

Brevet N° **85269**
du **26 mars 1984**
Titre délivré : **14 OCT. 1985**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

- La soc. dite TECHLAND S.A., Parc Industriel de Prayon, 4940 Trooz, Belgique (1)
représentée par E. Meyers & E. Freylinger, Ing. conseils en propr. ind., 46 rue du Cimetière, Luxembourg, agissant en qualité de mandataires (2)
dépose(nt) ce vingt-six mars mil neuf cent quatre vingt quatre (3)
à 15⁰⁰ heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"Composés nouveaux de somatostatine, procédé pour leur synthèse, préparation à usage vétérinaire contenant lesdits composés et procédé pour le traitement d'animaux" (4)
2. la délégation de pouvoir, datée de Liège le 21 mars 1984
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
4. — planches de dessin, en deux exemplaires;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le vingt-six mars mil neuf cent quatre vingt quatre
déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
1. Professeur G. HENNEN, Havelange 15, 4071 Earsé, Belgique (5)
2. M. J. CLOSSET, rue Renard 111, 4000 Liège, Belgique
3. M. Minh Dit Sato, rue Lambert Dewonck 147, 4430 Alleur/Ans, Belgique
revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) — déposée(s) en (7) —
le — (8)
au nom de — (9)
élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
46 rue du Cimetière, Luxembourg (10)
sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à dix-huit mois. (11)
Le un des mandataires

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

26 mars 1984

à 15⁰⁰ heures




Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
s. d.

A 63007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

Composés nouveaux de somatostatine, procédé
pour leur synthèse, préparation à usage vétérinaire
contenant lesdits composés et procédé
pour le traitement d'animaux



TECHLAND S.A.
Parc Industriel de Prayon
B - 4940 Trooz

Composés nouveaux de somatostatine, procédé pour leur
synthèse, préparation à usage vétérinaire contenant
lesdits composés et procédé pour le traitement d'animaux.

La présente invention concerne des composés
nouveaux de somatostatine constituant un vaccin
synthétique convenant pour le traitement d'animaux,
un procédé de synthèse de ces composés, une préparation à
5 usage de vaccin contenant lesdits composés nouveaux
et un procédé pour le traitement d'animaux.


Certains composés anabolisants hormonaux
(stéroïdes) ont été déjà utilisés en élevage afin de
promouvoir l'accroissement de poids du bétail. Le
10 traitement à l'aide de stéroïdes implantés présente
l'inconvénient majeur que des résidus toxiques restent
présents dans les tissus des animaux traités et l'admi-
nistration de ces substances a été interdite dans de
nombreux pays.

15 La présente invention vise en conséquence à
obvier aux inconvénients cités de l'administration de
composés anabolisants et comporte en conséquence une
approche nouvelle à la promotion de la croissance et/ou
de la production de lait des animaux domestiques.

20 L'hormone de croissance, également appelée
somatotropine est la principale hormone associée à la
croissance post-natale. Il est connu que la sécrétion
de cette hormone est régulée par deux neuropeptides
d'une part la somatostatine qui inhibe la libération de l'hor-
25 mone de croissance et d'autre part la somatocrinine qui
stimule la synthèse et la sécrétion de l'hormone de croissance.

Le principe sur lequel repose la présente invention
consiste à traiter l'animal par un vaccin contre sa
propre somatostatine.

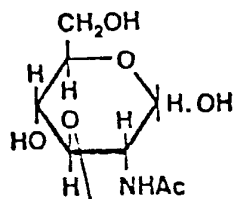
30 Le vaccin de l'invention est le composé résultant
du couplage du N-acétylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine
ou d'un dérivé de celui-ci avec la somatostatine ou



d'un dérivé de celle-ci à l'état naturel, oxydé ou sous la pro-forme.

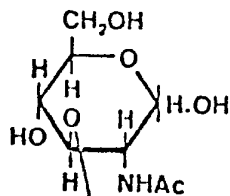
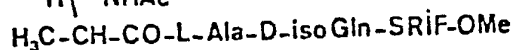
Le vaccin peut en particulier être le composé résultant du couplage d'un ester, en particulier l'ester
 5 méthylique du N-acétylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutaminyl-L-lysine au groupe carboxylique de la somatostatine ou d'un dérivé de celle-ci à l'état naturel, oxydé ou sous la pro-forme.

Les composés de l'invention obtenus de cette
 10 manière répondent aux formules I ou II ci-dessous :



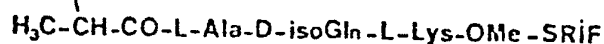
I

15



II

20



25 dans lesquelles SRIF représente la somatostatine.

Les composés de l'invention peuvent être administrés sous forme d'une préparation à usage vétérinaire dans du liquide physiologique contenant un excipient tel que du polyéthylèneglycol à raison de 150 g dans 100 ml.

30 Les composés trouvent leur utilité dans un procédé pour le traitement d'animaux domestiques en vue de la stimulation de leur croissance et/ou de la production de lait.

Cette technique présente une série d'avantages comparée aux techniques connues, parmi lesquelles on peut citer :

5 L'accroissement du gain pondéral et de la production de poids résulte directement d'une sécrétion accrue de l'hormone de croissance endogène.

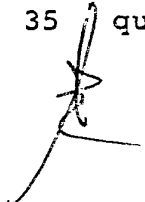
Par suite de la similarité, c'est-à-dire l'homologie dans la structure de la somatostatine pour différents animaux domestiques, le vaccin peut être
10 utilisé pour une grande variété d'animaux sans modification de structure .

La technique, comparée à d'autres procédures proposées s'exécute facilement et n'entraîne qu'un nombre limité d'injections. De plus, le traitement à
15 l'aide du vaccin proposé produit les mêmes effets en ce qui concerne l'accroissement de poids et de production de lait que les traitements à l'aide de l'hormone de croissance exogène qui est chère et difficile à obtenir ou à produire et qui de plus entraîne des difficultés
20 pour une libération lente et régulière de l'hormone exogène dans les animaux traités.

Les matériaux de départ pour la préparation du vaccin sont faciles à obtenir et relativement bon marché. Les techniques utilisées pour la synthèse du vaccin sont
25 bien définies, reproductibles et à la portée des laboratoires de synthèse des peptides normalement équipés.

L'utilisation du vaccin de l'invention permet d'éviter les études laborieuses que nécessite l'utilisation d'implants et la nécessité de produire l'hormone
30 de croissance en grande quantité, notamment par les techniques de génie génétique.

La technique proposée évite également la production en masse par voie génétique notamment de l'hormone de croissance spécifique à chaque espèce. On sait d'ailleurs
35 que l'administration d'une hormone de croissance préparée




à l'aide d'hypophyses recueillies dans des abattoirs.
constitue un traitement commercialement non rentable.

5 Dans l'exécution du procédé, il est apparu que
le rapport du N-acétylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine
à la somatostatine peut varier dans différents rapports
compris entre 1/1 et 3/1 tout en exerçant des effets
qualitativement similaires.

Le caractère hautement immunoréactif du vaccin
de l'invention permet un nombre limité d'injections.

10 Le peptide promoteur de croissance de l'invention
doit donc être considéré comme un moyen facile, efficace,
relativement peu onéreux et sûr pour atteindre le but
souhaité.

15 L'invention sera décrite plus en détail à l'aide
des exemples qui suivent qui illustrent les voies de
synthèse des composés de l'invention et les schémas
des synthèses auxquels on a eu recours.



EXEMPLES

1. Matériel

Les solvants et réactifs ont été obtenus de Merck (Darmstadt).

Les acides aminés protégés par les groupements t-butyloxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Z) sur les α et ϵ fonctions aminées ainsi que par le groupement benzyl (Bzl) sur les groupements carboxyliques ont été obtenus de UCB Bioproducts (Belgique) et Bachem (Suisse). Les gels Sephadex proviennent de chez Pharmacia (Suède). La somatostatine sous sa forme acétate a été préparée par UCB Bioproducts (Belgique). N-éthyl-N'-3-(diméthylamino) propyl carbodiimide (EDAC) provient de BioRad Laboratories (USA). Le trifluoroborate dans le méthanol est de Pierce (USA) et l'acide N-acétyl muramique de Janssen Pharmaceutica (Belgique).

La détection des peptides a été réalisée à la ninhydrine par coloration directe pour les acides aminés possédant un NH_2 libre et après hydrolyse acide pour les acides aminés bloqués. Dans le second cas, on a eu aussi recours à la détection par le réactif au O-chloro-tolidine-KI.

2. Synthèse

2.1 Boc-L-Ala-D-isoGln-COOH 1

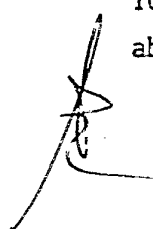
1 g de Boc-L-Ala-D-isoGln (OBz) sont dissous et hydrogénés pendant 4 heures avec 2 g de Pd-PEI (Pd-Polyéthylène imine) Pierce dispersés dans 50 ml de Tetrahydrofurane, 50 ml d'eau distillée et 10 ml acide formique.

Le catalyseur est récupéré par filtration et le filtrat évaporé sous vide. Le degré d'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince de silica gel (Merck) avec l'acétate d'éthyle, le butanol, n-acide acétique - eau (2 ; 1 ; 1 ; 1 V/V) comme éluant.

2.2 Boc-L-Ala-D-IsoGln-L-Lys (N- ϵ -Z)OMe. 2

150 mg (1,44 mmole) de Boc-L-isoGln-COOH sont dissous dans 8 ml d'acétonitrile. La solution est refroidie à -20°C et 0,2 ml (170 mg) de N-Ethyl morpholine sont ajoutés.

105 μl (0,8 mmole) chloroformiate d'isobutyle sont ajoutés et la réaction abandonnée pendant 10 minutes.



250 mg (0,78 mmole) de L-Lys- (N- ϵ -Z)OMe. HCl sont dissous dans 3 ml d'acétonitrile et ajoutés au mélange réactionnel. Après 3 heures de réaction, le solvant est évaporé sous vide. Le résidu solide est redissous dans de l'acétate d'éthyle-chloroforme-méthanol 60 ; 20 ; 20 V/V.

Après purification du produit sur colonne de silice (Lobar, Merck) avec le même solvant comme éluant, les fractions contenant le tripeptide protégé sont évaporées sous vide.

2.3 Trifluoroacétate de L-Ala-D-isoGln-L-Lys-(N- ϵ -Z)OMe. 3

200 mg de Boc-L-Ala-D-isoGln-L-Lys-(N- ϵ -Z)OMe sont dissous dans 10 ml d'acide trifluoroacétique-chloroforme (3:1 V/V). La solution est abandonnée pendant 30 minutes à température ordinaire. Le solvant est alors évaporé et le résidu redissous dans le chloroforme. Celui-ci est à nouveau éliminé sous vide. 10 ml de benzène sont finalement ajoutés puis évaporés sous vide. L'hydrolyse du groupement t-butyloxycarbonyl est suivie par chromatographie sur couche mince de silice avec de l'acétate d'éthyl-chloroforme-méthanol (60 : 20 : 20, V/V) comme solvant d'élution.

La purification s'effectue par chromatographie sur colonne de silice avec le même solvant comme éluant.

2.4 N-acétyl-(Bzl-1 O-Bzl-4,6)muramyl-L-Ala-D-isoGln-L-Lys(N- ϵ -Z)OMe.

Le peptide partiellement protégé 3 est condensé avec la quantité stéchiométrique d'acide muramique protégé tel que l'acide N-acétyl-benzyl-1 O-benzylidène muramique M suivant la méthode de Ozawa et Jeanloz (1965) et de Lefrancier et al (1978) avec les modifications décrites dans la section 2.4 a,b,c,f et g.

a) N-acétyl-benzyl-1 α - β -D-glucosamine (méthode d'Ozawa et Jeanloz (1965) modifiée A).

47 gr (0,2 mole) de N-acétyl-glucosamine sont ajoutés à une solution benzylochlorhydrique à 2 % (V/V). Le mélange est agité à 70-80° pendant 2 heures. La solution est alors abandonnée pendant 30 min. à température ordinaire. Deux litres d'éther éthylique sont alors ajoutés et le mélange est agité pendant 1 heure supplémentaire. Le mélange est alors filtré et le

précipité lavé par à l'éther de pétrole 60-80°C. Le filtrat est alors retraité de la même manière par 1 litre d'éther éthylique. Les résidus solides sont alors rassemblés et recristallisés dans l'éthanol. Des cristaux blancs 50-55 g (91-98 % de rendement) et un point de fusion à 180 - 6°C sont obtenus. L'analyse élémentaire est correcte ainsi que le spectre NMR (cf. table 1).

b) N-acétyl-benzyl-1 O-benzylidène-4,6 α,β -D-glucosamine B

10 g (0,07 mole) de poudre de $ZnCl_2$ broyés sont ajoutés à un mélange de 13 g (0,04 mole) de A et 200 ml de benzaldéhyde dans 150 ml éther éthylique. La solution est agitée pendant 20 heures à température ordinaire. Ensuite une solution aqueuse de 3 g de chlorure d'ammonium est ajoutée au milieu. Le mélange est alors dilué dans de l'eau distillée refroidie vers 0°C.

Le précipité est filtré et lavé deux fois avec une solution de propanol-2 dans l'eau (10 % V/V). 12 g (78 % de rendement) de cristaux blancs avec un point de fusion de 244-250°C sont obtenus. L'analyse élémentaire est correcte. Les données du spectre NMR sont reprises dans la table I.

c) Acide N-acétyl-benzyl-1 O-benzylidène-4,6 muramique C

3,2 g (0,01 mole) de B dissous dans 200 ml de dioxanne sont ajoutés petit à petit sous agitation à 1,15 g (0,04 mole) hydrure de sodium 80 % dans l'huile. Le mélange est agité pendant 1 heure à 90 - 100°C. Quand la température est descendue jusqu'à 70°C, 4,5 g (0,04 mole) d'acide chloro-2-propionique sont ajoutés.

La réaction est abandonnée pendant 20 heures à 65° - 75°C sous agitation magnétique. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C et 200 ml d'eau distillée sont ajoutés soigneusement goutte à goutte. Le dioxanne est évaporé sous vide et la solution aqueuse est ajoutée à un mélange acide chlorhydrique concentré dans la glace pilée (pH 1). Le précipité est extrait au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur du sulfate de magnésium et finalement évaporée sous vide. Le résidu huileux est séché et lavé avec de l'éther de pétrole 60-80°C. Le résidu solide est alors redissous dans le chloroforme. La fraction insoluble est filtrée et s'élève à 1 gr (21 % de rendement) d'acide N-acétyl- β -benzyl-1 O-benzylidène-4,6 muramique (244 - 8°C). Le chloroforme est évaporé et le solide recristallisé dans un mélange de toluène-dioxane 0,8 g du précipité (17 % de rendement) qui est obtenu



correspond à l'acide N-acétyl- α -benzyl-1 O-benzylidène-4,6 muramique (M.P. 274 -6°) 243 - 4°C (Ozawa et Jeanloz, 1965). La fraction soluble est séchée, évaporée de solvant et le résidu lavé par du toluène.

1.3 g (28 % de rendement) d'un mélange des formes α et β de sucre protégé sont finalement obtenus.

L'analyse élémentaire est correcte. Les données des spectres RMN sont repris dans la table 1.

d) (N-acétyl-benzyl-1) muramate de benzyl D

Une autre méthode d'obtention de l'acide N-acétyl-muramique est le suivant : 2 g (6,8 mmoles) d'acide N-acétyl muramique sont dissous dans 100 ml de benzylochlorhydrique à 2 % (V/V). Le mélange est chauffé pendant 3 heures à 90 - 100°C. Le solvant est alors évaporé sous vide et le résidu lavé à l'éther éthylique. Le produit final (3 g - 93 % rendement) a un point de fusion à 138 - 144°C. Il peut être considéré suffisamment pur pour les opérations ultérieures. L'analyse élémentaire est correcte :

$$\nu_{\text{CO}} = 1740 \text{ cm}^{-1} \text{ (ester)}.$$

Les données NMR sont reprises dans la table 1.

e) N-acétyl-benzyl-1 O-benzylidène-4,6 muramate de benzyle E

3 g (6,34 mmoles) de D et 3 g (20 mmoles) de ZnCl_2 sont dissous avec 30 ml de benzaldéhyde, 30 ml d'éther éthylique et traités selon le procédé décrit précédemment (section 2.4 b)

La purification des produits a été réalisée comme décrit en 2.4 b.

Le résidu solide obtenu est lavé avec du chloroforme. Le rendement de l'opération est de 84 % soit 3 g du produit purifié (M.P. 222 - 243°C).

L'analyse élémentaire est correcte.

f) Acide N-acétyl-benzyl-1 -O-benzylidène-4,6 muramique F

3 g (5,3 mmoles) de E sont ajoutés à 150 ml de soude 0.5 M et 1500 ml de dioxanne. Le mélange est mélangé pendant 24 heures à température ordinaire. Enfin, le mélange est chauffé à reflux pendant 15 minutes.

La solution est acidifiée jusqu'à pH 1.0. Les formes α et β du sucre protégé sont alors purifiées comme dans le mode opératoire décrit dans le § C.

Les rendements obtenus pour les différentes formes sont les suivants :

- 250 mg de la forme α (10 % de rendement)
- 750 mg de la forme β (30 % de rendement)
- 1400 mg du mélange $\alpha + \beta$ (56 % de rendement).

g) N-acétyl benzyl-1 O-benzylidène-4,6 muramyl L-Ala-D-IsoGln-L-Lys(N-ε-Z)OMe
4

1 g (2,6 mmoles) de C sont dissous dans 15 ml de diméthylformamide (DMF) refroidis à -20°C. On ajoute successivement au milieu réactionnel :

- 0,25 ml (2,25 mmole) de N-méthylmorpholine et 0,3 ml (2,25 mmoles) d'isobutylchloroformate et ensuite une solution de L-ala-D-isoGln-L-Lys(N-ε-Z)OMe TFA 3 (2,25 mmole) dans 15 ml de DMF.

La réaction se poursuit sous agitation pendant 4 heures à -20°C. Finalement 2,25 ml de KHCO_3 sont ajoutés et le produit précipité, lavé à l'eau et lyophilisé. L'analyse élémentaire est correcte.

2.5 N-acetyl-Mur-L-Ala-D-isoGln-L-Lys(N-ε-Z)OMe 5

Le peptide protégé est alors soumis à un traitement par l'acide acétique puis hydrogéné essentiellement selon les conditions décrites dans le § 1.

Le peptide est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice (Lobar Merck) avec le mélange pyridine-n-butanol-acide acétique-eau (10 : 15 : 3 : 12 V/V) comme solvant d'élution. L'analyse élémentaire est correcte.

2.6 Somatostatine O-méthylée G

50 mg de somatostatine (SRIF) purifiée sont dissous dans 2 ml de trifluoroborate dans le méthanol (14 % P/V) et abandonné à température ordinaire pendant 16 heures. Le degré d'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince en utilisant le mélange n-butanol-pyridine-acide-acétique-eau (4 : 1 : 1 : 1 V/V) comme solvant d'élution. 10 ml d'éther éthylique séché sur sodium sont ajoutés à la fin de la réaction et le solvant est évaporé sous vide. Le solide est redissous dans 2 ml d'acide acétique dans l'eau (30 % V/V) et soumis à une filtration sur Sephadex G10 équilibrée dans le même solvant. Les fractions contenant la somatostatine méthylée sont rassemblées et lyophilisées (30 mg - 60 % de rendement).

La poudre est ensuite redissoute dans l'eau distillée et relyophilisée. La conservation du résidu tryptophan dans la somatostatine méthylée a été contrôlée par spectroscopie UV. L'analyse élémentaire est correcte.



2.7 Couplage du muramyl dipeptide (MDP) à la somatostatine méthylée (SRIF-OMe).

a) 25 mg (0,02 mmole) de la forme chlorhydrate de la somatostatine méthylée G dissous dans 1,5 ml d'eau distillée sont couplés pendant 2 heures à 8,9 mg de MDP (0,018 mmole) à l'aide de 60 mg (0,4 mmole) de EDAC (N-éthyl-N'-(3-diméthyl-amino-propyl) carbodiimide, en maintenant le pH entre 4.5 et 5.0 par addition d'acide chlorhydrique dilué. Après ce temps, la réaction est abandonnée à température ordinaire pendant 16 heures. A ce moment, quelques gouttes d'acide acétique glacial sont ajoutées à la solution et le précipité formé est centrifugé. Le surnageant est récupéré et lyophilisé. La poudre est ensuite redissoute dans 1 ml du mélange n-butanol-pyridine-acide-acétique-eau 4 : 1 : 1, 2 V/V et purifié sur S1 60 Lobar Merck avec le même mélange comme solvant d'élution.


b) 25 mg (0,02 mmole) de SRIF-OMe et 8,9 mg de MDP (0,018 mmole), 60 mg (0,4 mole) de EDAC ainsi que 2,2 mg (0,018 mmole) de N-hydroxysuccinimide sont dissous dans 1 ml de tampon phosphate 0.02 M pH 7.8. Le mélange est abandonné pendant 16 heures à température ordinaire. La purification du peptide est réalisée dans des conditions semblables à celles décrites dans (a).

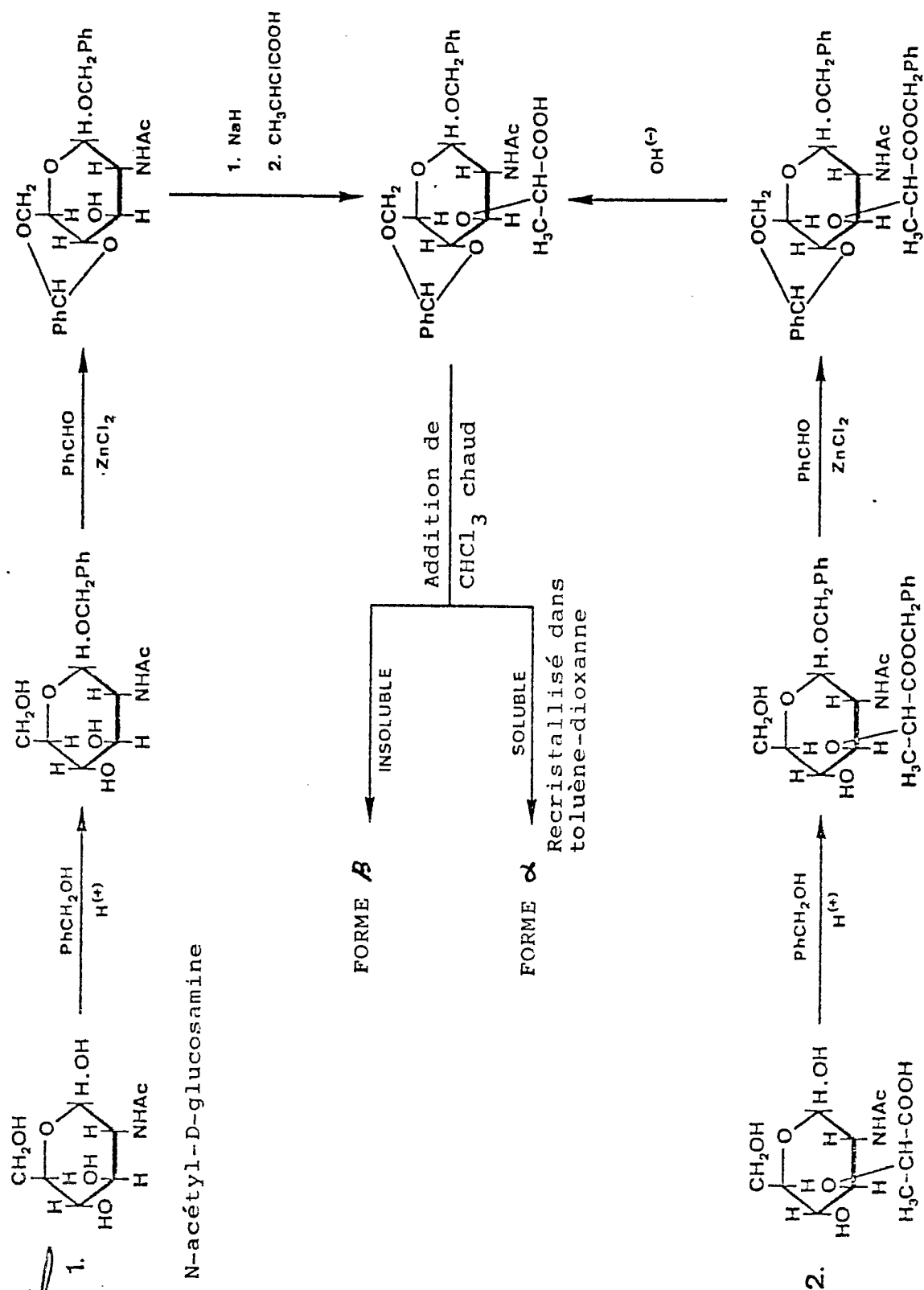
2.8 Couplage d'un analogue du muramyl tripeptide (MTP) à la somatostatine (SRIF).

60 mg de EDAC (N-éthyl-N'-(3 diméthylamino)-propyl carbodiimide) sont dissous dans 50 µl d'eau et ajoutés à une solution de 25 mg de somatostatine (forme chlorhydrate) dans 1 ml d'eau distillée.

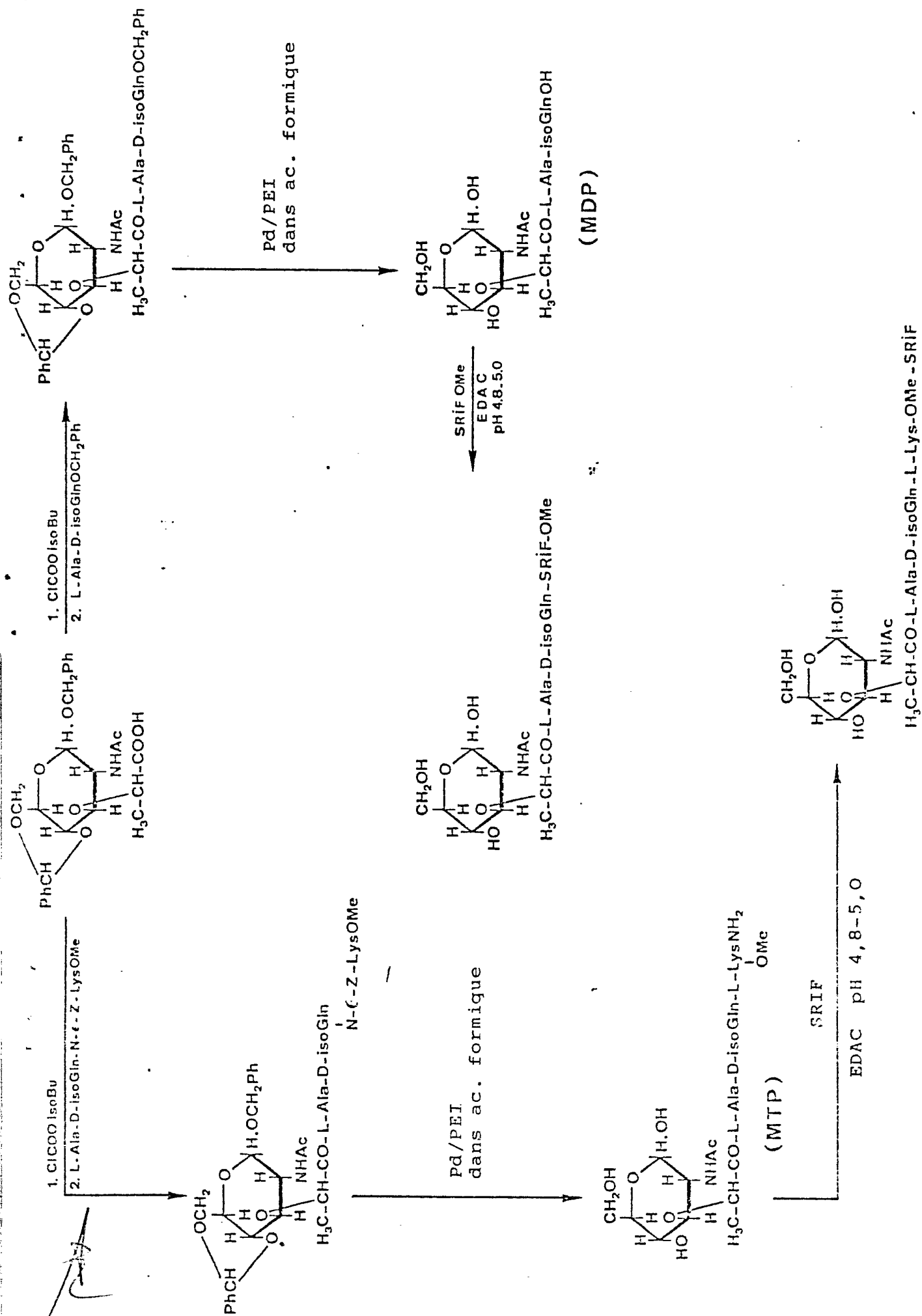
Le pH est maintenu entre 4,5 et 5. 6 mg de MTP (N-acétyl muramyl-L-Ala-D-isoglutaminy-L-lysine OMe) sont ajoutés et la réaction abandonnée pendant 2 heures à température ordinaire.

La purification du produit de couplage est réalisée comme décrit pour (a).





Acide N-acétyl muramique

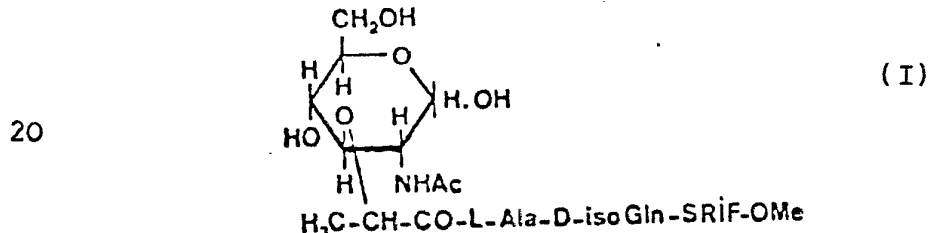


Revendications

1. A titre de composé nouveau à usage notamment de vaccin pour le traitement d'animaux, le produit du couplage du N-acétylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine ou d'un dérivé de celui-ci avec la somatostatine ou d'un dérivé de celle-ci à l'état naturel, oxydé ou sous la pro-forme.

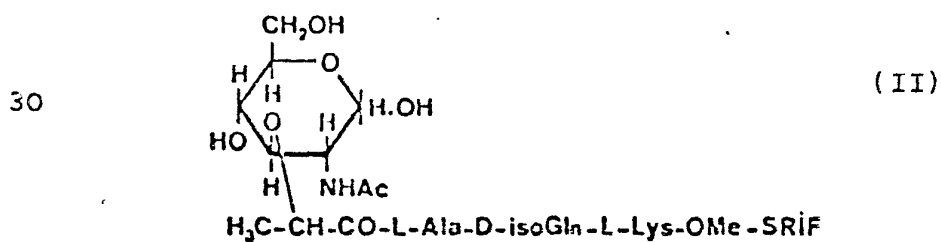
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé est le produit de couplage d'un ester, en particulier de l'ester méthylique de la N-acétylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutaminyl-L-lysine au groupe carboxylique de la somatostatine ou d'un dérivé de celle-ci à l'état naturel, oxydé ou sous la pro-forme.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule I



25 dans laquelle SRIF représente la somatostatine.

4. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule II



35 dans lequel SRIF représente la somatostatine.

5. Procédé pour la préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on couple le N-acétylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine ou un dérivé de celui-ci avec la somatostatine
5 ou un dérivé de celle-ci à l'état naturel, oxydé ou sous la pro-forme.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que couple un ester, en particulier l'ester méthylique du N-acétylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutaminyl-
10 L-lysine au groupe carboxylique de la somatostatine ou d'un dérivé de celle-ci à l'état naturel, oxydé ou sous pro-forme.

7. Préparation à usage de vaccin, caractérisé en ce que le produit selon l'une quelconque des revendica-
15 tions 1 à 4 ou obtenu par le procédé de la revendication 5 ou 6 est dissous ou mis en suspension dans un milieu physiologique, contenant de préférence du polyéthylèneglycol à raison de 150 g dans 100 ml de liquide physiologique.

8. Procédé pour le traitement d'animaux domesti-
20 ques en vue de la promotion de leur croissance et/ou de la production de lait, caractérisé en ce qu'on leur administre une préparation selon la revendication 7.

