä kuvataan lisää seuraavien ei rajoittavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

Naudan kasvuhormoni - aktivoitu agaroosi -adduktin valmistus

Lisätään syaanibromidilla aktivoitua agaroosijauhet-
 10 ta (110 mg, hankittu toiminimeltä Sigma) sekoitettuun liuokseen, jossa on yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla saatua naudan kasvuhormonia (500 mg) tislatussa vedessä (20 ml) huoneen lämpötilassa. Saatua suspensiota sekoitetaan 16
 15 tunnin ajan. Tämän ajan kuluttua materiaali sentrifugoidaan, sukan yllä oleva neste dekantoidaan ja jäännös pestään kaksi kertaa 20 ml:lla tislattua vettä. Kiinteä tuote kuivataan huoneen lämpötilassa tyhjöuunissa. Kuiva
 20 kiinteä aine murskataan ja sen annetaan kulkea 100 mesh:in seulan lävitse, jolloin saadaan addukti, joka sisältää 75,4 % naudan kasvuhormonia.

Käyttäen hyväksi yllä olevaa menetelmää saadaan alla olevassa taulukossa 1 luetellut valmisteet.

Taulukko 1

Naudan kasvuhormoni - agaroosi-addukti

25:

Valmiste	2	3	4
lähtömateriaali	500	1 200	7 000
naudan kasvuhormoni (bGH) (mg)	1 000	2 400	14 000
30 Tuote			
saanto (mg)	449	1 371	7 000
N-analyysi (%)	11,53	9,90	12,21
bGH (%)	74,4	64,0	78,7

Esimerkki 2

Naudan kasvuhormoni - agarooosi-adduktin liuottaminen

Suoritetaan liuotuskoe käyttäen vakiolämpötilan omaavaa ravistushaudetta, joka sisältää pieniä pulloja, joissa on näytteitä upotettuna 30 ml:aan fosfaatilla puskuroitua suolaliuosta. Liuokset korvataan jaksottain uusilla ja niistä tarkkaillaan kasvuhormonia korkeapainestekromatografian (HPLC) avulla. Kaikki liuokset ajetaan 39 °C:ssa puskuroidussa suolaliuoksessa ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 3,45 g, Na_2HPO_4 3,55 g, NaCl 9,5 g, laimennettuna 1 000 ml:ksi), jonka pH on säädetty 7,4:ksi.

Alla olevassa taulukossa II on esitetty yhteenvetona tulokset näistä kokeista, jotka on suoritettu esimerkin mukaisella menetelmällä valmistetulla kasvuhormoni-agarooosi-adduktilla, jossa on 68 %:n kuormitus hormonia.

Taulukko 2

Naudan kasvuhormoni -agarooosi-adduktin liuottaminen

20	Aika	Kumulatiivinen %
	päiviä	kasvuhormonin vapautuminen
25	1	26,6
	2	28,3
	3	31,4
	6	32,0
	9	33,0
	12	34,0
	16	35,0
	19	35,0
30	26	35,2

Esimerkki 3

Keksinnön mukaisten ruiskutettavien valmisteiden tehokkuus

Tämän keksinnön mukaisen ruiskutettavien valmisteiden tehokkuus osoitetaan käyttäen hyväksi sellaisilla ro-

tilla, joilta on poistettu aivolisäke, (hypox-rotilla) suoritettavaa koetta. Rotta, jolta on poistettu aivolisäke, ei tuota omaa kasvuhormonia ja on herkkä ruiskutetulle naudan kasvuhormonille. Mitattu vastaus on kasvu jonkin ajan, kuten esimerkiksi kymmenen päivän, kuluessa.

Kullekin hypox-albiinorotalle (peräisin toimimelta Taconic Farms, Sprague Dawley) annetaan ruiskeena riittävä määrä esimerkissä 1 valmistettua valmistetta 2 tarjoamaan kymmenen päivän annoksen 800 mikrogrammaa (80 mikrogrammaa/päivä) naudan kasvuhormonia 0,2 ml:ssa PBS:ä, joka sisältää 2 % karboksimeetyyliselluloosaa.

Ennen koetta eläimet punnitaan ja kokeeseen käytettävät eläimet valitaan ruumiinpainon perusteella. Valitaan ainoastaan sellaisia eläimiä, joiden ruumiinpaino eroaa yhden keskipoikkeaman verran ryhmän keksimääräisestä ruumiinpainosta. Saatu ryhmä jaetaan sitten sattumanvaraisesti käsittelyryhmiksi, joissa on kahdeksan rottaa/ryhmä, tietokonepohjaisen satunnaismenettelyn avulla. Koe-eläimet siirretään sitten puhtaaseen häkkiin sijoittaen neljä eläintä/häkki. Kokeen aloituspäivänä koe-eläimet punnitaan ja mahdolliset eläimet, joilla on tapahtunut liiallista painon lisääntymistä tai vähentymistä ($\pm$ grammoja), korvataan uusilla. Eläimet määrätään sitten koeryhmiksi ja niitä käsitellään.

Kymmenen päivän koeajan kuluttua kunkin eläimen kokonaispainon lisäys merkitään muistiin ja määritetään keskimääräinen painonlisäys rottaa kohden kunkin käsittelyn tapauksessa. Näiden kokeiden tulokset, joista on yhteenvedo alla olevassa taulukossa III, osoittavat tämän keksinnön mukaisten ruiskutettavien valmisteiden tehokkuuden.

Keksinnön mukaisten hitaasti vapauttavien valmisteiden tehokkuus painonlisyksen suurentamisessa

Ruumiinpaino (g)						Painonlisyys (g)					
	päivä 0	päivä 2	päivä 4	päivä 7	päivä 10		päivä 0-2	päivä 2-4	päivä 4-7	päivä 7-10	päivä 0-10
	92	100	101	101	104		8,0	1,0	0,0	3,0	12,0
	96	103	106	105	111		7,0	3,0	-1,0	6,0	15,0
	93	98	102	101	103		5,0	4,0	-1,0	2,0	10,0
	94	100	100	105	103		6,0	0,0	5,0	-2,0	9,0
	95	102	104	105	102		7,0	2,0	1,0	-3,0	7,0
	87	92	96	100	101		5,0	4,0	4,0	1,0	14,0
	89	95	100	101	103		6,0	5,0	1,0	2,0	14,0
	92	99	101	104	106		7,0	2,0	3,0	2,0	14,0
Kokonais- määrä (g)	92,3	98,6	101,3	102,8	104,1	Kokonais- määrä (g)	6,4	2,6	1,5	1,4	11,9
Kokonais- poikkeama (g)	3,0	3,6	3,0	2,2	3,1	Kokonais- poikkeama (g)	1,1	1,7	2,3	2,8	2,9

Patenttivaatimukset

1. Biologisesti aktiivinen hitaasti vapauttava val-
miste käytettäväksi suurentamaan painon lisääntymistä,
5 kasvunopeutta, maidon tuotantoa tai lihasten kokoa, paran-
tamaan ravinnon vaikuttavuutta ja/tai vähentämään kehon
rasvaa ja parantamaan rasvattoman lihan ja rasvan välistä
suhdetta eläimellä, t u n n e t t u siitä, että se si-
sältää adduktin, jossa on kasvuhormoni, kasvutekijä, soma-
10 tomediini tai näiden biologisesti aktiivinen fragmentti
kovalenttisesti sidottuna polysakkaridin aktivoituun imi-
dokarbonaatti- tai karbonaattimuotoon.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen valmiste, t u n-
n e t t u siitä, että aktivoitu polysakkaridi on luonnos-
15 ta peräisin oleva tai synteettinen polysakkaridi.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen valmiste, t u n-
n e t t u siitä, että aktivoitu polysakkaridi on kova-
lenttisesti sidottu kasvuhormoniin, joka on naudan, lam-
paan, hevosen, sian, linnun tai ihmisen kasvuhormoni ja
20 peräisin luonnosta, synteettinen, yhdistelmä-DNA-tekniikan
avulla tai biosynteesin avulla saatu.

4. Biologisesti aktiivinen ruiskutettava hitaasti
vapauttava valmiste, käytettäväksi suurentamaan painon li-
sääntymistä, kasvunopeutta, maidon tuotantoa tai lihasten
kokoa, parantamaan ravinnon vaikuttavuutta ja/tai vähentä-
25 mään kehon rasvaa ja parantamaan rasvattoman lihan ja ras-
van välistä suhdetta eläimellä, t u n n e t t u siitä,
että se sisältää adduktin, jossa on kasvuhormoni, kasvute-
kijä, somatmediini tai näiden biologisesti aktiivinen
fragmentti kovalenttisesti sidottuna aktivoituun polysak-
karidiin, dispergoituna fysiologisesti hyväksyttävään ve-
hikkeliin.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen valmiste, t u n-
n e t t u siitä, että vehikkeli on veteen sekoitettava
35 neste, joka on suolaliuos, puskuroitu suolaliuos tai ve-

teen sekoittuva alkoholi, glykoli, esterit, amidi tai näiden veteen sekoittuva seos, tai veteen sekoittumaton öljy, nestemäinen rasva tai veteen sekoittumaton alkoholi, glykoli tai näiden veteen sekoittumaton seos, ja aktivoitu polysakkaridi on luonnosta peräisin olevan tai synteettisen polysakkaridin imidokarbonaatti tai karbonaatti.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktivoitu polysakkaridi on kovalenttisesti sidottu kasvuhormoniin, joka on naudan, lampaan, hevosen, sian, linnun tai ihmisen kasvuhormoni ja luonnosta saatu, synteettinen, yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla tai biosynteesin avulla saatu.

7. Menetelmä biologisesti aktiivisen kasvuhormonin, kasvutekijän, somatomeidiinin tai näiden biologisesti aktiivisen fragmentin määrien suurentamiseksi ja suurennettujen määrien ylläpitämiseksi veressä tarkoituksena suurentaa painon lisääntymistä, kasvunopeutta, maidon tuotantoa tai lihasten kokoa, parantaa ravinnon vaikuttavuutta ja/tai vähentää kehon rasvaa ja parantaa rasvattoman lihan ja rasvan välistä suhdetta eläimellä, t u n n e t t u siitä, että annetaan eläimelle ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti biologisesti aktiivista ruiskutettavaa hitaasti vapauttavaa valmistetta, joka käsittää adduktin, jossa on kasvuhormoni, kasvutekijä, somatomeidiini tai näiden biologisesti aktiivinen fragmentti kovalenttisesti sidottuna aktivoituun polysakkaridiin, dispergoituna fysiologisesti hyväksyttävään nestemäiseen vehikkeliin.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vehikkeli on veteen sekoittuva neste, joka on suolaliuos, puskuroitu suolaliuos tai veteen sekoittuva alkoholi, glykoli, esterit, amidi tai niiden veteen sekoittuva seos tai veteen sekoittumaton öljy, nestemäinen rasva tai veteen sekoittumaton alkoholi, glykoli tai niiden veteen sekoittumaton seos.

9. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että aktivoitu polysakkaridi on
kovalenttisesti sidottu kasvuhormoniin, joka on naudan,
lampaan, hevosen, sian, linnun tai ihmisen kasvuhormoni ja
5 luonnosta saatu, synteettinen, yhdistelmä-DNA-tekniikan
tai biosynteesin avulla saatu.

10. Menetelmä biologisesti aktiivisen hitaasti va-
pauttavan valmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u
siitä, että käsitellään polysakkaridia syanogeenibromidil-
la aktivoidun polysakkaridin muodostamiseksi ja annetaan
kasvuhormonin, kasvutekijän, somatomeidiinin tai näiden
biologisesti aktiivisen fragmentin reagoida aktivoidun
polysakkaridin kanssa, jolloin muodostuu kovalenttisesti
sidottu addukti.





Missing part

PATENTTI-JA REKISTERIHALLITUS
PATENTTIOSASTO

TUTKIMUSRAPORTTI

PATENTTIHAK.NR 881061	LUOKKA A61K 37/02	TUTKIJA APL	TUTKIMUSTUL. SAATU EP X
TUTKITUT LUOKAT	TUTKITUT MAAT FI SE NO DK CH DE WO EP GB US		TUTK. KESK. *)
A61k 37/02	X	X	X
37/24	X	X	X
37/36	X	X	X
47/00	X	X	X
47/36	X	X	X
9/08	X	X	X
9/14	X	X	X

PATENTTIVIRAS- TOJEN JULK.	LUOKKA	TYYPPI **)	HUOM!
1)			
2)			
3)			
4)			
5)			
6)			
7)			
8)			
9)			

*)	TUTKIMUS KESKEYTETTY ESTEEN LÖYTYMISEN TAKIA
**))	MERKITSE A, JOS TEKNIIKAN TASOA
KÄÄNNÄ!	

[illegible]