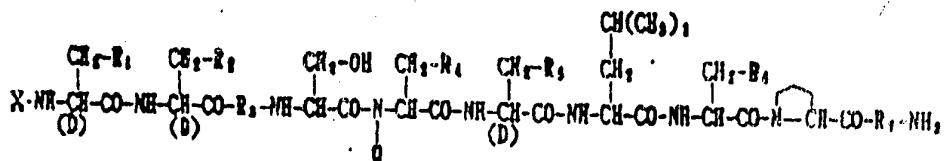


LIETUVOS RESPUBLIKA

(10) **LT 3265 B**

PATENTO APRAŠYMAS

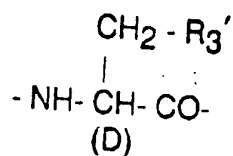
(51) Int.Cl.⁵: A61K 9/22,
A61K 9/52



kur X yra acilo grupė;

R₁, R₂ ir R₄ yra aromatinė ciklinė grupė;

R₃ yra D - amino rūgšties liekana arba grupė, kurios formulė:



kur R₃' yra heterociklinė grupė;

R₅ yra grupė, kurios formulė - (CH₂)_n-R₅', kur n yra 2 arba 3, ir R₅' yra amino grupė, kuri nebūtinai gali būti pakeista, aromatinė ciklinė grupė arba O - glikozilo grupė;

R₆ yra grupė, kurios formulė - (CH₂)_n-R₆', kur n yra 2 arba 3, ir R₆' yra amino grupė, kuri nebūtinai gali būti pakeista;

R₇ yra D - amino rūgšties liekana arba azaglicilo liekana; ir

Q yra vandenilis arba žemesnė alkilo grupė arba jo druska ir biodegraduojantis polimeras, turintis galinę karboksilo grupę.

Nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas pasižymi ilgalaikiu pastoviai atlaisvinamu peptidu be pradinio stipraus skilimo.

Šis išradimas skirtas nepertraukiamai atlaisvinamam preparatui, kurio sudėtyje yra fiziologiškai aktyvus peptidas ir preparato gavimo būdai.

5 Ankstyvesniuose straipsniuose, kaip nurodyta EP-A-481, 732, atskleidžiamas nepertraukiamai - atlaisvinamas preparatas, susidedantis iš vaistų, polilaktinės rūgšties ir glikolio rūgšties-hidroksikarboksilinės rūgšties (HOCH (C₂₋₈ alkil)COOH) kopolimero. Atskleidžiamas
10 procesas, susidedantis iš V/A emulsijos paruošimo, kurios vidinė vandens fazė yra fiziologiškai aktyvaus peptido vandeninis tirpalas, ir išorinė aliejinė fazė yra biodegraduojančio polimero organiniame tirpiklyje tirpalas, pridedant minėtą V/A emulsiją į vandenį arba
15 vandeninę terpę ir paverčiant susidariusią V/A V emulsiją nepertraukiamai atlaisvinamomis mikrokapsulėmis (vandens išdžiovinimo metodu).

EP-A-52510 aprašoma mikrokapsulė, kurios sudėtyje yra
20 hormoninis aktyvus polipeptidas, biodegraduojantis polimeras ir polimero hidrolizę kontroliuojantis agentas. Atskleidžiamas jo paruošimo būdas, apimantis susiliejimo procesą, kai pridedamas susiliejimo agentas į V/A emulsiją, susidedančią iš polipeptido vandeninio
25 tirpalo, kaip vidinės vandens fazės ir halogeninio organinio tirpiklio, kaip aliejinės fazės, kurios sudaro mikrokapsules.

GB-A-2209937 aprašoma farmacinė kompozicija, kurios
30 sudėtyje yra polilaktidas, poliglikolidas, pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimeras arba šių polimerų mišinys ir vandenyje netirpus peptidas. Taip pat atskleidžiamas jo gavimo procesas, kuris susideda iš vandenyje netirpaus peptido druskos dispersijos
35 minėtame polilaktido, poliglikolido, pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero tirpale arba šių polimerų

mišinyje, pašalinant tirpiklį garinant ir formuojant gautą mišinį į kietas daleles.

5 EP-A-58481 aprašomas farmacinės kompozicijos gavimo procesas, susidedantis iš polilaktido ir rūgščiai atsparaus polipeptido, kuris, pvz., apima tetragastrino hidrochlorido ir polilaktido ištirpinimą vandeniniame dioksane, tirpalą sulydant į plėvelę ir išgarinant tirpiklį.

10

EP-A-0467389 aiškinama technologija, kaip polimero precipitacijos arba mikrosferos technika vaistus paskirstyti baltymams, polipeptidams. Tačiau šioje literatūroje nėra atskleidžiama specifinė sistema, 15 kurios sudėtyje yra LH-AH darinys.

Luteinizuojantis hormonas - atlaisvinamas hormonas, žinomas kaip LH-AH (arba GnRH), išskiriamas iš antinks-
čio žievės ir surišamas hipofizio receptoriais. LH
20 (luteinizuojantis hormonas) ir FSH (folikulą stimuliuojantis hormonas), kurie tuoj atlaisvinami, veikia lytines liaukas, sintezuojančias steroidinius hormonus. Žinoma, kad egzistuoja tiek teigiamą efektą, tiek antagonistinį veikimą turintys peptidai, kaip LH-AH
25 dariniai. Kai stiprų teigiamą veikimą turintys peptidai yra pakartotinai naudojami, žymiai sumažėja receptorių skaičius, todėl lytinių liaukų gaminamų steroidinių hormonų formavimas yra slopinamas. Taigi, LH-AH dariniai yra naudojami kaip nuo hormonų priklausančių
30 susirgimų, tokių kaip prostatos vėžys, nepiktybinė prostatomegalija, endometrioze, histeromijoma, metrofibroma, ankstyvas lytinis subrendimas, pieno liaukų vėžys ir pan., terapiniai agentai arba kaip kontraceptinės priemonės. Ypač problematiškas buvo LH-AH
35 antagonistų, taip vadinamų pirmų ir antrų generacijų, histaminą atlaisvinantis aktyvumas (The Pharmaceuticals Monthly 32, 1599-1605, 1990), bet per

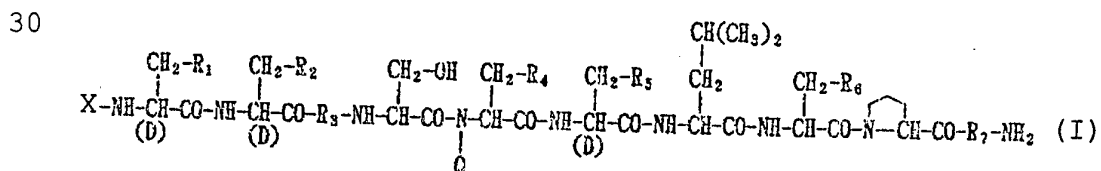
5 tą laiką susintetintų junginių ir LH-AH antagonistinių
peptidų, neturinčių pastebimo histaminą atlaisvinančio
aktyvumo, skaičius paskutiniu metu buvo didinamas
(pvz., JAV P Nr. 511094). Siekiant pabrėžti bet kokių
10 LH-AH antagonistinių peptidų farmakologinį efektą,
reikalinga kontroliuojanti atlaisvinimo sistema
endogeniniam LH-AH konkuruojančiam slopinimui iverkti.
Kadangi histaminą atlaisvinantis aktyvumas gali būti
žemas, bet tokiuose peptiduose jis egzistuoja, tuomet
10 reikalingas nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas,
kurio pirminis staigus, tuoj po įvedimo, suskilimas yra
užslopintas.

15 Ypač svarbu nepertraukiamai atlaisvinamo (pvz., 1-3 mėn.) preparato atveju užtikrinti teigiamą ir pastovų peptido atlaisvinimą, norint užtikrinti norimą efektą.

20 Tuo pačiu metu reikalingas jautrus ilgalaikis nepertraukiamai atlaisvinamo preparato gavimo būdas su fiziologiškai aktyvaus peptido, ypač LH-AH antagonistinių peptidų, aukštu peptido atskyrimo greičiu, norint užtikrinti reikiamą efektyvumo laipsnį.

Šis išradimas siejasi su:

1) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu, kurio sudėtyje yra fiziologiškai aktyvus peptidas, kurio formulė:



35 kur X yra acilo grupė;

R_1 , R_2 ir R_4 kiekvienas yra aromatinė grupė;

R_3 yra D-amino rūgšties liekana arba grupė, kurios formulė:

5



10

kur R_3' yra heterociklinė grupė;

15 R_5 yra grupė, kurios formulė $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}_5'$, kur n reikšmė yra 2 arba 3, ir R_5' yra amino grupė, kuri nebūtinai gali būti pakeista, aromatinė ciklinė grupė arba O - glikozilo grupė;

20 R_6 yra grupė, kurios formulė $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}_6'$, kur n reikšmė yra 2 arba 3, ir R_6' yra amino grupė, kuri nebūtinai turi būti pakeista;

R_7 yra D-amino rūgšties liekana arba azaglicilo liekana; ir

25

Q yra vandenilis arba žemesnė alkilo grupė arba jo druska ir biodegraduojantis polimeras, turintis galinę karboksilo grupę,

30 2) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 1 punktą, kur X yra C_{2-7} alkanoilo grupė, kuri nebūtinai gali būti pakeista - arba 6- narių heterocikline karboksamido grupe,

35 3) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal punktą 2, kur X yra C_{2-4} alkanoilo grupė, kuri nebūtinai gali būti pakeista tetrahidrofurilkarboksamido grupe,

4) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 1 punktą, kur X yra acetilas,

5) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 1 punktą, kur biodegraduojantis polimeras yra (A) glikolio rūgšties ir hidroksikarboksilinės rūgšties kopolimero, kurio formulė:



kur R yra alkilo grupė iš 2-8 anglies atomų, ir (B) polilaktinės rūgšties mišinys,

6) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 1 punktą, kur X yra acetilas, ir biodegraduojantis polimeras yra (A) glikolio rūgšties ir hidroksikarboksilinės rūgšties kopolimero, kurio formulė (II), ir (B) polilaktinės rūgšties mišinys,

7) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 5 punktą, kur kopolimero molekulinio svorio vidurkis nuo 2,000 iki 50,000, kaip nustatyta GPC,

8) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 5 punktą, kur kopolimero dispersijos reikšmė nuo 1.2 iki 4.0,

9) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 5 punktą, kur polilaktinės rūgšties molekulinio svorio vidurkis nuo 1,500 iki 30,000, kaip nustatyta GPC,

10) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 5 punktą, kur polilaktinės rūgšties dispersijos reikšmė nuo 1.2 iki 4.0,

- 11) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 1
punktą, kur biodegraduojantis polimeras yra pieno
rūgšties ir glikolio rūgšties kopolimeras,
- 5 12) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 11
punktą, kur kopolimero molekulinio svorio vidurkis nuo
5,000 iki 25,000, kaip nustatyta GPC,
- 10 13) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 11
punktą, kur kopolimero dispersijos reikšmė nuo 1.2 iki
4.0,
- 15 14) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 1
punktą, kur fiziologiškai aktyvaus peptido santykis su
biodegraduojančiu polimeru yra nuo 0.01 iki 50% (w/w),
- 20 15) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 1
punktą, kur fiziologiškai aktyvus peptidas yra LH-AH
antagonistas,
- 25 16) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 1
punktą, kur fiziologiškai aktyvus peptidas yra
-CONHCH₂COD₂Nal-D₄ClPhe-D₃Pal-Ser-NMeTyr-DLys
(Nic)-Leu-Lys (Nisp)-Pro-DAlaNH₂ arba jo acetatas,
- 30 17) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 1
punktą, kur fiziologiškai aktyvus peptidas yra
NACD₂Nal-D₄ClPhe-D₃Pal-Ser-NMeTyr-DLys (Nic)-Leu-Lys
(Nisp)-Pro-DAlaNH₂ arba jo acetatas,
- 35 18) Nepertraukiamai atlaisvinamu preparatu pagal 1
punktą, kur fiziologiškai aktyvus peptidas yra
NACD₂Nal-D₄ClPhe-D₃Pal-Ser-Tyr-DhArg-DhArg (Et₂)-Leu-
hArg (Et₂)-Pro-DAlaNH₂ arba jo acetatas,

- 19) Nepertraukiamai atlaisvinamo preparato gavimo būdu, kuris susideda iš fiziologiškai aktyvaus peptido, kurio formulė (I), arba jo druskos ir biodegraduojančio polimero, turinčio galinę karboksilinę grupę, ištirpinimo tirpiklyje, kuris pakankamai gerai nesimaišo su vandeniu, ir minėto tirpiklio pašalinimo,
- 20) Būdu pagal 19 punktą, kur biodegraduojantis polimeras yra (A) glikolinės rūgšties ir hidrokarboksilinės rūgšties kopolimero, kurio formulė (II), ir (B) polilaktinės rūgšties mišinys,
- 21) Būdu pagal 19 punktą, kur X yra acetilas ir biodegraduojantis polimeras yra (A) glikolinės rūgšties ir hidrokarboksilinės rūgšties, kopolimero, kurio formulė (II) bei (B) polilaktinės rūgšties mišinys,
- 22) Būdu pagal 19 punktą, kur biodegraduojantis polimeras yra pieno rūgšties ir glikolinės rūgšties kopolimeras,
- 23) Būdu pagal 19 punktą, susidedantį iš biodegraduojančio polimero ir fiziologiškai aktyvaus peptido, ištirpinimo tirpiklyje, kuris pakankamai gerai nesimaišo su vandeniu, ir pridedant gautą tirpalą į vandens terpę, kad susidarytų A/V emulsija,
- 24) Nepertraukiamai atlaisvinamo preparato gavimo būdu, apimančio biodegraduojančio polimero, kuris susideda iš (A) glikolio rūgšties ir hidroksikarboksilinės rūgšties kopolimero, kurio formulė:



kur R yra alkilo grupė su 2-8 anglies atomais, ir (B) polilaktinės rūgšties mišinio, ir vandenyje netirpaus fiziologiškai aktyvaus peptido arba jo druskos ištirpinimo tirpiklyje, kuris nepakankamai gerai
5 maišosi su vandeniu, ir minėto tirpiklio pašalinimo,

25) Būdu pagal 24 punktą, kuris po biodegraduojančio polimero ir vandenyje nepakankamai tirpaus peptido arba jo druskos tirpinimo tirpiklyje, nesimaišančiame su
10 vandeniu, toliau susideda iš A/V emulsijos susidarymo, gautą tirpalą pridedant į vandens terpę.

Naudojamų sutrumpinimų reikšmės:

NACD2Nal:	N-Acetil-D-3-(2-naftil)alanilas
D4ClPhe:	D-3-(4-Chlorfenil)alanilas
D3Pal:	D-3-(3-Piridil)alanilas
NMeTyr:	N-Metiltirozilas
DLys(Nic):	D-(Ipsilon-N-nikotinoil)lizilas
Lys(Nisp):	(Ipsilon-N-izopropil)lizilas
DLys(AzaglyNic):	D-{1-Aza-(N-nikotinoil)glicil} lizilas
DLys(AzaglyFur):	D-{1-Aza-(N-2-furoil)glicil} lizilas

15

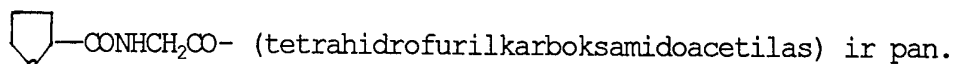
Visų kitų amino rūgščių sutrumpinimai naudojami pagal IUPACIUB Komisijos Biocheminei Nomenklatūrai reikalavimus (European Journal of Biochemistry 138,9-37, 1984) arba trumpinama, kaip įprasta. Esant junginių optiniams
20 izomerams, naudojamas L-izomeras, jeigu kitaip nenurodyta.

Pagal šį išradimą peptidas (I) pasižymi LH-AH antagonistiniu aktyvumu ir efektyviai naudojamas nuo hormonų
25 priklausančių susirgimų, tokių, kaip prostatos vėžys, prostatomegalija, endometrioze, histeromijoma, metrofi-

broma, ankstyvas lytinis subrendimas, pieno liaukų vėžys, gydymui, taip pat kaip kontracetinė priemonė.

- Pagal formulę (I) acilo grupė X yra tinkama, kai
- 5 gaunama iš karboksilinės rūgšties. Acilo grupės pavyzdžiai yra C_{2-7} alkanoilas, C_{7-15} cikloalkenoilas (pvz., cikloheksenoilas), C_{1-6} alkilkarbamoilas (pvz., etilokarbamoilas), 5- arba 6-naris heterociklinis karbonilas (pvz., piperidinokarbonilas) ir karbamoilo
- 10 grupė, kuri nebūtinai turėtų būti pakeista. Tinkama acilo grupė yra C_{2-7} alkanoilo grupė (pvz., acetilo, propionilo, butirilo, izobutirilo, pentanoilo, hekzanoilo ar heptanoilio), kuri nebūtinai turėtų būti pakeista, tinkamesnė C_{2-4} alkanoilo grupė (pvz., acetilo,
- 15 propionilo, butirilo, izibutirilo), kuri nebūtinai turėtų būti pakeista. Pakaitai yra, pvz., C_{1-6} alkilamino grupė (pvz., metilamino, etilamino, dietilamino, propilamino), C_{1-3} alkanoilo grupė (pvz., formilamino, acetiamino, propionilamino), C_{7-15} cikloalkenoilo amino
- 20 grupė (pvz., cikloheksenoilamino), C_{7-15} arilkarbonilamino grupė (pvz., benzoilamino) 5- arba 6-narė heterociklinė karboksamido grupė (pvz., tetrahidrofurilkarboksamido, piridilkarboksamido, furilkarboksamido), hidroksilo grupė, karbamoilo grupė, formilo
- 25 grupė, karboksilo grupė, 5- arba 6-narė heterociklinė grupė (pvz., piridilo, morfolino). Tinkami pakaitai yra 5- arba 6-narė heterociklinė karboksamido grupė (pvz., tetrahidrofurilkarboksamido, piridilkarboksamido, furilkarboksamido).
- 30
- X tinkamesnė yra C_{2-7} alkanoilo grupė, kuri nebūtinai turėtų būti pakeista 5- arba 6-narė heterocikline karboksamido grupe.
- 35
- X tinkamesnė C_{2-4} alkanoilo grupė, kuri nebūtinai turi būti pakeista tetrahidrofurilkarboksamido grupe.

Specifinai X pavyzdžiai yra acetilas.



5 Aromatinė ciklinė R₁, R₂ arba R₄ grupė gali būti, pavyzdžiui, aromatinė ciklinė grupė iš 6-12 anglies atomų. Aromatinių ciklinių grupių pavyzdžiai yra fenilas, naftilas, antrilas ir pan. Tinkamos aromatinės
10 ciklinės grupės iš 6-10 anglies atomų, tokios kaip fenilas ir naftilas. Šios aromatinės ciklinės grupės kiekviena gali turėti nuo 1 iki 5, geriau nuo 1 iki 3, tinkamus pakaitus atitinkamose žiedo vietose. Tokie pakaitai yra hidroksilas, halogenas, aminotriazolil -
15 pakeistas aminos, alkoksi ir pan. Geriau - hidroksi, halogenas ir aminotriazolil - pakeistas aminos.

Aukščiau paminėtas halogenas yra fluorinas, chlorinas, brominas ir jodinas.

20 Minėto aminotriazolil - pakeisto amino aminotriazolio pusė įjungia tarp kitų 3-amino-1H-1,2,4-triazol-5-ilą, 1H-1,3,4-triazol-2-ilą, 5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-ilą, 3-amino-2H-1,2,4-triazol-5-ilą, 4-amino-1H-1,2,3-triazol-5-ilą, 4-amino-2H-1,2,3-triazol-5-ilą ir pan.

Tinkama alkoksi grupė, susidedanti iš 1-6 anglies atomų (pvz., metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, butoksi, izobutoksi ir t.t.).

30 Labiau tinkamas R₁ yra naftilas arba halofenilas. Labiau tinkamas R₂ yra halofenilas. Labiau tinkamas R₄ yra hidroksifenilas arba aminotriazolilamino - pakeistas fenilas.

35 D-amino rūgšties liekana R₃ tinkama α-D-amino rūgšties liekana iš 3-12 anglies atomų. Amino rūgščių pavyzdžiai

5 yra leucinas, izoleucinas, norleucinas, valinas, norvalinas, 2-aminobutirinė rūgštis, fenilalaninas, serinas, treoninas, metioninas, alaninas, triptofanas ir aminoizobutirinė rūgštis. Šios amino rūgštys gali turėti tinkamas apsaugines grupes (apsauginės grupės, minimos straipsnyje, yra t-butil, t-butoksi, t-butoksi-karbonilas ir t.t.).

10 Heterociklinę grupę R_3 sudaro 5- arba 6-narės heterociklinės grupės, turinčios nuo 1 iki 2 azoto arba sieros atomų, kaip hetero-atomų, kurie nebūtinai turi susilydyti į benzolo žiedą. Kaip būdingi gali būti paminėti tienilas, pirolilas, tiazolilas, izotiazolilas, imidazolilas, pirazolilas, piridilas, 3-piridilas, 15 piridazinilas, pirimidinilas, pirazinilas, 3-benzo {b} tienilas, 3-benzo{b}-3-tienilas, indolilas, 2-indolilas, izoindolilas, 1H-indazolilas, benzoimidazolilas, benzotiazolilas, kvinolilas, izokvinolilas ir t.t. Ypač tinkamas R_3' - piridilas arba 3-benzo {b} 20 tienilas.

Aromatinės ciklinės R_5 grupės gali būti tos pačios, kaip aromatinės ciklinės grupės R_1 , R_2 arba R_4 . Aromatinė ciklinė grupė gali turėti nuo 1 iki 5, geriau 25 nuo 1 iki 3, tinkamus pakaitus atitinkamose žiedo pozicijose. Pakaitai gali būti tokie pat, kaip minėti pakaitai R_1 , R_2 arba R_4 . Ypač tinkamas pakaitas yra aminotriazolil - pakeistas aminos.

30 O-Glikozilo R_5 tinkama glikozilo grupė yra heksozė arba jos darinys. Kaip heksozė gali būti D-gliukozė, D-fruktozė, D-manozė, D-galaktozė, L-galaktozė ir t.t. Kaip minėti dariniai gali būti ir deoksi cukrūs (L- ir D-fukozė, D-kvinovozė, L-ramnozė ir kt.) bei amino 35 cukrūs (D-gliukozaminas, D-galaktozaminas ir kt.). Labiau tinkami deoksi cukrūs (L- ir D-fukozė, D-

kvinovozė, L-ramnozė ir kt.). Tinkamiausia iš jų - L-ramnozė.

5 Amino grupėje pakaitas, kuris nebūtinai turi būti pakeistas, R'5 tarp kitų gali būti ir acilas, karbamoilas, kuris gali būti pakeistas acilu arba amidinu, o pastarasis gali būti vieną arba du kartus pakeistas alkilu.

10 Aukščiau minėtas acilas ir aukščiau minėto karbazoilo acilas yra nikotinoilas, furoilas, tenoilas ir t.t.

15 Aukščiau minėto mono- arba di-alkilamino, alkilo pusė yra tiesios grandinės arba šakotos grandinės alkilo grupės nuo 1 iki 4 anglies atomų, tai yra, metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, izobutilas, sekbutilas ir tert-butilas ir t.t. Tinkamesnė alkilo pusė yra metilas arba etilas.

20 Amino grupės pakaitas, kuris nebūtinai turi būti pakeistas, R'6, yra alkilas ir amidinas, kuris gali būti vieną arba du kartus pakeistas alkilu.

25 Aukščiau minėtas alkilas ir aukščiau minėto mono- arba dialkilamidino alkilas yra tokios alkilo grupės, kokios nurodytos R₅'.

30 D-amino rūgšties liekana R₇ tinkama D-amino rūgšties liekana, turinti nuo 3 iki 9 anglies atomų, būtent, D-alanilas, D-leucinas, D-valilas, D-izoleucilas, D-fenilalanilas ir t.t. Labiau tinkamos amino rūgšties liekanos, turinčios nuo 3 iki 6 anglies atomų, būtent, D-alanilas, D-valilas ir t.t. Tinkamiausia iš jų D-alanilas.

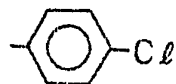
35 Žemesnio alkilo grupė Q gali būti alkilo grupė, kuri nurodyta R₅'. Tinkamiausia Q grupė yra metilas.

Būdingi R_1 pavyzdžiai:

5



,



ir kt.

Būdingi R_2 pavyzdžiai:

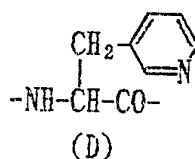
10



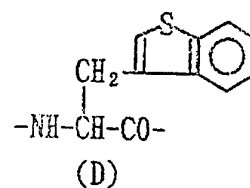
ir kt.

Būdingi R_3 pavyzdžiai:

15



,

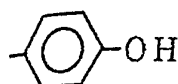


ir kt.

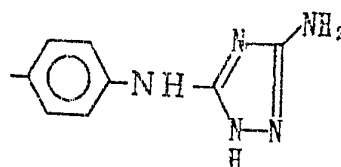
20

Būdingi R_4 pavyzdžiai:

25



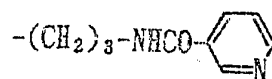
,



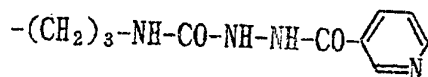
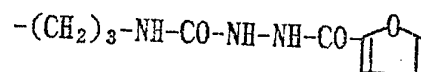
ir kt.

Būdingi R_5 pavyzdžiai:

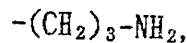
30



,



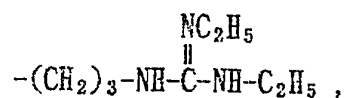
,



35



5

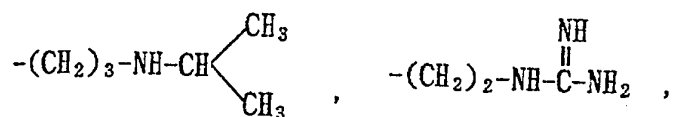


10

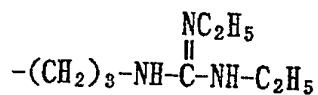
ir kt.

Būdingi R_6 pavyzdžiai:

15



20

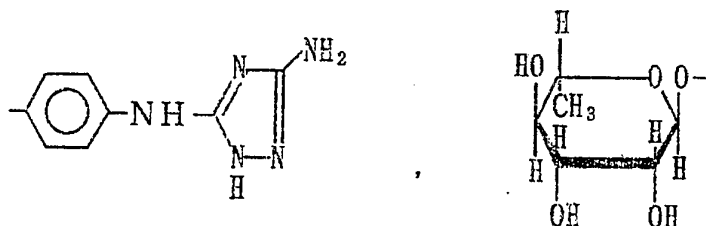


ir kt.

25

Būdingi R_7 pavyzdžiai:

30



ir kt.

Jeigu peptidas (I) turi vieną arba daugiau asimetrinių anglies atomų, susidaro du arba daugiau stereoizomerų. Tiek stereoizomerai, tiek jų mišinys yra taip pat šio išradimo tikslas.

35

Peptidas, kurio formulė (I) gaunamas žinomais būdais. Tipiškas gavimo būdas aprašytas JAV P Nr. 5110904.

5 Peptidas (I) gali būti naudojamas druskos pavidalu, labiau priimtina farmacijai tinkama druska. Jei peptido bazinės grupės yra tokios kaip amino, tai susidarant druskoms, įjungiamos neorganinės rūgštys (pvz., druskos rūgštis, sieros rūgštis, azoto rūgštis ir kt.) arba organinės rūgštys (pvz., anglies rūgštis, hidrokarboninė rūgštis, sukcinilo rūgštis, acto rūgštis, propioninė rūgštis, trifluoracto rūgštis ir kt.). Jei peptidas turi rūgščias grupes, tokias, kaip karboksilas, tai druskos turi neorganines bazines (pvz., šarminius metalus, tokius kaip natris, kalis ir kt., ir šarminius žemės metalus, tokius kaip kalcis, magnis ir kt.) ir organines bazines (pvz., organinius aminus, tokius kaip trietilaminas ir bazinės amino rūgštis, tokias kaip argininas). Peptidas (I) gali būti kompleksinio junginio su metalu pavidalu (pvz., kompleksinis junginys su variu, su cinku ir kt.). Tinkamesnės peptido druskos yra su organinėmis rūgštimis (pvz., anglies rūgštis, hidrokarboninė rūgštis, sukcinilo rūgštis, acto rūgštis, propioninė rūgštis, trifluoracto rūgštis ir kt.). Labiausiai tinkama yra acetatas.

Ypač tinkami peptidai (I) arba druskos:

- 30 1) NAcD2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys(Nic)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DAlaNH₂ arba jo acetatas
- 2) NAcD2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr=DLys(AzaglyNic)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DAlaNH₂ arba jo acetatas
- 35 3) NAcD2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys(AzaglyFur)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DAlaNH₂ arba jo acetatas

4) -CONHCH₂COD₂Nal-D₄ClPhe-D₃Pal-Ser-NMeTyr-DLys(Nic)-Leu-Lys-(Nisp)-Pro-DAlaNH₂ arba jo acetatas

5) NAcD₂Nal-D₄ClPhe-D₃Pal-Ser-Tyr-DhArg(Et₂)-Leu-hArg(Et₂)-Pro-DAlaNH₂ arba jo acetatas

Peptido (I) santykis nepertraukiamai atlaisviname preparate, be kitų faktorių, priklauso nuo peptido tipo, laukiamo farmakologinio efekto bei jo trukmės, ir sudaro apie 0.01-50% (w/w) nuo biodegraduojančio polimero kiekio. Tinkamos ribos yra apie 0.1-40% (w/w), o labiausiai tinkamos yra 1-30% (w/w).

Čia aprašomas polimeras, turintis galinę karboksilinę grupę.

Biodegraduojantis polimeras, apie 1-3 g, ištirpinamas acetono (25 ml), metanolo (5 ml) mišinyje, naudojant fenolftaleiną kaip indikatorius, tirpalo karboksilinės grupės greitai nutitruojamos 0.05 N spiritiniu kalio hidroksido tirpalu, pastoviai maišant kambario temperatūroje (20°C). Molekulinių svorių vidurkių skaičius, pagal galinės grupės nustatymą, paskaičiuojamas pagal šią lygybę:

Molekulinių svorių vidurkių skaičius pagal galinės grupės nustatymą = $20000 \times A/B$

kur A yra biodegraduojančio polimero masė (g),

B yra nutitruotas 0.05 N spiritinio kalio hidroksido tirpalo kiekis (ml)

Aukščiau nurodytas paskaičiavimas yra molekulinių svorių vidurkių skaičius pagal galinės grupės nustatymą.

Tai galima pailiustruoti, kaip pavyzdį paėmus polimerą, turintį galinę karboksilo grupę, gaunamą nekatalitinės dehidratacinės polikondensacijos metu iš vienos arba daugiau α -hidroksi rūgščių, molekulinų svorių vidurkių skaičius pagal galinės grupės nustatymą yra apytikriai lygus molekulinų svorių vidurkių skaičiui, nustatytam GPC. Priešingai, tuo atveju, kai polimeras neturi pakankamai laisvų galinių karboksilo grupių, susidarančių iš ciklinio dimero atviro žiedo polimerizacijos metu ir panaudojant katalizatorius, tada molekulinų svorių vidurkių skaičius pagal galinių grupių nustatymą yra žymiai didesnis, negu molekulinų svorių vidurkių skaičius, nustatytas GPC. Pagal šį skirtumą polimeras, turintis galines karboksilines grupes, gali būti aiškiai atskiriamas nuo polimero, neturinčio galinių karboksilo grupių. Taigi, čia naudojamas terminas "biodegraduojantis polimeras, turintis galinę karboksilo grupę" reiškia biodegraduojantį polimerą, kurio molekulinų svorių vidurkių skaičius, nustatytas GPC, pilnai atitinka molekulinų svorių vidurkių skaičių pagal galinių grupių nustatymą.

Jeigu molekulinų svorių vidurkių skaičius pagal galinės grupės nustatymą yra absoliuti reikšmė, tai molekulinų svorių vidurkių skaičius, nustatytas GPC yra santykinė reikšmė, kuri priklauso nuo analitinių ir atlikimo sąlygų (tokių, kaip judrios fazės tipas ir kolonėlė, parenkama substancija, parenkamo pjūvio plotis, parinkta bazinė linija ir kt.). Be to, dvi skaitmeninės reikšmės apibendrinant negali koreliuoti. Taigi, naudojant terminą, molekulinų svorių vidurkių skaičius, nustatytas GPC būdu "pilnai atitinka" molekulinų svorių vidurkių skaičių pagal galinės grupės nustatymą, reiškia, kad pastaruoju būdu nustatytas molekulinų svorių vidurkių skaičius yra 0.4-2 kartai, labiau tinkamas 0.5-2 kartai, labiausiai tinkamas 0.8-1.5 kartai, lyginant su GPC nustatytu

molekulinių svorių vidurkių skaičiumi. Aukščiau panaudotas terminas, kad molekulinių svorių vidurkių skaičius pagal galinės grupės nustatymą yra "žymiai didesnis" reiškia, kad jis yra du arba daugiau kartų didesnis, negu gautas GPC.

Šiame išradime siūlomas polimeras, kurio molekulinių svorių vidurkių skaičius, nustatytas GPC, pilnai atitinka molekulinių svorių vidurkių skaičių pagal galinės grupės nustatymą.

Kaip būdingi pavyzdžiai biodegraduojančio polimero, turinčio galinę karboksilo grupę, gali būti paminėti polimerai ir kopolimerai, taip pat jų mišiniai, kurie nekatalitinės dehidratacinės polikondensacijos reakcijos metu sintezuojami iš vienos arba daugiau α -hidroksi rūgščių rūšių (pvz., glikolinė rūgštis, pieno rūgštis, hidroksibutylinė rūgštis ir kt.), iš hidrosidikarboksilinių rūgščių (pvz., obuolių rūgštis ir kt.), iš hidrositrikarboksilinių rūgščių (pvz., citrinos rūgštis) ir t.t., poli- α -cianoakriliniai esteriai, poliamino rūgštys (pvz., poli- γ -benzil-L-glutaminė rūgštis ir kt.), obuolių rūgšties anhidrido kopolimerai (pvz., stirolo-maleininės rūgšties kopolimeras) ir t.t.

Polimerizacija gali būti atsitiktinė, blokuota ir graft-polimerizacija. Kai bet kuriuose iš aukščiau minėtų α -hidroksi rūgščių, hidrosidikarboninių rūgščių ir hidrositrikarboninių rūgščių molekulėje yra aktyvus optinis centras, gali būti naudojama bet kurios, tiek D-, tiek L- ir DL- formos.

Biodegraduojantis polimeras, kurio galinė grupė yra karboksilas, tinkamas toks, kuriame yra (A) glikolio rūgšties ir hidrosikarboksilinės rūgšties kopolimero, kurio formulė:



5

kur R yra alkilo grupė nuo 2 iki 8 anglies atomų ir (B) polilaktinės rūgšties mišinys arba pieno rūgšties - glikolio rūgšties kopolimeras.

- 10 Pagal formulę (II) tiesios arba šakotos grandinės alkilo grupę nuo 2 iki 8 anglies atomų, kuri yra R, sudaro etilas, propilas, izopropilas, butilas, izobutilas, sek-butilas, tert-butilas, pentilas, izopentilas, neopentilas, tert-pentilas, 1-etilpropilas, hek-
- 15 silas, izoheksilas, 1,1-dimetilbutilas, 2,2-dimetilbutilas ir 2-etilbutilas. Iš jų tinkami tiesios arba šakotos grandinės alkilai nuo 2 iki 5 anglies atomų. Tinkamesni yra etilas, propilas, butilas ir izobutilas. Labiausiai tinkamas R yra etilas.

20

- Hidroksikarboksilo rūgštis, kurios formulė (II), yra 2-hidroksibutiro rūgštis, 2-hidroksivalerijono rūgštis, 2-hidroksi-3-metilbutiro rūgštis, 2-hidroksikaprono rūgštis, 2-hidroksiizokaprono ir 2-hidroksikaprino rūgštis. Tinkamesnės yra 2-hidroksibutiro rūgštis, 2-hidroksivalerijono rūgštis, 2-hidroksi-3-metil-butiro rūgštis ir 2-hidroksikaprono rūgštis. Labiausiai tinkama hidroksikarboksilo rūgštis, kurios formulė (II) yra 2-hidroksibutiro rūgštis. Kadangi šios hidroksikarboksilo rūgštys gali būti tiek D-, tiek L- ir D,L-junginiai, tinkamas D-/L- (mol%) santykis 75/25-25/75 ribose. Labiau tinkama hidroksikarboksilo rūgštis, kai D-/L- (mol%) santykis 60/40-40/60 ribose. Labiausiai tinkama hidroksikarboksilo rūgštis, kai D-
- 30 /L- (mol%) santykis 55/45-45/55 ribose.
- 35

Pagal glikolio rūgštis ir minėtos hidroksikarboksilo rūgštis kopolimerą, kurio formulė (II) (toliau bus vadinama glikolio rūgštis kopolimeras), kopolimerizacijos tipas gali būti atsitiktinis, blokuotas arba graft-kopolimerizacija. Labiau tinkami yra atsitiktiniai kopolimerai.

Hidroksikarboksilo rūgštys, kurių formulė (II), gali būti naudojamos vienos arba kombinacijoje.

10

Glikolio rūgštis ir hidroksikarboksilo rūgštis (II) minėtame glikolio rūgštis kopolimere (A) tinkamas santykis yra apie 10-75 mol % nuo glikolio rūgštis ir hidroksikarboksilo rūgštis balanso. Labiau tinkamas kopolimeras, kuriame šis santykis yra 20-75 mol %. Tinkamiausias kopolimeras, kuriame yra šis santykis yra 40-70 mol %. Minėto glikolio rūgštis kopolimero molekulinio svorio vidurkis yra 2.000-50.000 ribose. Tinkamas vidurkis - 3.000-40.000 ribose. Tinkamesnis 8.000-30000 ribose. Tinkama dispersijos reikšmė (molekulinių svorių vidurkis/molekulinių svorių vidurkių skaičius) 1.2-4.0 ribose. Ypač tinkami kopolimerai, kurių dispersijos reikšmė 1.5-3.5 ribose.

Glikolio rūgštis kopolimeras (A) gali būti sintezuojamas pagal žinomą technologiją, pvz., pagal japonų atvirą paraišką patentui Nr. 28521/1986.

Polilaktinė rūgštis, naudojama šiame išradime, gali būti L- ir D-junginiai arba bet kuris jų mišinys. Tinkamos tokios, kai D-/L-santykis (mol %) yra 75/25-20/80 ribose. Labiau tinkamas polilaktinės rūgštis D-/L- (mol %) santykis yra 60/40-25/75 ribose. Tinkamiausias polilaktinės rūgštis D-L- (mol %) santykis yra 55/45-25/75 ribose. Tinkamas polilaktinės rūgštis molekulinių svorių vidurkis 1,500-30,000 ribose, tinkamesnis 2,000-20,000 ribose ir tinkamiausias 3,000-

15,000 ribose. Polilaktinės rūgšties dispersijos reikšmė tinkama 1.2-4.0 ribose, tinkamesnė 1.5-3.5.

5 Polilaktinė rūgštis gali būti sintezuojama dviem alternatyviniais būdais, būtent, laktido, kuris yra pieno rūgšties dimeras, atviro žiedo polimerizacijos būdu ir pieno rūgšties dehidratacinės polikondensacijos būdu. Šiame išradime naudojamos, palyginti, žemo molekulinio svorio, polilaktinės rūgšties gamybos
10 tinkamas būdas, naudojant tiesioginę pieno rūgšties polikondensacijos dehidrataciją. Šis būdas aprašomas Japonijos atviroje paraiškoje patentui 28521/1986.

Šiame išradime farmacijai tinkamos glikolio rūgšties
15 kopolimero (A) ir polilaktinės rūgšties (B) naudojamas santykis (A)/(B) (pagal svorį) yra 10/90-90/10 ribose. Tinkamas mišinio santykis 20/80-80/20 ribose. Tinkamiausias santykis 30/70-70/30 ribose. Jeigu proporcijoje arba (A), arba (B) yra per didelis, tai gautame
20 preparate vaistus atlaisvinantis pavyzdys labai nesiskirs nuo pavyzdžio, gauto kai (A) arba (B) naudojami atskirai, todėl galima pasakyti, kad pavyzdį įmanoma gauti, naudojant tinkamą (A) ir (B) mišinį. Glikolio rūgšties kopolimero ir polilaktinės rūgšties
25 degradacijos arba eliminavimo greitis žymiai priklauso nuo jų molekulinų svorių ir sudėties, bet apskritai, esant glikolio rūgšties kopolimero degradacijos ir eliminavimo greičiams santykinai per aukšties, atlaisvinimo periodas gali būti prailginamas,
30 padidinant polilaktinės rūgšties molekulinį svorį arba sumažinant mišinio santykį (A)/(B). Atvirkščiai, atlaisvinimo trukmė gali būti sutrumpinama, mažinant polilaktinės rūgšties molekulinį svorį arba padidinant mišinio (A)/(B) santykį. Toliau, atlaisvinimo trukmė
35 gali būti reguliuojama, pakeitus rūšį arba santykinį hidroksikarboksilo rūgšties, kurios formulė (II), kiekį.

Kai pieno rūgšties ir glikolio rūgšties kopolimeras naudojamas kaip biodegraduojantis polimeras, jo polimerizacijos santykis (pieno rūgštis/glikolio rūgštis) (mol %) tinkamas 100/0-40/60 ribose. Tinkamesnis santykis 90/10-50/50 ribose.

Minėto kopolimero molekulinį svorių vidurkis tinkamas 5,000-25,000 ribose. Labiau tinkamos ribos nuo 7,000 iki 20,000.

Minėto kopolimero dispersijos laipsnis (molekulinį svorių vidurkis/molekulinį svorių vidurkių skaičius) tinkamas nuo 1.2 iki 4.0. Tinkamesnės ribos nuo 1.5 iki 3.5.

Aukščiau minėtas pieno rūgšties ir glikolio rūgšties kopolimeras gali būti sintezuojamas pagal žinomą technologiją, pavyzdžiui, pagal būdą, aprašytą Japonijos atviroje paraiškoje patentui 28521/1986.

Pieno rūgšties ir glikolio rūgšties kopolimero suskaldymo ir išnykimo greitis labai priklauso nuo sudėties ir molekulinio svorio, bendrai paėmus, esant mažesnei glikolio rūgšties frakcijai, yra žemesnis suskaldymo ir išnykimo greitis. Taigi vaistų atlaisvinimo trukmė gali būti pratęsiama, sumažinant glikolio rūgšties frakciją arba padidinant molekulinį svorį. Atvirkščiai, atlaisvinimo trukmė gali būti sumažinama, padidinant glikolio rūgšties frakciją arba sumažinant molekulinį svorį. Prailginant nepertraukiamai atlaisvinamo preparato veikimą (pvz., iki 1-4 mėn.), tinkamas naudoti pieno rūgšties ir glikolio rūgšties kopolimeras, kurio polimerizacijos greitis yra aukščiau minėtose ribose ir tinkamas molekulinį svorių vidurkis taip pat aukščiau minėtose ribose. Jeigu pieno rūgšties ir glikolio rūgšties kopolimero suskaldymo

- greitis aukštesnis, negu aukščiau paminėto polimerizacijos santykio ir molekulinų svorių vidurkių ribos, tai sunku kontroliuoti pradinį skaldymą. Priešingai, jeigu pieno rūgšties ir glikolio rūgšties kopolimero
- 5 suskaldymo greitis žemesnis, negu aukščiau minėto polimerizacijos santykio ir molekulinų svorių vidurkių ribos, tai susidarys periodai, per kuriuos nebus atlaisvinamas efektyvus vaistų kiekis.
- 10 Pagal šį išdėstymą molekulinio svorių vidurkis ir dispersijos laipsnis reiškia molekulinį svorį polistirolo sąlygomis, kaip nustatyta gelio pralaidumo chromatografija (GPC), naudojant 9 polistirolus, kurių
- 15 molekulinų svorių vidurkiai sudaro 120,000, 52,000, 22,000, 9,200, 5,050, 2950, 1,050, 580 ir 162 ir dispersijos reikšmė skaičiuojama, atitinkamai panaudojant tą patį molekulinį svorį. Tai buvo nustatyta, naudojant GPC kolonėlę KF804Lx2 (Showa Denko), R1 Monitor L-3300 (Hitachi) ir kaip judrią fazę naudojant
- 20 chloroformą.
- Šio išradimo nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas gaunamas, peptidą (I) ir biodegraduojantį polimerą, turintį galinę karboksilo grupę, ištirpinant tirpiklyje, nesimaišančiame pakankamai su vandeniu, ir tada pašalinant minėtą tirpiklį.
- 25
- Tirpiklis, pakankamai nesimaišantis su vandeniu yra toks tirpiklis, kuris ne tik pakankamai nesimaišo su
- 30 vandeniu ir sugeba ištirpinti biodegraduojantį polimerą, bet ir toks, kuris paverčia gautą polimero tirpalą sugebančiu ištirpinti peptidą (I). Tinkamas yra toks tirpiklis, kurio tirpumas vandenyje ne didesnis negu 3% (w/w) atmosferos temperatūroje (20°C). Tokio
- 35 tirpiklio virimo taškas tinkamesnis ne aukštesnis negu 120°C. Taigi, tokie tirpikliai yra halogeninti angliavandeniliai (pvz., dichlormetanas, chloroformas,

chloretanas, trichloretanas, anglies tetrachloridas ir pan.), alkilo eteriai iš 3 arba daugiau anglies atomų (pvz., izopropilo eteris ir pan.), riebalinės rūgšties alkilo esteris (iš 4 arba daugiau anglies atomų),
5 (pvz., butilo acetatas), aromatiniai angliavandeniliai (pvz., benzolas, toluolas, ksilolas ir pan.) ir t.t. Šie tirpikliai gali būti kombinuojami iš 2 arba daugiau rūšių. Labiau tinkami tirpikliai yra halogeninti angliavandeniliai (pvz., dichlormetanas, chloroformas,
10 chloretanas, trichloretanas, anglies tetrachloridas ir pan.). Tinkamiausias yra dichlormetanas.

Tirpiklio pašalinimas gali vykti si sistemoje žinomais būdais. Pavyzdžiui, išgarinant tirpiklį atmosferos
15 slėgyje arba palaipsniui mažinant slėgį, pastoviai maišant propeleriniu maišikliu arba magnetiniu maišikliu, arba išgarinant tirpiklį rotoriniame garintuve, kontroliuojant vakuumą.

20 Pagal šią išradimą nepertraukiamai atlaisvinamo preparato gavimo būdas, tirpinant peptidą (I) biodegraduojantį polimerą, kuris turi galinę karboksilo grupę, reiškia pasiekti tokias sąlygas, kad gautame tirpale įprastoje temperatūroje (20°C) vizualiai nesimatytų
25 neištirpusio peptido pastebimų liekanų. Šioje trikomponentinėje sistemoje, susidedančioje iš peptido (I), biodegraduojančio polimero ir tirpiklio, ištirpusio peptido kiekis, priklauso nuo galinių karboksilo grupių skaičiaus biodegraduojančio polimero svorio
30 vienetui. Tuo atveju, kai peptido ir galinės karboksilo grupės santykis 1:1, teoriškai toks pat moliarinis peptido kiekis gali būti ištirpęs, kiek yra galinių karboksilo grupių. Tačiau apibendrinti yra sunku dėl tirpiklio, peptido molekulinio svorio ir biodegraduojančio polimero kombinacijos. Tačiau gaminant
35 nepertraukiamai atlaisvinamą preparatą, peptido ištirpimas gali būti 0.1-100% ribose (w/w), tinkamos 1-

70% (w/w) ribos, tinkamiausios 2-50% (w.w) ribos, atsižvelgiant į biodegraduojantį polimerą, ištirpintą tirpiklyje.

- 5 Toliau šis išradimas yra susijęs su nepertraukiamai atlaisvinamo preparato gavimo metodu, tirpinant biodegraduojantį polimerą, kuris susideda iš (A) glikolio rūgšties ir hidroksikarboksilo rūgšties kopolimero, kurio formulė

10



- 15 kur R yra alkilo grupė nuo 2 iki 8 anglies atomų ir (B) polilaktinės rūgšties mišinio ir nepakankamai vandenyje tirpus fiziologiškai aktyvus peptido arba jo druskos, tirpiklyje, nepakankamai besimaišančiame su vandeniu, ir tada pašalinant minėtą tirpiklį.

20

- Fiziologiškai aktyvus nepakankamai vandenyje tirpus peptidas nėra ribojamas, jis gali būti natūraliai susidaręs peptidas, gali būti sintetinis arba pusiau sintetinis peptidas. Tinkami fiziologiškai aktyvūs peptidai, turintys vieną arba daugiau aromatinių grupių šoninėse grandinėse (pvz., grupės, susidariusios iš benzolo, naftalino, fenantreno, antraceno, piridino, pirolo, indolo ir pan.). Labiau tinkami fiziologiškai aktyvūs peptidai, turintys 2 arba daugiau aromatinių grupių šoninėse grandinėse. Ypač tinkami fiziologiškai aktyvūs peptidai, turintys 3 arba daugiau aromatinių grupių šoninėse grandinėse. Šios aromatinės grupės toliau gali būti pakeistos.

- 35 Vandenyje nepakankamai tirpus fiziologiškai aktyvus peptidas, naudojamas šiame išradime, tinkamesnis toks, kurio tirpumas vandenyje ne didesnis kaip 1%, ir kuris

susideda iš dviejų arba daugiau amino rūgščių ir molekulinis svoris 200-30000. Tinkamesnės molekulinio svorio ribos 300-20000, dar labiau tinkamesnės 500-10000.

- 5
- Fiziologiškai aktyvaus peptido pavyzdžiai paminėtini - luteinizuojančių hormonų - atlaisvinančių hormonų (LH-AH) antagonistai (JAV patentai Nr. 4,086,219, Nr. 4,124,577, Nr. 4,253,997 ir Nr. 4,317,815 ir pan.),
- 10 insulinas, somatostatinas, somatostatino dariniai (JAV patentai Nr. 4,087,390, Nr. 4,093,574, Nr. 4,100,117, Nr. 4,253,998 ir pan.), augimo hormonas, prolaktinas, adrenokortikotropinis hormonas (AKTH), melanocitus stimuliuojantis hormonas (MSH), tiroidinio hormono-
- 15 atlaisvinančio hormono druskos ir dariniai (žr. JP Kokai S-50-121273 ir S-52-116465), tiroidinis stimuluojantis hormonas (TSH), luteinizuojantis hormonas (LH), tolikulus stimuliuojantis hormonas (FSH), vazopresinas, vazopresino dariniai, oksitocinas,
- 20 kalcitoninas, gastrinas, sekretinas, pankreoziminas, cholecistokininas, angiotenzinas, žmogaus placentos laktogenas, žmogaus choriono gonadotropinas (ŽCG), enkefalinai, enkefalino dariniai (JAV patentas Nr. 4,277,394, EP-A Nr. 31,567), endorfinas, kiotrifinas,
- 25 tuftsinas, timopoetinas, timozinas, timostimulinas, užkrūčio liaukos humoralinis faktorius (ULHF), (FTS) ir jo dariniai (JAV patentas Nr. 4,229,439), kiti užkrūčio liaukos faktoriai, auglio nekrozės faktorius (ANF), kolonijas stimuliuojantis faktorius (KSF), motilinas,
- 30 dinorfinas, bombezinas, neurotenzinas, ceruleinas, bradikininas, prieširdžių natruretinis faktorius, nervų augimo faktorius, ląstelių augimo faktorius, neurotropinis faktorius, peptidai, turintys endotelinį antagonistinį aktyvumą (EP-A Nr. 436189, Nr. 457195 ir
- 35 Nr. 496452, JP Kokai H-3-94692 ir 03-130299) ir šių fiziologiškai aktyvių peptidų fragmentai arba dariniai.

- Fiziologiškai aktyvių peptidų specifiniai pavyzdžiai gali būti fiziologiškai aktyvūs peptidai ir druskos, kurios yra luteinizuojančio hormono-atlaisvinančio hormono (LH-AH) antagonistai ir naudojami su hormonais susijusių ligų, tokių kaip prostatos vėžys, prostatinė hipertrofija, endometriozė, gimdos mioma, ankstyvas lytinis subrendimas, krūties vėžys ir kt., gydymui ir kaip kontracetinė priemonė.
- 10 Fiziologiškai aktyvus peptidas, naudojamas šiame išradime gali būti druskos pavidalu, tinkamesnė farmaciškai priimtina druska. Kai minėtas peptidas turi bazinę grupę, tokią, kaip amino, aukščiau minėta druska gali būti, pvz., druska su neorganine rūgštimi (pvz.,
- 15 druskos rūgštis, sieros rūgštis, azoto rūgštis ir pan.) arba su organine rūšimi (pvz., anglies rūgštis, angliavandenilio rūgštis, gintaro rūgštis, acto rūgštis, propioninė rūgštis, trifluoracto rūgštis ir pan.). Kai peptidas turi rūgščių grupę, tokią, kaip
- 20 karboksilas, druska gali būti, pvz., su neorganine baze (pvz., šarminiais metalais tokiais, kaip natris, kalis, taip pat šarminiais žemės metalais, tokiais, kaip kalcis, magnis ir pan.) arba su organine baze (pvz., organiniais aminais, tokiais, kaip trietilaminas, taip
- 25 pat bazinėmis amino rūgštimis, tokiomis, kaip argininas ir pan.). Peptidas gali būti kompleksinis su metalu junginys (pvz., kompleksas su variu, su cinku ir pan.).
- 30 Fiziologiškai aktyvaus peptido arba jo druskos specifiniai pavyzdžiai nurodomi JAV patente Nr. 5110904, Journal of Medical Chemistry 34,2395-2402, 1991, Recent Results in Cancer Research 124, 113-136, 1992 ir kt. literatūroje.
- 35 Toliau tarp kitų gali būti paminėti fiziologiškai aktyvūs peptidai ir jų druskos, kurių formulė (I).

Tačiau netgi kai fiziologiškai aktyvus peptidas yra vandenyje tirpus, jis gali būti paverčiamas netirpiu dariniu arba paverčiamas netirpia druska, kurios sudėtyje yra vandenyje netirpi rūgštis (pvz., pamoinė rūgštis, tanino rūgštis, stearino rūgštis, palmitino rūgštis ir pan.) ir tai panaudojama išradime.

Šiame išradime preparate panaudojamo fiziologiškai aktyvaus peptido kiekis priklauso nuo peptido rūšies, laukiamo farmakologinio efekto, nuo pageidaujamo efekto trukmės ir t.t. Tačiau, paprastai naudojama tokia proporcija: 0.001-50% (w/w), tinkamesnė 0.01-40% (w/w), tinkamiausia 0.1-30% (w/w), lyginant su biodegraduojančiu polimeru.

Pagal šį metodą naudojamas tirpiklis yra toks pat, kaip aukščiau aprašytas.

Tirpiklis gali būti pašalinamas aukščiau aprašytu būdu.

Šio išradimo nepertraukiamai atlaisvinamo preparato gavimo būdas yra mikroįkapsuliavimas, panaudojant vandens išdžiovinimo techniką arba fazės separavimo techniką, kuri aprašoma žemiau, arba šiems būdams analogišką techniką.

Žemiau aprašomas būdas gali būti taikomas peptidui (I) arba vandenyje nepakankamai tirpiam fiziologiškai aktyviam peptidui, kuriame yra peptidas (I).

Taigi, į biodegraduojančio polimero organiniame tirpiklyje tirpalą peptidas (I) pridedamas tokiu galiniu svorio santykiu, kaip aukščiau minėta, paruošiant organinio tirpiklio tirpalą, kuriame yra peptidas (I) ir biodegraduojantis polimeras.

Dėl to biodegraduojančio polimero organiniame tirpiklyje koncentracija skiriasi priklausomai nuo biodegraduojančio polimero molekulinio svorio ir organinio tirpiklio tipo, bet paprastai parenkama 0.01-80% (w/w) ribose. Tinkamos ribos 0.1-70% (w/w). Labiausiai tinkamos ribos 1-60% (w/w).

Taigi, šis organinio tirpiklio tirpalas, kuriame yra peptidas (I) ir biodegraduojantis polimeras (aliejinė fazė), pridedamas į vandens fazę ir paruošiama A (aliejinė fazė) / V (vandens fazė) emulsija. Aliejinės fazės tirpiklis tada išgarinamas, ruošiant mikrokapsules. Pagal šį metodą paprastai vandens fazės tūris naudojamas 1-1000 kartų didesnis už aliejinės fazės tūrį. Tinkamos ribos 2-5000 kartų, o tinkamiausios ribos 5-2000 kartų.

Emulgatorius gali būti pridedamas į aukščiau minėtą vandens fazę. Emulgatorius paprastai gali būti bet kokia medžiaga, padedanti sudaryti stabilią A/V emulsiją. Tokiu būdu čia gali būti paminėtos anioninės paviršiaus aktyvios medžiagos (natrio oleatas, natrio stearatas, natrio laurilsulfatas ir pan.), neanioninės paviršiaus aktyvios medžiagos (polioksietileno-sorbito riebalinės rūgšties esteriai (Tween 80 ir Tween 60, Atlas milteliai), polioksietileno-ricinos aliejaus dariniai (HCO-60 ir HCO-50, Nikko chemikalai), polivinilpirolidonas, polivinilinis alkoholis, karboksimetilceliuliozė, lecitinas, želatina, hialuroninė rūgštis ir t.t. Šie emulgatoriai gali būti naudojami pavieniai ir deriniuose. Koncentracija gali būti parenkama 0.001-20% (w/w) ribose. Tinkamos ribos 0.01-10% (w/w), tinkamiausios 0.05-5% (w/w).

Susidariusios mikrokapsulės yra atstatomos centrifuguojant arba filtruojant ir praplaunant keliomis porcijomis distiliuoto vandens, kad pašalinti laisvą

- peptidą, tirpiklį ir emulgatorių nuo paviršiaus, tada vėl disperguojant distiliuotame vandenyje ar pan. ir liofilizuojant. Tada, jeigu reikia, mikrokapsulės yra kaitinamos, sumažinus slėgį, vėliau nuo visų mikrokapsulių pašalinamas vandens likutis ir organinis tirpiklis. Tinkamesnis būdas yra biodegraduojančio polimero mikrokapsulių kaitinimas prie temperatūros, kuri 5°C arba daugiau viršija vidutinę stiklo lydymosi temperatūrą, nustatytą pagal skanuojančio kalorimetro temperatūros padidėjimo nuo 10 iki 20°C/min. diferencialą, paprastai ne daugiau kaip 1 savaitę arba 2-3 dienas, tinkamesnis laikas ne daugiau negu 24 val., po to, kai mikrokapsulės pasiekė nustatytą temperatūrą.
- 15 Gaminant mikrokapsules pagal fazės separavimo techniką, susiliejo agentas yra palaipsniui pridedamas į minėto peptido (I) ir biodegraduojančio polimero organiniame tirpiklyje tirpalą, pastoviai maišant taip, kad biodegraduojantis polimeras galėtų atsiskirti ir
- 20 sukietėti. Šis susiliejo agentas yra pridedamas į tūrį, sudarantį 0.01-1000 kartų nuo peptido (I) ir biodegraduojančio polimero organiniame tirpiklyje tirpalo tūrio. Tinkamos ribos yra 0.05-500 kartų, o dar labiau tinkamesnės ribos 0.1-200 kartų.
- 25 Susiliejo agentas turėtų būti polimerinis junginys, mineralinio aliejaus arba augalinio aliejaus tipas, kuris nesimaišo su biodegraduojančio polimero tirpikliu, ir dar neištirpina polimero. Kaip būdingi
- 30 pavyzdžiai gali būti paminėti silikonas, kunžuto aliejus, sojos aliejus, medvilnės aliejus, kokoso aliejus, saulėgrąžų aliejus, mineralinis aliejus, n-heksanas, n-heptanas ir pan. Šios medžiagos gali būti naudojamos deriniuose.
- 35 Gautos mikrokapsulės yra atstatomos filtruojant ir pakartotinai praplaunant su heptanu ar pan., pašalinant

suliejimo agentą. Tada laisvas peptidas ir tirpiklis yra pašalinami tuo pačiu metodu, kaip aprašyta pagal vandens džiovavimo techniką.

- 5 Pagal džiovavimo vandens techniką arba susiliejimo techniką sukibimo inhibitorius pridedamas tam, kad apsaugoti dalelių sukibimą. Sukibimo inhibitoriai gali būti vandenyje tirpūs polisacharidai, tokie, kaip manitas, laktozė, gliukozė, krakmolas (pvz., kukurūzų krakmolas) ir kt., glicinas, tokie kaip fibrinas, kalogenas ir kt., neorganinės druskos, tokios, kaip natrio chloridas, natrio hidrofosfatas ir t.t.

- 15 Gaminant mikrokapsules purkštuviniu džiovavimo metodu, minėtas peptido ir biodegraduojančio polimero organiniame tirpiklyje tirpalas yra leidžiamas rūko pavidalu per purkštuvą į purkštuvinės džiovyklos kamerą, nuo plonai pasiskirsčiusio skysčio lašelių per trumpą laiką išgarinant organinį tirpiklį, kad susidarytų plonos mikrokapsulės. Purkštuvų tipai gali būti dviejų skysčių, veikiantys po slėgiu, rotaciniai ir t.t. Naudingiau šiame procese minėto sukibimo inhibitoriaus vandeninį tirpalą purkšti iš kito purkštuvo, kad išvengtų vidinio kapsulių sukibimo, 20 laiką suderinant su minėto peptido (I) ir biodegraduojančio polimero organiniame tirpiklyje tirpalo išpurškimu.

- 25 Jeigu reikia, vandens likutis ir organinis tirpiklis yra pašalinami, kaitinant gautas mikrokapsules, sumažinus slėgį, aukščiau aprašytu būdu.

- 30 Mikro kapsulės gali būti naudojamos tokiu pavidalu, kaip pagaminta, arba įvairių farmacinių preparatų pavidalu ne peroraliniais būdais (pvz., į raumenis, poodiniu būdu, vidine organų injekcija arba implantuojant, per nosį, per užpakalinės angos, gimdos gleivinės sistemas

ir t.t.) arba oraliniu būdu (pvz., kietų preparatų, tokių kaip kapsulės, pavidalu) (tvirtos kapsulės, minkštos kapsulės ir pan.), granulių, miltelių pavidalu ir pan., skystų preparatų, tokių kaip sirupai, emulsijos, suspensijos ir pan. pavidalu.

Ruošiant mikrokapsules injekcijai, jos gali būti formuojamos, pavyzdžiui, su disperguojančiu agentu (pvz., paviršiaus aktyvia medžiaga, tokia kaip Tween 80, HCO-60 ir pan., karboksimetilceliulioze, polisacharidu, tokiu kaip natrio alginatas ir pan.), konservantais (pvz., metilparabenu, propilparabenu ir pan.) arba izotoniniu agentu (pvz., natrio chloridu, manitu, sorbitu, gliukoze ir pan.), paruošiant vandeninį tirpalą, arba jos gali būti disperguojamos augaliniame aliejuje, tokiaime kaip kunžuto aliejus, kukurūzų aliejus arba pan., ir aliejaus suspensiją panaudojant kontrolinei atlaisvinimo injekcijai.

Tokių injekcinių suspensijų mikrokapsulių dalelių dydis turi patenkinti dispersiškumo ir adatos praeinamumo reikalavimus ir gali būti 0.1-500 μm ribose. Tinkamas dalelių dydis yra 1-300 μm ribose, tinkamiausias 2-200 μm ribose.

Kad mikrokapsulės būtų sterilus produktas, tam yra visas sterilumo kontrolės procesas, mikrokapsulės yra sterilinamos γ spinduliais arba pridedamas konservuojantis agentas, nors tai nėra išskirtinės procedūros.

Be aukščiau paminėtų mikrokapsulių, biodegraduojančio polimero junginys, kurio sudėtyje yra aktyvus peptidas, gali būti gerai disperguotas, tinkamu būdu ištirpintas ir paverstas sferinės, lazdelės, adatos, rutuliuko, plėvelės forma, norint gauti šio išradimo nepertraukiamai atlaisvinamą preparatą. Aukščiau minėtas

5 biodegraduojančio polimero junginys gali būti gaunamas metodu, aprašytu JP Publikacija S-50-17525. Kad veikimas būtų specifinis, peptidas vaistas ir polimeras yra ištirpinami tirpiklyje, ir po to tirpiklis pašalinamas atitinkamu būdu (pvz., džiovinant purškimu, išgarinant ir pan.), siekiant gauti norimą biodegraduojančio polimero junginį.

10 Šio išradimo nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas gali būti įvedamas į raumenis, po oda arba injekcija į vidaus organus arba implantuojant per vidinę gleivinės sistemą, pritaikant nosies ertmės, užpakalinės angos arba gimdos gleivinės sistemą, taip pat preparatas gali būti naudojamas oraliniu būdu (tai kietas preparatas, 15 toks kaip kapsulė (pvz., kieta arba minkšta), granulės milteliai ir pan. arba skystas preparatas, toks kaip sirupas, emulsija, suspensija, ir pan.).

20 Šio išradimo nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas yra mažai toksiškas ir gali būti panaudojamas žinduoliams (pvz., žmogui, galvijams, kiaulėms, šunims, katėms, žiurkėms ir triušiams).

25 Nepertraukiamai atlaisvinamo preparato dozė priklauso nuo aktyvaus vaistinio peptido tipo ir sudėties, galutinės dozavimo formos, nuo peptido atlaisvinimo trukmės, gydymo objekto (su hormonais susijusių ligų, tokių kaip prostatos vėžys, prostatomegalija, endometrioze, metrofibroma, išankstinis lytinis subrendimas, 30 pieno liaukų vėžys ir pan. arba kaip kontracetinė priemonė), nuo gydymo subjekto rūšies, tačiau bet kuriuo atveju būtina, kad efektyvus peptido kiekis būtų panaudojamas. Aktyvaus vaistinio peptido vienetinė dozė, imant, pvz., paskirstymo sistemą 1 mėn., tai naudingesnė dozė, kai parenkamos ribos nuo 0.01 iki 100 35 mg/kg kūno svorio suaugusiam žmogui. Tinkama dozė 0.05-

50 mg/kg kūno svorio. Labiausiai tinkamos ribos 0.1-10 mg/kg kūno svorio.

5 Nepertraukiamai atlaisvinimo preparato vienetinė dozė
suaugusiam žmogui gali būti parenkama nuo 0.1 iki 500
mg/kg kūno svorio. Tinkama dozė 0.2-300 mg/kg kūno
svorio. Vartojimo dažnumas gali būti, pavyzdžiui, kartą
per keletą savaičių, mėnesį arba kartą per keleta
10 mėnesių ir parenkamas priklausomai nuo aktyvaus
vaistinio peptido tipo ir sudėties, galutinės dozavimo
formos, nustatytos peptido atlaisvinimo trukmės,
įveikiamos ligos ir gydomo subjekto.

15 Šiomis nuorodomis ir darbo pavyzdžiais stengiamasi
toliau išsamiau aprašyti išradimą ir turi būti taip pat
nagrinėjami kaip apibrėžiantys išradimo tikslą. (Jeigu
kitaip nenurodyta, % reiškia % pagal svorį).

20 Išradime naudojamų sutrumpinimų reikšmės:

BOC: tert-butoksikarbonilas

FMOC: 9-fluorenilmetoksikarbonilas

25 Cbz: Benziloksikarbonilas

Nuorodos 1 pavyzdys

30 Į 1000 ml keturiais kakleliais kolbą, kurioje įleistas
vamzdelis azotui ir kondensatorius, buvo pridedama 300
g 90% vandeninio D,L-pieno rūgšties tirpalo ir 100 g
90% vandeninio L-pieno rūgšties tirpalo, ir visa tai,
sumažinus slėgį, azoto dujų srovėje kaitinama nuo
100°C/500 mmHg iki 150°C/30 mmHg 4 val., pastoviai
35 pašalinant nudistiliuotą vandenį. Reakcijos mišinys
toliau kaitinamas, sumažinus slėgį, prie 3-5 mmHg/150-

180°C 7 val., kad susidarytų gintarinės spalvos polilaktinė rūgštis.

5 Šis polimeras buvo ištirpinamas 1000 ml dichlormetano, ir tirpalas supilamas į karštą 60°C vandenį, pastoviai maišant. Susidariusios pastos pavidalu polimerinės dalelės buvo surenkamos ir išdžiovinamos vakuume prie 30°C temperatūros.

10 Aukščiau gautos polilaktinės rūgšties molekulinį svorių vidurkis ir molekulinį svorių vidurkių skaičius, kaip nustatyta GPC, ir molekulinį svorių vidurkių skaičius, kaip nustatyta pagal galinę grupę, buvo 3,000; 1,750; ir 1,297 atitinkamai.

15 Šie duomenys rodo, kad polimeras turi galines karboksilo grupes.

Nuorodos 2 pavyzdys

20 Į 1000 ml su 4 kakleliais kolbą, į kurią įleistas vamzdelis azotui ir kondensatorius, buvo pridedama 500 g 90% vandeninio D,L-pieno rūgšties tirpalo ir visa tai, sumažinus slėgį, azoto dujų srovėje kaitinama nuo 25 100°C/500 mmHg iki 150°C/30 mmHg 4 val., pastoviai pašalinant nudistiliuotą vandenį. Tada reakcijos mišinys toliau kaitinamas, sumažinus slėgį, prie 3-5 mmHg/150-180°C 12 val., po to atšaldoma, ir susidaro gintarinės spalvos polilaktinė rūgštis.

30 Šis polimeras ištirpinamas 1000 ml dichlormetano, tirpalas supilamas į karštą 60°C temperatūros vandenį, pastoviai maišant. Susidariusios pastos pavidalu polimero dalelės surenkamos ir išdžiovinamos vakuume 35 30°C temperatūroje.

Aukščiau minėtos polilaktinės rūgšties molekulinį svorių vidurkis ir molekulinį svorių vidurkių skaičius, kaip nustatyta GPC, ir molekulinį svorių vidurkių skaičius, nustatytas pagal galinę grupę, buvo atitinkamai 5,000; 2,561; ir 1,830.

Šie duomenys rodo, kad polimeras turi galines karboksilo grupes.

10 Nuorodos 3 pavyzdys

Į 1000 ml su 4 kakleliais kolbą, į kurią įleistas vamzdelis azotui ir kondensatorius, buvo pridedama 300 g 90% vandeninio D,L-pieno rūgšties tirpalo ir 100 g 90% vandeninio D,L-pieno rūgšties tirpalo, ir visa tai, sumažinus slėgį, azoto dujų srovėje kaitinama nuo 100°C/500 mmHg 150°C/30 mmHg 5 val., pastoviai pašalinant nudistiliuotą vandenį. Reakcijos mišinys prie sumažinto slėgio toliau kaitinamas 18 val. 5-7 mmHg/150-180°C, po to atšaldoma, ir susidaro gintarinės spalvos polilaktinė rūgštis.

Šis polimeras ištirpinamas 1000 ml dichloretano, ir tirpalas pilamas į karštą 60°C temperatūros vandenį, pastoviai maišant. Susidariusi polimero dalelių pasta surenkama ir išdžiovinama vakuume 30°C temperatūroje.

Aukščiau minėtos polilaktinės rūgšties molekulinį svorių vidurkis ir molekulinį svorių vidurkių skaičius, kaip nustatyta GPC, ir molekulinį svorių vidurkių skaičius, nustatytas pagal galinę grupę, buvo atitinkamai 7,500; 3,563; ir 2,301.

Šie duomenys rodo, kad polimeras turi galines karboksilo grupes.

Nuorodos 4 pavyzdys

I 1000 ml su 4 kakleliais, į kurią įleistas vamzdelis azotui ir kondensatorius, pridedama 300 g 90% vandeninio D,L-pieno rūgšties tirpalo ir 100 g 90% vandeninio L-pieno rūgšties tirpalo, visa tai prie sumažinto slėgio azoto dujų srovėje 5 val. kaitinama nuo 100°C/500mmHg iki 150°C, pastoviai pašalinant nudistiliuotą vandenį. Reakcijos mišinys prie sumažinto slėgio toliau kaitinamas 26 val. prie 5-7 mmHg/150-180°C, po to šaldomas ir susidaro gintarinės spalvos polilaktinė rūgštis.

Šis polimeras ištirpinamas 1000 ml dichlormetane, ir tirpalas pilamas į karštą 60°C temperatūros vandenį, pastoviai maišant. Susidariusi polimero dalelių pasta surenkama ir išdžiovinama vakuume 30°C temperatūroje.

Aukščiau minėtos polilaktinės rūgšties molekulinį svorių vidurkis ir molekulinį svorių vidurkių skaičius, kaip nustatyta GPC, ir molekulinį svorių vidurkių skaičius pagal galinę grupę, buvo atitinkamai 9,000, 3,803; ir 2,800.

Šie duomenys rodo, kad polimeras turi galines karboksilo grupes.

Nuorodos 5 pavyzdys

I 1000 ml su 4 kakleliais kolbą, į kurią įleistas vamzdelis azotui ir kondensatorius, įdedama 182.5 g glikolio rūgšties ir 166.6 g D,L-2-hidroksibutiro rūgšties, visa tai prie sumažinto slėgio azoto dujų srovėje 4 val. kaitinama nuo 100°C/500 mmHg iki 155°C/30 mmHg, pastoviai pašalinant distiliuotą vandenį. Reakcijos mišinys prie sumažinto slėgio toliau kaitinamas 27 val. 3-6 mmHg/150-185°C, po to

atšaldomas, ir susidaro gintarinės spalvos glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro rūgšties kopolimeras.

5 Šis polimeras ištirpinamas 1000 ml dichlormetano, ir tirpalas pilamas į karštą 60°C temperatūros vandenį, pastoviai maišant. Susidariusi polimero dalelių pasta surenkama ir išdžiovinama vakuume 25°C temperatūroje.

10 Susidariusio glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro rūgšties kopolimero molekulinį svorių vidurkis, kaip nustatyta GPC, buvo 13,000.

Nuorodos 6 pavyzdys

15 Į 1000 ml su 4 kakleliais kolbą, į kurią įleistas vamzdelis azotui ir kondensatorius, įdedama 197.7 g glikolio rūgšties ir 145.8 g D,L-hidroksibutiro rūgšties, visa tai prie sumažinto slėgio, azoto dujų srovėje 4 val. kaitinama nuo 100°C/500 mmHg iki 155°C/30
20 mmHg, pastoviai pašalinant nudistiliuotą vandenį. Reakcijos mišinys toliau prie sumažinto slėgio 27 val. kaitinamas 3-6 mmHg/150-185°C, vėliau atšaldomas, ir susidaro gintarinės spalvos glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro rūgšties kopolimeras.

25 Šis kopolimeras ištirpinamas 1000 ml dichlormetano, ir tirpalas supilamas į karštą 60°C vandenį, pastoviai maišant. Susidariusi polimero dalelių pasta surenkama ir išdžiovinama vakuume 25°C temperatūroje.

30 Susidariusio glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro rūgšties kopolimero molekulinį svorių vidurkis, kaip nustatyta GPC, buvo 13,000.

Nuorodos 7 pavyzdys

Į 1000 ml su 4 kakleliais kolbą, į kurią įleistas
vamzdelis azotui ir kondensatorius, pridedama 212.9 g
5 glikolio rūgšties ir 124.9 g D,L-2-hidroksibutiro
rūgšties, visa tai prie sumažinto slėgio, azoto dujų
srovėje 3.5 val. kaitinama nuo 100°C/500 mmHg iki
160°C/30 mmHg, pastoviai pašalinant nudistiliuotą
vandenį. Reakcijos mišinys toliau prie sumažinto slėgio
10 27 val. kaitinamas 3-6 mmHg/160-180°C, po to
atšaldomas, ir gaunamas geltonos spalvos glikolio
rūgšties-2-hidroksibutiro rūgšties kopolimeras.

Šis polimeras ištirpinamas 1000 ml dichlormetano, ir
15 tirpalas pilamas į karštą 60°C vandenį, pastoviai
maišant. Susidariusi polimero dalelių pasta surenkama
ir išdžiovinama vakuume 25°C temperatūroje.

Susidariusio glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro rūgš-
20 ties kopolimero molekulių svorių vidurkis, kaip
nustatyta GPC, buvo 11,000.

Nuorodos 8 pavyzdys

Į 1000 ml su 4 kakleliais kolbą, į kurią įleistas
vamzdelis azotui ir kondensatorius, pridedama 300 g 90%
vandeninio D,L-pieno rūgšties tirpalo ir 100 g 90%
vandeninio L-pieno rūgšties tirpalo, visa tai prie
sumažinto slėgio, azoto dujų srovėje 4 val. kaitinama
30 nuo 100°C/500 mmHg iki 150°C/30 mmHg, pastoviai
pašalinant distiliuotą vandenį. Po to reakcijos mišinys
prie sumažinto slėgio 10 val. kaitinamas 3-5 mmHg ir
150-180°C, po to atšaldomas ir gaunama gintarinės
spalvos polilaktinė rūgštis.

35

Šis polimeras ištirpinamas 1,000 ml dichlormetano, ir
tirpalas pilamas į karštą 60°C vandenį, pastoviai

maišant. Susidariusi polimero dalelių pasta surenkama ir išdžiovinama vakuume 30°C temperatūroje.

- 5 Aukščiau minėtos polilaktinės rūgšties molekulinį svorių vidurkis ir molekulinį svorių vidurkių skaičius, kaip GPC, ir molekulinį svorių vidurkių skaičius, nustatytas pagal galinę grupę, buvo atitinkamai 4,200; 2,192; ir 1,572.
- 10 Šie duomenys rodo, kad polimeras turi galines kaboksilo grupes.

Nuorodos 9 pavyzdys

- 15 Į 1000 ml su 4 kakleliais kolbą, į kurią įleistas vamzdelis azotui ir kondensatorius, pridedama 182.5 g glikolio rūgšties ir 166.6 g D,L-2-hidroksibutiro rūgšties, visa tai prie sumažinto slėgio, azoto dujų srovėje 3.5 val. kaitinama nuo 100°C/500 mmHg iki
- 20 150°C/30 mmHg, pastoviai pašalinant distiliuotą vandenį. Po to reakcijos mišinys prie sumažinto slėgio 32 val. kaitinamas 5-7 mmHg ir 150-180°C, atšaldomas, ir susidaro gintarinės spalvos glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro rūgšties kopolimeras.
- 25 Polimeras ištirpinamas 1,000 ml dichlormetano, ir tirpalas pilamas į karštą 60°C vandenį, pastoviai maišant. Susidariusi polimero dalelių pasta surenkama ir išdžiovinama vakuume 25°C temperatūroje.
- 30 Susidariusios glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro rūgšties kopolimero molekulinį svorių vidurkis ir molekulinį svorių vidurkių skaičius, kaip nustatyta GPC, ir molekulinį svorių vidurkių skaičius, nustatytas pagal
- 35 galinę grupę, atitinkamai buvo 16,300; 5,620; ir 2,904.

Šie duomenys rodo, kad polimeras turi galines karboksilo grupes.

Nuorodos 10 pavyzdys

5

NACD2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys (AzaglyFur)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DAlaNH₂ sintezė

10

Nuorodose 10 ir 11 pavyzdžiai pateikti pagal JAV patentų Nr. 5, 110, 904 aprašymą ir pagal paraišką JAV patentui Nr. 07/987, 921.

15

I reaktorių, sintetinant peptidą, pridedama 1 g D-Ala-NH-deriva (4-metil-benzohidrilamino deriva), po to palaipsniui pridedant amino rūgštis visos sintezės metu, kol susidaro minėtas peptidas.

1. Apsauginės grupės pašalinimo reakcija

20

Pašalinant nuo peptido alfa amino grupės apsauginę BOC grupę, panaudotas 45% trifluoracto rūgšties (toliau bus vadinama TFA), 2.5% anizolo, 2.0% dimetilfosfito ir 50.5% dichlormetano tirpalas. Deriva praplaunama tirpalu 1 min., po to apsauginės grupės nuėmimo reakcija tęsiama 20 min.

25

2. Praplovimas bazės tirpalu

30

Trifluoracto rūgšties, panaudotos apsauginės grupės nuėmimui, pašalinimui ir neutralizavimui panaudotas dichlormetano tirpalas, kurio sudėtyje yra 10% N,N-diizopropiletilaminas. Deriva praplaunama 1 min. tris kartus kiekvienai apsauginės grupės nuėmimo reakcijai.

35

3. Sukabinimo reakcija

Reakcija vykdoma, panaudojant kaip aktyvatorius trigubą moliarinį kiekį 0.3 M diizopropilkarbodiimido/dichlorometano tirpalo ir trigubą moliarinį kiekį 0.3 M BOC amino rūgšties darinio/DMF (N,N'-dimetilformamido) tirpalo. Aktyvuota amino rūgštis dervoje prikabinama prie peptido laisvos alfa amino grupės. Reakcijos laikas parodytas žemiau.

4. Praplovimas

Užbaigus kiekvienos reakcijos procesą, derva praplauinama dichlormetanu, dichlormetanu/DMF ir DMF, su kiekvienu po 1 min.

Sintezės protokolas

Amino grupė, apsauganti amino rūgštis, prie dervos prikabinama žemiau nurodyta eilės tvarka, dažnumu, laiku.

Eilės tvarka	Amino rūgštis	Dažnumas	Laikas
1	BOC-Pro	2 kartus	1 val.
2	BOC-Lys (N-epsilon-Cbz, izopropil)	2 kartus	1 val.
3	BOC-Leu	2 kartus	1 val.
4	BOC-D-Lys (N-epsilon-FMOC)	2 kartus	1 val.
5	BOC-NMeTyr O-2,6-diCl-Bzl)	2 kartus	1 val.
6	BOC-Ser (OBzl)	2 kartus	1 val.
7	BOC-D-3Pal	2 kartus	6 val.
8	BOC-D-4ClPhe	2 kartus	2 val.
9	BOC-D2Nal	2 kartus	2 val.
10	Acto rūgštis	2 kartus	2 val.

Pasibaigus sintezės reakcijai, apsauginės FMOC grupės pašalinimui, derva 4-24 val. buvo veikama 30% piperidino tirpalu, ištirpintu DMF. Derva keletą kartų praplaunama dichlormetanu ir tada veikama 15 min. 5 karbonildiimidazolu (0,9 g), ištirpintu DMF (18 ml), praplaunama tris kartus dichlormetanu, po to, kai sureaguoja, per naktį veikama 2-furankarbono hidrazinu (0,53 g), ištirpintu DMF (18 ml). Susidariusi peptido-
10 derva praplaunama tris kartus dichlormetanu ir tada išdžiovinama per naktį fosforo pentoksidu, po to veikama 1 val. sausu fluoro vandeniliu 0°C, panaudojant anizolą peptido atskyrimui nuo dervos. Reakcijos reagento perteklius pašalinamas vakuumo sąlygomis. Tokiu būdu gauta derva pirmiausia praplaunama eteriu,
15 tada maišoma kambario temperatūroje 15 min. 50 ml vandens/acetonitrilo/acto rūgšties mišinyje (1:1:0.1) ir filtruojama. Filtratas liofilinamas, gaunamas nevalytas peptidas purių miltelių pavidalu. Šis peptidas valomas aukšto slėgio skysčio chromatografija
20 (HPLC) tokiomis sąlygomis.

(1) Kolona: Dynamax C-18(25x2.5 cm, 8 mikronai)

(2) Tirpiklis: Acetonitrilas prieš gradientą virš 20
25 min. nuo 89% vandens/11% acetonitrilo/0.1% TFA

(3) Bangos ilgis: 260 nm (UV metodas)

Peptidas, kuris nustatytas kaip viena viršūnė prie 25.7
30 min. sulaikymo laiko, buvo surenkamas, liofilinamas, ir gautas valytas produktas NAcD2NalD4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys(AzaglyFur)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DALaNH₂, kaip trifluoracetatas. Fiziniai duomenys valyto produkto yra šie:

35

FAB (atomo bombardavimo greitis) masės spektrometrija:
m/e 1591 (M+H)

Amino rūgšties analizė: 0.98 Ala, 1.02 Pro, 1.58 Lys, 1.00 Leu, 1.12 NMeTyr, 0.52 Ser

- 5 Aukščiau nurodytas peptido trifluoracetatas buvo paverčiamas acetatu, panaudojant gelio filtracijos koloną, prieš tai išlygintą 1 N acto rūgštimi. Gelio filtracijos sąlygos šios:
- 10 (1) Pakrovimas: Sefadeksas G-25 (diametras kolonos viduje 16 mm, lovelio aukštis 40 mm)
- (2) Tirpiklis: 1 N acto rūgštis
- 15 (3) Bangos ilgis: 254 nm (UV metodas)

Pirmos eliuotos viršūnės frakcija surenkama ir liofilizuojama, gautas valytas produktas NAcD2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys (AzaglyFur)-Leu-Lys-

20 (Nisp)-Pro-DAlaNH₂, kaip acetatas.

Nuorodos 11 pavyzdys

NAcD2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys (AzaglyNic)-Leu-

25 Lys (Nisp)-Pro-DAlaNH₂ sintezė:

Minėtas peptidas buvo sintezuojamas tuo pačiu būdu, kaip nurodyta 10 pavyzdyje, išskyrus tai, kad 2-furankarbono hidrazidas apkeistas 2-nikotino hidrazidu

30 (0.575 g). Valyto produkto HPLC nustatytas sulaikymo laikas 16.0 min. Valyto produkto fiziniai duomenys šie:

FAB masės spektrometrija: m/e 1592 (M+H)

35 Amino rūgščių analizė: 1.02 Ala, 1.01 Pro, 1.61 Lys, 0.99 Leu, 1.12 NMeTyr, 0.48 Ser

Aukščiau minėtas peptido trifluoracetatas verčiamas į acetatą tuo pačiu būdu, kaip nurodyta 10 pavyzdyje.

Nuorodos 12 pavyzdys

5 Į 1000 ml su 4 kakleliais kolbą, į kurią įleistas vamzdelis azotui ir kondensatorius, pridedama 322 g 90% vandeninio D,L-pieno rūgšties tirpalo ir 133 g glikolio rūgšties ir panaudojant kaitintuvą (So-go Rikagaku
10 Glass Co), prie sumažinto slėgio, azoto dujų srovėje 4 val. kaitinama nuo 100°C/500 mmHg iki 150°C/30 mmHg, pastoviai pašalinant distiliuotą vandenį. Reakcijos mišinys prie sumažinto slėgio 23 val. kaitinamas 3-30 mmHg/150-185°C, po to atšaldoma, ir susidaro pieno
15 rūgšties-glikolio rūgšties kopolimeras.

Šis polimeras ištirpinamas 1000 ml dichlormetano, ir tirpalas pilamas į karštą 60°C vandenį, pastoviai maišant. Susidariusi polimero dalelių pasta surenkama
20 ir išdžiovinama vakuume 30°C temperatūroje.

Gauto pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero molekulinį svorių vidurkis ir molekulinį svorių vidurkių skaičius, nustatytas GPC, ir molekulinį
25 svorių vidurkių skaičius, kaip nustatyta pagal galinę grupę, atitinkamai buvo 10,000: 4,000; ir 4,000. Šie duomenys rodo, kad polimeras turi galines karboksilines grupes.

30 Nuorodos 13 pavyzdys

Į 1000 ml su 4 kakleliais kolbą, į kurią įleistas vamzdelis azotui ir kondensatorius, pridedama 347 g 90% vandeninio D,L-pieno rūgšties ir 266 g glikolio
35 rūgšties tirpalo ir visa tai, panaudojant kaitintuvą su apsauginiu tinkleliu (So-go Rikagaku Glass Co), prie sumažinto slėgio, azoto dujų srovėje 5 val. kaitinama

5 nuo 100°C/500 mmHg iki 150°C/30 mmHg, pastoviai pašalinant distiliuotą vandenį. Po to reakcijos mišinys prie sumažinto slėgio 23 val. kaitinamas 3-30 mmHg/150-185°C, tada atšaldoma ir susidaro pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimeras.

10 Šis polimeras ištirpinamas 1000 ml dichlormetano, ir tirpalas pilamas į karštą 60°C vandenį, pastoviai maišant. Susidariusi polimero dalelių pasta surenkama ir išdžiovinama vakuume 30°C temperatūroje.

15 Susidariusio pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero molekulinį svorių vidurkis ir molekulinį svorių vidurkių skaičius, nustatytas GPC, ir molekulinį svorių vidurkių skaičius, nustatytas pagal galinę grupę, atitinkamai buvo 10,000; 3,700: 3,900. Šie duomenys rodo, kad kopolimeras turi galines karboksilo grupes.

20 1 pavyzdys

200 mg NAcD2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys-(Nic)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DAlaNH₂ acetato (pagaminta pagal TAP; toliau sutrumpintai bus vadinama kaip fiziologiškai
25 aktyvus peptidas A) ištirpinta mišinyje (3.8 g), susidedančiame iš santykiu 50:50 glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro rūgšties kopolimero, gauto pagal nuorodą 5 pavyzdyje, ir polilaktinės rūgšties, gautos pagal nuorodą 1 pavyzdyje, 5,3 g (4,0 ml) dichlormetano
30 tirpale. Gautas tirpalas atšaldomas iki 17°C ir pilamas į 1000 ml 0.1% (w/w) vandeninį polivinilo alkoholio tirpalą (EG-40, Nippon Syntetic Chemical Industry Co.,Ltd), prieš tai atreguliuavus temperatūrą iki 10°C, ir mišinys emulguojamas, panaudojant turbininį
35 homomikserį prie 7000 rpm, norint gauti A/V emulsiją. Ši A/V emulsija maišoma kambario temperatūroje 3 val., išgarinant dichlormetaną. Aliejaus fazė sukietinama ir

nucentrifuguojama (05PR-22, Hitachi, Ltd), prie 2000 rpm. Ši kieta fazė buvo vėl disperguojama distiliuotame vandenyje ir toliau centrifuguojama, nuplaunant laisvus vaistus ir kt. Surinktos mikrokapsulės buvo vėl
 5 disperguojamos mažame distiliuoto vandens kiekyje, pridedant 0.3 g D-manito ir džiovinama užšaldant, kad susidarytų milteliai. Mikrokapsulių dalelių dydžių pasiskirstymas ir fiziologiškai aktyvaus peptido kiekis atitinkamai buvo nuo 5 iki 60 μm ir 4.7% (w/w).

10

Kiti fiziologiškai aktyvūs peptidai (1) ir (2) gaminami aukščiau nurodytu būdu.

15

(1) NAcD2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys (AzaglyFur)-Leu-Lys (Nisp)-Pro-DAlaNH₂.

(2) NAcDNal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys (AzaglyFur)-Leu-Lys (Nisp)-Pro-DAlaNH₂.

20

2 pavyzdys

25

6.7 g (5.0 ml) dichlormetano tirpale, susidedančiame iš 50:50 (3,8 g) glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro rūgšties kopolimero, gauto pagal 5 pavyzdį nuorodoje, ir polilaktinės rūgšties, gautos pagal 2 pavyzdį nuorodoje, mišinio ištirpinamas 200 mg fiziologiškai aktyvaus peptido A acetatas. Šis tirpalas atšaldomas iki 17°C ir pilamas į 1000 ml 0.1% vandeninį polivinilo alkoholio tirpalą prieš tai atreguliuotą iki 17°C, ir
 30 mišinys veikiamas, kaip nurodyta 1 pavyzdyje, norint gauti mikrokapsules. Mikrokapsulėse dalelių dydžių pasiskirstymas ir fiziologiškai aktyvaus peptido kiekis atitinkamai buvo nuo 5 iki 65 μm ir 5.0% (w/w).

3 pavyzdys

6.7 g (5:0 ml) dichlormetano tirpale, susidedančiame iš
50:50 (3.8 g) glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro
5 rūgšties kopolimero, gauto pagal 5 pavyzdį nuorodoje,
ir polilaktinės rūgšties, gautos pagal 3 pavyzdį
nuorodoje, mišinio, ištirpinamas 200 mg fiziologiškai
aktyvaus peptido A acetatas. Šis tirpalas atšaldomas
iki 17°C, ir pilamas į 1000 ml 0.1% vandeninį
10 polivinilo alkoholio tirpalą, prieš tai atreguliavus jo
temperatūrą iki 17°C, ir mišinys veikiamas 1 pavyzdyje
nurodytu būdu, kad susidarytų mikrokapsulės.
Mikrokapsulėse dalelių dydis buvo nuo 10 iki 60 µm, o
fiziologiškai aktyvaus peptido A kiekis - 4.8% (w/w).

4 pavyzdys

6.7 (5.0 ml) dichlormetano tirpale, susidedančiame iš
50:50 (3.8 g) glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro rūgš-
20 ties kopolimero, gauto pagal 5 pavyzdį nuorodoje, ir
polilaktinės rūgšties, gautos pagal 4 pavyzdį nuo-
rodoje, mišinio, ištirpinamas 200 mg fiziologiškai
aktyvaus peptido A acetatas. Šis tirpalas atšaldomas
iki 17°C ir pilamas į 1000 ml 0.1% vandeninį polivinilo
25 alkoholio tirpalą, prieš tai jo temperatūrą atregu-
liavus iki 17°C, ir mišinys veikiamas 1 pavyzdyje
nurodytu būdu, kad susidarytų mikrokapsulės. Mikro-
kapsulėse dalelių dydis buvo nuo 10 iki 75 µm, o
fiziologiškai aktyvaus peptido A kiekis - 4.6% (w/w).

5 pavyzdys

6.0 g (4.5 ml) dichlormetano tirpale, susidedančiame iš
50:50 (3.8 g) glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro
35 rūgšties kopolimero, gauto pagal 6 pavyzdį nuorodoje,
ir polilaktinės rūgšties, gautos pagal 2 pavyzdį
nuorodoje, mišinio, ištirpinamas fiziologiškai aktyvaus

peptido A acetatas. Šis tirpalas atšaldomas iki 17°C ir pilamas į 1000 ml 0.1% vandeninį polivinilo alkoholio tirpalą, prieš tai jo temperatūrą atreguliavus iki 10°C, ir mišinys veikiamas 1 pavyzdyje nurodytu būdu, kad susidarytų mikrokapsulės. Mikrokapsulėse dalelių dydis buvo nuo 5 iki 60 µm ir fiziologiškai aktyvaus peptido kiekis - 4,9% (w/w).

6 pavyzdys

6.0 (4.5 ml) dichlormetano tirpale, susidedančiame iš 50:50 (3.8 g) glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro rūgšties kopolimero, gauto pagal 7 pavyzdį nuorodoje, ir polilaktinės rūgšties, gautos pagal 2 pavyzdį nuorodoje, mišinio, ištirpinamas 200 g fiziologiškai aktyvaus peptido A acetatas. Šis tirpalas atšaldomas iki 17°C ir pilamas į 1000 ml 0.1% vandeninį polivinilo alkoholio tirpalą, prieš tai atreguliavus temperatūrą iki 17°C, ir mišinys veikiamas 1 pavyzdyje nurodytu būdu, kad susidarytų mikrokapsulės. Dalelių dydis mikrokapsulėse buvo nuo 10 iki 65 µm, o fiziologiškai aktyvaus peptido A kiekis buvo 4.9% (w/w).

7 pavyzdys

7.0 (5.3 ml) dichlormetano tirpale, susidedančiame iš 50:50 (3.6 g) glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro rūgšties kopolimero, gauto pagal 9 pavyzdį nuorodoje, ir polilaktinės rūgšties, gautos pagal 8 pavyzdį nuorodoje, mišinio, ištirpinamas 400 g fiziologiškai aktyvaus peptido A acetatas. Šis tirpalas atšaldomas iki 17°C ir pilamas į 1,000 ml 0.1% vandeninį polivinilo alkoholio tirpalą, prieš tai atreguliavus temperatūrą iki 17°C, ir mišinys veikiamas 1 pavyzdyje nurodytu būdu, kad susidarytų mikrokapsulės. Dalelių dydis mikrokapsulėse buvo nuo 5 iki 65 µm, ir

fiziologiškai aktyvaus peptido A kiekis buvo 7.2% (w/w).

8 pavyzdys

5
3.2 g (2,4 ml) dichlormetano tirpale, susidedančiame iš
50:50 (1.76 g) glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro
rūgšties kopolimero, gauto pagal 9 pavyzdį nuorodoje,
ir polilaktinės rūgšties, gautos pagal 8 pavyzdį
10 nuorodoje, mišinio, ištirpinamas 240 mg NAcD2Nal-
D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys(AzaglyNic)-Leu-Lys(Nisp)-
Pro-DAlaNH₂ acetatas (toliau sutrumpintai bus vadinama
fiziologiškai aktyvus peptidas B), gautas pagal 11
pavyzdį nuorodoje. Susidaręs tirpalas atšaldomas iki
15 18⁰C ir pilamas į 400 ml 0.1% vandeninį polivinilo
alkoholio tirpalą, prieš tai jo temperatūrą
atreguliavus iki 16⁰C, ir mišinys veikiamas 1 pavyzdyje
nurodytu būdu, kad susidarytų mikrokapsulės. Dalelių
dydis mikrokapsulėse buvo nuo 5 iki 70 μm, o
20 fiziologiškai aktyvaus peptido B kiekis buvo 10.3%
(w/w).

9 pavyzdys

25 3.2 g (2.4 ml) dichlormetano tirpale, susidedančiame iš
50:50 (1.76 g) glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro
rūgšties kopolimero, gauto pagal 9 pavyzdį nuorodoje,
ir polilaktinės rūgšties, gautos pagal 8 pavyzdį
nuorodoje, mišinio, ištirpinamas 240 mg NAcD2Nal-
30 D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys(AzaglyFur)-Leu-Lys(Nisp)-
Pro-DAlaNH₂ acetatas (toliau sutrumpintai bus vadinamas
fiziologiškai aktyvus peptidas C), gautas pagal 10
pavyzdį nuorodoje. Susidaręs tirpalas atšaldomas iki
18⁰C ir pilamas į 400 ml 0.1% vandeninį polivinilo
35 alkoholio tirpalą, prieš tai jo temperatūrą
atreguliavus iki 16⁰C, ir mišinys veikiamas 1 pavyzdyje
nurodytu būdu, kad susidarytų mikrokapsulės. Dalelių

dydis mikrokapsulėse buvo nuo 5 iki 65 μm , ir fiziologiškai aktyvaus peptido C kiekis buvo 10.9% (w/w).

5 10 pavyzdys

3.2 g (2.4 ml) dichlormetano tirpale, susidedančiame iš 50:50 (1.76 g) glikolio rūgšties-2-hidroksibutiro rūgšties kopolimero, gauto pagal 9 pavyzdį nuorodoje, ir polilaktinės rūgšties, gautos pagal 8 pavyzdį nuorodoje, mišinio, ištirpintas 240 mg N-Tetrahydrofur-2-oil-Gly-D2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-Dlys(Nic)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DAlaNH₂ (gaminamas pagal TAP; toliau sutrumpintai vadinamas fiziologiškai aktyvus peptidas D) acetatas {FAB masės spektrometrija: m/e 1647 (M+H)}. Gautas tirpalas atšaldomas iki 18°C ir pilamas į 400 ml 0.1% vandeninį polivinilo alkoholio tirpalą, prieš tai atreguliavus jo temperatūrą iki 16°C, ir mišinys veikiamas 1 pavyzdyje nurodytu būdu, kad susidarytų mikrokapsulės. Dalelių dydis mikrokapsulėse buvo nuo 5 iki 70 μm , ir fiziologiškai aktyvaus peptido D kiekis buvo 10.5% (w/w).

11 pavyzdys

5.3 g (4.0 ml) dichlormetano tirpale, susidedančiame iš pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero (pieno rūgštis/glikolio rūgštis=75/25 (moliai %), molekulinį svorių vidurkis pagal GPC=5,000, molekulinį svorių vidurkių skaičius pagal GPC=2,000, molekulinį svorių vidurkių skaičius pagal galinę grupę = 2,200; gamintojas, Wako Pure Chemical (Lot. 920729)) ištirpinamas 200 mg fiziologiškai aktyvaus peptido A acetatas. Gautas tirpalas atšaldomas iki 17°C ir pilamas į 1000 ml 0.1% vandeninį polivinilo alkoholio tirpalą (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd), prieš tai atreguliavus temperatūrą iki 16°C, ir

mišinys emulguojamas turbininiu mikseriu prie 7000 aps/min., tokiu būdu paruošiama A/V emulsija. Ši A/V emulsija maišoma 3 val. kambario temperatūroje, išgarinant dichlormetaną. Aliejaus fazė sukieta ir nucentrifuguojama prie 2000 aps/min. (05Pr-22, Hitachi). Kieta fazė vėl disperguojama distiliuotame vandenyje ir toliau centrifuguojama, nuplaunant laisvus vaistus ir kt. Surinktos mikrokapsulės vėl disperguojamos mažame distiliuoto vandens kiekyje, po to pridama 0.3 g D-manito ir džiovinama užšaldžius, kad susidarytų milteliai. Mikrokapsulėse dalelių dydis buvo nuo 5 iki 60 μm fiziologiškai aktyvaus peptido A kiekis buvo 4.7% (w/w).

Peptidų (1) ir (2) nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas gaminamas aukščiau nurodytu būdu.

(1) Fiziologiškai aktyvaus peptido B acetatas

(2) Fiziologiškai aktyvaus peptido C acetatas

12 pavyzdys

6.7 g (5.0 ml) dichlormetano tirpale, susidedančiame iš 3.8 g pieno rūgšties-glikolio kopolimero tirpalo (pieno rūgštis/glikolio rūgštis=75/25 (moliai %), molekulinų svorių vidurkis pagal GPC=10,000, molekulinų svorių vidurkių skaičius pagal GPC=4,400, molekulinų svorių vidurkių skaičius pagal galinę grupę=4,300; gamintojas; Wako Pure Chemical (Lot. 880530)) ištirpinamas 200 mg fiziologiškai aktyvaus peptido A acetatas. Gautas tirpalas atšaldomas iki 17°C ir pilamas į 1000 ml 0.1% vandeninį polivinilo alkoholio tirpalą, prieš tai jo temperatūrą atreguliavus iki 11°C. Po to pakartojamas procesas pagal 11 pavyzdį, norint gauti mikrokapsules. Mikrokapsulėse dalelių dydžių pasiskirstymas ir

fiziologiškai aktyvaus peptido A kiekis buvo nuo 5 iki 65 μm ir 4.5% (w/w) atitinkamai.

13 pavyzdys

5
8.0 g (6.0 ml) dichlormetane, susidedančiame iš 3.6 g pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero, gauto pagal 12 pavyzdį nuorodoje, tirpalo, ištirpinama 400 mg fiziologiškai aktyvaus peptido A acetato. Gautas
10 tirpalas atšaldomas iki 15⁰C ir pilamas į 1000 ml 0.1% vandeninį polivinilo alkoholio tirpalą, prieš tai atreguliavus jo temperatūrą iki 14⁰C. Po to pakartojamas procesas pagal 11 pavyzdį, norint gauti mikrokapsules. Dalelių dydžių pasiskirstymas mikrokapsulėse ir fiziologiškai aktyvaus peptido A kiekis buvo
15 nuo 5 iki 65 μm ir 8.2% (w/w) atitinkamai.

14 pavyzdys

20 8.0 g (6.0 ml) dichlormetane, susidedančiame iš 3.6 g pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero, gauto pagal 13 pavyzdį nuorodoje, tirpalo, ištirpinamas 400 g fiziologiškai aktyvaus peptido A acetatas. Gautas tirpalas atšaldomas iki 15⁰C ir pilamas į 1000 ml 0.1%
25 vandeninį polivinilo alkoholio tirpalą, prieš tai atreguliavus jo temperatūrą iki 15⁰C. Po to pakartojamas 11 pavyzdyje nurodytas procesas, kad susidarytų mikrokapsulės. Mikrokapsulėse dalelių dydis buvo nuo 5 iki 65 μm , o fiziologiškai aktyvaus peptido A kiekis
30 buvo 8.4% (w/w).

15 pavyzdys

35 8.0 g (60 ml) dichlormetane, susidedančiame iš 3.6 g pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero tirpalo, kuris naudojamas 12 pavyzdyje, ištirpinama 400 mg leuprolerino acetato (gamintojas: Takeda Chemical

Industries) ir paruošiamas skaidrus homogeninis tirpalas. Gautas tirpalas atšaldomas iki 15°C ir pilamas į 1000 ml 0.1% vandeninį polivinilo alkoholio tirpalą, prieš tai atreguliavus jo temperatūrą iki 15°C. Po to pakartojamas tas pats procesas, kaip 11 pavyzdyje, kad susidarytų mikrokapsulės.

Eksperimento 1 pavyzdys

10 Apie 30 mg mikrokapsulių, gautų 1 pavyzdyje, disperguojama terpėje (tirpale, susidedančiame iš distiliuotame vandenyje ištirpintų 2.5 mg karboksimetilceliuliozės, 0.5 mg polisorbato 80 ir 25 mg manito) ir dispersinis tirpalas buvo leidžiamas po oda 22G adata į
15 10 savaičių amžiaus SD žiurkių patinėlių užpakalinę dalį (mikrokapsulių dozė 60 mg/kg). Po įvedimo žiurkių serija buvo užmušama, mikrokapsulių likučiai pašalinami nuo įvedimo vietos, ir mikrokapsulėse nustatomas fiziologiškai aktyvaus peptido A kiekis. Rezultatai
20 pateikti 1 lentelėje.

Eksperimento 2-6 pavyzdžiai

Naudojant mikrokapsules, gautas 2-6 pavyzdžiuose, 25 mikrokapsulėse likęs fiziologiškai aktyvaus peptido A kiekis nustatomas taip pat, kaip eksperimento 1 pavyzdyje. Rezultatai taip pat pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė

Fiziologiškai aktyvaus peptido A liekana (%)

	Diena 1	Savai- tė 1	Savai- tė 2	Savai- tė 3	Savai- tė 4	Savai- tė 5	Savai- tė 6	Savai- tė 8
Eksperi- mento 1 pavyzdys	88.0	66.5	42.3	15.2				
Eksperi- mento 2 pavyzdys	92.8	76.6	62.6	48.7	38.6	26.5		
Eksperi- mento 3 pavyzdys	96.5	90.5	77.5	64.9	59.2	46.9	38.7	20.3
Eksperi- mento 4 pavyzdys	99.4	94.5	87.2	76.3	66.0		46.6	30.7
Eksperi- mento 5 pavyzdys	92.9	75.0	45.7	-	17.5			
Eksperi- mento 6 pavyzdys	92.3	61.3	33.5	6.4				

5

1 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad visos mikrokapsulės pagal šį išradimą charakterizuojamos pakankamu pastoviu fiziologiškai aktyvaus peptido atlaisvinimu ir pasižymi staigiu pradiniu skilimu.

10

2 lentelėje pateikti duomenys rodo linijinius regresijos modelius, koreliacijos koeficientus, atlaisvinimo periodus, paskaičiuotus kaip X-atėminius, kurie nustatyti pagal metodą, aprašytą Methods of

Bioassay (autorius Akira Sauma, Tokyo University Press, June 5, 1978, p. 111).

2 lentelė

5

	Polilak- tinės rūg- šties mo- lekulinio svorio vidurkis	Linijinis regresijos modelis	Korelia- cijos koefici- entas	Atlaisvi- nimo periodas (savai- tės)
Eksperimento 1 pavyzdys	3000	Liekana (%) = 95.4 - (26.9x savaičių skaičius)	(R ² =0.992)	3.5
Eksperimento 2 pavyzdys	5000	Liekana (%) = 94.4 - (14.2x savaičių skaičius)	(R ² =0.975)	6.6
Eksperimento 3 pavyzdys	7500	Liekana (%) = 98.4 - (10.0x savaič ių skaičius)	(R ² =0.996)	9.8
Eksperimento 4 pavyzdys	9000	Liekana (%) = 102.1 - (8.9x savaičių skaičius)	(R ² =0.995)	11.5

2 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad keičiantis polilaktinės rūgšties molekuliniam svoriui, sumaišius su glikolinės rūgšties-2-hidroksibutirinės rūgšties kopolimeru, atlaisvinimo trukmė laisvai gali būti kontroliuojama 3.5-11.5 savaičių laikotarpyje.

10

3 lentelėje pateikti duomenys rodo linijinius regresijos modelius, koreliacijos koeficientus ir atlaisvinimo periodus, kaip X-atėminius, kurie buvo nustatyti iš 1 lentelės duomenų, panaudojant 2

5 lentelėje nurodytus skaičiavimo būdus.

3 lentelė

Glikolio rūgštis molinė frakcija glikolio rūgštis kopolimere	Linijinis regresijos modelis	Korelia- cijos koe- ficientas	Atlaisvini- mo periodas (savaitės)
Eksperimento 2 pavyzdys 60%	Liekana (%) = 94.4 - (14.2x savaičių skaičius)	($R^2=0.975$)	6.6
Eksperimento 5 pavyzdys 65%	Liekana (%) = 95.7 - (20.6x savaičių skaičius)	($R^2=0.975$)	4.6
Eksperimento 6 pavyzdys 70%	Liekana (%) = 96.6 - (30.9x savaičių skaičius)	($R^2=0.994$)	3.1

10 3 lentelės duomenys rodo, kad keičiantis molinei glikolio rūgštis frakcijai glikolio rūgštis-2-hidroksibutiro rūgštis kopolimere, sumaišius su polilaktine rūgštimi, atlaisvinimo trukmė gali būti laisvai kontroliuojama 3.1-6.6 savaičių laikotarpiu.

15

Eksperimento 7-9 pavyzdžiai

Naudojant mikrokapsules, gautas 7-9 pavyzdžiuose, aktyvaus peptido liekana mikrokapsulėse nustatyta kaip

20 ir eksperimento 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad

5 mikrokapsulės dozė buvo apie 30 mg/kg. Rezultatai pateikti 4 lentelėje. 5 lentelėje pateikti duomenys rodo linijinius regresijos modelius, koreliacijos koeficientus ir atlaisvinimo periodus, paskaičiuotus, kaip X-atėminus, nustatytus iš duomenų 4 lentelėje 2 lentelėje nurodytu būdu.

4 lentelė

10 Fiziologiškai aktyvaus peptido (%) liekana

	Fiziolo- giškai aktyvus	1 diena	1 sa- vaitė	2 sa- vaitės	3 sa- vaitės	4 sa- vaitės
Eksperimento 7 pavyzdys	A	99.3	74.5	51.4	33.2	24.1
Eksperimento 8 pavyzdys	B	87.4	75.0	52.3	32.8	25.1
Eksperimento 9 pavyzdys	C	89.4	73.6	54.9	37.7	23.4

5 lentelė

15

	Fiziolo- giškai aktyvus peptidas	Linijinis regresijos modelis	Korelia- cijos koe- ficientas	Atlaisvi- nimo periodas
Eksperimento 7 pavyzdys	A	Liekana (%) = 97.8 - (20.1xsav. skaičiaus)	(R ² =0.975)	4.9
Eksperimento 8 pavyzdys	B	Liekana (%) = 93.5 - (18.6xsav. skaičiaus)	(R ² =0.971)	5.0

	Fiziolo- giškai aktyvus peptidas	Linijinis regresijos modelis	Korelia- cijos koe- ficientas	Atlaisvi- nimo periodas
Eksperimento 9 pavyzdys	C	Liekana (%) = 94.4-(18.5xsav. skaičius)	(R ² =0.987)	4.9

4 ir 5 lentelių duomenys rodo, kad mikrokapsulės pagal
ši išradimą charakterizuojamos pakankamai pastoviu
fiziologiškai aktyvaus peptido atlaisvinimu ir pradiniu
5 staigiu skilimu.

Eksperimento 10 pavyzdys

10 Naudojant mikrokapsules, gautas pagal 10 pavyzdį,
fiziologiškai aktyvaus peptido liekanos nustatomos taip
pat, kaip eksperimento 7 pavyzdyje. Rezultatai pateikti
6 lentelėje. 7 lentelėje pateikti linijiniai regresijos
modeliai, koreliacijos koeficientai ir atlaisvinimo
periodai, paskaičiuoti kaip X-atėminiai, kurie
15 nustatyti iš duomenų 6 lentelėje pagal 2 lentelėje
nurodytą būdą.

6 lentelė

20 Fiziologiškai aktyvaus peptido D (%) liekana

	Diena 1	Savaitės 1	Savaitės 2	Savaitės 3	Savaitė 4
Eksperimento 10 pavyzdys	93.5±0.5	69.9±3.6	37.3±1.6	17.0±1.4	7.9±0.5

7 lentelė

	Linijinis regresijos modelis	Koreliacijos koeficientas	Atlaisvinimo periodai (savaitės)
Eksperimento 10 pavyzdys	Liekana (%)=95.0- (24.1xsavaičių skaičiaus)	($R^2=0.969$)	3.9

6 ir 7 lentelėse pateikti duomenys rodo, kad mikrokapsulės pagal šią išradimą yra charakterizuojamos fiziologiškai aktyvaus peptido pakankamai pastoviu atlaisvinimu, nepriklausomai nuo pradinio staigaus suskilimo.

10 Eksperimento 11 pavyzdys

Apie 30 mikrokapsulių, gautų 11 pavyzdyje, disperguojama 0.5 ml dispersinėje terpėje, {paruoštoje, ištirpinus distiliuotame vandenyje karboksimetilceliuliazę (2.5 mg)}, polisorbitą 80 (0.5 mg) ir manitą (25 mg), ir dispersinis tirpalas buvo leidžiamas po oda 22G adata į 10 savaičių amžiaus SD žiurkių patinėlių užpakalinę dalį (mikrokapsulėse dozė 60 mg/kg). Po įvedimo žiurkės serijomis buvo užmušamos, mikrokapsulių likučiai nuo įvedimo vietos buvo pašalinami ir mikrokapsulėse nustatomas aktyvaus peptido A kiekio likutis. Rezultatai pateikiami 8 lentelėje.

25 Eksperimento 12 pavyzdys

Naudojant mikrokapsules, gautas 12 pavyzdyje, eksperimento 11 procedūra buvo kitaip pakartota ir nustatoma fiziologiškai aktyvaus peptido A liekana. Rezultatai pateikti 8 lentelėje.

Eksperimento 13 pavyzdys

Naudojant mikrokapsules, gautas 13 pavyzdyje, kitaip pakartota eksperimento 11 pavyzdžio procedūra, ir nustatyta fiziologiškai aktyvaus peptido A liekana. rezultatai pateikti 8 lentelėje.

Eksperimento 14 pavyzdys

Naudojant mikrokapsules, gautas 14 pavyzdyje, buvo kitaip pakartota eksperimento 11 pavyzdžio procedūra, ir nustatyta fiziologiškai aktyvaus peptido A liekana. Rezultatai pateikti 8 lentelėje.

8 lentelė

Fiziologiškai aktyvaus peptido A liekana (%)

	Diena	Sa- vaitė	Savai- tės	Savai- tės	Savai- tės	Savai- tės	Savai- tės
	1	1	2	3	4	6	8
Eksperimento 11 pavyzdys	82.8	21.8	-	-	-	-	-
Eksperimento 12 pavyzdys	96.7	91.7	79.5	69.2	59.2	-	22.8
Eksperimento 13 pavyzdys	100.0	84.3	43.9	31.9	-	-	-
Eksperimento 14 pavyzdys	96.3	67.5	38.0	23.5	-	-	-

(-: nenustatyta)

9 lentelėje pateikti duomenys rodo linijinius regresijos modelius, koreliacijos koeficientus ir atlaisvinimo

periodus, kaip X-atėminius, kurie buvo nustatyti iš 8 lentelės duomenų pagal 2 lentelėje nurodytą būdą.

9 lentelė

5

	Linijinis regresijos modelis	Koreliaci- jos koefi- cientas	Atlaisvini- mo periodai (savaitės)
Eksperimento 11 pavyzdys	Liekana (%)=97.1- (75.7xsav. skaičius)	($R^2=0.994$)	1.3
Eksperimento 12 pavyzdys	Liekana (%)=92.2- (9.7xsav. skaičiaus)	($R^2=0.998$)	10.3
Eksperimento 13 pavyzdys	Liekana (%)=102.4- (24.8xsav. skaičiaus)	($R^2=0.982$)	4.1
Eksperimento 14 pavyzdys	Liekana (%)=97.7- (26.5xsav. skaičiaus)	($R^2=0.989$)	3.7

8 ir 9 lentelėse pateikti duomenys rodo, kad nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas pagal šį išradimą užtikrina nekintamą pakankamai pastovų peptido atlaisvinimą įvairiais laiko tarpais.

10

Palyginimo 1 pavyzdys

400 mg fiziologiškai aktyvaus peptido A acetato pridedama į pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero tirpalą {pieno rūgštis/glikolio rūgštis=50/50 (moliai %), molekulinų svorių vidurkis pagal GPC=58,000, molekulinų svorių vidurkių skaičius pagal GPC=14,000, molekulinų svorių vidurkių skaičius pagal galinės grupės nustatymą=45,000; gamintojas: Boehringer-Ingelheim (Lot.RG505-05077)}, kurio 3.6 g ištirpinami 33.2 g (25.0 ml) dichloretano, bet fiziologiškai aktyvaus peptido A acetatas negalėjo būti gerai ištirpinamas.

15

20

Palyginimo 2 pavyzdys

400 mg fiziologiškai aktyvaus peptido A acetato
5 pridedama į pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero
tirpalą {pieno rūgštis/glikolio rūgštis=75/25 (moliai
%), molekulinų svorių vidurkiai pagal GPC=18,000,
molekulinų svorių vidurkių skaičius pagal GPC=8,400,
molekulinų svorių vidurkių skaičius pagal galinės
10 grupės nustatymą=30,000: gamintojas: Boehringer-
Ingelheim (Lot. RG752-15057)}, kurio 3.0 g ištirpinta
8.0 g (6.0 ml) dichloretano, bet fiziologiškai aktyvus
peptidas A negali būti gerai ištirpinamas. Šis tirpalas
atšaldomas iki 17°C ir pilamas į 1,000 ml 0.1%
15 vandeninį polivinilo alkoholio tirpalą, prieš tai
atreguliuavus jo temperatūrą iki 15°C, kad gauti
mikrokapsules 11 pavyzdyje nurodytu būdu. Dalelių
dydžiai mikrokapsulėse buvo nuo 10 iki 90 µm, ir
fiziologiškai aktyvaus peptido kiekis 2.5% (w/w).

20

Palyginimo 3 pavyzdys

400 mg fiziologiškai aktyvaus peptido A acetato
pridedama į pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero
25 tirpalą {pieno rūgštis/glikolio rūgštis=75/25 (moliai
%), molekulinų svorių vidurkiai pagal GPC=58,000,
molekulinų svorių vidurkių skaičius pagal GPC=15,000,
molekulinų svorių vidurkių skaičius pagal galinės
grupės nustatymą=53,000: gamintojas: Boehringer-
30 Ingelheim (Lot. RG755-05019)}, kurio 3.6 g ištirpinta
21.2 g (16.0 ml) dichlormetano, bet fiziologiškai
aktyvus peptidas A negali būti gerai ištirpinamas. Šis
tirpalas atšaldomas iki 17°C ir pilamas į 1,000 ml 0.1%
vandeninį polivinilo alkoholio tirpalą, prieš tai jo
35 temperatūrą atreguliuavus iki 16°C, kad gauti
mikrokapsules 11 pavyzdyje nurodytu būdu. Dalelių dydis

mikrokapsulėse buvo nuo 10 iki 90 μm , ir fiziologiškai aktyvaus peptido A kiekis - 3.6% (w/w).

Palyginimo 4 pavyzdys

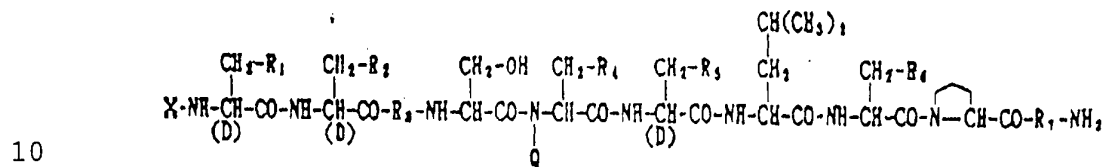
5 400 mg leuprolerino acetato (gamintojas: Takeda Chemical Industries) pridedama į tą patį, naudojamą palyginimo 2 pavyzdyje, pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero tirpalą, kurio 3.6 g ištirpinti 8.0
10 g (6.0 ml) dichlormetano, bet leuprolerino acetatas negali būti gerai ištirpintas.

Šio išradimo nepertraukiamai atlaisvinamame preparate
15 pastoviai atlaisvinami vaistai, ypač peptidas (I), gana ilgą laiką, tokiu būdu užtikrinamas ilgalaikis ir stabilus efektas. Taigi, vaistų atlaisvinimo trukmė gali būti lengvai kontroliuojama ir atlaisvinamas perteklius tuojau po įvedimo gali būti slopinamas. Būdinga, kad histaminą atlaisvinantis aktyvumas peptide
20 (I) tuojau po nepertraukiamai atlaisvinamo preparato įvedimo yra slopinamas. Nepertraukiamai-atlaisvinamas preparatas yra labai dispersiškas. Be to, preparatas yra stabilus (pvz., šviesai, karščiui, drėgmei, spalvinimui), yra netoksiškas ir todėl nepavojingas
25 naudojant.

Pagal šio išradimo metodą nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas, kurio sudėtyje yra fiziologiškai aktyvus peptidas, gali būti lengvai gaunamas dideliais
30 kiekiais. Gauto nepertraukiamai atlaisvinamo preparato paviršius yra lygus ir labai judrus.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1.Nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas, kurio
sudėtyje yra fiziologiškai
5 aktyvus peptidas, kurio formulė



kur X yra acilo grupė,

15 R_1 , R_2 , ir R_4 yra aromatinė ciklinė grupė, R_3 yra D-amino rūgšties liekana arba grupė, kurios formulė



kur R_3' Yra heterociklinė grupė,

25 R₅ yra grupė, kurios formulė $-(CH_2)_n-R_5'$ kur n yra 2 arba 3 ir R₅' yra amino grupė, kuri nebūtinai gali būti pakeista, aromatinė ciklinė grupė arba O - glikozilo grupė,

30 R₆ yra grupė, kurios formulė $-(CH_2)_n-R_6'$, kur n yra 2 arba 3 ir R₆' yra amino grupė, kuri nebūtinai gali būti pakeista,

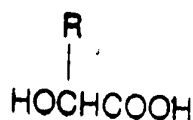
35 R₇ yra D - amino rūgšties liekana arba azaglicilo
liekana ir

Q yra vandenilis arba žemesnė alkilo grupė arba jo druska ir biodegraduojantis polimeras, turintis galinę karboksilo grupę.

5 2.Nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra C_{2-7} alkanoilo grupė, kuri nebūtinai gali būti pakeista 5- arba 6- nare heterocikline karboksamido grupe.

10 3.Nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad biodegraduojantis polimeras yra (A) glikolio rūgšties ir hidroksikarboksilinės rūgšties kopolimero, kurio formulė

15

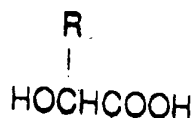


20

kur R yra alkilo grupė iš 2-8 anglies atomų, ir (B) polilaktinės rūgšties mišinys.

25 4.Nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra acetilas ir biodegraduojantis polimeras yra (A) glikolio rūgšties ir hidroksikarboksilinės rūgšties kopolimero, kurio formulė

30



35 kur R yra alkilo grupė iš 2-8 anglies atomų, ir (B) polilaktinės rūgšties mišinys.

5.Nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad biodegraduojantis polimeras yra pieno rūgšties ir glikolio rūgšties kopolimeras.

5

6.Nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fiziologiškai aktyvaus peptido santykis su biodegraduojančiu polimeru yra nuo 0,01 iki 50 svorio %.

10

7.Nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fiziologiškai aktyvus peptidas yra LH-AH antagonistas.

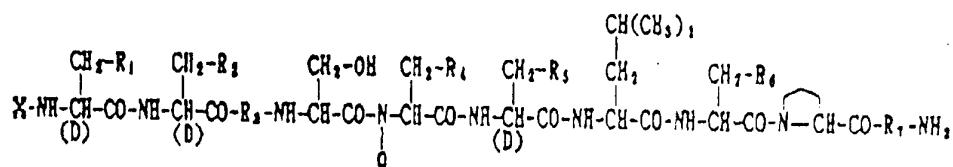
15

8.Nepertraukiamai atlaisvinamas preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fiziologiškai aktyvus peptidas yra $\square$ -CONHCH₂COD₂Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys (Nic) -Leu-Lys (Nisp) -Pro-DAlaNH₂ arba jo acetatas.

20

9.Nepertraukiamai atlaisvinamo preparato gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fiziologiškai aktyvų peptidą, kurio formulė

25



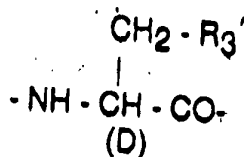
30

kur X yra acilo grupė,

R₁, R₂ ir R₄ yra aromatinė grupė,

35

R₃ yra D-amino rūgšties liekana arba grupė, kurios formulė



5

kur R_3' yra heterociklinė grupė,

10 R_5 yra grupė, kurios formulė $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_5'$, kur n yra 2 arba 3, ir R_5' yra amino grupė, kuri nebūtinai gali būti pakeista, aromatinė ciklinė grupė arba O-glikozil grupė,

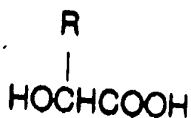
15 R_6 yra grupė, kurios formulė $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_6'$, kur n yra 2 arba 3, ir R_6' yra amino grupė, kuri nebūtinai gali būti pakeista,

20 R_7 yra D - amino rūgšties liekana arba azaglicilo liekana, ir

25 Q yra vandenilis arba žemesnė alkilo grupė arba jo druska ir biodegraduojanti polimerą, ištirpina tirpiklyje, kuris nepakankamai maišosi su vandeniu, ir minėtą tirpiklį pašalina.

30 10. Nepertraukiamai atlaisvinamo preparato gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad biodegraduojanti polimerą, kurio sudėtyje yra (A) glikolio rūgšties ir hidroksikarboksilinės rūgšties kopolimero, kurio formulė

35



kur R yra alkilo grupė nuo 2 iki 8 anglies, ir (B)
polilaktinės rūgšties mišinys, ir nepakankamai
vandenyje tirpų fiziologiškai aktyvų peptidą arba jo
druską ištirpina tirpiklyje, kuris nepakankamai maišosi
5 su vandeniu, po to minėtą tirpiklį pašalina.