

(19)



(10) **LT 4800 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **4800** (51) Int. Cl.⁷: **A61K 9/16**
A61K 31/00
A61K 47/02
A61K 47/34
- (21) Paraiškos numeris: **2000 082**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2000 08 31**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 03 26**
- (45) Patent paskelbimo data: **2001 06 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/JP99/01011**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 03 03**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2000 08 31**
- (30) Prioritetas: **52366, 1998 03 04, JP**
- (72) Išradėjas:
Yasutaka IGARI, JP
Akira SAIKAWA, JP
Yoshiyuki INADA, JP
Shigeru KAMEI, JP
- (73) Patent savininkas:
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP
- (74) Patentinis patikėtinis:
Marius JAKULIS JASON, A.A.A. Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2,
2001 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
All antagonistų sulėtinto atpalaidavimo preparatas, jo gavimas ir panaudojimas
- (57) Referatas:

Šiame išradime pateikiamas sulėtinto atpalaidavimo preparatas, kuris apima junginį, pasižymintį angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu, jo provaistą arba jų druską ir biologiškai suskaldomą polimerą, ir jeigu reikia, polivalentinį metalą, ir kuris yra labai stabilus ir aktyvus, ir rodo angiotenzinui II antagonistinį aktyvumą, ilgą laiką palaikydamas kraujo spaudimo cirkadinį ritmą.

5 Šis išradimas susijęs su sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuriame yra junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu, jo gavimo būdu ir jo, kaip vaisto panaudojimu, ir t.t.

Žinomas technikos lygis

10 Renino-angiotenzino sistema kartu su aldosterono sistema yra įjungtos į homeostazę tam, kad reguliuotų organizmo kraujo spaudimą, kūno skysčių kiekį, pusiausvyrą tarp elektrolitų ir t. t. Ryšys tarp renino-angiotenzino ir padidinto kraujo spaudimo gali būti išaiškintas remiantis tokiu faktu, kad angiotenzinas II, pasižymintis stipriu kraujagyslių siaurinimo poveikiu per angiotenzino II receptorius
15 pakelia kraujo spaudimą ląstelės membranoje ir todėl angiotenzino II antagonistas gali būti vartojamas gydyti angiotenzino sukeltą padidintą kraujo spaudimą. Toliau, vaistai, pasižymintys angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu gydymui pritaikyti vartoti peroraliai, tačiau minėti vaistai yra pritaikyti simptomatiniam gydymui, kuris reikalauja pakartotino ilgalaikio vartojimo. Todėl dėl pastovaus vartojimo būtinybės
20 kartu su kitais peroraliai vartojamais vaistais, ir t. t., negali būti nekreipiama dėmesio į paciento apsunkinimą vartojant šios rūšies vaistus tik peroraliai. Dar daugiau, yra galimybė, kad paciento būklė pakinta dėl šios rūšies vaisto vartojimo nutraukimo ir t. t. Taigi, atsižvelgiant į saugumą ir patikimą gydymą, vaistų, pasižyminčių angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu skyrimas peroraliai nėra
25 būtinas.

Žurnale *Pharmaceutical Research*, 14, 887-891 (1997), aprašomas sulėtinto atpalaidavimo preparatas, turintis 2-etil-5,7-dimetil-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazo[4,5-b]piridiną, pasižymintį angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu, kai minėtas preparatas turi stambiamolekulį (MM 82 000) polilaktidą ir
30 polietilenglikolio 400 distearatą ir yra aprašyta, kad pirminis protrūkis iš sulėtinto atpalaidavimo preparato įvyksta, kai vaistinės medžiagos kiekis yra apie 10 arba 20 %.

PCT paraiškos Nr. 504017/1998 vertime į japonų kalbą atskleista, kad kompozicija charakterizuojama fiziologiškai aktyviu baltymu drauge su metalo jono komponentu yra disperguota biologiškai suderinamame polimere.

5 **Išradimo esmės atskleidimas**

Šis išradimas pateikia sulėtinto atpalaidavimo preparatą, kuris turi didelį kiekį junginio, pasižyminčio angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu, kurio pradinis protrūkis yra mažas ir kuris gali po pirminio protrūkio reguliuoti minėto junginio atpalaidavimo greitį, o taip pat jo gavimą ir panaudojimą.

10 Šio išradimo autoriai stropiai atliko plačius tyrimus, kad išspręstų aukščiau minėtą problemą, ir to pasekoje atrado, kad sulėtinto atpalaidavimo preparatas, turintis junginį, pasižymintį angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu ir biologiškai suderinamą polimerą gali turėti didelį kiekį minimo junginio, kad minimo junginio atpalaidavimo greitis gali būti reguliuojamas pridėdant daugiavalenčio metalo
15 junginio ir kad skiriant šį preparatą žiurkėms su savaime padidėjusiu kraujospūdžiu (SHR), jų kraujyje palaikoma vaisto koncentracija, o jų kraujospūdis gali būti pažemintas palaikant kraujospūdžio cirkadinį ritmą ilgą laiką. Išradėjai tuo pagrindu atliko tolimesnius tyrimus ir išplėtė juos iki išradimo.

Konkrečiau, šis išradimas susietas su

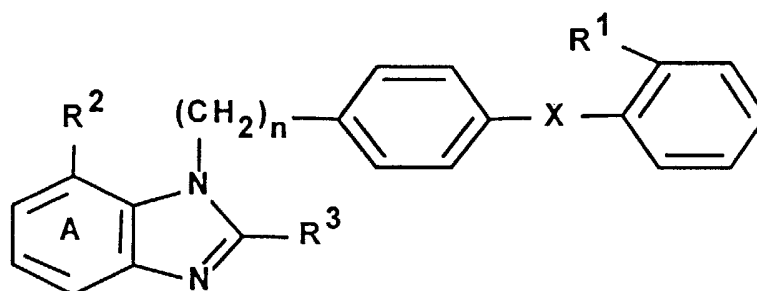
20 (1) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuris turi junginį, pasižymintį angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu (išskiriant 2-etil-5,7-dimetil-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazo[4,5-b]piridiną ir jo druską), jo provaistą arba druską, ir biologiškai suskaldomą polimerą;

(2) aukščiau minėtu (1) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuriame
25 junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra nepeptidinis junginys;

(3) aukščiau minėtu (1) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuriame junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra junginys, turintis savo molekulėje deguonies atomą;

30 (4) aukščiau minėtu (1) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuriame junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra junginys, turintis eterinę jungtį arba karbonilo grupę;

(5) aukščiau minėtu (1) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuriame junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra junginys, turintis formulę (I):



(I),

5

kurioje R¹ yra grupė, galinti sudaryti anijoną arba grupė, galinti virsti į jį, X rodo, kad fenileno grupė ir fenilo grupė sujungtos viena su kita tiesiogiai arba per tiltelio grupę, turinčią atomų grandinę, kurios ilgis 2 arba mažiau, n yra sveikasis skaičius 1 arba 2, A žiedas yra benzeno žiedas, kurį galima pasirinktinai pakeisti papildomai prie R² grupės, R² yra grupė, galinti sudaryti anijoną arba grupę, galinti virsti į jį, R³ yra pasirinktinai pakeista angliavandenilio liekana, kuri gali būti prijungta per hetero-atomą, arba jo druska;

(6) aukščiau minėtu (1) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuriame junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra Losartan'as, Eprosartan'as, Candesartan'o cilexetilas, Vasartan'as, Telmisartan'as, Irbesartan'as arba Tasosartan'as;

(7) aukščiau minėtu (1) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuriame junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksirūgštis arba jos druska;

(8) aukščiau minėtu (1) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuriame junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etilo 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilatas arba jo druska;

(9) aukščiau minėtu (1) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuriame junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra 2-etoksi-1-[[2'-

(4,5-dihidro-5-okso-1,2,4-oksadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksirūgštis arba jos druska;

(10) aukščiau minėtu (1) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuriame biologiškai suskaldomu polimeru yra α -hidroksikarboksirūgšties polimeras;

5 (11) aukščiau minėtu (10) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuriame α -hidroksikarboksirūgšties polimeru yra pieno rūgšties-glikolio rūgšties polimeras;

(12) aukščiau minėtu (11) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuriame pieno rūgšties-glikolio rūgšties molinis santykis yra 100/0-40/60;

10 (13) aukščiau minėtu (10) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuriame polimero vidutinė molekulinė masė yra 3 000-50 000;

(14) aukščiau minėtu (1) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuris skirtas vartoti injekcijomis;

(15) aukščiau minėtu (1) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuris dar turi polivalentinio metalo;

15 (16) aukščiau minėtu (15) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuriame polivalentiniu metalu yra cinkas;

(17) sulėtinto atpalaidavimo preparatu, kuris turi junginį, pasižymintį angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu, jo provaistą arba jų druską, biologiškai suskaldomą polimerą bei polivalentinį metalą;

20 (18) aukščiau minėtu (1) sulėtinto atpalaidavimo preparato gavimo būdu, kuris apima tirpiklio pašalinimą iš tirpalo, kuriame yra junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu, jo provaistas arba jų druska ir biologiškai suskaldomas polimeras;

25 (19) aukščiau minėtu (17) sulėtinto atpalaidavimo preparato gavimo būdu, kuris apima tirpiklio pašalinimą iš tirpalo, kuriame yra junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu, jo provaistas arba jų druska, biologiškai suskaldomas polimeras ir polivalentinis metalas;

(20) aukščiau minėtu (19) būdu, kuriame polivalentiniu metalu yra cinkas;

30 (21) farmacine kompozicija, kuri apima aukščiau minėto (1) sulėtinto atpalaidavimo preparatą;

(22) aukščiau minėta (21) farmacine kompozicija, kuri skirta kraujo apytakos susirgimų profilaktikai bei gydymui;

(23) aukščiau minėta (21) farmacine kompozicija, kuri skirta padidinto kraujospūdžio profilaktikai bei gydymui;

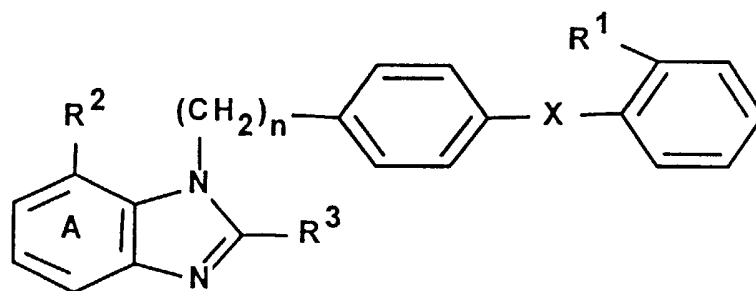
(24) aukščiau minėta (21) farmacine kompozicija, kuri skirta širdies hipertrofijos, širdies nepakankamumo, miokardo infarkto, kraujo išsiliejimo į smegenis, išeminės periferinės kraujotakos sutrikimų, miokardo išeminės ligos, venų nepakankamumo, progresuojančio širdies nepakankamumo po miokardo infarkto, diabeto sukeltų komplikacijų, diabeto sukeltos tinklainės ligos, diabeto sukeltos inkstų ligos, nefrito, glomerulonefrito, arteriosklerozės, angiohipertrofijos, po intervencijos atsiradusios vaskuliarinės hipertrofijos arba obstrukcijos, vaskuliarinio antrinio nepraeinamumo po šuntavimo, hiperaldosteronizmo, glomerulosklerozės, inkstų nepakankamumo, glaukomos, aukšto vidinio akies spaudimo, hiperlipemijos, stenokardijos, aneurizmos, koronarų arteriosklerozės, galvos smegenų arteriosklerozės, periferinės arteriosklerozės, trombozės, centrinės nervų sistemos ligų, Alzheimer'io ligos, atminties stokos, depresijos, atminties netekimo, senatvinės silpnaprotystės, jautros sutrikimų, visuotino vidaus organų nepakankamumo, ligų dėl endotelio disfunkcijos arba sklerodermijos profilaktikai ir gydymui arba baimės sukeltos neurozės, katatonijos, negalavimo arba virškinimo sutrikimų simptomų profilaktikai ir palengvinimui; ir t.t.

Šiame aprašyme angiotensino II antagonistinis aktyvumas pasireiškia konkuruojančiai arba nekonkuruojančiai ant ląstelės membranos slopinant angiotenzino II ryšius su angiotenzino II receptoriais taip, kad sumažintų potencialų kraujagysles siaurinantį poveikį arba kraujagyslių lygiųjų raumenų proliferacijos poveikį, iššauktą angiotenzino II ir pagerinti padidinto kraujospūdžio simptomus.

Junginiu, pasižyminčiu angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu šiame išradime gali būti arba peptidinis arba nepeptidinis junginys. Po ilgų tyrinėjimų nustatyta, kad nepeptidinis junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra labiau pageidautinas. Kaip pageidautinas junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu, yra junginys, turintis savo molekulėje deguonies atomą, labiau pageidautinas yra junginys, turintis eterinę jungtį arba karbonilo grupę (minėta grupė rezonansu gali sudaryti hidroksilo grupę), o junginys, turintis eterinę jungtį arba ketono darinį yra dar labiau pageidautinas, ir ypač yra pageidautinas eterio darinys.

Šiame išradime gali būti panaudojamas bet kuris nepeptidinis junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu. Minėtų junginių pavyzdžiai apima imidazolo darinius, atskleistus Japonijos patentuose, publikuotuose be ekspertizės Nr. Nr.: 71073/1981, 71074/1981, 98270/1982, 157768/1983, US
5 patentuose Nr.Nr.: 4355040, 4340598 ir kt.; modifikuotus imidazolo darinius, atskleistus EP-253310, EP-291969, EP-324377, EP-403158, WO-9100277, Japonijos patentuose, publikuotuose be ekspertizės Nr. Nr.: 23868/1988, 117876/1989 ir kt.; pirolo, pirazolo ir triazolo darinius, atskleistus US patente Nr. 5183899, EP-323841, EP-409332, Japonijos patente, publikuotame be
10 ekspertizės Nr. 287071/1989 ir kt.; benzimidazolo darinius, atskleistus US patente Nr. 4880804, EP-0392317, EP-0399732, EP-0400835, EP-425921, EP-459136, Japonijos patente, publikuotame be ekspertizės Nr. 63264/1991, ir kt.; azaindeno darinius, atskleistus EP-399731, ir kt.; pirimidono darinius, atskleistus EP-407342, ir kt.; chinazolino darinius, atskleistus EP-411766, ir kt.; ksantino darinius,
15 atskleistus EP-430300, ir kt.; kondensuotus imidazolo darinius, atskleistus EP-434038, ir kt.; pirimidindiono darinius, atskleistus EP-442473, ir kt.; tienpiridono darinius, atskleistus EP-443568, ir kt.; heterociklinius junginius, atskleistus EP-445811, EP-483683, EP-518033, EP-520423, EP-588299, EP-603712, ir kt..
Priedo, juos atstovaujantys junginiai yra aprašyti *Journal of Medicinal Chemistry*,
20 *Vol. 39, Nr. 3, pp 625-656 (1996)*. Kaip nepeptidiniai junginiai, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu priede prie junginių, aprašytų aukščiau minėtoje literatūroje, gali būti naudojamas bet kuris junginys, jeigu tik jis pasižymi angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu. Tarp kitų, yra pageidautini Losartan'as (DuP753), Eprosartan'as (SK&F108566), Candesartan'o cilexetilas (TCV-116),
25 Vasartan'as (CGP-48933), Telmisartan'as (BIBR277), Irbesartan'as (SR47436), Tasosartan'as (ANA-756), jų aktyvūs metabolitai (Candesartan'as, ir t. t.).

Nepeptidinių junginių, pasižyminčių angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu pageidautiniais pavyzdžiais, pavyzdžiui, yra benzimidazolo darinys, turintis (I) formulę:

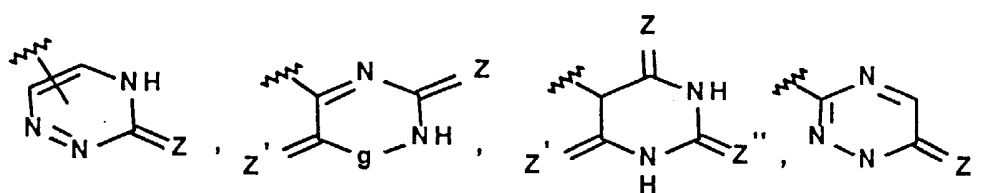
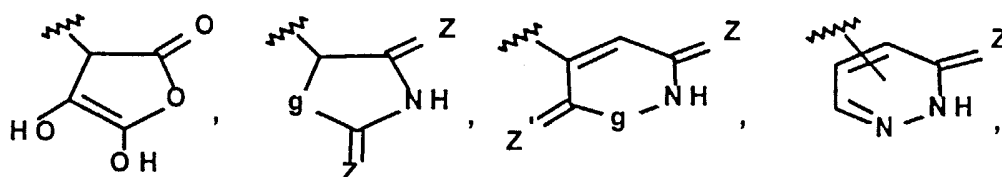
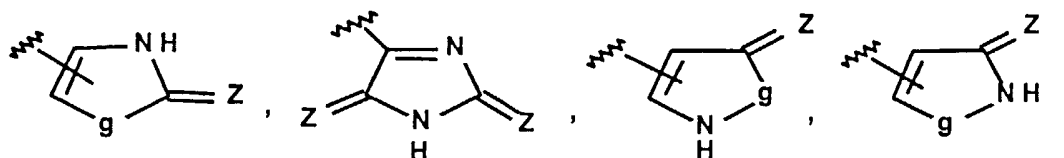
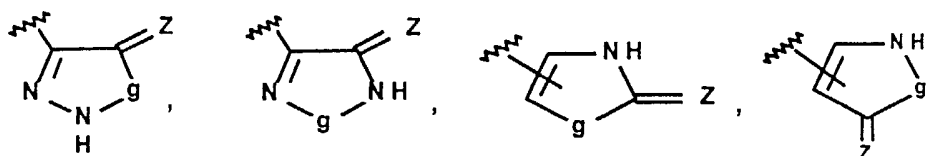
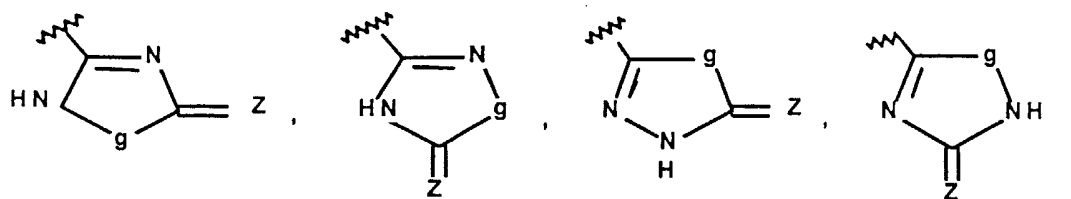


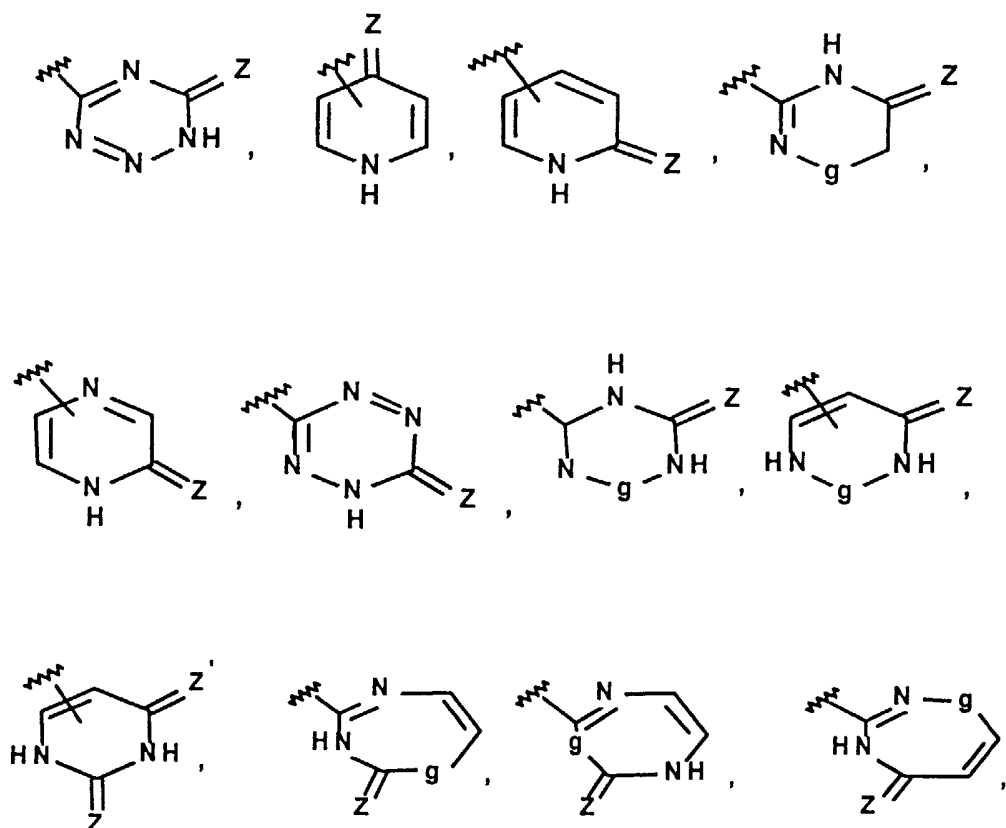
(I).

kurioje R^1 yra grupė, galinti sudaryti anijoną arba grupė, galinti virsti į jį, X rodo, kad fenileno grupė ir fenilo grupė sujungtos viena su kita tiesiogiai arba per tiltelio grupę, turinčią atomų grandinę, kurios ilgis 2 arba mažiau, n yra sveikasis skaičius 1 arba 2, A žiedas yra benzeno žiedas, kurį galima pasirinktinai pakeisti papildomai prie R^2 grupės, R^2 yra grupė, galinti sudaryti anijoną arba grupė, galinti virsti į jį, R^3 yra pasirinktinai pakeista angliavandenilio liekana, kuri gali būti prijungta per hetero-atomą (pageidautina, kuri pasirinktinai pakeista angliavandenilio liekana, kuri prijungta per deguonies atomą) ir t. t., arba jo druska.

Aukščiau pateiktoje (I) formulėje grupė, galinti sudaryti anijoną (grupė, turinti vandenilio atomą, galinti pasišalinti kaip protonas), tokia kaip R^1 , pavyzdžiui, apima (1) karboksilo grupę, (2) tetrazolilo grupę, (3) trifluormetansulfonrūgštį su amido grupe ($-NH\text{SO}_2\text{CF}_3$), (4) fosfono-grupę, (5) sulfo-grupę, (6) pasirinktinai pakeistą nuo 5- iki 7-nario (pirmenybę teikiant 5- arba 6-nariui) monociklinio heterociklinio žiedo liekaną, kuri turi vieną arba daugiau N, S ir O, ir t. t.

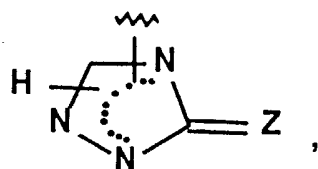
Aukščiau pateiktą "pasirinktinai pakeistą nuo 5- iki 7-nario (pirmenybę teikiant 5- arba 6-nariui) monociklinio heterociklinio žiedo liekaną, kuri turi vieną arba daugiau N, S ir O" pavyzdžiai apima:



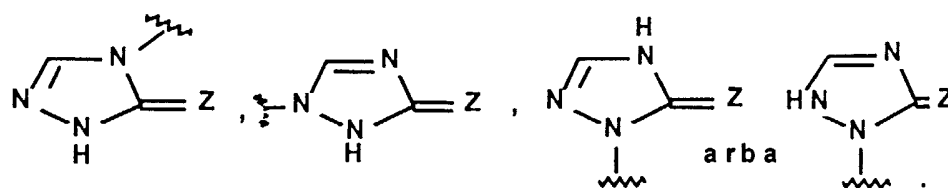


- ir t. t. Cheminė jungtis tarp heterociklinio žiedo liekanos, atstovaujama R^1 ,
 5 ir fenilo grupės, prie kurios prijungiama minėto heterociklinio žiedo liekana, gali būti anglis-anglis jungtis, kaip parodyta aukščiau, arba azotas-anglis jungtis per vieną iš kelių azoto atomų, kai aukščiau minėtose formulėse simbolis g yra -NH-, ir t. t.

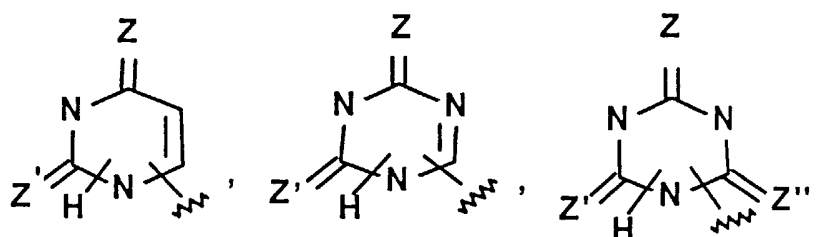
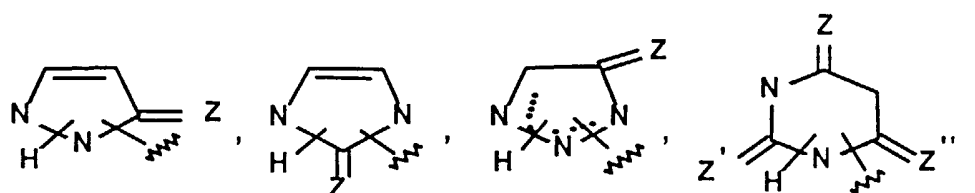
Pavyzdžiui, kai R^1 atstovaujamas formulės



tai jo specifiniai įgyvendinimai yra



Kiti pavyzdžiai, kai R¹ prijungiamas per azoto atomą, apima



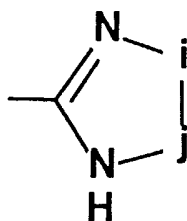
5 ir t. t.

Aukščiau pateiktose formulėse g yra -CH₂-, -NH-, -O- arba -S(O)_m-; >=Z, >=Z' ir >=Z'' yra, nepriklausomai vienas nuo kito, karbonilo grupė, tiokarbonilo grupė arba pasirinktinai oksiduotas sieros atomas (pavyzdžiui, S, S(O), S(O)₂, t.t.) (pageidautina karbonilo grupė arba tiokarbonilo grupė, daugiau pageidautina karbonilo grupė); ir m yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2.

Heterociklinio žiedo liekanos, kuriuos atstovauja R¹, pageidaujami pavyzdžiai apima heterociklinio žiedo liekaną, turinčią vieną paskui kitą einančią -NH- arba -OH grupę kaip protonų donorą ir karbonilo grupę, tiokarbonilo grupę, sulfinilo grupę ir t. t. kaip protonų akceptorį, tokį kaip oksadiazolono žiedas, oksadiazoltiono žiedas arba tiadiazolono žiedas, ir t. t.

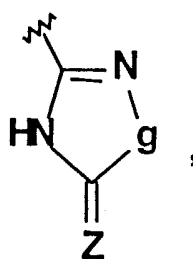
Nors heterociklinio žiedo liekana, atstovaujama R^1 gali suformuoti kondensuotą žiedą sujungiant heterocikliniame žiede pakaitus, pageidautina, kad būtų 5- arba 6-nario žiedo liekana, teikiant pirmenybę 5-nario žiedo liekanai.

Heterociklinio žiedo liekanos, kuriuos atstovauja R^1 , pageidaujami pavyzdžiai apima grupę, turinčią formulę:

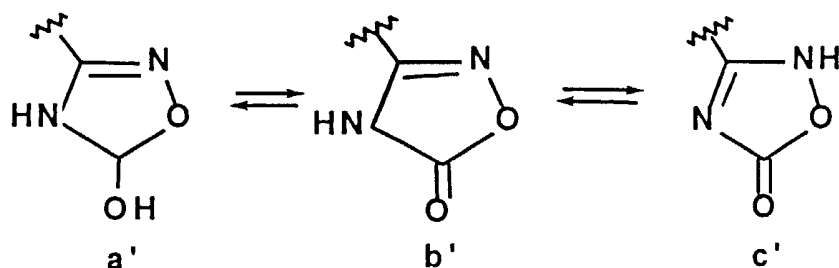


kurioje i yra -O- arba -S-, j yra $\geq O$, $\geq S$ arba $\geq S(O)_m$, ir m yra toks, kaip nurodytas aukščiau (pirmenybę teikiant 4,5-dihidro-5-okso-1,2,4-oksadiazol-3-ilui, 4,5-dihidro-5-tiokso-1,2,4-oksadiazol-3-ilui, 4,5-dihidro-5-okso-1,2,4-tiadiazol-3-ilui; dar labiau- 4,5-dihidro-5-okso-1,2,4-oksadiazol-3-ilui).

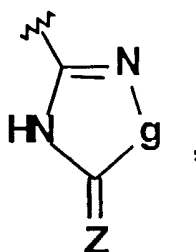
Aukščiau minėta heterociklinio žiedo liekana (R^1) dar turi tautomerinius izomerus. Pavyzdžiui, formulėje



kai Z yra O ir g yra O,



tai egzistuoja trys tautomeriniai izomerai a', b' ir c', o grupė, turinti formulę:



5 apima visus aukščiau minėtus a', b' ir c'.

Grupė, galinti suformuoti anijoną, tokį kaip R^1 , gali būti blokuota pasirinktinai pakeista tinkamoje padėtyje žemesniojo (C_{1-4}) alkilo grupė, acilo grupė (pvz., žemesniojo (C_{2-5}) alkanoilu, benzoilu, ir t. t.) ir kt.

Pasirinktinai pakeistos žemesniojo (C_{1-4}) alkilo grupės pavyzdžiai apima (1)

- 10 žemesniojo (C_{1-4}) alkilo grupę, pasirinktinai pakeistą nuo vienos iki trijų fenilo grupių, kurios gali turėti halogeno atomą, nitro-grupę, žemesnįjį (C_{1-4}) alkilą, žemesnįjį (C_{1-4}) alkoksilą ir t.t (pvz., metilą, trifenilmetilą, p-metoksibenzilą, p-nitrobenzilą, ir t. t.); (2) žemesniojo (C_{1-4}) alkoksi-žemesniojo (C_{1-4}) alkilo grupę (pvz., metoksimetilo, etoksimetilo, ir t. t.); (3) grupę, turinčią formulę: $-\text{CH}(R^4)-$
- 15 OCOR^5 , kurioje R^4 yra (a) vandenilis, (b) linijinė arba šakotoji žemesniojo C_{1-6} alkilo grupė (pvz., metilas, etilas, n-propilas, izopropilas, n-butilas, izobutilas, t-butilas, n-pentilas, izopentilas, neopentilas, ir t. t.), (c) linijinė arba šakotoji žemesniojo C_{2-6} alkenilo grupė arba (d) C_{3-8} cikloalkilo grupė (pvz., ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas, ir t. t.), ir R^5 yra (a) linijinė arba šakotoji žemesniojo C_1 .

₆ alkilo grupė (pvz., metils, etilas, n-propilas, izopropilas, n-butilas, izobutilas, antr-
 butilas, t- butilas, n-pentilas, izopentilas, neopentilas, ir t. t.), (b) linijinė arba
 šakotoji žemesniojo C₂₋₆ alkenilo grupė, (c) žemesniojo C₁₋₃ alkilo grupė, pakeista
 C₃₋₈ cikloalkilo grupe (pvz., ciklopentilu, cikloheksilu, cikloheptilu, ir t. t.) arba
 5 pasirinktinai pakeista arilo grupe (pvz., fenilo grupe, naftilo grupe, ir t. t.,
 pasirinktinai turinčias halogeno atomą, nitro grupę, žemesnįjį (C₁₋₄) alkilą,
 žemesnįjį (C₁₋₄) alkoksilą, ir t. t.), tokia kaip benzilo, p-chlorbenzilo, fenetilo,
 ciklopentilmetilo, cikloheksilmetilo, ir t. t., (d) žemesniojo C₂₋₃ alkenilo grupė,
 pakeista C₃₋₈ cikloalkilu arba pasirinktinai pakeista arilo grupe (pvz., fenilo grupe,
 10 naftilo grupe, ir t. t., pasirinktinai turinčias halogeno atomą, nitro grupę, žemesnįjį
 (C₁₋₄) alkilą, žemesnįjį (C₁₋₄) alkoksilą, ir t. t.), tokį kaip cinamilą, ir t. t., turintį
 alkenilo liekaną, tokia kaip vinilą, propenilą, alilą, izopropenilą, ir t. t., (e)
 pasirinktinai pakeista arilo grupė (pvz., fenilo grupė, naftilo grupė, ir t. t.,
 pasirinktinai turinčios halogeno atomą, nitro grupę, žemesnįjį (C₁₋₄) alkilą,
 15 žemesnįjį (C₁₋₄) alkoksilą, ir t. t.), tokia kaip fenilo, p-tolilo, naftilo, ir t. t., (f) linijinė
 arba šakotoji žemesnioji C₁₋₄ alkoksi-grupė (pvz., metoksi, etoksi, n-propoksi,
 izopropoksi, n-butoksi, izobutoksi, antr.-butoksi, t-butoksi, n-pentiloksi,
 izopentiloksi, neopentiloksi, ir t. t.), (g) linijinė arba šakotoji žemesnioji C₂₋₈
 alkeniloksi-grupė (pvz., aliloksi, izobuteniloksi, ir t. t.), (h) C₃₋₈ cikloalkiloksi-grupė
 20 (pvz., ciklopenteniloksi, ciklohekseniloksi, ciklohepteniloksi, ir t. t.), (i) žemesnioji
 C₁₋₃ alkoksi-grupė, pakeista C₃₋₈ cikloalkilu (pvz., ciklopentilu, cikloheksilu,
 cikloheptilu, ir t. t.) arba pasirinktinai pakeista arilo grupe (pvz., fenilo grupe, naftilo
 grupe, ir t. t., pasirinktinai turinčias halogeno atomą, nitro grupę, žemesnįjį (C₁₋₄)
 alkilą, žemesnįjį (C₁₋₄) alkoksilą, ir t. t.), tokia kaip benziloksi, fenetiloksi,
 25 ciklopentilmetoksi, cikloheksilmetoksi, pvz., turinčios alkoksi-liekaną, tokia kaip
 metoksi, etoksi, n-propoksi, izopropoksi ir t. t.), (j) žemesnioji C₂₋₃ alkeniloksi-
 grupė, pakeista C₃₋₈ cikloalkilu (pvz., ciklopentilu, cikloheksilu, cikloheptilu, ir t. t.)
 arba pasirinktinai pakeista arilo grupe (pvz., fenilo grupe arba naftilo grupe, ir t. t.,
 pasirinktinai turinčias halogeno atomą, nitro grupę, žemesnįjį (C₁₋₄) alkilą, žemesnįjį
 30 (C₁₋₄) alkoksilą, ir t. t.), tokia kaip cinamoiloksi, ir t. t., turinčia alkeniloksi-liekaną,
 tokia kaip viniloksi, propeniloksi, aliloksi, izopropeniloksi, ir t. t. arba (k)
 pasirinktinai pakeista ariloksi-grupė (pvz., fenoksi-grupė, naftoksi-grupė, ir t. t.,

pasirinktinai turinčios halogeno atomą, nitro-grupę, žemesnįjį (C_{1-4}) alkilą, žemesnįjį (C_{1-4}) alkoksilą, ir t. t.), tokia kaip fenoksi, p-nitrofeilnoksi, naftiloksi, ir t. t.; ir t. t.

Grupė, galinti suformuoti tinkamoje padėtyje anijoną, tokį kaip R^1 , gali būti pakeista, priede prie aukščiau minėtų, blokuojančia grupe, tokia kaip pasirinktinai pakeista žemesniąja (C_{1-4}) alkilo grupe arba acilo grupe (pvz., žemesniuojų (C_{2-5}) alkanoilu, benzoilu, ir t. t.), ir t.t., pasirinktinai pakeista žemesniojo (C_{1-4}) alkilo grupe (pvz., pasirinktinai pakeista žemesniojo (C_{1-4}) alkilo grupe, panašia į "pasirinktinai pakeistą žemesniojo (C_{1-4}) alkilo grupę", paimtą kaip aukščiau minėtą blokuojančios grupės pavyzdį, galinčią suformuoti anijoną, tokį kaip R^1), halogeno atomu, nitro-grupe, ciano-grupe, žemesniuojų (C_{1-4}) alkoksi, amino-grupe, pasirinktinai tinkamoje padėtyje pakeista 1 arba 2 žemesniojo (C_{1-4}) alkilo grupėmis, ir t. t.

Aukščiau pateiktoje formulėje grupė, konvertuojama į grupę, galinčią suformuoti anijoną (grupė, turinti vandenilio atomą, galinti pasišalinti kaip protonas), tokį kaip R^1 , gali būti grupe, kuri biologinėse arba fiziologinėse sąlygose (pvz., *in vivo* reakcijoje, ir t. t., tokioje kaip oksidacija, redukcija, hidrolizė ir kt., padedant fermentui *in vivo*, ir t. t.) [taip vadinamas provaistas] paverčiama į grupę, galinčią suformuoti anijoną, arba grupė paverčiama į grupę, galinčią suformuoti anijoną, atstovaujamą R^1 , gali būti grupė, chemiškai paverčiama į grupę, galinčią suformuoti anijoną, tokia kaip ciano, N-hidroksikarbamimidoilo grupė ($-C(=N-OH)-NH_2$), grupė, parinkta iš klasės, susidedančios iš (1) karboksilo grupės, (2) tetrazolilo grupės, (3) trifluormetansulfonrūgšties amido grupės ($-NH-SO_2CF_3$), (4) fosfono grupės, (5) sulfo-grupės ir (6) pasirinktinai pakeistos monociklinio nuo 5-nario iki 7-nario (pirmenybę teikiant 5-nariui ir 6-nariui) monociklinio heterociklinio žiedo liekanos, kuri turi vieną arba daugiau atomų iš N, S ir O, iš kurių kiekvienas yra blokuotas pasirinktinai pakeista žemesniojo (C_{1-4}) alkilo grupe arba acilo grupe, ir t. t. [taip vadinamas sintetinis tarpininkas].

Kaip ir grupė R^1 , (1) karboksilas, tetrazolilas arba 4,5-dihidro-5-okso-1,2,4-oksadiazol-3-ilas (pirmenybę teikiant tetrazolilui), kiekvienas iš jų gali būti blokuotas pasirinktinai pakeistu žemesniuojų (C_{1-4}) alkilu (pvz., metilu, trifenilmetilu, metoksimetilu, etoksimetilu, p-metoksibenzilu, p-nitrobenzilu, ir t. t.)

arba acilo grupę (pvz., žemesniuojų (C_{2-5}) alkanoilu, benzoilu, ir t. t.) arba (2) cianui arba N-hidroksikarbamimidoilui (pageidautina, cianui) teikiama pirmenybė.

Aukščiau minėtoje formulėje X parodo, kad fenileno grupė yra prijungta prie gretimos fenilo grupės tiesiogiai arba per tiltelį su 2 arba mažiau atomų turinčią grandinę (pirmenybę teikiant tiesioginiam prijungimui). Tiltelio pavyzdžiai su 2 arba mažiau atomų grandine apima bet kurią divalentę grandinę, kurioje atomų skaičius, sudarantis linijinę grandinę yra 1 arba 2 ir kuri gali turėti šoninę grandinę, ir specifinį žemesnijį (C_{1-4}) alkileną, kuriame atomų skaičius, sudarančių linijinę grandinę yra 1 arba 2: $-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-CO-NH-$, $-O-CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-CH=CH-$, ir t.t.

Aukščiau minėtoje formulėje n yra sveikas skaičius 1 arba 2 (pirmenybę teikiant 1).

Aukščiau minėtoje formulėje A žiedas priede prie R^2 grupės, gali turėti kitą pakaitą, pavyzdžiui, (1) halogeną (pvz., F, Cl, Br, ir t. t.), (2) ciano-grupę, (3) nitro-grupę, (4) pasirinktinai pakeistą žemesnijį (C_{1-4}) alkilą, (5) žemesnijį (C_{1-4}) alkoksilą, (6) pasirinktinai pakeistą amino-grupę (pvz., amino, N-žemesnijį (C_{1-4}) alkilaminą (pvz., metilaminą, ir t. t.), N,N-di-žemesnijį (C_{1-4}) alkilaminą (pvz., dietilaminą, ir t. t.), N-arilaminą (pvz., fenilaminą, ir t. t.), aliciklinį aminą (pvz., morfoliną, piperidiną, piperaziną, N-piperaziną, ir t.t.), ir t. t., (7) formulės $-CD-D'$ grupę, kurioje D' yra hidroksilo grupė, arba žemesnysis (C_{1-4}) alkoksilas, kur alkilo liekana gali būti pakeista hidroksilo grupe, žemesniuojų (C_{1-4}) alkoksilu, žemesniuojų (C_{2-6}) alkanoiloksi (pvz., acetoksi, pivaloiloksi, ir t. t.), žemesniuojų (C_{1-6}) alkoksi-karboniloksi (pvz., metoksikarboniloksi, etoksikarboniloksi, ir t. t.) arba žemesniuojų (C_{3-6}) cikloalkoksikarboniloksi (pvz., cikloheksiloksikarboniloksi, ir t.t.), arba (8) tetrazolilą, trifluormetansulfonrūgšties amido grupę, fosfono-grupę arba sulfo-grupę, iš kurių kiekviena gali būti blokuota pasirinktinai pakeistu žemesniuojų (C_{1-4}) alkilu ("pasirinktinai pakeista žemesniojo (C_{1-4}) alkilo grupė", paimta kaip aukščiau minėtos blokuojančios grupės pavyzdys, galinčios suformuoti anijoną, tokį kaip R^1 , ir t.t.) arba acilu (pvz., žemesniuojų (C_{2-5}) alkanoilu, benzoilu, ir t. t.), ir t. t.

Vienas arba du iš šių pakaitų tuo pat metu gali būti benzeno žiede galimose pozicijose priede prie R^2 grupės, o pakaitų pageidaujami pavyzdžiai benzeno

žiedui, atstovaujamam A, apima pasirinktinai pakeistą žemesnįjį (C_{1-4}) alkilą (pvz., žemesnįjį (C_{1-4}) alkilą, ir t.t., pasirinktinai pakeistą hidroksilo grupę, karboksilo grupę, halogeną, ir t.t.), halogeną, ir t.t. Kaip ir A žiedui, benzeno žiedui, neturinčiam pakaitų priede prie R^2 grupės, yra teikiama pirmenybė.

- 5 Aukščiau pateiktoje formulėje grupės, galinčios suformuoti anijoną (grupė, turinti vandenilio atomą, galinti pasišalinti kaip protonas), tokį kaip R^2 , pavyzdžiai apima (1) pasirinktinai esterintą arba amidintą karboksilo grupę, (2) tetrazolilo grupę, (3) trifluormetansulfonrūgšties amido grupę ($-NHSO_2CF_3$), (4) fosfono grupę, (5) sulfo-grupę, ir t.t., iš kurių kiekviena gali būti blokuota pasirinktinai pakeista žemesniojo alkilo grupė (pvz., pasirinktinai pakeista žemesniojo (C_{1-4}) alkilo grupė, panašia į "pasirinktinai pakeistą žemesniojo (C_{1-4}) alkilo grupę", paimtą kaip aukščiau minėtos blokuojančios grupės pavyzdys, galinčios suformuoti anijoną, tokį kaip R^1) arba acilo grupę (pvz., žemesniuojų (C_{2-5}) alkanoilu, benzilu, ir t.t.), arba bet kuri iš grupių gali konvertuotis biologinėse arba fiziologinėse sąlygose (pavyzdžiui, *in vivo* reakcijoje, tokioje kaip oksidacija, redukcija, hidrolizė, ir t.t. tarpininkaujant *in vivo* fermentams, ir t.t.), arba cheminiu būdu.

- Pasirinktinai esterintų arba amidintų karboksilų pavyzdžiai apima grupę, turinčią formulę: $-CO-D$, kurioje D yra (1) hidroksilo grupė, (2) pasirinktinai pakeista amino-grupė (pvz., amino, N-žemesniojo (C_{1-4}) alkilamino, N,N-di-(C_{1-4}) alkilamino grupė, ir t.t.) arba (3) pasirinktinai pakeista alkoksi-grupė [pvz., (i) žemesniojo (C_{1-6}) alkoksi-grupė, kurioje alkilo liekana yra pasirinktinai pakeista hidroksilo grupė, pasirinktinai pakeista amino-grupė (pvz., amino, N-žemesniojo (C_{1-4}) alkilamino, N,N-di-(C_{1-4}) alkilamino, piperidino, morfolino grupė ir t.t.), halogenų, žemesniuojų (C_{1-6}) alkoksi, žemesniuojų (C_{1-6}) alkiltio, žemesniuojų (C_{3-8}) cikloalkoksi arba pasirinktinai pakeistu dioksolenilu (pvz., 5-metil-2-okso-1,3-dioksolen-4-ilu, ir t.t.), arba (ii) grupė formulės: $-O-CH(R^6)-OCOR^7$, kurioje R^6 yra (a) vandenilis, (b) linijinė arba šakotoji C_{1-6} žemesniojo alkilo grupė (pvz., metilo, etilo, n-propilo, izopropilo, n-butilo, izobutilo, t-butilo, n-pentilo, izopentilo, neopentilo, ir t.t.), (c) linijinė arba šakotoji C_{2-6} žemesniojo alkenilo grupė arba (d) C_{3-8} cikloalkilo grupė (pvz., ciklopentilo, cikloheksilo, cikloheptilo, ir t.t.), o R^7 yra (a) linijinė arba šakotoji C_{1-6} žemesniojo alkilo grupė (pvz., metilo, etilo, n-propilo, izopropilo, n-butilo, izobutilo, antr-butilo, t-butilo, n-pentilo, izopentilo, neopentilo, ir

- t.t.), (b) linijinė arba šakotoji C_{2-6} žemesniojo alkenilo grupė, (c) žemesniojo C_{1-3} alkilo grupė, pakeista C_{3-8} cikloalkilo grupe (pvz., ciklopentilo, cikloheksilo, cikloheptilo, ir t.t.), arba pasirinktinai pakeista arilo grupe (pvz., fenilo grupe, naftilo grupe ir t.t., pasirinktinai turinčia halogeno atomą, nitro-grupę, žemesnįjį (C_{1-4}) alkilą, žemesnįjį (C_{1-4}) alkoksi, ir t.t.), tokia kaip benzilas, p-chlorbenzilas, feniletilas, ciklopentilmetilas, cikloheksilmetilas ir t.t., (d) žemesniojo C_{2-6} alkenilo grupė, pakeista C_{3-8} cikloalkilo grupe arba arba pasirinktinai pakeista arilo grupe (fenilo grupe, naftilo grupe ir t.t., pasirinktinai turinčia halogeno atomą, nitro-grupę, žemesnįjį (C_{1-4}) alkilą, žemesnįjį (C_{1-4}) alkoksi, ir t.t.), tokį kaip cinamilas, ir t.t.,
- 5 turintį alkenilo liekaną, tokią kaip vinilas, propenilas, alilas, izopropenilas, ir t.t., (e) pasirinktinai pakeista arilo grupė (pvz., fenilo grupė, naftilo grupė ir t.t., pasirinktinai turinčios halogeno atomą, nitro-grupę, žemesnįjį (C_{1-4}) alkilą, žemesnįjį (C_{1-4}) alkoksi, ir t.t.), toks kaip fenilas, p-tolilas, naftilas, ir t.t., (f) linijinė arba šakotoji C_{1-6} žemesniojo alkosi-grupė (pvz., metoksi, etoksi, n-propoksi,
- 10 izopropoksi, n-butoksi, izobutoksi, antr-butoksi, t-butoksi, n-pentiloksi, izopentiloksi, neopentiloksi, ir t.t.), (g) linijinė arba šakotoji C_{2-8} žemesniojo alkeniloksi-grupė (pvz., aliloksi, izobuteniloksi, ir t.t.), (h) C_{3-8} cikloalkiloksi grupė (pvz., ciklopentiloksi, cikloheksiloksi, cikloheptiloksi, ir t.t.), (i) žemesniojo C_{1-3} alkoksi-grupė, pakeista C_{3-8} cikloalkilu (pvz., ciklopentilu, cikloheksilu, cikloheptilu,
- 15 ir t.t.) arba pasirinktinai pakeista arilo grupe (pvz., fenilo grupe, naftilo grupe ir t.t., pasirinktinai turinčias halogeno atomą, nitro-grupę, žemesnįjį (C_{1-4}) alkilą, žemesnįjį (C_{1-4}) alkoksi, ir t.t.), tokia kaip benziloksi, fenetiloksi, ciklopentilmetoksi, cikloheksilmetoksi, ir t.t., turinčios alkoksi-liekaną, tokią kaip metoksi, etoksi, n-propoksi, izopropoksi, ir t.t.), (j) žemesniojo C_{2-3} alkeniloksi-grupė, pakeista C_{3-8} cikloalkilu (pvz., ciklopentilu, cikloheksilu, cikloheptilu, ir t.t.) arba pasirinktinai
- 20 pakeista arilo grupe (pvz., fenilo grupe, naftilo grupe ir t.t., pasirinktinai turinčias halogeno atomą, nitro-grupę, žemesnįjį (C_{1-4}) alkilą, žemesnįjį (C_{1-4}) alkoksi, ir t.t.), tokia kaip cinamoiloksi, ir t.t., turinti alkeniloksi-liekaną, tokią kaip viniloksi, propeniloksi, aliloksi, izopropeniloksi, ir t.t. arba (k) pasirinktinai pakeista ariloksi
- 25 grupė (pvz., fenoksi grupė, naftoksi grupė, ir t.t., pasirinktinai turinčios halogeno atomą, nitro-grupę, žemesnįjį (C_{1-4}) alkilą, žemesnįjį (C_{1-4}) alkoksi, ir t.t.), tokia kaip fenoksi, p-nitrofenoksi, naftoksi, ir t.t.], ir t.t.
- 30

R^2 , kaip pasirinktinai esterintam karboksilui teikiama pirmenybė, o jo specifiniai pavyzdžiai apima $-COOH$ ir jo druską, $-COOMe$, $-COOEt$, $-COOtBu$, $-COOPr$, pivaloiloksimetoksikarbonilą, 1-(cikloheksiloksimetoksikarboniloksi)-etoksikarbonilą, 5-metil-2-okso-1,3-dioksolen-4-ilmetoksikarbonilą,

5 acetoksimetoksikarbonilą, propioniloksimetoksikarbonilą, n-
butiriloksimetoksikarbonilą, izobutiriloksimetoksikarbonilą, 1-
(etoksikarboniloksi)etoksikarbonilą, 1-(acetoksi)-etoksikarbonilą, 1-
(izobutiriloksi)etoksikarbonilą, cikloheksilkarboniloksimetoksikarbonilą,
benzoiloksimetoksikarbonilą, cinamoiloksimetoksikarbonilą,

10 ciklopentilkarboniloksimetoksikarbonilą, ir t.t. Grupe R^2 gali būti bet kuri iš grupių, galinti suformuoti anijoną biologinėse arba fiziologinėse sąlygose (pavyzdžiui, *in vivo* reakcijoje, ir t.t., tokioje kaip oksidacija, redukcija, hidrolizė, ir t. t., veikiant *in vivo* fermentams, ir t.t.), grupės, galinčios suformuoti anijoną chemiškai (pvz., COO^- , jos dariniai, ir t.t.) arba grupės, galinčios virsti į ją. Grupe R^2 gali būti
15 karboksilo grupė arba jos provaistas.

Grupės R^2 pageidautini pavyzdžiai apima grupę, turinčią formulę: $-CO-D$, kurioje D yra (1) hidroksilo grupė arba (2) žemesnysis (C_{1-4}) alkoksi, kuriame alkilo liekana yra pasirinktinai pakeista hidroksilo grupe, amino-grupe, halogenu, žemesniuojų (C_{2-6}) alkanoiloksi (pvz., acetoksi, pivaloiloksi, ir t.t.), žemesniuojų
20 (C_{3-8}) cikloalkanoiloksi, žemesniuojų (C_{1-6}) alkoksikarboniloksi (pvz., metoksikarboniloksi, etoksikarboniloksi, ir t.t.), žemesniuojų (C_{3-8}) cikloalkoksikarboniloksi (pvz., cikloheksilkarboniloksi, ir t.t.), žemesniuojų (C_{1-4}) alkoksi arba žemesniuojų (C_{3-8}) cikloalkoksi. Tarpe kitų, esterintam karboksilui su žemesniuojų (C_{1-4}) alkilu (pageidautina, kad metilu arba etilu) yra teikiama
25 pirmenybė.

Aukščiau nurodytoje formulėje "angliavandenilio liekana" "pasirinktinai pakeistoje angliavandenilio liekanoje, kuri gali būti prijungta per hetero-atomą", atstovaujamos R^3 , pavyzdžiai apima (1) alkilo grupę, (2) alkenilo grupę, (3) alkinilo grupę, (4) cikloalkilo grupę, (5) arilo grupę, (6) arilalkilo grupę, ir t.t. Tarp kitų,
30 pirmenybė yra teikiama alkilo grupei, alkenilo grupei ir cikloalkilo grupei.

Aukščiau minėtos alkilo grupės (1) pavyzdžiai apima linijinę arba šakotąją žemesniojo alkilo grupę, turinčią apie 1-8 anglies atomus, tokius kaip metilas,

etilas, propilas, izopropilas, butilas, izobutilas, antr-butilas, t-butilas, pentilas, i-pentilas, heksilas, heptilas, oktilas, ir t.t.

Aukščiau minėtos alkenilo grupės (2) pavyzdžiai apima linijinę arba šakotąją žemesniojo alkenilo grupę, turinčią apie 2-8 anglies atomus, tokius kaip
5 vinilas, propenilas, 2-butenilas, 3-butenilas, izobutenilas, 2-oktenilas, ir t.t.

Aukščiau minėtos alkinilo grupės (3) pavyzdžiai apima linijinę arba šakotąją žemesniojo alkinilo grupę, turinčią apie 2-8 anglies atomus, tokius kaip etinilas, 2-propinilas, 2-butinilas, 2-pentinilas, 2-oktinilas ir t.t.

Aukščiau minėtos cikloalkilo grupės (4) pavyzdžiai apima žemesnįjį
10 cikloalkilą, turintį apie 3-6 anglies atomus, tokius kaip ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, ir t.t.

Kiekviena aukščiau minėta alkilo grupė, alkenilo grupė, alkinilo grupė ir cikloalkilo grupė gali būti pakeistos hidroksilo grupe, pasirinktinai pakeista amino-grupe (pvz., amino, N-žemesniojo (C_{1-4}) alkilamino, N,N-di-žemesniojo (C_{1-4})
15 alkilamino ir t.t.), halogenu, žemesniaja (C_{1-4}) alkoksi grupe, žemesniaja (C_{1-4}) alkiltio grupe, ir t.t.

Aukščiau minėtos arilalkilo grupės (5) pavyzdžiai apima fenil-žemesnįjį (C_{1-4}) alkilą, ir t.t., tokį kaip benzilą, feniletilą, ir t.t.

Aukščiau minėtos arilo grupės (6) pavyzdžiai apima fenilą ir t.t.

20 Kiekviena aukščiau minėta arilalkilo grupė bei arilo grupė bet kurioje benzeno žiedo padėtyje gali būti pakeistos halogenu (pvz., F, Cl, Br, ir t.t.), nitro-grupe, pasirinktinai pakeista amino-grupe (pvz., amino, N-žemesniojo (C_{1-4}) alkilamino, N,N-di-žemesniojo (C_{1-4}) alkilamino, ir t.t.), žemesniaja (C_{1-4}) alkoksi grupe (pvz., metoksi, etoksi, ir t.t.), žemesniaja (C_{1-4}) alkiltio grupe (pvz., metiltio, etiltio, ir t.t.), žemesniuojų (C_{1-4}) alkilų (pvz., metilų, etilų, ir t.t.), ir t.t.
25

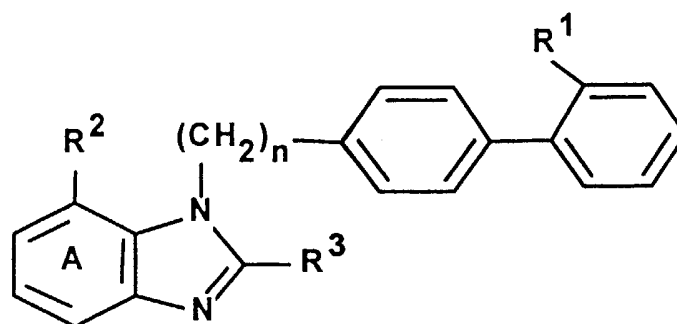
“Pasirinktinai pakeistos angliavandenilio liekanos” “pasirinktinai pakeistoje angliavandenilio liekanoje, kuri gali būti prijungta per hetero-atomą”, atstovaujamos R^3 , pageidautini pavyzdžiai apima pasirinktinai pakeistą alkilo arba alkenilo grupę (pvz., žemesniojo (C_{1-5}) alkilo arba žemesniojo (C_{2-5}) alkenilo grupę,
30 iš kurių kiekviena gali būti pakeista hidroksilo grupe, amino-grupe, halogenu, žemesniaja (C_{1-4}) alkoksi-grupe, ir t.t.). Tarpe kitų, pirmenybė teikiama žemesniajam (C_{1-5}) alkilui (ypač etilui).

“Hetero-atomo” “pasirinktina pakeistoje angliavandenilio liekanoje, kuri gali būti prijungta per hetero-atomą”, atstovaujamos R^3 , pageidautini pavyzdžiai apima -O-, -S(O)_m- [m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 2], -NR'- [R' yra vandenilio atomas arba žemesnysis (C₁₋₄) alkilas], ir t.t. Tarpe kitų, labiau pageidautinas yra -O-.

- 5 Tarpe kitų, kaip R^3 , pirmenybė teikiama žemesniojo (C₁₋₅) alkilo arba žemesniojo (C₂₋₅) alkenilo grupei, iš kurių kiekviena gali būti pakeista pakaitu, parinktu iš klasės, susidedančios iš hidroksilo grupės, amino-grupės, halogeno ir žemesniojo (C₁₋₄) alkoksi-grupės ir kuri gali būti prijungta per -O-, -S(O)_m- [m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 2] arba -NR'- [R' yra vandenilio atomas arba
- 10 žemesnysis (C₁₋₄) alkilas], ir t.t., o labiau pageidaujami yra žemesnysis (C₁₋₅) alkilas arba žemesnysis (C₁₋₅) alkoksi (konkrečiai, etoksi).

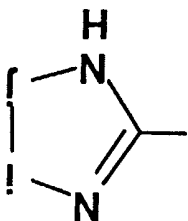
Tarp nepeptidinių junginių, turinčių angiotenzinui II antagonistinį aktyvumą ir atstovaujamų (I) formule, yra benzimidazol-7-karboksirūgšties darinys, turintis (I') formulę:

15



(I').

kurioje R^1 yra (1) karboksilo grupė, (2) tetrazolilo grupė arba (3) grupė, turinti formulę:



- kurioje i yra -O- arba -S-, j yra =O, >=S arba >=S(O)_m, ir m yra toks, kaip nurodyta aukščiau; A žiedas yra benzeno žiedas, turintis pasirinktus pakaitus, parinktus iš klasės, susidedančios iš pasirinktinai pakeisto žemesniojo (C₁₄) alkilo (pvz., žemesniojo (C₁₄) alkilo, pasirinktinai pakeisto hidroksilo grupe, karboksilo grupe, halogeno, ir t.t.) ir halogeno, priede prie R² grupės (pageidautina, benzeno žiedo, neturinčio pakaitų be grupės R²); R² yra grupė, turinti formulę : -CO-D, kurioje D yra (1) hidroksilo grupė arba (2) žemesnysis (C₁₄) alkoks, kuriame alkilo liekana gali būti pakeista hidroksilo grupe, amino-grupe, halogeno, žemesniuoj (C₂₋₆) alkanoiloksi (pvz., acetoksi, pivaloiloksi, ir t.t.), žemesniuoj (C₃₋₈) cikloalkanoiloksi, žemesniuoj (C₁₋₆) alkoksikarboniloksi (pvz., metoksikarboniloksi, etoksikarboniloksi, ir t.t.), žemesniuoj (C₃₋₈) cikloalkoksikarboniloksi (pvz., cikloheksiloksikarboniloksi, ir t.t.), žemesniuoj (C₁₄) alkoks arba žemesniuoj (C₃₋₈) cikloalkoks; R³ yra žemesnysis (C₁₋₅) alkilas arba žemesniojo (C₂₋₅) alkenilo grupė, iš kurių kiekvienas gali būti prijungtas per -O-, -S(O)_m [m yra sveikasis skaičius 0-2] arba -NR'- [R' yra vandenilio atomas arba žemesnysis (C₁₄) alkilas] ir kuris gali būti pakeistas pakaitu, parinktu iš klasės, susidedančios iš hidroksilo grupės, amino-grupės, halogeno ir žemesniojo (C₁₄) alkoks-grupės (pageidautina, žemesniojo (C₁₋₅) alkilo arba žemesniojo (C₁₋₅) alkoks; dar labiau pageidautina, etoks), ir t.t. arba, pageidautina, jų farmaciškai priimtina druska.
- Tarp kitų, pageidautini yra 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksirūgštis [Candesartan'as], 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etilo 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilatas [Candesartan'o cileksetilas], pivaloiloksimeilo 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilatas, 2-

etoksi-1-[[2'-(4,5-dihidro-5-okso-1,2,4-oksadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-benzimidazol-7-karboksirūgštis, ir t.t. arba yra pageidautinos jų druskos.

Aukščiau minėti benzimidazolo dariniai gali būti sintetinami žinomais būdais, aprašytais, pavyzdžiui, EP-425921, EP-459136, EP-553879, EP-578125, EP-520423, EP-668272, ir t.t. arba jiems analogiškais būdais. Kai šiame išradime yra naudojamas Candesartan'o cileksetilas, tai pageidautina naudoti stabilų C-tipo kristalą, aprašytą EP-459136.

Junginiai, pasižymintys angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu arba jų provaistai gali būti individualūs arba bet kurių galimų farmaciškai priimtinių druskų formoje. Minėtų druskų pavyzdžiai apima druską su neorganinėmis bazėmis (pvz., šarminių metalų, tokių kaip natrio, kalio, ir t.t.; žemės šarminių metalų, tokių kaip kalcis, magnis ir t.t.; pereinamųjų metalų, tokių kaip cinkas, geležis, varis, ir t.t.; ir t.t.); organinėmis bazėmis (pvz., organiniais aminais, tokiais kaip trimetilaminas, trietilaminas, piridinas, pikolinas, etanolaminas, dietanolaminas, trietanolaminas, dicikloheksilaminas, N,N'-dibenzildietilendiaminas, ir t.t.; bazinėmis aminorūgštimis, tokiomis kaip argininas, lizinas, ornitinas, ir t.t.; t.t.); ir t.t., kai minėtas junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu turi rūgštinę grupę, tokią kaip karboksilo grupė, ir t.t.; ir druską su neorganinėmis rūgštimis arba organinėmis rūgštimis (pvz., vandenilio choridu, azoto rūgštimi, sieros rūgštimi, fosforo rūgštimi, karbonato rūgštimi, bikarbonato rūgštimi, skruzdžių rūgštimi, acto rūgštimi, propiono rūgštimi, trifluoracto rūgštimi, fumaro rūgštimi, oksalo rūgštimi, vyno rūgštimi, maleino rūgštimi, citrinų rūgštimi, gintaro rūgštimi, pieno rūgštimi, metansulfono rūgštimi, benzensulfono rūgštimi, p-toluensulfono rūgštimi, ir t.t.); rūgštinėmis aminorūgštimis, tokiomis kaip asparto rūgštis, glutamo rūgštis, ir t.t.; ir t.t., kai minėtas junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu turi bazinę grupę, tokią kaip aminogrupė, ir t.t.

Junginio, pasižyminčio angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu [čia pateikiamas kaip All antagonistas], provaistas reiškia junginį, kuris fiziologinėse sąlygose paverčiamas į All antagonistą, arba reakcijoje paveikiant fermentui, skrandžio rūgščiai ir t.t. gyvame organizme, tai yra, kai junginys paverčiamas į All antagonistą oksidacija, redukcija, hidrolize ir t.t., priklausomai nuo fermento; junginį, kuris paverčiamas į All antagonistą skrandžio rūgštimi ir t.t.; ir t.t.

All provaisto pavyzdžiai apima junginius, kuriuose All antagonisto amino-grupė yra pakeista acilu, alkilu, fosforo rūgštimi, ir t.t. (pvz., junginys, kuriame All antagonisto amino-grupė yra pakeista eikozanoilu, alanilu, pentilaminokarbonilu, (5-metil-2-okso-1,3-dioksolen-4-il)metoksikarbonilu, tetrahidrofuranilu, 5 pirolidilmetilu, pivaloiloksimetilu, tret-butilu, ir t.t.); junginys, kuriame All antagonisto hidroksilo grupė yra pakeista acilu, alkilu, fosforo rūgštimi, boro rūgštimi, ir t.t. (pvz., junginys, kuriame All antagonisto hidroksilo grupė yra pakeista acetilu, palmitoilu, propanoilu, pivaloilu, sukcinilu, fumarilu, alanilu, dimetilaminometilkarbonilu, ir t.t.); junginys, kuriame All antagonisto hidroksilo grupė yra modifikuota esteriu, amidu, ir t.t. (pvz., junginys, kuriame All antagonisto hidroksilo grupė yra modifikuota etilo esteriu, fenilo esteriu, karboksietilo esteriu, dimetilaminometilo esteriu, pivaloiloksimetilo esteriu, etoksikarboniloksimetilo esteriu, ftalidilo esteriu, (5-metil-2-okso-1,3-dioksolen-4-il)metilo esteriu, cikloheksiloksikarboniletilo esteriu, metilamidu, ir t.t.); ir t.t. Šie 10 junginiai iš All antagonisto gali būti gaminami žinomais *per se* būdais. 15

All antagonisto provaistu gali būti junginys, kuris yra paverčiamas į All antagonistą fiziologinėse sąlygose, kaip aprašyta "*Pharmaceutical Research and Development*", Vol.7 (*Drug Design*), p. 163-198, publ. 1990 m. Hirokawa Publishing Co. (Tokyo, Japonija).

20 Be to, All antagonistas gali būti hidratuojamas.

Biologiškai suskaldomo polimero, kuris turi būti vartojamas šiame išradime, pavyzdžiai apima polimerą, kopolimerą, jų esterį arba jų mišinį, kuris yra sintezuojamas iš vienos arba daugiau α -hidroksikarboksirūgščių (pvz., glikolio rūgšties, pieno rūgšties ir t.t.), hidroksidikarboksirūgščių (pvz., maleino rūgšties, ir 25 t.t.), hidroksitrikarboksirūgšties (pvz., citrinų rūgšties, ir t.t.), ir t.t. ir kuri turi laisvą karboksilo grupę; poli- α -cianakrilo rūgšties esterį; poliaminorūgštis (pvz., poli-g-benzil-L-glutamo rūgštį, ir t.t.); maleino rūgšties anhidrido kopolimerą (pvz., stireno-maleino rūgšties kopolimerą, ir t.t.), ir t.t.

Kopolimerais gali būti bet kurie statistiniai, blokiniai arba skiepytieji 30 kopolimerai. Kai aukščiau minėtos α -hidroksikarboksirūgštys, hidroksidikarboksirūgštys ir hidroksitrikarboksirūgštys turi savo molekulėje optiškai aktyvų centrą, tai gali būti naudojami bet kurie iš D-izomerų, L-izomerų ir DL-

izomerų. Tarp kitų, pageidautinu yra α -hidroksikarboksirūgšties polimeras (pageidautina, kad pieno rūgšties-glikolio rūgšties polimeras), jo esteris, poli- α -cianakrilo rūgšties polimeras, ir t.t., bet pirmenybė teikiama pieno rūgšties-glikolio rūgšties polimerui, bei jo esterui.

- 5 Kai pieno rūgšties-glikolio rūgšties polimeras yra vartojamas kaip biologiškai suskaldomas polimeras, tai pageidaujamos molinio santykio (molinio %) ribos yra nuo 100/0 iki 40/60, dar geriau, kai nuo 100/0 iki 50/50.

Bendrai, aukščiau minėto pieno rūgšties-glikolio rūgšties polimero vidutinė molekulinė masė yra apie nuo 3 000 iki 50 000, geriau, kai apie nuo 4 000 iki 40 000, o dar geriau, kai apie nuo 5 000 iki 30 000 ribose. Dispersijos laipsnis (vidutinė masinė molekulinė masė/vidutinė skaitinė molekulinė masė, kaip nurodantis dispersiškumą) dažniausiai yra apie nuo 1,2 iki 4,0, geriau, kai apie nuo 1,5 iki 3,5 ribose.

Šiame aprašyme vidutinė masinė molekulinė masė, vidutinė skaitinė molekulinė masė ir dispersiškumas reiškia molekulinės masės ir dispersiškumą, nustatytus gelchromatografijos metodu (GPC) 14-kai polistireno polimerų, kaip standartinėms medžiagoms, turinčioms, atitinkamai, vidutinę molekulinę masę 1 110 000, 707 000, 354 000, 189 000, 156 000, 98 900, 66 437, 37 200, 17 100, 9 830, 5 870, 2 500, 1 303 ir 500. Nustatyta naudojant GPC KF804Lx2 kolonėlę (gamintojas - Showa Denko K. K., Japonija), o mobili fazė yra chloroformas.

Tam, kad būtų apskaičiuota vidutinė skaitinė molekulinė masė, biologiškai suskaldomas polimeras ištirpinamas acetono ir metanolio mišinyje, o tirpalas titruojamas kalio hidroksido alkoholiniu tirpalu, indikatoriumi naudojant fenolftaleiną, taip nustatant galinių karboksigrupių kiekį. Ši reikšmė čia reiškia vidutinę skaitinę molekulinę masę, nustatytą pagal galinę grupę. Kai vidutinė skaitinė molekulinė masė, nustatyta pagal galinę grupę yra absoliuti reikšmė, tai nustatyta GPC metodu, yra santykinė reikšmė, o tas kitimas priklauso nuo įvairių analizės sąlygų (pavyzdžiui, nuo judriosios fazės rūšies, kolonėlės rūšies, standartinės medžiagos, padalos pločio pasirinkimo, pagrindinio ingrediento pasirinkimo, ir t.t.). Todėl yra sunku turėti absoliučias skaitines šio duomens išraiškas. Tačiau, pavyzdžiui, polimero atveju, turinčio galinę karboksilo grupę ir gautą iš pieno rūgšties ir glikolio rūgšties laisvos katalitinės polikondensacijos

būdu, vidutinė skaitinė molekulinė masė, nustatyta GPC metodu ir vidutinė skaitinė molekulinė masė, nustatyta pagal galines grupes, dažniausiai sutampa viena su kita. Parašymas, kad vidutinė skaitinė molekulinė masė, nustatyta GPC metodu ir nustatyta pagal galines grupes "dažniausiai sutampa" čia reiškia, kad

5 pastaroji nuo pirmosios yra tarp reikšmių apie nuo 0,2 iki 1,5 kartų, pirmenybę teikiant, kad apie nuo 0,3 iki 1,2 kartų.

Pieno rūgšties-glikolio rūgšties polimeras gali būti gautas, pavyzdžiui, laisvos katalitinės polikondensacijos būdu iš pieno rūgšties ir glikolio rūgšties (Japonijos patentų be ekspertizės publikacija Nr. 28521/1986) arba žiedo

10 atidarymo su katalizatoriumi polimerizacijos būdu iš ciklinio laktido, glikolido, ir t.t. (*Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering, Part A: Materials, V. 2, Marcel Dekker, Inc. (1995)*).

Polimeras, gaunamas žiedo atidarymo polimerizacijos būdu turi nedaug arba visai neturi karboksilo grupių, tačiau, šiame išradime gali būti panaudotas

15 polimeras, turintis galinę karboksilo grupę, gautas cheminiu būdu paveikiant pirmąjį polimerą (*J. Controlled Release, V. 41, p. 249-257 (1996)*).

Aukščiau minėtas pieno rūgšties-glikolio rūgšties polimeras, turintis galinę karboksilo grupę be jokių problemų gali būti susintetintas įprastais sintezės būdais (pvz., laisvos katalitinės polikondensacijos būdu, aprašytos JP-A-28521/1986).

20 Toliau polimeras, turintis laisvų karboksilo grupių nenurodytoje vietoje gali būti susintetintas žinomais būdais (pvz., pagal WO 94/15587).

Pieno rūgšties-glikolio rūgšties polimeras, kaip turintis galinę karboksilo grupę, gautas chemiškai paveikus žiedo atidarymo polimerizacijos produktą, gali būti naudojamas toks, koks gaunamas iš firmų, pavyzdžiui, iš Boehringer

25 Ingelheim KG.

Pieno rūgšties-glikolio rūgšties esterių polimeras gali būti gaunamas, pavyzdžiui, žinomais būdais iš pieno rūgšties-glikolio rūgšties polimero, turinčio laisvas karboksilo grupes (pavyzdžiui, pagal Japonijos patentų be ekspertizės publikaciją Nr. 278018/1995).

30 Šie biologiškai suskaldomi polimerai gali būti naudojami vieni arba derinyje su dviem arba daugiau polimerų rūšių.

Polivalentinis metalas, kuris gali būti įjungtas į šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatą, gali būti bet kuris metalas, kuris priešiška neveikia

gyvojo organizmo. Metalų pavyzdžiai apima polivalentinius metalus, tokius kaip divalentis metalas (pvz., geležis, cinkas, varis, kalcis, magnis, aliuminis, alavas, manganas, ir t.t.), trivalentis metalas (pvz., geležis, aliuminis, manganas, ir t.t.), keturvalentis metalas (pvz., alavas, ir t.t.), ir t.t.

- 5 Šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparate šie metalai gali būti pateikti junginio formoje su neorganine medžiaga, junginio su organiniu junginiu, metalo oksidu [čia šios trys junginių rūšys yra pristatomos kaip polivalentinio metalo junginys], ir t.t.; metalo jono formoje; arba komplekso su abiejų junginių, pasižyminčių angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu formoje, jų provaistas arba druska, ir biologiškai sukaldomas polimeras arba bet kuris iš jų.

Polivalentinio metalo pageidautini pavyzdžiai apima geležį, aliuminį, cinką, kalcį, magnį, ir t.t., o, konkrečiai, pageidautinu yra cinkas. Tarp kitų, cinkui, gautam iš cinko oksido, teikiama pirmenybė.

- 15 Neorganinių medžiagų pavyzdžiai apima neorganinę rūgštį, tokią kaip vandenilio halogenidų rūgštis (pvz., vandenilio chlorido, vandenilio bromido, vandenilio jodido, vandenilio fluoro, ir t.t.), sieros rūgštis, azoto rūgštis, tiocianato rūgštis, ir t.t.

Organinių medžiagų pavyzdžiai apima organinę rūgštį, tokią kaip alifatinę karboksirūgštį, aromatinę rūgštį, ir acetilacetoną, ir t.t.

- 20 Alifatinės karboksirūgšties pageidautini pavyzdžiai apima C_{1-9} alifatinę karboksirūgštį (pvz., alifatinę mono-, di- arba tri-karboksirūgštį, ir t.t.), ir t.t., o alifatinė karboksirūgštis gali būti sočioji arba nesočioji.

- Alifatinės mono-karboksirūgšties pavyzdžiai apima C_{1-9} sočiąją alifatinę mono-karboksirūgštį (pvz., karbonato rūgštį, acto rūgštį, propiono rūgštį, butano rūgštį, valerijono rūgštį, heksano rūgštį, enanto rūgštį, kaprilo rūgštį, pelargono rūgštį, kapro rūgštį, ir t.t.), C_{2-9} nesočiąją alifatinę mono-karboksirūgštį (pvz., akrilo rūgštį, propiolo rūgštį, metakrilo rūgštį, krotono rūgštį, izokrotono rūgštį, ir t.t.), ir t.t.

- Alifatinės di-karboksirūgšties pavyzdžiai apima C_{2-9} sočiąją alifatinę di-karboksirūgštį (pvz., malono rūgštį, gintaro rūgštį, glutaro rūgštį, adipo rūgštį, pimelo rūgštį, ir t.t.), C_{2-9} nesočiąją alifatinę di-karboksirūgštį (pvz., maleino rūgštį, fumaro rūgštį, citrakono rūgštį, mezakono rūgštį, ir t.t.), ir t.t.

Alifatinės tri-karboksirūgšties pavyzdžiai apima C_{2-9} sočiąją alifatinę tri-karboksirūgštį (pvz., trikarbalilo rūgštį, 1,2,3-butantrikarboksirūgštį, ir t.t.), ir t.t.

Aukščiau minėtos alifatinės karboksirūgštys gali turėti 1-2 hidroksilo grupes, o pavyzdžiai alifatinių karboksirūgščių, turinčių hidroksilo grupę apima glikolio rūgštį, pieno rūgštį, glicerino rūgštį, tartrono rūgštį, obuolių rūgštį, vyno rūgštį, citrinų rūgštį, ir t.t.

- 5 Kaip alifatinė karboksirūgštis pageidautina yra alifatinė mono-karboksirūgštis, labiau pageidautina yra C_{2-9} sočioji alifatinė di-karboksirūgštis, o labiausiai pageidaujama yra acto rūgštis.

Aromatinės rūgštys pavyzdžiai apima benzenkarboksirūgštį, salicilo rūgštį, fenolsulfonrūgštį, ir t.t.

- 10 Polivalentinio metalo junginio pavyzdžiai apima neorganinės rūgštys su geležimi druską [pvz., geležies halogenidą (pvz., geležies chloridą, geležies bromidą, geležies jodidą, geležies fluoridą, ir t.t.), geležies sulfatą, geležies nitratą, geležies tiociną, ir t.t.], organinių rūgščių su geležimi druskas [pvz., geležies alifatinį karboksilatą (pvz., geležies karbonatą, geležies acetatą, geležies glikoliatą, geležies laktatą, geležies tartratą, ir t.t.), aromatinės rūgštys su geležimi druską (pvz., geležies benzoatą, geležies salicilatą, geležies fenolsulfonatą, ir t.t.)], geležies acetilacetonatą, ir t.t.; neorganinės rūgštys su cinku druską [pvz., cinko halogenidą (pvz. cinko chloridą, cinko bromidą, cinko jodidą, cinko fluoridą, ir t.t.), cinko sulfatą, cinko nitratą, cinko tiocianatą, ir t.t.], organinės rūgštys su cinku druską [pvz., cinko alifatinį karboksilatą (pvz., cinko karbonatą, cinko acetatą, cinko glikoliatą, cinko laktatą, cinko tartratą, ir t.t.), aromatinės rūgštys su cinku druską (pvz., cinko benzoatą, cinko salicilatą, cinko fenolsulfonatą, ir t.t.)], cinko acetilacetonatą, ir t.t.; neorganinių rūgščių su kalciumu druską [pvz., kalcio halogenidą (pvz., kalcio chloridą, kalcio bromidą, kalcio jodidą, kalcio fluoridą, ir t.t.), kalcio sulfatą, kalcio nitratą, kalcio tiocianatą, ir t.t.], organinės rūgštys su kalciumu druską [pvz., kalcio alifatinį karboksilatą (pvz., kalcio karbonatą, kalcio acetatą, kalcio propionatą, kalcio oksalatą, kalcio tartratą, kalcio laktatą, kalcio citratą, kalcio gliukonatą, ir t.t.), aromatinė rūgštis su kalciumu druską (pvz., kalcio benzoatą, kalcio salicilatą, ir t.t.)], kalcio acetilacetonatą, ir t.t.; neorganinės rūgštys su magniu druską [pvz., magnio halogenidą (pvz., magnio chloridą, magnio bromidą, magnio jodidą, magnio fluoridą, ir t.t.), magnio sulfatą, magnio nitratą, magnio tiocianatą, ir t.t.], organinės rūgštys su magniu druską [pvz., magnio alifatinį karboksilatą (pvz., magnio karbonatą, magnio acetatą, magnio propionatą, magnio

oksalatą, magnio tartratą, magnio laktatą, magnio citratą, magnio gliukonatą, ir t.t.), aromatinės rūgšties su magniu druską (pvz., magnio benzoatą, magnio salicilatą, ir t.t.)), magnio acetilacetonatą, ir t.t.; ir metalo oksidą (pvz., geležies oksidą, cinko oksidą, kalcio oksidą, magnio oksidą, aliuminio oksidą, vario oksidą, 5 mangano oksidą, ir t.t.), ir t.t.

Kaip polivalentinio metalo junginys yra pageidautinas geležies chloridas, geležies acetilacetonatas, cinko acetatas, zinko acetilacetonatas, kalcio acetatas, kalcio acetilacetonatas, magnio acetatas, magnio acetilacetonatas, cinko oksidas, ir t.t., o ypač pageidautinas yra cinko oksidas.

10 Šiame išradime visas arba polivalentinio metalo dalis, kurie gali būti įjungti į šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatą gali būti naudojami biologiškai suskaldomo polimero su vienu arba daugiau polivalentinių metalų druskos formoje. Biologiškai suskaldomo polimero su polivalentinio metalo minėta druska gali būti pagaminti pagal metodiką, aprašytą Japonijos patentų, publikuotų be 15 ekspertizės publikaciją Nr. 221420/1997 arba jai panašią metodiką.

Šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparato pageidautino įgyvendinimo pavyzdžiai apima sulėtinto atpalaidavimo preparatą, apimantys junginio, pasižyminčio angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu, jo provaistą arba jų druską [čia šie junginiai yra pristatomi kaip junginiai, pasižymintys All antagonistiniu 20 aktyvumu], biologiškai suskaldomą polimerą ir polivalentinį metalą, o minėto preparato gavimo pavyzdžiai apima minėto sulėtinto atpalaidavimo preparato gamybą, kurį sudaro tirpiklio pašalinimas iš tirpalo, turinčio junginį, pasižymintį angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu, biologiškai suskaldomą polimerą ir polivalentinį metalą, ir t.t.

25 Polivalentinis metalas gali būti įjungtas į minėtą tirpalą naudojant kaip išeiginę medžiagą kompleksą polivalentinio metalo su junginiu, pasižyminčiu angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu, jo provaistu arba jų druska ir biologiškai suskaldomu polimeru arba vienu iš jų; pridedant polivalentinio metalo junginio į minėtą tirpalą; ir t.t. Visas arba dalis polivalentinio metalo junginio, pridėto į minėtą 30 tirpalą gali sudaryti kompleksą su junginiu, pasižyminčiu angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu ir biologiškai suskaldomu polimeru arba vienu iš jų, esančių minėtame tirpale.

Šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparate junginio, pasižyminčio angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu ir polivalentinio metalo junginio kiekis kinta priklausomai nuo junginio, pasižyminčio angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu rūšies, nuo norimo farmacinio poveikio, nuo išlaikančios šį poveikį trukmės, ir t.t. Pavyzdžiui, kai šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatas susideda iš junginio, pasižyminčio angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu ir biologiškai suskaldomo polimero, tai junginio, pasižyminčio angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu kiekis dažniausiai sudaro apie nuo 1 iki 50 masės %, geriau, kai apie nuo 5 iki 45 masės %, o dar geriau, kai apie nuo 10 iki 40 masės %, santykinai nuo šių dviejų komponentų, t.y., junginio, pasižyminčio angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu ir biologiškai suskaldomo polimero. Kai šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatas susideda iš junginio, pasižyminčio angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu, polivalentinio metalo junginio ir biologiškai suskaldomo polimero, tai junginio, pasižyminčio angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu kiekis dažniausiai sudaro apie nuo 1 iki 50 masės %, geriau, kai apie nuo 15 iki 45 masės %, o dar geriau, kai apie nuo 20 iki 40 masės %, santykinai nuo šių trijų komponentų, o iš kitos pusės polivalentinio metalo junginio kiekis dažniausiai sudaro apie nuo 0 iki 20 masės %, geriau, kai apie nuo 2 iki 15 masės %, o dar geriau, kai apie nuo 4 iki 10 masės %.

Šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatas gali būti vartojamas bet kurios vaisto formos, bet pirmenybė teikiama tokiai vaisto formai, kuri vartojama ne peroraliai. Šios vaisto formos pavyzdžiai apima poodines vaisto formas, kateteriui tinkančias vaisto formas, injekuojamas mikrokapsules, ir t.t.. Tarp kitų, pirmenybė teikiama injekuojamoms mikrokapsulėms, kadangi jos ilgai išlaiko farmacinį efektą ir sumažina paciento ligotą būseną.

Šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparato gamybos būdai, pvz., mikrokapsulės (čia taip pat pateikiama kaip mikrorutuliukai), kurios susideda iš junginio, pasižyminčio All antagonistiniu aktyvumu ir biologiškai suskaldomo polimero, yra iliustruojami kaip:

- 30 (I) vandens džiovinimas
- (i) A/V būdas.

Junginys, pasižymintis All antagonistiniu aktyvumu ir, priedo, polivalentinio metalo junginys, kai jo reikia, pridedami į biologiškai suskaldomo polimero organinio tirpiklio tirpalą masių santykiu, kaip nurodyta aukščiau "junginiui, pasižyminčiam All antagonistiniu aktyvumu ir polivalentinio metalo junginiui",
5 duoda biologiškai suskaldomo polimero, turinčio junginį, pasižymintį All antagonistiniu aktyvumu, ir jeigu reikia, polivalentinio metalo junginio organinio tirpiklio tirpalą. Arba vienas, arba abu - junginys, pasižymintis All antagonistiniu aktyvumu ir polivalentinio metalo junginys gali būti ir neištirpinami biologiškai suskaldomo polimero organiniame tirpiklio tirpale, o gali būti minėtame tirpele
10 disperguojami. Kai vienas arba abu iš junginių yra disperguojami minėtame tirpale, tai pirmenybė teikiama šių komponentų smulkiai dispersijai, gaunami įprastais metodais, tokiais kaip homogenizacija, smulkinimas ultragarsu, ir t.t.

Minėto organinio tirpiklio pavyzdžiai apima halogenintus angliavandenilius (pvz., dichlormetaną, chloroformą, dichloretaną, trichloretaną, anglies
15 tetrachloridą, ir t.t.), eterius (pvz., etileterį, izopropileterį, ir t.t.), riebalų rūgščių esterius (pvz., etilo acetatą, butilo acetatą, ir t.t.), aromatinius angliavandenilius (pvz., benzeną, tolueną, ksileną, ir t.t.), alkoholius (pvz., etanolį, metanolį, ir t.t.), acetonitrilą, ir t.t. Šie tirpikliai gali būti vartojami pavieniui arba derinyje.

Tarp kitų, iš halogenintų angliavandenilių pirmenybė teikiama
20 dichlormetanui, o iš alkoholių - etanolui, metanolui, ir t.t. Šie tirpikliai gali būti vartojami kaip sumaišytas tam tikru santykiu tirpalas. Pageidautinas alkoholio, kuris gali būti sumaišytas su dichlormetanu pavyzdys yra etanolis, kai junginys, pasižymintis All antagonistiniu aktyvumu turi tetrazolilo grupę; o metanolis, kai junginys, pasižymintis All antagonistiniu aktyvumu turi 4,5-dihidro-5-okso-1,2,4-
25 oksadiazol-3-ilo grupę.

Prie aukščiau minėto organinio tirpiklio tirpalo gali būti pridėta priedo. Priedų pavyzdžiai apima solubilizatorių, tokį kaip karbonato rūgštį, oksalo rūgštį, citrinų rūgštį, fosforo rūgštį, vandenilio chloridą, natrio hidroksidą, arginina, lizina bei jų druskas, kurie palaiko aktyvaus ingrediento stabilumą ir tirpumą. Toliau, kaip
30 vaisto stabilizatorius, kuris gali būti pridedamas, pavyzdžiui, gali būti albuminas, želatina, citrinų rūgštis, natrio etilendiamintetraacetatas, dekstrinas, natrio hidrosulfitas, poliolis, toks kaip etilenglikolis, ir t.t., o konservantu, kuris gali būti pridedamas, pavyzdžiui, gali būti iš eilės einantys para-

oksibenzenkarboksirūgšties esteriai (pvz., metilparabenas, propilparabenas, ir t.t.), benzilalkoholis, chlorbutanolis, timerozalis, ir t.t.

Biologiškai suskaldomo polimero organinio tirpiklio tirpale koncentracija kinta priklausomai nuo biologiškai suskaldomo polimero molekulinės masės ir nuo organinio tirpiklio rūšies. Pavyzdžiui, kai organiniu tirpikliu yra vartojamas dichlormetanas, tai biologiškai suskaldomo polimero koncentracija organinio tirpiklio tirpale pagrindinai parenkama apie nuo 0,5 iki 70 masės %, geriau, kai apie nuo 1 iki 60 masės %, o ypač, kai apie nuo 2 iki 50 masės %. Toliau, kai maišytu organiniu tirpikliu yra naudojamas etanolis arba metanolis ir dichlormetanas, tai dichlormetano koncentracija organiniame tirpiklio tirpale dažniausiai parenkama apie nuo 10 iki 99 tūrio %, geriau, kai apie nuo 20 iki 98 tūrio %, o ypač, kai apie nuo 30 iki 95 tūrio %.

Taip gaunamas biologiškai suskaldomo polimero organinio tirpiklio tirpalas, kai šis tirpiklis, turėdamas junginį, pasižymintį AII antagonistiniu aktyvumu, ir dar polivalentinio metalo junginį, kai jo reikia, yra pridedami į vandeninę fazę (arba nurodyta kaip išorinė vandens fazė) sudaro A (aliejaus fazės) /V (vandens fazės) emulsiją, o nugarinus tirpiklį iš aliejaus fazės, gaunamos mikrokapsulės. Vandens fazės tūris dažniausiai parenkamas apie nuo 1 iki 10 000 kartų didesnis, skaičiuojant nuo aliejaus fazės tūrio, geriau, kai apie nuo 5 iki 5 000 kartų, o ypač, kai apie nuo 10 iki 2 000 kartų.

Bet kuris emulsiklis gali būti pridedamas į aukščiau minėtą išorinę vandens fazę tokį laiko tarpą, kuris palankus suformuoti stabilią A/V emulsiją. Emulsiklių pavyzdžiai apima anijonines paviršinio aktyvumo medžiagas (natrio oksalatą, natrio stearatą, natrio laurilo sulfatą, ir t.t.), nejonines paviršinio aktyvumo medžiagas (polioksi-etilen-sorbitano riebalų rūgščių esterius [Tween 80, Tween 60; Atlas'o milteliai], polioksietilen-ricinų aliejaus darinius [HCO-60, HCO-50; Nikko Chemicals], ir t.t.), polivinilpirolidoną, polivinilalkoholį, karboksimetilceliuliozę, lecitiną, želatiną, hialurono rūgštį, ir t.t. Šie emulsikliai gali būti vartojami pavieniui arba derinyje. Koncentracija gali būti parenkama apie nuo 0,01 iki 10 masės %, geriau, kai apie nuo 0,05 iki 5 masės %.

I išorinę vandens fazę gali būti pridėjama ostmotinio slėgio koregavimo priemonė. Bet kuri ostmotinio slėgio koregavimo priemonė gali būti vartojama tol, kol ji sudaro vandens tirpalo ostmotinį slėgį.

Ostmotinio slėgio koregavimo priemonės pavyzdžiai apima polihidroksilinius alkoholius, monovalentinius alkoholius, monosacharidus, disacharidus, oligosacharidus, aminorūgštis arba jų darinius, ir t.t.

Aukščiau minėtų polihidroksilinių alkoholių pavyzdžiai apima dihidroksilinius alkoholius, tokius kaip glicerolis ir kt., pentahidroksilinius alkoholius, tokius kaip arabitolis, ksilitolis, adonitolis ir kt., heksahidroksilinius alkoholius, tokius kaip manitolis, sorbitolis, dulcitolis ir t.t. Tarp kitų, pirmenybė teikiama heksahidroksiliniams alkoholiams, o ypač manitoliui.

Aukščiau minėtų monovalentinių alkoholių pavyzdžiai apima metanolį, etanolį, izopropilo alkoholį ir kt. Tarp kitų, pirmenybė teikiama metanoliui.

Aukščiau minėtų monosacharidų pavyzdžiai apima pentozes, tokias kaip arabinozė, ksilozė, ribozė, 2-deoksiribozė ir kt., heksozes, tokias kaip gliukozė, fruktozė, galaktozė, manozė, sorbozė, ramnozė, fukozė ir kt. Tarp kitų, pirmenybė yra teikiama heksozėms.

Aukščiau minėtų oligosacharidų pavyzdžiai apima trisacharidus, tokius kaip maltotriozė, rafinozė ir kt., tetrasacharidus, tokius kaip stachiozė ir kt. Tarp kitų, pirmenybė teikiama trisacharidams.

Aukščiau minėtų monosacharidų, disacharidų ir oligosacharidų darinių pavyzdžiai apima gliukozaminą, galaktozaminą, gliukurono rūgštį, galakturono rūgštį ir t.t.

Aminorūgščių pavyzdžiai apima bet kurį iš L-izomerų, o pageidautinos yra glicinas, leucinas, argininas ir kt. Tarp kitų, pirmenybė yra teikiama L-argininui.

Šios ostmonio slėgio koregavimo priemonės gali būti vartojamos pavieniui arba kaip dviejų ar daugiau mišinys.

Šios ostmonio slėgio koregavimo priemonės dažniausiai vartojamos tokios koncentracijos, kuri išorinės vandens fazės ostmotinį slėgį padaro apie nuo 1/50 iki 5 kartų didesniu, geriau, kai apie nuo 1/25 iki 3 kartų didesniu, už tą, kurį sudaro fiziologinis (natrio chlorido) tirpalas.

Organinio tirpiklio pašalinimui yra naudojami žinomi metodai arba jiems analogiški metodai. Pavyzdžiui, organinio tirpiklio garinimas vykdomas maišant

propelerine maišykle, magnetine maišykle ir kt. atmosferiniame slėgyje arba palaipsniui mažėjančiame slėgyje, arba valdomo vakuumo slėgyje naudojant rotorinį garintuvą ir t.t.

Taip gautos mikrokapsulės surenkamos centrifuguojant arba filtruojant.

- 5 Tada junginys, pasižymintis All antagonistiniu aktyvumu, jo nešikliai, emulsikliai ir kt., prisirišę ant mikrokapsulės paviršiaus yra plaunami distiliuotu vandeniu per kelis kartus, disperguojami į distiliuotą vandenį, o po to džiovinama šalčiu. Pastarojoje stadijoje gali būti pridedama agregacijos inhibitorių, kad būtų išvengiama dalelių sukibimo. Minėtų agregacijos inhibitorių pavyzdžiai apima
- 10 vandenyje tirpius polisacharidus, tokius kaip manitolis, laktozė, gliukozė, krakmolas (pvz., kukurūzų krakmolas ir kt.), ir t.t., aminorūgštis, tokias kaip glicinas ir kt., baltymus, tokius kaip fibriną, kolageną, ir t.t. Tarp kitų, pirmenybė yra teikiama manitolui.

- Po džiovinimo šalčiu gali būti vykdomas tolimesnis vandens ir organinių
- 15 tirpiklių pašalinimas šildant mikrokapsules sumažintame slėgyje ir sąlygose, kuriose, jeigu pageidaujama, mikrokapsulės nesulimpa viena su kita. Pageidautina, kad mikrokapsulės būtų šildomos atitinkamoje temperatūroje, kuri būtų truputį aukštesnė už biologiškai suskaldomo polmero vidurinę stiklo virsmo temperatūrą (nustatomą naudojant diferencinį skenavimo kalorimetrą, kai
- 20 temperatūros inkrementas yra 10 arba 20 °C per minutę). Labiau pageidautina, kad mikrokapsulės būtų šildomos temperatūroje apie 30 °C, kuri būtų aukštesnė už biologiškai suskaldomo polmero vidurinę stiklo virsmo temperatūrą. Ypatingai, kai pieno rūgšties-glikolio rūgšties polimeras yra naudojamas kaip biologiškai suskaldomas polimeras, tai pageidautina, kad mikrokapsulės būtų šildomos
- 25 temperatūroje apie 10 °C, kuri būtų aukštesnė už polmero vidurinę stiklo virsmo temperatūrą, dar geriau, kad apie 5 °C, kuri būtų aukštesnė už polmero vidurinę stiklo virsmo temperatūrą.

- Šildymo trukmė kinta priklausomai nuo šildomų mikrokapsulių kiekio. Bendrai, tai trunka apie nuo 12 valandų iki 168 valandų, geriau, kai apie nuo 24
- 30 valandų iki 120 valandų, o ypač, kai apie nuo 48 valandų iki 96 valandų, skaičiuojant nuo tada, kai mikrokapsulės pačios pasiekia norimą temperatūrą.

Mikrokapsulių šildymo būdai nėra apriboti specifiniais metodais, todėl gali būti naudojamas bet kuris metodas, kol visos mikrokapsulės vienodai sušyla.

Mikrokapsulių šildymo ir džiovavimo būdų pavyzdžiai apima pastovios temperatūros vonias, suskystintas vonias, judančias vonias arba krosnis, mikrobanges ir t.t. Tarp kitų, pirmenybė teikiama mikrokapsulių šildymo ir džiovavimo būdams, kai naudojama pastovios temperatūros vonios.

(ii) V/A/V būdas

Junginys, pasižymintis Ali antagonistiniu aktyvumu ištirpinamas vandenyje, jeigu reikia, jo nešiklis, toks kaip polivalentinio metalo junginys (pvz., cinko acetatas), bazinė aminorūgštis (pvz., argininas, histidinas, lizinas), želatina, agaras, polivinilalkoholis ir t.t. sudedami į tirpalą, duoda vidinę vandens fazę.

Vaisto koncentracija vidinėje vandens fazėje dažniausiai parenkama apie nuo 0,1 iki 80 masės %, geriau, kai apie nuo 1 iki 70 masės %, o ypač, kai apie 2-60 masės %.

Į vidinę vandens fazę kaip pH reguliatorius, kuris palaiko vaisto stabilumą bei tirpumą, gali būti pridedama karbonato rūgštis, oksalo rūgštis, citrinų rūgštis, fosforo rūgštis, vandenilio chloridas, natrio hidroksidas, argininas, lizinas ir jų druskos. Toliau, kaip vaisto stabilizatoriai gali būti pridedamas, pavyzdžiui, albuminas, želatina, citrinų rūgštis, natrio etilendiamintetraacetatas, dekstrinas, natrio hidrosulfitas, poliolis, toks kaip polietilenglikolis ir t.t., o kaip konservantai, pavyzdžiui, gali būti pridedami sutartiniai para-oksibenzenkarboksirūgšties esteriai (pvz., metilparabenas, propilparabenas, ir kt.), benzilo alkoholis, chlorbutanolis, timerosalis, ir kt.

Taip gauta vidinė vandens fazė pridedama prie biologiškai suskaldomo polimero (aliejaus fazė) organinio tirpiklio tirpalo, pasirinktinai turinčio polivalentinio metalo junginio ir mišinys emulguojamas žinomais metodais, naudojant homogenizatorių, ultragarsinį įrenginį ir t.t., kad būtų gauta V/A emulsija.

Organinio tirpiklio pavyzdžiai apima halogenintus angliavandenilius (pvz., dichlormetaną, chloroformą, dichloretaną, trichloretaną, anglies tetrachloridą, ir t.t.), eterius (pvz., etileterį, izopropileterį, ir t.t.), riebalų rūgščių esterius (pvz., etilo acetatą, butilo acetatą, ir t.t.), aromatinius angliavandenilius (pvz., benzeną,

toluena, ksilena, ir t.t.), alkoholius (pvz., etanolį, metanolį, ir t.t.), acetonitrilą, ir t.t. Šie tirpikliai gali būti naudojami kaip tirpalas, sumaišytas atitinkamu santykiu. Tarp kitų, halogenintiems angliavandeniliams teikiama pirmenybė, o ypač dichlormetanui.

- 5 Biologiškai suskaldomo polimero organinio tirpiklio tirpale koncentracija kinta priklausomai nuo biologiškai suskaldomo polimero molekulinės masės ir nuo organinio tirpiklio rūšies. Pavyzdžiui, kai organiniu tirpikliu yra vartojamas dichlormetanas, tai biologiškai suskaldomo polimero koncentracija organinio tirpiklio tirpale pagrindinai parenkama apie nuo 0,5 iki 70 masės % , geriau, kai
10 apie nuo 1 iki 60 masės %, o ypač, kai apie nuo 2 iki 50 masės %.

- Taip gauta V/A emulsija, turinti junginį, pasižymintį All antagonistiniu aktyvumu, biologiškai suskaldomo polimerą, ir dar polivalentinio metalo junginį, kai jo reikia, yra pridedama į vandens fazę (išorinė vandens fazė), sudaro V (vidinės vandens fazės) / A (aliejaus fazės) / V (išorinės vandens fazės) emulsiją, iš kurios
15 nugarinus tirpiklį iš aliejaus fazėjės, gaunamos mikrokapsulės. Išorinės vandens fazės tūris dažniausiai parenkamas apie nuo 1 iki 10 000 kartų didesnis, skaičiuojant nuo aliejaus fazės tūrio, geriau, kai apie nuo 5 iki 5 000 kartų, o ypač, kai apie nuo 10 iki 2 000 kartų.

- Emulsiklių ir ostmotinio slėgio reguliuotojų pavyzdžiai, kurie gali būti
20 pridedami į aukščiau minėtą išorinę vandens fazę, ir gavimo būdai pridėjus šių priedų yra panašūs į tuos, kurie aprašyti aukščiau skyrelyje (I) (i).

(II) fazių atskyrimas

- Gaminant mikrokapsules fazių atskyrimo metodu į aukščiau minėtą
25 biologiškai suskaldomo polimero organinio tirpiklio tirpalą, turintį junginį, pasižymintį All antagonistiniu aktyvumu, ir priedo, polivalentinio metalo junginį, kai jo reikia, kaip aprašyta aukščiau skyrelyje (I), vandens džiovavimo stadijoje, maišymo metu iki mikrokapsulių suketėjimo, palaipsniui pridedama koacervacijos agento. Koacervacijos agento tūris dažniausiai parenkamas apie nuo 0,01 iki 1
30 000 kartų didesnis, skaičiuojant nuo aliejaus fazės tūrio, geriau, kai apie nuo 0,05 iki 500 kartų, o ypač, kai apie nuo 0,1 iki 200 kartų.

Tinka bet kuris koacervacijos agentas, jeigu jis yra polimeras, mineralinė alyva, augalinis aliejus, ir kt., jeigu jis maišosi su organiniu tirpikliu ir jeigu netirpina abiejų - junginio, pasižyminčio All antagonistiniu aktyvumu ir biologiškai suskaldomo polimero. Pavyzdžiui, yra naudojama silikoninė alyva, sezamo aliejus, 5 sojos pupelių aliejus, kukurūzų aliejus, medvilnės sėklų aliejus, medvilnės aliejus, linų sėklų aliejus, mineralinis aliejus, n-heksanas, n-heptanas ir t.t. Jie gali būti naudojami derinyje.

Taip gautos mikrokapsulės yra atskiriamos, kelis kartus perplaunamos heptanu, kad pasišalintų koacervacijos agentas nuo junginio, pasižyminčio All 10 antagonistiniu aktyvumu ir biologiškai suskaldomo polimero, o po to džiovinamos sumažintame slėgyje. Mikrokapsulės yra plaunamos metodais, alternatyviais tiems, kurie aprašyti aukščiau skyrelyje (I)(i), vandens džiovinimo stadijoje paveikiant šaldomuoju džiovinimu, o po to šildant ir džiovinant.

15 (III) purškiamasis džiovinimas

Gaminant mikrokapsules šiuo metodu, aukščiau minėtas biologiškai suskaldomo polimero organinio tirpiklio tirpalas, turintis junginį, pasižymintį All antagonistiniu aktyvumu, ir pasirinktinai turintis polivalentinio metalo junginį, kaip aprašyta aukščiau skyrelyje (I), vandens džiovinimo stadijoje, yra išpurškiamas per 20 purkštuvą į purškiamojo džiovintuvo džiovinimo kamerą, kad būtų išgarintas organinis tirpiklis smulkiais lašeliais per labai trumpą laiką ir būtų gaunamos mikrokapsulės. Purkštovo pavyzdžiai apima dvigubo skysčio purkštuvą, slėginį purkštuvą, besisukančių diskų purkštuvą ir kt. Po to, jeigu reikia, mikrokapsulės plaunamos metodais, aprašytais aukščiau skyrelyje (I)(i), vandens džiovinimo 25 stadijoje paveikiant šaldomuoju džiovinimu, o po to šildant ir džiovinant.

Priede prie aukščiau minėtos mikrokapsulių dozuotos vaisto formos, biologiškai suskaldomo polimero organinio tirpiklio tirpalas, turintis junginį, pasižymintį All antagonistiniu aktyvumu, ir pasirinktinai turintis polivalentinio metalo junginį, jeigu jo reikia, kaip aprašyta aukščiau skyrelyje (I), vandens 30 džiovinimo stadijoje, gali būti paveikti, kad išgaruotų organinis tirpiklis ir vanduo, reguliuojant vakuumą, sudaromą rotoriniu garintuvu, o nuosėdos gali būti sumalamos iki smulkių miltelių čiurkšliniu malūnu.

Taip gauti smulkūs milteliai gali būti plaunami metodais, panašiais į tuos, kurie aprašyti skyrelyje (I), vandens džiovavimo stadijoje paveikiant šaldomuoju džiovinimu, o po to šildant ir džiovinant.

Junginio, pasižyminčio All antagonistiniu aktyvumu, atpalaidavimas iš taip
5 gautos mikrokapsulės arba smulkių miltelių gali būti kontroliuojamas naudojamo biologiškai suskaldomo polimero skaldymo greičiu ir pridėto polivalentinio metalo junginio rūšimi ir/arba kiekiu.

Šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatas gali būti vartojamas įvairių
vaisto formų gamybai toks, koks jis yra arba kaip žaliava ir skiriamas kaip injekcija
10 arba implantas į raumenis, po oda, į organus ir kt.; transgleivinis preparatas į nosies ertmę, tiesiąją žarną, gimdą ir kt.; peroralinis preparatas (pvz., kapsulės (pvz., kietos kapsulės, minkštos kapsulės, ir kt.), kieta vaisto forma, tokia kaip granulės, milteliai ir kt., skysta vaisto forma, tokia kaip sirupai, emulsijos, suspensijos ir kt.); ir t.t. Šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatas gali būti
15 naudojamas vatojant purkštukus be adatų.

Pavyzdžiui, kai šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatas yra gaminamas injekcijoms, tai jis disperguojamas drauge su disperguojančiu agentu (pvz., paviršinio aktyvumo medžiaga, tokia kaip Tween 80, HCO-60 ir kt., polisacharidais, tokiais kaip natrio hialuronatas, karboksimetilceliuliozė, natrio
20 alginatas, ir t.t.), konservantu (pvz., metilparabenas, propilparabenas ir kt.), izotonizuojančiu agentu (pvz., natrio chloridu, manitoliu, sorbitoliu, gliukoze, prolinu ir kt.), kad sudarytų vandens suspensiją, arba jis disperguojamas drauge su augaliniu aliejumi, tokiu kaip sezamo aliejus, kukurūzų aliejumi ir kt, kad sudarytų aliejingą suspensiją, kai minėtos suspensijos vartojamos būtent kaip
25 sulėtinto atpalaidavimo injekcijos.

Šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparato dalelių dydis, kai jis yra vartojamas kaip suspensija, yra parenkamas pagal ribas, atitinkančias dispersiškumą ir adatos pralaidumo reikalavimus. Pavyzdžiui, pageidaujamos vidutinės diametro ribos yra apie nuo 0,1 iki 300 μm , geriau, kai apie nuo 0,5 iki
30 150 μm , o ypač, kai apie nuo 1 iki 100 μm .

Norint pagaminti šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo sterilų preparatą, tai kiekvienoje gamybos stadijoje yra naudojami sterilizavimo būdai γ -spinduliais,

konservantų pridėjimo būdai ir kt., ir čia nėra jokių apribojimų specifinių metodų panaudojimui.

Kadangi preparatas pasižymi mažu toksiškumu, tai šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatą gali vartoti žinduoliai (pvz., žmogus, jautis, kiaulė, šuo, katė, pelė, žiurkė, triušis ir kt.) kaip saugų vaistą.

Kintamumas priklauso nuo junginio, pasižyminčio All antagonistiniu aktyvumu, kaip aktyvaus ingrediento tipo, turinio ir dozuotos formos; nuo junginio, pasižyminčio All antagonistiniu aktyvumu atpalaidavimo trukmės; taikomos gydymui ligos; gyvūno rūšies; ir kt., šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparato dozė yra junginio, pasižyminčio All antagonistiniu aktyvumu efektyvaus kiekio ribose. Pavyzdžiui, aktyvaus ingrediento - junginio, pasižyminčio All antagonistiniu aktyvumu vartojimo dozė parenkama teikiant pirmenybę dozei apie nuo 0,01 mg iki 10 mg/kg nuo suaugusio žmogaus kūno masės, geriau, kai apie nuo 0,05 mg iki 5 mg/kg suaugusio žmogaus kūno masės ribose, kai sulėtinto atpalaidavimo preparatas yra 1-mėnesio preparatas. Šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparato skyrimo dozė yra parenkama teikiant pirmenybę dozei apie nuo 0,05 mg iki 50 mg/kg nuo suaugusio žmogaus kūno masės, geriau, kai apie nuo 0,1 mg iki 30 mg/kg nuo suaugusio žmogaus kūno masės ribose.

Skyrimų skaičius gali būti apytiksliai parenkamas nuo vieno karto per kelias savaites, vieno karto per mėnesį arba vieno karto per kelis mėnesius (pvz., 3 mėnesiai, 4 mėnesiai, 6 mėnesiai ir t.t.), ir t.t., priklausomai nuo junginio, pasižyminčio All antagonistiniu aktyvumu, kaip aktyvaus ingrediento tipo, turinio ir dozuotos formos; nuo junginio pasižyminčio All antagonistiniu aktyvumu atpalaidavimo trukmės; taikomos gydymui ligos; gyvūno rūšies; ir kt.

Junginys, pasižymintis All antagonistiniu aktyvumu suteikia didelį saugumą, todėl jo koncentracijos padidėjimas kraujyje po injekcijos neiššaukia kraujopsūdzio sumažėjimo. Todėl, šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatas gali būti vartojamas esant ligoms, aprašytoms žemiau ir gali palaikyti vaisto pastovią koncentraciją kraujyje per visą dieną ir naktį. Todėl dozė ir skyrimų skaičius gali būti sumažintas, palyginus su įprastais peroraliniais preparatais. Be to, vaisto koncentracijos pasikeitimas kraujyje nėra žymus ir todėl paciento būseną nepasikeičia pavartojus vaistą. Todėl tikimasi, kad vaisto gydymasis efektas tampa aiškesnis, kai skiriamas šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatas.

Ligų pavyzdžiai apima kraujo sistemos ligas, tokias kaip padidintas kraujo spaudimas, širdies ligos (širdies hipertrofija, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas ir kt.), nefritas, kraujo išsiliejimas į smegenis, iššaukiamus vazokonstriktorių, pasireiškiančių per angiotenzino II receptorius.

5 Šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatas yra naudingas apsaugoti ir gydyti padidintą kraujo spaudimą, širdies hipertrofiją, širdies nepakankamumą, miokardo infarktą, kraujo išsiliejimą į smegenis, išeminius periferinės kraujo apytakos sutrikimus, miokardo išemiją, venų nepakankamumą, progresuojantį širdies nepakankamumą po miokardo infarkto, diabeto sukeltas komplikacijas, 10 diabeto sukeltą retinopatiją, diabeto sukeltą nefropatiją, nefritą, glomerulonefritą, arteriosklerozę, angiohipertrofiją, po intervencijos atsiradusias raumenų hipertrofiją arba obstrukciją (pvz., po vaskuliarinio koronarų šuntavimo ir kt.); kraujagyslių antrinę obstrukciją po dvifazės chirurginės operacijos, hiperaldosteronizmą, glomerulosklerozę, inkstų nepakankamumą, glaukomą, 15 akies vidinį aukštą spaudimą, hiperlipemiją, širdies angina, aneurizmą, koronarų arteriosklerozę, smegenų arteriosklerozę, periferinę arteriosklerozę, trombozę, centrinės nervų sistemos ligas, Alchaimer'io ligą, atminties stoką, depresiją, atminties netekimą, senatvinę silpnaprotystę, jautos sutrikimus, dauginį sistemos organų nepakankamumą, ligą, atsiradusią dėl endotelio disfunkcijos arba 20 sklerodermijos; apsaugoti arba palegvinti baimės sukeltas neurozes, katatoniją, negalavimus arba virškinimo sutrikimo simptomus.

Kas dėl pacientų gydymo būdo, tai manoma, kad reikia paskirti pacientui tam tikram periodui įprastą peroralinį preparatą, turintį junginį, pasižymintį All antagonistiniu aktyvumu, sekti minėto paciento reakciją, po to skirti šio išradimo 25 sulėtinto atpalaidavimo preparatą. Angiotenzino II antagonistas turi būti skiriamas peroraliai ir jis turi būti patalpintas į sulėtinto atpalaidavimo preparatą, kuris gali būti toks pat arba skirtingas. Priedo, anti-hipertenzinis agentas (pvz., kalcio antagonistas, diuretikas, β -blokatorius ir kt.) kitoks, negu angiotenzino II antagonistas gali būti paskirtas pacientui iš anksto, kad paaiškėtų jo reakcija, o po 30 to gali pacientui būti skiriamas šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatas. Dar toliau, pareiškiamas sulėtinto atpalaidavimo preparatas gali būti vartojamas

drauge su diuretiku (peroralinio vartojimo preparatu), kuris paprastai vartojamas drauge su angiotenzino II antagonistu.

Geriausi išradimo įgyvendinimo būdai

- 5 Šis išradimas bus aprašytas detaliau sekančiuose darbinuose ir eksperimentiniuose pavyzdžiuose, kurie nėra pateikti kaip limituojantys.

1 darbinis pavyzdys

Tirpalo mišinyje, sudarytame iš 3,5 ml dichlormetano ir 1,5 ml metanolio, 10 ištirpinama 0,25 g 2-etoksi-1-[[2'-(4,5-dihidro-5-okso-1,2,4-oksadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksirūgšties (toliau nurodytas kaip junginys A) ir 2,25 g pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero (pieno rūgštis/glikolio rūgštis : 75/25 (molinių %); vidutinė masinė molekulinė masė: 10 700; vidutinė skaitinė molekulinė masė: 6 100; vidutinė skaitinė molekulinė masė pagal galinę grupę: 3 15 770; Wako Pure Chemical). Šis tirpalas sušvirškiamas į 500 ml 0,1 masės % polivinilalkoholio tirpalą, kuris iš anksto sureguliuotas iki 18 °C, po to maišoma turbininėje maišyklėje su 7000 apsisukimų, gaunant A/V emulsiją. Ši A/V emulsija maišyta kambario temperatūroje 3 valandas, kad išgaruotų dichlormetanas ir metanolis, o aliejaus fazė sukietėtų, kuri surenkama centrifuguojant prie 2000 20 apsisukimų. Nuosėdos vėl disperguotos distiliuotame vandenyje, centrifuguotos ir perplautos, išskiriant laisvą vaistą. Atskirtos mikrokapsulės dar kartą disperguotos mažame kiekyje vandens, dispersija paveikiama šaldomuoju džiovinimu, taip gaunant miltelių pavidalo mikrokapsules.

25 Mikrokapsulių išeiga sudaro 69 %, junginio A įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 92 %, o junginio A kiekis mikrokapsulėse sudaro 9,2 %.

2 darbinis pavyzdys

0,25 g junginio A dinatrio druskos ištirpinta 0,4 ml distiliuoto vandens, gautas tirpalas sumaišytas su 2,25 g pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero 30 (tas pats, kuris aprašytas 1 darbiname pavyzdyje) 4-se ml dichlormetano. Mišinys maišytas homogenizatoriuje, gaunant V/A emulsiją. Šis V/A emulsija sušvirškiamą į 500 ml 0,1 masės % polivinilalkoholio tirpalą, kuris iš anksto sureguliuotas iki 18

°C, po to maišoma turbininėje maišyklėje su 7000 apsisukimų, gaunant V/A/V emulsiją. Ši V/A/V emulsija maišyta kambario temperatūroje 3 valandas, kad išgaruotų dichlormetanas ir metanolis, o aliejaus fazė sukietėtų, kuri surenkama centrifuguojant prie 2000 apsisukimų. Nuosėdos vėl disperguotos distiliuotame vandenyje, centrifuguotos ir perplautos, išskiriant laisvą vaistą. Atskirtos mikrokapsulės dar kartą disperguotos mažame kiekyje vandens, dispersija paveikiama šaldomuoju džiovinimu, taip gaunant miltelių pavidalo mikrokapsules.

Mikrokapsulių išeiga sudaro 50 %, junginio A įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 37 %, o junginio A kiekis mikrokapsulėse sudaro 3,7 %.

10

3 darbinis pavyzdys

Mišriame tirpale, sudarytame iš 3,5 ml dichlormetano ir 2,5 ml metanolio, ištirpinama 0,4 g junginio A ir 1,6 g pieno rūgšties polimero etilo esterio (biologiškai suskaldomo polimero, kuriame pieno rūgšties polimero galinė karboksilo grupė yra esterinta etilu; vidutinė masinė molekulinė masė: 10 200; vidutinė skaitinė molekulinė masė: 5 680; Wako Pure Chemical). Šis tirpalas sušvirškiamas į 800 ml 0,1 masės % polivinilalkoholio tirpalą, turintį 5 masės % manitolio, iš anksto sureguliuotą iki 18 °C, po to maišoma turbininėje maišyklėje su 7000 apsisukimų, gaunant A/V emulsiją. Ši A/V emulsija maišyta kambario temperatūroje 3 valandas, kad išgaruotų dichlormetanas ir metanolis, o aliejaus fazė sukietėtų, kuri surenkama centrifuguojant prie 2000 apsisukimų. Nuosėdos vėl disperguotos distiliuotame vandenyje, centrifuguotos ir perplautos, išskiriant laisvą vaistą. Atskirtos mikrokapsulės dar kartą disperguotos mažame kiekyje vandens, dispersija paveikiama šaldomuoju džiovinimu, taip gaunant miltelių pavidalo mikrokapsules.

Mikrokapsulių išeiga sudaro 83 %, junginio A įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 86 %, o junginio A kiekis mikrokapsulėse sudaro 17,1 %.

1 eksperimentinis pavyzdys

Apie 35 mg mikrokapsulių, gautų 3 darbiname pavyzdyje, disperguotos 0,3 ml tirpiklio (distiliuotas vanduo, kuriame ištirpinta 0,25 mg karboksimetilceliuliozės, 0,5 mg polisorbato 80 ir 25 mg manitolio). Mišinys sušvirškintas 22G adata į nugara

po oda 7-nių savaičių SD žiurkių patelėms. Po to reguliariais intervalais buvo imtas kraujas iš žiurkių aortos abdominalis, po to žiurkėms buvo paaukotos, kad būtų galima surinkti mikrokapsules iš suleidimo vietos.

Buvo nustatytas junginio A kiekis mikrokapsulėse, o rezultatai parodyti 1 lentelėje. Priedo, buvo nustatyta junginio A koncentracija kraujyje, o rezultatai parodyti 2 lentelėje.

1 lentelė

	1 diena	1 savaitė	2 savaitės	3 savaitės	4 savaitės
3 darb. pav.	66 %	42 %	27 %	17 %	15 %

10 2 lentelė

	1 diena	1 savaitė	2 savaitės	3 savaitės	4 savaitės
3 darb. pav.	4,4	0,6	0,3	0,2	0,1

(vienetai; µg/ml)

4 darbinis pavyzdys

Į tirpalą, sudarytą iš 2,4 g pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero (pieno rūgštis/glikolio rūgštis : 75/25 (molinių %); vidutinė masinė molekulinė masė: 14 000; vidutinė skaitinė molekulinė masė: 4 200; vidutinė skaitinė molekulinė masė pagal galinę grupę: 4 090; Wako Pure Chemical), ištirpinto 4,5 ml dichlormetano ir 1 ml etanolio, pridėta 0,6 g 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metoksi]benzimidazol-7-karboksirūgšties (toliau nurodytas kaip junginys B) ir 0,09 g cinko oksido (dalelių dydis: 0,02 µm). Gautas mišinys purtytas ir maišytas 12 valandų kambario temperatūroje duoda vos drumstą suspensiją. Ši suspensija sušvirškiama į 400 ml 0,1 masės % polivinilalkoholio tirpalą, iš anksto sureguliuotą iki 15 °C, po to maišoma turbininėje maišyklėje su 7000 apsisukimų, gaunant A/V emulsiją. Ši A/V emulsija maišyta kambario temperatūroje 3 valandas, kad išgaruotų dichlormetanas ir metanolis, o aliejaus fazė sukietėtų, kuri surenkama centrifuguojant prie 2000 apsisukimų. Nuosėdos vėl disperguotos distiliuotame vandenyje, centrifuguotos ir perplautos, išskiriant laisvą vaistą. Atskirtos mikrokapsulės dar kartą disperguotos mažame kiekyje vandens, kuriame ištirpinta

manitolio, dispersija paveikiama šaldomuoju džioviniu, taip gaunant miltelių pavidalo mikrokapsules.

Junginio B įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 97 %, o junginio B kiekis mikrokapsulėse sudaro 18,8 %.

5

5 darbinis pavyzdys

Cinko oksido kiekis pakeistas į 0,057 g, o mikrokapsulės gaminamos pagal metodiką, kuri aprašyta 1 darbiname pavyzdyje.

Junginio B įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 97 %, o junginio B kiekis mikrokapsulėse sudaro 19,0 %.

6 darbinis pavyzdys

Junginio B kiekis, cinko oksido ir pieno rūgšties-glikolio kopolimero kiekiai atitinkamai pakeisti į 0,9 g, 2,1 g ir 0,12 g, o mikrokapsulės gaminamos pagal metodiką, kuri aprašyta 1 darbiname pavyzdyje.

Junginio B įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 96 %, o junginio B kiekis mikrokapsulėse sudaro 27,8 %.

7 darbinis pavyzdys

Cinko oksido kiekis pakeistas į 0,18 g, o mikrokapsulės gaminamos pagal metodiką, kuri aprašyta 3 darbiname pavyzdyje.

Junginio B įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 92 %, o junginio B kiekis mikrokapsulėse sudaro 26,2 %.

25 8 darbinis pavyzdys

Į tirpalą, sudarytą iš 4,2 g pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero (pieno rūgštis/glikolio rūgštis : 75/25 (molinių %); vidutinė masinė molekulinė masė: 14 000; vidutinė skaitinė molekulinė masė: 4 200; vidutinė skaitinė molekulinė masė pagal galinę grupę: 4 090; Wako Pure Chemical), ištirpinto 9 ml dichlormetano ir 1,5 ml etanolio, pridėta 1,8 g junginio B ir 0,3 g cinko oksido (dalelių dydis: 0,02 μm). Gautas mišinys purtytas ir maišytas 12 valandų kambario temperatūroje duoda vos drumstą suspensiją. Ši suspensija sušvirškiama į 800 ml 0,1 masės %

polivinilalkoholio tirpalą, iš anksto sureguliuotą iki 15 °C, po to maišoma turbininėje maišyklėje su 7000 apsisukimų, gaunant A/V emulsiją. Ši A/V emulsija maišyta kambario temperatūroje 3 valandas, kad išgaruotų dichlormetanas ir metanolis, o aliejaus fazė sukietėtų, kuri surenkama centrifuguojant prie 2000 apsisukimų.

5 Nuosėdos vėl disperguotos distiliuotame vandenyje, centrifuguotos ir perplautos, išskiriant laisvą vaistą. Atskirtos mikrokapsulės dar kartą disperguotos mažame kiekyje vandens, kuriame ištirpinta manitolio, dispersija paveikiama šaldomuoju džioviniu, taip gaunant miltelių pavidalo mikrokapsules.

Junginio B įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 94 %, o junginio B

10 kiekis mikrokapsulėse sudaro 26,8 %.

9 darbinis pavyzdys

Į tirpalą, sudarytą iš 0,7 g pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero (pieno rūgštis/glikolio rūgštis : 75/25 (molinių %); vidutinė masinė molekulinė masė: 14

15 000; vidutinė skaitinė molekulinė masė: 4 200; vidutinė skaitinė molekulinė masė pagal galinę grupę: 4 090; Wako Pure Chemical), ištirpinto 1,5 ml dichlormetano ir 1 ml metanolio, pridėta 0,3 g junginio A ir 0,05 g cinko oksido (dalelių dydis: 0,02 μm). Gautas mišinys purtytas ir maišytas 12 valandų kambario temperatūroje duoda vos drumstą suspensiją. Ši suspensija sušvirškiama į 300 ml 0,1 masės %

20 polivinilalkoholio tirpalą, iš anksto sureguliuotą iki 15 °C, po to maišoma turbininėje maišyklėje su 65000 apsisukimų, gaunant A/V emulsiją. Ši A/V emulsija maišyta kambario temperatūroje 3 valandas, kad išgaruotų dichlormetanas ir metanolis, o aliejaus fazė sukietėtų, kuri surenkama centrifuguojant prie 2000 apsisukimų. Nuosėdos vėl disperguotos distiliuotame vandenyje, centrifuguotos ir perplautos,

25 išskiriant laisvą vaistą. Atskirtos mikrokapsulės dar kartą disperguotos mažame kiekyje vandens, kuriame ištirpinta manitolio, dispersija paveikiama šaldomuoju džioviniu, taip gaunant miltelių pavidalo mikrokapsules.

Junginio A įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 91 %, o junginio A kiekis mikrokapsulėse sudaro 25,9 %.

30

10 darbinis pavyzdys

[tirpalą, sudarytą iš 1,8 g pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero (pieno rūgštis/glikolio rūgštis : 75/25 (molinių %); vidutinė masinė molekulinė masė: 14 000; vidutinė skaitinė molekulinė masė: 4 200; vidutinė skaitinė molekulinė masė pagal galinę grupę: 4 090; Wako Pure Chemical), ištirpinto 5 ml dichlormetano pridėta 1 g junginio B ir 0,18 g cinko oksido (dalelių dydis: 0,02 μm). Gautas mišinys emulsinamas 60 sekundžių mažame homogenizatoriuje, duoda suspensiją. Ši suspensija sušvirškiama į 400 ml 0,1 masės % polivinilalkoholio tirpalą, iš anksto sureguliuotą iki 15 °C, po to maišoma turbininėje maišyklėje su 8000 apsisukimų, gaunant A/V emulsiją. Ši A/V emulsija maišyta kambario temperatūroje 3 valandas, kad išgaruotų dichlormetanas ir metanolis, o aliejaus fazė sukietėtų, kuri surenkama centrifuguojant prie 2000 apsisukimų. Nuosėdos vėl disperguotos distiliuotame vandenyje, centrifuguotos ir perplautos, išskiriant laisvą vaistą. Atskirtos mikrokapsulės dar kartą disperguotos mažame kiekyje vandens, kuriame ištirpinta manitolio, dispersija paveikiama šaldomuoju džiovinimu, taip gaunant miltelių pavidalo mikrokapsules.

Junginio B įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 96 %, o junginio B kiekis mikrokapsulėse sudaro 32 %.

11 darbinis pavyzdys

Išskyrus tai, kad 0,8 ml etanolio buvo įdėta į dichlormetaną ir kad vos drumsta suspensija gauta purtant ir džiovinant 12 valandų kambario temperatūroje, mikrokapsulės buvo gamintos pagal metodiką, aprašytą 7 darbiname pavyzdyje.

Junginio B įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 95 %, o junginio B kiekis mikrokapsulėse sudaro 32 %.

12 darbinis pavyzdys

Mišriame tirpale, sudarytame iš 4,5 ml dichlormetano ir 0,7 ml metanolio, ištirpinama 0,9 g 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etilo 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilato (toliau nurodytas kaip junginys C) ir 2,1 g pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero (pieno rūgštis/glikolio rūgštis : 75/25 (molinių %); vidutinė masinė molekulinė masė: 14 000; vidutinė masinė

molekulinė masė: 4 200; vidutinė skaitinė molekulinė masė: 4 090; Wako Pure Chemical), ir pridėta 0,15 g cinko oksido (dalelių dydis: 0,02 μm). Gautas mišinys purtytas ir maišytas 12 valandų kambario temperatūroje duoda vos drumstą emulsiją. Ši emulsija sušvirškiama į 400 ml 0,1 masės % polivinilalkoholio tirpalą, iš anksto sureguliuotą iki 15 °C, po to maišoma turbininėje maišyklėje su 7500 apsisukimų, gaunant A/V emulsiją. Ši A/V emulsija maišyta kambario temperatūroje 3 valandas, kad išgaruotų dichlormetanas ir etanolis, o aliejaus fazė suketėtų, kuri surenkama centrifuguojant prie 2000 apsisukimų. Nuosėdos vėl disperguotos distiliuotame vandenyje, centrifuguotos ir perplautos, išskiriant laisvą vaistą. Atskirtos mikrokapsulės dar kartą disperguotos mažame kiekyje vandens, kuriame ištirpinta manitolio, dispersija paveikiama šaldomuoju džioviniu, taip gaunant miltelių pavidalo mikrokapsules.

Junginio C įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 96 %, o junginio C kiekis mikrokapsulėse sudaro 27,4 %.

15

13 darbinis pavyzdys

Išskyrus tai, kad cinko oksido nebuvo dedama, mikrokapsulės buvo gaminamos pagal metodiką, kuri aprašyta 12 darbiname pavyzdyje.

Junginio C įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 98 %, o junginio B kiekis mikrokapsulėse sudaro 30,0 %.

20

14 darbinis pavyzdys

5 ml dichlormetano buvo ištirpinta 1,2 g junginio C ir 1,8 g pieno rūgšties-glikolio rūgšties kopolimero (pieno rūgštis/glikolio rūgštis : 75/25 (molinių %); vidutinė masinė molekulinė masė: 14 000; vidutinė masinė molekulinė masė: 4 200; vidutinė skaitinė molekulinė masė: 4 090; Wako Pure Chemical), ir į gautą tirpalą pridėta 0,18 g cinko oksido (dalelių dydis: 0,02 μm). Gautas mišinys purtytas ir maišytas 12 valandų kambario temperatūroje duoda vos drumstą emulsiją. Ši emulsija sušvirškiama į 400 ml 0,1 masės % polivinilalkoholio tirpalą, iš anksto sureguliuotą iki 15 °C, po to maišoma turbininėje maišyklėje su 8 000 apsisukimų, gaunant A/V emulsiją. Ši A/V emulsija maišyta kambario temperatūroje 3 valandas, kad išgaruotų dichlormetanas ir etanolis, o aliejaus fazė

25

30

sukietėtų, kuri surenkama centrifuguojant prie 2000 apsisukimų. Nuosėdos vėl disperguotos distiliuotame vandenyje, centrifuguotos ir perplautos, išskiriant laisvą vaistą. Atskirtos mikrokapsulės dar kartą disperguotos mažame kiekyje vandens, kuriame ištirpinta manitolio, dispersija paveikiama šaldomuoju džiovimu, taip gaunant miltelių pavidalo mikrokapsules.

Junginio C įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 95 %, o junginio C kiekis mikrokapsulėse sudaro 35,9 %.

15 darbinis pavyzdys

10 Išskyrus tai, kad cinko oksido nebuvo dedama, mikrokapsulės buvo gaminamos pagal metodiką, kuri aprašyta 4 darbiname pavyzdyje.

Junginio B įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 99 %, o junginio B kiekis mikrokapsulėse sudaro 19,8 %.

15 16 darbinis pavyzdys

Išskyrus tai, kad cinko oksido nebuvo dedama, mikrokapsulės buvo gaminamos pagal metodiką, kuri aprašyta 9 darbiname pavyzdyje.

Junginio A įterpimo į mikrokapsules santykis sudaro 95 %, o junginio A kiekis mikrokapsulėse sudaro 28,4 %.

20

2 eksperimentinis pavyzdys

25 mg mikrokapsulių, gautų 2-14 darbinuose pavyzdžiuose, disperguotos 0,2 ml dispersanto (1 ml distiliuotas vanduo, kuriame ištirpinta 5 mg karboksimetilceliuliozės, 1 mg polisorbato 80 ir 50 mg manitolio). Mišinys sušvirkštas 22G adata į kaklą po oda 7-nių savičių SD žiurkių patelėms. Po to reguliariais intervalais žiurkės buvo paaukotos atliekant storosios kraujagyslės išplėtimą, o mikrokapsulės, likusios vaistų skyrimo vietoje buvo surinktos.

Buvo nustatytas junginio, pasižyminčio All antagonistiniu aktyvumu kiekis mikrokapsulėse, o rezultatai parodyti 3 lentelėje.

30 Priedo, junginio B koncentracija kraujyje, kai vartojamos mikrokapsulės, pagamintos 4, 6 ir 8 darbinuose pavyzdžiuose yra parodyta 4 lentelėje.

3 lentelė

Vidutinis santykis junginio, pasižyminčio All antagonistiniu aktyvumu, likusio po poodinio mikrokapsulių (n=3-5) vartojimo

	1 diena	1 savaitė	2 savaitės	3 savaitės	4 savaitės
4 darb. pav.	90 %	62 %	36 %	11 %	3 %
5 darb. pav.	85 %	60 %	18 %	ND*	ND
6 darb. pav.	88 %	63 %	33 %	11 %	3 %
7 darb. pav.	94 %	78 %	55 %	43 %	26 %
8 darb. pav.	86 %	62 %	38 %	18 %	7 %
9 darb. pav.	87 %	58 %	21 %	1 %	ND
10 darb. pav.	90 %	79 %	43 %	17 %	3 %
11 darb. pav.	96 %	82 %	49 %	27 %	12 %
12 darb. pav.	95 %	64 %	24 %	7 %	ND
13 darb. pav.	76 %	29 %	ND	ND	ND
14 darb. pav.	94 %	68 %	16 %	2 %	ND

5 * neduota

4 lentelė

Junginio B vidutinė koncentracija kraujyje po poodinio mikrokapsulių (n=5) vartojimo

10

	1 diena	1 savaitė	2 savaitės	3 savaitės	4 savaitės
4 darb. pav.	125 ng/ml	92 ng/ml	126 ng/ml	90 ng/ml	32 ng/ml
6 darb. pav.	335 ng/ml	247 ng/ml	351 ng/ml	169 ng/ml	95 ng/ml
8 darb. pav.	134 ng/ml	158 ng/ml	166 ng/ml	168 ng/ml	101 ng/ml

3 eksperimentinis pavyzdys

2,5 mg mikrokapsulių, gautų 8 darbiname pavyzdyje, buvo disperguotos 0,2 ml dispersanto (1 ml distiliuotas vanduo, kuriame ištirpinta 5 mg karboksimetilceliuliozės, 1 mg polisorbato 80 ir 50 mg manitolio). Mišinys

15

- sušvirkštas 22G adata į kaklą po oda 28-nių savaičių 12008SHR žiurkių patelėms, kurioms buvo impantuotas kraujo spaudimo matavimo daviklis. Po to buvo stebėtas kraujo spaudimas. Tas pats preparatas buvo suleistas į kaklą po oda 29-nių savaičių 12008SHR žiurkių patelėms. Reguliariais intervalais buvo paimamas
- 5 kraujas iš tiesiosios venos. Junginio B koncentracija kraujyje ir junginio B kraujo spaudimą mažinantis (hipotenzinis) efektas yra parodyti 5 lentelėje.

5 lentelė

10 Junginio B vidutinė koncentracija kraujyje ir hipotenzinis efektas po poodinio mikrokapsulių (n=3) vartojimo

	1 diena	1 savaitė	2 savaitės	3 savaitės	4 savaitės
koncentracija (ng/ml)	41	27	27	55	45
hipotenzinis poveikis (mmHg)	-21,4	-14,4	-17,4	-22,7	-20,9

Pramoninis pritaikomumas

- Šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatas turi didelį kiekį junginio, pasižyminčio All antagonistiniu aktyvumu ir gali reguliuoti vaisto atpalaidavimo greitį. Todėl jis rodo angiotenzinui II antagonistinį aktyvumą palaikydamas ilgą laiką paros kraujo spaudimo ritmą.

- Priedo, šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatas gali palaikyti pastovią vaisto koncentraciją kraujyje per dieną ir naktį. Todėl, palyginus su įprastų peroralinių preparatų vartojimu, vaisto koncentracijos pasikeitimas paciento kraujyje nėra žymus ir paciento būseną nesikeičia priklausomai nuo vartojimo laiko pasikeitimo, vaisto vartojimo nutraukimo, ketinant išvengti vaistų priėmimo, kai pacientas turi keletą subjektyvių simptomų ir t.t. Atitinkamai tikimasi, kad vaisto gydymasis efektas gydant kraujo apytakos ligas ir kt., tokias kaip hipertenzija, širdies ligos (hiperkardija, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas ir t.t.), nefritas, kraujo išsiliejimas į smegenis ir t.t. tampa aiškesnės vartojant šio išradimo sulėtinto atpalaidavimo preparatą.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

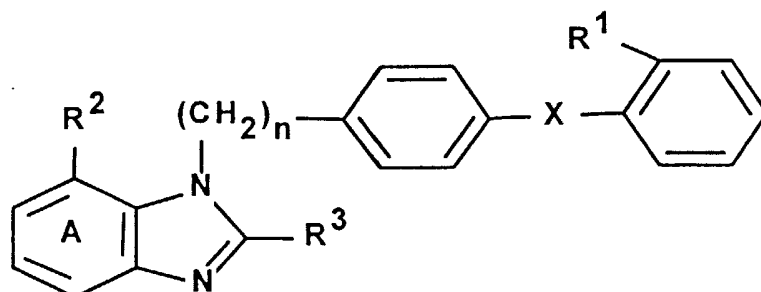
1. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima junginį, pasižymintį angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu (išskiriant 2-
 5 etil-5,7-dimetil-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazo[4,5-b]piridiną ir jo druskas), jo provaistą arba jų druską, ir biologiškai suskaldomą polimerą.

2. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra
 10 nepeptidinis junginys.

3. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra junginys, turintis savo molekulėje deguonies atomą.

4. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra junginys, turintis eterinę jungtį arba karbonilo grupę.

5. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra junginys, turintis formulę:



kurioje R^1 yra grupė, galinti sudaryti anijoną arba grupė, galinti virsti
 į jį, X rodo, kad fenileno grupė ir fenilo grupė sujungtos viena su kita tiesiogiai arba

per tiltelio grupę, turinčią atomų grandinę, kurios ilgis 2 arba mažiau, n yra sveikas skaičius 1 arba 2, A žiedas yra benzeno žiedas, turintis pasirinktinį pakeitimą papildomai prie R^2 grupės, R^2 yra grupė, galinti sudaryti anijoną arba grupė, galinti virsti į jį, o R^3 yra pasirinktinai pakeista angliavandenilio liekana, kuri gali būti
 5 prijungta per hetero-atomą, arba jo druska.

6. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra Losartan'as, Eprosartan'as, Candesartan'as, Candesartan'o cileksetlas,
 10 Valsartan'as, Telmisartan'as, Irbesartan'as arba Tasosartan'as.

7. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksirūgštis arba
 15 jos druska.

8. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etilo 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilatas arba jo druska.
 20

9. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu yra 2-etoksi-1-[[2'-(4,5-dihidro-5-okso-1,2,4-oksadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-
 25 benzimidazol-7-karboksirūgštis arba jos druska.

10. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame biologiškai suskaldomu polimeru yra α -hidroksikarboksirūgšties polimeras.

11. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame α -hidroksikarboksirūgšties polimeru yra pieno rūgšties-glikolio rūgšties polimeras.

5 12. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame pieno rūgšties ir glikolio rūgšties molinis santykis yra 100/0-40/60.

10 13. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame polimero vidutinė masinė molekulinė masė yra 3 000-50 000.

14. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas pagal 1 punktą, skirtas injekcijai.

15 15. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis dar apima polivalentinį metalą.

16. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame polivalentiniu metalu yra cinkas.

20 17. Sulėtinto atpalaidavimo preparatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima junginį, pasižymintį angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu, jo provaistą arba jų druską, biologiškai suskaldomą polimerą ir polivalentinį metalą.

25 18. Sulėtinto atpalaidavimo preparato pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima tirpiklio pašalinimą iš tirpalo, kuriame yra junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu, jo provaistas arba jų druska ir biologiškai suskaldomas polimeras.

30 19. Sulėtinto atpalaidavimo preparato pagal 17 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima tirpiklio pašalinimą iš tirpalo, kuriame yra junginys, pasižymintis angiotenzinui II antagonistiniu aktyvumu, jo provaistas arba jų druska, biologiškai suskaldomas polimeras ir polivalentinis metalas.

20. Gavimo būdas pagal 19 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame polivalentiniu metalu yra cinkas.

5 21. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji turi sulėtinto atpalaidavimo preparatą pagal 1 punktą.

22. Farmacinė kompozicija pagal 21 punktą, skirta kraujo apytakos susirgimų profilaktikai arba gydymui.

10 23. Farmacinė kompozicija pagal 21 punktą, skirta hipertenzijos profilaktikai arba gydymui.

24. Farmacinė kompozicija pagal 21 punktą, skirta širdies hipertrofijos, 15 širdies nepakankamumo, miokardo infarkto, kraujo išsiliejimo į smegenis, išeminių periferinės kraujo apytakos sutrikimų, miokardo išemijos, venų nepakankamumo, progresuojančio širdies nepakankamumo po miokardo infarkto, diabeto sukeltų komplikacijų, diabeto sukeltos retinopatijos, diabeto sukeltos nefropatijos, nefrito, glomerulonefrito, arteriosklerozės, angiohipertrofijos, po intervencijos atsiradusių 20 raumenų hipertrofijos arba obstrukcijos, kraujagyslių antrinės obstrukcijos po dvifazės chirurginės operacijos, hiperaldosteronizmo, glomerulosklerozės, inkstų nepakankamumo, glaukomos, akies vidinio aukšto spaudimo, hiperlipemijos, širdies anginos, aneurizmos, koronarų arteriosklerozės, smegenų arteriosklerozės, 25 periferinės arteriosklerozės, trombozės, centrinės nervų sistemos ligų, Alchaimer'io ligos, atminties stokos, depresijos, atminties netekimo, senatvinės silpnaprotystės, jautros sutrikimų, visuotino vidaus organų nepakankamumo, ligos, atsiradusios dėl endotelio disfunkcijos arba sklerodermijos profilaktikai arba gydymui, arba baimės sukeltos neurozės, katatonijos, negalavimo arba virškinimo sutrikimo simptomų profilaktikai arba palengvinimui.