

3564/90

(55.207/PA)

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

308 18 1990
61897 91
NSZOS AGIK 37/36

K I V O N A T

Eljárás állatok termékenységének növelésére

PITTMAN-MOORE, INC., TERRE HAUTE, IN,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés napja: 1990. 04. 17.

Elsőbbsége: 1989. 05. 15. (352,010),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US90/02062

A nemzetközi közzététel száma: WO 90/14100

A fejlődés befejező szakaszában levő húster-
melő állatoknak szomatotropint adagolnak a termékenység fo-
kozására. A szomatotropin hatására megnő az embrionális túl-
élési arány és az alomszám a fejlődés reprodukciós szakaszá-
ban.

abba utalva

Görm

308 18

191

55.207/PA

leír.

35 64/90

Ugyvedei és Szabadalmi Iroda
1061 Budapest,
Dalszínház u. 10.
Telefon 153-3733 121 1200

61897

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A⁴

NSZOS FIGYK 34/36

Eljárás állatok termékenységének növelésére

PITMAN-MOORE, INC., TERRE HAUTE, IN,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók: MILLER, Lindy, F., ^{West} TERRE HAUTE, IN.,

THOMFORD, Peter, J., TERRE HAUTE, IN.,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A ~~nemzetközi~~ bejelentés napja: 1990. 04. 17.

Elsőbbsége: 1989. 05. 15. (352,010),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US90/02062

A nemzetközi közzététel száma: WO 90/14100

A találmány általánosságban állatok termékenysége-
nek fokozására és közelebbről hústermelő állatok termékenysége-
nek fokozására alkalmas eljárásra vonatkozik, amely abból áll,
hogy a fejlődés befejező szakaszában levő állatnak szomatotropint
adagolunk az szembrionális túlélés és alomszám növelésére a fejlő-
dés reprodukciós szakaszában.

A szomatotropin elkülönítése, tisztítása és tulaj-
donságai az irodalomból jól ismertek. A szomatotropint, amelyet
növekedési hormonnak is neveznek, általában az állat egész éle-
tén át termeli a hipofízis, bár a felnőtt kor előtti időszakban
nyilvánvalóan nagyobb mennyiségben. A szomatotropinról ismert,
hogy elősegíti a csontozat fejlődését, a nitrogén-retenciót, a
fehérjeszintézist és hat a glükóz és lipid metabolizmusra. Ennek
megfelelően a szomatotropint általános anabolikus szernek tartják.

A szomatotropin eltávolított hipofízis szövetből
izolálható (ld. például C.H.Li, J.Biol.Chem. 211, 55 /1954/).
A szomatotropin genetikailag átalakított mikroorganizmusokból is
megkapható, amelyek szomatotropin termelést specifikáló rekombi-
náns DNS-t tartalmaznak (ld. például P.H. Seeburg, és munkatár-
sai, Nature, 276, 795-798 /1978/; P.H. Seeburg és munkatársai,
Nature, 270, 486-494 /1978/; J.A.Martial, Science, 205, 602-607
/1979/).

Különböző fajtákból származó szomatotropinokat
tanulmányoztak és jellemeztek. Például a szarvasmarha szomato-
tropinról (bST-ről) tudják, hogy polipeptid, amely a hipofízis
elülső lebenyében szintetizálódik és választódik ki. A természe-
tes szarvasmarha szomatotropin egy nukleotid kódoló szekvenciáját
és egy aminosav szekvenciáját írták le például W.L.Miller és

és munkatársai, J.Biol.Chem. 255, 7521-24 /1980/; M.D.Dayhoff és munkatársai az "Atlas of Protein Sequence And Structure" című monográfiában (Ed.Dayhoff, 5, Supp. 4, 345-43 /1978/; és M. Wallis, FEBS Lett., 35, 11-14 /1973/). A szarvasmarha szomatotropin 191 aminosavból álló fehérje és úgy tűnik, hogy először egy 217 aminosavból álló fehérjeként szintetizálódik, mint szarvasmarha pre-szomatotropin; a 26 aminosav által alkotott szignál szekvencia a szintézis és a kiválasztás során az N-terminálisról lehasad (ld. például V.R. Lingapa és munkatársai, Proc. Natl.Acad.Sci. USA, 74, 2432-36 /1977/).

A szarvasmarha szomatotropin előállítása az irodalomból jól ismert. A szarvasmarha szomatotropint például tehát hipofíziséből, hasnyálmirigyéből extrahálják vagy megfelelő gazdában DNS rekombináns technológiával állítják elő (például W.L. Miller és munkatársai, J.Biol.Chem. 255, 7521-24 /1980/). Frazier és munkatársai a 4 443 539 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint olyan eljárást alkalmaztak a szarvasmarha szomatotropin előállítására, amelynek során rekombináns DNS módszerrel helyezték a borjú szomatotropin szerkezeti génekét élesztősejtekbe. A 4 371 462 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban Hecht az előző lebenyben levő peptidek tisztítására használható eljárást ismertet. Az 1983. augusztus 8-án tett (83304574.3 számú) és 103 395 számon nyilvánosságra hozott, az 1982. szeptember 16-án tett (823048880 számú) és 075 444 számon nyilvánosságra hozott, valamint az 1981. augusztus 21-én tett (81303824 számú) és 47 600 számon nyilvánosságra hozott európai

szabadalmi bejelentések, és a 2 073 245A számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentések olyan eljárásokat közölnek, amelyekkel a rekombináns szarvasmarha szomatotropin nagy hozammal állítható elő. A szarvasmarha szomatotropint termelő E.Coli törzsek az American Type Culture Collection gyűjteményében a 31826, 31840, 31841, 31842 és 31843 azonosítási számon hozzáférhetőek.

Hasonlóképpen, a természetes és rekombináns sertés és humán szomatotropin előállítása szintén jól ismert. Például a fenti közlemények, amelyek a sertés és a humán szomatotropin előállítására ismertetnek eljárásokat, kiegészíthetők a 4 604 359 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírással, amely a humán szomatotropin mikrobiális kifejezésére szolgáló eljárásokat, a 4 332 717 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírással, amely a humán szomatotropin tisztítására ismertet eljárást, és az 1983. szeptember 26-án tett (83315717.7 számú) és 104 920 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentéssel, amelyben rekombináns sertés szomatotropin nagy hozammal való termelésére alkalmas eljárást írnak le. A szakemberek számára még sok más közlemény és eljárás is jól ismert.

A szarvasmarhát, sertést, juhot és sok más állatot tenyésztők sikere és haszna nagy mértékben attól függ, hogy képesek-e az állatok nagyszámú életképes utódot létrehozni. Ezért kívánatos a születési arány növelése annak biztosításával, hogy a megtermékenyített peték nagyobb számban fejlődjenek életképes utódokká. A természetes eljárásban, amikor az állatokat hagyjuk párosodni, a pete megtermékenyülhet, de az embrió nem biztos,

hogy életben marad. Gyakran a többszörös szülések ritkábbak vagy az alom kisebb lehet a kívánatosnál, mivel nem biztos, hogy minden megtermékenyített pete, amely embrióvá fejlődik, életben marad és életképes utóddá válik.

Ezen problémák megoldására különböző módszereket fejlesztettek ki. Az állatokban az ovuláció stimulálása és szabályozása a termékenységet fokozza, és ezáltal a fogamzási arányt növeli. Az állatok progeszteronnal és más szteroid vegyülettel való kezelése szignifikánsan növeli a fogamzási arányt, de a szteroid termékek magas ára és káros hatása megakadályozta széles körben való alkalmazásukat. Például a 3 830 907 és 3 565 991 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások szerint nortesztozteron vegyületeket használnak az ovuláció és a nemi ciklus szabályozására. Számos szabadalmi leírás, így például a 2 379 832, 2 232 438 és a 3 324 185 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások a progeszteronokra vonatkoznak, amelyeket a szokványos vetélés szabályozására és a nemi ciklus megszüntetésére vagy szinkronizálására alkalmaznak. Ezek a vegyületek azonban gyakran drágák, kezelésük bonyolult és káros mellékhatásokat fejtenek ki, így például az állat testtömegében, méhtömegében stb. ösztrogénszerű változásokat okoznak.

Az ovuláció szabályozásával és serkentésével való termékenység fokozására más vegyületeket is használtak. Így a 4 283 419 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint trisz(2-etoxi-ammónium-ortokrezoxi)-acetátot és a 3 463 860 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás

szerint para-hidroxi-benzoésztereket alkalmaznak az állatok termékenysége növelésére. Az 58043725 számú japán szabadalmi bejelentésben leírt módszernek megfelelően a szarvasmarhát argininnel és lizinnel táplálva a születési arány kb. 50 %-ról 83,3 %-ra emelhető. Ezek a vegyületek azonban olyan ösztrogén-típusú mellékhatásokat fejtenek ki, amelyek az analóg hormonális vegyületekre jellemzőek.

A fentiekből következik, hogy olyan hatásos módszerre van szükség, amellyel az állatok, különösen a hústermelő állatok termékenysége fokozható az emberionális túlélés és az alomszám növelésével az eddig a termékenység fokozására alkalmazott módszerek káros mellékhatása nélkül.

A találmány egyik tárgya ezért a fejlődés reprodukciós szakaszában levő hústermelő állatok termékenysége fokozása.

A találmány másik tárgya a fejlődés reprodukciós szakaszában levő hústermelő állatokban az embrionális túlélési arány emelése.

A találmány egy további tárgya a fejlődés reprodukciós szakaszában levő hústermelő állatok alomszámának növelése.

A fenti és más célokat úgy érünk el, ha a fejlődés befejező szakaszában levő hústermelő állatnak, így szarvasmarhának, setésnek vagy juhnek a termékenységet fokozó mennyiségben szomatotropint adagolunk. A szomatotropin, amennyiben megfelelő dózisban és a fejlődés befejező szakaszában a legalkalmasabb időben adjuk be, kívánatos és jótékony hatást fejt ki, amely hatás a fejlődés reprodukciós szakaszában válik nyilvánvalóvá; az embriók túlélési aránya nő, ezáltal a létrehozott utódok száma optimalizálódik és

az alomszám is nő, így terhességenként több ivadékkal gyarapszik az állomány.

A szomatotropin alkalmazása esetén nem jelentkezik a nemkívánatos ösztrogén hatás, ami az eddigiekben alkalmazott vegyületek közül többre jellemző, de jelentkezik az ismert vegyületek termékenységet fokozó hatása.

A szomatotropint a fejlődés befejező szakaszában levő hústermelő állatnak előnyösen kb. 0,1 és 20 mg/állat/nap, még előnyösebben kb. 3 és 12 mg/állat/nap közötti mennyiségben adagoljuk a termékenységnak a fejlődés reprodukzív szakaszában az embrió túlélési arányának és az alom méretének növelésével való fokozására.

A legelőnyösebb foganatosítási mód szerint sertés szomatotropint adagolunk a fejlődés befejező szakaszában levő sertésnek kb. 0,1 és 20 mg/állat/nap, előnyösen kb. 3 és 12 mg/állat/nap közötti mennyiségben, annak érdekében, hogy a fejlődés reprodukzív szakaszában levő sertésnek a termékenységet az embrió túlélési arányának és az alom méretének növelésével fokozzuk.

A jelen találmány további céljai, előnyei és új vonásai a találmány alábbi részletes leírásából nyilvánvalóvá válnak.

A hústermelő állat a leírásban a szarvasmarha-, sertés- vagy juhfélékhez tartozó állatot jelent.

A fejlődés befejező szakaszán a hústermelő állat esetében a reprodukciós vagy a piacra kerülési szakaszt közvetlenül megelőző fejlődési stádiumot értjük. Például a sertések esetében a fejlődés különböző szakaszai a következők lehetnek:

(1) szoptatási szakasz, amikor az állat táplálékként anyatejet kap, ez általában a 21. napig tart, amikor az állatot elválasztják; (2) gondozási szakasz, az elválasztástól kb. az 56 napos korig tart, amikor az állatot általában ellenőrzött környezetben és speciális takarmányon tartják; (3) növendék szakasz, a kb. 56 napos kortól a kb. 110 napos korig tart, vagy addig, amíg az állat kb. a 100 font vagy 50 kg testtömeget eléri, ezalatt az állatot valamelyest ellenőrzött körülmények között tartják és nagy fehérjetartalmú sertéstáppal etetik; (4) a befejező szakasz az állat kb. 110 napos korától kb. 165 napos koráig tart, vagy addig, amíg eléri a 200 font vagy 100 kg testtömeget, ezalatt az állatot rendszerint nyitott ólban tartják és a szokásos sertés takarmánnyal etetik; (5) értékesítési vagy reprodukciós szakasz, amikor az állatot piacra viszik vagy tenyészállatként visszatartják. A fenti növekedési szakaszok hasonlóak a szarvasmarhák és juhok esetében is, és a szakember számára ismertek.

A jelen találmány szerint tehát a hústermelő állatokhoz tartozó szarvasmarhának, sertésnek vagy birkának a fejlődésük befejező szakaszában olyan mennyiségben adunk szomatotropint, amely elegendő a reprodukciós szakaszban az embriók túlélési arányának és az alomméret növelésével a termékenység fokozásához. A szomatotropin a vizsgálatok szerint nem növeli a termékenységet, ha a növekedés vagy fejlődés más szakaszában alkalmazzuk (Bryan és munkatársai: Az emse malac reprodukciós és növekedési válaszai exogén sertés hipofízis növekedési hormon esetében, J. Anim.Sci, 1989: 67: 196-205).

A találmány szerint alkalmazott szomatotropinokat bármely alkalmas forrásból beszerezhetjük. A természetes és re-

kombináns szomatotropinok előállítás, elkülönítése és tisztítása a szakterületen jól ismert. A találmány vonatkozásában a szomatotropin magába foglal minden olyan fehérjét, amely szomatotropin hatást fejt ki, legyen az természetes, rekombináns, mutein és analóg protein, amelyek aminosav szekvenciájában elhagyással, helyettesítéssel vagy egyéb módon változást hoztak létre. A szomatotropin meghatározás kiterjed a fehérjék biológiailag hatásos és gyógyászatilag elfogadható sóira, észtereire és egyéb származékaikra is. A találmány szerint alkalmazott szomatotropinok körébe tartozónak tekintjük azokat a rekombináns fehérjéket is, amelyek szekvenciája a természetes szomatotropinéval azonos, azonban az amino- és/vagy karboxi-terminálisról hiányzanak aminosavak. Ilyen fehérjék például a delta-7 rekombináns sertés szomatotropin, delta-4 rekombináns szarvasmarha szomatotropin (ahol a természetes szomatotropinokból 7 és 4 aminosavból álló csoportok hiányzanak) az aminoterminálisról és hasonlóak.

A szakterületen több rekombináns szomatotropin ismert. A 103 395 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben egy E.coli transzformáns törzs szerkezetét írják le, amely a delta-9 (Ser)-szarvasmarha szomatotropint (azaz olyan szomatotropint, amelyből hiányzik 9 N-terminális aminosav és helyette egy további szerin található az N-terminálison) a lambda P L promoter-operátor kontrollja alatt kódolja, és amely bakteriofág mű-ből származó Shine-Dalgarno régióval rendelkezik. A transzformáns tartalmaz egy második plazmidot is, amely a pcI857 hőmérséklet-érzékeny represszor fehérjét kódolja. A represszor fehérje a hőmérséklet kb. 42 °C-ra való emelésével inaktivál-

ható, ezáltal megindítható a delta-9(Ser)-szarvasmarha szomatotropin kifejezése. Ezt a típusú E.coli HB101 transzformáns törzset (P L-mü-delta-9 (Ser)-szarvasmarha szomatotropint és pcI857) deponálták az American Type Culture Collection gyűjteménybe (Rockville, MD) és a törzs az 53030 azonosítási számot kapta.

Egy hasonló transzformáns törzs szerkezetét, amely a delta-7 sertés szomatotropin termelését kódolja, azaz olyan sertés szomatotropin termelését, amelyből az első 7 N-terminális aminosav hiányzik a 104 920 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben ismertetik. Az ehhez a típushoz tartozó E.coli HB101 (P L-mü-delta-7 sertés szomatotropin és pcI857) transzformáns törzset az ATCC gyűjteményben deponálták és azonosítási száma 53031.

Az 53030 és 53031 számú törzsek bőségesen termelik a delta-9 (Ser) szarvasmarha szomatotropint és a delta-7-sertés szomatotropint. A szakterületen további módszerek ismertek sok hasonló fehérje előállítására.

A találmány szerint a szomatotropint bármely alkalmas módon, így injekció, implantátum és más formában is adagolhatjuk. Az injekciót részesítjük előnybe, mivel ez az adagolási mód az időzítés és a dózisszint pontos szabályzását teszi lehetővé. A szomatotropinokat a találmány szerint előnyösen parenterálisan adjuk be, amely adagolási mód intravénás, intramuszkuláris, szubkután vagy intraperitoneális injekciót vagy szubkután implantációt jelent.

Amikor injekció formájában adjuk be a szomatotropint, az injektálható készítmény bármely biokompatibilis és

szomatotropin kompatibilis hordozót, így különböző vivőanyagokat, adjuvánsokat, adalékanyagokat és higítószereket tartalmazhat. A találmány szerint a hordozóhoz olyan mennyiségben adjuk a szomatotropint, amely lehetővé teszi kb. 0,1 és 20 mg/állat/nap közötti dózissal az állatnak injektálás útján való beadását. A találmány szerinti egyik előnyös megoldás szerint a szomatotropint 300 mg/ml arginin-hidrokloridot és kb. 0,9 % benzil-alkoholt tartalmazó pufferhez adjuk olyan mennyiségben, hogy kb. 3 és 12 mg/állat/nap közötti dózisokat kapjunk. A szakember számára sok más ilyen vivőanyag ismert. Például a 4 637 834 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan vegyületeket ismertetnek, amelyek makromolekuláris fehérjék esetében adalékanyagként használhatók. Egy előnyös vivőanyag (puffer), amely ilyen adalékokat tartalmaz a következő komponensekből áll: 0,2 M trisz, 2 mM EDTA és 0,15 % BRIJ 35.

Nem illékony pirogén anyagoktól mentes, steril és bakteriosztatikus vízből készülnek a vizes vivőanyagok, amelyek legalább 0,025 M puffer sót, így nátrium-foszfátot, nátrium-hidrogén-karbonátot, nátrium-citrátot és hasonlókat tartalmaznak, és alkalmasak injektálható szomatotropin oldatok előállítására. Ezek mellett a pufferek mellett több más vizes vivőanyag is használható. Ilyenek többek között az izotóniás injekciós készítmények, amelyek sterilizálhatók, például a nátrium-klorid-oldat, Ringer-oldat, dextróz-oldat, dextrózt és nátrium-kloridot tartalmazó oldat. Vízzel elegyedő oldószerek, például metanol, etanol vagy propilénglikol hozzáadása általában növeli a szomatotropin oldhatóságát és stabilitását ezekben a vivőanyagokban.

Nemvizes vivőanyagok például a gyapotmagolaj, szézámolaj, földimogyoróolaj és észterek, például az izopropil-mirisztát szintén használhatók szuszpenziós vivőanyagként a szomatotropin készítményekben. Emellett különböző olyan adalékokat, amelyek a készítmény stabilitását, sterilitását és izotonicitását növelik, így például antimikrobiális konzerválószerket, antioxidánsokat, kelátképző ágenseket és puffereket szintén tartalmazhatnak a készítmények. Azonban ezen vivőanyagoknak, higítóanyagoknak vagy adalékanyagoknak a találmány szerint biokompatibilisnek és a szomatotropinnal kompatibilisnek kell lenniük.

A jelen találmánynak megfelelően a szomatotropint lassú hatóanyagleadású szubkután implantátum formájában adagolhatjuk, amelyeket az állat bőre alá helyezünk. Az implantátum lehet szemcse alakú, amely az állatba való beültetés után lassan feloldódik vagy lehet egy biokompatibilis hatóanyagleadó szerkezet, amely forma a szakember számára jól ismert. Ezeket az ismert dózisformákat úgy tervezik, hogy a hatóanyag lassan, néhány nap és néhány hét közötti időtartam alatt szabaduljon fel. Az implantátum úgy készül, hogy kb. 0,1 és 20 mg/állat/nap közötti mennyiségű hatóanyagot ad le.

Mivel az emésztőrendszer hajlamos a fehérjék inaktiválására, a szomatotropin esetében nem előnyös az orális adagolási mód, de azért alkalmazható, ha olyan dózisformát használunk, amely megakadályozza a vegyületnek az emésztő rendszer általi inaktiválását. Az ilyen technikák és dózisformák a szakterületen jól ismertek; a 4 639 435 számú amerikai egyesült ál-

szabadalmi,
lamokbeli leírásban Fujii és munkatársai olyan gyógyászati készítményekről számolnak be, amelyek orálisan adagolhatók az orális adagolással általában együttjáró jelentős bioaktivitás-veszteség nélkül.

Az állatoknak saját fajtájuknak megfelelő szomatotropint adunk, azaz a sertésféléknek sertés szomatotropint, a szarvasmarhának szarvasmarha szomatotropint és a juhoknak juh szomatotropint.

Bár a szomatotropin dózisa az állat típusának, korának, méretének és más jellemzőknek megfelelően változik, általában a dózis 0,1 és 20 mg/állat/nap között, előnyösen 3 és 12 mg/állat/nap között van, amely növeli a termékenységet a reprodukciós fejlődési szakaszban az embriók túlélési arányának és az alom méretének növelésével.

A találmány legelőnyösebb megvalósítási módja szerint sertés szomatotropint adagolunk a fejlődés befejező szakaszában levő sertésnek a termékenységének a reprodukciós fejlődési szakaszban az embriók túlélésének és az alomméretnek a növelése útján való fokozása céljából. Különösen előnyösen delta-7 sertés szomatotropint adagolunk kb. 0,1 és 20 mg/állat/nap, előnyösen 3 és 12 mg/állat/nap közötti mennyiségben a célból, hogy a reprodukciós fejlődési szakaszban az embriók túlélésének és az alomméretnek a növelésével a termékenységet fokozzuk.

A találmány fenti, általános ismertetése után a következő példákban a találmány speciális megvalósítási módjait írtuk le a technikájának és előnyeinek bemutatására. Nyilvánva-

ló, hogy a példa csak szemléltetésre szolgál és semmilyen módon nem korlátozó jellegű a leírás vagy az oltalmi igény szempontjából.

1. példa

40 darab keresztezett emse malacot, közöttük 19 azonos alomból származó párt választottunk ki a vizsgálathoz, amelyek átlagos tömege 50 kg volt. A tömeg szerinti és alomszám szerinti csoportokon belül azonos számú állatot osztottunk véletlenszerűen a kontroll csoportba és a delta-7 rekombináns sertés szomatotropinnal (rpST) kezelendő csoportba. A kontroll állatok naponta 1 ml hordozót (300 mg/ml arginin-hidroklorid; 0,9 % benzil-alkohol), az rpST-vel kezelt állatok az 1 ml hordozóban 6 mg rpST kaptak intramuszkuláris injekció formájában. Az állatok 18 % fehérjét és 1,2 % lizint tartalmazó kukorica-szója takarmányt fogyasztottak tetszés szerint. Az emsákat öt szomszédos ólban helyeztük el, mindegyikbe négy kontroll és négy kezelt állat került. A kezelést addig folytattuk, amíg az egyes ólakban levő állatok átlagtömege a 110 kg-ot el nem érte. A kezelés befejezése után az emsákat egy zárt fedezettető egységbe vittük és naponta egy érett kannal fedeztettük a pubertás korának meghatározására. A második ciklusban megtermékenyült emséből a terhesség 11. napján az embriót eltávolítottuk a peteérés, fogamzás és az embrionális túlélés arányának meghatározására. Az emsék átlagos életkora az rpST kezelés megkezdésekor 102 nap volt, és az utolsó injekciót átlagosan 162 napos korukban kapták, így a teljes kezelési periódus 60 nap volt.

Az eredmények az 1. Táblázatban láthatók.

A táblázatban összefoglaltuk az rpST sárgatestre, a terhesség 11. napján elkülönített embriók számára és az embrionális túlélési arányra gyakorolt hatását. Az adatok arra utalnak, hogy az rpST-vel kezelt emse malacok esetében fokozódik a termékenység az embriók és az embrionális túlélési arány növekedése által. Az embriók és az embrionális túlélési arány növekedése növeli az alomszámot.

A fenti kitanítás birtokában a jelen találmány természetesen számos módosítása és variációja lehetséges. Nyilvánvaló, hogy az igénypontok által meghatározott oltalmi körön belül a találmány a részleteiben ismertetett módtól eltérően is megvalósítható.

1. Táblázat

Az rpST hatása az embrionális túlélésre

Kezelés	Az emse malacok száma		A sárgatestek száma ^x	A terhesség 11. napján elkülönített embriók száma ^x	Az embrionális túlélési arány, %
	Megtermékenyített	Terhes			
Kontroll	19	19	14,3 $\pm$ 0,6	10,9 $\pm$ 1,0	76,2
rpST	19	19	14,9 $\pm$ 0,6	13,1 $\pm$ 0,9	87,9

^xA legkisebb négyzetek átlaga $\pm$ standard hiba a variációs analízisből.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás termékenység fokozására szarvasmarha, sertés-vagy juhfélékhez tartozó hústermelő állatokban, azzal jellemezve, hogy a fejlődés befejező szakaszában levő állatnak a termékenységet fokozó mennyiségben szomatotropint adagolunk, ezáltal megnöveljük az embrionális túlélést és az alomszámot a fejlődés reprodukciós szakaszában.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szomatotropint kb. 0,1 és 20 mg/állat/nap közötti mennyiségben adagoljuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az állat a sertésfélékhez tartozik.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szomatotropint parenterálisan adagoljuk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szomatotropint implantátum formájában adagoljuk, amely implantátum

biokompatibilis és szomatotropin kompatibilis implantátum anyagból és

a szomatotropin termékenységet növelő mennyiségéből áll.

6. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szomatotropint injektálható készítmény formájában adagoljuk, amely injektálható készítmény

biokompatibilis és szomatotropin kompatibilis hordozóból és

a szomatotropin termékenységet növelő mennyiségéből áll.
áll.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hordozó kb. 300 mg/ml arginin-hidrokloridot és kb. 0,9 % benzil-alkoholt tartalmaz.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szomatotropin rekombináns szomatotropin.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szomatotropin delta-7-rekombináns sertés szomatotropin vagy delta-9 rekombináns szarvasmarha szomatotropin.

10. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szomatotropin delta-7 rekombináns sertés szomatotropin.

11. Eljárás sertés termékenységeinek növelésére, azzal jellemezve, hogy a fejlődés befejező szakaszában levő sertésnek termékenységet fokozó mennyiségben szomatotropint adagolunk, ezáltal megnöveljük az embrionális túlélést és az alomszámot a fejlődés reprodukciós szakaszában.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szomatotropint kb. 0,1 és 20 mg/állat/nap közötti mennyiségben adagoljuk.

13. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szomatotropint parenterálisan adagoljuk.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szomatotropint implantátum formájában adagoljuk, amely implantátum

biokompatibilis és szomatotropin kompatibilis implantátum anyagból és

a szomatotropin termékenységet fokozó mennyiségéből áll.

15. A 13. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szomatotropint injektálható készítmény formájában adagoljuk, amely injektálható készítmény

biokompatibilis és szomatotropin kompatibilis hordozóból és a szomatotropin termékenységet fokozó mennyiségéből áll.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hordozó olyan puffer, amely kb. 300 mg/ml arginin-hidrokloridot és kb. 0,9 % benzil-alkoholt tartalmaz.

17. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szomatotropin rekombináns szomatotropin.

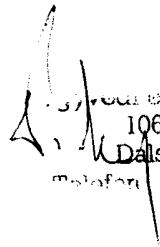
18. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szomatotropin delta-7 rekombináns sertés szomatotropin.

19. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szomatotropint kb. 3 és 12 mg/sertés/nap közötti mennyiségben adagoljuk.

20. Eljárás termékenység fokozására sertésben, azzal jellemezve, hogy a fejlődés befejező szakaszában levő ser-

tésnek kb. 0,1 és 20 mg/sertés/nap közötti mennyiségben delta-7 rekombináns sertés szomatotropint adagolunk, ezáltal megnöveljük az embrionális túlélést és az alomszámot a fejlődés reprodukciós szakaszában.

A meghatalmazott:


Kereskedelmi és Szabadalmi Iroda
1061 Budapest,
Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, 131-4200

19 old

2 db-os

