



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT**

74475

C (45) *Int. Cl. 6: A61K 39/00*
Patent - 198218 00 00 1980

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 K 15/14, 15/04,
A 61 K 39/108 // C 12 P 21/00

SUOMI-FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	812924
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.09.81
(23) Alkuperäisyys - Giltighetsdag	18.09.81
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	20.03.82
(44) Nähtävöksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.10.87
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	19.09.80
Ranska-Frankrike(FR) 8020187 Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) Roussel-Uclaf, 35, Boulevard des Invalides, Paris, Ranska-Frankrike(FR)
- (72) Rene Zalisz, Saint Ouen l'Aumone, Marie-France Salles, Paris,
Ranska-Frankrike(FR)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä Klebsiella Pneumoniaesta uutettujen uusien glykoproteiinien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya, ur Klebsiella Pneumoniae extraherade glykoproteiner

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee uusien, vesiliukoisten, hyvin siedettävien immunivastetta stimuloivien, Klebsiella pneumoniae-sta uutettujen glykoproteiinien, jotka sisältävät 20-35 % proteiineja, 50-70 % neutraalisokeria, 3-8 % glukuronihappoa, 1,5-3 % sokerien amiineita ja joiden molekyylipaino on yli 100 000 daltonia, valmistusmenetelmää.

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för framställning av nya, vattenlösliga, synnerligen toleranta, immunförsvaret stimulerande, ur Klebsiella pneumoniae extraherade glykoproteiner, varvid glykoproteiner innehåller 20-35 % proteiner, 50-70 % neutralsocker, 3-8 % glukuronsyra, 1,5-3 % sockeraminer och har en molekylvikt som överstiger 100 000 dalton.

Menetelmä Klebsiella Pneumoniaesta uutettujen uusien glykoproteiinin valmistamiseksi

5 Keksintö koskee Klebsiella Pneumoniaesta uutettujen, vesiliukoisten, immuunivastetta stimuloivien, uusien glykoproteiinien valmistusmenetelmää.

 Tietyissä FR-patenteissa on jo kuvattu Klebsiella Pneumoniaesta uutettuja glykoproteiineja, niitä ovat esimerkiksi FR-patentit 2 043 475, 2 088 112 ja 2 171 907.

10 Glykoproteiinien seos tunnetaan FR-patentista 2 171 907, josta esillä oleva keksintö on valintakeksintö, ja koskee tarkemmin määriteltujen uusien, vesiliukoisten immuunivastetta stimuloivien glykoproteiinien valmistusta, jotka on uutettu Klebsiella Pneumoniaesta ja jotka sisältä-
15 vät 20-35 % proteiineja, 50-70 % neutraalimonosakkarideja, 3-8 % glukuronihappoa ja 1,5-3 % monosakkaridien amiineja ja joiden molekyylipaino on yli 100 000 daltonia.

 Keksinnön mukaisesti valmistetut glykoproteiinit ovat aktiivisempia kuin FR-patentista 2 171 907 tunnetut kysymyksen ollessa solunsisäisten taudinsiementen aiheuttamista infektiosta annettaessa lääkeainetta intraperitoneaalisesti tai oraalisesti; ne ovat myös aktiivisempia rakkula-
20 maisten makrofagien fagosyyttisolujen aktivointikokeessa sekä aktiviteetin "Natural Killer (NK)" in vivo stimuloinnissa.

25 Neutraalimonosakkarideilla tarkoitetaan etenkin sellaisia neutraaliheksooseja kuten glukoosi, mannoosi tai galaktoosi.

 Tämän vaatimuksen mukaan valmistettujen glykoproteiinien molekyylipainot on määritetty ultrasentrifugoinnilla;
30 on löytynyt kolme fraktiota, joiden molekyylipaino on yli 100 000 daltonia.

 Keksinnön mukaiset glykoproteiinit on voitu uuttaa eri Klebsiella Pneumoniae -lähteistä; kuitenkin aivan erityisesti käytetään sellaisia, jotka ovat peräisin PASTEUR-
35 Instituutin tallettamasta kannasta numerolla 52 145.

 Glykoproteiinien rakennetutkimukset ovat tehneet

mahdolliseksi määritellä niiden koostumuksen käyttämällä erilaisia kemiallisia tekniikoita, etenkin uronihappotähteiden pelkistämistä karbodiimidillä, permetylointia, uronihappojen degradointia, perjodaattihapetusta tai kromi-
5 oksidihapetusta.

Parhaat keksinnön mukaan valmistetut glykoproteiinit ovat sellaisia, joissa proteiiniolosassa on noin 30 % happamia aminohappoja. Happamat aminohapot tarkoittavat sellaisia aminohappoja kuin asparagiinihappo tai glutamiinihappo.

10 Parhaat keksinnön mukaan valmistetut glykoproteiinit ovat myös sellaisia, joissa polysakkaridiosassa on keskimäärin yksi glukoosimolekyyli, 1-1,5 mannoosimolekyyliä, 1-1,5 glukuronihappomolekyyliä ja 2-2,5 galaktoosimolekyyliä.

Tässä kuvatussa uusien vesiliukoisten glykoproteiinien valmistusmenetelmässä käsitellään kvaternäärisellä ammoniumyhdisteellä glykoproteiiniliuosta, joka on saatu Klebsiella Pneumoniae -viljelmän lysaattiuutetta ultrafiltoimalla, erotetaan supernatantti poistamalla saatu sakka, käsitellään supernatanttia, joka on glykoproteiinien suola-
15 liuos, molekyylipainoltaan pienellä alkoholilla, jolloin saadaan uusi saostuma, joka liuotetaan uudestaan veteen, dialysoidaan tarvittaessa, sitten lyofilisoidaan.

Menetelmän alussa voidaan käyttää erilaisia glykoproteiiniliuoksia, jotka on saatu ultrasuodattamalla
25 Klebsiella Pneumoniae -viljelmien lysaatteja kalibroiduilla, huokoisilla kalvoilla, jotka pystyvät pidättämään näille kalvoille annetun vakioisen molekyylipainorajan ylittävät molekyylit.

Käytetyt kalvot ovat esimerkiksi kauppanimillä
30 AMICON XM 50, PM30 tai UM2 myytävät kalvot, mutta parempi on käyttää kalvoja, joiden pidätyskynnys on 100 000 daltonia, kuten esimerkiksi AMICON-yhtiön kaupalliset kalvot merkinnällä XM 100 tai HL P100; kalvot, jotka ovat erityisen suositeltavia, pidättävät molekyylipainoltaan 300 000 daltonia suuremmat molekyylit; tällai-
35

sia on saatavissa kaupallisina kalvoina AMICON ja ROMICON -yhtiöiden valmistamina merkinnällä XM300.

5 Ultrasuodatuksella on mahdollista valikoida liuoksesta molekyylit, joiden molekyylipaino on tiettyä molekyylipainoa suurempi, kuten edellä sanottiin, valitsemalla kalvo, jolla on haluttu pidätyskynnys. Asiantuntijalle on selvää, että on aivan mahdollista käyttää ominaisuuksiltaan muita samanlaisia liuoksia, jotka on saatu muilla tavoilla, kuten hydrofiilisellä, 10 polymeroidulla geelikromatografialla.

Ennen tätä valikointitoimenpidettä lysaatista voidaan hyvin mielellään poistaa lipidit ja nukleiinihapot.

15 Keksinnön mukaisen menetelmän toteuttamisolosuhteissa, jotka ovat erityisen suotavia, glykoproteiinien kantaliuos on saatu menetelmän mukaan, joka on kuvattu toisessa lisäselvityksessä no. 2 171 907 ranskalaisessa patenttihakemuksessa no. 2 043 475. Tässä lisäselvityksessä glykoproteiinien molekyylipaino on määritetty geeliekskluusiotekniikalla. 20

Kvaternäärinen ammoniumyhdiste, jota käytetään glykoproteiinien kantaliuoksen käsittelymiseen, voi olla esimerkiksi setyyliipyridyyliammoniumkloridi, mutta erityisesti setyyli(trimetyyli)ammoniumkloridi eli 25 Cétavlon.

Kvaternäärisen ammoniumyhdistekäsittelyn jälkeen saatu sakka voidaan erottaa supernatantista klassisilla menetelmillä, kuten dekantoimalla tai suodattamalla, mutta mieluiten erotetaan sentrifugoimalla.

30 Saatua liuosta käsitellään sitten kylmässä noin $+4^{\circ}\text{C}$ käyttämällä molekyylipainoltaan pientä alkoholia, kuten metanolia, etanolia, n-propanolia tai isopropanolia. Mieluiten käytetään etanolia. Mielenkiintoisimmat tulokset on saatu käyttämällä kuusi tilavuutta etanolia yhtä suolaliuostilavuutta kohti yön yli $+4^{\circ}\text{C}$:een lämpötilassa. 35

Sakka liuotetaan uudestaan veteen ja dialysoi-
daan sen puhdistamiseksi. Dialyysi suoritetaan klas-
sisen, kalvon sulkeman kammion avulla, esimerkiksi
kolloidiumista tai selluloosasta valmistetun kalvon
läpi. Muistettakoon etenkin kammiot, joiden kalvo
on regeneroitua selluloosaa, huokosten läpimitta
keskimäärin noin 24 Å, jolloin molekyylipainol-
taan 12-14 000 daltonia suuremmat molekyylit jäävät
kalvon sisäpuolelle. Dialyysikammioiden joukosta mai-
nittakoon erityisesti VISKING-putket.

Tämän dialyysin avulla voidaan glykoproteiini-
liuoksesta poistaa jäljelle jääneet molekyylipainoltaan
pienet epäpuhtaudet kuten alkoholijäämät.

Keksinnön mukaisia glykoproteiineja voidaan tie-
tysti saada hieman epäpuhtaampina, kun ei suoriteta
dialyysivaihetta.

Lyofilisointi tehdään klassisella tavalla, esi-
merkiksi keskikokoisissa jäädytys-tiivistys-laitteis-
sa kuten kaupallisen yhtiön Soci   Usifroid'n mal-
leissa SMU tai SMRG, tai suurikokoisissa lyofilisaat-
toreissa kuten esimerkiksi laitteessa, johon kuuluu jää-
dytt  j   CAL ja tiivistäjä SMIRS, joita kumpaakin val-
mistaa kaupallisesti Usifroid. Pienempiä laboratorio-
laitteita voidaan myös k  ytt    , samoin kuin muitten
kaupallisten yhtiöiden malleja kuten S  rail'n.

Parhaissa toteuttamistavoissa jäljempänä kuva-
tussa menetelmässä on olennaista se, että

- käytetty kvaternäärinen ammoniumyhdiste on setyyli-
trimetyyliammoniumbromidi;
- supernatantti erotetaan sentrifugoimalla.
- pienen molekyylipainon omaava alkoholi on etanoli;

Tällä menetelmällä saaduilla glykoproteiineilla,
joita tämä keksintö koskee, on hyvin mielenkiintoisia
farmakologisia ominaisuuksia; ne stimuloivat huomatta-
vasti immunivastetta ja ovat hyvin tolerantteja.

Näitä ominaisuuksia on kuvattu edempänä kokeellisessa osassa.

Nämä ominaisuudet oikeuttavat käyttämään tämän hakemuksen mukaisia glykoproteiineja lääkkeinä.

5 Näillä lääkkeillä on käyttöä esimerkiksi ihmisellä ja eläimellä bakteerien tai virusten aiheuttamien infektio-
tautien hoidossa tai torjunnassa, lois-
tautien hoidossa, myrkkujen aiheuttamissa infektiois-
sa, sairaalainfektioiden ja leikkausinfektioiden hoi-
10 dossa.

Tavallinen annos, joka vaihtelee kulloinkin käytetyn tuotteen, hoidettavan kohteen ja vaikutuksen mukaan, voi olla esimerkiksi ihmisellä 1-15 mg päivässä suun kautta nautittuna, 1-15 mg päivässä rektaali-
15 sesti ja 0,25-5 mg päivässä parenteraalisesti annosteltuna.

Keksinnön mukaan saatuja glykoproteiineja voidaan siis käyttää farmaseuttisten valmisteiden tekemiseen ne mukaan lukien vaikuttavina aineosina.

20 Tämän hakemuksen mukaisella menetelmällä valmistettuja glykoproteiineja voidaan lääkkeinä antaa ruuansulatuskanavan kautta, parenteraalisesti tai paikallisesti.

Vastaavat farmaseuttiset valmisteet voivat olla
25 esimerkiksi kiinteitä tai nesteitä tai olla sellaisessa farmaseuttisessa muodossa, jota usein käytetään ihmislääketieteessä, kuten esimerkiksi pillereinä, yksinkertaisina tai rakeina, geeleinä, jyväsinä, liuoksina, siirappeina, suppoina, injektoitavina valmisteina
30 lyofilisoituna taiei, soikioina, salvoina, voiteina, liuoksina, tippoina, silmävoiteina, aerosoleina; ne on valmistettu tavanomaisilla menetelmillä. Vaikuttavat(t) aineosa(t) voidaan sekoittaa täyteaineeseen, joita yleisesti käytetään lääkevalmisteissa, kuten talkkiin, arabikumiin, laktoosiin, tärkkelykseen magnesium-

35

stearaattia, kaakaovoihin, vesiliukoisiin tai liukenematto-
miin kantajiin, eläin- tai kasvirasvoihin, parafiinijohdan-
naisiin, glykoleihin, erilaisiin vaahtoaviin, dispergoi-
viin tai emulgoiviin aineisiin, säilytysaineisiin.

5 Nyt annetaan keksinnön toteuttamistavasta esimerkke-
jä.

Esimerkki 1

20 g FR-patentin 2 171 907 esimerkin 1 mukaan saatua
tuotetta liuotetaan kahteen litraan deionisoitua vettä. Li-
10 sätään hitaasti noin 1,6 litraa 3-%:ista "Cétavlonia", seos-
ta sekoitetaan yhden tunnin ajan, sitten sentrifugoidaan
10 000 kierrosta/min 15 minuutin ajan. Sakka poistetaan,
erotettuun supernatanttiin lisätään sitten 3 litraa 95-%:ista
etanolia 15 minuutin aikana. Tunnin sekoituksen jälkeen sent-
15 rifugoidaan 10 000 kierrosta/15 min ajan. Näin saatu super-
natantti heitetään pois ja sakka liuotetaan 1 litraan vettä
ja dialysoidaan 48 tuntia VISKING-putkissa deionisoitua
vettä vastaan +4°C:ssa. Tämän dialyysin päätyttyä liuos lyo-
filisoidaan. Saadaan 7,12 g haluttuja glykoproteiineja,
20 joiden koostumus on:
57,8 % neutraaleja monosakkarideja,
6,8 % uronihappoja,
1,75% oksamiineja,
25 % aminohappoja.

25 Esimerkki 2

20 g FR-patentin 2 171 907 esimerkin 1 mukaan saatua
tuotetta liuotetaan 1 litraan deionisoitua vettä. Lisätään
sekoittaen 0,800 litraa 3-%:ista "Cétavlonia". Tunnin sekoi-
tuksen jälkeen sentrifugoidaan 10 000 kierrosta/min 15 mi-
30 nuutin ajan. Sakka heitetään pois, erotettuun supernatant-
tiin lisätään 1,5 litraa 95-%:ista etanolia. Tunnin sekoi-
tuksen jälkeen sentrifugoidaan 15 minuuttia 10 000 kierrosta/
min. Supernatantti heitetään pois ja sakka liuotetaan 0,500
litraan vettä ja dialysoidaan 48 tuntia Visking-putkissa
35 deionisoitua vettä vastaan +4°C:ssa.

Tämän dialyysin loputtua liuos lyofilisoidaan ja saa-

daan 6 g haluttuja glykoproteiineja, joiden koostumus on:
59,2 % neutraaleja monosakkarideja,
4,1 % uronihappoja,
2,2 % oksamiineja,
5 28 % aminohappoja.

Farmakologinen tutkimus

10 A) Immuunivastetta stimuloiva ja mitogeeninen vaikutus

10:lle hiirelle injektointiin jalkapohjiin 40,ug
tutkittavaa tuotetta ja 40,ug naudan albumiinia eläintä
15 kohti. Kuusi päivää myöhemmin niihin ruiskutetaan laski-
monsisisäisesti sellainen annos seerumin albumiinia, joka
ei tapa eikä aiheuta shokkia (100,ug eläintä kohti).
Kontrollieläimet eivät saa kuin seerumin albumiinia in-
jektioista lähtien.

20 Immuunivastetta stimuloiva vaikutus mitataan vasteen
lisääntymisenä seerumin albumiinin aiheuttamassa anafylak-
tisessa shokissa ja mitogeeninen vaikutus injektiokohtaan
muodostuvien solmukkeiden painon lisääntymisenä.

25 1 - Immuunivastetta stimuloiva vaikutus

Lasketaan niiden eläinten lukumäärä, joilla on
shokkitila (hengenahdistusta, johon liittyy kuonon sini-
syyttä, joka johtaa takaruumiin halvaantumiseen, kouris-
tuksiin ja kuolemaan), samoin kuolleisuus kaksi tuntia
30 laskimonsisäisen seerumin albumiiniruiskeen antamisesta.

Tulokset:

Tuote	esimerkistä no.	% shokin saaneita eläimiä	% kuolleita
	1	50	20
	2	50	30
5	Kontrolli	0	0

1

50

20

2

50

30

5

Kontrolli

0

0

2 - Mitogeeninen vaikutus

Kuusi tuntia laskimonsisäisen albumiiniruis-
keen jälkeen uhrataan eloonjääneet, poistetaan solmuk-
keet, jotka ovat muodostuneet pistoskohtaan tai sen
10 kädäpäälän taiteeseen, johon ruiske on annettu, ja pun-
nitaan ne.

Mitogeeninen vaikutus ilmaistaan indeksin avul-
la, joka ilmaisee tutkitulla tuotteella käsiteltyjen
eläinten solmukkeiden keskimääräisen painon suhteen
15 sellaistaisten kontrollieläinten solmukkeiden painoihin,
jotka eivät ole saaneet kuin seerumin albumiinia.

Tulokset:

Tuote	esimerkistä no.	Indeksi
	1	6,2
	2	5,6

1

6,2

2

5,6

20

Esimerkkien 1 ja 2 tuotteet osoittavat hyvin
suurta immuunivastetta stimuloivaa ja mitogeenistä
vaikutusta.

25 B) - Epäspesifisten puolustusmekanismien stimulaatio:

Tätä stimulaatiota on tutkittu hiilen 'Clearance'-
kokeella hiirillä käyttämällä hyväksi HALPERNin aloit-
tamaa tekniikkaa, jossa injektoidaan eläimen silmä-
kuoppaan kolloidinen hiilisuspensio, ja määritetään
30 ajan funktiona hiilen häviämisen kinetiikka verestä
mittaamalla optista tiheyttä.

Tuotteet annetaan eläimelle vatsaontelon kautta
kaksikymmentäneljä tai neljäkymmentäkahdeksan tuntia
ennen koetta. Tulokset ilmaistaan prosentteina hiili-
35 partikkelien poistumisessa verrattuna kontroleihin,
jotka ovat saaneet vain kolloidisen hiili-injektion ja

joiden hiilipartikkelien lukumäärä on 100 %.

Tuote esimerkistä no.	Annokset	% vaikutuksesta kontrolleihin verrattuna	
		8 minuuttia injek- tion jälkeen	30 minuuttia in- jektion jäl- keen
5			
1	0,25 mg/kg	50 %	70 %
2	0,25 mg/kg	60 %	70 %

Näiden tulosten tarkastelun perusteella voidaan huomioda näiden kahden tuotteen aiheuttama voimakas stimulaatio organismin puolustusmekanismeihin.

C) - Akuutti myrkyllisyys

50 %:sti tappava annos (LD_{50}) vatsaontelon kautta annettuna on määritetty hiirille BEHRENSin ja KARBERin mukaan.

Se on 50 mg/kg esimerkkien 1 ja 2 mukaisille glykoproteiineille.

D) - Toleranssi

0,2 ml esimerkkien 1 ja 2 mukaisia glykoproteiineja ihonsisäisenä pistoksena 1000 μ /kg hiirellä ei aiheuta paikallista eikä yleistä toleranssia.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien vesiliukoisten, immuunivastetta stimuloivien glykoproteiinien valmistamiseksi uuttamalla
5 Klebsiella Pneumoniaesta glykoproteiinit, jotka sisältävät 20-35% proteiineja, 50-70% neutraalimonosakkarideja, 3-8% glukuronihappoja, 1,5-3% monosakkaridien amiineja ja joiden molekyylipaino on yli 100 000 daltonia, t u n n e t t u
10 siitä, että käsitellään kvaternäärisellä ammoniumyhdistellä glykoproteiiniliuosta, joka on saatu ultrasuodattamalla Klebsiella Pneumoniae-viljelmän lymfaattiuute, supernatantti erotetaan poistamalla saatu sakka ja supernatanttia, joka on glykoproteiinien suolaliuos, käsitellään kylmällä pienimolekulaarisella alkoholilla uuden saostuman saamiseksi,
15 joka liuotetaan uudestaan veteen, dialysoidaan tarvittaessa ja lyofilisoidaan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että
- käytetty kvaternäärinen ammoniumyhdiste on setyyli-tri-
20 metyyliammoniumbromidi,
- supernatantti erotetaan sentrifugoimalla,
- pienimolekulaarinen alkoholi on etanoli.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että glykoproteiinit on uutettu
25 PASTEUR-Instituutin numerolla 52 145 tallettamasta kannasta.

4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että proteiiniolosassa on noin 30% happamia aminohappoja.

5. Patenttivaatimuksen 1, 2, 3 tai 4 mukainen menetelmä,
30 t u n n e t t u siitä, että polysakkaridiosassa on suunnilleen 1 glukoosimolekyyliä kohti 1-1,5 mannoosimolekyyliä, 1-1,5 glukuronihappomolekyyliä ja 2-2,5 galaktoosimolekyyliä.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya vattenlösliga, immunförsvaret stimulerande glykoproteiner genom att extra-
5 hera ur Klebsiella Pneumoniae de glykoproteiner, vilka innehåller 20-35% proteiner, 50-70% neutralmonosackarider, 3-8% glukuronsyra, 1,5-3% monosackaridaminer och vilka har en molekyylvikt överstigande 100 000 dalton, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man behandlar med en kvaternär ammoniumförening en glykoproteinlösning, vilken erhålls
10 genom ultrafiltrering av lysatextraktet från en Klebsiella Pneumoniae-kultur, separerar supertanten genom att avlägsna fällning, behandlar den supertant, vilken utgörs av en saltlösning av glykoproteinerna, med en kall lågmolekylär
15 alkohol för erhållande av en ny fällning, vilken man ånyo löser i vatten, dialyserar vid behov och lyofiliserar.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att
- den använda kvaternära ammoniumföreningen utgörs av
20 cetyltrimetylammoniumbromid,
- supernatanten separeras genom centrifugering;
- den lågmolekylära alkoholen utgörs av etanol.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att glykoproteinerna extraherats
25 ur den stam som deponerats på PASTEUR-Institutet under nummer 52 145.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att proteindelen innehåller cirka 30% sura aminosyror.

30 5. Förfarande enligt patentkravet 1,2,3 eller 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att polysackariddelen innehåller ungefär 1 glukosmolekyl per 1-1,5 mannosmolekyler, 1-15 glukuronsyramolekyler och 2-2,5 galaktosmolekyler.

35 Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Ranska-Frankrike(FR)
2 043 475 (A 61 K 27/00), 2 088 112 (A 61 K 27/00), 2 171 907
(A 61 K 23/00), 2 396 020 (C 07 G 7/028).