



01 22123

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 01022123 0003000
Fecha (AMD): 2001-03-26 15:47:03
Tramite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

(1)



Patente de invención



Patente de Modelo de Utilidad

(2)

SOLICITANTE

71

Nombre LG CHEMICAL LTD

Dirección 20 Yoido-dong, Youngdungpo-ku

Teléfono 82-02-37733105

Fax 82-02-37733280

E-mail

Domicilio Sapur 150-721 República de Corea

IDENTIFICACIÓN

CC

☐

NIT

☐

CE

☐

Otro

☒

Número 110111-0003543

(3)

REPRESENTANTE
O APODERADO
74

Nombre DRA. MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección CARRERA 9 No 93-09

Teléfono 610 74 80

Fax

E-mail acastell@impsat.net.co

IDENTIFICACIÓN

CC

☒

NIT

☐

CE

☐

Otro

☐

Número 39779 654 TP 70819

(4)

INVENTOR (ES)

72

Nombre (VER ANEXO 1) (7213)

Dirección

Teléfono

Fax

E-mail

Domicilio

IDENTIFICACIÓN

CC

☐

NIT

☐

CE

☐

Otro

☐

Número

(5)

TÍTULO (54)

COMPOSICION DE SOMATOTROPINA CON MEJORIAS PARA ADMINISTRACION
POR JERINGA

(6)

Clasificación Internacional (51)

A61K 38/29; A61K 39/00

(7)

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

República de Corea

(32) Fecha

24/03/00

(31) Número de Solicitud

2000-0015091

(8)

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☒

Otro ☐

(9)

Comprobante de pago No

01-15-338 y 01-15-338

Fecha

Marzo 7 de 2001

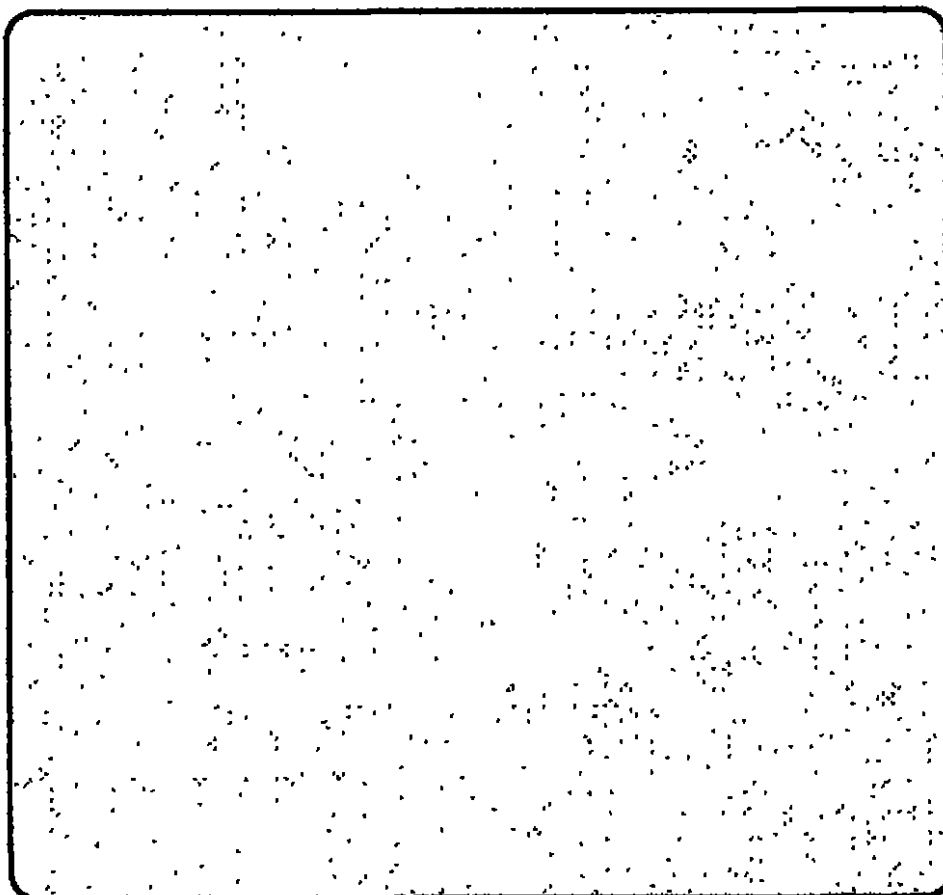
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm, 2 ejemplares

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANDO

FIRMA:

Margarita Castellanos Abondando

C.C. 39' 779.864 Usq.

T.P. 70818 del Cons. Sup. Jud.

30 MAR 2001

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS
Carrera 9 No. 93 - 89
A.A. 6349
Santa Fe de Bogotá, D.C., COLOMBIA

ANEXO 1

1. Nombre del inventor: ✓

Nam Joong, KIM

Dirección y Domicilio: Kookwha Apt #603-301, 991 Samcheon-
dong, Seo-ku, Daejeon-si 302-222,
República de Corea ✓

2. Nombre del inventor: ✓

Je Phil, Ryoo,

Dirección y Domicilio: Hyundai Apt. # 103-504, Doryong-dong,
Yoosung-ku, Daejeon-si 305-340,
República de Corea ✓



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01022123 00000000 Folios: 30
Fecha (MM): 2001-03-20 15:47:03
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 15,338
FECHA : MARZO 7 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RONICA VALENCIA ABORDANO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4028779	07/03/2001	2,324,600.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
e-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C, Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 01022123 0000000 Folios: 10
Fecha (AGD): 2001-03-20 15:47:05
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 15,339
FECHA : MARZO 7 DE 2001

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
MONICA VALENCIA ABONANDO CONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	4028779	07/03/2001	2.324,600.00

CONCEPTO

CANT. ARITMETICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	1 ,000.00
	TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
e-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C, Colombia

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 6348
Bogotá - COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Re.: PODER conferido por la sociedad LG CHEMICAL LTD.

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra.: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, el poder que me confirió la sociedad **LG CHEMICAL LTD. de Seoul - COREA, en Diciembre 18 de 2.000.**

Debidamente legalizado por el Ministerio de Relaciones Exteriores el día 27 de Diciembre del 2.000 bajo el No. 615178, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente de Invención titulada :

"COMPOSICION DE SOMATOTROPINA CON MEJORIAS PARA ADMINISTRACION POR JERINGA".

Del Señor Jefe,

Acepto :


Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. 39.773.330 de Usaquén
T.P.A. No. 58.236 de Del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9 No. 93-09 - Santafé de Bogotá
Teléfono: 6107420 - 6107480


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70819 del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9 No. 93-09 - Santafé de Bogotá
Teléfono: 6107420 - 6107480

Santafé de Bogotá,

**DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL**
(Art. 1ro. del decreto 22 82 de 1989)

Ante el Notario Cuarenta y uno (41) del Circulo de esta ciudad compareció el Doctor Ximena Castellanos
Abondano

quien Exhibió la cédula de ciudadanía número 39 723330
expedida en Usaquén y la tarjeta profesional
número 52836 C. 51 con
el presente documento de fe pública
y declaró que la firma que aparece en él es suya


FIRMA AUTOGRÁFA DEL DECLARANTE

Santa Fé de Bogotá D.C. 16 ENE 2001

AUTORIZO LA ANTERIOR



**DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL**
(Art. 1ro. del decreto 22 82 de 1989)

Ante el Notario Cuarenta y uno (41) del Circulo de esta ciudad compareció el Doctor Margarita
Castellanos

quien Exhibió la cédula de ciudadanía número 39 729654
expedida en Usaquén y la tarjeta profesional
número 70819 C. 51 con
el presente documento de fe pública
y declaró que la firma que aparece en él es suya


FIRMA AUTOGRÁFA DEL DECLARANTE

Santa Fé de Bogotá D.C. 16 ENE 2001

AUTORIZO LA ANTERIOR



41.0 X

PODER

El (los) suscrita (s) en representación de
LG CHEMICAL LTD.

domiciliado (s) en 20, Yoido-dong, Youngdungpo-ku,
SEOUL 150-721, República de Corea

nombra(n) por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o
MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-
09, Bogotá - Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este
fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante
cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo,
contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes
actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales;
registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de
denominaciones de origen; depósito de nombres y enseñas comerciales; su
renovación prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio,
cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Para la obtención de Registros Sanitarios; c) Acciones de oposición,
observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios
civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que
promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones
arriba determinados sustituir este mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar,
renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y
extrajudiciales.

Dado y firmado hoy Diciembre 18, 2000

en Seoul, Corea

Por LG CHEMICAL LTD.

(Notary should execute on other side)

(Consular legalization necessary)

POWER OF ATTORNEY

I, the undersigned LG CHEMICAL LTD.

of 20, Yoido-dong, Youngdungpo-ku,
Seoul 150-721,
Republic of Korea

hereby grants Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and/or
MARGARITA CASTELLANOS A. attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09
Bogotá - COLOMBIA to

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose
we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or
persons, specially those, administrative contentious and judicial, in all matters
concerning the following:

a) Obtention of patents, models and designs; registration of trademarks,
service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the
deposit of commercial names and emblems; its renewal, extension, recording
of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the
registration of licenses of use of the above rights; b) For the obtention of
Sanitary Registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity,
infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and
administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us
or against us; and that in all the above matters they may substitute this
Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept
notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court.

Given and signed this December, 2000

in Seoul, Korea

By Jae Kap SUNG, Vice Chairman

Jae Kap Sung
(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

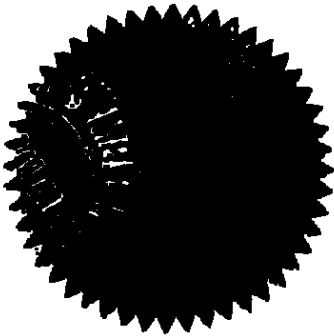
ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tel: (571) 610 7470 / 700 / 700 - Fax: (571) 610 0706 e-mail: alvaro@alvarocastellanos.com

Esta copia coincide con el
original que tuve a la
vista en Santa Fe de Bogotá
08 MAR 2001
AGUSTIN MICHAEL RIVERA
NOTARIO CUCARENTA Y UNO
(245)

Registered No. 2000 - 3433

NOTARIAL CERTIFICATE



ULCHI LAW FIRM
& NOTARY OFFICES
#6, Ulchiro 2-ka, chung-ku,
Seoul, KOREA



Esta copia coincide con el
original que tuve a la
vista. Santa fe de Bogotá
06 MAR 2001
AGUSTIN NORRIS RIVERA
NOTARIO GUBERNATIVO Y UNO
DE LOS

중부 2000 년 제 3433 호

Registered No. 2000 - 3433

인 증

NOTARIAL CERTIFICATE

위 위임장

에 기재된

No Chul Kwag

attorney-in-fact of

주식회사 엘지화학
대표이사 성재갑의

Jae Kap Sung, Vice chairman
of LG CHEMICAL LTD.

대리인 곽노철은

본직의 면전에서 위 본인이 서명날인한
것임을 자인하였다.

appeared before me and
admitted said principal's
subscription to the attached
POWER OF ATTORNEY.

2000 년 12 월 18 일 이 사무소에서
위 인종한다.

This is hereby attested on
this 18th day of DEC., 2000
at this office.

공증인가 법무법인
을지합동법률사무소

Attorney-at-Law

서울특별시 중구 율지로2가 6 번지

Lee Jae - Won

공증담당변호사

ULCHI LAW FIRM
& NOTARY OFFICE
#6, Ulchiro 2-ka, Chung-gu,
Seoul, KOREA

This office has been authorized
by the Minister of Justice, the
Republic of Korea, to act as
Notary Public since 1st day of
Feb., 1986 under Law No. 3594.



대한상공회의소
THE KOREA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

대한민국
Republic of Korea

MEMBERSHIP CERTIFICATE

TO: Colombian Consul
1312Ho, Kyobo Bldg., 13F, 1GA, Jongro
Jongro-ku, Seoul 110-121, Korea

Dear Sirs

We hereby certify that the undermentioned firm is a member of
Seoul Chamber of Commerce &
Industry in the Republic of Korea.

Name of Firm : LG Chemical Ltd.
Address : 20, Yoido-dong, Youngdungpo-ku
Seoul 150-721, Korea

Representative : Jae Kap Sung
Business Lines :

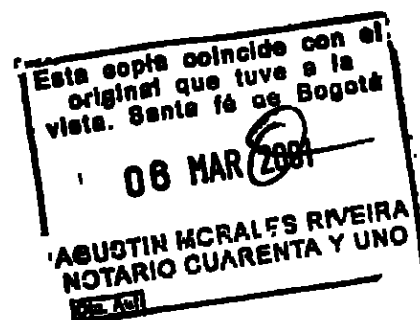
Remarks :

For the use of : Patent application, 2000

112568

Signature of authorized signatory

THE KOREA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY



CONSULADO DE COLOMBIA

No. 2050.

DE 10 20

El suscrito Cónsul de Colombia en Seúl, Corea, vistos los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA :

Que el señor *Lee Jae Won* quien como Notario Público de Seúl, Corea autenticó la firma del signatario del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; Que la compañía *LG CHEMICAL, LTD.* es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República de Corea y cumple su objeto conforme a las mismas; Que el señor *Jee Kap Sung* quien en su carácter de *Vice-chairman* de la citada compañía confiere el poder precedente y cuya firma fue autenticada ante el Notario arriba citado, es su representante legal en este país.

El Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

Esta certificación es válida para un documento de (*TRES*) páginas.

PAGADOS IMPUESTOS DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES.

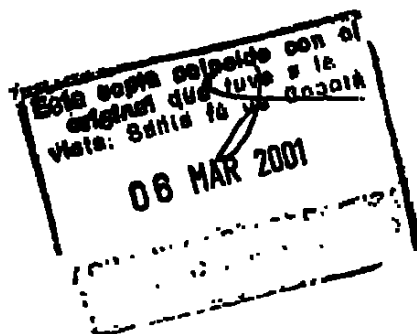
Valor: 22.00 dólares americanos

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
POR EL TEXTO
7000 DEC 21 A 10 21
JEEZ DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ALVARO ENRIQUE AYALA MELEN
Primer Secretario
Encargado de las Funciones Consulares



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
7000 5 78
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESAPARECE
LAS FUNCIONES INDICADAS



TRADUCCION OFICIAL No. 01-0103

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial , según Resoluciones 2755/68 y 01144/97 del Ministerio de Justicia.

(Anexos a un poder otorgado por LG CHEMICAL LTD.)

Registro No. 2000-3433

CERTIFICADO NOTARIAL

UCHI OFICINA LEGAL & NOTARIAL

#6, Ulchiro 2-ka, chung-ku, Seoul, Corea

Registro No. 2000 – 3433

CERTIFICADO NOTARIAL

No Chul Kwag, apoderado de Jae Kap Sung, Vicepresidente de LG Chemical Ltd. compareció ante mí y admitió que su representado suscribió el poder adjunto.

Esto se certifica por el presente hoy día 18 de Diciembre de 2000 en esta oficina.

(fdo) ilegible

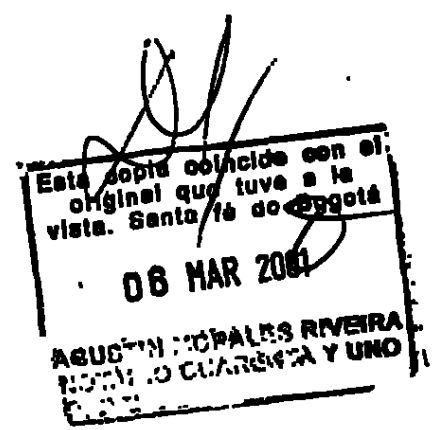
Apoderado

Lee Jae-Won

UCHI FIRMA LEGAL Y OFICINA NOTARIAL

#6, Ulchiro 2-ka, Chung-ka

Seoul, Corea



13

Esta oficina ha sido autorizada por el Ministerio de Justicia de la República de Corea, para actuar como Notario Público desde el 1º de Febrero de 1986 bajo la ley No. 3594.

CERTIFICADO DE MEMBRECIA

Al Consul Colombiano

1312Ho, Kyobo Bldg., 13F, 1GA, Jongro

Jongro-ku, Seoul 110-121, Corea

Señores:

Certificamos por medio del presente que la firma antes mencionada es miembro de la Cámara de Comercio e Industria de Seoul, en la República de Corea.

Nombre de la firma: LG Chemical Ltd.

**Dirección: 20, Yoido-dong, Youngdungpo-ku
Seoul 150-721, Corea**

Represenante: Jae Kap Sung

Linea de negocios:

Observaciones: en blanco

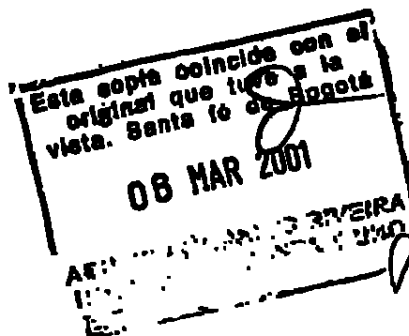
Para el uso de: solicitud de patente.

Firma de funcionario autorizado

CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE COREA

(Sello) 112568

EN ESPAÑOL, la legalización de la firma anterior por el Consulado de Colombia en Seúl, Corea, No. 2050 de Dic. 18, 2000, y autenticación de la



firma consular de Alvaro Enrique Ayala Melendez por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 615178 de Diciembre 27, 2000.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

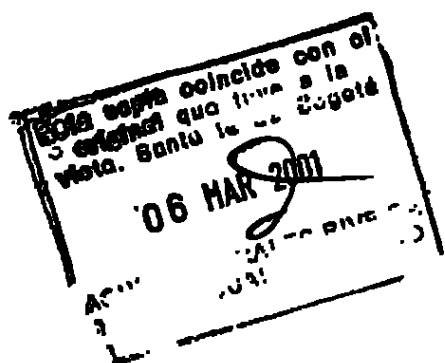
Bogotá, Enero 3, 2001.

Alvaro Enrique Ayala Melendez

...

...

...



대한민국 특허청

KOREAN INDUSTRIAL
PROPERTY OFFICE

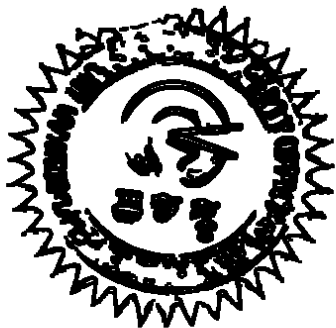
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Industrial
Property Office.

출원번호 : 특허출원 2000년 제 15091 호
Application Number

출원년월일 : 2000년 03월 24일
Date of Application

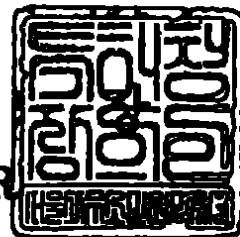
출원인 : 주식회사 엘지화학
Applicant(s)



2000 05 25
 년 월 일

특허청

COMMISSIONER



【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2000.03.24
【발명의 명칭】	주사능이 개선된 소마트로핀 조성물
【발명의 영문명칭】	The somatotropin formulation of improved syringeabilit
【출원인】	
【명칭】	주식회사 엘지화학
【출원인코드】	1-1998-001275-0
【대리인】	
【성명】	최승민
【대리인코드】	9-1998-000560-9
【포괄위임등록번호】	1999-067124-9
【대리인】	
【성명】	신영무
【대리인코드】	9-1998-000265-6
【포괄위임등록번호】	1999-067126-3
【대리인】	
【성명】	조인제
【대리인코드】	9-1999-000606-6
【포괄위임등록번호】	1999-067127-1
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김남중
【성명의 영문표기】	KIM,Nam Joong
【주민등록번호】	630216-1051710
【우편번호】	302-222
【주소】	대전광역시 서구 삼천동 한신국화아파트 603동 301호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	류제필
【성명의 영문표기】	RYOO,Je Phil
【주민등록번호】	541125-1551710

1020000015091

2000/5/2

【우편번호】	305-340
【주소】	대전광역시 유성구 도룡동 현대아파트 103동 504호
【국적】	KR
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사 를 청구합니다 대리인 최송민 (인) 대리인 신영무 (인) 대리인 조인제 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	20 면 29,000 원
【가산출원료】	5 면 5,000 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	14 항 557,000 원
【합계】	591,000 원
【첨부서류】	1. 요약서 명세서(도면)_1통

【요약서】**【요약】**

본 발명은 생체내 활성을 갖는 소마토트로핀과 적어도 1종의 지용성 비타민에 1종 이상의 약제학적으로 사용 가능한 윤활제로 구성되어 기존 비타민류를 사용한 소마토트로핀 제형의 단점인 저온 주사능이 보완되면서도, 동등 이상의 효과를 보여주는 개선된 소마토트로핀 조성물에 관한 것이다.

【색인어】

소마토트로핀, 지용성 비타민, 윤활제, 주사용 조성물

【명세서】

【발명의 명칭】

주사능이 개선된 소마토트로핀 조성물 {The somatotropin formulation of improved syringeability}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <> 본 발명은 생체내 활성을 갖는 소마토트로핀의 조성물에 관한 것으로, 특히 소마토트로핀과 부형제들과의 적절한 혼합 조성물을 만들어 동물에 비경구적으로 투여하기에 적절한 주사능을 갖도록 하는 조성물을 제조함으로써, 주사 시에 불편함을 해결한 동시에, 매일 투여하여야 하는 번거로움을 해결하여 약제의 지속 효과를 얻을 수 있도록 고안된 조성물에 관한 것이다.
- <> 유전 공학의 발달로 유전자 재조합 기술에 의해 대량 생산이 가능해진 소마토트로핀은 소에서는 현재 산유량을 증가시킬 목적으로 상업적으로 이용할 수 있게 되었고, 돼지에서는 사료 효율 개선과 육질 개선 방향으로 계속 연구가 진행되고 있는 상황이다.
- <> 생체 내 활성을 갖는 소마토트로핀을 투여하는 방법으로서 현재까지 개발된 것은, 매일 투여하는 번거로움을 피하기 위해 과량의 소마토트로핀을 투여하여 단지 지속성만을 연장시킨 제형들이 대부분이다. 이와 같은 기술로서는 미국특허 제5411951호나 5474980호를 예로 들 수 있는데, 이 기술들은 기존 항생제들(미국특허 제2491537호, 제2507193호

및 제3016330호), 옥사제핀의 파모에이트염(미국특허 제3676557호) 또는 호르몬의 일종인 릴락신(미국특허 제2964448호), 부신피질 자극 호르몬(미국특허 제3869549호), 황체 호르몬 방출 인자(미국특허 제4256737호), 고나도트로핀(미국특허 제3852422호), 인슐린(미국특허 제2143590호, 제2174862호, 제2882203호, 제2920014호 및 제3102077호) 등 여러 가지 약물의 지속성 제형을 만들기 위해 이미 보편적으로 사용되어 왔던 기술로서, 식물성 오일만을 사용하면 짧은 시간 내에 약물이 총 분리되어 침전되므로, 알루미늄 모노스테아레이트와 같은 교질화제를 첨가, 가열하여 오일을 교질화 시켜 여기에 소마트로핀 또는 기타 약물들을 균질, 혼합시켜 지속성을 연장시킨 제형들을 개시하고 있다.

☞ 이와 유사한 예로서 역시 지속성의 연장 만을 위해 오일을 사용한 또 다른 선행기술들로서는, 유럽특허 제211691호로서 왁스와 오일의 혼합체에 소마트로핀을 혼합하였으며, 역시 유럽특허 213851호에서도 오일과 상업적으로 이용가능한 글리세라이드 방출-변형물질(glyceride release-modifying agent)의 혼합체에 소마트로핀을 혼합하여 제형을 제조하였다. 역시 유럽특허 제314421호에서는 오일에 흡수 조절 물질(예를 들면, 칼슘 스테아레이트와 텍스트란)을 첨가하여 소마트로핀의 지속성을 연장시킨 제형들이 개시되었는데, 이들 역시 기존의 다른 약물에 적용되어 사용되어 왔던 오일 주사제 조성물에 단지 소마트로핀 만을 치환하여 적용한 제형들이다.

☞ 지속성을 위해 오일을 사용하지 않은 기술로서는, 유럽특허 제193917호에 나온 바와 같이 수용성 탄수화물 중합체(예를 들면, 전분, 덱스트린)에 소마트로핀을 혼합하여 지속성을 연장시키려는 시도도 있었으나, 오일에 혼합하여 투여한 제형들보다 지속성이 짧을 뿐 아니라, 수용성이기 때문에 소마트로핀의 안정성에도 좋지 않을 것이다.

☞ 위에서 열거한 기술들과는 다른 기술들을 사용하여 역시 소마트로핀의 지속성을 연장

하려고 한 기술들로는, 미국특허 제4861580호를 들 수 있는데 소마토트로핀을 포스파티딜 콜린(phosphatidyl choline), 포스파티딜 에탄올아민(phosphatidyl ethanolamine)과 알파 토코페롤 헤미석시네이트 트리스 염(α -tocopherol hemisuccinate Tris salt)과 같은 지용성 물질을 사용해 리포솜을 제조하여 투여한 기술이 있으며, 미국특허 제4675189호에서는 소마토트로핀을 생체 적합성 고분자를 사용해 미세 캡슐화 시켜 지속성을 연장시키려는 기술들도 있었다. 그리고 미국특허 제4857506호에서는 다중 에멀션(multiple water-in oil-in water emulsion)을 제조하여 소마토트로핀의 지속성을 연장시키려 하였지만, 이러한 기술들은 지속성이 짧거나 고도의 기술을 요하여 제조공정이 매우 복잡하며, 안정성도 좋지 않을 뿐 아니라 바라는 형태의 소마토트로핀을 제조하는 회수율도 좋지 않아 상업화시키기가 매우 어렵다.

➤ 이 밖에 또 다른 기술로서는 소마토트로핀의 지속성을 연장하고자 고형 제형을 제조하여 이식 조성물을 제조하는 것이다. 이와 같은 선행기술들로는 미국특허 제4452775호, 제4761289호, 제4765980호, 제4774091호, 제4786501호, 제4863736호, 제5035891호, 제5198422호, 제5228697호, 제5356635호, 제5595752호, 유럽특허 제246540호, 제462959호, PCT/US92/01877호, PCT/US91/08129호, PCT/US90/01340호, PCT/AU87/00139호 등과 같이 많은 기술들이 알려져 있다. 이런 기술들은 고가의 장치를 사용하여 수술을 통하여 이식시키거나, 특별한 이식 기구를 사용하여 압착 제조된 소마토트로핀을 동물 체내에 이식시켜 지속성을 확보하려 하였다. 이러한 이식 기술들은 원하는 방출 양과 지속효과 얻기에는 바람직하지만, 동물에 적용하기 힘들 뿐 아니라 동물들이 느끼는 이물감도 크다는 단점이 있다.

➤ 앞에서 언급했던 단순히 오일을 사용한 소마토트로핀 조성물에서 발생될 수도 있는 약제

의 산화 작용을 방지할 목적으로 항산화제로 사용되고 있는 초산 토크페를 사용하여 소마토트로핀의 지속성을 연장시키고자 했던 기술들도 있었으나(미국특허 제5520927호, 대한민국 특허 등록 번호 제0177306호), 이 경우들은 초산 토크페를 또는 비타민 A가 온도가 낮아짐에 따라 점도가 급격히 증가되어, 겨울철이나 추운 지방에서 사용하기에는 주사능이 좋지 않을 뿐만 아니라, 소마토트로핀 조성물의 보관 조건인 냉장에서 바로 꺼내어 사용하기에는 주사능이 좋지 않아 상온에서 수 십 분간 녹인 후 사용해야 하며, 상온 주사능도 좋지 않아 사용자가 주사 시 커다란 힘이 들고, 주사 시간도 길어지므로 투여 받는 동물에게는 고통이 배가될 것이다.

☞ 본 발명자들은 이상 언급한 바와 같은 종래의 소마토트로핀 제형의 단점을 고려하여 이를 해결하고자 연구한 결과, 소마토트로핀에 지용성 비타민을 적정 비율로 혼합한 후, 여기에 주사능을 개선시킬 수 있는 적정량의 윤활제(lubricant)를 첨가하여 제형화 시킴으로써, 지금까지의 투여 수단으로서 가장 보편화된 주사 방법을 통하여 체내에 주입할 수 있을 뿐 아니라, 기온이 떨어지는 겨울철이나 보관 조건인 냉장에서 바로 꺼내어 사용하여도 우수한 주사능을 유지시켜 주사할 수 있도록 고안하였으며, 기존의 소마토트로핀의 지속 효과 및 생리 활성 효과도 동등 이상으로 개선시켰다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<1> 즉, 본 발명의 목적은 지금까지의 투여 수단으로서 가장 보편화된 주사 방법으로 체내에 보다 손쉽게 주입할 수 있을 뿐 아니라, 별도로 투여하던 비타민 제제를 소마토트로핀과 함께 동시에 투여하여, 소마토트로핀 투여에 따른 산유량 증가 효과 뿐만 아니라 유방염 및 대사성 질병의 발생을 감소시키고 번식 효율을 향상시킬 수 있으며, 동물의 주사 횟수 줄여 이에 따른 고통을 경감시킴과 동시에, 투여에 필요한 노동력과 비용도

절감시킬 수 있도록 주사능이 개선된 소마토트로핀 및 비타민 조성물을 제공하고 있으며, 추운 지방이나 겨울철 뿐만 아니라 보관 조건인 냉장에서 바로 꺼내어 사용할 수 있고, 실온에도 주사능이 대폭적으로 개선되어 투여하기에 힘이 들지 않는 소마토트로핀 조성물을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

- <1> 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명에서는 소마토트로핀과 적어도 1종의 지용성 비타민이 혼합된 것을 특징으로 하고, 여기에 생체 적합한 유효제를 첨가하여 주사능을 대폭적으로 개선한 조성물에 관한 것이다.
- <2> 이하 본 발명을 상세히 설명하면 다음과 같다.
- <3> 본 발명의 조성물에서 소마토트로핀에 혼합되는 비타민은, 예를 들어 비타민 A 및 E와 같은 지용성 비타민으로서, 소마토트로핀과 같은 단백질 약물이 수분과 결합할 때 불안정화 되는 점을 극복할 수 있다는 점에서 혼합 제형 제조에 유리한 약물이 된다.
- <4> 이러한 제형 상의 장점에 덧붙여, 비타민 A는 망막에서 빛을 감수하는 세포인 간체와 원추체 중에 존재하는 감광색소 로돕신(rhodopsin)과 아이오돕신(iodopsin)에 관련하여 시각 특히 암순응을 높이는 작용을 한다. 또한, 점막의 이상 건조와 변성, 각화, 손상, 안구 건조증 및 각막 연화증을 개선하고 질병에 대한 저항력을 증가시키는 역할을 하며, 이 밖에도 상피 조직의 유지, 골 및 치아의 성장에 필수 요소이며 성장 촉진 작용도 갖는 것으로 알려져 있다.
- <5> 또한, 비타민 E는 동물에 있어서 결핍되면 근육 섬유가 부분적으로 회색으로 변화하는 백근병(white muscle disease)에 걸리고 근육이 위축된다. 근위축증의 초기 증상은 몸

전체에 유연성이 없어지고 뻣뻣해 보이다가 점차 허약해져 마비되며 호흡 곤란도 나타나는데, 증상이 심하면 포유도 힘들어진다. 역시 비타민 E는 불임증을 극복한다는 뜻에서 항불임성 비타민이라고도 하며 성장을 촉진한다. 이밖에도 정상적인 생식 과정을 도와주고 근육 발달 이상을 예방해 주며, 뇌연화증, 근육활동 불규칙, 근 경축, 운동 실조 및 강직성 경련을 예방할 수 있다.

- <10> 이제까지의 소마토트로핀 조성물들은 단지 대상 동물에 적용하여 생산성과 투여 횟수를 감소시키는 것만을 고려하여 제조되었다. 예를 들면 소마토트로핀을 젖소에 적용하여 산유량을 촉진시키고, 소마토트로핀의 생체 내 지속성을 연장하여 빈번한 투여에 따른 투여자의 노동력을 고려하는데 초점을 맞추어 고안되었다. 이렇게 동물의 건강 상태는 고려하지 않은 채 생산성에만 초점을 두고 소마토트로핀을 적용한다면, 이에 따른 부작용이 빈번하게 나타날 수도 있을 것이다. 특히 젖소에서 가장 문제시되는 유방염과 같은 질병은 주로 환경적인 소인과 착유 시 위생적인 소인에 의해 주로 발생되지만, 소의 개체에 따른 능력에 의해서도 유방염의 발생 빈도가 차이가 나는 것으로 보고되어 있다. 즉, 산유량이 적은 저능력 우보다는 산유량이 많은 고능력 우에서 비교적 더 잘 발생되는 것으로 알려져 있다. 그러므로 소마토트로핀을 사용해 산유량을 증가 시킬 경우 유방염의 예방을 위해서는 적절한 착유 조건은 말할 것도 없고, 소의 산유 능력에 따라 적당한 조치를 취해 주어 유방염을 예방해주어야만 할 것이다. 위에서 언급했듯이 유방염의 원인은 여러 가지 소인이 있겠지만, 예방을 위한 대책의 한 가지로서 젖소 세균에 대한 저항력을 높여 주어 유방염을 예방할 수 있도록 조치해 주는 것이 바람직 할 것이다. 이를 위해서는 적절한 사양 관리도 중요하지만, 적당한 약물을 공급해 줌으로서 이와 같은 효과 얻을 수 있으며, 이러한 약물로는 비타민류를 들 수 있다. 즉, 비타민

A나 E가 결핍되면 유두관, 유두조 등의 점막 상피 세포가 각화 되어 세균의 침입, 증식이 용이해진다. 이렇게 증식된 세균은 유선조로 침입하여 본격적인 유방염을 발생시킨다. 또한 유두관 내면의 보호 물질인 케라틴 및 면역 글로부린의 합성 능력을 저하시켜 ~~심각한~~ 유방염으로 발전된다.

<17> 유방염 검사는 몇 가지 방법이 있지만, 주로 우유 중 체세포 수를 검사하므로써 유방염의 유무를 알 수 있다. 이 검사 결과 판정 기준은 우유 100ml 당 체세포수로 유방염의 정도를 판정하며, 체세포 수가 낮을수록 유방염이 없는 젖소에서 생산된 질 좋은 우유로 인정 받는다.

<18> 그러므로 본 발명에서는 비타민 A나 E를 사용한 소마토트로핀 제형을 제조하여 산유량 증가와 이로 인해 올 수도 있었던 부작용을 최소화하여 대상 동물의 건강 증진에 기여할 수 있을 뿐만 아니라, 단백질 약물인 소마토트로핀의 생리 활성에 영향을 주지않고, 주사능을 대폭적으로 개선시켜 투여자의 편리성을 극대화시킨 소마토트로핀 조성물을 제조하였다.

<19> 이들 지용성 비타민 중, 특히 비타민 A는 과량 투여시 부작용이 발생될 수 있으므로 주의하여 제형을 제조해야 하며, 적정 용량을 조성물에 첨가하므로써 비타민의 효과 및 소마토트로핀의 효과를 극대화시킬 수 있다.

<20> 본 발명의 핵심인 조성물의 주사능을 개선시키는 윤활제들로서는 약제학적으로 사용이 가능하면서 소마토트로핀의 생리 활성에 영향을 주지 않는 물질들로서, 이런 물질들은 약제학적으로 사용 가능한 알코올 및 그 유도체, 바람직하게는 펜틸 알코올, 에칠 알코올, 이소프로필 알코올, 부틸 알코올 등이 포함될 수 있다. 이와 더불어 알코올과 지방산의 에스테르도 포함되는데, 대표적인 물질로는 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이

트, 이소프로필 라우레이트, 이소프로필 라노레이트, 이소프로필 팔미테이트 등이 포함될 수 있다. 또한 액상인 불포화 지방산도 포함되는데, 올레인 산, 리놀레익 산, 리놀레닉 산 등도 포함된다. 그리고 방향족 알코올과 산의 에스테르인 벤질 벤조에이트 등이 포함되며, 그 밖의 물질로는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(브리지 류), 글리코 푸물, 폴리에틸렌 글리콜의 유도체, 글리세린 등도 포함된다. 본 발명에 사용하고 있는 유효제는 지용성 비타민 류, 특히 비타민 A 또는 E 및 그들의 유도체에 잘 혼합되어 주사능을 개선시킬 수 있는 약제학적으로 사용 가능한 물질이면 본 발명에 포함되며, 이런 유효제는 단독 또는 2종 이상 혼합하여 사용할 수도 있다.

<21> 본 발명의 조성물에 사용할 수 있는 소마토트로핀은 일반적으로 동물의 소마토트로핀일 수 있으나, 소나 돼지의 소마토트로핀을 사용하는 것이 바람직하며, 동물의 뇌하수체에서 고도의 정제 과정을 거쳐 생산된 천연의 소마토트로핀이거나 DNA 재조합 방식에 의해 인위적으로 생산된 소마토트로핀을 사용할 수도 있다.

<22> 또한 본 발명의 조성물에 사용할 수 있는 비타민 A나 그 유도체는 모든 형태의 광학 이성질체의 ~~비타민 A, 비타민 A~~ 아세테이트, 비타민 A 팔미테이트, 비타민 A 프로피오네이트 등으로서 소마토트로핀의 생리 활성에 영향을 주지 않는 형태의 비타민 A는 사용 가능하며, 역시 본 발명의 조성물에 사용할 수 있는 비타민 E나 그 유도체도 모든 형태의 광학 이성질체의 비타민 E, 비타민 E 아세테이트, 비타민 E 석시네이트, 비타민 E 니코티네이트, 비타민 E 포스페이트 등으로서 소마토트로핀의 생리 활성에 영향을 주지 않는 형태의 비타민 E는 사용할 수 있다.

<23> 본 발명의 조성물에 있어서, 소마토트로핀은 전체 조성물의 10 내지 50중량%로 함유되는 것이 바람직하며, 비타민 A는 소마토트로핀 1g 당 100,000 내지 5,000,000 단위, 더욱

바람직하게는 300,000 내지 3,500,000 단위, 그리고 비타민 E는 소마토트로핀 1g 당 500 내지 12,000 단위, 더욱 바람직하게는 1,500 내지 8,500 단위의 범위 내로 혼합되는 것이 바람직하다. 그리고 유효제는 전체 조성물의 0.5 내지 25중량%로 함유할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 1 내지 15중량%로 함유하는 것이 바람직하다.

◁ 본 발명의 조성물 제조시, 소마토트로핀의 분말 형태는 소마토트로핀 용액을 단독으로 동결 건조시키거나, 소마토트로핀 용액에 레시틴 등과 같은 약제학적 부형제를 사용하여 미세 입자로 만들어 동결 건조시킬 수도 있고, 또는 소마토트로핀의 용액에 슈크로우스, 만니톨, 트레할로우스 등과 같은 안정화제를 혼합하여 동결 건조시킬 수도 있다. 이렇게 동결 건조된 소마토트로핀 분말은 수분 함량과 입자 크기를 고려해야 하는데, 소마토트로핀의 안정성과 관련있는 수분 함량은 3% 이하가 바람직하며, 조성물의 장기 보관에 의한 층 분리 현상과 주사능에 관련이 있는 입자도 크기는 10 μ m 이하가 바람직할 것이다. 만약 동결 건조된 소마토트로핀의 입자가 원하는 크기 이상일 경우에는 볼 밀(Ball mill) 과정이나 에어 제트 밀(Air jet mill)과정을 도입하여 소마토트로핀의 질적인 변화가 없는 조건으로 입자 크기를 감소시키는 것이 필요할 것이다. 이렇게 제조된 소마토트로핀 분말에 적정량의 지용성 비타민들과 균질 혼합시킴으로써, 소마토트로핀과 비타민의 합제 조성물을 제조할 수 있다.

◁ 이하 본 발명을 실시예에 의거하여 더욱 설명하면 다음과 같다. 단, 하기의 실시예들은 본 발명의 예시일 뿐 본 발명이 이들만으로 제한되는 것은 아니다.

◁ 실시예 1

◁ 소 소마토트로핀(LG화학 바이오텍 연구소) 용액(130.5mg/ml) 3000ml을 동결 건조 트레이

에 1000ml 씩 3개의 트레이에 담아 동결 건조기에 넣고 약 48시간 동안 동결 건조하였다. 동결 건조가 끝난 분말은 입자도를 감소시키기 위해 에어 제트 밀링기 사용하여 평균 8 μ m가 되도록 분쇄하였다. 이 분말 형태의 소 소마토트로핀은 가열형 수분 측정기로 수분 함량 측정시 1.4%로 나타났다.

<2> 동결 건조된 소 소마토트로핀 분말에 아래 표 1과 같은 양으로 비타민 E 아세테이트(1g = 1,000unit, ROCHE) 및 벤질알코올을 넣고 균질 혼합기를 사용하여 균질 혼합 시켰다.

<3> 균질 혼합된 각 조성물 2g을 취하여 16게이지, 1.7cm 길이의 나들이 부착된 직경 9.8mm의 폴리프로필렌 주사기에 채워 넣어 주사능 측정 샘플로 준비하였다. 준비된 샘플은 상온(22℃)과 저온(4℃)에서 24시간 동안 보관하였다. 각 온도에서 주사능 측정기(Test Stand Model 2252와 CPU gauge 9500 series, Aikoh Engineering, Japan)를 사용하여 분당 7.8cm의 속도로 전진시켜 주사능을 측정하였다. 측정된 결과는 표 1에 나타내었다.

<3> 【표 1】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	벤질알코올의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
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 = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<3> 실시예 2

<3> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제 이소프

로필알코올을 사용하여 제조하였다. 결과는 표 2에 나타내었다.

<3> 【표 2】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	이소프로필알코올의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
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 = 소(牛) 소마토트로핀의 약자				

<4> 실시예 3

<3> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제를 에틸알코올을 사용하여 제조하였다. 결과는 표 3에 나타내었다.

<6> 【표 3】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	에틸알코올의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
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 = 소(牛) 소마토트로핀의 약자				

<7> 실시예 4

<3> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제를 에틸올레이트를 사용하여 제조하였다. 결과는 표 4에 나타내었다.

<8>

【표 4】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	에틸올레이트의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
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 = 소(牛) 소마토트로핀의 약자				

<4> 실시예 5

<41> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제물 벤질벤조에이트를 사용하여 제조하였다. 결과는 표 5에 나타내었다.

<42> 【표 5】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	벤질벤조에이트의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
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 = 소(牛) 소마토트로핀의 약자				

<43> 실시예 6

<44> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제물 브리지 30을 사용하여 제조하였다. 결과는 표 6에 나타내었다.

<45>

【표 6】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	브리지 300의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	12.00	3.00	1.93	4.24

* bST = 소(牛) 소마트로핀의 약자

<46> 실시예 7

<47> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제를 올레인산을 사용하여 제조하였다. 결과는 표 7에 나타내었다.

<48> 【표 7】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	올레인산의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	12.00	3.00	1.72	4.20

* bST = 소(牛) 소마트로핀의 약자

<49> 실시예 8

<50> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제를 글리코 류를 사용하여 제조하였다. 결과는 표 8에 나타내었다.

<51> 【표 8】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	글리코 류물의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
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 = 소(牛) 소마트로핀의 약자

32

<52> 실시예 9

<53> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제를 폴리에틸렌 글리콜 400 디메틸에테르를 사용하여 제조하였다. 결과는 표 9에 나타내었다.

<54> 【표 9】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	폴리에틸렌글리콜 400 디메틸에테르의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
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 = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<55> 실시예 10

<56> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 비타민 종류를 비타민 E 아세테이트와 비타민 A 아세테이트(1g = 2,800,000 IU, Sigma, U.S.A.)를 혼합하여 사용하였으며, 윤활제는 벤질알코올을 사용하여 제조하였다. 결과는 표 10에 나타내었다.

<57> 【표 10】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	비타민 A 아세테이트의 양(g)	벤질알코올의 양(g)	주사능(kgf)	
				상온	저온
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 = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<58> 실시예 11

<5> 실시예 10과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제는 벤질벤조에이트를 사용하여 제조하였다. 결과는 표 11에 나타내었다.

<6> 【표 11】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	비타민 A 아세테이트의 양(g)	벤질벤조에이트의 양(g)	주사능(kgf)	
				상온	저온
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 = 소(牛) 소마토트로핀의 약자					

<61> 실시예 12

<62> 실시예 10과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제는 벤질알코올과 벤질벤조에이트를 혼합 사용하여 제조하였다. 결과는 표 12에 나타내었다.

<63> 【표 12】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	비타민 A 아세테이트의 양(g)	벤질알코올의 양(g)	벤질벤조에이트의 양(g)	주사능(kgf)	
					상온	저온
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 = 소(牛) 소마토트로핀의 약자						

<64> 실시예 13

<65> 실시예 10과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 비타민 A 아세테이트 대신 비타민 A 팔미테이트(1g = 1,700,000IU, ROCHE, Switzerland)를 사용하였고, 윤활제는 에틸올레이트를 사용하여 제조하였다. 결과는 표 13에 나타내었다.

<6> 【표 13】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	비타민 A 팔미테이트의 양(g)	에틸올레이트의 양(g)	주사능(kgf)	
				상온	저온
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 = 소(牛) 소마토티로핀의 약자

<7> 실시에 14

<8> 소 소마토티로핀(LG화학 바이오텍 연구소) 용액(130.5mg/ml) 100ml에 레시틴 26.1g을 넣고 30분 동안 균질 혼합기로 혼합한 다음, 미세 분쇄기(microfluidizer)에 넣고 입자 크기가 200nm 이하가 될 때까지 분쇄시켰다. 이 현탁액을 0.22μm 필터를 통과해서 멸균시킨 후, 1개의 동결 건조기 트레이에 담아 동결 건조기에 넣고 약 48시간 동안 동결 건조하였다. 동결 건조가 끝난 분말은 입자도를 감소시키기 위해 에어 제트 밀링기를 사용하여 평균 8μm가 되도록 분쇄하였다. 이 분말 형태의 소 소마토티로핀은 가열형 수분 측정기로 수분 함량 측정시 1.6%로 나타났다.

<9> 동결 건조된 레시틴-소 소마토티로핀 분말을 사용하여 실시에 1과 같은 방법으로 제조하고 주사능을 측정하되, 아래 표 14와 같은 양을 사용하여 제조하였다. 결과는 표 14에 나타내었다.

<7> 【표 14】

bST의 양(g)	레시틴의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	벤질알코올의 양(g)	주사능(kgf)	
				상온	저온
5.00	1.00	14.00	0	4.97	15.25
		12.75	1.25	2.83	10.12

* bST = 소(牛) 소마토티로핀의 약자

<7> 실시예 15

<7> 아래 표 15와 같이 제조된 조성물들로 동물 실험을 실시하였다. 암늬 SD 8-9주령 (180-220g)의 랫트를 사용하여 실험하였다.

<7> 동물실험의 명암주기는 12시간 간격으로 하였고, 물과 사료는 자유 급식시켰다. 한 조성물 당 8마리씩을 사용하였고, 한 케이지 당 4마리씩 넣어 실험하였다. 랫트에 조성물을 투여하기 전에 무게를 측정하여, 평균 체중 및 표준 오차를 근거하여 무작위로 처리군을 분리하였으며, 투여 전 체중을 각 개체의 기준 체중으로 삼았다. 각 조성물 80mg(소소마토트로핀 20mg에 해당됨)씩을 랫트의 복부 피하에 주사하고, 투여 후 9일 동안 매일 일정한 시간에 무게를 측정하였다. 대조군으로는 아무 것도 투여하지 않은 랫트 8마리에 대하여 시험 기간 동안 같은 방법으로 무게를 측정하였다. 조성물 투여 후에 측정된 각 군의 랫트 무게를 축적된 평균 무게 증가량(cumulative mean weight gain)으로 표 16에 나타내었다.

<7> 【표 15】

조성물 번호	bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	비타민 A 아세테이트의 양(g)	용매제의 종류 및 양(g)
1	5.00	15.00	0	0
2		13.20	1.80	0
3		13.50	0	벤질알코올 1.50
4		11.70	1.80	벤질알코올 1.50
5		12.20	1.80	벤질알코올 1.00
6		14.00	0	에틸올레이트 1.00
* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자				

<7>

【표 16】

		조성물 번호						
		1	2	3	4	5	6	음성 대조군
일 자	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
* 음성대조군은 아무 것도 투여하지 않은 대조군								
* 단위 g								

<76> 실시예 16

<77> 아래 표 17과 같이 윤활제를 2종류를 혼합 사용하여 제조된 조성물로 실시예 13과 같이 동물 실험을 실시하였다. 조성물 투여 후에 측정된 각 군의 뱃트 무게를 측정된 평균 무게 증가량(cumulative mean weight gain)으로 표 18에 나타내었다.

<78> 【표 17】

조성물 번호	bST의 양(g)	비타민 E 아세트하이드의 양(g)	비타민 A 아세트하이드의 양(g)	윤활제의 종류 및 양(g)
1	5.00	13.20	1.80	0
2		11.20	1.80	벤질알코올 1.00, 벤질벤조에이트 1.00
* bST = 소(牛) 소마트로핀의 약자				

<79>

【표 18】

		조성물 번호		
		1	2	음성 대조군
일 자	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
* 음성 대조군은 아무 것도 투여하지 않은 대조군 * 단위 g				

<80> 실시예 17

<81> 실시예 14와 같이 제조된 레시틴 - 소 소마토트로핀을 사용하여 아래 표 19와 같이 제조된 조성물로 정상 랫트 대신 유전적으로 유도된 난장이 암컷 8주령 랫트(dwarf rat, 90 - 120g)를 사용하여 실시예 15와 같이 동물 실험을 실시하였다. 조성물 투여 후에 측정된 각 군의 랫트 무게를 측정된 평균 무게 증가량(cumulative mean weight gain)으로 표 20에 나타내었다.

<82> 【표 19】

조성물 번호	bST의 양(g)	비타민 E 아세트하이트의 양(g)	레시틴의 양(g)	윤활제의 종류 및 양(g)
1	5.00	15.00	0	0
2		12.75	1.00	벤질알코올 1.25
3		12.00	1.00	벤질알코올 1.00, 벤질벤조에이트 1.00
4		14.00	1.00	0
* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자				

【표 20】

		조성물 번호				
		1	2	3	4	음성 대조군
일 자	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
* 음성 대조군은 아무 것도 투여하지 않은 대조군						
* 단위 g						

<8> 상기 표 16, 18 및 20에서 보듯이, 본 발명의 조성물은 투여 9일째에는 음성 대조군에 비하여 약 20g 이상의 체중 증가를 보였으며, 윤활제가 첨가되지 않은 조성물들과 비교해도 생물학적 효과가 동등 이상이었고, 주사능도 개선되어 투여자의 편리성을 극대화할 수 있음을 확인할 수 있었다.

【발명의 효과】

<8> 따라서, 본 발명에 의하면 상온 및 저온 주사능이 우수하여 동물의 생체 내로 소마트로핀을 주사에 의하여 투여하기 위한 편리성을 극대화한 소마트로핀을 함유하는 주사용 조성물을 제공하는 효과가 있음을 알 수 있다.

<8> 또한, 본 발명에 의하면 소마트로핀과 함께 지용성 비타민, 특히 비타민 A 및 비타민 E 등을 함께 투여하여 산유량의 증가에 따라 나타날 수 있는 소의 유방염의 발생 등을 예방할 수 있는 소마트로핀을 함유하는 주사용 조성물을 제공하는 효과가 있음을 알 수 있다.

<8> 이상에서 본 발명은 기재된 구체예에 대해서만 상세히 설명되었지만 본 발명의 기술사상 범위 내에서 다양한 변형 및 수정이 가능함은 당업자에게 있어서 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속함은 당연한 것이다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

소마토트로핀과 적어도 1종의 지용성 비타민에 약제학적으로 사용가능한 윤활제로 구성된 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

소마토트로핀은 유전자 재조합 방식에 의해 생산된 소마토트로핀인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서,

소마토트로핀은 전체 조성물 중 10 내지 50중량%로 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물

【청구항 4】

제 1 항에 있어서,

상기 지용성 비타민은 비타민 A 또는 비타민 E 그리고 그것들의 유도체인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 5】

제 4 항에 있어서,

비타민 A 또는 그 유도체는 소마토트로핀 1g 당 100,000 내지 5,000,000 비타민 A 단위를 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 6】

제 4 항에 있어서,

비타민 E 또는 그 유도체는 소마트로핀 1g 당 500 내지 12,000 비타민 E 단위를 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 7】

제 1 항에 있어서,

약제학적으로 사용 가능한 윤활제는 지용성 비타민류와 혼합 가능한 윤활제로서, 단독 또는 2종 이상 혼합하여 사용한 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 8】

제 7 항에 있어서,

약제학적으로 사용이 가능한 윤활제는 알코올 및 그 유도체, 알코올과 지방산의 에스테르, 불포화 지방산, 방향족 알코올과 산의 에스테르, 그 밖에 지용성 비타민 류와 혼합 가능한 물질인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 9】

제 8 항에 있어서,

알코올 및 그 유도체는 펜질 알코올, 에칠 알코올, 이소프로필 알코올, 부칠 알코올 등인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 10】

제 8 항에 있어서,

알코올과 지방산의 에스테르는 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 라

우레이트, 이소프로필 라노레이트, 이소프로필 팔미테이트 등인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 11】

제 8 항에 있어서,

불포화 지방산은 올레인 산, 리놀레익 산, 리놀레닉 산 등인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 12】

제 8 항에 있어서,

방향족 알코올과 산의 에스테르는 벤질 벤조에이트 등인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 13】

제 8 항에 있어서,

그 밖의 물질로는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 글리코 푸롤, 폴리에틸렌 글리콜의 유도체, 글리세린 등인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 14】

제 7 항에 있어서,

윤활제는 전체 조성물 중 0.5 내지 25중량%로 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

What is claimed is:

1. A composition consisting of somatotropin, at least one of lipid-soluble vitamins, and at least one of pharmaceutically acceptable lubricants.
- 5 2. The composition according to Claim 1, wherein said somatotropin is somatotropin produced by recombinant DNA technology.
3. The composition according to Claim 1, wherein said somatotropin is present in
10 an amount of from 10 to 50 % by weight based on the total weight of the composition.
4. The composition according to Claim 1, wherein said lipid-soluble vitamin is vitamin A or its derivative, or vitamin E or its derivative.
- 15 5. The composition according to Claim 4, wherein said vitamin A or its derivative is present in an amount of from 100,000 to 5,000,000 vitamin A units per 1 g of somatotropin.
- 20 6. The composition according to Claim 4, wherein said vitamin E or its derivative is present in an amount of from 500 to 12,000 vitamin E units per 1 g of somatotropin.

7. The composition according to Claim 1, wherein said pharmaceutically acceptable lubricant is one which can be mixed with said lipid-soluble vitamins and said lubricant is used alone or in a mixture of at least two lubricants.
- 5 8. The composition according to Claim 7, wherein said pharmaceutically acceptable lubricant is alcohol or its derivative; ester of fatty acid and alcohol; unsaturated fatty acid; ester of acid and aromatic alcohol; or other material which can be mixed with said lipid-soluble vitamins.
- 10 9. The composition according to Claim 8, wherein said alcohol or its derivative is benzyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol or the like.
10. The composition according to Claim 8, wherein said ester of fatty acid and alcohol is ethyl oleate, isopropyl myristate, isopropyl laurate, isopropyl lanolate,
15 isopropyl palmitate or the like.
11. The composition according to Claim 8, wherein said unsaturated fatty acid is oleic acid, linoleic acid, linolenic acid or the like.
- 20 12. The composition according to Claim 8, wherein said ester of acid and aromatic alcohol is benzyl benzoate or the like.
13. The composition according to Claim 8, wherein said other material is polyoxyethylene alkyl ether, GLYCOFUROL, derivative of polyethylene glycol,

glycerin or the like.

14. The composition according to Claim 7, wherein said lubricant is present in an amount of from 0.5 to 25 % by weight based on the total weight of the composition.

LA OFICINA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL COREANA

Por la presente se certifica que la siguiente solicitud que obra anexo a ésta es copia fiel de los registros en la Oficina de Propiedad Industrial Coreana

Número de Solicitud: 2000 15091 /

Fecha de Presentación: 24 de Marzo de 2000 /

Solicitante: LG CHEMICAL LTD.

2000

05

25

Funcionario certificante

REVINDICACIONES

1. Una composición que contiene somatotropina, por lo menos una vitamina liposoluble y por lo menos un lubricante aceptado farmacéuticamente.
2. La composición de acuerdo al punto 1, en donde dicha somatotropina es producida mediante tecnología de ADN recombinante.
3. La composición de acuerdo al punto 1, en donde dicha somatotropina está presente en una cantidad que varía de 10 a 50% en peso basándose en el peso total de la composición.
4. La composición de acuerdo al punto 1, en donde dicha vitamina liposoluble es la vitamina A o su derivado, la vitamina E o su derivado.
5. La composición de acuerdo al punto 4, en donde dicha vitamina A o su derivado están presentes en una cantidad que va desde 100.000 a 5.000.000 de unidades de vitamina A, por 1 gramo de somatotropina.
6. La composición de acuerdo al punto 4, en donde dicha vitamina E o su derivado están presentes en una cantidad que va desde 500 hasta 12.000 unidades de vitamina E por 1 gramos de somatotropina.
7. La composición de acuerdo al punto 1, en donde dicho lubricante farmacéuticamente aceptable es una sustancia que puede mezclarse con vitaminas lipo-solubles y dicho lubricante se puede usar solo o en una mezcla de por lo menos dos lubricantes.

8. La composición de acuerdo al punto 7, en donde dicho lubricante aceptable farmacéuticamente, es alcohol o uno de sus derivados; éster o ácido graso y alcohol; ácido graso insaturado; éster de ácido y alcohol aromático; u otro material que puede mezclarse con dichas vitaminas lipo-solubles.
9. La composición de acuerdo al punto 8, en donde dicho alcohol o su derivado es el alcohol benzílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico o similar.
10. La composición de acuerdo al punto 8, en donde dicho éster de ácido graso y alcohol es el etil oleato, isopropil miristato, isopropil laurato, isopropil lanolato, isopropil palmitato o análogo.
11. La composición de acuerdo al punto 8, en donde dicho ácido graso insaturado es el ácido oléico, ácido linoléico, o análogo.
12. La composición de acuerdo al punto 8, en donde dicho éster de ácido y alcohol aromático es el benzoato de bencilo o análogo.
13. La composición de acuerdo al punto 8, en donde dicho otro material es el polioxietilen alquil éter, GLYCOFUROL, ó un derivado del polietilen glico, glicerina o similar.
14. La composición de acuerdo al punto 7, en donde dicho lubricante está presente en una cantidad de 0.5 a 25% en peso basándose en el peso total de la composición.

49

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE LA

PATENTE DE INVENCION

SOBRE

**“ COMPOSICION DE SOMATOTROPINA CON
MEJORIAS PARA ADMINISTRACION POR
JERINGA ”**

PRIORIDAD Coreana No. 2000-0015091 24/ Marzo/ 2001

SOLICITADA POR :LG CHEMICAL LTD

DOMICILIO : 20,Yoido-dong, Youngdungpo.ku

REPUBLICA DE COREA.

APODERADA: DRA.: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

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 adrenocorticotrópica (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.

20

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 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. 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.

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 en su organismo.

25

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.

15

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

20

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 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.

15

- 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 inmuoglobulina 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 droga proteica, 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 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 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 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 acido 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 alquilico (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 somatotrópina, 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, simultáneamente.

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 μm . 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.

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)	Características 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				

EJEMPLO 2

Seguendo 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.**

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
10 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 Seguendo 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.

20 **TABLA 3**

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
20 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
25 *bST: Abreviación para somatotropina bovina				

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.

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
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				

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
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				

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
25 5.00	15.00	0	5.24	14.76
	12.00	3.00	1.72	4.20
*bST: Abreviación para somatotropina bovina				

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)	Características 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 polietilenglicol 400 dimetil éter 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)	Características 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				

EJEMPLO 10:

Siguiendo 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 (log)	
				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:

Siguiendo 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 bencilo (g)	Características de uso en jeringa (log)	
				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					

EJEMPLO 12:

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10, excepto que se utiliza como lubricante una mezcla de alcohol benzilico 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 benzilico (g) (g)	Cantidad de benzoato de bencilo(g)	Características de uso en jeringa (kgf)	
					Temperatura ambiente	Temperatura fría
10 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 en jeringa. Los resultados se muestran en la tabla 13.

20

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
25 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					

EJEMPLO 14:

100 ml de somatotropina bovina (LG Chemical, Ltd, Biotech, Research Institute,.)
Solución (130.5 mg/ml), se mezclan con 28.1 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:

Cantidad de *bST (g)	Cantidad de lecitina (g)	Cantidad de acetato de vitamina E (g)	Cantidad de Alcohol benzilico (g)	Características de uso en jeringa (ngf)	
				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					

EJEMPLO 18:

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.

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, 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 periodo de la 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:

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
*bST: Abreviación de la somatotropina bovina.				

24

TABLA 16:

5

10

		COMPOSICION No.						
		1	2	3	4	5	6	Control negativo
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
• 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.				

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.				

TABLA 20

5

		COMPOSICION No.				
		1	2	3	4	CONTROL NEGATIVO
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	40.56	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:

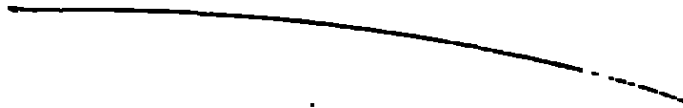
REIVINDICACIONES

1. Una composición que contiene somatotropina, por lo menos una vitamina liposoluble y por lo menos un lubricante aceptado farmacéuticamente.
5
2. La composición de acuerdo con la reivindicación No. 1, *caracterizada porque* dicha somatotropina es producida mediante tecnología de ADN recombinante.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación No.1, , *caracterizada porque*
10 dicha somatotropina está presente en una cantidad que varía de 10 a 50% en peso basándose en el peso total de la composición.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación No.1, , *caracterizada porque* dicha vitamina liposoluble es la vitamina A o su derivado, la vitamina E o su
15 derivado.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, , *caracterizada porque* en donde dicha vitamina A o su derivado están presentes en una cantidad que va desde 100.000 a 5.000.000 de unidades de vitamina A, por 1 gramo de
20 somatotropina.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación No.4, , *caracterizada porque* dicha vitamina E o su derivado están presentes en una cantidad que va desde 500 hasta 12.000 unidades de vitamina E por 1 gramos de somatotropina.
25
7. La composición de acuerdo con la reivindicación No.1, , *caracterizada porque* dicho lubricante farmacéuticamente aceptable es una sustancia que puede

mezclarse con vitaminas lipo-solubles y dicho lubricante se puede usar solo o en una mezcla de por lo menos dos lubricantes.

- 5 8. La composición de acuerdo con la reivindicación No.7, , *caracterizada porque*
dicho lubricante aceptable farmacéuticamente, es alcohol o uno de sus
derivados; éster o ácido graso y alcohol; ácido graso insaturado; éster de ácido y
alcohol aromático; u otro material que puede mezclarse con dichas vitaminas
lipo-solubles.
- 10 9. La composición de acuerdo con la reivindicación No.8, , *caracterizada porque*
dicho alcohol o su derivado es el alcohol benzílico, alcohol etílico, alcohol
isopropílico, alcohol butílico o similar.
- 15 10. La composición de acuerdo con la reivindicación No.8, , *caracterizada porque*
dicho éster de ácido graso y alcohol es el etil oleato, isopropil miristato, isopropil
laurato, isopropil lanolato, isopropil palmitato o análogo.
- 20 11. La composición de acuerdo con la reivindicación No.8, , *caracterizada porque*
dicho ácido graso insaturado es el ácido oléico, ácido linoléico, o análogo.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación No.8, , *caracterizada porque*
dicho éster de ácido y alcohol aromático es el benzoato de bencilo o análogo.
- 25 13. La composición de acuerdo con la reivindicación No.8, , *caracterizada porque*
dicho otro material es el polioxetilen alquil éter, GLYCOFUROL, ó un derivado
del polietilen glico, glicerina o similar.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación No.7, , *caracterizada porque* dicho lubricante está presente en una cantidad de 0.5 a 25% en peso basándose en el peso total de la composición.



RESUMEN:

El presente invento se relaciona con una composición mejorada de somatotropina
5 que consiste en una somatotropina que tiene actividad in vivo, por lo menos una
vitamina liposoluble y por lo menos un lubricante farmacéuticamente aceptable, lo
cual mejora sus características de administración en jeringa bajo temperatura fría, lo
cual hasta el presente ha sido una de las fallas de las fórmulas convencionales de
somatotropina, utilizando vitaminas, y que por lo menos muestra un efecto
10 equivalente con relación a la fórmula convencional.



81 93

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctora
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderada

REFERENCIA:	Radicación No.	01-22123
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1348
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

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

03 MAYO 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REQUISITOS MINIMOS PARA ADI

REGISTRAR Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE REGISTRO Y COMERCIO
Teléfono: 334 12 21-23-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Descripción de la invención []
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-23-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia