(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 946173 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 946173

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 31/70
A61K 31/705

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.07.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **30.12.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **15.02.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **01.07.1993 PCT/US1993/006348**

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

02.07.1992 US 906870

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Cambridge Biotech Corporation,** 365 Plantation Street Biotechnology Research Park, Worcester, MA 01605, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Kensil, Charlotte A.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Soltysik, Sean,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Marciani, Dante J.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

Menetelmä lääkeaineiden antotehon parantamiseksi muunnettujen saponiin ien avulla

Metoder för att förbättra läkemedelsupptagning med hjälp av modifierad e saponiner

Missing pages

KOPIO ALKUPERÄSTÄ

44

Patenttivaatimukset

1. Farmaseuttinen koostumus eläimen limakalvojen läpi tapahtuvan farmakologisesti aktiivisen aineen oton lisäämiseksi, joka farmaseuttinen koostumus sisältää:

(a) *Quillaja saponarian* raakauutteesta saatavaa kemiallisesti muunnettua saponiinia tai osan siitä, jossa kemiallisesti muunnettu saponiini tai sen osa käsittää vähintään yhtä saponiineista QA-17, QA-18, QA-21, QA-21-V1 ja QA-21-V2, ja jossa saponiinin tai sen osan kemiallinen muunnos on suoritettu

(1) pelkistämällä QA-17:n, QA-18:n, QA-21:n, QA-21-V1:n ja QA-21-V2:n triterpeenialdehydiryhmä metyleenialkoholiksi tai metyleeniaminoryhmäksi; tai

(2) hydrolysoimalla QA-17:n, QA-18:n, QA-21:n, QA-21-V1:n ja QA-21-V2:n rasvahappo-arabinoosiosan tai rasvahappo-arabinoosi-ramnoosiosa, jolloin saadaan vastaava glykosidifragmentti; tai

(3) suorittamalla sekä kohta (1) että kohta (2),

(b) farmakologisesti aktiivista ainetta; ja valinnaisesti

(c) farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-17, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleenialkoholiksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa

on QA-18, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleenialkoholiksi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleenialkoholiksi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21-V1, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleenialkoholiksi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21-V2, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleenialkoholiksi.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-17, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleeniaminoryhmäksi.

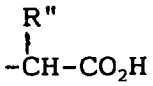
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-18, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleeniaminoryhmäksi.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleeniaminoryhmäksi.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21-V1, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleeniaminoryhmäksi.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21-V2, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleeniaminoryhmäksi.

12. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 7-11 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu metyleeniaminoryhmä on $-CH_2-N(R)-R'$, jossa R on vety, R' on vety, C_{1-8}-alkyyli, C_2-C_{12}-alkyyliaminoalkyyli, allyyli, aryylialkyyli, C_3-C_8-sykloalkyyli, aryyli tai ryhmä, jolla on kaava



jossa R" on vety, C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkyyli, joka on substituoitu fenyyli-, hydroksifenyyli-, indolyyli-, merkapto-, C_{1-4}-alkyylitio-, hydroksi-, karboksi-, amino-, guanidino-, imidatsolyyli- tai karbamyyliryhmällä; tai jossa R ja R" yhdessä muodostavat pyrrolidinyyli- tai piperidinyylirenkaan.

13. Farmaseuttinen koostumus eläimen limakalvojen läpi tapahtuvan farmakologisesti aktiivisen aineen oton parantamista varten, joka farmaseuttinen koostumus sisältää

(a) *Quillaja saponarian* raakauutteesta saatavaa kemiallisesti muunnettua saponiinia tai osan siitä, jossa kemiallisesti muunnettu saponiini tai sen osa käsittää vähintään yhtä saponiineista QA-17, QA-18, QA-21, QA-21-V1 ja QA-21-V2, ja jossa saponiinin tai sen osan kemiallinen muunnos on suoritettu hydrolysoimalla QA-17:n, QA-18:n, QA-21:n, QA-21-V1:n ja QA-21-V2:n rasvahappo-arabinoosiosa tai rasvahappo-arabinoosi-ramnoosiosa, jolloin saadaan vastaava glykosidifragmentti; ja/tai pelkistämällä QA-17:n, QA-18:n, QA-21:n, QA-21-V1:n ja QA-21-V2:n triterpeenialdehydiryhmä metyleenialkoholiksi tai metyleeniaminoryhmäksi.

(b) farmakologisesti aktiivista ainetta; ja valinnaisesti

(c) farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainitun saponiinin tai sen osan aldehydiryhmä pelkistetään metyleenialkoholiksi tai metyleeniaminoryhmäksi.

15. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-18-H, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleenialkoholiksi.

16. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21-H, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleenialkoholiksi.

17. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21-V1-H, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleenialkoholiksi.

18. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21-V2-H, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleenialkoholiksi.

19. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-18-H, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleeniaminoryhmäksi.

20. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa

on QA-21-H, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleeniaminoryhmäksi.

21. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21-V1-H, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleeniaminoryhmäksi.

22. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21-V2-H, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleeniaminoryhmäksi.

23. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 19-22 mukainen farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että mainittu metyleeniaminoryhmä on $-CH_2-N(R)-R'$, jossa R on vety; R' on vety, C_{1-8}-alkyyli, C_2-C_{12}-alkyyliaminoalkyyli, allyyli, aryylialkyyli, C_3-C_8-sykloalkyyli, aryyli tai ryhmä, jolla on kaava



jossa R" on vety, C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkyyli, joka on substituoitu fenyyli-, hydroksifenyyli-, indolyyli-, merkapto-, C_{1-4}-alkyylitio-, hydroksi-, karboksi-, amino-, guanidino-, imidatsolyyli- tai karbamyyliryhmällä; tai jossa R ja R" yhdessä muodostavat pyrrolidinyyli- tai piperidinyylirenkaan.

24. Menetelmä eläimen limakalvojen läpi tapahtuvan farmakologisesti aktiivisen aineen oton lisäämiseksi, jossa mainittu limakalvo saatetaan kosketukseen farmaseuttisen koostumuksen kanssa, joka sisältää:

(a) *Quillaja saponarian* raakauutteesta saatavaa kemiallisesti muunnettua saponiinia tai osan siitä, jossa kemiallisesti muunnettu saponiini tai sen osa käsittää vähintään

yhtä saponiineista QA-17, QA-18, QA-21, QA-21-V1 ja QA-21-V2, ja jossa saponiinin tai sen osan kemiallinen muunnos suoritetaan pelkistämällä

(1) QA-17:n, QA-18:n, QA-21:n, QA-21-V1:n ja QA-21-V2:n triterpeenialdehydiryhmä metyleenialkoholiksi tai metyleeniaminoryhmäksi; tai

(2) hydrolysoimalla QA-17:n, QA-18:n, QA-21:n, QA-21-V1:n ja QA-21-V2:n rasvahappo-arabinoosiosa tai rasvahappo-arabinoosi-ramnoosiosa, jolloin saadaan vastaava glykosidifragmentti; tai

(3) suorittamalla sekä kohta (1) että kohta (2),

(b) farmakologisesti aktiivista ainetta; ja valinnaisesti

(c) farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

25. Patenttivaatimuksen 24 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-17, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleenialkoholiksi.

26. Patenttivaatimuksen 24 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleenialkoholiksi.

27. Patenttivaatimuksen 24 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21-V1, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleenialkoholiksi.

28. Patenttivaatimuksen 24 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21-V2, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleenialkoholiksi.

29. Patenttivaatimuksen 24 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-17, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleeniaminoryhmäksi.

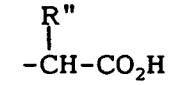
30. Patenttivaatimuksen 24 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-18, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleeniaminoryhmäksi.

31. Patenttivaatimuksen 24 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleeniaminoryhmäksi.

32. Patenttivaatimuksen 24 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21-V1, jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleeniaminoryhmäksi.

33. Patenttivaatimuksen 24 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu saponiini tai sen osa on QA-21-V2 jossa aldehydiryhmä on pelkistetty metyleeniaminoryhmäksi.

34. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 29-33 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu metyleeniaminoryhmä on $-CH_2-N(R)-R'$, jossa R on vety; R' on vety, C_{1-8}-alkyyli, C_2-C_{12}-alkyyliaminoalkyyli, allyyli, aryylialkyyli, C_3-C_8-sykloalkyyli, aryyli tai ryhmä, jolla on kaava



jossa R" on vety, C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkyyli, joka on substituoitu fenyyli-, hydroksifenyyli-, indolyyli-, merkapto-, C_{1-4}-alkyylitio-, hydroksi-, karboksi-, amino-, guanidino-, imidatsolyyli- tai karbamyyliryhmällä; tai jossa R ja R" yhdessä muodostavat pyrrolidinyyli- tai piperidinyylirenkaan.

35. Menetelmä eläimen limakalvon läpi tapahtuvan farmakologisesti aktiivisen aineen oton parantamiseksi, jossa mainittu limakalvo saatetaan kosketukseen farmaseuttisen koostumuksen kanssa, joka sisältää

(a) *Quillaja saponarian* raakauutteesta saatavaa kemiallisesti muunnettua saponiinia tai osan siitä, jossa kemiallisesti muunnettu saponiini tai sen osa käsittää vähintään yhtä saponiineista QA-17, QA-18, QA-21, QA-21-V1 ja QA-21-V2, ja jossa saponiinin tai sen osan kemiallinen muunnos suoritetaan hydrolysoimalla QA-17:n, QA-18:n, QA-21:n, QA-21-V1:n ja QA-21-V2:n rasvahappo-arabinoosiosa tai rasvahappo-arabinoosi-ramnoosi-osa, jolloin saadaan vastaava glykosidifragmentti; ja/tai pelkistämällä QA-17:n, QA-18:n, QA-21:n, QA-21-V1:n ja QA-21-V2:n triterpeenialdehydiryhmä metyleenialkoholiksi tai metyleeniamino-ryhmäksi,

(b) farmakologisesti aktiivista ainetta; ja valinnaisesti

(c) farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

36. Patenttivaatimuksen 35 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainitun kemiallisesti muunnetun saponiinin tai sen osan triterpeenialdehydiryhmä pelkistetään metyleenialkoholiksi tai metyleeniaminoryhmäksi.

37. Patenttivaatimuksen 35 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu aldehydi pelkistetään metyleeniaminoryhmäksi, jolla on kaava $-CH_2-NH-R$, jossa R on vety, C_{1-8}-alkyyli, C_2-C_{12}-alkyyliaminoalkyyli, allyyli, aryylialkyyli, C_3-C_8-sykloalkyyli tai aryyli.

38. Patenttivaatimuksen 24 tai 35 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu limakalvo on sidekalvossa, nenänielussa, suunielussa, emättimessä, koolonissa, virtsaputkessa, virtsarakossa tai suolessa.

39. Patenttivaatimuksen 24 tai 35 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu farmaseuttinen koostumus saatetaan kosketukseen mainitun kalvon kanssa okulaarisella annolla eläimelle.

40. Patenttivaatimuksen 24 tai 35 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu farmaseuttinen koostumus saatetaan kosketukseen mainitun kalvon kanssa nasaalisella annolla eläimelle.

41. Patenttivaatimuksen 24 tai 35 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu farmaseuttinen koostumus saatetaan kosketukseen mainitun kalvon kanssa sublingvaalisella annolla eläimelle.

42. Patenttivaatimuksen 24 tai 35 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu farmaseuttinen koostumus saatetaan kosketukseen mainitun kalvon kanssa vaginaalisella annolla eläimelle.

43. Patenttivaatimuksen 24 tai 35 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu farmaseuttinen koostumus saatetaan kosketukseen mainitun kalvon kanssa bukkaalisella annolla eläimelle.

44. Saponiini QA-17 tai sen osa, **tunnettu** siitä, että se saadaan QA-17-sapo-niinia sisältävän *Quillaja saponarian* raakauutteesta, ja että triterpeenialdehydiryhmä pelkistetään metyleenialkoholiksi.

45. Saponiini QA-18 tai sen osa, **tunnettu** siitä, että se saadaan QA-18-saponiinia sisältävän *Quillaja saponarian* raakauutteesta, ja että triterpeenialdehydiryhmä pelkistetään metyleenialkoholiksi.

46. Saponiini QA-18-H tai sen osa, **tunnettu** siitä, että se saadaan QA-18-H- saponiinia sisältävän *Quillaja saponarian*

raakauutteesta, ja että triterpeenialdehydiryhmä pelkistetään metyleenialkoholiksi.

47. Saponiini QA-21 tai sen osa, **tunnettu** siitä, että se saadaan QA-21-saponiinia sisältävän *Quillaja saponarian* raakauutteesta, ja että triterpeenialdehydiryhmä pelkistetään metyleenialkoholiksi.

48. Saponiini QA-21-H tai sen osa, **tunnettu** siitä, että se saadaan QA-21-H- saponiinia sisältävän *Quillaja saponarian* raakauutteesta, ja että triterpeenialdehydiryhmä pelkistetään metyleenialkoholiksi.

49. Saponiini QA-21-V1 tai sen osa, **tunnettu** siitä, että se saadaan QA-21-V1- saponiinia sisältävän *Quillaja saponarian* raakauutteesta, ja että triterpeenialdehydiryhmä pelkistetään metyleenialkoholiksi.

50. Saponiini QA-21-V2 tai sen osa, **tunnettu** siitä, että se saadaan QA-21-V2- saponiinia sisältävän *Quillaja saponarian* raakauutteesta, ja että triterpeenialdehydiryhmä pelkistetään metyleenialkoholiksi.

51. Saponiini QA-17 tai sen osa, **tunnettu** siitä, että se saadaan QA-17-saponiinia sisältävän *Quillaja saponarian* raakauutteesta, ja että triterpeenialdehydiryhmä pelkistetään metyleeniaminoryhmäksi.

52. Saponiini QA-18 tai sen osa, **tunnettu** siitä, että se saadaan QA-18-saponiinia sisältävän *Quillaja saponarian* raakauutteesta, ja että triterpeenialdehydiryhmä pelkistetään metyleeniaminoryhmäksi.

53. Saponiini QA-18-H tai sen osa, **tunnettu** siitä, että se saadaan QA-18-H saponiinia sisältävän *Quillaja saponarian*

raakauutteesta, ja että triterpeenialdehydiryhmä pelkistetään metyleeniaminoryhmäksi.

54. Saponiini QA-21 tai sen osa, **tunnettu** siitä, että se saadaan QA-21-saponiinia sisältävän *Quillaja saponarian* raakauutteesta, ja että triterpeenialdehydiryhmä pelkistetään metyleeniaminoryhmäksi.

55. Saponiini QA-21-H tai sen osa, **tunnettu** siitä, että se saadaan QA-21-H- saponiinia sisältävän *Quillaja saponarian* raakauutteesta, ja että triterpeenialdehydiryhmä pelkistetään metyleeniaminoryhmäksi.

56. Saponiini QA-21-V1 tai sen osa, **tunnettu** siitä, että se saadaan QA-21-V1- saponiinia sisältävän *Quillaja saponarian* raakauutteesta, ja että triterpeenialdehydiryhmä pelkistetään metyleeniaminoryhmäksi.

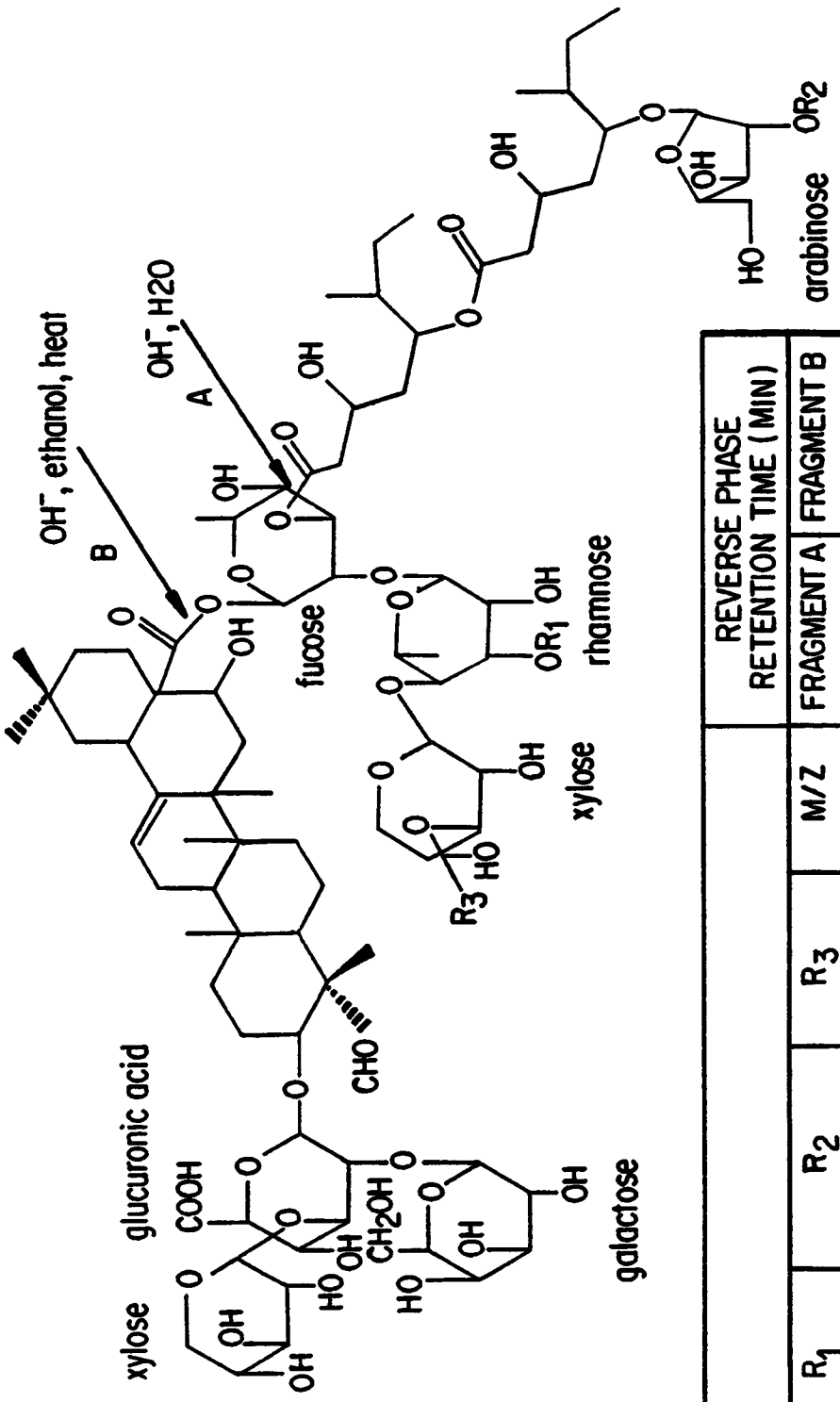
57. Saponiini QA-21-V2 tai sen osa, **tunnettu** siitä, että se saadaan QA-21-V2- saponiinia sisältävän *Quillaja saponarian* raakauutteesta, ja että triterpeenialdehydiryhmä pelkistetään metyleeniaminoryhmäksi.

58. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 51-57 mukainen saponiini, **tunnettu** siitä, että mainittu metyleeniaminoryhmä on $-CH_2-N(R)-R'$, jossa R on vety; R' on vety, C_{1-8}-alkyyli, C_2-C_{12}-alkyyliaminoalkyyli, allyyli, aryylialkyyli, C_3-C_6-sykloalkyyli, aryyli tai ryhmä, jolla on kaava



jossa R" on vety, C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkyyli, joka on substituoitu fenyyli-, hydroksifenyyli-, indolyyli-, merkaptoryhmä-, C_{1-4}-alkyylitioryhmä-, hydroksi-, karboksi-, amino-, guanidino-, imidatsolyyli- tai karbamyyliryhmällä;

tai jossa R ja R" yhdessä muodostavat pyrrolidinyyli- tai piperidinyylirenkaan.



	R_1	R_2	R_3	M/Z	REVERSE PHASE RETENTION TIME (MIN) FRAGMENT A	FRAGMENT B
QA17	GLUCOSE	RHAMNOSE	APIOSE	2321	8.0	26.7
QA18	GLUCOSE	H	APIOSE	2174	8.0	26.4
QA21-V1	H	H	APIOSE	2012	9.3	25.6
QA21-V2	H	H	XYLOSE	2012	9.3	25.6

FIG. 1

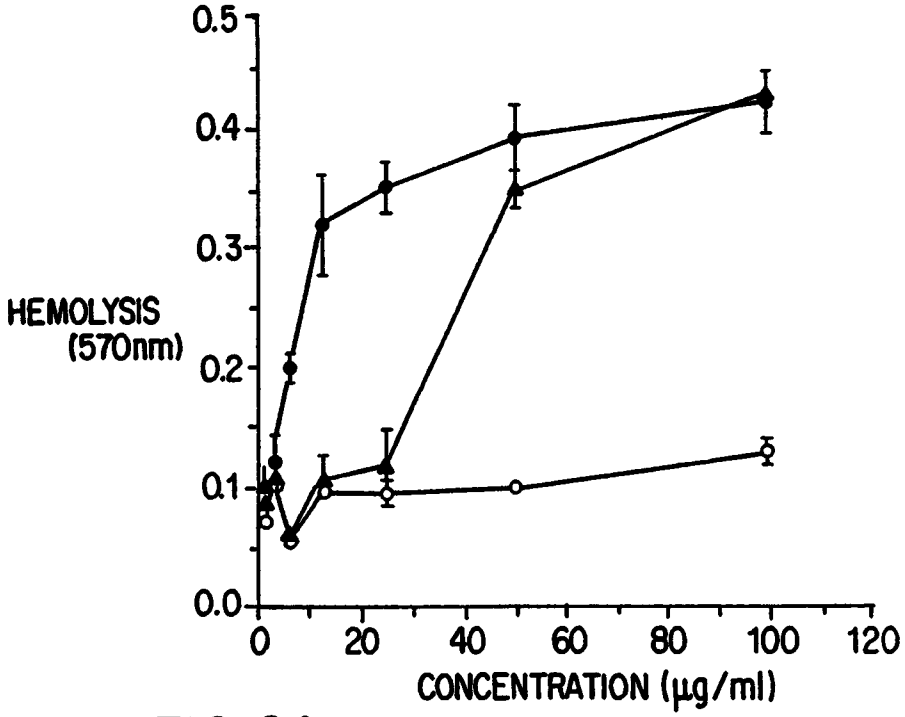

HEMOLYSIS
(570nm)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
20
40
60
80
100
120
CONCENTRATION (µg/ml)

FIG. 2A

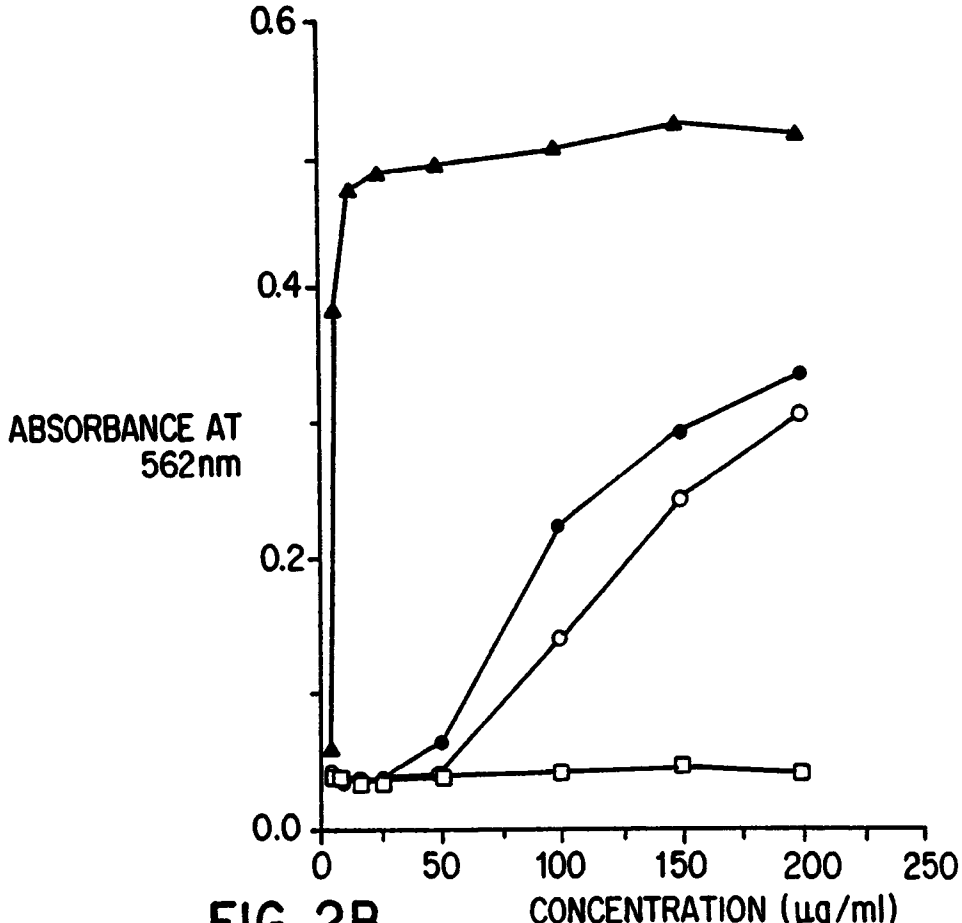

ABSORBANCE AT
562nm
0.6
0.4
0.2
0.0
0
50
100
150
200
250
CONCENTRATION (µg/ml)

FIG. 2B

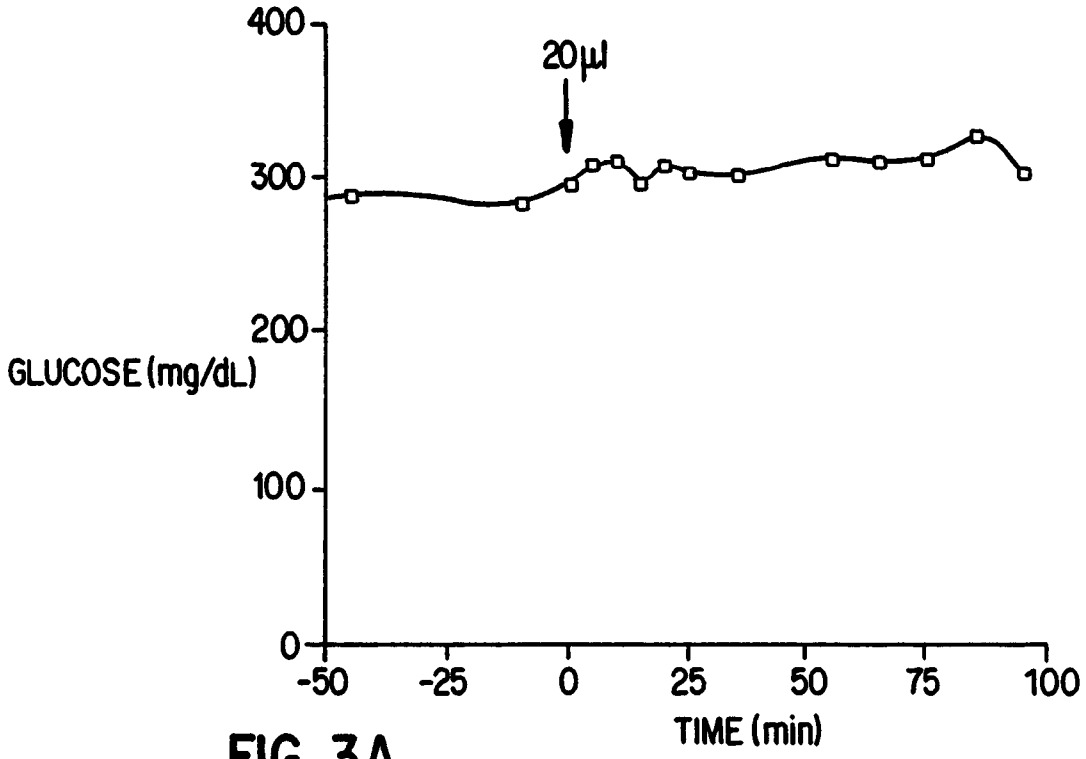

400
300
200
100
0
20µl
GLUCOSE (mg/dL)
-50
-25
0
25
50
75
100
TIME (min)

FIG. 3A

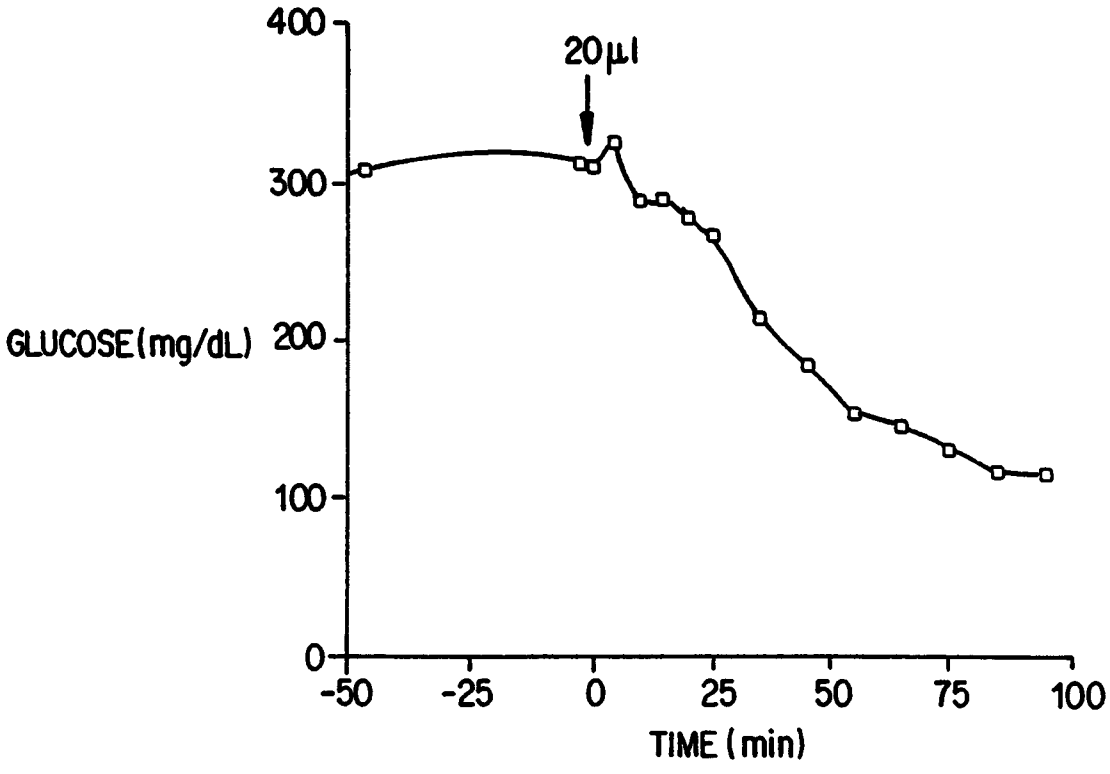

400
300
200
100
0
20µl
GLUCOSE (mg/dL)
-50
-25
0
25
50
75
100
TIME (min)

FIG. 3B

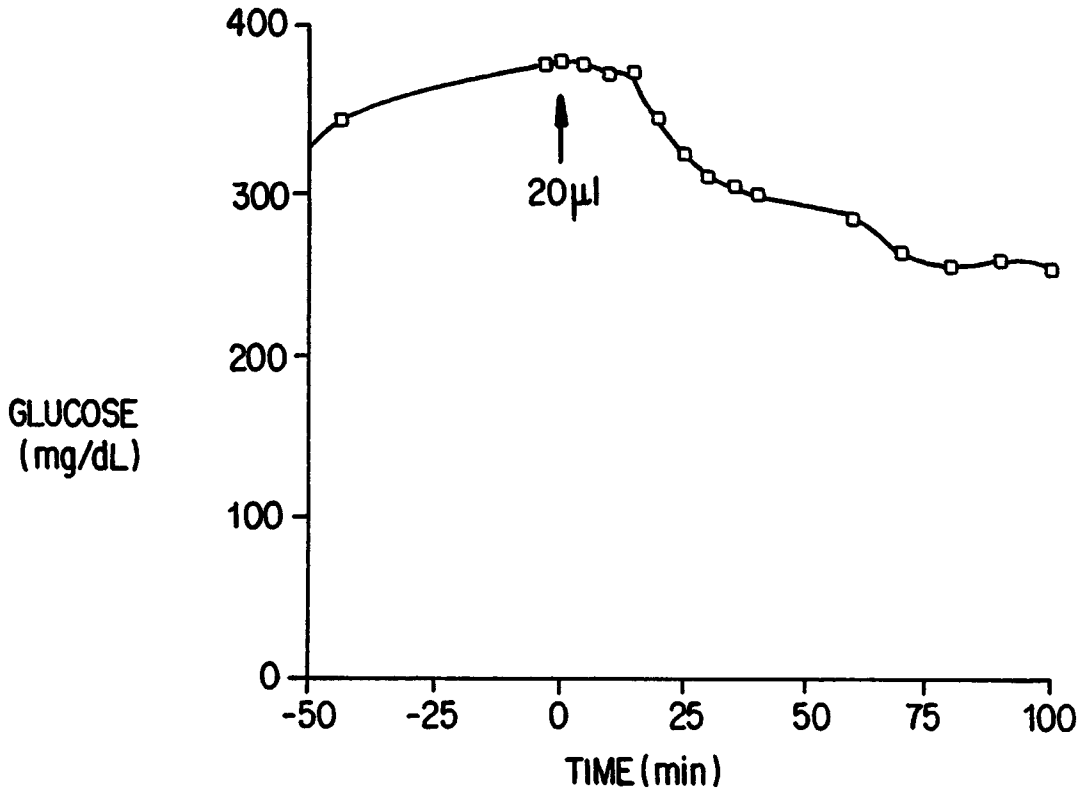


FIG. 3C

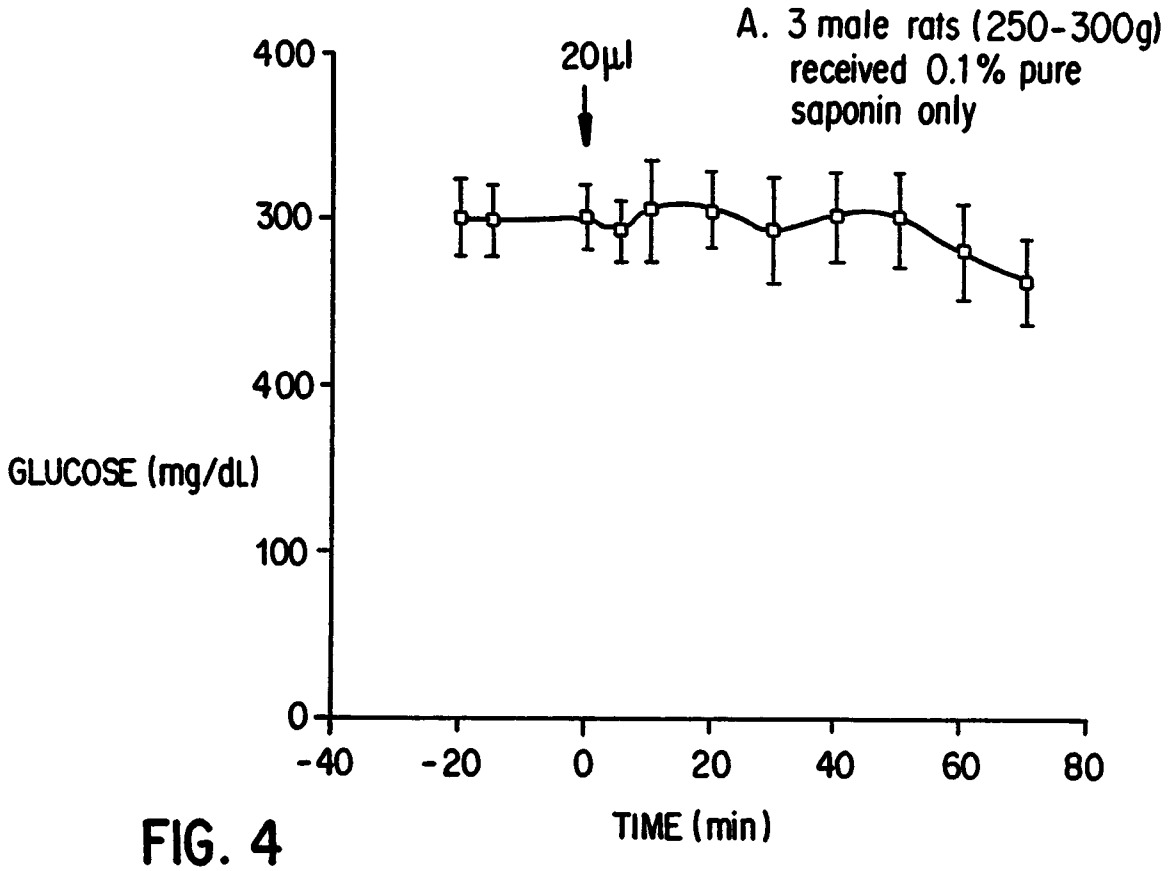

A. 3 male rats (250-300g) received 0.1% pure saponin only
20µl
400
300
400
100
0
GLUCOSE (mg/dL)
-40
-20
0
20
40
60
80
TIME (min)

FIG. 4

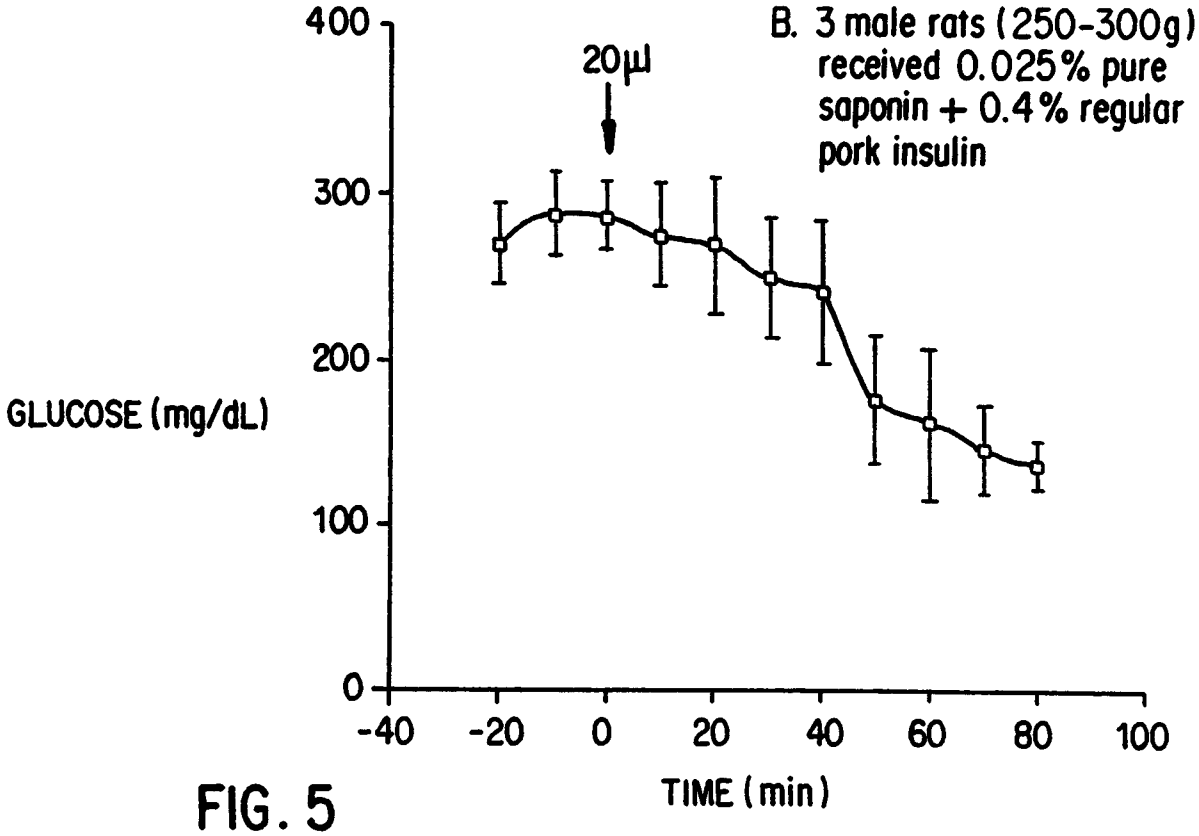

B. 3 male rats (250-300g) received 0.025% pure saponin + 0.4% regular pork insulin
20µl
400
300
200
100
0
GLUCOSE (mg/dL)
-40
-20
0
20
40
60
80
100
TIME (min)

FIG. 5

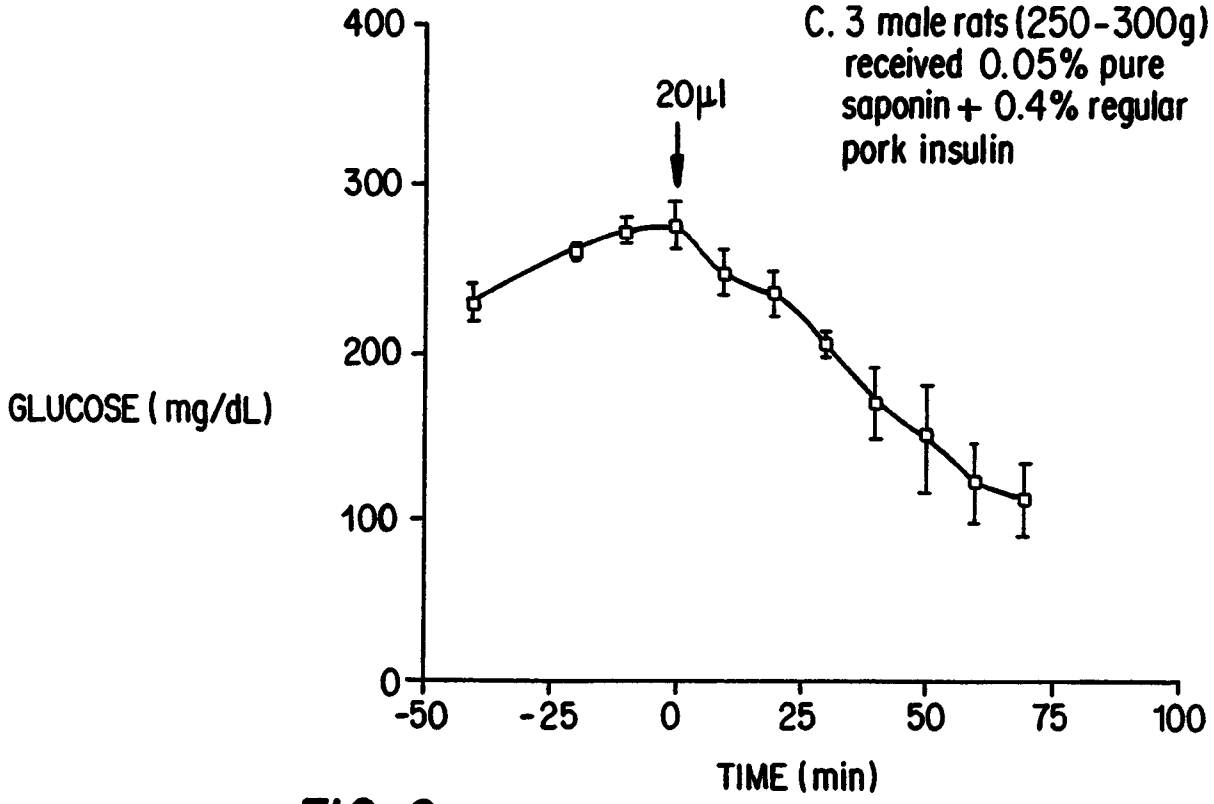

C. 3 male rats (250-300g) received 0.05% pure saponin + 0.4% regular pork insulin
20µl
GLUCOSE (mg/dL)
400
300
200
100
0
-50
-25
0
25
50
75
100
TIME (min)

FIG. 6

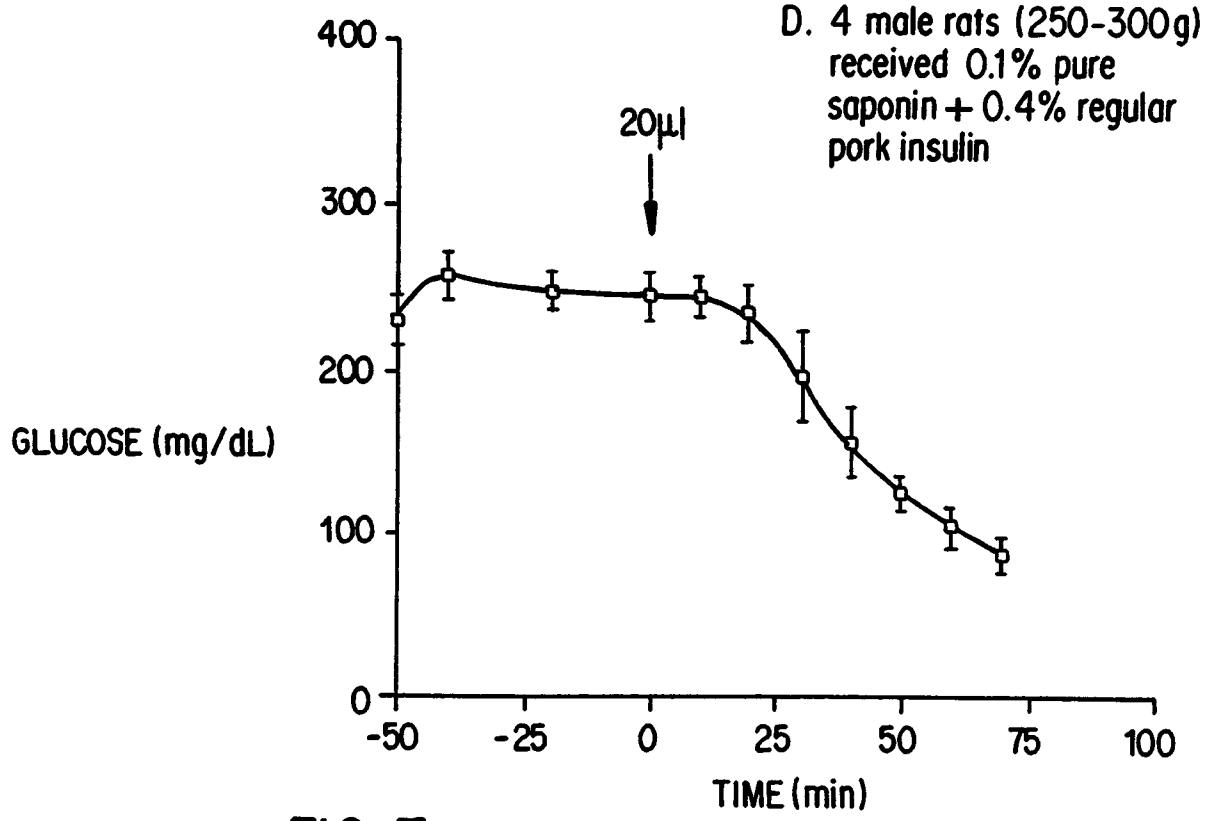

D. 4 male rats (250-300g) received 0.1% pure saponin + 0.4% regular pork insulin
20µl
GLUCOSE (mg/dL)
400
300
200
100
0
-50
-25
0
25
50
75
100
TIME (min)

FIG. 7

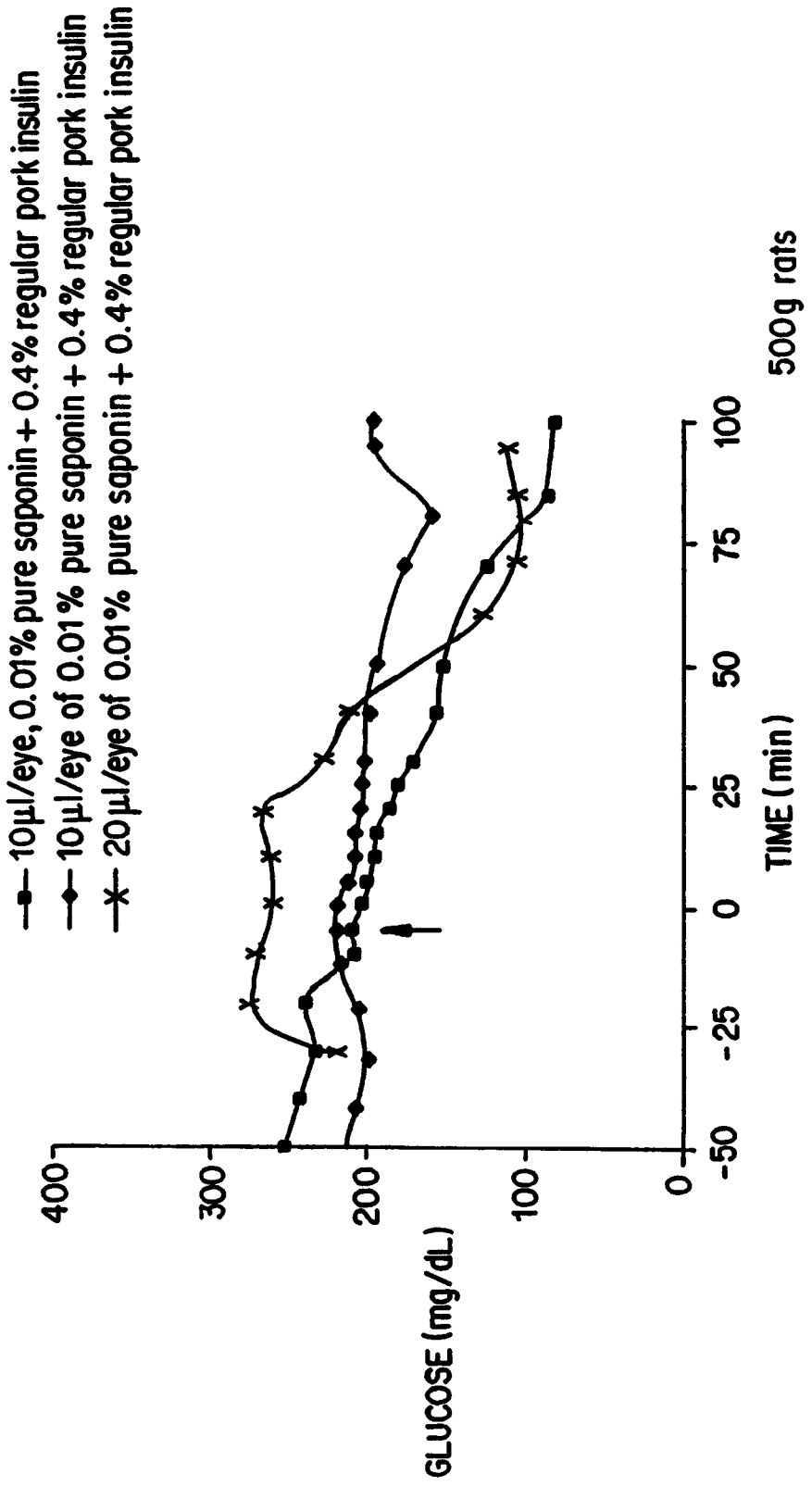

10µl/eye, 0.01% pure saponin + 0.4% regular pork insulin
10µl/eye of 0.01% pure saponin + 0.4% regular pork insulin
20µl/eye of 0.01% pure saponin + 0.4% regular pork insulin
500g rats
TIME (min)
-50
-25
0
25
50
75
100
GLUCOSE (mg/dL)
0
100
200
300
400

FIG. 8

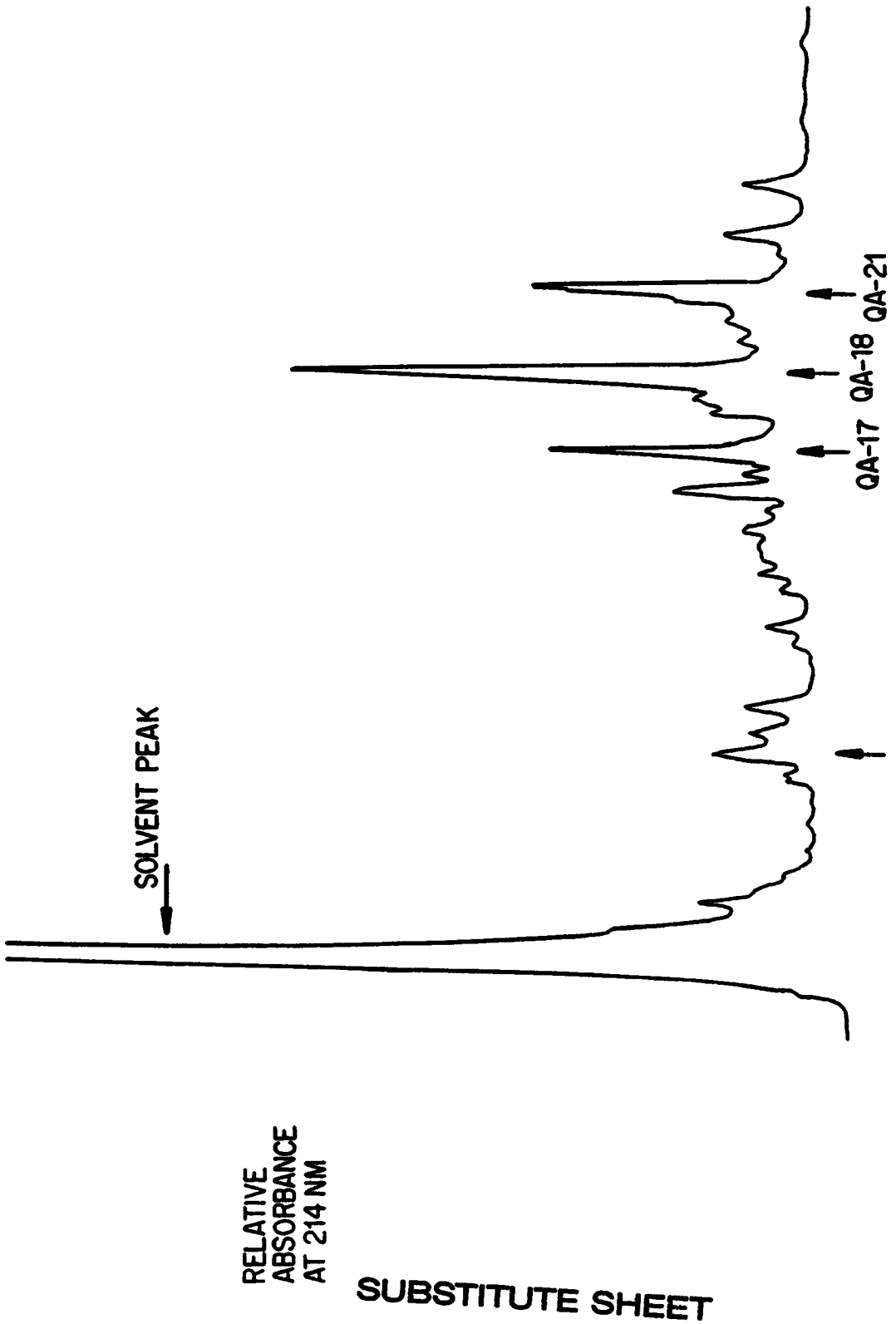

SOLVENT PEAK
QA-7
QA-17
QA-18
QA-21
RETENTION TIME
RELATIVE ABSORBANCE AT 214 NM

FIG. 9A

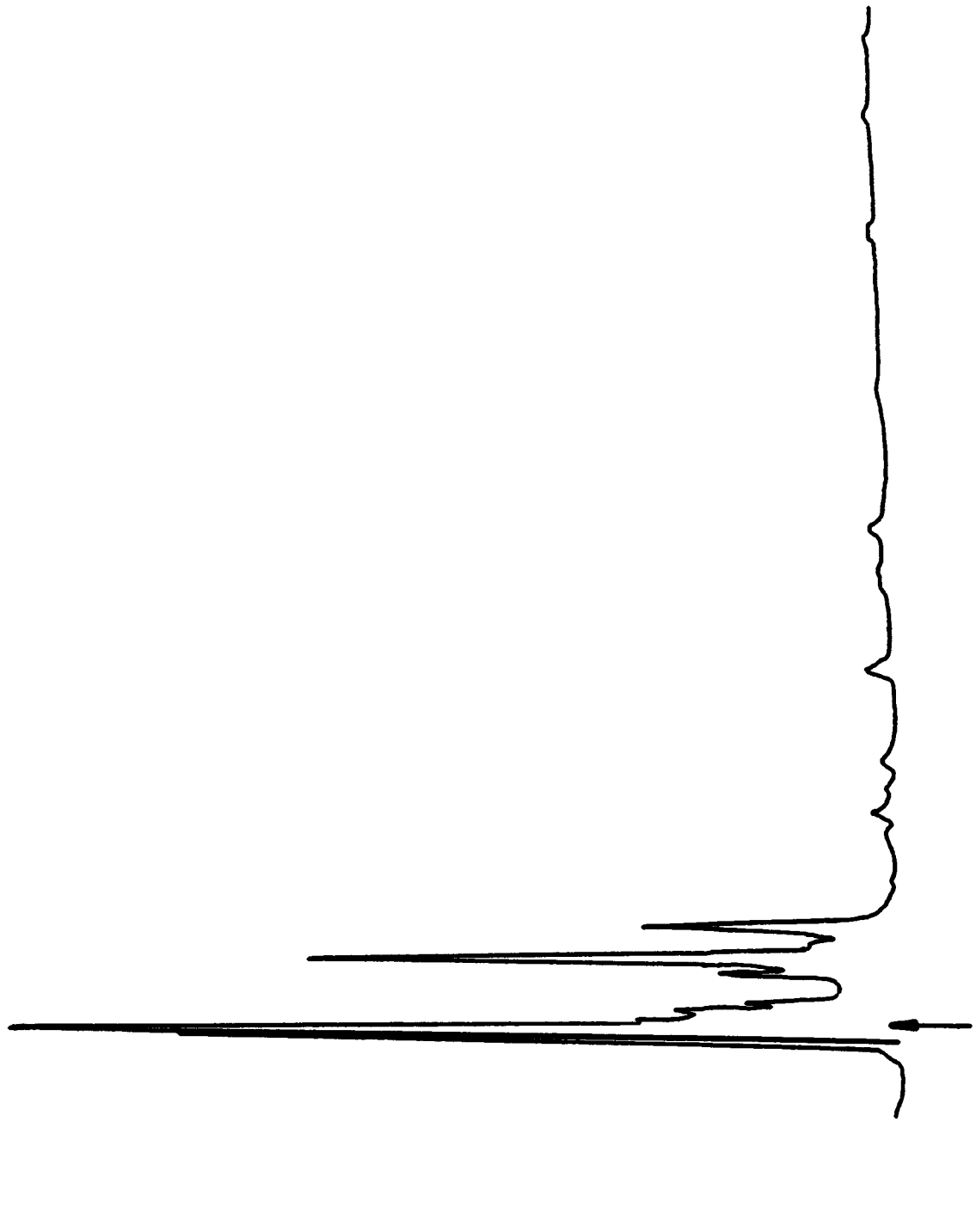


FIG. 9B

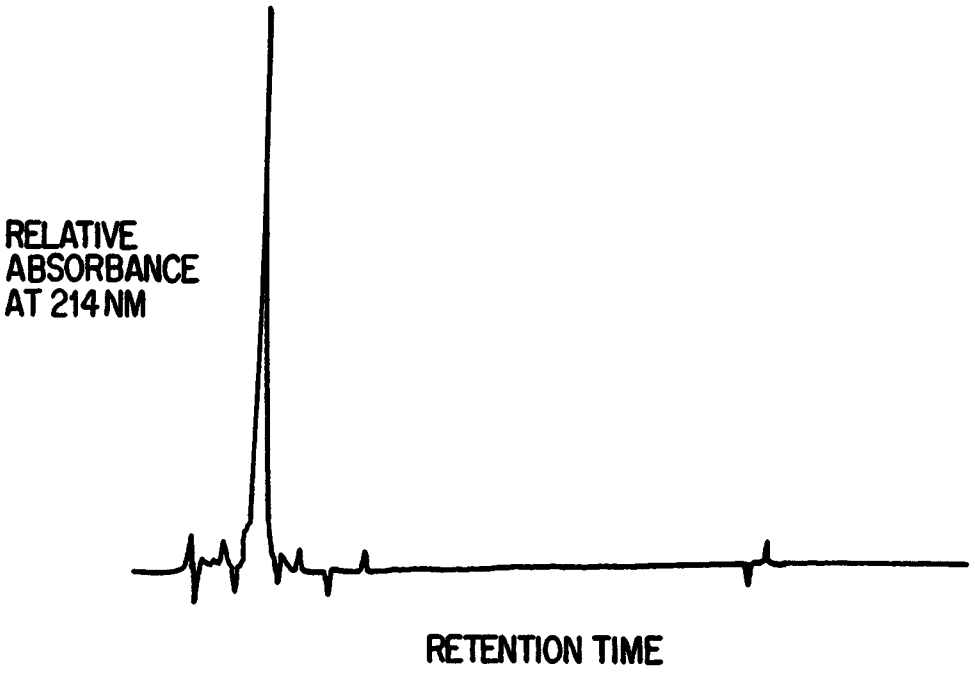


FIG. 10A

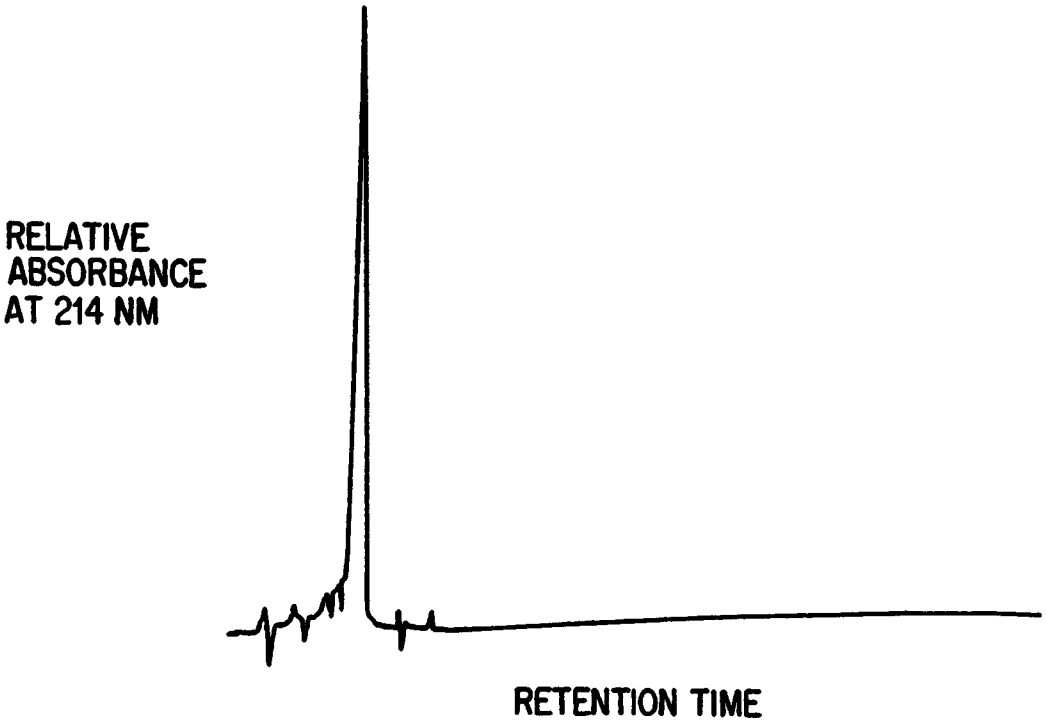


FIG. 10B

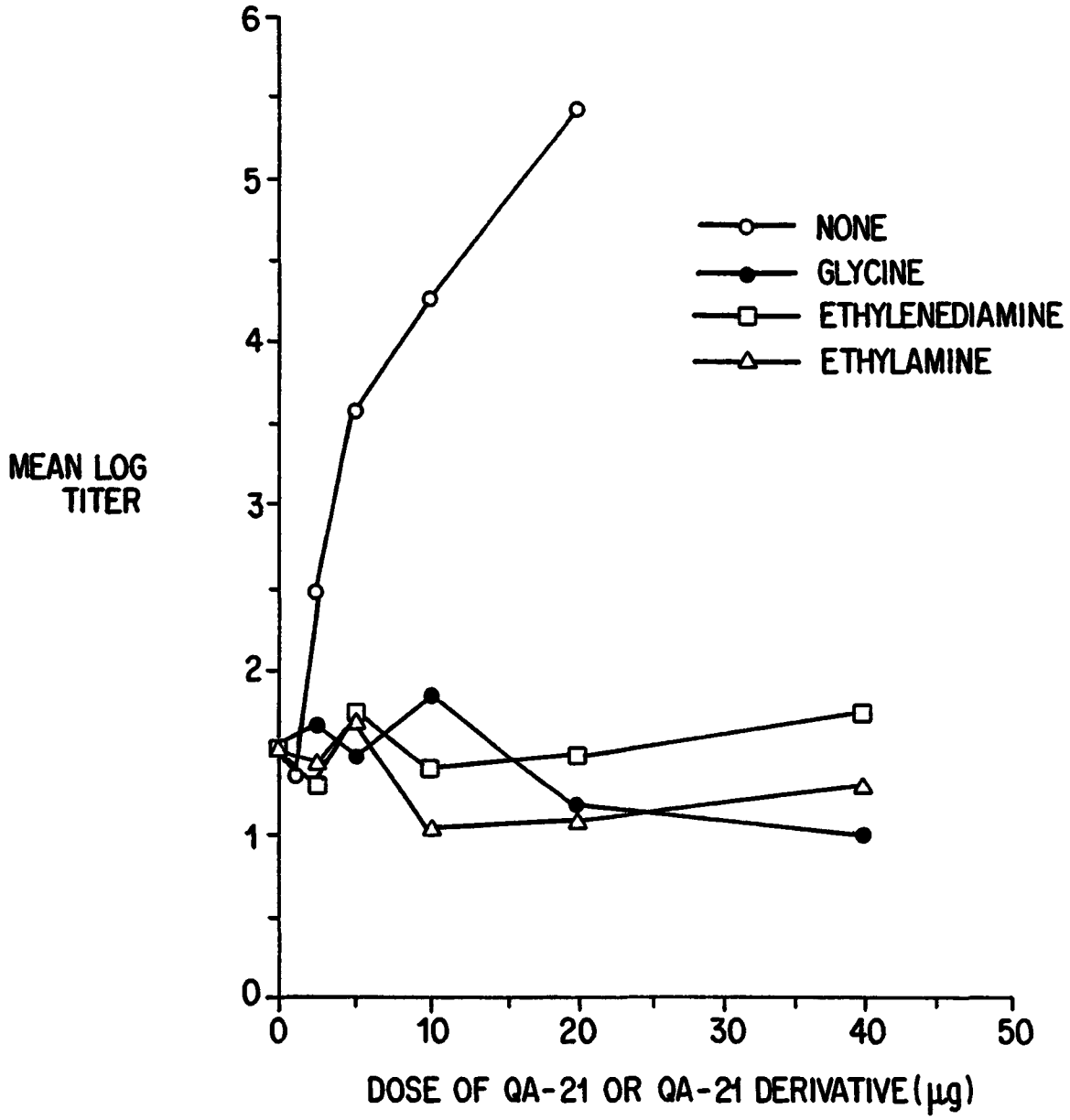

MEAN LOG TITER
6
5
4
3
2
1
0
0
10
20
30
40
50
DOSE OF QA-21 OR QA-21 DERIVATIVE(μg)
NONE
GLYCINE
ETHYLENEDIAMINE
ETHYLAMINE

FIG. 11

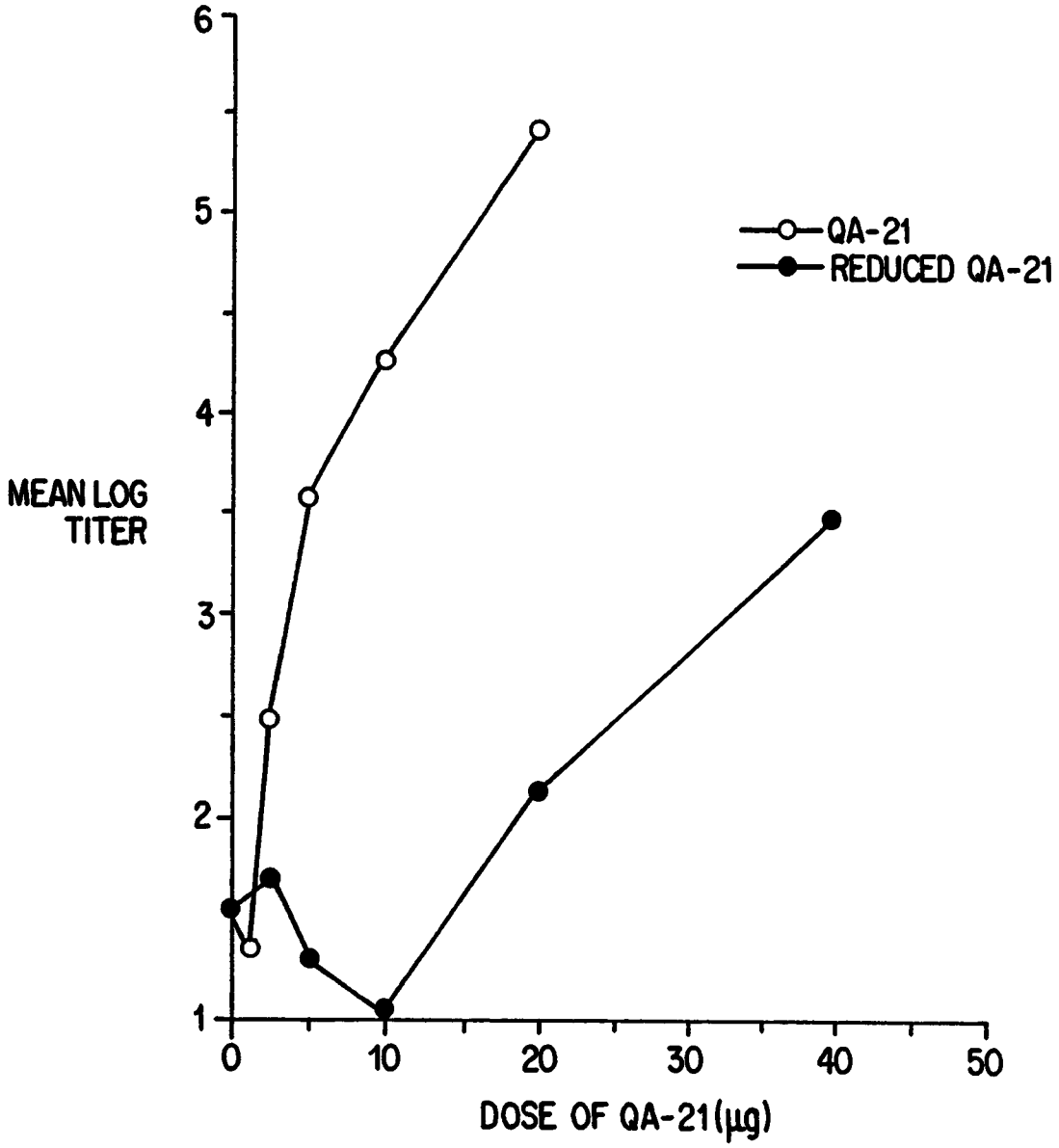

6
5
4
3
2
1
MEAN LOG TITER
QA-21
REDUCED QA-21
0
10
20
30
40
50
DOSE OF QA-21(µg)

FIG. 12