

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 761022 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 761022

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
A61K 37/02

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 14.04.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 14.04.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 16.10.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

15.04.1975 GB 7515414

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • The Wellcome Foundation Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Lazarus, Norman Ronald, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Biologisesti aktiivisia amiineja

Biologiskt aktiva aminer

ei mukaan

Nimitys
harkittavana

Kts.
lisä
vaatim.

Biologisesti aktiivisia amiineja - Biologiskt aktiva aminer

Tämä keksintö kohdistuu biologisesti aktiivisiin polypeptideihin, joita voidaan eristää selkärankaisten haimasta, näitä polypeptidejä sisältäviin farmaseuttisiin valmisteisiin ja näiden valmisteiden muodostamiseen sekä polypeptidien käyttöön ihmisten ja eläinten lääkinnässä.

Kirjallisuudesta tiedetään (esimerkiksi Endocrinology 83, 1323 (1968) ja 93, 558 (1973) ja J. Biol. Chem., 250/24, 9369 (1975), että happo/alkoholilla suoritettujen uuttam^oenettelyjen avulla voidaan ^{erästä} polypeptidiä eristää lukuisten lintujen ja nisäkkäiden haimasta sen ollessa rakenteellisesti ja farmaseuttisesti eroitettavissa tunnetuista haiman hormoneista, insuliinista, somatostatiinista ja glukagonista. Immunologiset ja muut tutkimukset ovat lisäksi osoittaneet, että polypeptidin rakenne vaihtelee alkuperälajin mukaan.

Härän haiman polypeptidin (BPP) ja lintujen haiman polypeptidin (APP, kanasta) aminohappojärjestykset, joihin tämä keksintö muun muassa kohdistuu, on esitetty julkaisussa Gastroenterology, 47/4, 737 (1974). Polypeptidit on todettu 36 aminohappotähteen suoraketjuisiksi sarjoiksi, joissa esiintyy tunnistuskohtia 15 kohdassa. Samanlaisia polypeptidejä on eristetty sian (PPP), lampaan (OPP) ja ihmisen (HPP) haimasta ja on niiden osoitettu

yks. ja
monikko
vaihtelee
patologisesti

sekään sa

(Gastroenterology, loc.sit) eroavan rakenteellisesti BPP:stä vain yhden tai kahden tähteen suhteen kohdissa 2,6 tai 23. (Kaikki tässä mainitut viitteet on lisätty tähän niiden mainitsemiseksi).

Näistä haiman polypeptideistä APP ja BPP erikoisesti ovat perusteellisesti tutkittuja niiden biologisen vaikutuksen suhteen. Tähän mennessä kuitenkaan millään niistä ei ole mainittu olevan käyttöä ihmisten tai eläinten lääkinnässä ja niinkin myöhään kuin 1974 on todettu (Gastroenterology, loc. cit.), että BPP:n ja APP:n fysiologinen tehtävä on tuntematon.

Patentinhakijat ovat nyt yllättävästi havainneet, että nämä selkärankaisten haiman polypeptidit (joita tämänjälkeen kutsutaan yhteisesti nimellä VPP, johon termiin on ymmärrettävä kuuluvan lintujen, sammakkoeläinten, kalojen, matelijoiden tai imettäväisten nämä polypeptidit) ovat ryhmänä tehokkaita alentamaan sekä glukooksin että insuliinin pitoisuutta veressä annosteltuina geneettisesti liian lihaviin, hyperglykeemisten ja hyperinsulineemisten hiirien suvulle (NZO). Samanaikaisesti täten käsiteltyjen hiirien paino alenee verrattuna käsittelemättömiin vertailueläimiin ja niistä saadaan normaaliarvoja alalla standardina käytetyssä oraalisessa sokerirasituskokeessa. On myös havaittu, että nämä VPP-aineet ovat luokkana tehokkaita alentamaan Zucker-sukua olevien liian lihaviin rottien ruuan kulutusta verrattuna liian lihaviin käsittelemättömiin vertailueläimiin ja että vertailtaessa näihin vertailueläimiin, liian lihavat VPP-käsitellyt eläimet menettävät painoaan.

Edelläesitettyjen VPP-tuotteiden äskettäin havaittujen vaikutusten vuoksi voidaan niitä mahdollisesti käyttää sekä ihmisten että eläinten lääkinnässä parannettaessa tilaa, jolle on tunnusomaista yksi tai useampia ominaisuuksista liikalihavuus, hyperglykemia ja hyperinsulinemia. Siten VPP-aineiden erikoiskäyttöihin kuuluvat seuraavien tilojen käsittelyt:

- (a) liikalihavuus, johon liittyy sekä glykooksin että insuliinin normaalit tasot veressä;
- (b) liikalihavuus, johon liittyy hyperinsulinemia, mutta jolloin veren glukooksitaso on normaali;
- (c) Liikalihavuus, johon liittyy sekä hyperinsulinemia että hyperglykemia, kuten esimerkki myöhään ilmenevässä (keski-iässä) sokeritaudissa ihmisellä; ja
- (d) milloin on halua tai tarvetta alentaan ruokahalua tai painoa.

Eläinlääketieteessä erikoisen tärkeä sovellutus on kotieläinten, erikoisesti kissojen ja koirien hoito.

Jokaista näitä käyttötarkoitusta varten vaadittavan VPP:n määrä ja sen annostustiheys vaihtelee kyseessä olevan VPP:n alkuperän ja käsiteltävän tilan luonteen ja vaikeusasteen mukaan ja ovat ne luonnollisesti lopuksi lääkärin tai eläinlääkärin määrättävissä. Yleensä kuitenkin sopiva VPP-annos on

alueella 0,01-100 µg käsiteltävän imettäväisen ruumiinpainon kilogrammaa kohti edullisesti alueella 0,02-20 µg/kg. Parenteraalisesti suoritettu annostelu (suonensisäisesti, ihonsisäisesti, lihaksensisäisesti tai subkutaanisesti) on suositeltava.

Vaikka on mahdollista annostella VPP raaka-aineina, on suositeltavaa, niiden tehokkuuden vuoksi, muodostaa niistä farmaseuttinen valmiste. Esiteltävän keksinnön mukaiset valmisteet, sekä ihmisen että eläinten lääkintään, sisältävät VPP-ainetta yhdessä yhden tai useamman hyväksyttävän kantajan kanssa ja mahdollisesti muiden terapeuttisten aineiden kanssa. "Kantajien" täytyy olla "hyväksyttäviä" siinä mielessä, että ne ovat yhteensopivia muiden valmisteiden aineosien kanssa eivätkä vaikuta haitallisesti valmisteiden vastaanottajaan. On edullista, jos valmiste ei sisällä hapettavia aineita eikä muita aineita, joiden suhteen peptidien tiedetään olevan yhteensopimattomia. Valmisteet voidaan sopivasti muotoilla yksikköannoksiksi ja voidaan niitä valmistaa jonkin ^mfarasiassa hyvin tunnetun menetelmän avulla. Kaikkii menetelmiin kuuluu vaihe VPP:n saattamiseksi yhteen kantajan kanssa, joka sisältää yhden tai useampia lisäaineosia. Yleensä valmistetaan valmisteet saatamalla VPP tasaisesti ja perusteellisesti yhteyteen kantajan (kantajien) kanssa ja jakamalla tarvittaessa tuote yksikköannoksiinsa.

Parenteraaliseen annostukseen soveltuvat valmisteet sisältävät sopivasti VPP:n steriilin vesivalmisteiden, joka edullisesti on isotoninen vastaanottajan veren suhteen. Näitä valmisteita voidaan sopivasti muodostaa sekoittamalla kiinteää VPP-ainetta veden kanssa liuoksen tai suspension muodostamiseksi, joka suljetaan steriiliin astiaan ja suljetaan bakteerisaastusta vastaan. Steriilejä materiaaleja käytetään edullisesti aseptisissä valmistusolosuhteissa lämpösteriloinnin välttämiseksi.

Nämä valmisteet voivat haluttaessa sisältää yhtä tai useampaa lisäaineosaa, joista mainittakoon suoja-aineet, kuten metyylihydroksibentsoaatti, klorokresoli, metakresoli, fenoli ja bentsalkoniumkloridi. Nämä materiaalit ovat erikoisen arvokkaita valmisteiden ollessa moniannospakkauksina.

Puskureita voidaan myös lisätä sopivan pH-arvon saamiseksi valmistukseen ja sopiviin materiaaleihin kuuluvat natriumfosfaatti ja -asetaatti. Natriumkloridia tai glyseriiniä voidaan käyttää valmisteiden saamiseksi isotoniseksi veren kanssa. Haluttaessa valmisteet voidaan sulkea säiliöihin inertissä atmosfäärissä kuten työssä ja voivat ne sisältää antioksidantteja

ja käytetään niitä sopivasti yksikköannoksina tai moniannosmuodossa esimerkiksi suljetuissa ampulleissa.

Jos valmistetta käytetään ihmisen tai eläimen lääkintää, jokainen annosyksikkö sisältää sopivasti alueella 0,5 µg - 5,0 mg, edullisesti 1,0 µg - 1,0 mg ja vielä edullisemmin 1,0 µg - 200 µg olevan VPP-määrän.

On ymmärrettävä, että esiteltävän keksinnön alueeseen eivät kuulu ei-steriilit seokset, jotka ovat pelkästään tunnettujen VPP-aineiden liuoksia tai suspensioita kirjallisuudessa tunnetuissa liuottimissa ja nesteissä ja joita käytetään niiden synteisiin ja/tai eristämiseen siinä esitettyjen menetelmien mukaan. Esiteltävän keksinnön alueeseen kuuluvat tunnettujen aineiden sellaiset liuokset ja suspensiot, jotka ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä aiotulle vastaanottajalleen ja jotka sisältävät lisäksi vähintään yhä muuta farmaseuttisesti hyväksyttävää ainetta.

On huomattava, että vaikka VPP-aineet muodostavat happoadditiosuoloja ja karboksihapposuoloja, niiden biologinen vaikutus johtuu emäs/haposta (polypeptidistä) niissä. Näitä suoloja voidaan käyttää ihmisen ja eläinten lääkintään ja käytetään niitä farmaseuttisina valmisteina edelläesitetyllä tavalla ja edelläesitettyinä määrinä (laskettuna emäksenä) ja on siten edullista, jos happo-osa on farmakologisesti ja farmaseuttisesti sovelias vastaanottajalle. Esimerkkeihin sopivista hapoista kuuluvat (a) mineraalihapot: suolahappo, bromivetyhappo, fosforihappo, metafosforihappo, typpihappo ja rikkihappo; (b) orgaaniset hapot: viinihappo, etikkahappo, sitruunahappo, omenahappo, maitohappo, fumaarihappo, bentsoehappo, glykolihappo, glukonihappo, gulonihappo, meripihkahappo ja aryyylisulfonihapot esimerkiksi p-tolu-eenisulfonihappo.

Farmaseuttisesti ja farmakologisesti hyväksyttävillä suoloilla yhdessä niiden kanssa, jotka eivät ole täysin hyväksyttäviä (esimerkiksi fluorivety- ja perkloorihapon suolat), on käyttöä VPP-aineita eristettäessä ja puhdistettaessa ja luonnollisesti ei-hyväksyttävät suolat ovat myös arvokkaita valmistettaessa hyväksyttäviä suoloja alalla tunnettujen menettelyjen mukaan. Niitä VPP-aineita, jotka sisältävät useita vapaita aminoryhmiä, voidaan saada mono- tai poly-happoadditiosuoloina tai useiden happojen sekasuoloina.

Ne VPP-aineet, kuten APP (vid, sup.), joihin liittyy histidyyli-kaali, muodostavat komplekseja farmaseuttisesti hyväksyttävien metallien kuten sinkin kanssa ja näiden kompleksien on havaittu omaavan pidentyneen vaikutusajan paranteraalaisesti annosteltaessa verrattuna kompleksittomiin

polypeptideihin ja niiden happoadditosuoloihin. Näitä komplekseja voidaan valmistaa alalla, insuliinin valmistuksen yhteydessä tunnettujen menettelyjen mukaan ja voidaan niitä käyttää ihmisen ja eläinten lääkinnässä ja käyttää farmaseuttisina valmisteina edelläesitetyllä tavalla ja edelläesitettyinä määrinä (polypeptidistä laskettuna). Sinkki-insuliinin valmistus on esitetty esimerkiksi julkaisuissa Acta Chemica Scandinavica, 10 (1956) 1455 ja 1459 ja 11 (1957) 291, 299, 439, 484 ja 1248.

Edelläesitetyn perusteella on huomattava, että patenttiansomuksemme sisältää jokaisen tässä esitetyn uuden piirteen, pääasiallisesti, mutta ei poissulkevasti esimerkiksi:

- (a) farmaseuttinen valmiste, joka sisältää muuta kuin somatostatiinia olevaa polypeptidiä, jota voidaan eristää selkärankaisten eläinlajien haimasta ja joka on tehokas alentamaan glukoosin ja insuliinin pitoisuutta veressä annosteltaessa NZO-suvun hyperglykemiselle, hyperinsulineemiselle hiirelle, mainitun polypeptidin farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai mainitun polypeptidin farmaseuttisesti hyväksyttävää metallikompleksia yhdessä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.
- (b) steriili, parenteraalisesti hyväksyttävä farmaseuttinen valmiste, joka sisältää polypeptidiä tai sen suolaa tai kompleksia kuten kohdassa (a) on esitetty yhdessä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.
- (c) edelläolevissa kohdissa (a) tai (b) esitetty valmiste, jolloin polypeptidi on eristettävissä imettäväisistä, esimerkiksi härästä, lampaasta tai siasta,
- (d) menetelmä edelläolevissa kohdissa (a), (b) tai (c) esitetyn farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää polypeptidin tai sen suolan tai kompleksin sopivan kantajan kanssa ja, tarvittaessa, tuotteen steriloinnin ja/tai sen jakamisen yksikköannoksiksi,
- (e) menetelmä imettäväisillä esiintyvän tilan hoitamiseksi valittuna ryhmästä, johon kuuluvat liikalihavuus, hyperglykemia ja hyperinsulinemia, joka menetelmä käsittää myrkyttömän, liikalihavuutta alentavan, hyperglykemian tai hyperinsulinemian käsittelyyn riittävän määrän annostelun imettäväiselle joko polypeptidiä tai kohdissa (a) tai (c) edellä esitettyä sen suolaa tai kompleksia.

(f) menetelmä imettäväisen painon tai ruokahalun alentamiseksi käsit-
tään myrkyttömän, painoa alentavaan tai ruokahalua alentavaan kä-
sittelyyn tehokkaan määrän annostelun imettäväiselle joko poly-
peptidiä tai edellä olevissa kohdissa (a) tai (c) esitettyä sen
suolaa tai sen kompleksia.

(g) edelläolevissa kohdissa (e) tai (f) esitetty menetelmä, jolloin
käsiteltävä imettäväinen on ihminen.

Seuraavat esimerkit esittelevät keksintöä, mutta niitä ei millään
tavoin ole pidettävä rajoittavina.

Jokaisessa seuraavista esimerkeistä APP ja BPP tarkoittavat vastaavasti
linnun haiman polypeptidiä ja härän haiman polypeptidiä, kuten edelläolevassa
esittelyssä on mainittu.

Esimerkki 1 - APP:n injektio 5,0 µg/ml

APP	0,5 mg
Laimeaa etikkahppoa	riittävästi pH:n saamiseksi arvoon 4,0
Vettä injektioita varten B.P:	kunnes 100,0 ml

APP liuotettiin 9/10 lopullisesta, injektointiin tarkoitettusta vesi-
määrästä, jonka pH oli säädetty arvoon 4,0 laimealla etikkahapolla. Liuos
laimennettiin lopulliseen tilavuuteensa loppuosalla vettä ja sterilointiin
suodattamalla membraanisuolettimen lävitse, jonka huokoskoko oli 0,22 µm.
Steriili liuos jaettiin aseptisesti 1 ml:n ampulleihin, jotka suljettiin
sulattamalla lasia.

Valmistettiin vastaava valmiste, jossa APP korvattiin BPP:llä.

Esimerkki 2 - APP:n moniannosinjektio 50 µg/ml

APP	5,0 mg
Natriumfosfaattia, hydraatti B.P.	0,85 g
Laimeaa fosforihappoa riittävästi pH:n saamiseksi arvoon	7,0
Metyylihydroksibentsoaattia	0,12 g
Vettä injektointiin	kunnes 100,0 ml

Metyylihydroksibentsoaatti liuotettiin 9/10 lopullisesta vesimäärästä
85°C:n lämpötilassa. Liuos jäähdytettiin 25°C:n alapuolella ja natriumfos-
faatti lisättiin ja sitten riittävästi fosforihappoa, kunnes pH-arvo oli
7,0. Tämän jälkeen lisättiin APP ja se liuotettiin sekä liuos laimennettiin
lopulliseen tilavuuteen vedellä. Steriloinnin jälkeen suodattamalla membraa-
nisuolettimen lävitse, huokoskoko 0,22 µm, liuos jaettiin aseptisesti 10
millilitran lasipulloihin, jota suljettiin alumiinikauluksilla lukittavilla
kumikorkeilla.

Valmistettiin vastaava valmiste, jossa APP korvattiin BPP:llä.

Esimerkki 3 - APP:n isotoninen moniannosinjektio 5 µg/ml

APP	0,50 mg
Klorokresolia	0,10 g
Natriumkloridia	0,86 g
Vettä injektointiin	1000,00 ml

Klorokresoli liuotettiin 9/10 lopullisesta vesimäärästä, joka on tarkoitettu injektiota varten, 65°C:n lämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen 25°C:n alapuolella lisättiin natriumkloridi, liuotettiin ja sitten APP. Injektioliuos laimennettiin lopputilavuuteen, steriloitiin ja täytettiin pulloihin kuten esimerkissä 2.

Valmistettiin vastaava valmiste, jossa APP korvattiin BPP:llä.

Esimerkki 4 - APP:n pakastekuivattu injektioliuos 50 µg/pullo

APP	2,5 mg
Mannitolia	1,0 g
Laimeaa suolahappoa riittävästi pH:n saamiseksi arvoon	3,0- 4,0
Vettä injektointiin	kunnes 100,00 ml

APP ja mannitoli liuotettiin 9/10 lopullisesta vesimäärästä, joka oli tarkoitettu injektioon ja liuokseen pH säädettiin arvoon 3,0 - 4,0 ennen sen laimentamista lopulliseen tilavuuteen. Liuos steriloitiin suodattamalla membraanisuodattimen lävitse, jonka huokoskoko oli 0,22 µm ja jaettiin aseptisesti pulloihin, 2,0 ml/pullo. Pullot pakastekuivattiin aseptisissä olosuhteissa. Tämän käsittelyn lopuksi pullot täytettiin kuivalla typellä ja suljettiin.

Liuos valmistettiin injektiota varten lisäämällä ennen käyttöä sopiva määrä steriiliä laimenninta kuten injektioihin tarkoitettua vettä tai fysiologista suolaliuosta.

Valmistettiin vastaava valmiste, jossa APP korvattiin BPP:llä.

Esimerkki 5

APP:tä (Endocrinology 83, 1323 (1968) (1 µg) vedessä (0,1 ml) annosteltiin injektioimalla intraperitoneaalisti 3 kertaa päivässä 25 vuorokauden aikana jokaiselle viidelle urospuoliselle NZO-sukua olevalle hiirelle (ikä 6 viikkoa paino 23 g, geneettisesti liikalihavia, hyperglykeemisiä ja hyperinsulineemisiä). Jokainen viidestä vastaavasta vertailueläimestä sai pelkkää vettä (0,1 ml) samalla tavalla ja samaa aikataulua noudattaen. Veren glukositaso ja seerumin insuliinitaso mitattiin kokeen alussa ja sen aikana ja keskimääräiset tulokset APB-käsitellylle ryhmälle on esitetty taulukossa 1. Mitään muutoksia näissä tasoissa alkuarvoista, jotka olivat samat kuin käsitellyn

alaisella ryhmällä, ei esiintynyt vertailuryhmässä kokeen aikana.

Taulukko 1

Päivä	Veren glukoosi (mg. %)	Seerumin insuliini (uU/ml) ⁺
0	175	189
5	162	
10		99
15	154	
20		
25	136	47

⁺häränlihaekvivalentti

Julkaisussa "Journal of Biological Chemistry" 250/24 sivut 9369-9376 (1975), Kimmel, J.R. et al., on ehdotettu, että nimeä "haimahormooni III" tai sen lyhennettä "PH III" voidaan käyttää tarkoittamaan tässä esitettyjä polypeptidejä, seuraavat rakenteet omaavia BPP- ja APP-aineita:

BPP Ala.Pro.Leu.Glu.Pro.Gln.Tyr.Pro.Gly.Asp.Asp.Ala.

APP Glay.Pro.Ser.Gln.Pro.Thr.Pro.Gly.Asp.Asp.Ala

1 6 12

BPP Thr.Pro.Glu.Gln.Met.Ala.Gln.Tyr.Ala.Ala.Glu.Leu.

APP Pro.Val.Glu.Asp.Leu.Ile.Arg.Phe.Tyr.Asp.Asn.Leu.

13 18 24

BPP Arg.Arg.Tyr.Ile.Asn.Met.Leu.Thr.Arg.Pro.Arg.TyrNH₂

APP Gln.Gln.Tyr.Leu.Asn.Val.Val.Thr.Arg.His.Arg.TyrNH₂

25 30 36

Tunnetun rakenteen omaavia VPP-aineita voidaan syntetisoida klassillisten peptidisynteesimenetelmien avulla ja muiden selkärankaisten lajien VPP-aineita voidaan eristää haimasta klassillisten uutosten menetelmien avulla, joita käytetään insuliinin eroittamiseen ja joita on sovellettu APP:n eristämiseen (Kimmel, J.R. et al., *ibid*). Näihin menetelmiin kuuluvat haimamateriaalin aluksi suoritettu happo/alkoholi-uutto, lipidin poistaminen, väkevöinti ja insuliinin, glukakonin ja VPP:n fraktioiva eroittaminen jonkin lukuisten menetelmien avulla mukaanluettuna geelisuodatus, ioninvaihtokromatografia, elektroforeesi ja vastavirtajakautus.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä farmaseuttisen valmisteen muodostamiseksi, t u n n e t t u siitä, että eristetään jokin muu polypeptidi kuin somatostatiini selkärankaisten haimasta, mainitun polypeptidin ollessa tehokkaan alentamaan glukoosin ja insuliinin pitoisuutta veressä annosteltaessa NZO-suvun hyperglykeemiselle, hyperinsulineemiselle hiirelle, muutetaan mahdollisesti mainittu polypeptidi sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai kompleksiksi ja sekoitetaan mainittu polypeptidi tai sen suola tai kompleksiksi farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmiste on steriili ja soveltuu parenteraaliseen annostukseen imettävälle.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polypeptidi suspendoidaan tai liuotetaan vesipitoiseen väliaineeseen.

4. Jonkun patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmisteeseen sisältyy lisäaine valittuna säilytysaineen ja puskurin muodostamasta ryhmästä ja se on haluttaessa isotoninen käsiteltävän imettävän veren kanssa.

5. Jonkun patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polypeptidi saadaan linnun, sian tai härän haimasta.

6. Jonkun patenttivaatimuksista 1-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmiste sisältää vapaata polypeptidiä.

7. Jonkun patenttivaatimuksista 1-6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polypeptidi eristetään haimasta käsittelemällä happo/alkoholiseoksella ja eroitetaan fraktioivasti muista proteiineista ja peptideistä.

8. Jonkun patenttivaatimuksista 1-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polypeptidi liuotetaan tai suspendoidaan vesipitoiseen väliaineeseen, muodostunut liuos steriloidaan ja täytetään steriiliin säiliöihin aseptisissä olosuhteissa ja mainitut säiliöt suljetaan bakteerien aiheuttamalta saastumiselta.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a t därav, att man isolerar en polypeptid, annan än somatostatin, från bukspottskörteln hos ett ryggradsdjur, varvid nämnda polypeptid är effektiv vid sänkande av blodkoncentrationen på glukos och insulin vid administrerande åt hyperglykemiskt, hyperinsulinemiskt möss av NZO-stammen, valfritt omvandlar nämnda polypeptid till ett farmaceutiskt godtagbart salt eller metallkomplex därav, och blandar nämnda polypeptid eller salt eller komplex därav med en farmaceutiskt godtagbar bärare.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att kompositionen är steril och godtagbar för parenteral administration åt ett däggdjur.

3. Förfarande enligt något av patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att polypeptiden är uppslammad eller löst i vattenmedium.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att kompositionen inkluderar en excipient som valts bland ett konserveringsmedel och ett buffertmedel och är isotonisk med blodet hos däggdjuret som skall behandlas.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att polypeptiden kan erhållas från bukspottskörteln hos en fågel, ett svin eller en oxe.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att kompositionen innehåller fri polypeptid.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1-6, k ä n n e t e c k n a t därav, att polypeptiden isoleras från bukspottskörteln genom behandling med en syra/alkoholblandning, och separeras fraktionellt från andra proteiner och peptider.

8. Förfarande enligt något av patentkraven 1-7, k ä n n e t e c k n a t därav, att polypeptiden är löst eller uppslammad i ett vattenmedium, att den resulterande lösningen steriliseras och fylls på sterila behållare under aseptiska förhållanden och att nämnda behållare tillsluts mot bakteriell förorening.



Missing part

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____
Iso-Britannia - Storbritannien _____
Norja - Norge _____
Ranska - Frankrike _____
Ruotsi - Sverige _____
Saksa - BRD - Tyskland _____
Sveitsi - Schweiz _____
Tanska - Danmark _____
USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

KHO-pöytäkirja 4144-4145 / 71-10-07

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Y/10-78 AM

Allekirjoitus