

45
93

A SOMATOTROPIN COMPOSITION WITH IMPROVED SYRINGEABILITY

5 FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to a composition containing somatotropin having activity in vivo, and particularly, to a composition which can obtain the sustained release effect of the pharmaceutical to avoid the inconvenience of daily administration as well as have the suitable syringeability for being parenterally
10 administered into animals to solve problems during injection, in which somatotropin is mixed with excipients

DESCRIPTION OF THE PRIOR ART

15 Recently, somatotropin which can be produced in a large scale by using recombinant DNA technology according to development of genetic engineering has been commercially available for increasing the productivity of milk in cattle, and has been studied for improving feed efficiency and meat quality in swine

Most of formulations developed hitherto for administering somatotropin
20 having activity in vivo are simply the long acting types wherein a large amount of somatotropin is administered to avoid the inconvenience of daily administration

For example, USP No 5411951 and No 5474980 disclose sustained release formulations prepared by adding a gelling agent such as aluminum monostearate into vegetable oil, by gelling the oil by heating, and by mixing somatotropin or other drugs with it homogeneously, because drugs become phase-separated and precipitated in short time when only vegetable oil is used. These techniques have been already used to prepare the sustained release formulations of various drugs such as known antibiotics(USP No 2491537, No 2507193 and No 3016330), pamoate salts of oxazepines(USP No 3676557) or relaxin which is a kind of hormone(USP No 2964448), adrenocorticotrophic hormone(USP No 3869549), luteinizing hormone releasing factor(USP No 4256737), gonadotropin(USP No 3852422) and insulin(USP No 2143590, No 2174862, No 2882203, No 2920014 and No 3102077) and the like

There are similar prior art techniques using oil simply for preparing sustained release formulations. For example, EP 211691 discloses that somatotropin is mixed with a mixture of wax and oil and EP 213851 discloses that the sustained release formulation is prepared by mixing somatotropin with a mixture of oil and commercially available glycende release-modifying agent. Also, EP 314421 discloses that sustained release formulations of somatotropin are prepared by adding absorption-controlling material(e g , calcium stearate and dextran) to oil. But these are also the formulations wherein the active ingredients in the known injectable formulations containing oil used for other drugs have been substituted with somatotropin

In addition, the sustained release techniques without using oil have been attempted. For example, in EP 193917, somatotropin was mixed with water-

soluble carbohydrate polymer(e g , starch, dextrin) to improve the sustained release effect. However, it has shorter duration of action than formulations mixed in oil, and it may do harm on stability of somatotropin due to its water-solubility.

Different techniques from the above-mentioned techniques have been attempted for lengthening duration of action of somatotropin formulations. USP No 4861580 discloses that the sustained release formulation of somatotropin was prepared as a liposome type by using lipid-soluble materials such as alpha-tocopherol hemisuccinate. This salt, phosphatidyl choline and phosphatidyl ethanolamine. And in USP No 4675189, the sustained release formulation of somatotropin was prepared as a microcapsule type by using biocompatible polymer. And in USP No 4857506, the sustained release formulation of somatotropin was prepared as a multiple water-in oil-in water(W/O/W) emulsion type. But somatotropin formulations according to these techniques are inadequate to be commercialized since the formulations have short duration of action or very complicated manufacturing processes requiring high techniques, and low stability as well as low recovery rate of making somatotropin into a desired form.

By using quite different techniques, implantable formulations, which are solid dosage forms, were prepared for improving the sustained release of somatotropin. These techniques have been described in USP No 4452775, No 4761289, No 4765980, No 4774091, No 4786501, No 4863736, No 5035891, No 5198422, No 5228697, No 5356635, No. 5595752 and EP 246540 and 462959, and PCT/US92/01877, PCT/US91/08129, PCT/US90/01340, PCT/AU87/00139 and the like. These techniques tried to secure sustained

release of somatotropin by implanting somatotropin into the animal body by surgical operation using an expensive device, or implanting a compressed somatotropin form into the animal body using a special implant apparatus. These implanting techniques are preferred for obtaining a desirable release amount and
5 sustained effect of somatotropin. However, the implanting process is too difficult to be performed on animals and animals also feel very uncomfortable due to the foreign substance.

USP No. 5520927 and Korean Patent No. 177306 attempted to lengthen duration of action of somatotropin using tocopherol acetate which has been used
10 as an antioxidant to prevent oxidation reaction of drugs which may occur in a somatotropin composition simply containing oils as described above. However, since the viscosity of tocopherol acetate or vitamin A dramatically increases as the temperature decreases, the somatotropin composition shows such poor syringeability that cannot be used in winter or cold areas, or immediately after
15 being taken out of a refrigerator which is the storage condition of the somatotropin composition. Thus, it needs several tens of minutes to melt the composition under ambient temperature before use. Further, the syringeability under ambient temperature is not so good that it requires the great effort and long time for injection of the composition, resulting in doubling the pain of animal being
20 administered.

The inventors of the present invention have conducted intensive researches to solve the above-mentioned problems of conventional somatotropin formulations.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present inventors have developed a somatotropin-containing composition which can be administered into the body by injection that is the most general administration method hitherto as well as which can be injected with superior syringeability, even in winter of dropping temperatures or immediately after being taken out of a refrigerator which is the storage condition of somatotropin composition, and which has the same or better sustained release effect and physiological activity of somatotropin as those of conventional somatotropin formulations. The composition of the present invention consists of somatotropin, at least one of lipid-soluble vitamins and at least one of pharmaceutically acceptable lubricants.

An object of the present invention is to provide a composition comprising somatotropin and vitamins with improved syringeability, which can be more easily administered into body by injection that is the most general administration method hitherto, which can decrease injection frequency resulting in reducing the labor and cost for administration as well as animals' pain, and which can increase the reproduction efficiency and the productivity of milk according to administration of somatotropin, while decrease the incidence of mastitis and metabolic diseases, by administering somatotropin with vitamins simultaneously, not separately.

Another object of the present invention is to provide a composition comprising somatotropin, which can be used in cold areas or in winter as well as immediately after being taken out of a refrigerator that is the storage condition of somatotropin composition, and which can be administered without difficulty due to of its improved syringeability under room temperature.

In accordance with the present invention, there is provided a composition consisting of somatotropin, at least one of lipid-soluble vitamins and at least one of pharmaceutically acceptable lubricants. The present invention has many advantages, including providing a composition containing somatotropin with improved syringeability. These and other features, aspects, and advantages of the present invention will become better understood with reference to the following description and appended claims.

DETAILED DESCRIPTION

10 The present invention provides a composition consisting of somatotropin, at least one of lipid-soluble vitamins and at least one of pharmaceutically acceptable lubricants. The present invention will hereinafter be described in more detail. The vitamins to be mixed with somatotropin in the present composition are lipid-soluble vitamins, such as vitamin A or vitamin E, which are preferred drugs in preparing a mixed formulation since they can make protein drugs such as somatotropin stable by delaying the drugs from binding with water.

In addition to the above-described advantage of the formulation, vitamin A increases the sense of vision, particularly dark adaptation in relation with rhodopsin and iodopsin, the visual dyes in rods and cones which sensitize light in the retina. It also improves abnormal dryness, degeneration, keratinization and ulceration of mucus, xerophthalmia and keratomalacia and increases the resistance against various diseases. In addition, it has been reported to be an essential element for maintenance of epithelial tissue and the growth of bone and teeth and to have a growth-stimulating activity.

Vitamin E deficiency in animals causes the white muscle disease which partly changes the color of muscle fiber into gray and makes the muscles atrophied. Initial symptoms of muscular atrophy is that the entire body loses its flexibility and appears to be stiff, and gradually becomes weak and paralyzed, and then difficulty in breathing occurs. As the disease progresses, animals having severe symptoms become unable of lactation. Also, vitamin E is referred as an anti-sterility vitamin because it overcomes the sterility of animals, and it stimulates growth of animals. In addition, vitamin E helps normal reproduction processes, prevents the abnormal development of muscle and may prevent cerebromalacia, irregular activity of muscle, muscle spasm, ataxia and tonic spasm.

Hitherto, somatotropin compositions have been developed considering only the productivity and reduction of administration frequency for target animals. For example, somatotropin compositions have been designed for dairy cow, focusing on increase of the productivity of milk and reduction of the dairy farmer's labor according to the frequent administration by lengthening the in vivo duration of action of somatotropin. However, if somatotropin compositions have been administered into animals, focusing only on productivity, without considering the health conditions of animals, it may often cause side effects. The incidence of diseases such as mastitis which is a major disease of dairy cow occurs mainly due to environmental factors and hygienic factors when milking, however, it has been also reported that the incidence frequency of mastitis depends on the ability of each dairy cow. That is, it is known that mastitis more often occurs in more milk-productive cows than less milk-productive cows. Therefore, when somatotropin is used to increase the milk productivity, proper treatment according to each cow's

milk productivity, as well as clean milking condition, is necessary to prevent the incidence of mastitis. There are many factors to cause the mastitis as mentioned above. Thus, it is preferred to increase dairy cows' resistance against bacteria as a countermeasure for prevention of mastitis. To this end, proper farm cares
5 would be important. However, such prevention effect can be obtained by providing appropriate drugs, for example, vitamins. That is, when vitamin A or vitamin E is deficient, the mucous epithelial cells of teat canal, teat cistern and the like become keratinized, which induces the infection and proliferation of bacteria. The proliferated bacteria invade the gland cistern, resulting in severe mastitis. In
10 addition, they lower the synthesis of immunoglobulin and keratin which are protecting materials in interior teat canal, thereby causing serious mastitis.

There are several methods for examining the mastitis, but the general method is to count the number of somatic cells in milk. The criterion for diagnosis is the number of somatic cells per 1 ml of milk, which determines level of mastitis.
15 The lower the number, the better the milk, then the milk is recognized as having been produced from a dairy cow without mastitis.

Therefore, the present invention has prepared compositions containing somatotropin, which increase the productivity of milk, enhance the health of target animals by minimizing side effects which might be caused by the increase of milk
20 productivity, and maximize convenience of the dairy farmer who administers the compositions into animals by improving the syringeability markedly without affecting the physiological activity of the protein drug, somatotropin.

Among the lipid-soluble vitamins, particularly vitamin A may cause side effects when administered in a large amount. Thus, the formulations should be

prepared with extra care. The effects of the somatotropin and the vitamins can be maximized when an appropriate amount of the vitamins is added to the composition.

In the composition of the present invention, the pharmaceutically acceptable lubricant may be one which can be mixed with the lipid-soluble vitamins and the lubricant may be used alone or in a mixture of at least two lubricants.

The lubricants for improving syringeability of the composition which are the core of the present invention are pharmaceutically acceptable materials which do not affect the physiological activity of somatotropin. In the composition of the present invention, the pharmaceutically acceptable lubricants may include pharmaceutically acceptable alcohol or its derivatives, preferably benzyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, or the like. In the composition of the present invention, the pharmaceutically acceptable lubricants also include esters of fatty acid and alcohol, such as ethyl oleate, isopropyl myristate, isopropyl laurate, isopropyl lanolate, isopropyl palmitate, or the like; unsaturated fatty acids, for example, liquid unsaturated fatty acids, such as oleic acid, linoleic acid, linolenic acid, or the like; esters of acid and aromatic alcohol, such as benzyl benzoate or the like; and other materials which can be mixed with the lipid-soluble vitamins such as polyoxyethylene alkyl ether (bridges), tetrahydrofurfuryl alcohol polyethylene glycol ether sold under the trademark GLYCOFUROL™ (c.f. "Handbook of Pharmaceutical Excipients"), derivatives of polyethylene glycol, glycerin, or the like. It is preferable that the pharmaceutically acceptable lubricant in the present invention is one which can be mixed with the lipid-soluble vitamins.

The lubricants in the present invention include pharmaceutically acceptable materials which can be well mixed with lipid-soluble vitamins, particularly vitamin A or vitamin E or derivatives thereof, to improve the syringeability. Such lubricant may be used alone or in a mixture of at least two lubricants.

5 Somatotropin which can be used in the composition of the present invention may be generally the somatotropin of various animals, but bovine somatotropin or porcine somatotropin is preferred. Also, in the composition of the present invention, natural somatotropin purified highly from the pituitary gland of animals or somatotropin produced artificially by recombinant DNA technology can
10 be used.

In the composition of the present invention, the lipid-soluble vitamin may be vitamin A or its derivative, or vitamin E or its derivative. In the composition of the present invention, vitamin A or its derivative, which does not affect the physiological activity of somatotropin, for examples, any type of optical isomer of
15 vitamin A, vitamin A acetate, vitamin A palmitate, vitamin A propionate, etc., can be used. Also, vitamin E or its derivative, which does not affect the physiological activity of somatotropin, for examples, any type of optical isomer of vitamin E, vitamin E acetate, vitamin E succinate, vitamin E nicotinate, vitamin E phosphate, etc., can be used in the composition of the present invention.

20 In the composition of the present invention, the somatotropin is preferably present in an amount of from 10 to 50 % by weight based on the total weight of the composition. In the composition of the present invention, vitamin A or its derivative is preferably present in an amount of from 100,000 to 5,000,000 vitamin A units and more preferably from 300,000 to 3,500,000 vitamin A units per 1 g of

somatotropin. In the composition of the present invention, vitamin E or its derivative is preferably present in an amount of from 500 to 12,000 vitamin E units and more preferably from 1,500 to 8,500 vitamin E units per 1 g of somatotropin.

In the composition of the present invention, the lubricant may be preferably
5 present in an amount of from 0.5 to 25 % by weight and more preferably from 1 to 15 % by weight, based on the total weight of the composition.

In preparing the composition of the present invention, somatotropin in a powder form may be prepared by lyophilizing a somatotropin solution alone, or by lyophilizing fine particles prepared by adding a pharmaceutical excipient(e.g.,
10 lecithin, etc.) to a somatotropin solution, or by lyophilizing the mixture of a somatotropin solution with a stabilizing agent such as sucrose, mannitol, trehalose and the like. When the lyophilized somatotropin powder is used, water content and particle size should be considered. It is preferable that the water content is 3% or below for the stability of somatotropin. The particle size which is related to
15 phase-separation after long storage and syringeability of the composition, is preferably 10 μ m or below. When the particle size of the lyophilized somatotropin is bigger than the desired size, it will be necessary to carry out ball mill or air jet mill process in order to reduce the particle size, without changing the quality of the somatotropin. For example, the mixed composition of somatotropin and vitamins
20 may be prepared by homogeneously mixing the somatotropin powder with an appropriate amount of lipid-soluble vitamins. Then, the composition of the present invention may be prepared by homogeneously mixing the mixture with an appropriate amount of pharmaceutically acceptable lubricants. Alternatively, the composition of the present invention may be prepared by homogeneously mixing

the somatotrin with lipid-soluble vitamins and pharmaceutically acceptable lubricants. It will be apparent to those skilled in the art that the composition of present invention may be formulated into any appropriate dosage form, and may be administered in any appropriate manner.

5 The previously described versions of the present invention have many advantages, including providing somatotropin-containing injectable compositions with improved syringeability under the ambient temperature and cold temperature which maximize the convenience in administering somatotropin into animals' body by injection; and providing somatotropin-containing injectable compositions which
10 can increase the reproduction efficiency and the milk productivity, while prevent the incidence of mastitis and metabolic diseases in cow and the like according to the increase of milk productivity, by administering somatotropin with lipid-soluble vitamins, particularly vitamin A, vitamin E or the like simultaneously.

 The present invention will now be described in more detail in connection
15 with the following examples, which should be considered as being exemplary only and not limiting the present invention.

EXAMPLE 1

20 3000 ml of bovine somatotropin(LG Chemical Ltd. Biotech Research Institute) solution(130.5 mg/ml) was divided into three lyophilization trays by 1000 ml respectively and lyophilized in a freeze-dryer for about 48 hours. The lyophilized powder was ground using an air-jet mill to make particles of average 8 μ m size of diameter. Thus obtained bovine somatotropin in a powder form had

1.4 % of water content, which was measured in a heating-type moisture analyzer.

Then the lyophilized bovine somatotropin powder was homogenously mixed with vitamin E acetate(1g = 1,000 unit, ROCHE) and benzyl alcohol in a homogenizer, according to the amount described below in Table 1.

5 2 g of each homogenously mixed composition was taken to fill in a polypropylene syringe of 9.8 mm size of diameter having a 16-gauge needle of 1.7 cm size of length to prepare a sample for measuring syringeability. The prepared samples were stored under ambient temperature(22 °C) and cold temperature(4 °C) for 24 hours. The syringeability was measured by proceeding in a rate of 7.8 cm per minute using a syringeability measuring device(Test Stand Model 2252 and CPU gauge 9500 series, Aikoh Engineering, Japan) at each temperature. The measured results were shown in Table 1.

15

20

Table 1

Amount of *bST (g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of benzyl alcohol (g)	Syringeability(kgf)	
			Ambient temp.	Cold temp.
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	14.70	0.30	4.65	10.72
	14.25	0.75	2.86	10.01
	14.00	1.00	2.51	9.37
	13.75	1.25	2.13	7.73
	13.50	1.50	1.87	5.82
2.00	18.00	0	3.42	11.95
	16.75	1.25	1.82	5.66
8.00	12.00	0	9.04	>20
	10.75	1.25	3.23	9.99
* bST : abbreviation of bovine somatotropin				

EXAMPLE 2

- 5 Following the procedure as described in Example 1 except that isopropyl alcohol was used as lubricant, the composition was prepared and the syringeability was measured. The results were shown in Table 2.

Table 2

Amount of *bST(g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of isopropyl alcohol (g)	Syringeability(kgf)	
			Ambient temp.	Cold temp.
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	14.50	0.50	2.78	9.74
	14.00	1.00	1.83	4.67
	13.50	1.50	1.65	2.90
* bST : abbreviation of bovine somatotropin				

EXAMPLE 3

- 5 Following the procedure as described in Example 1 except that ethyl alcohol was used as lubricant, the composition was prepared and the syringeability was measured. The results were shown in Table 3.

Table 3

Amount of *bST (g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of ethyl alcohol (g)	Syringeability(kgf)	
			Ambient temp.	Cold temp.
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	14.50	0.50	4.39	14.29
	14.00	1.00	2.94	12.84
	13.50	1.50	2.00	8.71
* bST : abbreviation of bovine somatotropin				

H0
108**EXAMPLE 4**

Following the procedure as described in Example 1 except that ethyl oleate was used as lubricant, the composition was prepared and the syringeability was measured. The results were shown in Table 4.

5

Table 4

Amount of *bST (g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of ethyl oleate (g)	Syringeability(kgf)	
			Ambient temp.	Cold temp.
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	14.00	1.00	2.33	9.48
	13.75	1.25	2.47	7.99
	13.50	1.50	2.15	5.51
	13.00	2.00	1.70	4.07
	12.00	3.00	1.58	2.12
* bST : abbreviation of bovine somatotropin				

EXAMPLE 5

10 Following the procedure as described in Example 1 except that benzyl benzoate was used as lubricant, the composition was prepared and the syringeability was measured. The results were shown in Table 5.

15

17

Table 5

Amount of *bST (g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of benzyl benzoate (g)	Syringeability(kgf)	
			Ambient temp.	Cold temp.
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	14.00	1.00	2.83	10.48
	13.00	2.00	2.06	7.55
	12.75	2.25	2.04	7.11
	12.50	2.50	1.98	4.79
	12.00	3.00	1.82	3.98
* bST : abbreviation of bovine somatotropin				

EXAMPLE 6

- 5 Following the procedure as described in Example 1 except that Bridge 30 was used as lubricant, the composition was prepared and the syringeability was measured. The results were shown in Table 6.

Table 6

Amount of *bST(g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of Bridge 30 (g)	Syringeability(kgf)	
			Ambient temp.	Cold temp.
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	12.00	3.00	1.93	4.24
* bST : abbreviation of bovine somatotropin				

48
110**EXAMPLE 7**

Following the procedure as described in Example 1 except that oleic acid was used as lubricant, the composition was prepared and the syringeability was measured. The results were shown in Table 7.

5

Table 7

Amount of *bST(g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of oleic acid (g)	Syringeability(kgf)	
			Ambient temp.	Cold temp.
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	12.00	3.00	1.72	4.20
* bST : abbreviation of bovine somatotropin				

EXAMPLE 8

10 Following the procedure as described in Example 1 except that GLYCOFUROL™ was used as lubricant, the composition was prepared and the syringeability was measured. The results were shown in Table 8.

15

19

43
111

Table 8

Amount of *bST (g)	Amount of vitamin E acetate(g)	Amount of GLYCOFUROL™ (g)	Syringeability(kgf)	
			Ambient temp.	Cold temp.
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	14.00	1.00	3.10	9.95
	13.75	1.25	2.63	9.56
	13.50	1.50	2.28	8.61
	13.25	1.75	2.05	7.56
	13.00	2.00	2.06	5.61
	12.00	3.00	1.72	3.32
* bST : abbreviation of bovine somatotropin				

EXAMPLE 9

- 5 Following the procedure as described in Example 1 except that polyethylene glycol 400 dimethylether was used as lubricant, the composition was prepared and the syringeability was measured. The results were shown in Table 9.

112

Table 9

Amount of *bST (g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of polyethylene glycol 400 dimethylether (g)	Syringeability (kgf)	
			Ambient temp.	Cold temp.
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	14.25	0.75	3.15	11.29
	13.50	1.50	2.48	6.58
	12.00	3.00	1.62	2.97
* bST : abbreviation of bovine somatotropin				

EXAMPLE 10

- 5 Following the procedure as described in Example 1 except that benzyl alcohol was used as lubricant and a mixture of vitamin E acetate and vitamin A acetate(1g = 2,800,000 IU, Sigma, U.S.A.) was used as vitamin, the composition was prepared and the syringeability was measured. The results were shown in Table 10.

10

15

21

115
113

Table 10

Amount of *bST (g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of vitamin A acetate (g)	Amount of benzyl alcohol (g)	Syringeability (kgf)	
				Ambient temp.	Cold temp.
5.00	13.20	1.80	0	5.19	14.82
	12.60	0.90	1.50	2.16	5.61
	12.20	1.80	1.00	2.16	8.82
	11.70	1.80	1.50	2.04	5.59
	10.70	1.80	2.50	1.92	2.89
	8.35	5.40	1.25	2.06	5.64
* bST : abbreviation of bovine somatotropin					

EXAMPLE 11

- 5 Following the procedure as described in Example 10 except that benzyl benzoate was used as lubricant, the composition was prepared and the syringeability was measured. The results were shown in Table 11.

Table 11

Amount of *bST (g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of vitamin A acetate (g)	Amount of benzyl benzoate (g)	Syringeability (kgf)	
				Ambient temp.	Cold temp.
5.00	13.20	1.80	0	5.19	14.82
	11.20	1.80	2.00	2.52	9.56
	10.70	1.80	2.50	2.20	6.63
	10.20	1.80	3.00	1.83	6.29
* bST : abbreviation of bovine somatotropin					

116
114

EXAMPLE 12

Following the procedure as described in Example 10 except that a mixture of benzyl alcohol and benzyl benzoate was used as lubricant, the composition was prepared and the syringeability was measured. The results were shown in Table

5 12.

Table 12

Amount of *bST (g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of vitamin A acetate (g)	Amount of benzyl alcohol (g)	Amount of benzyl benzoate (g)	Syringeability (kgf)	
					Ambient temp.	Cold temp.
5.00	13.20	1.80	0	0	5.19	14.82
	11.70	1.80	1.00	0.50	2.16	6.96
	11.20	1.80	1.00	1.00	1.63	6.71
	13.00	0	1.00	1.00	1.61	5.16
	10.70	1.80	1.00	1.50	1.67	4.67
	10.20	1.80	1.00	2.00	1.53	3.43
* bST : abbreviation of bovine somatotropin						

10 EXAMPLE 13

Following the procedure as described in Example 10 except that ethyl oleate was used as lubricant and vitamin A palmitate(1g = 1,700,000 IU, ROCHE, Switzerland) instead of vitamin A acetate was used, the composition was prepared and the syringeability was measured. The results were shown in Table 13.

15

117,
115

Table 13

Amount of *bST (g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of vitamin A palmitate (g)	Amount of ethyl oleate (g)	Syringeability (kgf)	
				Ambient temp.	Cold temp.
5.00	12.00	3.00	0	3.56	13.86
	10.00	5.00	0	3.27	12.22
	11.00	3.00	1.00	2.01	6.23
	10.00	3.00	2.00	1.62	2.82
* bST : abbreviation of bovine somatotropin					

EXAMPLE 14

5 100 ml of bovine somatotropin (LG Chemical Ltd. Biotech Research
Institute) solution (130.5 mg/ml) was mixed with 26.1 g of lecithin by using a
homogenizer for 30 minutes. Then, the mixture was ground in a microfluidizer to
make particles of 200 nm or below size of diameter. The suspension was filtrated
through a filter of 0.22 μm pore size for sterilization, transferred into one
10 lyophilization tray and lyophilized in a freeze-dryer for about 48 hours. The
lyophilized powder was ground using an air-jet mill to make particles of average 8
 μm size of diameter. Thus obtained bovine somatotropin in a powder form had
1.6 % of water content, which is measured in a heating-type moisture analyzer.

Using the lyophilized lecithin-bovine somatotropin powder, the composition
15 was prepared and the syringeability was measured according to the procedure as
described in Example 1 except that each amount was used as described below in
Table 14. The results were shown in Table 14.

Table 14

Amount of *bST(g))	Amount of lecithin (g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of benzyl alcohol (g)	Syringeability (kgf)	
				Ambient temp.	Cold temp.
5.00	1.00	14.00	0	4.97	15.25
	1.00	12.75	1.25	2.83	10.12
* bST : abbreviation of bovine somatotropin					

EXAMPLE 15

5 Animal tests were carried out using the compositions prepared as described below in Table 15. Female SD rats(180~220 g) of 8-9 weeks old were used. The interval between light and darkness in a room was 12 hours, and water and feed were freely accessible. 8 rats per one composition were used and 4 rats were included in a cage for an experiment. The rats were weighed before

10 administration of the compositions. Then, the rats were randomly separated into the treated groups, based on the average body weight and the standard error. The body weight before administration of the composition was considered as a standard body weight of each rat. 80 mg of each composition(corresponding to

15 20 mg of bovine somatotropin) was subcutaneously injected into the abdominal region of each rat. Then, the rats were weighed at regular time everyday for 9 consecutive days. As a control group, 8 rats without any injection were weighed during the above test period by the same method. The cumulative mean weight gain of rats of each group was indicated in Table 16, which was measured after administration of the composition.

119

Table 15

Composition No.	Amount of *bST (g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of vitamin A acetate (g)	Type and amount (g) of lubricant
1	5.00	15.00	0	0
2		13.20	1.80	0
3		13.50	0	Benzyl alcohol 1.50
4		11.70	1.80	Benzyl alcohol 1.50
5		12.20	1.80	Benzyl alcohol 1.00
6		14.00	0	Ethyl oleate 1.00
* bST : abbreviation of bovine somatotropin				

120
118

Table 16

		Composition No.						
		1	2	3	4	5	6	Negative control
Day	1	8.03	12.79	13.23	11.48	12.25	13.03	5.11
	2	21.51	23.06	21.56	23.18	21.80	23.20	10.48
	3	23.73	24.58	25.63	28.03	24.89	23.94	12.43
	4	26.78	28.18	27.81	32.36	33.11	28.39	9.40
	5	29.55	33.31	34.18	37.00	36.55	35.10	15.53
	6	37.79	40.95	32.76	41.46	41.59	39.20	19.93
	7	40.05	44.59	39.78	48.24	45.01	44.70	21.36
	8	35.49	40.84	38.38	44.49	44.38	40.61	19.74
	9	35.09	42.53	43.18	49.70	44.79	42.76	22.88
* Negative control : control that received no composition.								
* Unit : g								

EXAMPLE 16

5 : Following the procedure as described in Example 15 except that compositions were prepared by mixing two kinds of lubricants as described below in Table 17, animal tests were carried out. The cumulative mean weight gain of rats of each group was indicated in Table 18, which was measured after administration of the composition.

27

Table 17

Composition No.	Amount of *bST (g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of vitamin A acetate(g)	Type and amount (g) of lubricant
1	5.00	13.20	1.80	0
2		11.20	1.80	Benzyl alcohol 1.00, Benzyl benzoate 1.00
* bST : abbreviation of bovine somatotropin				

Table 18

		Composition No.		
		1	2	Negative control
Day	1	10.63	10.86	1.71
	2	19.95	18.89	7.14
	3	24.08	23.45	7.45
	4	28.10	27.73	9.51
	5	32.26	33.20	13.55
	6	38.18	39.63	17.46
	7	42.44	43.09	15.64
	8	45.33	46.24	15.84
	9	43.75	44.81	19.96
* Negative control : control that received no composition.				
* Unit : g				

EXAMPLE 17

Following the procedure as described in Example 15 except that compositions were prepared as described below in Table 19 with the lecithin-bovine somatotropin prepared as described in Example 14 and genetically derived dwarf female rats(90-120 g) of 8 weeks old instead of normal rats were used, animal tests were carried out. The cumulative mean weight gain of rats of each group was indicated in Table 20, which was measured after administration of the composition.

10 Table 19

Composition No.	Amount of *bST (g)	Amount of vitamin E acetate (g)	Amount of lecithin (g)	Type and amount (g) of lubricant
1	5.00	15.00	0	0
2		12.75	1.00	Benzyl alcohol 1.25
3		12.00	1.00	Benzyl alcohol 1.00, Benzyl benzoate 1.00
4		14.00	1.00	0
* bST : abbreviation of bovine somatotropin				

Table 20

		Composition No.				
		1	2	3	4	Negative control
Day	1	8.39	14.01	6.80	9.85	1.93
	2	12.49	17.59	13.48	11.57	3.45
	3	16.45	20.47	17.44	16.67	5.17
	4	20.25	27.63	23.58	22.87	7.37
	5	23.03	32.31	28.16	28.41	5.65
	6	28.87	35.99	31.14	31.71	8.29
	7	28.57	36.63	38.16	34.17	10.15
	8	26.21	36.19	40.56	33.55	11.61
	9	29.55	39.77	44.34	37.19	11.13
* Negative control : control that received no composition.						
* Unit : g						

As shown above in the Tables 16, 18 and 20, it was confirmed that the body weight of the treated group with the composition of the present invention according to the Examples 15-17, increased more than about 20 g than that of the negative control group at the 9th day after administration of the composition, the composition of the present invention had a biological effect equivalent or more to that of the composition without any lubricant, and the composition of the present invention had improved syringeability that might maximize the convenience of the diary farmer who administers the composition into animals.

Although the present invention has been described in detail with reference to the above specific embodiments, other embodiments are possible. Therefore, it should be apparent to those skilled in the art that various modifications and

122

changes thereof can be made without departing from the spirit and scope of the invention and that such modifications and changes be included in the scope of the following claims.

5

10

15

20

125
123

COMPOSICION DE SOMATOTROPINA CON MEJORIA PARA ADMINISTRACION POR JERINGA:

CAMPO DEL INVENTO:

5

Este invento está relacionado con una composición que contiene hormona somatotropina con actividad in vivo, y particularmente, con una composición que puede obtener un efecto de liberación sostenida del agente farmacéutico para evitar de esta manera la inconveniencia de su administración diaria, así como su uso
10 adecuado en jeringa para administrarse por vía parenteral en animales para resolver los problemas enfrentados durante la inyección, y siendo esta una composición en el cual la somatotropina se mezcla con excipientes.

DESCRIPCION DEL ARTE PRECEDENTE:

15

Recientemente, la somatotropina que puede producirse a gran escala mediante el uso de la tecnología de ADN recombinante, de acuerdo a los métodos de Ingeniería Genética, se ha introducido en el comercio para aumentar la productividad de la leche en el ganado, y se ha estudiado también para mejorar la eficiencia alimenticia
20 y la calidad de la carne de los porcinos.

La mayoría de fórmulas desarrolladas hasta la fecha para la administración de somatotropina tienen actividad in vivo, y son simplemente los tipos de larga duración en donde una gran cantidad de somatotropina se administra para evitar la
25 inconveniencia de su administración diaria.

Por ejemplo, el USP NO. 5411951 y el No. 5474980, representan fórmulas de liberación sostenida preparadas con la adición de un agente gelificantes tal como el mono estearato de aluminio dentro del aceite vegetal; gelificando el aceite por calefacción, y mezclando la somatotropina u otras drogas con ella, de manera homogénea, debido a que las drogas se separan de acuerdo a sus fases, y se precipitan a corto plazo cuando se usa solamente el aceite vegetal.

Estas técnicas se han usado ya para preparar las fórmulas de liberación sostenida de diversas drogas tales como antibióticos bien conocidos (USP NO. 2491537, No. 2507193 y No. 3016330), así como las sales de pamoato de oxazepina (USP NO. 3676557) o la relaxina que es un tipo de hormona (USP NO. 2964448), la hormona adrenocroticotropica (USP NO. 3869549), el factor de liberación de la hormona luteinizante (USP NO. 4256737), la gonadotropina (USP NO. 3852422) y la insulina (USP NO. 2143590, NO. 2174862, NO. 2882203, NO. 2920014 y No. 3102077), y otras análogas.

15

Hay igualmente técnicas similares del arte precedente, que utilizan aceite simplemente para preparar las fórmulas de liberación sostenida. Por ejemplo, la EP 211691, revela que la somatotropina se mezcla con un compuesto de cera y aceite y la EP 213851, revela que la fórmula de liberación sostenida se prepara mezclando la somatotropina con una mezcla de aceite y de un agente disponible en el comercio que modifica la liberación de glicéridos.

También, la EP 314421, revela un método de fórmulas que liberan sostenidamente somatotropina preparándose con un material de adición que controla la absorción (por ejemplo, el estearato de calcio y el dextrán) en aceite.

25

Sin embargo, existen también fórmulas en donde los ingredientes activos en las fórmulas inyectables conocidas contienen aceite utilizado para otras drogas que se han sustituido con somatotropina.

- 5 Además, las técnicas de liberación sostenida sin utilizar aceite se han al menos intentado llevar a cabo. Por ejemplo, en la EP 193917, la somatotropina se mezcla con un polímero de carbohidrato hidrosoluble (por ejemplo, el almidón y la dextrina), para mejorar el efecto de liberación sostenida. Sin embargo, tiene una duración más corta de acción que las fórmulas preparadas con aceite, y también puede afectar la
- 10 estabilidad de la somatotropina debido a su hidro-solubilidad.

Diferentes técnicas extraídas de las anteriormente mencionadas, se han usado para intentar prolongar la duración de acción de las fórmulas que contienen somatotropina.

- 15 La USP No. 4861580, revela un método mediante el cual se usa una fórmula de liberación sostenida de somatotropina preparada con un tipo de liposoma usando materiales lipo-solubles tales como el alfa tocoferol, la sal de Tris hemisuccinato, la Fosfatidil colina, y la fosfatidiletanolamina.

- 20 En el USP No. 4675189, la fórmula de liberación sostenida de somatotropina se prepara como un tipo de microcápsula utilizando un polímero biocompatible.

- En el USP NO. 4857506, la fórmula de liberación sostenida de somatotropina se prepara como un tipo de emulsión con diluciones de agua en aceite, y aceite en
- 25 agua (W/O/W).

No obstante, las fórmulas de somatotropina de acuerdo a estas técnicas son inadecuadas para comercializarse debido a que estas fórmulas ofrecen una breve duración de acción o tienen un proceso de manufactura muy complicado que requiere de alta tecnología, y tienen baja estabilidad así como una lenta tasa de
5 recuperación para que la somatotropina se presente en su forma deseada.

Utilizando técnicas bastante diferentes, fórmulas implantables, que constituyen formas de dosificación sólidas, se preparan mezclas para mejorar la liberación sostenida de la somatotropina. Estas técnicas se han descrito ya en el USP NO.
10 4452775, NO. 4761289, NO. 4765980, NO. 4774091, NO. 4786501, No. 4863736, NO. 5035891, NO. 5198422, NO. 5228697, NO. 5356635, NO. 5595752 y la EP 246540 y 462959, y la PCT /US92/01877, PCT /US91/08129, PCT/US90/01340, PCT/AU87/00139 y otras.

15 Estas técnicas intentaron asegurar la liberación sostenida de la somatotropina implantado somatotrpina dentro del cuerpo del animal mediante una intervención quirúrgica utilizando un dispositivo costoso, o implantado una forma de somatotropina comprimida dentro del cuerpo del animal utilizando un aparato especial de implante.

20

Estas técnicas de implantación se prefieren para obtener la cantidad deseada de liberación y efecto sostenido de la somatotropina. Sin embargo, el proceso de implantación es demasiado dispendioso para efectuarse en animales y los animales también se sienten muy incómodos debido a la presencia de una sustancia extraña
25 en su organismo.

La USP NO. 5520927, y la patente Koreana, NO. 177306, intentaron prolongar la duración de la acción de la somatotropina utilizando acetato de tocoferol el cual se ha utilizado como un agente antioxidante para prevenir la reacción de oxidación de drogas que puede ocurrir en un compuesto de somatotropina que simplemente
5 contenga aceites como se describió anteriormente.

Sin embargo, debido a que la viscosidad del acetato de tocoferol, o de la vitamina A dramáticamente aumentan cuando disminuye la temperatura, la composición de somatotropina muestra unas pobres características de uso en jeringa de manera que
10 no puede utilizarse en áreas frías o en el invierno, o inmediatamente después de sacarse del refrigerador, que es la condición de depósito normal para el compuesto de somatotropina.

De esta manera, se necesitan muchas decenas de minutos para fusionar el
15 compuesto bajo la temperatura ambiente lo cual no es sencillo pues requiere de un gran esfuerzo y de un largo tiempo de inyección de este compuesto, lo que resultan en duplicación del dolor provocado en el animal al cual se le está administrando el compuesto.

20 Los creadores de este invento, han conducido intensas investigaciones para resolver los anteriormente citados problemas de las fórmulas convencionales de somatotropina.

RESUMEN DEL INVENTO:

25

Los actuales inventores, han desarrollado una composición que contiene somatotropina el cual puede administrarse dentro del cuerpo mediante una

inyección, siendo este el método de administración más usado hasta la fecha, y siendo posible inyectar con mejores características de uso de jeringa, aún en el invierno cuando las temperaturas caen abruptamente, o aún inmediatamente después de sacarse del refrigerador, sitio de depósito normal para el compuesto de somatotropina, y teniendo el mismo efecto o aún mejor efecto de liberación sostenida y de actividad fisiológica como el que tiene la somatotropina usada en otras fórmulas convencionales de somatotropina. La composición de este invento contiene, somatotropina, por lo menos una de las vitaminas lipo-solubles y por lo menos uno de los agentes farmacéuticos aceptados como lubricantes.

10

El objeto de este invento es el brindar una composición que contenga somatotropina y vitaminas con mejoría en las características de empleo con jeringa, el cual se puede administrar más fácilmente en el cuerpo mediante inyección siendo este el método más usado hasta la fecha para su administración, y consecuentemente se puede disminuir la frecuencia de inyecciones resultando de tal manera en una reducción de costos y trabajo para el proceso de administración así como en el dolor experimentado por el animal, y todo lo cual deriva en un aumento en la eficiencia reproductiva y la producción de leche de acuerdo al esquema de administración de somatotropina, mientras que disminuye simultáneamente la incidencia de mastitis y enfermedades metabólicas, administrando somatotropina con vitaminas simultáneamente y no de manera separada.

Otro propósito de este invento es el brindar una composición que contiene somatotropina, la cual puede utilizarse en áreas frías o durante el invierno así como inmediatamente después de sacarse del refrigerador, siendo este el medio idóneo para el almacenamiento del compuesto de somatotropina, y que pueda administrarse

25

sin dificultad debido a su mejoría en características para el uso de jeringa y bajo temperatura ambiente.

De acuerdo con este invento, se brinda una composición que contiene
5 somatotropina, por lo menos una de las vitaminas lipo-solubles y por lo menos uno de los lubricantes farmacéuticamente aceptables.

Este invento ofrece muchas ventajas, incluyendo la provisión de un compuesto que contiene somatotropina con mejoría en las características de uso de jeringa. Estas y
10 otras características, aspectos y ventajas de este invento se van a comprender mejor con referencia a la siguiente descripción del invento y sus respectivas reivindicaciones detalladas al final del documento.

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO:

15

Este invento provee una composición que contiene somatotropina, por lo menos una vitamina liposoluble, y por lo menos un lubricante aceptado farmacéuticamente.

El presente invento de aquí en adelante se describirá detalladamente.

Las vitaminas a ser mezcladas con la somatotropina en este compuesto, son
20 vitaminas lipo-solubles, tales como la vitamina A o la vitamina E, que son formas de droga preferidas para la preparación de una fórmula mixta, debido a que pueden formar drogas proteicas tales como la somatotropina estable retardando la unión de las drogas con el agua.

25 Además de la ventaja anteriormente descrita de esta fórmula, la vitamina A; aumenta la calidad del sentido de la visión, particularmente la adaptación a la oscuridad en

relación con la rodopsina y la iodopsina, los pigmentos visuales encontrados en los conos y bastones que sensibilizan a la luz en la retina.

También mejora la sequedad anormal, la degeneración, queratinización y ulceración
5 de las mucosas, la xeroftalmia y la queratomalacia y aumenta la resistencia contra diversas enfermedades.

Además, se ha reportado que es un elemento esencial para el mantenimiento del tejido epitelial y del crecimiento óseo y de los dientes y que tiene una actividad de estimulación del crecimiento.

10

La deficiencia de vitamina E en los animales causa enfermedad en el tejido muscular blanco, el cual en parte cambia el color de la fibra muscular hacia un color gris y hace que los músculos se atrofien.

Los síntomas iniciales de atrofia muscular consisten en que todo el cuerpo pierde su
15 flexibilidad y parece más rígido, y gradualmente se debilita y paraliza, y luego ocurre dificultad para respirar.

Cuando la enfermedad progresa, los animales presentan severos síntomas y son incapaces de lactar. Igualmente. La vitamina E, se denomina la vitamina anti-
20 esterilidad, debido a que supera los factores de esterilidad en los animales, y estimula el crecimiento de los animales.

Igualmente, la Vitamina E contribuye al proceso reproductivo normal, previene el desarrollo anormal del músculo y puede prevenir la cerebromalacia, la actividad irregular de los músculos los espasmos musculares la ataxia y los espasmos tónicos.

25

Hasta la fecha, los compuestos de somatotropina se han desarrollado para considerar únicamente la producción y la reducción en la frecuencia de administración para los animales blanco.

5 Por ejemplo, los compuestos de somatotropina se han diseñado para las vacas de lecherías, enfocándose en el aumento de la productividad de leche y la reducción del trabajo diario del granjero que ocurre debido a la frecuente administración y a la prolongación in vivo de la duración de acción de la somatotropina.

10 Sin embargo, si los compuestos de somatotropina se administran a los animales, enfocándose solamente en la productividad, sin considerar la condición de salud de los animales, puede ocasionar a menudo efectos colaterales.

La incidencia de enfermedades tales como la mastitis, que es una de las principales
15 enfermedades de las vacas de lecherías, ocurre principalmente debido a factores medio ambientales y a factores higiénicos cuando se ordeña, sin embargo, también se ha reportado que la incidencia y frecuencia de mastitis depende de la capacidad que tiene cada vaca de lechería.

20 Esto es, se conoce que la mastitis más a menudo ocurre en las vacas con mayor productividad de leche, en relación con las vacas que producen menos leche. Por lo tanto, cuando se usa la somatotropina para aumentar la producción de leche, un tratamiento adecuado de acuerdo a cada actividad lechera de la vaca se debe instituir, así como guardar las condiciones de limpieza de ordeño, para prevenir la
25 aparición de mastitis.

Existen muchos factores que ocasionan mastitis como lo mencionamos anteriormente. De esta manera, se prefiere aumentar la resistencia de las vacas de lecherías contra las bacterias, como una medida de control para prevenir la incidencia de mastitis.

5

Con este fin, cuidados pertinentes en las granjas deben tomarse.

Sin embargo, dicha prevención se puede solo llevar a cabo suministrando las drogas adecuadas, por ejemplo vitaminas.

Lo anterior significa, que cuando las vacas tienen deficiencia de vitamina A o

10 Vitamina E, sus células de la mucosa epitelial del canal de la ubre, y las cisternas y otras estructuras análogas se queratinizan, lo cual induce infección y proliferación bacteriana.

La proliferación bacteriana invade las glándulas cisternas, resultando en una severa
15 mastitis. Además, se disminuye la síntesis de inmuno globulina y de queratina que son factores de protección dentro del canal de la ubre, de esta manera ocasionando una severa mastitis.

Existen muchos métodos para examinar la mastitis, pero el método usual es el
20 recuento del número de células somáticas en la leche.

El criterio para diagnosticar mastitis, es el número de células somáticas por mililitro de leche, en cual determina también el nivel de severidad de la mastitis. Entre menor sea el número, mejor será la leche, y por esto se puede reconocer que la leche a sido producida por una vaca que no presenta mastitis.

25

Por lo tanto, este invento ha preparado compuestos que contienen somatotropina, la cual aumenta la producción de leche, aumenta la salud de los animales blanco,

minimizando los efectos colaterales que pueden haberse originado por el aumento en la productividad de leche, y se puede maximizar la conveniencia del granjero que administra las composiciones de alimentos para animales mejorando las características de administración con jeringa, sin afectar la actividad fisiológica de la
5 droga protelca, somatotropina.

Entre las vitaminas lipo-solubles, particularmente la vitamina A, puede ocasionar efectos colaterales cuando se administra en grandes dosis. De esta manera, las fórmulas deben prepararse con un cuidado extra. Los efectos de la somatotropina y
10 de las vitaminas se pueden maximizar cuando una cantidad apropiada de vitaminas se agrega a la composición.

En la composición de este invento, el lubricante farmacéuticamente aceptable, puede ser uno con mezcla adecuada de vitaminas lipo-solubles y el lubricante se
15 puede usar solo o con una mezcla de por lo menos dos lubricantes.

Los lubricantes usados para mejorar las características de administración con jeringa de este compuesto, y que constituyen el centro de este invento, son materiales farmacéuticamente aceptados que no afectan la actividad fisiológica de la
20 somatotropina.

En el compuesto de este invento, los lubricantes farmacéuticamente aceptables pueden incluir el alcohol farmacéuticamente aceptable, o sus derivados, preferiblemente el alcohol benzyl, el alcohol etílico, el alcohol isopropílico, el alcohol butílico, o análogos.

25

En el compuesto de este invento, los lubricantes farmacéuticamente aceptables pueden también incluir esteres de ácido graso y alcohol, tales como el oleato etílico,

el miristato isopropílico, el laurato isopropílico, el lanolato isopropílico, el palmitato isopropílico o sustancias análogas; los ácidos grasos insaturados, por ejemplo, los ácidos grasos insaturados, tales como el ácido oleico, ácido linoléico, ácido linolenico o análogos; esteres de ácido y alcohol aromático, como el benzoato de benzilo, ó similar, y otros materiales que pueden mezclarse con vitaminas lipo-solubles tales como el éter de polioxietileno alquílico (puentes), el alcohol tetrahidrofurfuril, el glicol polietileno, y el éter vendido bajo la marca comercial de GLYCOFUROL TM. (c.f. "Manual de Excipientes farmacéuticos), derivados del polietilen-glicol, glicerina, o análogos.

10

Es preferible que el lubricante farmacéuticamente aceptable en este invento sea uno que pueda mezclarse con vitaminas lipo-solubles.

Los lubricantes de este invento incluyen materiales farmacéuticamente aceptables que pueden mezclarse bastante bien con vitaminas lipo-solubles, particularmente con la vitamina A o la vitamina E, o sus derivados, para mejorar las características de administración con jeringa.

Tal lubricante puede usarse solo o en una mezcla de por lo menos dos lubricantes.

20 La somatotropina, que puede utilizarse en la composición de este invento puede ser generalmente somatotropina de diversos animales, pero la somatotropina bovina o la somatotropina porcina son las preferidas.

Igualmente, en la composición de este invento, la somatotropina natural altamente purificada de la glándula pituitaria de los animales o la somatotropina producida artificialmente por tecnología de ADN recombinante pueden utilizarse.

25

En la composición de este invento, la vitamina liposoluble puede ser la vitamina A o sus derivados, o la vitamina E, o sus derivados.

En la composición de este invento, la vitamina A o sus derivados, que no afecten la actividad fisiológica de la somatotropina, por ejemplo, puede estar formada por
5 cualquier isómero óptico de la vitamina A, el acetato de vitamina A, el palmitato de vitamina A, el propionato de vitamina A, etc..

Igualmente, la vitamina E o sus derivados, que no afecten la actividad fisiológica de la somatotropina, por ejemplo, el nicotinato de vitamina E, el fosfato de vitamina E, etc pueden usarse para la composición de este invento.

10

En la composición de este invento, la somatotropina está presente preferiblemente en porcentaje de 10 a 50%, en peso basado en el peso total de la composición.

En la composición de este invento, la vitamina A o su derivado debe estar
15 preferiblemente en una proporción de 100.000 a 5.000.000 unidades internacionales de vitamina A, y preferiblemente de 300.000 a 3.500.000 unidades internacionales de vitamina A por 1 gramos de somatotropina.

En la composición de este invento, la vitamina E, o su derivado debe estar en el margen de 500 a 12.00 unidades internacionales de vitamina E, y preferiblemente de
20 1.500 a 8.500 unidades de vitamina E, por 1 gramo de somatotropina. En la composición de este invento, el lubricante debe estar presente alrededor del 0,5 a 25% por peso, y preferiblemente de 1 a 15%, en peso, basándose en el peso total del compuesto.

25 Para preparar la composición de este invento, la somatotropina está en forma pulverizada, y puede prepararse liofilizando solo la solución de somatotropina, o mediante la liofilización fina de partículas preparadas agregando un excipiente

farmacéutico (por ejemplo, lecitina, etc), a la solución de somatotropina, o liofilizando la mezcla de una solución de somatotropina con una agente estabilizante, tal como la sacarosa, el manito, trehalosa y análogos

- 5 Cuando se utiliza polvo de somatotropina liofilizado, el contenido de agua y el tamaño de la partícula deberá tenerse en consideración. Es preferible que el contenido de agua sea del 3% o por debajo para tener estabilidad de la somatotropina. El tamaño de la partícula se relaciona con la separación en fase después de un depósito prolongado y la condición de uso con jeringa para la
- 10 composición preferiblemente debe ser de 10 μ m o menor

Cuando el tamaño de la partícula de la somatotropina liofilizada es mayor que el tamaño deseado, será necesario poner en molino de bola o en molino con chorro de aire para poder reducir el tamaño de la partícula, sin cambiar la calidad de la

15 somatotropina. Por ejemplo, la composición mixta de la somatotropina y las vitaminas se puede preparar mediante una mezcla homogénea del polvo de somatotropina con una cantidad apropiada de vitaminas lipo-solubles

Luego, la composición de este invento puede prepararse homogéneamente mezclando el compuesto con una cantidad apropiada de lubricantes

20 farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, la composición de este invento puede prepararse homogéneamente mezclando la somatotropina con vitaminas lipo solubles y lubricantes farmacéuticamente aceptables. Será claro para aquellas versadas en el arte, que la composición de este invento, puede formularse dentro de una forma adecuada de dosificación, y puede administrarse de manera apropiada

25

Las versiones previamente descritas de este invento pueden ofrecer muchas ventajas, incluyendo la provisión de compuestos inyectables que contienen

somatotropina, con una mejoría en las características de uso con jeringa bajo temperatura ambiente y temperatura fría, que maximicen la conveniencia de administrar somatotropina en los cuerpos de animales mediante inyección, y que provea un compuesto inyectable que contenga somatotropina, mientras que a su vez
5 previene la aparición de mastitis y de enfermedades metabólicas en la vaca y análogamente, de acuerdo al aumento de la producción de leche, administrando somatotropina con vitaminas lipo-solubles y particularmente la vitamina A, vitamina E, o derivados, simultaneamente

10 Este invento se describirá ahora más detalladamente, en relación con los siguientes ejemplos, que deben considerarse como tales solamente y que de ninguna manera limitan el alcance del presente invento

EJEMPLO 1:

15

3000 ml de somatotropina bovina (LG Chemica Ltd, Biotech, Research Institute), solución (130 5 mg/ml) se dividen en tres bandejas de liofilización hasta llegar a 1000 ml respectivamente y se liofilizan en un secador-congelador durante cerca de 48 horas

20

El polvo liofilizado se sedimenta utilizando un molino de chorro de aire para hacer que las partículas tengan un diámetro de 8 μ m. De esta manera se obtiene somatotropina bovina en forma pulverizada con un contenido de agua de 1 4%, el cual se mide con un analizador húmedo de tipo-calefacción

25 Luego, el polvo de somatotropina bovina liofilizado se mezcla homogéneamente con acetato de vitamina E (1g= 1 000 unidades ROCHE), y con alcohol benzílico en un homogenizador, de acuerdo a la cantidad descrita a continuación en la tabla 1

138

2 gramos de cada composición homogénea se toman para llenar una jeringa de polipropileno de 9.8 mm de diámetro con aguja número 16, de 1.7 cm de longitud para preparar una muestra de medición de dicha administración con jeringa

Las muestras preparadas se depositan a temperatura ambiente (22 grados centígrados), y temperatura fría (4 grados centígrados), durante 24 horas

La administración con jeringa se mide a una velocidad de 7.8 cm por minuto utilizando un dispositivo de medición (Prueba estándar de 2252 y CPU medida 9500, Aikoh Engineering, Japan), en cada nivel de temperatura. Los resultados medidos se muestran en la tabla 1

TABLA 1.

Cantidad de *bST (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de Alcohol benzílico (g)	Característica de uso en jeringa (kgf)	
			Temperatura ambiente	Temperatura fría
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	14.70	0.30	4.65	10.72
	14.25	0.75	2.86	10.01
	14.00	1.00	2.51	9.37
	13.75	1.25	2.13	7.73
	13.50	1.50	1.87	5.82
2.00	18.00	0	3.42	11.95
	16.75	1.25	1.82	5.66
8.00	12.00	0	9.04	>20
	10.75	1.25	3.23	9.99
*bST: Abreviación para somatotropina bovina				

47

139

EJEMPLO 2

Siguiendo el ejemplo descrito en el procedimiento del ejemplo 1, excepto que el alcohol isopropílico se utiliza como lubricante, la composición se prepara y se mide su característica de uso en jeringa. Los resultados se muestran en la tabla 2

5 TABLA 2.

10

Cantidad de *bST (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de alcohol isopropílico (g)	Características de uso en jeringa (kgf)	
			Temperatura ambiente	Temperatura fría
5 00	15 00	0	5.24	14.76
	14 50	0 50	2.78	9.74
	14 00	1 00	1.83	4.67
	13 50	1 50	1.65	2.90
*bST: Abreviación para somatotropina bovina				

EJEMPLO 3:

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1, excepto que el alcohol etílico se usa como lubricante, la composición se prepara y se mide su servicio en jeringa. Los resultados se muestran en la tabla 3

TABLA 3

20

25

Cantidad de *bST (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de Alcohol etílico (g)	Características de uso en jeringa (kgf)	
			Temperatura ambiente	Temperatura fría
5 00	15 00	0	5.24	14.76
	14 50	0 50	4.39	14.29
	14 00	1 00	2.94	12.84
	13 50	1.50	2.00	8.71
*bST: Abreviación para somatotropina bovina				

H2
140**EJEMPLO 4:**

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, excepto que el oleato etílico se usa como lubricante, se prepara el compuesto y se mide la función en jeringa. Los resultados se muestran en la tabla 4

5 TABLA 4:

Cantidad de *bST (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de oleato de etilo (g)	Característica de uso en jeringa (kgf)	
			Temperatura ambiente	Temperatura fría
10 5 00	15 00	0	5 24	14 76
	14 00	1 00	2 33	9 48
	13 75	1 25	2 47	7 99
	13.50	1 50	2 15	5 51
	13 00	2 00	1 70	4 07
	12 00	3 00	1 58	2.12
*bST: Abreviación para somatotropina bovina				

15 EJEMPLO 5:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, excepto que el benzoato de benzilo se usa como lubricante, la composición se prepara y su función en jeringa se mide. Los resultados se muestran en la tabla 5

TABLA 5:

Cantidad de *bST (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de benzoato de benzilo (g)	Característica de uso en jeringa (kgf)	
			Temperatura ambiente temp	Temperatura fría
20 25 5 00	15 00	0	5 24	14 76
	14 00	1 00	2 83	10 48
	13 00	2 00	2 06	7 55
	12.75	2 25	2 04	7 11
	12 50	2 50	1 98	4 79
	12 00	3 00	1 82	3 98
*bST: Abreviación para somatotropina bovina				

49

43
141

EJEMPLO 6:

Siguiendo el procedimiento como se describe para el ejemplo 1, excepto que el puente 30 se usa como lubricante, la composición se prepara y se mide su función en jeringa. Los resultados se muestran en la tabla 6

5

TABLA 6:

Cantidad de *bST (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de Bridge 30	Característica de uso en jeringa (kgf)	
			Temperatura ambiente	Temperatura fría
10 5 00	15 00	0	5 24	14 76
	12 00	3 00	1 93	4 24
*bST: Abreviación para somatotropina bovina				

EJEMPLO 7:

15

El siguiente procedimiento se describe en el ejemplo 1, excepto que el ácido oleico se usa como lubricante, la composición se prepara y se mide la función en jeringa. Los resultados se muestran en la tabla 7

20 TABLA 7.

Amount of *bST(g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de ácido oléico	Característica de uso en jeringa (kgf)	
			Temperatura ambiente	Temperatura fría
5 00	15 00	0	5 24	14 76
	12 00	3 00	1 72	4 20
*bST: Abreviación para somatotropina bovina				

25

50

142

EJEMPLO 8:

El siguiente procedimiento se describe en el ejemplo 1 excepto que el GLYCOFUROL TM, se usa como lubricante, la composición se prepara y se mide su función en jeringa Los resultados se muestran en la tabla 8

TABLA 8:

Cantidad de *bST (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de Glicofurol (g)	Característica de uso en jeringa (kgf)	
			Temperatura ambiente	Temperatura fría
5 00	15 00	0	5 24	14 76
	14 00	1 00	3 10	9 95
	13 75	1 25	2 63	9 56
	13 50	1 50	2 28	8 61
	13 25	1 75	2 05	7 56
	13 00	2 00	2 06	5 61
	12 00	3 00	1 72	3 32
*bST: Abreviación para somatotropina bovina				

EJEMPLO 9:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, excepto que el polietilenglico 400 dimetil eter se usa como lubricante, la composición se prepara y se mide su función en jeringa Los resultados aparecen en la tabla 9

TABLA 9:

Cantidad de *bST (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de polietilen glicol 400 dimetiléter (g)	Característica de uso en jeringa (kgf)	
			Temperatura ambiente	Temperatura fría
5 00	15 00	0	5.24	14.76
	14 25	0 75	3 15	11 29
	13 50	1 50	2 48	6 58
	12 00	3 00	1 62	2 97
*bST: Abreviación para somatotropina bovina				

sl

145
143

EJEMPLO 10:

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, excepto que se usa alcohol benzílico como lubricante y una mezcla de acetato de vitamina E y acetato de vitamina A (1 gramo= 2 800 000 IU, Sigma U S A), como vitamina, la composición se prepara y la función en jeringa se mide. Los resultados se muestran en la tabla 10

TABLA 10:

Cantidad de *bST (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de acetato de vitamina A (g)	Cantidad de alcohol benzílico (g)	Características de uso en jeringa (hgf)	
				Temperatura ambiente	Temperatura fría
5.00	13.20	1.80	0	5.19	14.82
	12.60	0.90	1.50	2.16	5.61
	12.20	1.80	1.00	2.16	8.82
	11.70	1.80	1.50	2.04	5.59
	10.70	1.80	2.50	1.92	2.89
	8.35	5.40	1.25	2.06	5.64
*bST: Abreviación para somatotropina bovina					

EJEMPLO 11:

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10, excepto que el benzoato de bencil se utiliza como lubricante, la composición se prepara y se mide su función en jeringa. Los resultados se muestran en la tabla 11.

TABLA 11:

Cantidad de *bST (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de acetato de vitamina A (g)	Cantidad de benzoato de bencil (g)	Características de uso en jeringa (hgf)	
				Temperatura ambiente	Temperatura fría
5.00	13.20	1.80	0	5.19	14.82
	11.20	1.80	2.00	2.52	9.56
	10.70	1.80	2.50	2.20	6.63
	10.20	1.80	3.00	1.83	6.29
*bST: Abreviación para somatotropina bovina					

SP

146
149

EJEMPLO 12:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10, excepto que se utiliza como lubricante una mezcla de alcohol benzílico y benzoato de bencilo, se prepara la composición y se mide la función en jeringa. Los resultados se muestran en la tabla

5 12

TABLA 12:

Cantidad de *bST (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de acetato de vitamina A (g)	Cantidad de alcohol benzílico (g) (%)	Cantidad de benzoato de benzilo (g)	Características de uso en jeringa (kgf)	
					Temperatura ambiente	Temperatura fría
5 00	13 20	1 80	0	0	5 19	14 82
	11 70	1 80	1 00	0 50	2 16	6 96
	11 20	1 80	1 00	1 00	1 63	6 71
	13 00	0	1 00	1 00	1 61	5 16
	10 70	1 80	1 00	1 50	1 67	4 67
	10 20	1 80	1 00	2 00	1 53	3 43
*bST: Abreviación para somatotropina bovina						

15

EJEMPLO 13:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10, excepto que se usa oleato etílico como lubricante y palmitato de vitamina A (1g= 1 700 000 UI, ROCHE, Suiza), en lugar de acetato de vitamina A, la composición se prepara y se mide su función

20 en jeringa. Los resultados se muestran en la tabla 13

TABLA 13:

Cantidad de *bST (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de palmitato de vitamina A (g)	Cantidad de hyl Oleato etílico (g)	Función en jeringa (kgf)	
				Temperatura ambiente	Temperatura fría
5 00	12 00	3 00	0	3 56	13 86
	10 00	5 00	0	3 27	12 22
	11 00	3 00	1 00	2 01	6 23
	10 00	3 00	2 00	1 62	2 82
*bST: Abreviación para somatotropina bovina					

25

53

147
145

EJEMPLO 14:

100 ml de somatotropina bovina (LG Chemical, Ltd, Biotech, Research Institute,)
Solución (130 5 mg/ml), se mezclan con 26 1 g de lecitina usando un homogenizador
5 durante 30 minutos

Luego la mezcla se deposita con un microfluidor para hacer partículas de 200 nm o
por debajo de este diámetro

La suspensión se filtra a través de un filtro de 0 22 µm, como tamaño de cada poro
para su esterilización, se transfiere en una bandeja de liofilización en secador y
10 congelador durante cerca de 48 horas El polvo liofilizado se deposita usando un
molino de chorro de aire para hacer partículas con un tamaño promedio de 8 µm De
esta manera se obtiene somatotropina bovina en forma de polvo con un contenido
de agua de 1 6%, el cual se mide en un analizador de humedad tipo calefacción

Usando el polvo liofilizado de somatotropina bovina con lecitina, la composición se
15 prepara y la función en jeringa se mide de acuerdo al procedimiento descrito en el
ejemplo 1, excepto que cada cantidad se usa como se describe a continuación en la
tabla 14 Los resultados aparecen en la tabla 14

TABLA 14:

20

Cantidad de *bST (g)	Cantidad de lecitina (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de Alcohol Benzílico (g)	Característica de uso en jeringa (kgf)	
				Temperatura ambiente	Temperatura Fría
5 00	1 00	14 00	0	4 97	15 25
	1 00	12 75	1 25	2 83	10 12
*bST Abreviación para somatotropina bovina					

25

54

149
146

EJEMPLO 15:

Las pruebas en animales se efectúan usando composiciones preparadas como se describe a continuación en la tabla 15.

Ratas hembra SD (180 a 220 g) de 8-9 semanas de edad se usan para este efecto.

5 El intervalo entre luz y oscuridad en la recámara es de 12 horas, y tienen libremente accesible agua y alimento.

8 ratas para una composición se usaron, y 4 ratas se incluyeron en una jaula para el experimento. Las ratas se pesaron antes de la administración de las composiciones.

Luego, las ratas se separaron aleatoriamente, en los grupos de tratamiento,
10 basándose en el peso corporal de cada rata. 80 mg de cada composición (correspondientes a 20 mg de somatotropina bovina), se inyectaron subcutáneamente, dentro de la región abdominal de cada rata.

Luego las ratas se pesaron a intervalos periódicos durante 9 días consecutivos.

Como grupo control, 8 ratas sin inyección se pesaron durante el período de la
15 anterior prueba, con el mismo método.

La ganancia ponderal acumulada de las ratas de cada grupo se indica en la tabla 16, la cual se mide después de la administración del compuesto.

TABLA 15:

20

Composición No.	Cantidad de *bST (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de acetato de vitamina A (g)	Tipo y cantidad de lubricante (g)
1	5.00	15.00	0	0
2		13.20	1.80	0
3		13.50	0	Alcohol benzílico 1.50
4		11.70	1.80	Alcohol benzílico 1.50
5		12.20	1.80	Alcohol benzílico 1.00
6		14.00	0	Oleato etílico 1.00

25

*bST: Abreviación de la somatotropina bovina.

55

147

TABLA 16:

5

		COMPOSICION No.							
		1	2	3	4	5	6	Control negativo	
5	DIA	1	8.03	12.79	13.23	11.48	12.25	13.03	5.11
		2	21.51	23.06	21.56	23.18	21.80	23.20	10.48
		3	23.73	24.58	25.63	28.03	24.89	23.94	12.43
		4	26.78	28.18	27.81	32.36	33.11	28.39	9.40
		5	29.55	33.31	34.18	37.00	36.55	35.10	15.53
		6	37.79	40.95	32.76	41.46	41.59	39.20	19.93
		7	40.05	44.59	39.78	48.24	45.01	44.70	21.36
		8	35.49	40.84	38.38	44.49	44.38	40.61	19.74
		9	35.09	42.53	43.18	49.70	44.79	42.76	22.88

10

- Control negativo: control que no recibe composición.
- Unidad: gramos

EJEMPLO 16:

15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, excepto que las composiciones se preparan mezclando dos tipos de lubricantes como se describe a continuación en la tabla 17, se efectúan los experimentos en los animales. La ganancia de peso acumulada promedio para cada grupo se indica en la tabla 18, la cual se mide después de administrar la composición.

20 TABLA 17:

25

Composición No.	Cantidad de *bST (g)	Cantidad de Acetato de vitamina E (g)	Cantidad de acetato de vitamina A (g)	Tipo y cantidad (g) de lubricante
1	5.00	13.20	1.80	0
2		11.20	1.80	Alcohol benzílico 1.00, Benzoato de benzilo 1.00
*bST: Abreviación para somatotropina bovina.				

56

148

TABLA 18:

		COMPOSICION No.		
		1	2	Control Negativo
DIA	1	10.63	10.86	1.71
	2	19.95	18.89	7.14
	3	24.08	23.45	7.45
	4	28.10	27.73	9.51
	5	32.26	33.20	13.55
	6	38.18	39.63	17.46
	7	42.44	43.09	15.64
	8	45.33	46.24	15.84
	9	43.75	44.81	19.96
		• Control negativo: control que no recibe composición • Unida: gramos.		

EJEMPLO 17:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 15, excepto que las composiciones preparadas se hacen como se describen en la tabla 19, con la somatotropina bovina – lecitina preparada como se describe en el ejemplo 14, y se deriva genéticamente de las ratas hembra enanas (90-120 g), de 8 semanas de edad, en lugar de ratas normales. La ganancia de peso promedio acumulada de las ratas de cada grupo se indica en la tabla 20, la cual se mide después de la administración de la composición.

TABLA 19:

Composición No.	Cantidad de *bST (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de lecitina (g)	Tipo y cantidad de lubricante (g).
1	5.00	15.00	0	0
2		12.75	1.00	Alcohol benzílico 1.00 1.25
3		12.00	1.00	Alcohol benzílico 1.25 Benzoato de benzilo 1.00
4		14.00	1.00	0
*bST: Abreviación de somatotropina bovina.				

151
149

TABLA 20

		COMPOSICION No.				
		1	2	3	4	CONTROL NEGATIVO
5	DIA 1	8.39	14.01	6.80	9.85	1.93
	2	12.49	17.59	13.48	11.57	3.45
	3	16.45	20.47	17.44	16.67	5.17
	4	20.25	27.63	23.58	22.87	7.37
	5	23.03	32.31	28.16	28.41	5.65
	6	28.87	35.99	31.14	31.71	8.29
	7	28.57	36.63	38.16	34.17	10.15
	8	26.21	36.19	40.58	33.55	11.61
	9	29.55	39.77	44.34	37.19	11.13
10		• Control negativo: Control que no recibe composición • Unidad: gramos.				

Como se muestra a partir de las tablas 16, 18 y 20, se confirmó que el peso corporal del grupo tratado con la composición de este invento de acuerdo a los ejemplos 15-17, aumentó en más de 20 g que el del grupo control negativo en el día 9 después de administración de la composición, la composición de este invento tuvo un efecto biológico equivalente o superior al de la composición sin lubricante, y la composición de este invento mejoró las funciones con administración en jeringa lo cual podría maximizar la conveniencia para el granjero que administra la composición a los animales.

Aun cuando el presente invento ha sido descrito en detalle, con referencia a las anteriores presentaciones específicas, otras modalidades de uso también son posibles.

Por lo tanto, debe ser claro para aquellas personas versadas en la materia que diversas modificaciones y cambios del mismo se pueden hacer sin alejarnos del espíritu y alcance de este invento y que dichas modificaciones y cambios deben incluirse dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones:

58

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 152

Radicación no 01-22123

Concepto Técnico no 1801

Clasificación Internacional de Patentes A61K38/27//C07K14/61

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO
202050

Bogotá D. C., DICIEMBRE 12 DEL 2002

Folio 153

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDADO
Apoderado(a)

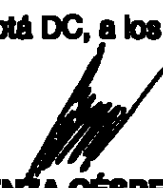
REFERENCIA:	Radicación No.	01-22123
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	1820
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC, a los

13 7 DIC. 2020


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

526

202050