



(19) **UA** (11) **44 722** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 38/09 A, C 07K 14/60 B,**
C 07K 7/23 B, A 61P 5/06 B

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 96072646, 25.11.1994
(24) Дата начала действия патента: 15.03.2002
(30) Приоритет: 09.12.1993 DE P 43 42 092.3
(46) Дата публикации: 15.03.2002
(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP94/03904, 19941125

(72) Изобретатель:
ЭНГЕЛЬ Юрген, DE,
КЛОККЕР-БЕТКЕ Карин, DE,
РАЙСМАН Томас, DE,
ХИЛЬГАРТ Петер, DE
(73) Патентовладелец:
АСТА МЕДИКА АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(54) ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ
ТЕСТОСТЕРОНА

(57) Реферат:

Лекарственное средство пролонгированного действия для снижения уровня тестостерона содержит фармацевтически эффективное количество аналога рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона, выбранного из группы, включающей эмбонат Цетрореликса, эмбонат Антареликса, эмбонат Нафарелина, эмбонат Трипторелина, эмбонат Ганиреликса, эмбонат Антида и эмбонат А-75998, размер частиц

которого находится в интервале от 5 до 200 мкм, и не содержит биоразлагаемый полимер и жиры.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 3, 15.03.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **44 722** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 38/09 A, C 07K 14/60**
B, C 07K 7/23 B, A 61P 5/06 B

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 96072646, 25.11.1994
(24) Effective date for property rights: 15.03.2002
(30) Priority: 09.12.1993 DE P 43 42 092.3
(46) Publication date: 15.03.2002
(86) PCT application:
PCT/EP94/03904, 19941125

(72) Inventor:
ENHEL Yurhen, DE,
KLOKKER-BETKE Karin, DE,
REISMAN Thomas, DE,
HILGART Peter, DE
(73) Proprietor:
ACTA MEDICA AKZIENGESellschaft, DE

(54) **LONG-ACTING MEDICAMENT FOR REDUCTION OF TESTOSTERONE LEVEL**

(57) Abstract:
Long-acting medicament for reduction
testosterone level comprises pharmaceutical
effective amount of analogue of luteinizing
hormone-releasing hormone selected from group
containing cetrorelix embonate, antarelix
embonate, nafarelin embonate, triptorelin
embonate, ganirelix embonate, antide embonate,
A-75998, the particle diameter of which lies

between 5 μ m and 200 μ m and does not
comprise biologically degradable polymers and fats.

Official bulletin "Industrial property". Book
1 "Inventions, utility models, topographies of
integrated circuits", 2002, N 3, 15.03.2002.
State Department of Intellectual Property of the
Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **44 722** ⁽¹³⁾ **C2**

(51)МПК ⁷ **A 61K 38/09 A, C 07K 14/60 B,
C 07K 7/23 B, A 61P 5/06 B**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
96072646, 25.11.1994

(24) Дата набуття чинності: 15.03.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 09.12.1993 DE P 43 42 092.3

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.03.2002

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/EP94/03904, 19941125

(72) Винахідник(и):

ЕНГЕЛЬ Юрген , DE,
КЛОККЕР-БЕТКЕ Карін , DE,
РАЙСМАН Томас , DE,
ХІЛЬГАРТ Петер , DE

(73) Власник(и):

АСТА МЕДІКА АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ТЕСТОСТЕРОНУ

(57) Реферат:

Лікарський засіб пролонгованої дії для
зниження рівня тестостерону містить
фармакологічно ефективну кількість аналога
рилізінг-гормону лютеїнізуючого гормону,
обраного з групи, до якої входять ембонат

сетрореліксу, ембонат антареліксу, ембонат
нафареліну, ембонат триптореліну, ембонат
ганіреліксу, ембонат антиду та ембонат А-75998 із
розміром частинок між 5 та 200 мкм, і не містить
полімеру, що зазнає біодеградації, та жирів.

Опис винаходу

Изобретение относится к инъекционным суспензиям пролонгированного действия, содержащим терапевтически активные пептиды в виде плохо растворимых, физиологически приемлемых рентгеноаморфных или кристаллических солей, а также к способу их получения.

В терапии пептиды часто можно использовать надежно и с высокой биодоступностью только при парентеральном введении т.к. при оральном приеме они разлагаются ферментами; при назальном введении абсорбируется только небольшой процент дозы, а при подкожном введении вовсе не происходит абсорбции.

Поскольку пептиды характеризуются только очень коротким периодом полураспада в организме, парентеральное введение пептидных препаратов, например, аналогов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (РГ-ЛГ), так называемых суперагонистов и антагонистов РГ-ЛГ, должно применяться ежедневно для достижения желаемого эффекта, состоящего для обеих групп веществ в подавлении как лютеинизирующего гормона (ЛГ), так и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

В результате у мужчин уменьшается образование тестостерона, а у женщин наблюдается снижение количества образуемого эстрадиола. Это называют химической кастрацией.

Аналоги РГ-ЛГ рассматриваются и как суперагонисты, например гозерелин (Международное непатентованное название - МНН) или трипторелин (МНН), и как антагонисты, например, цетрореликс (МНН), антид (МНН) или ганиреликс (МНН). Гозерелин и его синтез описаны в *Drugs of the Future*, 5(4), (1980), стр.191. Бузерелин и его синтез - там же, 4(3), (1979) стр.173 и *Drugs of Today*, 21,(305), (1985). Декапептил и его синтез - *Drugs of the Future*, 3,(9), (1978), стр.645. Лейпролид и его синтез - там же, 7(12), (1982), стр.883.

Азалии В описан на стр.13-26 "GHRH-Analogues - The State of the Art" (1993), Parthenon Publishing Groups Ed., B. Lunenfeld, V. Instet,

До сих пор не было удачных попыток получить пролонгированные фармацевтические препараты аналогов РГ-ЛГ, обладающие замедленным рилизинг-эффектом. Например, в патенте Великобритании 2052258 описан препарат с замедленным рилизинг-эффектом, который содержит аналоги РГ-ЛГ в инъекционной форме из цинковой соли пептида, кунжутное масло и стеарат алюминия.

Различие между суперагонистами и антагонистами заключается в том что в случае применения суперагонистов механизм обратной связи приводит к нежелательному выделению большого количества гормонов в первые недели лечения, так называемому внезапному обострению болезни, которое необходимо преодолевать дополнительным лечением. В отличие от этого, в случае применения антагонистов, например цетрореликса (МНН) фармакологический эффект проявляется немедленно, и без обострения. Продолжение снижения уровня половых гормонов в крови является стандартной терапией при паллиативном лечении карцином простаты и молочной железы для снижения роста опухолей, зависимых от половых гормонов, а также для лечения эндометриоза. С химической точки зрения суперагонисты РГ-ЛГ и антагонисты являются нона- и дека-пептидами. Эффективным антагонистом РГ-ЛГ является цетрореликс, который представляет собой декапептид со следующей аминокислотной последовательностью: Ac-DNal-DpCl-Ptie-DPal-Ser-Tyr-DCit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH₂. Его синтез и фармакологические свойства описаны в Европейском патенте EP 299402. Цетрореликс ацетат является физиологически приемлемой солью. В предклинических и клинических исследованиях было установлено, что, для снижения гормонального уровня тестостерона или эстрадиола до нужной степени вплоть до следующей инъекции, водный раствор цетрореликса ацетата должен вводиться ежедневно. Длительность действия не может быть увеличена из-за достижения пороговой дозы, хотя недельный интервал введения вместо ежедневного уже был бы заметным положительным шагом для хронических больных и негоспитализируемых пациентов.

До настоящего времени аналоги РГ-ЛГ применяются путем ежедневного однократного введения раствора водорастворимых солей в виде инъекционного раствора или многократное назальное введение бузерелина ацетата в виде носовых капель (Suprefact nasal) или нафарелина ацетата в виде носовых капель, которые производятся только в США. Как описано выше, для таких форм медицинских препаратов predetermined необходимость частого применения. Инъекции могут проводиться только врачом, носовые капли могут вводиться несколько раз в день. Обе лекарственные формы плохо подходят для лечения хронических заболеваний.

Патент DE-OS 4223282.1 описывает получение микроинкапсулированием лекарственной формы цетрореликса эмбоната пролонгированного действия. Имплантаты являются лекарственными формами, позволяющими увеличить интервалы применения. Например, будучи введенной под кожу, цилиндрическая капсула биологически разлагаемого сополимера поли(молочной-гликолевой кислоты), содержащая гозерелин ацетат, может эффективно снижать уровень тестостерона (Zoladex depot). Ежемесячные инъекции суспензии биологически разлагаемых полимерных частиц, содержащих в качестве активного ингредиента лейпрорелин ацетат, также эффективно снижают уровень полового гормона в течение этого периода (Enatone Monatsdepot®).

Обе лекарственные формы пролонгированного действия описаны в следующих патентах и патентных заявках. Их преимущество в интервалах между введениями сопровождается очевидными недостатками, которые будут указаны ниже.

EP 0058481 описывает состав и способ получения имплантатов, распространяемых под товарным знаком Zotadex®. Недостаток этой лекарственной формы заключается в дорогостоящем процессе получения цилиндров, требующем экструзионного оборудования и устройств для упаковки, которые вставляют цилиндры в специально сконструированные шприцы с очень толстой канюлей. Диаметр цилиндра составляет 1 мм, а длина

- несколько мм, что вызывает у пациентов болезненные при введении ощущения и гематомы. Желательно получение менее болезненных лекарственных форм.

EP 0052510 описывает композицию и способ получения микрочастиц, содержащих, например, нафарелин ацетат. В присутствии хлорированных углеводов активный ингредиент внедряется в сополимеры поли(молочной-гликолевой кислоты). Применение в этой композиции хлорированных углеводов неизбежно, т.к. только в них растворимы биоразрушаемые полимеры, необходимые *in vivo*. Высокое остаточное содержание растворителей в лекарственной форме, полученной указанным способом, составляет примерно 1000ppm и является недостатком. В соответствии с ранними представлениями хлорированные углеводороды являются канцерогенами. Остаточное содержание растворителей в перевязочных материалах и медицинских препаратах сегодня ограничено значением <50ppm в соответствии с Европейской фармакопеей (Pharm Europe, Vol.4, N1, March 1992). Указанный способ обладает также тем недостатком, что выход активного вещества, заключенного в микрокапсулы, невелик из-за потерь пептида, в водной фазе, которая обязательно присутствует в процессе.

Уменьшение остаточного содержания растворителей ниже порогового значения для безопасности лекарств, если и возможно, то только при применении трудоемких методов поледующей обработки. Например, заявлен способ снижения остаточного содержания растворителей с помощью субкритических концентраций CO₂.

В DE 4023134 A1 использован аналогичный описанному способ внедрения пептида в биоразлагающиеся полимеры типа сополимеров поли(молочной-гликолевой кислоты). Согласно заявке, в этом способе для уменьшения потери активного ингредиента вместо ацетата пептида, внедренного в полиэфир, применяют пептидную соль, нерастворимую в воде. Пептидными солями, нерастворимыми в воде, являются памоаты, таннаты, стеараты и пальмитаты. Как уже упоминалось, недостатком способа является необходимость применения канцерогенных углеводов, что создает проблему физиологически неприемлемого остаточных содержания растворителей хлорметана или хлороформа.

В EP 145240 предложен другой способ внедрения водорастворимых солей пептидов. В усложненном способе активный ингредиент внедряется со значительными потерями при переводе водного раствора активного ингредиента в биоразлагающиеся сополимеры поли (молочной-гликолевой кислот) посредством множественной эмульсии, при этом недостатком способа остается применение хлорированных углеводов.

В EP 505966 предложено внедрение бузерелина ацетата в сополимеры поли(молочной-гликолевой кислоты) посредством распылительной сушки раствора: активный ингредиент-полимер, содержащего хлоруглеводороды. Недостатком указанного способа является применение канцерогенных хлоруглеводородов в качестве растворителей.

Недостатком применения хлоруглеводородов является не только высокое содержание остаточных растворителей в готовой лекарственной форме, но и с экологической точки зрения применение указанных растворителей создает проблемы, связанные с отходами производства и техникой безопасности.

В Международной заявке WO 9214449 предложено внедрение быстро растворимых пептидов, таких как гормоны роста, в, например, лауриновую кислоту при смешивании активного ингредиента с указанной кислотой, дальнейшем сплавлении и размалывании смеси после охлаждения в частицы, размером 100мкм. В US 5137669 предлагается получение таким же способом пролонгированных лекарственных форм антагонистов РГ-ЛГ для последующего получения инъекционных суспензий с постепенным выделением активного ингредиента. Общими факторами для обеих лекарственных форм является необходимость применения носителей для пролонгированного действия, и только в результате трудоемкого процесса получают инъекционные препараты. До настоящего времени было невозможно доказать толерантность жировых носителей, их надежность и воспроизводимость выделения активного вещества. В случае внедрения в жировую оболочку возможны побочные эффекты в виде инкапсуляции, что не допустимо при длительном лечении в течение нескольких лет.

В DE 3430852 для бромкриптин мезилата, активного ингредиента, для которого очень трудно получить пролонгированную лекарственную форму, синтезирован новый полиэфир в виде полиолоэфира, например, глюкозы с молочной и гликолевой кислотой для получения желаемого режима выделения активного вещества. В этом случае было необходимо провести исчерпывающее и дорогое исследование и токсикологические пробы для получения лекарственной формы с достаточно длительным временем действия, поскольку было ясно, что никакая более простая и дешевая лекарственная форма не сможет дать такой же эффект,

Эмбоновая кислота(4,4'-метилден-бис-(3-окси-2-нафталиноуксусная кислота) часто применяется в фармацевтических препаратах для получения слабо растворимых солей медицинских препаратов. Указанные соли дольше расходятся в организме и таким образом проявляют пролонгированный эффект. (Rompps Chemie-Lexicon, Stuttgart 1976, стр.1007).

Обнаружилось, что препарат по п. формулы изобретения 1 проявляет неожиданное пролонгированное действие и улучшенный эффект без применения биоразлагаемых полимеров или жиров. Наблюдалось не только пролонгированное действие, измеренное по длительности подавления гормонов, но также подавлялся рост опухоли в непропорциональной степени.

Предложенный препарат может быть также использован в качестве агониста РГ-ЛГ, например в лейпролиде, бузерелине, гозерелине и трипторелине. Он также может быть использован и в качестве антагонистов бомбезина и соматостатина и аналогов Р-ФРГ(рилизинг-фактора роста гормона).

Экспериментальные исследования проводились в соответствии со следующей методикой: Ингибиторный эффект на карциноме молочной железы, вызванной ДМБА (7,12-диметилбенз[а]-антраценом) у крыс Sprague-Dawley

Способ:

Крысам-самкам Sprague-Dawley в возрасте 50 дней (диета животных: Альтромин R, вода ad lib) вводили перорально 20мг ДМБА, растворенного в 1мл оливкового масла, через желудочную трубку. Наблюдение за ростом опухоли проводилось еженедельно пальпацией животных. Примерно у 90% животных наблюдались опухоли, подходящие для экспериментального опыта, на 35-ый - 70-ый день после введения.

Вес опухоли определялся по методике Druckrey, H., Steinhoff, D Nakayama, M., Preussmann, R., Anger, K. (1983). Experimentelle Beiträge zum Dosis-Problem in der Krebs-Chemotherapie und zur Wirkungsweise von Endoxan, [Экспериментальный вклад в изучение проблемы доз в химиотерапии рака и механизма действия эндоксана], Dtsch. Med. Wschr. 88:651

Способ был подтвержден сравнением данных о весе опухоли, определенных пальпацией, с данными, полученными непосредственным взвешиванием (после удаления опухоли). Коэффициент корреляции составил 0,98. После того, как общий вес опухолей достиг примерно 1г, животные были случайным образом распределены в группы контроля по 7 животных каждая. Лечение начиналось немедленно после подкожного введения испытуемых веществ. Гормональное состояние животных определялось посредством мазка вагинальных клеток, окрашенных метиленовым синим, и изучалось в соответствии с методикой Jones, T.C., Mohr, U, Hunt, R.D (1972): The genital system, in: Monographs on pathology of laboratory animals sponsored by the International Life Science Institute (Springer, N.Y., London).

Экспериментальные данные представлены на рис.1. Кривая веса опухоли для нелеченных контрольных животных показывает отсутствие замедления роста. Кривые 1(*) и 2(о) соответствуют лечению цетрореликса ацетатом в двух различных носителях. Протяженная кривая 3 показывает резкое снижение веса опухоли после лечения эмбонатом.

Поскольку в этом случае лечение проводилось только разовой дозой, опухоль продолжала расти, т.к. при разовой дозе не происходит уничтожение всех опухолевых клеток.

Предложенный препарат представляет собой рентгеноаморфный осадок декапептида цетрореликса в виде соли эмбоновой кислоты. Водная суспензия этого осадка, которая может содержать изотонизирующие добавки, проявляет, по сравнению с водным раствором пептида, существенное пролонгирование действия на подопытных животных. Неожиданно оказалось что продление действия было примерно таким же, как при инъекции суспензии, которая содержала осадок эмбоната пептида в биоразлагаемом полимере, например, сополимерах поли(молочной, гликолевой кислоты). В частности этот результат оказался неожиданным потому, что, как указывалось выше, только очень трудоемкие лекарственные формы, которые, как правило, содержат активный ингредиент в биоразлагающихся полимерах, до настоящего времени проявляли значительное пролонгированное действие

Этот результат был неожиданным еще и потому, что, в соответствии с J.Pharm Pharmacol. 47, 878-883 (1985), пуриметамин, производное 2,4-диаминопиримидина, не проявило различий по сравнению с его солью эмбоновой кислоты (сточки зрения фармакокинетики, изменений плазменного уровня и AUC (кривой зависимости концентрации от времени) после подкожного введения мышам).

Аналогично, имипрамин HCl не проявил различий по сравнению с имипрамин эмбонатом после орального введения (Indian Journal of Physiology and Pharmacology 25,(4), 331-338(1989). Кристаллические инъекционные суспензии непептидных медицинских препаратов, таких как преднизолон или триамцинолон являются известными препаратами с пролонгированным действием, также как кристаллические цинковые суспензии инсулина, применяемые для лечения диабетов. Инсулин содержит 51 аминокислоту. Все последние перечисленные препараты являются кристаллическими, о то время как предложенный препарат по данным рентгеновского дифрактометрического анализа является аморфным. Размер частиц предложенного препарата составляет 5 - 200мкм. Цетрореликс эмбонат с размерами частиц меньше 5мкм проявляет пролонгирующий эффект меньший, чем у предложенного препарата. Аналогично, цетрореликс эмбонат с размерами частиц больше 200мкм проявляет более слабый пролонгирующий эффект, чем у предложенного препарата.

Другим преимуществом предложенного препарата является более высокая степень соответствия: качество лекарства, полученного из данного препарата, более стабильно.

Пример1

Водный раствор эмбоновой кислоты, содержащий избыток щелочи, добавили к ацетатному раствору цетрореликса ацетата. При этом взяли эквивалентное количество пептида (рассчитанное на свободное основание) по отношению к эмбоновой кислоте. В результате образовались желтые кристаллы эмбоновой кислоты. При добавлении разбавленного раствора гидроксида натрия до pH 7-7,5 эмбоновая кислота растворилась и соосадила с декапептидом в виде водной соли эмбоната цетрореликса. Молярное соотношение пептид: эмбоновая кислота составило 2:1 (моль/моль). Осадок отфильтровали, промыли водой и высушили.

Пример2

Ацетат цетрореликса и эмбоновую кислоту в эквивалентном соотношении растворили в диметилацетамиде, и раствор добавили по каплям в воду. Белый осадок композиции цетрореликс эмбонат пептид : эмбоновая кислота с соотношением 2:1 (моль/моль) отфильтровали и высушили.

Пример3

Цетрореликс и эмбоновую кислоту в молярном соотношении 1:1,6 растворили в диметилацетамиде, с возможным содержанием воды, и полученный раствор добавили по каплям в воду. Желтый осадок отфильтровали и высушили. Полученный осадок перевели в пастообразное состояние 70% этанолом, высушили при 35°C и просеяли через сито с размерами 80-125мкм.

Пример4

Щелочной раствор эмбоната добавили к водному этанольному раствору ацетата пептида в молярном соотношении пептид:эмбоновая кислота, равном 2:1. Белый осадок отфильтровали и высушили. Сухой осадок смочили 50% этанолом, высушили в вакуумной сушильной камере и пропустили через сито. Полученный белый осадок содержит композицию пептид : эмбонатная соль в соотношении 2:1 (моль/моль).

Пример5

Щелочной расі вор эмбоната добавили к нодно-этанольному раствору ацетата пептида в молярном соотношении пепжд:эмбоновая кислоіа, равном 1:1,6. Желтый осадок отфильтровали и высушили. Высушенный осадок смочили 50% этанолом, высушили в вакуумной сушильной камере при 35°C и просеяли через сито. Полученный желтый продукт содержал пептид-соль эмбоната в соотношении 2:1 в избытке эмбоновой кислоты.

Эксперименты по продолжительности действия на животных:

Суспензии осадков ввели подкожно крысам-самцам в дозе 0,5мг цетрореликса на кг веса тела и измеряли после введения действие пептида по уровням тестостерона в плазме. Действие цетрореликса заключается в снижении уровня тестостерона. Инъекционную суспензию тестировали в соответствии с DE 40232134 A1.

Указанная суспензия содержала эмбонат пептида в сополимерах поли(молочной, гликолевой кислот). Продолжительность действия лекарственной формы цетрореликса без рилизинг-эффекта определили при исследовании водного раствора ацетата цетрореликса.

На фиг.3 показано значение уровня тестостерона, определенного после 300час. введения крысам-самцам водного раствора ацетата цетрореликса (D-20761). Эффект подавления тестостерона достигался в течение 6 часов после введения. Подавление до значения ниже 1нг/мл еще можно было отметить у двух животных через 24час., а у трех других через 48час. или два дня

На фиг.2 показан уровень тестостерона после 300час. у четырех животных (N 11-14) после введения той же дозы цетрореликса в виде суспензии эмбоната цетрореликса (D-20762) без вязких добавок, полученной в Примере1 (D-20762). Подавление тестестерона также достигалось спустя 6час. после введения, уровни повышались выше 1нг/мл у одного животного спустя 192час. (восемь дней), у других трех животных достоверно продолжалось до девятого дня.

На фиг.4 показаны изменения уровня тестостерона у крыс, при лечении эмбонатом согласно изобретению (размер частиц 80-125мкм).

Сравнение фиг.2-3 с фиг.4 убедительно показывает преимущество предложенного препарата.

Формулы пептмдов

Антареликс:

Ac-D-Nal-D-(pCl)Phe-D-Pal-Ser-Tyr-D-Hci-Leu-Lys(iPr)-Pro-D-Ala-NH₂

Ганиреликс:

Ac-D-Nal-D-(pCl)Phe-D-Pal-Ser-Tyr-D-hArg(Et2)-Leu-hArg(Et2)-Pro-D-Ala-NH₂

Антид:

Ac-D-Nal-D-(pCl)Phe-D-Pal-Ser-Lys(Nic)-D-Lys(Nic)-Leu-Lys(iPr)-Pro-D-Ala-NH₂

A-75998;

Ac-D-Nal-D-(pCl)Phe-D-Pal-Ser-NMeTyr-D-Lys(Nic)-Leu-Lvs(iPr)-Pro-D-Ala-NH₂

Бомбезим:

pGlu-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH₂

Сокращения

Et2 Диэтил

hArg Гомоаргинин

Hci Гомоцитруллин

iPr Изопропил

Nic Никотинил

NMeTyr N-Метил-тирозин

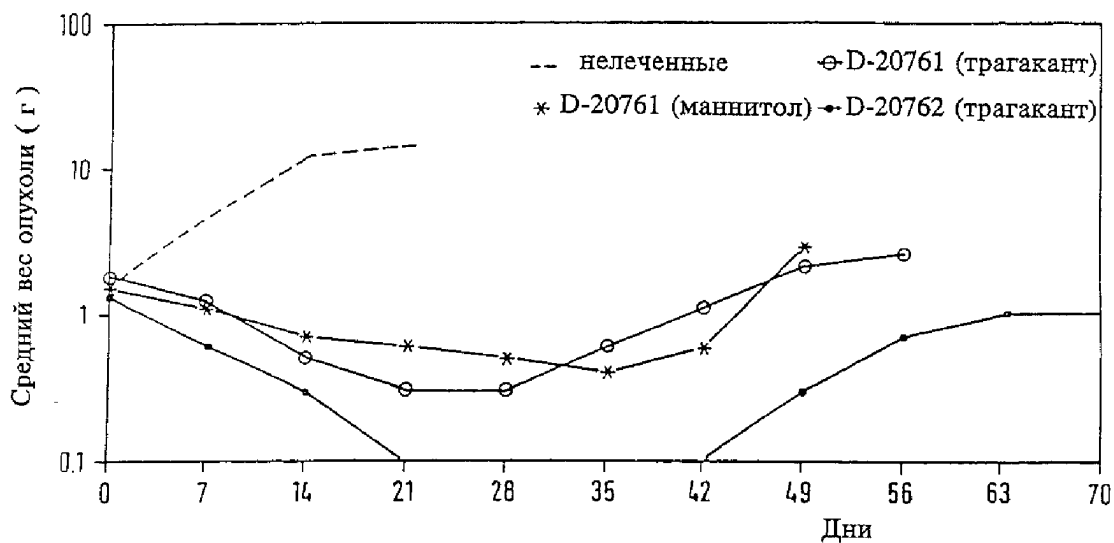
Формула винаходу

1. Лекарственное средство пролонгированного действия для снижения уровня тестостерона, содержащее активное вещество на основе эмбоната аналога рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона и фармацевтически приемлемый носитель, отличающееся тем, что оно содержит фармацевтически эффективное количество аналога рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона, выбранного из группы, включающей эмбонат Цетрореликса, эмбонат Антареликса, эмбонат Нафарелина, эмбонат Трипторелина, эмбонат Ганиреликса, эмбонат Антида и эмбонат A-75998, размер частиц которого находится в интервале от 5 до 200 мкм, и не содержит биоразлагаемого полимера и жиров.

2. Лекарственное средство по п. 1, отличающееся тем, что размер частиц указанного эмбоната находится в интервале от 10 до 150 мкм.

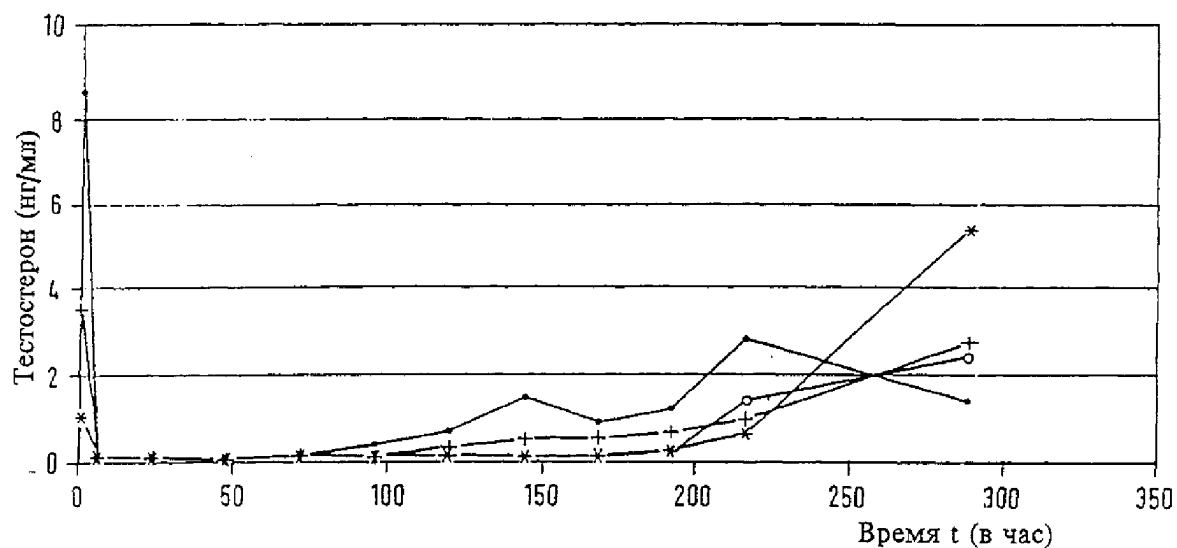
3. Лекарственное средство по п. 1, отличающееся тем, что размер частиц указанного эмбоната находится в интервале от 20 до 125 мкм.

Карцинома молочной железы,
индуцированная ДМБА (7,12-диметилбенз(а)антраценом)
Лечение разовой дозой (10 мг/кг) п.к.



Фиг. 1

Центрореликс 0,5 мг/кг п/к крысы
Осадок D - 20762 (in situ) без всяких добавок



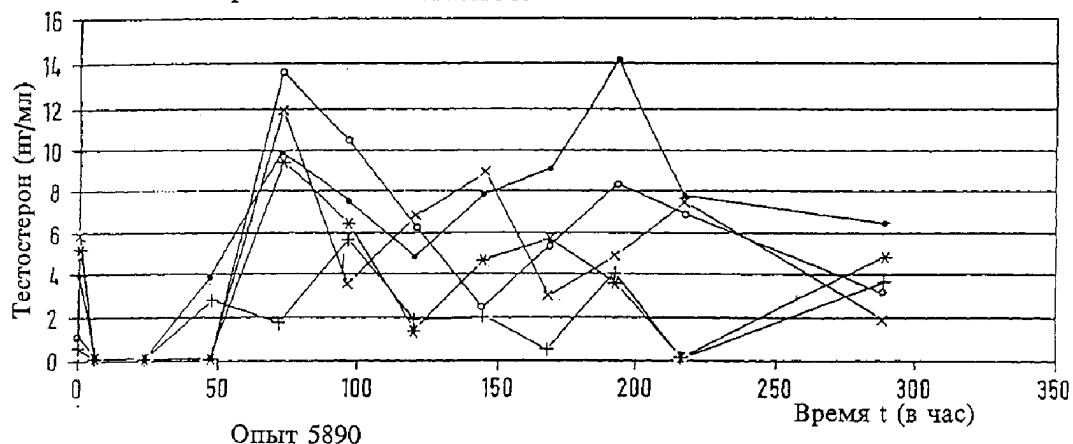
Опыт 5009

Животное № 11 Животное № 12 Животное № 13 Животное № 14

Фиг. 2

Цетрореликс 0,5 мг/кг п/к крысы

Раствор D - 20761 в маннитоле



Опыт 5890

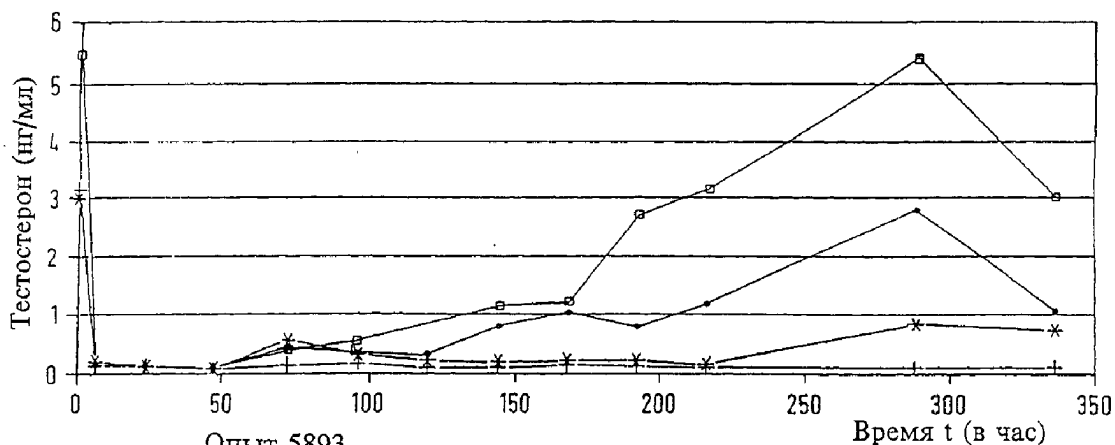
Животное №16 Животное №17 Животное №18 Животное №19 Животное №20

Животное №17, 18: 216 час гемолитической сыворотки

Фиг. 3

Цетрореликс 0,5 мг/кг п/к крысы

Микрочастицы D - 20762 ретикулосаркомной эстеразы 91-08



Опыт 5893

Животное №31 Животное №32 Животное №33 Животное №34

Фиг. 4

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 3, 15.03.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.