



[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ١٩٤٦

[45] تاريخ المنح: ١٤٢٩/٠١/٢٧ هـ

الموافق: ٢٠٠٨/٠٢/٠٥ م

[12] براءة اختراع

[51] التصنيف الدولي ^٨ : Int. Cl. ^٨ :C12P 21/06, C07K 01/08	[72] اسم المخترع: ريتشارد سولترو، بالاسينغام رادهاكريشون، نوشيري ان. اكوريب
[56] المراجع: براءة أمريكية ٤٤٣١٧٤٠ ١٩٨٤/٠٢/١٤ م براءة أمريكية ٥٤٣٨٠٤٠ ١٩٩٥/٠٨/٠١ م	[73] مالك البراءة: بيوكون ليمتد عنوانه: ٢٠ كي. أم. هوسور رود، اليكترونيك ستي بي. أو، ٥٦٠١٠٠، بنجالور، الهند
اسم الفاحص: محمد بن علي المحزري	[74] الوكيل: ناصر علي كدسة [21] رقم الطلب: ٠٢٢٣٠٤٥٣ [22] تاريخ الإيداع: ١٤٢٣/٠٩/٢٠ هـ الموافق: ٢٠٠٢/١١/٢٥ م

polypeptide - الأوليغومير oligomer لإعطاء
نتائج الاتحاد عديد بيبتيدي أنسولين insulin
polypeptide - أوليغومير oligomer.
ويتم أيضاً وصف طرق لتخليق نواتج اتحاد عديد
بيبتيدي أنسولين أولي proinsulin polypeptide مع
أوليغومير oligomer وكذلك نواتج اتحاد عديد
بيبتيدي أنسولين أولي proinsulin polypeptide مع
أوليغومير oligomer. ويتم كذلك وصف طرق
لتخليق نواتج اتحاد عديد بيبتيدي البيبتيد
peptide - C- polypeptide أوليغومير oligomer.

١١٥ عنصر حماية، ١٦ شكل

[54] اسم الاختراع: طرق تخليق نواتج اتحاد بين عديد
بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide مع
أوليغومير oligomer، ونواتج اتحاد عديد بيبتيدي
الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide مع
أوليغومير oligomer (وطرق تخليقها)
[57] الملخص: يتم وصف طرق لتخليق عديد بيبتيديات
أنسولين أولي proinsulin polypeptides والتي
تشمل إتصال وطبقاً لتجسيمات هذا الاختراع،
تتضمن طريقة تخليق نواتج اتحاد عديد بيبتيدي
الأنسولين insulin polypeptide مع الأوليغومير
oligomer اتصال عديد بيبتيدي أنسولين أولي
proinsulin polypeptide يشتمل على عديد بيبتيدي
الأنسولين insulin polypeptide متحد مع واحد
أو أكثر من البيبتيدات peptides برابطة (روابط)
بيبتيدي يمكن كسرها للحصول على عديد بيبتيدي
الأنسولين insulin polypeptide مع أوليغومير
oligomer في ظروف تكفي لاتحاد الأوليغومير
oligomer مع جزء عديد بيبتيدي الأنسولين insulin
polypeptide من عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي
proinsulin polypeptide وتعطي نتائج الاتحاد
عديد بيبتيدي أنسولين أولي proinsulin
polypeptide - أوليغومير oligomer، وشطر
واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides من نواتج
الاتحاد عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي proinsulin

طرق تخليق نواتج اتحاد بين عديد بيبتيڊ الأنسولين insulin polypeptide مع أوليجومير oligomer،
ونواتج اتحاد عديد بيبتيڊ الأنسولين الأولى proinsulin polypeptide مع أوليجومير oligomer
(وطرق تخليقها)

الوصف الكامل

خلفية الاختراع:

يتعلق هذا الاختراع بنواتج اتحاد من الأنسولين insulin، وطرق لتخليقها، وطرق لعلاج
أمراض بها وتشمل البول السكري diabetes.

والأنسولين المتعدد البيبتيڊ insulin polypeptide هو الهرمون hormone الرئيسي
المسئول عن التحكم في نقل، استخدام وتخزين الجلوكوز glucose في الجسم. وتقوم خلايا بيتا
للجزر البنكرياسية pancreas بافراز المركب الأولي أحادي السلسلة من الأنسولين insulin
ويعرف باسم الأنسولين الأولي أو "بروانسولين". وينتج عن التحلل البروتيني للأنسولين الأولي
إزالة بعض الأحماض الأمينية amino acids القاعدية في سلسلة الأنسولين الأولي وارتباط
الببتيڊ C-peptide ويعطي الأنسولين المتعدد البيبتيڊ insulin polypeptide النشط حيوياً.

وقد تم الحفاظ بشكل كبير على جزئ الأنسولين في عمليات التطوير ويتكون بشكل عام
من سلسلتين من الأحماض الأمينية amino acids مرتبطين بروابط كبريتية ثنائية. وفي
الإنسان، سلسلتي جزئ الأنسولين insulin chain (الوزن الجزيئي ٥٨٠٠ دالتون) هما؛ السلسلة
(A) وتتكون من ٢١ شق حمض أميني amino acid وبها جلايسين glycine في الطرف
الأميني amino terminus؛ والسلسلة (B) وتتكون من ٣٠ حمض أميني amino acid وبها فنيل
الانين في الطرف الأميني amino terminus.

وقد يتواجد الأنسولين insulin على هيئة مونومير monomer أو قد يتكثف في صورة
دايمر أو هكسامير يتكون من ثلاثة من الدايمرات، ويكمن النشاط البيولوجي، أي القدرة على
الارتباط بالمستقبلات وتحفيز المفعول الحيوي للأنسولين insulin، في المونومير monomer.

والبول السكرى Diabetes هو مرض يتضمن أيض (تكسير) غير صحيح للكربوهيدرات carbohydrate. وينتج البول السكري diabetes عن نقص انتاج الأنسولين insulin أو نقص الاستجابة له. وفي مرضى البول السكري diabetes، تنعدم القدرة الطبيعية على استخدام الجلوكوز glucose، مما يزيد مستويات السكر في الدم، وكلما تراكم السكر في الدم، يتم إفراز المستويات الزائدة منه في البول. وأعراض مرض السكر الأخرى تشمل زيادة حجم البول وعدد مرات التبول، العطش، الحكة (الهرش)، الجوع، فقدان الوزن، والسوهن (الضعف العام).

وهناك نوعان من البول السكرى Diabetes. النوع الأول وهو البول السكرى Diabetes المعتمد على الأنسولين insulin، أو IDDM. وقد كان IDDM يعرف سابقاً باسم "سكر صغار السن juvenile onset diabetes". وفي IDDM، لا يتم إفراز الأنسولين insulin بواسطة البنكرياس pancreas ويجب توفيره من مصدر خارجي. والنوع الثاني أو سكر الكبار يمكن التحكم فيه عادة عن طريق الغذاء، بالرغم من أن بعض الحالات المتقدمة قد تحتاج للأنسولين insulin.

وقبل فصل الأنسولين insulin في العشرينات، كان معظم المرضى يموتون خلال فترة قصيرة من ظهوره. والحالات الغير معالجة من البول السكرى Diabetes تؤدي إلى الظاهرة الكيتونية، وهي تراكم الأجسام الكيتونية، وهي نواتج تكسير الدهون، في الدم. وهذا يتبعه تراكم حمض في الدم (الحمضية) مع غثيان وقئ. ومع تراكم النواتج السامة لأبيض الكربوهيدرات carbohydrate والدهون الغير منتظم، يدخل المريض في غيبوبة السكر، والتي تؤدي للوفاة.

ويرجع تاريخ استخدام الأنسولين insulin كعلاج للبول السكرى إلى ١٩٢٢. عندما أوضح Banting وزملاؤه ("المستخلصات البنكرياسية pancreas بنكرياس pancreas في علاج البول السكرى Diabetes"، Can. Med. Assoc. J.، ١٢: ١٤١-١٤٦ (١٩٢٢)) أن المستخلصات الفعالة من البنكرياس pancreas كانت ذات تأثيرات علاجية في الكلاب المصابة بالسكر. وفي نفس العام، نتج عن علاج مريض بالسكر بالمستخلصات البنكرياسية pancreas تحسن أكلينيكي كبير انقذ حياة المريض.

وحتى وقت قريب، كان الأنسولين insulin البقرى والخنزيري هو المستخدم فقط لعلاج السكر في الإنسان. ومع ذلك، هناك العديد من الاختلافات بين أنواع الأنسولين insulin تبعاً للطائفة الخاصة به، وهي معروفة حالياً. وكل نوع يختلف عن الأنسولين البشري human insulin باحتوائه على إستبدال (إستبدالات) حمض أميني amino acid عند واحد أو أكثر من المواقع في السلسلة (A) و/أو (B). وبالرغم من هذه الاختلافات، فإن معظم الأنسولين insulin الثديي له نفس النشاط الحيوى. وسمح ظهور تقنية الهندسية الوراثية بتصنيع تجارى واسع النطاق للأنسولين insulin البشرى

(e.g., Humulin™ insulin, commercially available from Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN)

١٠ أو أنسولين insulin مهندس وراثياً له نشاط بيولوجي مماثل للأنسولين insulin البشرى الطبيعي.

ويتطلب علاج السكر حقن متكرر منتظم للأنسولين insulin. ونتيجة لطبيعة الحقن الغير مريحة، تم بذل جهود مكثفة لتحسين إعطاء الأنسولين insulin وقد تمت مراعاة التمثيل الحيوي له.

١٥ وقد تم عمل محاولات لإعطاء الأنسولين insulin بالفم، ومشاكل إعطاء الأنسولين insulin بالفم للحصول على مستوى سكر طبيعي في الدم في مرضي السكر، معروفة ومثبتة في المراجع الصيدلية والطبية. تقوم إنزيمات الجهاز الهضمي بتكسير الأنسولين insulin بسرعة، مما ينتج عنه نواتج تكسير حيوية غير فعالة. وفي المعدة مثلاً، يتعرض الأنسولين insulin المعطى بالفم للتكسير البروتيني الإنزيمي والتكسير الحمضي. ويحدث نفس التكسير البروتيني للأنسولين insulin في الأمعاء. وفي تجويف الأمعاء، تهاجم الأنسولين insulin عدة إنزيمات تشمل الإنزيمات المعدية والبنكرياسية pancreas، إنزيمات بيبتيديز خارجية وداخلية، وإنزيمات بيبتيديز الجدار الهدي للامعاء. وحتى إذا تجاوز الأنسولين insulin هذا الهجوم الإنزيمي، فإن الحواجز البيولوجية التي يجب على الأنسولين insulin عبورها قبل وصوله لمستقبلاته داخل الجسم قد تحد من الإتاحة البيولوجية له بعد إعطائه بالفم. على سبيل المثال، قد يكون الأنسولين

insulin ذو نفاذية غشائية منخفضة، مما يحد من قدرته على العبور من التجويف المعوي إلى تيار الدم.

وركزت بعض الجهود لتوفير صورة فمية من الأنسولين insulin على توفير نواتج اتحاد بين أنسولين insulin- أوليغومير oligomer ويحتوى الأنسولين insulin البشرى والعديد من الأنسولينات insulins القريبة منه المستخدمة علاجياً على ثلاثة شقوق حمض أميني amino acid تحمل مجموعات أمينية أولية حرة. وكل المجموعات الامينية الأولية الثلاثة، وهي الطرف الأميني amino terminus (مجموعات الفا أمينو) لسلسلتين (A) و (B) (Phe^{B1} و Gly^{A1}) ومجموعة أيسيلون- أمينو epsilon-amino من Lys^{B29} ، يمكن تعديلها بالاتحاد مع أوليغوميرات oligomers. وطبقاً لظروف التفاعل، تؤدي اسيلة N- للأنسولين insulin الغير محمي، الحصول على خليط معقد من نواتج اتحاد أحادية، ثنائية وثلاثية (مثلاً: أنسولين insulin متحد أحادياً عند Gly^{A1} ، أنسولين insulin متحد أحادياً عند Phe^{B1} ، أنسولين متحد أحادياً عند Lys^{B29} ، أنسولين متحد ثنائياً عند Gly^{A1} و Phe^{B1} ، أنسولين متحد ثنائياً عند Gly^{A1} و Phe^{B1} ، أنسولين متحد ثنائياً عند Lys^{B29} و Gly^{A1} ، أنسولين متحد ثنائياً عند Lys^{B29} و Phe^{B1} ، وأنسولين متحد ثلاثياً عند Lys^{B29} و Phe^{B1} و Gly^{A1}). وعند الرغبة في الحصول على ناتج اتحاد محدد، مثلاً أنسولين متحد أحادياً عند Lys^{B29} ، فإنه من الصعب و/أو المكلف فصل (تنقية) مثل هذا الخليط المترابك من نواتج الاتحاد للحصول على ناتج الاتحاد المرغوب.

ونتيجة لذلك، تم بذل العديد من الجهود للتخليق الانتقائي لناتج اتحاد الأنسولين insulin المرغوب. على سبيل المثال أشار Muranishi و kiso، في طلب البراءة اليابانية 254,699 لتخليق خماسي الخطوات لتحضير مشتقات أنسولين من حمض دهني. تتم حماية المجموعات الأمينية A1 و B1 (أو غلقهما) بواسطة بارا-ميثوكسي بنزوكسي كربونيل ازيد (pMZ). وبعد الأسيلة acylation باستر حمض دهني fatty acid ester، تتم إزالة مجموعات الحماية للحصول على أنسولين insulin تمت اسيلته أحادياً عند Lys^{B29} بحمض دهني. وكمثال آخر، تشير البراءة الأمريكية 5,750,497 باسم Havelund وزملاؤه إلى معالجة أنسولين insulin بشرى بكاشف Boc (ثاني كربونات ثاني بيوتيل ثلاثي (di-tert-butyl dicarbonate) لتكوين (A1، B1)- ثاني Boc أنسولين بشرى أي أنسولين insulin بشرى فيه تتم حماية الطرف الأميني

amino terminus لكلتا السلسلتين A و B بمجموعة Boc. وبعد تنقية اختيارية، مثلاً بواسطة كروماتوجرافيا السائل عالية الضغط، يتم ادخال مجموعة اسيل محبة للدهون في مجموعة الامين- ايسيلون من Lys^{B29} بترك الناتج يتفاعل مع استر N- هيدركسي سكسينيميد له الصيغة X-OSu حيث X هي مجموعة اسيل محبة للدهون المراد ادخالها. وفي الخطوة النهائية، يستخدم حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid لإزالة مجموعة Boc ويتم فصل الناتج X- N^{B29} أنسولين بشري.

وقد تم بذل العديد من الجهود الأخرى للتخليق المفضل لمركب اتحاد الأنسولين insulin المرغوب لتوفير خليط من نواتج الاتحاد حيث فيه ناتج اتحاد الأنسولين insulin المرغوب هو الناتج المفضل. على سبيل المثال، يشير Baker وزملاؤه في البراءة الأمريكية رقم U.S. 5,646,242 إلى تفاعل يتم إجراؤه بدون استخدام مجموعات حماية الأمين. ويشير Baker إلى تفاعل استر حمض منشط مع مجموعة الأمين- أيسيلون epsilon-amino في الأنسولين insulin في ظروف قاعدية في مذيب قطبي. وأسيلة acylation مجموعة الأمين- أيسيلون معتمدة على قاعدية التفاعل. وعند الأس الهيدروجيني أكبر من 9,0، يقوم التفاعل بالاسيلة التفاضلية لمجموعة الأمين- أيسيلون في لايسين B29- lysine على مجموعات الأمين- الفا. تشير الأمثلة 1 إلى 4 نواتج التفاعل للأنسولين أحادي الاتحاد على هيئة نسبة للكمية المبدئية من الأنسولين insulin بين 67,1% و 75,5% وفي المثال 5، يشير Baker أيضاً إلى أسيلة الأنسولين الأولى Proinsulin البشري بواسطة بالميتات N- سكسينيميديل. ولم يتم حساب النسب الدقيقة مجموعات الامينو- ايسيلون المؤسيلة إلى مجموعات الامينو- الفا المؤسيلة. ومجموع كل مجموعات الامينو- ايسيلون المؤسيلة في الرسم الكروماتوجرافي يساوي 87-90% من المساحة الكلية، بينما مجموع كل المواد المتعلقة بها (والتي يفترض أن تشتمل على مجموعات الامينو- الفا المؤسيلة) الذي يمثل > 7% من المساحة الكلية، في أي وقت.

ومن المفضل توفير طرق للتخليق المحدد لموقع لنواتج اتحاد الأنسولين insulin- الأوليغومير oligomer المحدد المرغوب والتي قد تكون أقل جهداً و/أو أكثر فعالية من الطرق التقليدية الموضحة سابقاً.

الوصف العام للاختراع:

عند مقارنتها مع المخططات التقليدية الموضحة سابقاً، توفر تجسيمات هذا الاختراع مخطط تصنيع أقل تكلفة تجارية و/أو أكثر إنتاجاً لتحضير نواتج اتحاد أنسولين insulin- أوليجومير oligomer عندما يكون الاتحاد محدد الموقع مرغوباً (مثلاً، عندما يكون مفضلاً توفير ناتج اتحاد أنسولين أحادي فيه الأوليجومير oligomer متحداً مع B-29Lys في جزئ (الأنسولين). وعلى خلاف المخططات التقليدية السابقة، والتي تشير إلى اتحاد انتقائي للأنسولين insulin بغلق الطرف الأميني amino terminus للأنسولين insulin بمركبات مثل بارا. ميثوكسي بنزوكسي كربونيل ازيد (Muranishi و kiso) أو بمحاولة التحكم في ظروف التفاعل لتقليل وليس منع الاتحاد عند الطرف الأميني amino terminus للأنسولين insulin (Baker)، تقوم تجسيمات هذا الاختراع باتحاد الأوليجومير oligomer مع B-29Lys في الأنسولين الأولي أو الأنسولين الأولي التخليقي (مثلاً أنسولين insulin أولي متحد عند الطرف الأميني amino terminus للسلسلة (B) به مع بيبتيدي قائد). ثم يتم شطر البيبتيدي C-peptide (والبيبتيدي القائد، أن وجد) من ناتج الاتحاد للأنسولين الأولي- الأوليجومير oligomer لإعطاء أنسولين insulin متحد احادياً عند B-29Lys مع الأوليجومير oligomer. وقد تقوم تجسيمات الاختراع بتوفير انتقائية موقع عالية لتعديل B-29Lys. ويمكن بطرق تجسيمات هذا الاختراع التي تستخدم عديد بيبتيديات الأنسولين الأولى Proinsulin، توفير تحويل عالي للناتج المعدل عند B-29، مثلاً بنواتج تصل حتى ٨٠% أو أكثر، مقارنة بالنواتجة عن طريق مسارات الأنسولين التقليدية.

وطبقاً لتجسيمات هذا الاختراع، تتضمن طريقة تخليق ناتج اتحاد عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide مع الأوليجومير oligomer اتصال عديد بيبتيدي أنسولين أولي proinsulin polypeptide يشتمل على عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide متحد مع واحد أو أكثر من البيبتيديات peptides برابطة (روابط) بيبتيدي يمكن كسرها للحصول على عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide مع أوليجومير oligomer في ظروف تكفي لاتحاد الأوليجومير oligomer مع جزء عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي وتعطي ناتج الاتحاد عديد بيبتيدي أنسولين أولي proinsulin polypeptide- أوليجومير oligomer، وشطر واحد أو أكثر من البيبتيديات peptides من ناتج الاتحاد عديد

بيبتيد الأنسولين الأولي - الأوليجمير oligomer لإعطاء ناتج الاتحاد عديد بيبتيد أنسولين
insulin polypeptide - أوليجمير oligomer.

و طبقاً لتجسيمات أخرى لهذا الاختراع، تتضمن طريقة لتخليق ناتج الاتحاد عديد بيبتيد
الأنسولين insulin polypeptide - أسيل أوليجمير acyl oligomer، الشطر الإنزيمي
enzymatically لوحد أو أكثر من البيبتيدات peptides من ناتج الاتحاد عديد بيبتيد الأنسولين
الأولي - أسيل أوليجمير acyl oligomer للحصول على ناتج الاتحاد عديد بيبتيد الأنسولين
insulin polypeptide - أسيل أوليجمير acyl oligomer.

و طبقاً لتجسيمات أخرى لهذا الاختراع، تتضمن طريقة تخليق ناتج اتحاد عديد بيبتيد
الأنسولين الأولي Proinsulin مع الأوليجمير oligomer اتصال عديد بيبتيد أنسولين أولي
proinsulin polypeptide يشتمل على عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide متحد مع
واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides برابطة (روابط) بيبتيدية يمكن كسرها للحصول على
عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide مع أوليجمير oligomer في ظروف تكفي لاتحاد
الأوليجمير oligomer مع جزء عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيد
الأنسولين الأولي وتعطي ناتج الاتحاد عديد بيبتيد أنسولين أولي proinsulin polypeptide -
أوليجمير oligomer.

و طبقاً لتجسيمات أخرى للاختراع، يشتمل ناتج اتحاد عديد بيبتيد أنسولين أولي
proinsulin polypeptide - أوليجمير oligomer على عديد بيبتيد أنسولين أولي
proinsulin polypeptide ويتضمن عديد بيبتيد أنسولين insulin polypeptide، وأوليجمير
oligomer متحد مع جزء عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيد الأنسولين
الأولي.

و طبقاً لتجسيمات أخرى لهذا الاختراع، تتضمن طريقة لتخليق ناتج اتحاد عديد بيبتيد
البيبتيد C-peptide مع أوليجمير oligomer، اتصال عديد بيبتيد بيبتيد C- أولي يشتمل على
عديد بيبتيد البيبتيد C-peptide متحداً مع واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides برابطة (روابط)
بيبتيدية والتي يمكن شطرها للحصول على عديد بيبتيد البيبتيد C-peptide، مع أوليجمير
oligomer في ظروف كافية لاتحاد الأوليجمير oligomer مع جزء عديد بيبتيد البيبتيد

C-peptide من عديد بيبتيډ البيبتيډ C-peptide الأولى وتوفير ناتج الاتحاد عديد بيبتيډ البيبتيډ C-peptide الأوليجمير oligomer، وشطر واحد أو أكثر من البيبتيډات peptides من ناتج الاتحاد عديد بيبتيډ البيبتيډ C-peptide الأولى - أوليجمير oligomer للحصول على ناتج الاتحاد عديد بيبتيډ البيبتيډ C- أوليجمير oligomer.

٥ شرح مختصر للرسومات:

شكل ١ يوضح نجسيمات لمسار تخليقي لتحضير أنسولين insulin معدل عند B-29Lys باستخدام أنسولين أولي به بيبتيډ قائد؛

شكل ٢ يوضح نمط HPLC لاتحاد الأنسولين الأولى Proinsulin II؛

شكل ٣ يوضح طيف الكتلة لناتج اتحاد أحادي نقي من الأنسولين الأولى II؛

شكل ٤ يوضح طيف الكتلة لناتج اتحاد ثنائي نقي من الأنسولين الأولى II؛

شكل ٥: يوضح نمط HPLC لإنتاج ناتج الاتحاد الأحادي أنسولين - هكسيل

PEG7 - Insulin-hexyl،

شكل ٦: يوضح طيف الكتلة لناتج شطر التريسين trypsin لناتج الاتحاد الأحادي

للأنسولين الأولى II؛

شكل ٧: يوضح نمط HPLC لشطر أنسولين insulin (Arg³¹) هكسيل PEG7-hexyl

بواسطة كربوكسي بيبتيډير B carboxy peptidase؛

شكل ٨: يوضح طيف الكتلة لناتج شطر كربوكسي بيبتيډير B carboxy peptidase لناتج

الاتحاد أنسولين insulin (Arg³¹) المؤسيل acylated عند B-29 - هكسيل PEG7-hexyl؛

شكل ٩: يوضح نمط HPLC لإنتاج أنسولين-هكسيل PEG7- Insulin-hexyl (متعدد

الإنتشار) من ناتج الاتحاد الأحادي للأنسولين الأولى II المنشط بواسطة مزيج إنزيمي

enzyme cocktail من كربوكسي بيبتيډير B carboxy peptidase وتريسين trypsin.

شكل ١٠: يوضح طيف الكتلة للناتج أنسولين-هكسيل PEGn - Insulin-hexyl (متعدد

الإنتشار) عن طريق الأنسولين الأولى II؛

شكل ١١: يوضح نمط HPLC لإنتاج أنسولين مؤسيل عند B-29-هكسيل

PEG7-hexyl عن طريق الأنسولين الأولى I؛

شكل ١٢: يوضح طيف الكتلة للنواتج أنسولين مؤسليد -acylated Insulin عند B-
29 هكسيل PEG7- hexyl عن طريق الأنسولين الأولي I؛
شكل ١٣: يوضح طيفكتلة للأنسولين insulin (نواتج جانبي) المشتق من خليط نواتج اتحاد
الأنسولين I insulin؛

شكل ١٤: يوضح نمط HPLC لنواتج اتحاد الأنسولين الأولي I، (A) الأحادي، ونواتج
الاتحاد الأنسولين الأولي I، (B) الأحادي، ونواتج اتحاد الأنسولين الأولي I الثنائي؛

شكل ١٥: يوضح نمط HPLC لإنتاج نواتج الاتحاد الأحادي أنسولين-هكسيل
PEG7- Insulin-hexyl من تفاعل نواتج الاتحاد الثنائي للأنسولين الأولي I بمزيج إنزيمي
enzyme cocktail من كربوكسي بيبتيديز B carboxy peptidase وتريسين trypsin؛

شكل ١٦: يوضح نمط HPLC لإنتاج الأنسولين insulin (نواتج جانبي) من تفاعل نواتج
الاتحاد الأحادي للأنسولين الأولي I (A) مع مزيج إنزيمي enzyme cocktail من كربوكسي
بيبتيديز B carboxy peptidase وتريسين trypsin.

الوصف التفصيلي:-

يتم الآن وصف هذا الاختراع بالتفصيل فيما يلي مع الإشارة للرسوم، والتي يتم فيها
توضيح تجسيمات الاختراع المفضلة. ومع ذلك، يمكن توضيح هذا الاختراع بعدة صور مختلفة
ولا يجب فهم أنه يتم تحديده بالتجسيمات الموضحة فيما يلي؛ ولكن هذه التجسيمات من شأنها
توضيح الاختراع ليكون الوصف كاملاً وممثلاً بشكل تام لمجال الاختراع لدي ذوي الخبرة في
المجال.

كل اختصارات الحمض الأميني المستخدمة في هذا الوصف هي تلك المقبولة بواسطة
البراءة الأمريكية ومكتب العلامات كما هو موضح فيما يلي في 37 C.F.R. § 1.822(b).
عبارة "بين" في هذا الوصف تصف مختلف أنواع المدى التي يجب تفسيرها بأنها تشمل
الحدود النهائية للمدى الموصوف.

وعبارة "أحادي الانتشار بشكل أساسي" في هذا الوصف تستخدم لتصف خليط من
المركبات الذي فيه ٩٥% علي الأقل من المركبات لها نفس الوزن الجزيئي.

وعبارة "أحادي الانتشار" تصف خليط مركبات فيه ١٠٠% تقريبا من المركبات في الخليط لها نفس الوزن الجزيئي.

وعبارة "عديد بيبتيدي أنسولين insulin polypeptide" في هذا الوصف تعني عديد بيبتيدي له علي الأقل بعض النشاط البيولوجي للأنسولين insulin (مثلا؛ القدرة علي التأثير علي الجسم من خلال آلية مفعول الأنسولين الأولية). علي سبيل المثال، قد يكون عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide هو عديد بيبتيدي مثل الأنسولين insulin ذو سلسلة بيبتيديّة متعددة (A) وسلسلة بيبتيديّة متعددة (B) متحدة مع السلسلة (A) بروابط كبريت ثنائية. وفي مختلف تجسيمات هذا الاختراع، يفضل أن يكون عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide به معظم النشاط البيولوجي للأنسولين insulin، والأفضل أن يكون به أساسا كل النشاط البيولوجي للأنسولين insulin والأفضل أن يكون به كل النشاط البيولوجي للأنسولين insulin.

وعبارة "عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي proinsulin polypeptides" في هذا الوصف تعني عديد بيبتيدي أنسولين insulin polypeptide متحد مع واحد أو أكثر من البيبتيديات peptides (مثلاً، بيبتيديات peptide قائدة و/ أو بيبتيديات peptides اتصال أو بيبتيديات C-peptides) برابطة (روابط) بيبتيديّة يمكن شطرها معمليا وداخل الجسم. علي سبيل المثال، قد يتضمن عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي، عديد بيبتيدي أنسولين insulin polypeptide مثل، الأنسولين insulin، به سلسلة عديد بيبتيدي (A) متحدة مع سلسلة عديد بيبتيدي (B) بروابط مثل روابط كبريتية ثنائية، وبيبتيدي اتصال متحد مع الطرف C- (الكربوكسي) من سلسلة عديد بيبتيدي (B) ومتحد مع الطرف N- (الأمين) لسلسلة عديد بيبتيدي (A) بروابط بيبتيديّة يمكن شطرها معمليا أو داخل الجسم، وكمثال آخر، قد يشتمل عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي علي عديد بيبتيدي أنسولين insulin polypeptide مثل، الأنسولين insulin، به سلسلة عديد بيبتيدي (A) متحدة مع سلسلة عديد بيبتيدي (B) بروابط مثل روابط كبريتية ثنائية، وبيبتيدي اتصال متحد مع الطرف C- (الكربوكسي) من سلسلة عديد بيبتيدي (B) ومتحد مع الطرف N- (الأمين) لسلسلة عديد بيبتيدي (A) بروابط بيبتيديّة يمكن شطرها معمليا أو داخل الجسم، وبيبتيدي قائد متحد مع الطرف N- لسلسلة عديد البيبتيدي (B). وأمثلة عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي، تشمل دون تحديد أنسولين أولي، مماثلات الأنسولين الأولي، قطع من الأنسولين الأولي، قطع من مماثل أنسولين أولي، أو أي

أنسولين أولي، مماثلات أنسولين أولي، قطع أنسولين أولي، قطع من مماثل أنسولين أولي به بيبتيدي قائد؛ أنسولين أولي مبدئي، مماثلات أنسولين أولي مبدئي، قطع أنسولين أولي مبدئي، مماثلات قطع أنسولين أولي مبدئي، أنسولين أولي مصغر، وبروتينات proteins التحام.

وعبارة "أنسولين insulin" في هذا الوصف تعني أنسولين insulin من أحد الأنواع التالية: بشري، بقري، خنزيري، من الأغنام، من الخيول، من الكلاب، الدجاج، البط أو الحيتان، ٥ توفره مصادر طبيعية، تخليقية أو مهندسة وراثية. وفي مختلف التجسيمات هذا الاختراع، يفضل الأنسولين البشري human insulin.

وعبارة "مماثل أنسولين insulin" في هذا الوصف تعني أنسولين insulin تم فيه استبدال واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية amino acids مع الحفاظ علي بعض من أو كل نشاط الأنسولين insulin. ويتم وصف المماثل بتمييز استبدال الأحماض الأمينية amino acids بموقع الاستبدال علي هيئة رقم علوي متبوعا بوصف الأنسولين insulin. علي سبيل المثال "أنسولين insulin أولي B29، بشري" تعني أن اللايسين lysine الموجود في الموقع B29 لجزئ الأنسولين البشري human insulin تم استبداله بواسطة برولين proline.

ويمكن الحصول علي مماثلات أنسولين insulin بطرق مختلفة، كما هو واضح لذوي الخبرة في المجال وعلي سبيل المثال، يمكن استبدال بعض الأحماض الأمينية amino acids بأحماض أمينية أخرى في تركيب الأنسولين insulin بدون فقدان واضح في قدرة الارتباط التفاعلية مع تركيبات مثلا مثل، مناطق الارتباط بالأنتيجين antigen في الأجسام المضادة أو مواقع الارتباط علي جزيئات المادة الرئيسية. وحيث تقوم القدرة التفاعلية وطبيعة الأنسولين insulin بتحديد فعاليتها الحيوية الوظيفية، يمكن إجراء بعض استبدالات تتابع الحمض الأميني في تتابع الحمض الأميني ومع ذلك تظل عديد البيبتيد بنفس الخصائص. ٢٠

وعند إجراء الاستبدالات، يمكن الأخذ في الاعتبار معامل المعالجة المائية. وأهمية معامل الحمض الأميني المستخدم في المعالجة المائية، في الوظيفة الحيوية التفاعلية علي عديد البيبتيد، مفهومة بشكل عام في المجال. ومن المقبول أن تساهم خاصية المعالجة المائية النسبية للحمض الأميني في التركيب الثانوي لعديد البيبتيد الناتج، والذي يحدد بدوره تفاعل البروتين protein مع جزيئات أخرى، علي سبيل المثال، إنزيمات، مواد أساسية مستقبلة، DNA، ٢٥

أجسام مضادة، أنتيجينات antigens، وما شابه ذلك. وقد تم تحديد لكل حمض أميني amino acid مؤشر المعالجة المائية بناءً على كراهيته للماء وخصائص الشحنة كما يلي:

أيزوليوسين isoleucine (+ ٤,٥)؛ فالين valine (+ ٤,٢)؛ ليوسين leucine (+ ٣,٨)؛ فنيل ألانين phenylalanine (+ ٢,٨)؛ سستايين / سستين cysteine/cystine (+ ٢,٥)؛ ميثونين methionine (+ ١,٩)؛ آلانين alanine (+ ١,٨)؛ جلايسين glycine (- ٠,٤)؛ ثريونين threonine (- ٠,٧)؛ سيرين serine (- ٠,٨)؛ تريبتوفان tryptophan (- ٠,٩)؛ تيروسين tyrosine (- ١,٣)؛ برولين proline (- ١,٦)؛ هستيدين histidine (- ٣,٢)؛ جلوتامات glutamate (- ٣,٥)؛ جلوتامين glutamine (- ٣,٥)؛ أسبارتات aspartate (- ٣,٥)؛ أسباراجين asparagine (- ٣,٥)؛ لايسين lysine (- ٣,٩)؛ وأرجينين arginine (- ٤,٥).

٥ وكما سيتضح لذوي الخبرة في المجال، يمكن استبدال بعض الأحماض الأمينية amino acids بأحماض أمينية ذات مؤشر أو قياس معالجة مائية مماثلة وينتج عنه عديد بيبتيدي ذو نشاط بيولوجي مماثل، أي، يتم الحصول على عديد بيبتيدي ذو وظائف حيوية مكافئة. وعند إجراء هذه التغييرات، يكون استبدال الأحماض الأمينية amino acids التي تكون مؤشرات للمعالجة المائية حوالي ± 2 من بعضها البعض هي المفضلة، وتلك التي مؤشرات حوالي ± 1 من بعضها البعض هي المفضلة تحديداً وتلك حوالي $\pm 0,5$ هي الأكثر تفضيلاً.

١٠ ومن المفهوم أيضاً في المجال أنه يمكن استبدال مثل هذه الأحماض الأمينية amino acids بفعالية بناءً على قابلية الانجذاب للماء وتصف البراءة الأمريكية ٤,٥٥٤,١٠١، والتي تدخل كمرجع في هذا الوصف، أن متوسط قابلية الانجذاب للماء الموضوعية الكبيرة لبروتين، كما تشير قابلية الانجذاب للماء للأحماض الأمينية amino acids المجاورة، يتعلق بخاصية البروتين البيولوجية. وكما تصف البراءة الأمريكية 4,554,101، قيم الانجذاب للماء

٢٠ التالية الخاصة بشقوق الحمض الأميني amino acid:

أرجينين arginine (+ ٣,٠)؛ لايسين lysine ($\pm 3,0$)؛ أسبارتات aspartate ($\pm 3,0$)؛ جلوتامات glutamate ($\pm 3,0$)؛ سيرين seine ($\pm 0,3$)؛ أسباراجين asparagine (+ ٢,٠)؛ جلوتامين glutamine (+ ٠,٢)؛ جلايسين glycine (صفر)؛ ثريونين threonine (- ٠,٤)؛ برولين proline (- ٠,٥)؛ آلانين alanine (- ٠,٥)؛ هستيدين histidine (- ٠,٥)؛

٢٥

بشري؛ Ala^{B28} أنسولين insulin، بشري؛ Asp^{B28} Pro^{B29} أنسولين insulin، بشري؛ Lys^{B28} Pro^{B29} أنسولين insulin، بشري؛ Leu^{B29} Pro^{B29} أنسولين insulin، بشري؛ Val^{B28} Pro^{B29} أنسولين insulin، بشري؛ Ala^{B28} Pro^{B29} أنسولين insulin، بشري.

وعبارة "قطعة أنسولين insulin" في هذا الوصف تعني قطعة من تتابع الحمض الأميني الموجود في الأنسولين insulin والتي لها بعض أو كل نشاط الأنسولين insulin. ويتم تمييز قطع الأنسولين insulin بموقع (مواقع) في تتابع حمض أميني amino acid متنوعا بوصف الحمض الأميني. على سبيل المثال، قطعة "B30-B25 أنسولين بشري human insulin" هي تتابع من ستة أحماض أمينية amino acids المناظرة إلى المواقع B25، B26، B27، B28، B29 و B30 في تتابع الحمض الأميني amino acid للأنسولين البشري human insulin.

وعبارة "مماثل قطعة الأنسولين insulin fragment" في هذا الوصف تعني قطعة من تتابع الحمض الأميني amino acid الموجود في جزء الأنسولين insulin فيها تم استبدال واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية amino acids مع الحفاظ على بعض أو كل نشاط الأنسولين insulin.

وعبارة "أنسولين أولي" في هذا الوصف تعني الأنسولين الأولي من أحد الطوائف التالية: البشري، البقري، الخنزيري، من الأغنام، الخيول، الكلاب، الدجاج، البط أو الحيتان، والذي توفره مصادر طبيعية، صناعية أو مهندس وراثياً. وبوجه عام، يتكون الأنسولين الأولي من أنسولين insulin به بيبتيديد C- يصل الطرف N- للسلسلة (A) مع C- للسلسلة (B) في الأنسولين insulin. وفي مختلف تجسيمات هذا الاختراع الموضحة في هذا الوصف، يفضل أن يكون الأنسولين الأولي بشريا.

وتشير عبارة "مماثل أنسولين أولي" في هذا الوصف إلى أنسولين أولي تم فيه استبدال واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية amino acids كما سبق الوصف بالنسبة لمماثلات الأنسولين insulin مع الاحتفاظ ببعض أو كل نشاط جزء الأنسولين insulin من الأنسولين الأولي. ويتم وصف المماثل بتمييز الحمض الأميني المستبدلة بموقع الاستبدال كرقم فوق متبوعا بوصف الأنسولين الأولي. على سبيل المثال "Pro^{B29} أنسولين أولي، بشري" تعني أن اللايسين lysine

الموجود عادة في الموقع B29 من جزئ الأنسولين الأولي البشري قد تم استبداله ببرولين
.proline

وعبارة "قطعة أنسولين أولي أنسولين أولي preproinsulin" تعني قطعة من تتابع
الحمض الأميني الموجود في الأنسولين الأولي تحتفظ ببعض أو كل النشاط الحيوي للأنسولين
5 insulin، مماثل الأنسولين أو قطعة الأنسولين insulin من قطعة الأنسولين الأولي. ويتم تمييز
قطع الأنسولين الأولي بتحديد الموقع (المواقع) في تتابع حمض أميني amino acid متبوعا
بوصف الحمض الأميني. على سبيل المثال، قطعة "B25 - B35 أنسولين أولي بشري" هي تتابع
من ١١ حمض أميني amino acid مناظر إلى المواقع B25، B26، B27، B28، B29، B30،
B31، B32، B33، B34 و B35 في تتابع الحمض الأميني للأنسولين البشري
10 .human insulin amino acid

وعبارة "مماثل قطعة أنسولين أولي insulin fragment analog" في هذا الوصف تعني
قطعة من تتابع الحمض الأميني amino acids في جزء الأنسولين الأولي التي يتم فيه استبدال
واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية amino acids كما سبق الوصف بالنسبة لمماثلات الأنسولين
insulin مع الحفاظ على بعض أو كل نشاط الأنسولين insulin، مماثل الأنسولين insulin،
15 قطعة الأنسولين insulin أو جزء مماثل قطعة الأنسولين في قطعة الأنسولين insulin الأولي.

وعبارة "أنسولين أولي مبدئي proinsulin" في هذا الوصف تعني أنسولين أولي مبدئي
من إحدى هذه المصادر: الإنسان، الأبقار، الخنازير، الأغنام، الخيول، الكلاب، الدجاج، البط أو
الحياتان، وتوفره مصادر طبيعية، صناعية أو مهندس وراثيا. وبوجه عام الأنسولين الأولي
المبدئي هو عديد بيبتيدي أحادي السلسلة (مثلا، عديد بيبتيدي به بيبتيدي قائد متحد مع الطرف N-
20 للسلسلة (B) في الأنسولين وبه الطرف C- للسلسلة (B) متحد مع الطرف N- للسلسلة (A)
بواسطة بيبتيدي اتصال) حيث فيه تتحد السلسلة (A) مع السلسلة (B) مثلا بروابط كبريتية ثنائية.
وفي مختلف تجسيمات هذا الاختراع في هذا الوصف، الأنسولين الأولي المبدئي البشري هو
المفضل.

وعبارة "مماثل أنسولين أولي مبدئي" تعني أنسولين أولي مبدئي تم فيه استبدال واحد أو
أكثر من الأحماض الأمينية amino acids كما سبق الوصف بالنسبة لمماثلات الأنسولين
25

insulin مع الحفاظ على بعض أو كل نشاط الأنسولين insulin، أو جزء المماثل للأنسولين insulin في مماثل الأنسولين الأولي المبدئي. ويتم وصف المماثل بتمييز الأحماض الأمينية amino acids المستبدلة بموقع الاستبدال كرمز فوق متبوعا بوصف الأنسولين insulin.

و عبارة "قطعة أنسولين أولي مبدئي" تعني قطعة من تتابع الحمض الأميني الموجود في الأنسولين الأولي المبدئي والتي تحتفظ ببعض أو كل النشاط الحيوي للأنسولين insulin، أو جزء قطعة الأنسولين insulin، من قطعة الأنسولين الأولي المبدئي. ويتم تمييز قطع الأنسولين الأولي المبدئي بتحديد الموقع (المواقع) في تتابع الحمض الأميني متبوعا بوصف الحمض الأميني amino acid.

و عبارة "مماثل قطعة أنسولين الأولي المبدئي" في هذا الوصف تعني قطعة من تتابع الحمض الأميني في جزء الأنسولين الأولي المبدئي التي يتم فيه استبدال واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية amino acids كما سبق الوصف بالنسبة لمماثلات الأنسولين insulin مع الحفاظ على بعض أو كل نشاط الأنسولين insulin، مماثل الأنسولين insulin، قطعة الأنسولين insulin أو جزء مماثل قطعة الأنسولين insulin في قطعة الأنسولين الأولي المبدئي.

و عبارة "أنسولين ولي مصغر" تشير إلى عديد بيبتيدي أنسولين أولي proinsulin polypeptide أحادي السلسلة به عديد بيبتيدي للسلسلة (A) وعديد بيبتيدي للسلسلة (B)، حيث يتحد الطرف N- أو C- من السلسلة (A) مع الطرف C- أو N- من السلسلة (B) بيبتيدي اتصال يحتوي على أحماض أمينية ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨ أو ٩ كحد أدنى و ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أقصى، وفيها تتحد عديد بيبتيدي السلسلة (A) مع عديد بيبتيدي السلسلة (B)، بروابط مثل روابط كبريتية ثنائية. وقد يكون الأنسولين الأولي المصغر متنوعا كما سيتضح لذوي الخبرة ويشمل دون تحديد، ذلك الموصوف في البراءة الأمريكية U.S.5,157,021 باسم Balschmidt وزملاؤه والبراءة الأمريكية U.S.5.202.415 باسم Jonassen وزملاؤه، وتدخلان كمراجع بذاتها في هذا الوصف.

و عبارة "الببتيدي C-peptide" في هذا الوصف تعني بيبتيدي به تتابع الحمض الأميني للببتيدي C- في الأنسولين الأولي من إحدى الأنواع التالية: الإنسان، القروذ، الأبقار، الخنازير،

- الأغنام، الخيول، الكلاب، الدجاج، البط أو الحيتان، وتوفره مصادر طبيعية تخليقية أو مهندس وراثياً. وفي مختلف تجسيمات هذا الاختراع، الببتيد C-peptide المفضل هو البشري.
- وعبارة "مماثل الببتيد C-peptide" في هذا الوصف تعني الببتيد C-peptide فيه تم استبدال واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية amino acids كما سبق الوصف بالنسبة للمماثلات الأنسولين insulin مع الحفاظ على بعض أو كل النشاط البيولوجي للببتيد C-peptide. ويفضل أن يشتمل مماثل بببتيد C- على قطعة بببتيد خماسي عند الطرف C- من الببتيد C-peptide و/ أو قطعة غير بببتيدية الموجودة عند المواقع ١١-١٩ من الببتيد C-peptide. وعندما يشتمل مماثل الببتيد C-peptide على قطعة بببتيد الخماسي، يفضل أن يكون قطعة الببتيد الخماسي عند الطرف C- من مماثل الببتيد C-peptide والأفضل أن يشتمل مماثل الببتيد C-peptide على قطعة بببتيد رباعي عند الطرف C- من الببتيد C-peptide و/ أو القطعة الغير بببتيدية الموجودة عند المواقع ١١-١٩ من الببتيد C-peptide. وعندما يشتمل مماثل الببتيد C-peptide على قطعة بببتيد رباعي ويفضل أن توجد قطعة الببتيد الرباعي عند الطرف C- من مماثل الببتيد C-peptide والقطعة الغير بببتيدية الموجودة عند المواقع ١١-١٩ من الببتيد C-peptide الموصوف سابقا يفضل أن تكون القطعة الغير بببتيدية الموجودة عند المواقع ١١-١٩ من الببتيد C-peptide البشري.
- ٥
- ١٠
- ١٥
- ٢٠
- ٢٥
- وعبارة قطعة الببتيد C-peptide في هذا الوصف تعني قطعة من تتابع الحمض الأميني للببتيد C- والتي تحتفظ ببعض، معظم أو كل النشاط الحيوي للببتيد C-peptide. ويفضل أن يشتمل قطعة بببتيد C- على قطعة بببتيد خماسي عند الطرف C- من الببتيد C-peptide و/ أو قطعة غير بببتيدية الموجودة عند المواقع ١١-١٩ من الببتيد C-peptide. وعندما يشتمل قطعة الببتيد C-peptide على قطعة الببتيد الخماسي، يفضل أن يكون قطعة الببتيد الخماسي عند الطرف C- من قطعة الببتيد C-peptide والأفضل أن يشتمل قطعة الببتيد C-peptide على قطعة بببتيد رباعي عند الطرف C- من الببتيد C-peptide و/ أو القطعة الغير بببتيدية الموجودة عند المواقع ١١-١٩ من الببتيد C-peptide. وعندما يشتمل "قطعة الببتيد C-peptide" على قطعة بببتيد رباعي يفضل أن توجد قطعة الببتيد الرباعي عند الطرف C- من قطعة الببتيد C-peptide والأفضل، أن تتكون قطعة الببتيد C-peptide من بببتيد مختار من المجموعة

المتكونة من قطعة البيبتيد الخماسي من الطرف C- للبيبتيد C-، القطعة الغير بيبتيدية الموجودة عند المواقع ١١-١٩ من البيبتيد C-peptide، وقطعة البيبتيد الرباعي للطرف C- من البيبتيد C-peptide. ويفضل أن تكون القطعة الغير بيبتيدية عند المواقع ١١-١٩ من البيبتيد C-peptide السابق هي القطعة الغير بيبتيدية الموجودة عند المواقع ١١-١٩ من البيبتيد C-peptide البشري. وعبارة "مماثل قطعة البيبتيد C-peptide" تعني قطعة من تتابع الحمض الأميني للبيبتيد C- حيث فيها يستبدل واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية amino acids كما سبق الوصف بالنسبة للمماثلات الأنسولين insulin مع الحفاظ على بعض، معظم أو كل النشاط الحيوي للأنسولين insulin. ويفضل أن يشتمل مماثل قطعة بيبتيد C- على قطعة بيبتيد خماسي عند الطرف C- من البيبتيد C-peptide و/ أو قطعة غير بيبتيدية الموجودة عند المواقع ١١-١٩ من البيبتيد C-peptide. وعندما يشتمل مماثل قطعة البيبتيد C-peptide على قطعة البيبتيد الخماسي، يفضل أن يكون قطعة البيبتيد الخماسي عند الطرف C- من مماثل قطعة البيبتيد C-peptide والأفضل أن يشتمل مماثل قطعة البيبتيد C-peptide على قطعة بيبتيد رباعي عند الطرف C- من البيبتيد C-peptide و/ أو القطعة الغير بيبتيدية الموجودة عند المواقع ١١-١٩ من البيبتيد C-peptide. وعندما يشتمل مماثل قطعة البيبتيد C-peptide على قطعة بيبتيد رباعي، يفضل أن توجد قطعة البيبتيد الرباعي عند الطرف C- من مماثل قطعة البيبتيد C-peptide. ويفضل أن القطعة الغير بيبتيدية عند المواقع ١١-١٩ من البيبتيد C-peptide السابق هي القطعة الغير بيبتيدية الموجودة عند المواقع ١١-١٩ من البيبتيد C-peptide البشري.

وتشير عبارة "عديد بيبتيد البيبتيد C-peptide" في هذا الوصف تعني عديد بيبتيد له استخدام علاجي ذو نشاط حيوي مماثل لتلك الخاصة بالبيبتيدات C-peptides و/ أو قطع البيبتيد C-peptide والموصوفة في J. Wahren وزملاؤه، "دور البيبتيد C-peptide في الفسيولوجيا البشرية"، Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.، ٢٧٨ : ٧٥٩ هـ - ٧٦٨ هـ (٢٠٠٠) و/ أو T. Forst. وزملاؤه "اكتشافات جديدة في النشاط الحيوي للبيبتيد C- في مرضى IDDM"، Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes، ١٠٦ : ٢٧٠ - ٢٧٦ (١٩٩٨)، حيث يدخلان كمراجع في هذا الوصف. على سبيل المثال، عديد بيبتيدات البيبتيد C-peptide polypeptides لها استخدامات علاجية تشمل دون تحديد، خفض الترشيح الكلوي الفائق، زيادة استخدام الجسم كله

- و/ أو العضلات الهيكلية للجلوكوز glucose، تحسن وظيفة العصب الذاتي، و/ أو إعادة توزيع التدفق الدموي في شعيرات الجلد. وعديد بيبتيديات البيبتيد C-peptide polypeptides لها نشاط حيوي يشمل دون تحديد القدرة على تحفيز نشاط إنزيم $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ، القدرة على تحفيز نشاط إنزيم أوكسيد نيتريك سنثيز الخلايا البطانية، و/ أو القدرة على الارتباط تحديدا لاسطح الخلايا (مثلا؛ عند مستقبل سطحي متحد بالبروتين G) ثم التنشيط التالي لمسارات الإشارة المعتمدة على Ca^{2+} داخل الخلايا. ويفضل أن تكون عديد بيبتيديات البيبتيد C-peptide polypeptides ذات ثابت انحلال للارتباط بالخلايا البطانية، خلايا الأنابيب الكلوية، والخلايا الليفية الأولية يساوي حوالي $3 \times 10^{-1} \text{ M}^{-1}$. ويفضل أن تكون عديد بيبتيديات البيبتيد C-peptide polypeptides هي البيبتيدات C-، مماثلات البيبتيد C-peptide، قطع البيبتيد C-peptide، أو مماثلات قطع البيبتيد C-peptide. ٥
- و عبارة عديد بيبتيدي البيبتيد C-peptide الأولى في هذا الوصف تعني عديد بيبتيدي البيبتيد C-peptide متحدا مع واحدة أو أكثر من البيبتيدات peptides التي يمكن شطرها لإعطاء عديد بيبتيدي البيبتيد C-peptide. ١٠
- و عبارة "عديد بيبتيدي السلسلة (A)" تعني عديد بيبتيدي مكافئ بيولوجيا للسلسلة (A) من جزئ الأنسولين insulin. على سبيل المثال، قد تكون عديد بيبتيديات peptides السلسلة (A) هي مماثلات السلسلة (A)، والتي يمكن توفيرها كما سبق وصفها بالنسبة لمماثلات الأنسولين insulin، قطع السلسلة (A)، أو قطع مماثلات السلسلة (A). ١٥
- و عبارة "عديد بيبتيدي السلسلة (B)" تعني عديد بيبتيدي مكافئ بيولوجيا للسلسلة (B) من جزئ الأنسولين insulin. على سبيل المثال، قد تكون عديد بيبتيديات السلسلة (B) هي مماثلات السلسلة (B)، والتي يمكن توفيرها كما سبق وصفها بالنسبة لمماثلات الأنسولين insulin، قطع السلسلة (B)، أو قطع مماثلات السلسلة (B). ٢٠
- و عبارة "عديد بيبتيدي" تعني بيبتيدي به اثنين أو أكثر من شقوق حمض أميني amino acid. و عبارة "متوازن الذوبان المزدوج amphiphilically balanced" تعني قادر على الذوبان أساساً في الماء وقادر على اختراق الأغشية البيولوجية biological membranes.

وعبارة "عديد الكايلين جليكول polyalkylene glycol" تشير إلى بوليمرات عديد ألكايلين جليكول polyalkylene glycol polymers مستقيمة أو متفرعة مثل عديد إيثيلين جليكول polyethylene glycol، عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol، وعديد بيوتيلين جليكول polybutylene glycol، وتشمل أحادي الكيل إثير monoalkylether من عديد الكيلين جليكول polyalkylene glycol. وعبارة "وحدة عديد الكايلين جليكول فرعية polyalkylene glycol subunit" تشير إلى وحدة عديد الكايلين جليكول polyalkylene glycol واحدة على سبيل المثال، وحدة عديد إيثيلين جليكول polyethylene glycol هي -O-CH₂-CH₂-O-

وعبارة "محب للدهون" في هذا الوصف تعني القدرة على الذوبان في الدهون و/ أو القدرة على اختراق، التفاعل مع و/ أو عبور الأغشية الحيوية، وعبارة "شق محب للدهون" تعني شق يجذب للدهون و/ أو عند ارتباطه بشق كيميائي آخر، يزيد من انجذاب هذا الشق الآخر للدهون. وأمثلة الشقوق المحبة للدهون تشمل دون تحديد، ألكيلات alkyls، أحماض دهنية fatty acids، إسترات أحماض دهنية esters of fatty acids، كوليستيريل cholesteryl، أدامانثيل adamantyl وما شابه ذلك.

وعبارة "الكيل منخفض lower alkyl" في هذا الوصف تعني شقوق الكيل مستبدلة أو غير مستبدلة بها من ١-٥ ذرات كربون carbon atoms.

وعبارة "الكيل أعلى higher alkyl" في هذا الوصف تعني شقوق الكيل مستبدلة أو غير مستبدلة بها ٦ ذرات كربون أو أكثر.

وطبقاً لتجسيمات الاختراع، فإن طرق تخليق ناتج إتحاد عديد بيبتييد أنسولين insulin polypeptide - أوليجومير oligomer يشمل على عديد بيبتييد الأنسولين insulin polypeptide متحد مع واحد أو أكثر من البيبتييدات peptides برابطة (روابط) بيبتيديّة يمكن كسرها للحصول على عديد بيبتييد الأنسولين insulin polypeptide مع أوليجومير oligomer في ظروف تكفي لاتحاد الأوليجومير oligomer مع جزء عديد بيبتييد الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتييد الأنسولين وتعطي ناتج الإتحاد عديد بيبتييد أنسولين أولي proinsulin polypeptide - أوليجومير oligomer، وشطر واحد أو أكثر من البيبتييدات

peptides من ناتج الاتحاد عديد ببتييد الأنسولين الأولي - الأوليجمير oligomer لإعطاء ناتج الاتحاد عديد ببتييد أنسولين insulin polypeptide - أوليجمير oligomer.

على سبيل المثال، يمكن تخليق ناتج اتحاد الأنسولين مع الأوليجمير oligomer كما

هو موضح في الامثلة الموضحة فيما يلي. ويتم توضيح تجسيم لمسار تخليقي في شكل - ١.

وقد يكون عديد ببتييد الأنسولين الأولي متنوعاً ويشتمل على عديد ببتييد أنسولين ٥

insulin polypeptide متحد مع واحد أو أكثر من الببتييدات peptides برابطة (روابط ببتييدية)

يمكن شطرها للحصول على عديد ببتييد الأنسولين insulin polypeptide كما سيوضح لذوي

الخبرة في المجال، وتشمل دون تحديد، أنسولين أولي، مماثلات أنسولين أولي، قطع أنسولين

أولي، مماثلات قطع أنسولين أولي، أنسولين أولي مصغر، أو بروتينات proteins التحام. وفي

بعض التجسيمات، يكون عديد ببتييد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide هو مماثل ١٠

أنسولين أولي به ببتييد قائد. ويتم انتاج مماثل الأنسولين الأولي الذي به ببتييد قائد بواسطة

Itoham Foods Inc من Ibaraki Pref، اليابان. والببتييد القائد والببتييد C-peptide من مماثل

الأنسولين الأولي كلاهما خالي من شقوق اللايسين lysine. وفي تجسيمات أخرى، عديد ببتييد

الأنسولين الأولي هو عديد ببتييد أنسولين أولي proinsulin polypeptide تنتجه Biobras من

Belo Horizonte، البرازيل Brazil. وعديد ببتييد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide ١٥

به ببتييد peptide قائد متحد مع الطرف N- للسلسلة (B) من الأنسولين على عديد ببتييد الأولي.

والببتييد القائد يكون خالياً من شقوق اللايسين lysine ويفضل أن يحتوي عديد ببتييد الأنسولين

insulin polypeptide سلسلة (A) وعديد ببتييد سلسلة (B). ويفضل أن يكون عديد ببتييد

السلسلة (A) خالياً من شقوق اللايسين lysine. ويفضل أن يشتمل عديد ببتييد السلسلة (B) على

شق لايسين lysine واحد. ويفضل أن تكون عديد ببتييد peptide السلسلة (A) وعديد ببتييد ٢٠

السلسلة (B) متشابهين والأفضل متشابهين باستخدام واحدة أو أكثر من روابط كبريتية ثنائية.

والأفضل، أن تشتمل كل من عديد ببتييد السلسلة (A) chain polypeptide وعديد ببتييد السلسلة

(B) chain polypeptide على شقوق سستاينين، وتتحد واحدة أو أكثر منها باستخدام واحدة أو

أكثر من روابط كبريتية ثنائية لربط السلسلتين. ويفضل أن يكون عديد ببتييد الأنسولين

insulin polypeptide هو أنسولين، مماثل أنسولين، قطعة أنسولين، أو قطعة مماثل أنسولين insulin.

وفي بعض التجسيمات، تشمل واحدة أو أكثر من الببتيدات peptides المتحددة مع عديد ببتيد الأنسولين insulin polypeptide على ببتيد اتصال متحد بأحد طرفيه مع الطرف C- لعديد ببتيد السلسلة (B) وبطرفه الآخر مع الطرف N- لعديد ببتيد السلسلة (A). وبوجه عام، لا يكون تتابع الحمض الأميني amino acid لببتيد peptide الاتصال هاماً وقد يكون هو أي ببتيد اتصال كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد، عديد ببتيدات peptides الببتيد C-peptide، الببتيدات C-، وببتيدات الاتصال في الأنسولينات insulins الأولية المصغرة. وفي بعض التجسيمات، يكون ببتيد الاتصال خالياً من شقوق اللايسين lysine. وقد تستخدم هذه التجسيمات كواشف أوليغوميرية oligomeric أقل بتقليل عدد مواقع الاتحاد الممكنة على جزئ عديد ببتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide.

وفي تجسيمات أخرى، يشتمل واحد أو أكثر من الببتيدات peptides المتحددة مع عديد ببتيد الأنسولين insulin polypeptide على ببتيد قائد متحد مع الطرف N- من عديد ببتيد السلسلة (B). وبوجه عام، لا يكون تتابع الحمض الأميني للببتيد القائد هاماً. وفي بعض التجسيمات يكون الببتيد القائد خالياً من شقوق اللايسين lysine. وهذه التجسيمات قد تقلل من كمية الكاشف الأوليغوميري oligomer المستخدمة عن طريق تحديد عدد مواقع الاتحاد على جزئ عديد ببتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide.

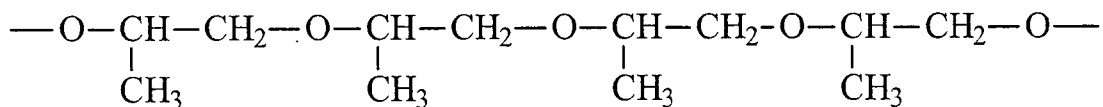
وفي تجسيمات أخرى، تشتمل واحدة أو أكثر من الببتيدات peptides المتحددة مع عديد ببتيد الأنسولين insulin polypeptide على كلا من ببتيد اتصال كما سبق الوصف وببتيد قائد كما سبق الوصف. وقد تتكون واحدة أو أكثر من الببتيدات peptides أساساً من ببتيد اتصال وببتيد قائد، أو قد يتكون من ببتيد اتصال وببتيد قائد.

والروابط الببتيدية peptide bonds هي روابط يمكن شطرها بمختلف الطرق كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. وبفضل، أن تكون الروابط الببتيدية peptide bonds هي روابط يمكن شطرها إنزيمياً بإنزيمات enzymes تشمل دون تحديد، تريسين trypsin، كربوكسي ببتيداز B carboxypeptidase، ثرومبين thrombin، بيسين pepsin، وكيمو

تريسين chymotrypsin. والروابط الببتيدية Peptide bonds التي يمكن شطرها إنزيميا سيفهمها ذوو الخبرة في المجال وتشمل دون تحديد، Arg - Arg، Thr - Arg، Ala-Arg، Arg، Thr - Arg - Arg-Gly، Thr-Lys، و Arg-Phe.

- وقد يكون الأوليغومير oligomer واحدا من أوليغوميرات oligomers متنوعة كما
- ٥ سيتضح لذوي الخبرة في المجال. وبوجه عام، قد يكون الأوليغومير oligomer هو أي أوليغومير oligomer قادر على الاتحاد مع عديد ببتيدي كما يتضح لذوي الخبرة في المجال على سبيل المثال، قد يكون الأوليغومير oligomer هو أوليغومير oligomer عديد الانتشار كما هو موضح في البراءة الأمريكية رقم U.S.4,179,337 باسم Davis وزملاؤه؛ البراءة الأمريكية رقم U.S.5,567,422 باسم Greenwold؛ البراءة الأمريكية رقم U.S.5,359,030 باسم Ekwuribe؛ البراءة الأمريكية رقم U.S. 5,438,040 باسم Ekwuribe؛ البراءة الأمريكية رقم U.S. 6,309,633 باسم Ekwuribe وزملاؤه؛ والتي تدخل كلها كمراجع في هذا الوصف. وكمثال آخر، قد يكون الأوليغومير oligomer هو أوليغومير oligomer غير متعدد الانتشار كما يصف طلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل U.S. 09/873,731 المودع في ٤ يونيو ٢٠٠١ باسم Ekwuribe وزملاؤه تحت عنوان "طرق لتخليق خليط أحادي الانتشار أساساً من بوليمرات Polymers ذات خليط عديد إيثيلين جليكول Polyethylene Glycol"؛ طلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل U.S.09/873,797 المودع في ٤ يونيو ٢٠٠١ باسم Ekwuribe وزملاؤه تحت عنوان "خليط من نواتج اتحاد العقار - الأوليغومير oligomer المشتمة على عديد ألكايلين جليكول Polyalkylene Glycol، واستخداماته، وطرق لتحضيره"؛ وطلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل U.S.09/873,899 المودع في ٤ يونيو ٢٠٠١ باسم Ekwuribe وزملاؤه تحت عنوان "خليط من نواتج اتحاد عقار الأنسولين مع الأوليغومير oligomer يشتمل على عديد الكايلين جليكول Polyalkylene Glycol، واستخداماته وطرق لتحضيره" وكلها تدخل كمراجع في هذا الاختراع.
- ١٥
- ٢٠ وفي بعض التجسيمات، يشتمل الأوليغومير oligomer على شق محب للماء كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد عديد ألكايلين جليكولات Polyalkylene Glycols مثل عديد إيثيلين جليكول Polyethylene Glycol أو عديد بروبيلين
- ٢٥

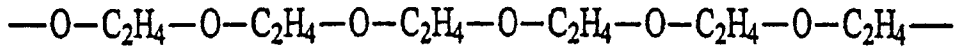
جليكول polypropylene glycol، بوليولات polyols معالجة بواسطة عديد أوكسي إيثيلين
polyoxyethylenated، بوليمرات Polymers مصاحبة منها وبوليمرات Polymers مصاحبة
قالبية منها، بشرط أن يتم الحفاظ على قابلية الانجذاب للماء للبوليمرات Polymers المصاحبة
القالبية. ويفضل أن يكون الشق المحب للماء هو شق عديد الكيلين جليكول. وشق عديد الكيلين
جليكول به على الأقل ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦ أو ٧ من وحدات عديد الكيلين جليكول فرعية.
ويفضل أن يحتوي شق عديد الكيلين جليكول على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠،
١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤،
١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩، ٣٠، ٣١، ٣٢،
٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٨، ٣٩، ٤٠، ٤١، ٤٢، ٤٣، ٤٤، ٤٥، ٤٦، ٤٧، ٤٨، ٤٩، ٥٠
أو أكثر من وحدات عديد الكيلين جليكول فرعية. والافضل أن يحتوى شق عديد الكيلين جليكول
على ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦ كحد ادنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥،
١٦، ١٧، ١٨، ١٩، أو ٢٠ كحد اقصى من وحدات عديد الكيلين جليكول فرعية. والافضل أن
يحتوى على ما بين ٣، ٤، ٥، أو ٦ كحد ادنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢ كحد
اقصى. والافضل ما بين ٤، ٥، أو ٦ كحد ادنى و ٦، ٧، أو ٨ كحد اقصى من وحدات عديد
الكيلين جليكول فرعية. والافضل أن يحتوى شق عديد جليكول على ٧ وحدات عديد الكيلين
جليكول فرعية. ويفضل أن يكون شق عديد الكيلين جليكول فى الأوليجومير oligomer هو شق
الكيل منخفض عديد الكيلين جليكول مثل شق عديد إيثيلين جليكول Polyethylene Glycol، شق
عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol، شق عديد بيوتيلين جليكول
polybutylene glycol. وعندما يكون شق عديد الكيلين هو شق عديد بروبيلين جليكول
polypropylene glycol، يفضل أن يكون الشق ذو تركيب متجانس (اى غير عشوائي). والمثال
على شق عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol ذو التركيب المتجانس هو كما يلي:



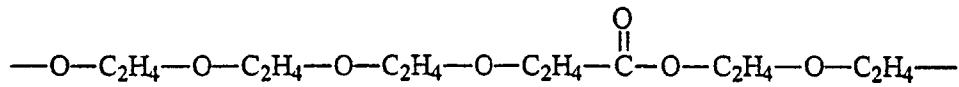
وتركيب عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol المتجانس هذا يمكن وصفه بأنه يحتوى فقط على ذرة كربون واحدة مستبدلة بمثيل بالقرب من كل من ذرة اكسجين فى سلسلة عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol. وقد تظهر مثل هذه الشقوق المتجانسة كلا الخاصيتين المحبة للدهون والمحبة للماء.

وقد يشتمل الأوليغومير oligomer على واحد أو أكثر من شقوق أخرى كما سيوضح لى الخبرة فى المجال. وتشمل دون تحديد، شقوق إضافية محبة للماء، شقوق محبة للدهون، شقوق إضافة مساحة، شقوق رابطة، وشقوق نهائية. ويتم اتحاد مختلف الشقوق فى الأوليغومير oligomer تساهمياً مع بعضها البعض أما بروابط قابلة للحلأة أو غير قابلة للحلأة.

وقد يشتمل الأوليغومير oligomer كذلك على واحد أو أكثر من شقوق إضافة محبة للماء (أى؛ شقوق بالاضافة الى شق عديد الكيلين جليكول polyalkylene glycol) وتشمل دون تحديد، سكريات sugars، عديد الكيلين جليكولات polyalkylene glycols، وبوليمرات Polymers عديد أمين PEG /polyamine مصاحبة. وتعتبر شقوق الكيلين جليكول polyalkylene glycol المجاورة هى نفس الشق إذا تم اتحادها بروابط إثير ether. على سبيل المثال، الشق



هو شق عديد إثيلين جليكول Polyethylene Glycol فردى به ستة وحدات عديد إثيلين جليكول Polyethylene Glycol فرعية. وإذا كان هذا الشق هو الشق الوحيد المحب للماء فى الأوليغومير oligomer، فإن الأوليغومير oligomer لن يحتوى على شق اضافى محب للماء. وشقوق عديد إثيلين جليكول polyethylene glycol المجاورة تعتبر شقوق مختلفة إذا اتحدت بروابط خلاف رابطة إثير ether bond. على سبيل المثال، الشق



هو شق عديد إيثيلين جليكول polyethylene glycol فردي به ٤ وحدات عديد إيثيلين جليكول polyethylene glycol فرعية وشق إضافي محب للماء به وحدتين عديد إيثيلين جليكول polyethylene glycol فرعية. ويفضل أن تشتمل الأوليغوميرات oligomers طبقاً لتجسيمات هذا الاختراع على شق عديد الكيلين جليكول ولا يشتمل على شقوق إضافية محبة للماء.

٥ ويفضل أن يشتمل الأوليغومير oligomer كذلك على واحد أو أكثر من شقوق محبة للدهون كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. ويحتوي الشق المحب للدهون على الأقل على ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦ ذرات كربون. ويفضل أن يحتوي الشق المحب للدهون على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠ ذرة كربون كحد أقصى. ويفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١ ذرة كربون كحد أقصى. والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨ أو ٩ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ ذرة كربون كحد أقصى. والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥، ٦ أو ٧ كحد ادنى و ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ ذرة كربون كحد أقصى. والأفضل أن يحتوي الشق المحب للدهون على ٦ ذرات كربون. ويفضل إختيار الشق المحب للدهون من المجموعة المتكونة من شقوق الكيل carbon atoms مشبعة أو غير مشبعة، خطية أو متفرعة، شقوق حمض دهني مشبعة أو غير مشبعة خطية أو متفرعة، كوليسترول cholesterol، وأدامانتان adamantane. وأمثلة شقوق الألكيل alkyl تشمل دون تحديد شقوق الكيل مشبعة خطية مثل، ميثيل methyl، إثيل ethyl، بروبييل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل branched alkyl مشبعة متفرعة مثل أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢- ميثيل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢- ميثيل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣- ميثيل بنتيل 3-methylpentyl

١٥

٢٠

٢٥

٢- إيثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢- بروبييل بنتيل 2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الألكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١- بيوتينيل 1-butenyl، ٢- بيوتينيل 2-butenyl، إيثاينيل ethynyl، ١- بروباينيل 1-propynyl، و ٢- بروباينيل 2-propynyl. وأمثلة شقوق الحمض الدهني تشمل دون تحديد، شقوق حمض دهني غير مشبعة مثل لوروليئات lauroleate، ميرتسيوليئات myristoleate، بالميتوليئات palmitoleate، أوليئات oleate، إليدات elaidate، إيروكات erucate، لينوليئات linoleate، لينوليئات linolenate، أراكيدونات arachidonate، إيكوزا خامس انتوات eicosapentaenoate، ودوكوزاسادس إينوات docosahexaenoate؛ وشقوق حمض دهني مشبعة saturated fatty acid moieties مثل خلات acetate، كابروات caproate، كابريلات caprylate، كابرات caprate، لورات laurate، أراكيدات arachidate، بيهينات behenate، ليجنوسيرات lignocerate وسيرواتات cerotate.

وقد يشتمل الأوليجمير oligomer كذلك على واحداً أو أكثر من شقوق إضافة مساحة كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال وعلى سبيل المثال، قد تستخدم شقوق إضافة مساحة لفصل شق محب للماء من شق محب دهني، لفصل شق محب للدهون أو شق محب للماء من عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide، لفصل شق أول محب للماء أو محب للدهون من شق ثاني محب للماء أو محب للدهون، أو لفصل شق محب للماء أو شق محب للدهون من شق رابط. ويفضل إختيار شقوق إضافة مساحة من المجموعة المتكونة من شقوق سكر، كوليسترول cholesterol وجليسرين glycerine. وقد تكون شقوق السكر متنوعة كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال وتشمل دون تحديد شقوق سكاريد أحادي monosaccharide وشقوق سكاريد ثنائي disaccharide. وتحتوي شقوق السكاريد الأحادي المفضلة على ما بين ٤-٦ ذرات كربون.

وقد يشتمل الأوليجمير oligomer كذلك على أكثر من شقوق رابطة التي تستخدم لاتحاد الأوليجمير oligomer مع عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. ويفضل اختبار الشقوق الرابطة من المجموعة المتكونة من شقوق الكيل وحمض دهني. وقد يكون شق الألكيل الرابط هو شق

الكيل مشبع أو غير مشبع، خطي أو متفرع كما سيتضح لذوي الخبرة وتشمل دون تحديد مثيل methyl، إثيل ethyl، بروبييل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث دييسيل tridecyl، رابع دييسيل tetradecyl، خامس دييسيل pentadecyl، سادس دييسيل hexadecyl، ثامن دييسيل octadecyl، تاسع دييسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ أيزوبروبييل isopropyl، بيوتيل ثنائي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢- مثل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل ثلاثي tert-pentyl، ٢- مثل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣- مثل بنتيل 3-methylpentyl، ٢- إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢- بروبييل بنتيل 2-propylpentyl، فينيل vinyl، أليل allyl، ١- بيوتينيل 1-butenyl، ٢- بيوتينيل 2-butenyl، إيثانيل ethynyl، ١- بروباينيل 1-propynyl، و ٢- بروباينيل 2-propynyl. وقد يكون شق الألكوكسي alkoxy هو أحد شقوق الكوكسي متنوعة تشمل دون تحديد ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، بروبوكسي propoxy، بيوتوكسي butoxy، بنتيلوكسي pentyloxy، هكسيلوكسي hexyloxy، هبتيلوكسي heptyloxy، أوكتيلوكسي octyloxy، نونيلوكسي nonyloxy، ديسيلوكسي decyloxy، أنديسيلوكسي undecyloxy، دوديسيلوكسي dodecyloxy، ثالث دييسيلوكسي tridecyloxy، رابع دييسيلوكسي tetradecyloxy، خامس دييسيلوكسي pentadecyloxy، سادس دييسيلوكسي hexadecyloxy، ثامن دييسيلوكسي octadecyloxy، تاسع دييسيلوكسي nonadecyloxy، إيكوزيلوكسي eicosyloxy، أيزوبروبوكسي isopropoxy، بيوتوكسي ثنائي sec-butoxy، بيوتوكسي ثلاثي tert-butoxy، ٢- مثل بيوتوكسي 2-methylbutoxy، بنتيلوكسي ثلاثي tert-pentyloxy، ٢- مثل - بنتيلوكسي 2-methyl-pentyloxy، ٣- مثل بنتيلوكسي 3-methylpentyloxy، ٢- إثيل هكسيلوكسي 2-ethylhexyloxy، ٢- بروبييل بنتيلوكسي 2-propylpentyloxy، فينيلوكسي vinyloxy، أليلوكسي allyloxy، ١- بيوتينيلوكسي 1-butenyloxy، ٢- بيوتينيلوكسي 2-butenyloxy، إيثانيلوكسي ethynyloxy، ١- بروباينيلوكسي 1-propynyloxy، و ٢- بروباينيلوكسي 2-propynyloxy. ويمكن أن يحتوي شق الألكيل الرابط على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠ كحد أعلى.

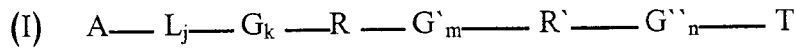
- ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠ ذرة كربون كحد أقصى، ويفضل أن يحتوي على ما بين ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ و ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢ ذرة كربون. وقد يكون شق الحمض الدهني الرابطة هو شق حمض دهني مشبع أو غير مشبع خطي أو متفرع كما سيتضح لذوي الخبرة وتشمل دون تحديد لوروليئات lauroleate، ميرتسيوليئات myristoleate، بالميتوليئات palmitoleate، أوليئات oleate، إليدات elaidate، إيوكات erucate، لينوليئات linoleate، لينولينات linolenate، أراكيدونات arachidonate، إيكوزا خامس انتوات eicosapentaenoate، ودوكوزا سادس إينوات docosahexaenoate، وشقوق حمض دهني مشبعة مثل خلات acetate، كابروات caproate، كابريلات caprylate، كابرات caprate، لورات laurate، أراكيدات arachidate، بيهينات behenate، ليجنوسيرات lignocerate وسيرواتات cerotate وقد يحتوي شق الحمض الدهني الرابطة على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠ ذرة كربون ويفضل ما بين ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ و ٨، ١٠، ١٢، ١٤ أو ١٦ ذرة كربون.
- ١٥ وقد يشتمل الأوليجمير oligomer كذلك على واحدا أو أكثر من شقوق نهائية عند واحد أو أكثر من أطراف الأوليجمير oligomer. والتي ليست متحدة مع عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide. ويفضل الشق النهائي أن يكون شق الكيل أو الكوكسي ويفضل أن يحتوي هذا الشق على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أقصى، ويفضل ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦ أو ٧ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ ذرة كربون كحد أقصى. ويفضل أن يحتوي على ما بين ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ ذرة كربون كحد أقصى. ويفضل ما بين ١، ٢، ٣ أو ٤ و ٥، ٦ أو ٧ ذرة كربون. وقد يكون شق الالكيل هو شق الكيل خطي أو متفرعة، مشبعة أو غير مشبعة كما سيتضح لذوي الخبرة وتشمل دون تحديد مثيل methyl، اثيل ethyl، بروبييل propyl،
- ٢٥

بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl،
ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل
tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl،
تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل مشبعة متفرعة مثل أيزوبروبيل
isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢- ميثيل بيوتيل 2-
methylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢- ميثيل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣- ميثيل
بنتيل 3-methylpentyl، ٢- إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢- بروبيل بنتيل 2-propylpentyl؛
وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الألكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل
vinyl، أليل allyl، ١- بيوتينيل 1-butenyl، ٢- بيوتينيل 2-butenyl، إيثانيل ethynyl، ١-
بروبانيل 1-propynyl، و ٢- بروبانيل 2-propynyl. وقد يكون شق الألكوكسي alkoxy هو
أحد شقوق الكوكسي متنوعة تشمل دون تحديد ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy،
بروبوكسي propoxy، بيوتوكسي butoxy، بنتيلوكسي pentyloxy، هكسيلوكسي hexyloxy،
هبتيلوكسي heptyloxy، أوكتيلوكسي octyloxy، نونيلوكسي nonyloxy، ديسيلوكسي
decyloxy، أنديسيلوكسي undecyloxy، دوديسيلوكسي dodecyloxy، ثالث ديسيلوكسي
tridecyloxy، رابع ديسيلوكسي tetradecyloxy، خامس ديسيلوكسي pentadecyloxy، سادس
ديسيلوكسي hexadecyloxy، ثامن ديسيلوكسي octadecyloxy، تاسع ديسيلوكسي
nonadecyloxy، إيكوزيلوكسي eicosyloxy، أيزوبروبوكسي isopropoxy، بيوتوكسي ثنائي
sec-butoxy، بيوتوكسي ثلاثي tert-butoxy، ٢- ميثيل بيوتوكسي 2-methylbutoxy،
بنتيلوكسي ثلاثي tert-pentyloxy، ٢- ميثيل - بنتيلوكسي 2-methyl-pentyloxy، ٣- ميثيل
بنتيلوكسي 3-methylpentyloxy، ٢- إثيل هكسيلوكسي 2-ethylhexyloxy، ٢- بروبيل
بنتيلوكسي 2-propylpentyloxy، فينيلوكسي vinyloxy، أليلوكسي allyloxy، ١-
بيوتينيلوكسي 1-butenyloxy، و ٢- بيوتينيلوكسي 2-butenyloxy، إيثانيلوكسي ethynyloxy،
١- بروبانيلوكسي 1-propynyloxy، ٢- بروبانيلوكسي 2-propynyloxy. ويفضل أن يكون
الشق النهائي هو شق الكيل منخفض مثل: ميثيل methyl، إثيل ethyl، بروبيل propyl،
أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل butyl، بيوتيل ثنائي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl،

بنتيل pentyl، أو بنتيل ثلاثي tert-pentyl أو شق الكوكسي منخفض lower alkoxy مثلًا:
ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، بروبووكسي propoxy، أيزوبروكسي isopropoxy،
بيوتوكسي butoxy، بيوتوكسي ثنائي sec-butoxy، بيوتوكسي ثلاثي tert-butoxy، بنتيلوكسي
pentyloxy، أو بنتيلوكسي ثلاثي tert-pentyloxy. والأفضل أن يكون الشق النهائي هو مثيل
methyl أو ميثوكسي methoxy. وبينما يفضل أن يكون الشق النهائي هو شق الكيل alkyl أو
الكوكسي alkoxy، يجب فهم أن الشق النهائي هو أحد شقوق متنوعة كما سيتضح لذوي الخبرة
وتشمل دون تحديد سكريات sugars، كوليسترول cholesterol، كحولات alcohols، وأحماض
دهنية fatty acids.

وطبقاً لتجسيمات أخرى لهذا الاختراع، يشتمل الأوليغومير oligomer على تركيب له

الصيغة I: ١٠



حيث فيها A هي شق قابل للتنشيط:

L هي شق رابط؛

G، G' و G'' كل على حدة مختارة من شقوق إضافة مساحة؛

R هي شق محب للدهون و R' هي شق عديد الكيلين جليكول polyalkylene glycol ١٥

أو R' هي شق محب للدهون و R هي شق عديد الكيلين جليكول polyalkylene glycol؛

T هي شق نهائي؛ و

j، k، m و n كل على حدة هي صفر أو ١.

وطبقاً لتجسيمات هذا الاختراع هذه، يحتوي شق عديد الكيلين جليكول

polyalkylene glycol على الأقل ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٢٠ ٢٠

فرعية. ويفضل ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠،

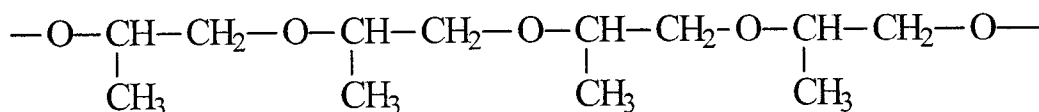
٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩، ٣٠، ٣١، ٣٢، ٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٨،

٣٩، ٤٠، ٤١، ٤٢، ٤٣، ٤٤، ٤٥، ٤٦، ٤٧، ٤٨، ٤٩، ٥٠ أو أكثر من وحدات عديد الكيلين

جليكول فرعية. والأفضل أن يحتوى شق عديد الكيلين جليكول على ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦

٢٥

كحد اذنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، أو ٢٠ كحد اقصى من وحدات عديد الكيلين. والافضل أن يحتوى شق عديد الكيلين جليكول على ما بين ٣، ٤، ٥، أو ٦ كحد اذنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢ كحد اقصى من وحدات عديد الكيلين جليكول فرعية. والافضل أن يحتوى على ما بين ٤، ٥، ٦ و ٧، ٨. والافضل أن يحتوى عديد الكيلين جليكول polyalkylene glycol على ٧ وحدات عديد الكيلين جليكول فرعية. ويفضل أن يكون شق عديد الكيلين جليكول من الأوليجومير oligomer هو شق الكيل منخفض عديد الكيلين جليكول مثل شق عديد إيثيلين جليكول Polyethylene Glycol، شق عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol أو شق عديد بيوتيلين جليكول polybutylene glycol. وعندما يكون شق عديد الكيلين جليكول هو شق عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol، يفضل أن يكون الشق ذو تركيب متجانس (أى غير عشوائي). ومثال شق عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol ذو التركيب المتجانس هو كما يلي:



وتركيب عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol المتجانس هذا يمكن وصفه بأنه يحتوى فقط على ذرة كربون carbon واحدة مستبدلة بمثيل بالقرب من كل ذرة اكسجين فى سلسلة عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol. وقد تظهر مثل هذه الشقوق المتجانسة كلا الخاصيتين المحبة للدهون والمحبة للماء.

وطبقاً لتجسيمات هذا الاختراع هذه، يكون الشق المحب للدهون هو ذلك الشق المحب للدهون الذي سيتضح لذوي الخبرة فى المجال.

ويفضل أن يشتمل الأوليجومير oligomer كذلك على واحد أو أكثر من شقوق محبة للدهون كما سيتضح لذوي الخبرة فى المجال. ويحتوي الشق المحب للدهون على الأقل على ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦ ذرات كربون. ويفضل أن يحتوى الشق المحب للدهون على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢

- ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠ ذرة كربون كحد أقصى. ويفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١ ذرة كربون كحد أقصى. والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨ أو ٩ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ ذرة كربون كحد أقصى. والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥، ٦ أو ٧ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ ذرة كربون كحد أقصى. والأفضل أن يحتوي الشق المحب للدهون على ٦ ذرات كربون. ويفضل إختيار الشق المحب للدهون من المجموعة المتكونة من شقوق الكيل مشبعة أو غير مشبعة، خطية أو متفرعة، شقوق حمض دهني مشبعة أو غير مشبعة خطية أو متفرعة، كوليسترول cholesterol وأدانتان adamantane. وأمثلة شقوق الألكيل تشمل دون تحديد شقوق الكيل مشبعة خطية مثل، مثيل methyl، اثيل ethyl، بروبييل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل مشبعة متفرعة مثل أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢- مثل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢- مثل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣- مثل بنتيل 3-methylpentyl، ٢- إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢- بروبييل بنتيل 2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الألكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١- بيوتينيل 1-butenyl، ٢- بيوتينيل 2-butenyl، إيثانيل ethynyl، ١- بروباينيل 1-propynyl، و ٢- بروباينيل 2-propynyl. وأمثلة شقوق الحمض الدهني تشمل دون تحديد، شقوق حمض دهني غير مشبعة مثل لوروليئات lauroleate، ميرتسيوليئات myristoleate، بالميتوليئات palmitoleate، أوليئات oleate، إليدات elaidate، إيروكات erucate، لينوليئات linoleate، لينولينات linolenate، أراكينونات arachidonate، إيكوزا خامس انتوات eicosapentaenoate، ودوكوزاسادس إينوات docosaheptaenoate؛ وشقوق حمض دهني مشبعة مثل خلات acetate، كابروات caproate،

كابريلات caprylate، كابرات caprate، لورات laurate، أراكيدات arachidate، بيهينات behenate، ليجنوسيرات lignocerate وسيرواتات cerotate.

و طبقاً لتجسيمات الاختراع، تكون شقوق إضافية المساحة، G، G' و G"، هي كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. ويفضل اختيار شقوق إضافة المساحة من المجموعة المتكونة من شقوق السكر، الكوليسترول cholesterol وجليسرين glycerine. وقد تكون شقوق السكر هي شقوق كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال وتشمل دون تحديد شقوق سكاريد أحادي وشقوق سكاريد ثنائية. ويفضل أن تحتوي شقوق سكاريد أحادي علي ما بين ٤-٦ ذرة كربون. ويفضل ألا تشمل أوليغوميرات oligomers هذه التجسيمات علي شقوق إضافة مساحة (أي؛ يفضل أن تكون k، m و n هي صفر).

و طبقاً لتجسيمات الاختراع هذه، يمكن استخدام الشق الرابط، L، لاتحاد الأوليغومير oligomer مع العفار كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. ويفضل اختبار الشقوق الرابطة من المجموعة المتكونة من شقوق الكيل وحمض دهني. وقد يكون شق الالكيل الرابط هو شق الكيل مشبع أو غير مشبع، خطي أو متفرع كما سيتضح لذوي الخبرة وتشمل دون تحديد مثل methyl، إثيل ethyl، بروبييل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل ثنائي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢- مثل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل ثلاثي tert-pentyl، ٢- مثل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣- مثل بنتيل 3-methylpentyl، ٢- إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢- بروبييل بنتيل 2-propylpentyl، فينيل vinyl، أليل allyl، ١- بيوتينيل 1-butenyl، ٢- بيوتينيل 2-butenyl، إيثاينيل ethynyl، ١- بروباينيل 1-propynyl، و ٢- بروباينيل 2-propynyl. وقد يكون شق الألكوكسي alkoxy هو أحد شقوق الكوكسي alkoxy متنوعة تشمل دون تحديد ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، بروبووكسي propoxy، بيوتوكسي butoxy، بنتيلوكسي pentyloxy، هكسيلوكسي hexyloxy، هبتيلوكسي heptyloxy، أوكتيلوكسي octyloxy، نونيلوكسي nonyloxy، ديسيلوكسي

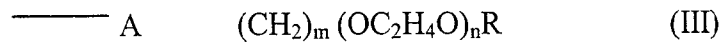
decyloxy، أنديسيلوكسي undecyloxy، دوديسيلوكسي dodecyloxy، ثالث ديسيلوكسي
tridecyloxy، رابع ديسيلوكسي tetradecyloxy، خامس ديسيلوكسي pentadecyloxy، سادس
ديسيلوكسي hexadecyloxy، ثامن ديسيلوكسي octadecyloxy، تاسع ديسيلوكسي
nonadecyloxy، إيكوزيلوكسي eicosyloxy، أيزوبروبوكسي isopropoxy، بيوتوكسي ثنائي
sec-butoxy، بيوتوكسي ثلاثي tert-butoxy، ٢- ميثيل بيوتوكسي 2-methylbutoxy،
بنيلوكسي ثلاثي tert-pentyloxy، ٢- ميثيل - بنيلوكسي 2-methyl-pentyloxy، ٣- ميثيل
بنيلوكسي 3-methylpentyloxy، ٢- إيثيل هكسيلوكسي 2-ethylhexyloxy، ٢- بروبييل
بنيلوكسي 2-propylpentyloxy، فينيلوكسي vinyloxy، الليلوكسي allyloxy، ١-
بيوتينيلوكسي 1-butenyloxy، ٢- بيوتينيلوكسي 2-butenyloxy، إيثانيلوكسي ethynyloxy،
١- بروباينيلوكسي 1-propynyloxy، و ٢- بروباينيلوكسي 2-propynyloxy. ويمكن أن
يحتوي شق الألكيل الرابط على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣،
١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤،
١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠ ذرة
كربون كحد أقصى، ويفضل أن يحتوي على ما بين ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ و ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢
ذرة كربون. وقد يكون شق الحمض الدهني الرابط هو شق حمض دهني مشبع أو غير مشبع
خطي أو متفرع كما سيتضح لذوي الخبرة وتشمل دون تحديد لورويات lauroleate،
ميرتسيوليات myristoleate، بالميتوليات palmitoleate، أوليات oleate، إليات elaidate،
إيروكات erucate، لينوليات linoleate، لينولينات linolenate، أراكيدونات arachidonate،
إيكوزا خامس انتوات eicosapentaenoate، ودوكوزاسادس إينوات docosaheptaenoate؛
وشقوق حمض دهني مشبعة saturated fatty acid moieties مثل خلات acetate، كابروات
caproate، كابريلات caprylate، كابرات caprate، لورات laurate، أراكيدات arachidate،
بهيئات behenate، ليجنوسيرات lignocerate وسيروات cerotate. وقد يحتوي شق الحمض
الدهني الرابط على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦،
١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧

- ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠ ذرة كربون ويفضل ما بين ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ و ٨، ١٠، ١٢، ١٤ أو ١٦ ذرة كربون.
- وطبقاً لهذه التجسيمات، يفضل أن يكون الشق النهائي، T، هو شق الكيل alkyl أو الكوكسي alkoxy ويفضل أن يحتوي هذا الشق على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠ ذرة كربون كحد أقصى، ويفضل ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦ أو ٧ كحد أدنى و ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ ذرة كربون كحد أقصى. ويفضل أن يحتوي على ما بين ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ ذرة كربون كحد أقصى. ويفضل ما بين ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ و ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ ذرة كربون. وقد يكون شق الالكيل هو شق الكيل خطي أو متفرعة، مشبعة أو غير مشبعة كما سيتضح لذوي الخبرة وتشمل دون تحديد مثل methyl، إيثيل ethyl، بروبيل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل ثنائي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢-مثيل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل ثلاثي tert-pentyl، ٢-مثيل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣-مثيل بنتيل 3-methylpentyl، ٢-إيثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢-بروبيل بنتيل 2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الألكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١-بيوتينيل 1-butenyl، ٢-بيوتينيل 2-butenyl، إيثانينيل ethynyl، ١-بروبانينيل 1-propynyl، و ٢-بروبانينيل 2-propynyl. وقد يكون شق الألكوكسي alkoxy هو أحد شقوق ألكوكسي متنوعة تشمل دون تحديد ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، بروبوكسي propoxy، بيوتوكسي butoxy، بنتيلوكسي pentyloxy، هكسيلوكسي hexyloxy، هبتيلوكسي heptyloxy، أوكتيلوكسي octyloxy، نونيلوكسي nonyloxy، ديسيلوكسي decyloxy، أنديسيلوكسي undecyloxy، دوديسيلوكسي dodecyloxy، ثالث ديسيلوكسي tridecyloxy، رابع ديسيلوكسي

- حيث فيها: A هي -NH_2 ، -SH ، -OH ، -C(S)-SH ، C(S)-OH ، -C(O)-OH هي X هي ذرة أوكسجين oxygen أو رابطة تساهمية، بشرط ألا تكون X هي ذرة أوكسجين oxygen atom عندما تكون A هي -OH ؛
- Y هي شق إستر ester، إثير ether، كربامات carbamate، كربونات carbonate، أو أميد amide رابط، ويفضل شق إثير ether رابط؛
- m هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠، ويفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢ كحد أقصى، والأفضل ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨ أو ٩ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ كحد أقصى، والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥، ٦، ٧ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أقصى،
- n هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩، ٣٠، ٣١، ٣٢، ٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٨، ٣٩، ٤٠، ٤١، ٤٢، ٤٣، ٤٤، ٤٥، ٤٦، ٤٧، ٤٨، ٤٩ أو ٥٠ والأفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أقصى، والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥ أو ٦ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢ كحد أقصى من وحدات عديدة الكيلين جليكول فرعية. والأفضل ما بين ٤، ٥، ٦ أو ٦ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨ أو ٨ كحد أقصى من وحدات عديدة الكيلين جليكول polyalkylene glycol فرعية، والأفضل ٧؛
- R هي شق الكيل alkyl، شق سكر sugar، كوليسترول cholesterol، أدامانتين adamantane، شق كحول alcohol، أو شق حمض دهني fatty acid. وقد يكون شق الألكيل alkyl هو شق الكيل خطي أو متفرع، مشبع أو غير مشبع كما سينضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد مثيل methyl، إثيل ethyl، بروبيل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl،

هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl،
 دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل
 pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl،
 وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل branched alkyl مشبعة متفرعة مثل أيزوبروبيل isopropyl،
 بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢- مثل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل -
 ثلاثي tert-pentyl، ٢- مثل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣- مثل بنتيل 3-methylpentyl،
 ٢- إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢- بروبييل بنتيل 2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة
 مشتقة من شقوق الألكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١-
 بيوتينيل 1-butenyl، ٢- بيوتينيل 2-butenyl، إيثانيل ethynyl، ١- بروباينيل 1-propynyl،
 و ٢- بروباينيل 2-propynyl. ويفضل أن يكون شق الألكيل alkyl هو شق الكيل منخفض
 ١٠ مثلا: مثل methyl، إثيل ethyl، بروبييل propyl، أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل butyl،
 بيوتيل ثنائي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، بنتيل pentyl، أو بنتيل ثلاثي tert-pentyl.
 والأفضل أن يكون شق الألكيل alkyl هو الكيل C₁-C₃. والأفضل أن يكون شق الألكيل alkyl
 هو مثل methyl. وقد يكون شق الحمض الدهني fatty acid هو شق حمض دهني fatty acid
 مشبع أو غير مشبع، خطي أو متفرع كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد،
 ١٥ لورولات lauroleate، ميرتسيولات myristoleate، بالميتولات palmitoleate، أوليات
 oleate، إيدات elaidate، إيروكات erucate، لينولات linoleate، لينولينات linolenate،
 أراكيدونات arachidonate، إيكوزا خامس انتوات eicosapentaenoate، ودوكوزاسادس
 إينوات docosaheaxaenoate؛ وشقوق حمض دهني مشبعة saturated fatty acid moieties
 مثل خلات acetate، كابروات caproate، كابريلات caprylate، كابرات caprate، لورات
 ٢٠ laurate، أراكيدات arachidate، بيهينات behenate، ليجنوسيرات lignocerate وسيروات
 cerotate.

وفي تجسيمات أخرى، يشتمل الأوليجمير oligomer علي تركيب له الصيغة III:



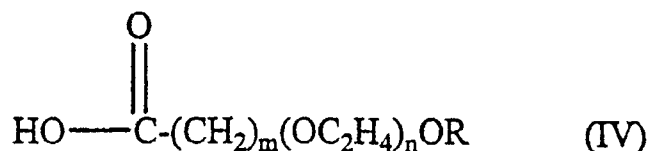
وفيها A هي -C(O)-OH، -C(S)-OH، -C(S)-SH، -OH، -SH، أو NH₂؛

٢٥

- حيث فيها: A هي -NH_2 ، -SH ، -OH ، -C(S)-SH ، C(S)-OH ، -C(O)-OH هي X هي ذرة أوكسجين أو رابطة تساهمية، بشرط ألا تكون X هي ذرة أوكسجين عندما تكون A هي -OH ؛
- Y هي شق إستر ester، إثير ether، كربامات carbamate، كربونات carbonate، أو أميد amide رابط، ويفضل شق إثير رابط؛
- ٥ m هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠، ويفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢ كحد أقصى، والأفضل ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨ أو ٩ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤ كحد أقصى، والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥، ٦، ٧ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أقصى،
- n هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩، ٣٠، ٣١، ٣٢، ٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٨، ٣٩، ٤٠، ٤١، ٤٢، ٤٣، ٤٤، ٤٥، ٤٦، ٤٧، ٤٨، ٤٩ أو ٥٠ والأفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أقصى، والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥ أو ٦ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢ كحد أقصى من وحدات عديدة الكيلين جليكول فرعية. والأفضل ما بين ٤، ٥، ٦ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨ كحد أقصى من وحدات عديدة الكيلين جليكول فرعية، والأفضل ٧؛
- ٢٠ R هي شق الكيل، شق سكر، كوليسترول cholesterol، أدامانتين، شق كحول، أو شق حمض دهني fatty acid. وقد يكون شق الألكيل alkyl هو شق الكيل خطي أو متفرع، مشبع أو غير مشبع كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد مثيل methyl، إثيل ethyl، بروبيل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl،
- ٢٥

رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل branched alkyl مشبعة متفرعة مثل أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢-مثيل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢-مثيل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣-مثيل بنتيل 3-methylpentyl، ٢-إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢-بروبيل بنتيل 2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الألكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١-بيوتينيل 1-butenyl، ٢-بيوتينيل 2-butenyl، إيثاينيل ethynyl، ١-بروباينيل 1-propynyl، و ٢-بروباينيل 2-propynyl. ويفضل أن يكون شق الألكيل هو شق الكيل منخفض مثلا: مثيل methyl، إثيل ethyl، بروبييل propyl، أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل butyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، بنتيل pentyl، أو بنتيل ثلاثي tert-pentyl. والأفضل أن يكون شق الألكيل هو الكيل C₁-C₃. والأفضل أن يكون شق الألكيل alkyl هو مثيل methyl. وقد يكون شق الحمض الدهني هو شق حمض دهني fatty acid مشبع أو غير مشبع، خطي أو متفرع كما سيوضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد، لورولات lauroleate، ميرتسيولات myristoleate، بالميتولات palmitoleate، أوليات oleate، إيدات elaidate، إيروكات erucate، لينولات linoleate، لينولينات linolenate، أراكيدونات arachidonate، إيكوزا خامس انتوات eicosapentaenoate، ودوكوزاسادس إينوات docosaheptaenoate؛ وشقوق حمض دهني مشبعة saturated fatty acid moieties مثل خلات acetate، كابروات caproate، كابريات caprylate، كابرات caprate، لورات laurate، أراكيدات arachidate، بيهينات behenate، ليجنوسيرات lignocerate وسيروات cerotate.

وفي تجسيمات أخرى، يشتمل الأوليجومير oligomer على تركيب له الصيغة (IV)



وفيها: حيث فيها: A هي $-SH$ ، $-OH$ ، $-C(S)-SH$ ، $C(S)-OH$ ، $-C(O)-OH$ ، أو

NH_2 ؛

X هي ذرة أوكسجين أو رابطة تساهمية، بشرط ألا تكون X هي ذرة أوكسجين عندما

تكون A هي $-OH$ ؛

Y هي شق إستر ester، إثير ether، كربامات carbamate، كربونات carbonate، أو

٥

أميد amide رابطة، ويفضل شق اثير رابطة؛

m هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦،

١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧،

١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠، ويفضل ما بين ٢، ٣،

٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦،

١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢ كحد أقصى، والأفضل ٣، ٤، ٥ أو ٦ كحد أدنى و ٥، ٦،

٧، ٨ أو ٩ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ كحد أقصى، والأفضل

ما بين ٣، ٤، ٦، أو ٧ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أقصى،

n هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦،

١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ و ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢،

٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩، ٣٠، ٣١، ٣٢، ٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٨، ٣٩، ٤٠،

٤١، ٤٢، ٤٣، ٤٤، ٤٥، ٤٦، ٤٧، ٤٨، ٤٩ أو ٥٠ والأفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨،

٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أقصى، والأفضل ما بين ٣،

٤، ٥ أو ٦ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢ كحد أقصى من وحدات عديد ألكيلين

جليكول فرعية. والأفضل ما بين ٤، ٥، ٦ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨ كحد أقصى من وحدات

٢٠

عديد الكيلين جليكول فرعية، والأفضل ٧؛

R هي شق الكيل، شق سكر، كوليسترول cholesterol، أدامانتين، شق كحول، أو شق حمض

دهني fatty acid. وقد يكون شق الألكيل هو شق الكيل خطي أو متفرع، مشبع أو غير مشبع

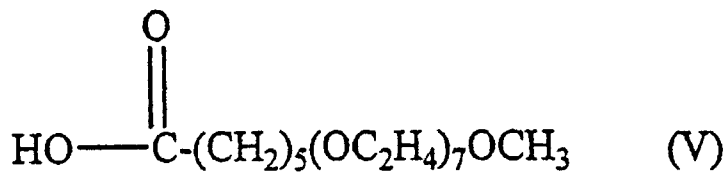
كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد مثيل methyl، إثيل ethyl، بروبييل

propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل

٢٥

nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل branched alkyl مشبعة متفرعة مثل أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢-مثيل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢-مثيل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣-مثيل بنتيل 3-methylpentyl، ٢-إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢-بروبيل بنتيل 2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الالكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١-بيوتينيل 1-butenyl، ٢-بيوتينيل 2-butenyl، إيثاينيل ethynyl، ١-بروباينيل 1-propynyl، و ٢-بروباينيل 2-propynyl. ويفضل أن يكون شق الالكيل هو شق الكيل منخفض مثلا: مثيل methyl، إثيل ethyl، بروبييل propyl، أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل butyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، بنتيل pentyl، أو بنتيل ثلاثي tert-pentyl. والأفضل أن يكون شق الالكيل هو الكيل C₁-C₃. والأفضل أن يكون شق الالكيل هو مثيل. وقد يكون شق الحمض الدهني هو شق حمض دهني fatty acid مشبع أو غير مشبع، خطي أو متفرع كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد، لورليات lauroleate، ميرتسيوليات myristoleate، بالميتوليات palmitoleate، أوليات oleate، إلبات elaidate، إيروكات erucate، لينوليات linoleate، لينولينات linolenate، أراكيدونات arachidonate، إيكوزا خامس انتوات eicosapentaenoate، ودوكوزاسادس إينوات docosahexaenoate؛ وشقوق حمض دهني مشبعة saturated fatty acid moieties مثل خلات acetate، كابرات caproate، كابريات caprylate، كابرات caprate، لورات laurate، أراكيدات arachidate، بيهينات behenate، ليجنوسيرات lignocerate وسيروات cerotate.

وفي تجسيمات أخرى، يشتمل الأوليجومير oligomer علي تركيب له الصيغة (V):



وفي مختلف التجسيمات الموصوفة سابقا، يتحد الأوليغومير oligomer تساهميا مع عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide. وفي بعض التجسيمات يتحد الأوليغومير oligomer مع عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide باستخدام رابطة قابلة للحلماة (مثلاً رابطة إستر أو كربونات). وقد يعطي الاتحاد القابل للحلماة، ناتج اتحاد عديد بيبتيدي أنسولين insulin polypeptide مع أوليغومير oligomer والذي يعمل كعقار أولي. وفي بعض الحالات، على سبيل عندما يكون ناتج اتحاد عديد بيبتيدي أنسولين insulin polypeptide - أوليغومير oligomer غير نشيط حيويًا (أي؛ يفتقد ناتج الاتحاد القدرة على التأثير على الجسم من خلال آلية مفعول لعديد بيبتيدي أنسولين insulin polypeptide)، وقد يوفر الاتحاد القابل للحلماة تأثير إطلاث زمني أو اطلاق محكم، معطيا عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide النشط بيولوجياً على فترة زمنية محددة عندما ينشطر واحد أو أكثر من الأوليغوميرات oligomers من نواتج اتحاد عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide الغير نشيط حيويًا مع الأوليغومير oligomer لتوفير عديد بيبتيدي الأنسولين النشط الحيوي. وفي تجسيمات أخرى. يتحد الأوليغومير oligomer مع عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide باستخدام رابطة غير قابلة للحلماة (مثلاً؛ رابطة كربامات، أميد، أو اثير). وقد يفضل استخدام رابطة غير قابلة للحلماة عندما يكون مطلوباً ترك ناتج الاتحاد عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide النشط حيويًا - الأوليغومير oligomer ليتحرك مع تيار الدم لمدة زمنية ممتدة، ويفضل ساعتين على الأقل. وعندما يتحد الأوليغومير oligomer مع عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide باستخدام شق رابط يشتمل على شق كربونيل، مثل شق إستر ester، كربامات carbamate، كربونات carbonate أو أميد amide رابط، يكون ناتج الاتحاد الناتج هو ناتج اتحاد عديد بيبتيدي أنسولين insulin polypeptide - أوليغومير أسيل acyl oligomer. ٥ ١٠ ١٥ ٢٠

والأوليغوميرات oligomers المستخدمة في مختلف التجسيمات السابقة متوفرة تجارياً أو يمكن تخليقها بمختلف الطرق كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. على سبيل المثال، قد يكون الأوليغومير oligomer هو أوليغومير عديد الانتشار كما هو موضح في البراءة الأمريكية رقم U.S.4,179,337 باسم Davis وزملاؤه؛ البراءة الأمريكية رقم 5,567,422 باسم Greenwold؛ البراءة الأمريكية رقم 5,359,030 باسم Ekwuribe؛ البراءة الأمريكية رقم ٢٥

5,438,040 باسم Ekwuribe؛ البراءة الأمريكية رقم 5,681,811 باسم Ekwuribe؛ والبراءة الأمريكية رقم 6,309,633 باسم Ekwuribe وزملاؤه؛ والتي تدخل كلها كمراجع في هذا الوصف. وكمثال آخر، قد يكون الأوليجومير oligomer هو أوليجومير غير متعدد الانتشار كما يصف طلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل 09/873,731 المودع في ٤ يونيو ٢٠٠١ باسم Ekwuribe وزملاؤه تحت عنوان "طرق لتخليق خليط أحادي الانتشار أساساً من بوليمرات Polymers ذات خليط عديد إيثيلين جليكول Polyethylene Glycol؛ طلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل U.S.09/873,797 المودع في ٤ يونيو ٢٠٠١ باسم Ekwuribe وزملاؤه تحت عنوان "خليط من نواتج اتحاد العقار - الأوليجومير oligomer المشتملة على عديد ألكايلين جليكول، واستخداماته، وطرق لتحضيره"؛ وطلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل U.S.09/873,899 المودع في ٤ يونيو ٢٠٠١ باسم Ekwuribe وزملاؤه تحت عنوان "خليط من نواتج اتحاد عقار الأنسولين مع الأوليجومير oligomer يشتمل على عديد الكايلين جليكول Polyalkylene Glycol، واستخداماته وطرق لتحضيره" والأوليجوميرات oligomers طبقاً لتجسيمات هذا الاختراع يفضل أن تكون أحادية الانتشار أساساً والأفضل أحادية الانتشار وأمثلة طرق تخليق أوليجوميرات Oligomers أحادية الانتشار مفضلة يتم توفيرها في الأمثلة ١-١٠ التالية.

ويمكن إجراء اتصال عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide مع الأوليجومير oligomer في ظروف تكفي لتوفير ناتج الاتحاد عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide - الأوليجومير oligomer، باستخدام ظروف متنوعة كما سيوضح لذوي الخبرة في المجال. ويفضل أن يشتمل اتصال ناتج اتحاد عديد بيبتيدي أنسولين أولي proinsulin polypeptide - أوليجومير oligomer، على اتصال الأوليجومير oligomer مع عامل تنشيط في ظروف تكفي لتوفير أوليجومير oligomer منشط؛ واتصال الأوليجومير oligomer المنشط مع عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide في ظروف تكفي لتوفير ناتج اتحاد عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي. ويمكن تكوين الأوليجومير المنشط خارج أو في المكان.

وقد يكون عامل التنشيط هو أحد عوامل تنشيط متنوعة قادرة على تنشيط واحدا أو أكثر من الأوليغوميرات oligomers الموضحة سابقا بحيث يكون الأوليغومير oligomer قادرا على التفاعل مع المجموعات الوظيفية هيدروكسيل hydroxyl و/ أو أمين amino نيوكليوفيلية nucleophilic في عديد بيبتيديات أنسولين أولي proinsulin polypeptides كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال وتشمل دون تحديد، -N-هيدروكسي سكينيميد N-hydroxysuccinimide، كلوروفورمات بارا- نيتروفنيل p-nitrophenyl chloroformate، ١،٣-ثاني هكسيل حلقي كربو ثاني إيميد 1,3-dicyclohexylcarbodiimide، وهيدروكسي بنزو ثالث أزيد hydroxybenzotriazide.

وسيتضح لذوي الخبرة في المجال الظروف الكافية لاتحاد عامل التنشيط مع الأوليغومير oligomer لتوفير أوليغومير oligomer منشط. على سبيل المثال، يمكن لذوي الخبرة الرجوع إلى:

“Comprehensive Organic Transformations.....” R. C. Larock

“A Guide To Functional Group Preparations” (الاصدار الثاني، نيويورك، Wiley، ١٩٩٩)، والذي يدخل وصفه كمرجع في هذا الوصف.

والظروف الكافية لاتحاد الأوليغومير oligomer المنشط مع عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide ستتضح لذوي الخبرة في المجال. على سبيل المثال يمكن إذابة عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي في مذيب أبروتي ثنائي القطبية، مثل ثاني مثيل سلفوكسيد dimethylsulfoxide، لإعطاء محلول عديد بيبتيدي أنسولين أولي proinsulin polypeptide. ويمكن إضافة عامل منظم مثل ثالث إيثيل أمين triethylamine لمحلول عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي. ثم يمكن إضافة الأوليغومير oligomer المنشط في مذيب لامائي مثل أسيتونيتريل acetonitrile إلى محلول عديد بيبتيدي أنسولين أولي proinsulin polypeptide. ويمكن لذوي الخبرة الرجوع أيضا إلى:

“Comprehensive Organic Transformations.....” R. C. Larock

“A Guide To Functional Group Preparations” (الاصدار الثاني، نيويورك، Wiley، ١٩٩٩). ويفضل أن تكون النسبة المولارية للأوليغومير oligomer المنشط إلى عديد

- بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide أكبر من حوالي ١ : ١، والأفضل أكبر من ٢ : ١؛ والأفضل أكبر من ٣ : ١، والأفضل أكبر من ٤ : ١، والأفضل أكبر من ٥ : ١.
- وفي مختلف التجسيمات السابقة، يمكن اتحاد أكثر من أوليغومير oligomer واحد (أي؛ مجموعة أوليغوميرات oligomers) مع جزء عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide. ويفضل أن تكون الأوليغوميرات في المجموعة متمثلة. ومع ذلك، يجب فهم أن الأوليغوميرات oligomers في المجموعة قد تكون مختلفة عن بعضها، أو، كبديل، قد يكون بعض الأوليغوميرات في المجموعة متمثلة وبعضها مختلفة. وعندما تتحد مجموعة الأوليغوميرات oligomers مع جزء عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide، وقد يكون من المفضل اتحاد واحد أو أكثر من الأوليغوميرات oligomers مع جزء عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide بروابط قابلة للحلماة واتحاد واحد أو أكثر من الأوليغوميرات مع جزء عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيد الأنسولين الأولي بروابط غير قابلة للحلماة. وكبديل، كل الروابط التي تربط مجموعة الأوليغوميرات oligomers مع جزء عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيد الأنسولين الأولي هي روابط قابلة للحلماة، ولكن لها درجات مختلفة من الحلماة مثلا، تتم إزالة واحد أو أكثر من الأوليغوميرات oligomers من عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide أو جزء عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide بالحلماة في الجسم وتتم إزالة واحد أو أكثر من الأوليغوميرات ببطء من عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide أو جزء عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide بالحلماة داخل الجسم.
- وفي مختلف التجسيمات السابقة، يمكن أن يتحد الأوليغومير oligomer مع جزء عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide عند الشقوق النيوكليوفيلية المختلفة من جزء عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide وتشمل دون تحديد مجموعات الهيدروكسيل و/ أو الأمين النيوكليوفيلية الوظيفية. ومجموعة الهيدروكسيل النيوكليوفيلية قد توجد مثلا عند شقوق الهستيدين و/ أو

- اللايسين lysine، و/ أو عند واحد أو أكثر من الأطراف N- من عديد بيبتييد. وعندما يتحد أوليجمير oligomer مع واحد أو أكثر من الأطراف N- من عديد بيبتييد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide، يفضل أن يقوم الاتحاد بتكوين أمين ثانوي. وعندما يحتوي عديد بيبتييد الأنسولين الأولي على بيبتييد قائد مع الطرف N- لعديد بيبتييد السلسلة (B)، ويمكن حماية الطرف N- لجزئ الأنسولين من الاتحاد (مثلاً؛ الأسيلة). وعندما يكون عديد بيبتييد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide هو أنسولين أولي بشري به بيبتييد قائد متحد مع الطرف N- من السلسلة (B)، على سبيل المثال، يمكن أن يتحد الأوليجمير oligomer مع مجموعات الأمين الثلاثة الوظيفية في الأنسولين الأولي Proinsulin: الطرف N- من البيبتييد القائد، مجموعة الأمين في شق Lys في البيبتييد C-peptide، ومجموعة الأمين في Lys^{B29}. وعند شطر البيبتييد القائد والبيبتييد C-peptide، يتضح أن الأوليجمير oligomer قد اتحد بشكل معتمد على الموقع مع Lys^{B29} في الأنسولين لإعطاء ناتج اتحاد أنسولين فردي، أنسولين متحد أحادياً مع أوليجمير oligomer عند Lys^{B29}.
- ويمكن إجراء إنشطار واحد أو أكثر من البيبتييدات peptides من ناتج اتحاد عديد بيبتييد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide - الأوليجمير oligomer لتوفير ناتج الاتحاد عديد بيبتييد الأنسولين insulin polypeptide - الأوليجمير oligomer بعدة عمليات كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. ويفضل، أن يشتمل إنشطار واحد أو أكثر من البيبتييدات peptides من ناتج الاتحاد عديد بيبتييد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide - الأوليجمير oligomer على اتصال ناتج اتحاد عديد بيبتييد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide - الأوليجمير oligomer مع واحد أو أكثر من الإنزيمات القادرة على شطر الرابطة (الروابط) بين واحد أو أكثر من البيبتييدات peptides وعديد بيبتييد الأنسولين insulin polypeptide في ظروف كافية لشطر واحد أو أكثر من البيبتييدات peptides من ناتج الاتحاد عديد بيبتييد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide - الأوليجمير oligomer. وكما هو موضح في مختلف المراجع، على سبيل المثال، Kemmler وزملاؤه "دراسات حول تحويل الأنسولين الأولي إلى الأنسولين"، J. Biol. Chem.، ٢٤٦: ٦٧٨٦-٦٧٩١ (١٩٧١)، والتي يدخل وصفها في هذا الاختراع كمرجع بذاته، وسيتضح لذوي الخبرة في المجال كيفية اختيار إنزيمات مناسبة في ضوء الروابط

البيبتيدية المحددة المراد شطرها وكيفية توفير الظروف الكافية لشطرها واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides من ناتج اتحاد عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide مع الأوليغومير oligomer. ويفضل أن يشتمل واحد أو أكثر من الإنزيمات على إنزيمات مختلفة وتشمل دون تحديد تريسين trypsin، كيمو تريسين chymotrypsin، كربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase، وخليط منها. والأفضل، أن يتم اختيار واحد أو أكثر من الإنزيمات المختارة من تريسين trypsin، كربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase، وخليط منها.

وفي بعض التجسيمات مثل تلك الموصوفة سابقا التي بها بيبتيد اتصال، يحتوي بيبتيد الاتصال على شق حمض أميني amino acid طرفي عند الطرف الأول. وفي بعض هذه التجسيمات، يشتمل إنشطار بيبتيد الاتصال من ناتج الاتحاد عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide - الأوليغومير oligomer على اتصال ناتج الاتحاد مع إنزيم أول في ظروف كافية لتوفير ناتج اتحاد شق حمض أميني amino acid طرفي - عديد بيبتيد أنسولين insulin polypeptide - أوليغومير oligomer، واتصال هذا الناتج مع إنزيم ثاني في ظروف كافية لتوفير ناتج اتحاد عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide - الأوليغومير oligomer. واتصال ناتج اتحاد عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide - الأوليغومير مع الإنزيم الأول واتصال ناتج اتحاد شق الحمض الأميني الطرفي - عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide - الأوليغومير oligomer مع الإنزيم الثاني قد يحدثان مترامنين، على سبيل المثال عندما يتم توفير الإنزيم الأول والإنزيم الثاني على هيئة خليط أو مزيج. ويفضل، أن يكون الإنزيم الأول هو تريسين والإنزيم الثاني هو كربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase. وقد يكون شق الحمض الأميني الطرفي هو أحد شقوق متنوعة مثل شق أرجنين. على سبيل المثال، يكون شق الحمض الأميني الطرفي هو شق أرجنين عندما يكون عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide هو أنسولين وبيبتيد الاتصال بيبتيد C- بشري.

ويفضل أن يوفر انشطار واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides من ناتج اتحاد عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide - الأوليغومير oligomer ناتج اتحاد عديد بيبتيد أنسولين insulin polypeptide - أوليغومير oligomer الذي يتكون من ناتج اتحاد عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide - الأوليغومير فردي (اي؛ يكون خاليا اساسا من نواتج

- الاتحاد عديد بيبتيد أنسولين insulin polypeptide - أوليجومير oligomer). ويفضل أن يتكون ناتج الاتحاد عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide - الأوليجومير oligomer من ناتج اتحاد أحادي من عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide مع الأوليجومير oligomer. على سبيل المثال، في التجسيمات الموضحة سابقا فيها يشتمل عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide على عديد بيبتيد أنسولين insulin polypeptide به عديد بيبتيد السلسلة (A) خالي من شقوق لايسين lysine وعديد بيبتيد السلسلة (B) يشتمل على شق لايسين lysine فردي، ويفضل أن يتكون ناتج الاتحاد عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide - الأوليجومير oligomer من ناتج اتحاد أحادي من عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide مع الأوليجومير oligomer واحد حيث يتحد الأوليجومير oligomer مع شق اللايسين lysine من عديد بيبتيد السلسلة (B). وكمثال آخر، عندما يكون عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide هو أنسولين أولي به بيبتيد قائد، ويوفر انشطار البيبتيد C-peptide والبيبتيد القائد من ناتج اتحاد الأنسولين الأولي - الأوليجومير oligomer ناتج اتحاد احادي من أنسولين وأوليجومير oligomer، حيث يتحد الأنسولين أحاديا عند Lys^{B29}.
- وتجسيمات وطرق تخليق نواتج الاتحاد عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide - الأوليجومير oligomer الموصوفة سابقاً يفضل أن ينتج عنها ناتج من نواتج اتحاد عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide - الأوليجومير oligomer يكون أكبر من ٧٥، ٧٦، ٧٧، ٧٨ أو ٧٩%. والأفضل ناتج أكبر من ٨٦، ٨٧، ٨٨، ٨٩ أو ٩٠%. والأفضل، يكون الناتج أكبر من ٩١، ٩٢، ٩٣، ٩٤، أو ٩٥%. وعندما يتم توفير ناتج الاتحاد عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide - الأوليجومير oligomer باتصال أوليجومير منشط مع ناتج الاتحاد عديد بيبتيد الأنسولين الأولي - الأوليجومير oligomer، قد يكون من المفضل استخدام كمية زائدة من أوليجوميرات oligomers منشطة في الحصول على نواتج عالية. على سبيل المثال، يفضل الحصول على النواتج الموضحة سابقا باستخدام نسبة مولارية من أوليجومير منشط إلى عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide أكبر من ٢ : ١، ويفضل أكبر من ٣ :
- ١، ويفضل أكبر من ٤ : ١، ويفضل أكبر من ٥ : ١. والأفضل أن يتم الحصول على نواتج أكبر من ٩١، ٩٢، ٩٣، ٩٤، ٩٥% باستخدام نسبة مولارية للأوليجومير oligomer المنشط إلى

عديد بيبتيڊ الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide أكبر من ٤ : ١، والأفضل أكبر من ٥ : ١.

و طبقاً لتجسيمات الاختراع، فإن طرق تخليق ناتج اتحاد عديد بيبتيڊ أنسولين insulin polypeptide - أوليجومير oligomer يشمل على عديد بيبتيڊ الأنسولين insulin polypeptide متحد مع واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides برابطة (روابط) بيبتيڊية يمكن كسرها للحصول على عديد بيبتيڊ الأنسولين insulin polypeptide مع أوليجومير oligomer في ظروف تكفي لاتحاد الأوليجومير مع جزء عديد بيبتيڊ الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيڊ الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide وتعطي ناتج الاتحاد عديد بيبتيڊ أنسولين أولي proinsulin polypeptide - أوليجومير oligomer، وشطر واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides من ناتج الاتحاد عديد بيبتيڊ الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide - أوليجومير oligomer لإعطاء ناتج الاتحاد عديد بيبتيڊ أنسولين insulin polypeptide - أوليجومير oligomer.

على سبيل المثال، يمكن تخليق ناتج اتحاد الأنسولين مع الأوليجومير oligomer كما هو موضح في الامثلة الموضحة فيما يلي. ويتم توضيح تجسيم لمسار تخليقي في شكل ١-١. وقد يكون عديد بيبتيڊ الأنسولين الأولي Proinsulin متنوعاً ويشتمل على عديد بيبتيڊ أنسولين insulin polypeptide متحد مع واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides برابطة (روابط) بيبتيڊية) يمكن شطرها للحصول على عديد بيبتيڊ الأنسولين insulin polypeptide كما سيوضح لذوي الخبرة في المجال، وتشمل دون تحديد، أنسولين أولي، مماثلات أنسولين أولي، قطع أنسولين أولي، مماثلات قطع أنسولين أولي، أنسولين أولي مصغر، أو بروتينات proteins التحام. وفي بعض التجسيمات، يكون عديد بيبتيڊ الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide هو مماثل أنسولين أولي به بيبتيڊ قائد. ويتم إنتاج مماثل الأنسولين الأولي الذي به بيبتيڊ قائد بواسطة Itoham Foods Inc. من Ibaraki Pref، اليابان. والبيبتيڊ القائد والبيبتيڊ C-peptide من مماثل الأنسولين الأولي كلاهما خالي من شقوق اللايسين lysine. وفي تجسيمات أخرى، عديد بيبتيڊ الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide هو عديد بيبتيڊ أنسولين أولي proinsulin polypeptide تنتجه Biobras من Belo Horizonte، البرازيل. وعديد بيبتيڊ

الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide به بببتيد قائد متحد مع الطرف N- للسلسلة (B) من الأنسولين على عديد بببتيد الأولي. والبببتيد القائد يكون خاليا من شقوق اللايسين lysine ويفضل أن يحتوي عديد بببتيد الأنسولين insulin polypeptide سلسلة (A) وعديد بببتيد سلسلة (B). ويفضل أن يكون عديد بببتيد السلسلة (A) خاليا من شقوق اللايسين lysine. ويفضل أن يشتمل عديد بببتيد السلسلة (B) على شق لايسين lysine واحد. ويفضل أن تكون عديد بببتيد السلسلة (A) وعديد بببتيد السلسلة (B) متشابهين والأفضل متشابهين باستخدام واحدة أو أكثر من روابط كبريتية ثنائية. والأفضل، أن تشتمل كل من عديد بببتيد السلسلة (A) وعديد بببتيد السلسلة (B) على شقوق سستايين، وتتحد واحدة أو أكثر منها باستخدام واحدة أو أكثر من روابط كبريتية ثنائية لربط السلسلتين. ويفضل أن يكون عديد بببتيد الأنسولين insulin polypeptide هو أنسولين، مماثل أنسولين، قطعة أنسولين، أو قطعة مماثل أنسولين.

وفي بعض التجسيمات، تشمل واحدة أو أكثر من البببتيدات peptides المتحدة مع عديد بببتيد الأنسولين insulin polypeptide على بببتيد اتصال متحد بأحد طرفيه مع الطرف C- لعديد بببتيد السلسلة (B) وبطرفه الآخر مع الطرف N- لعديد بببتيد السلسلة (A). وبوجه عام، لا يكون تتابع الحمض الأميني لبببتيد الاتصال هاما وقد يكون هو أي بببتيد اتصال كما سيوضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد، عديد بببتيدات peptides البببتيد C-peptide، البببتيدات C-peptides، وبببتيدات peptides الاتصال في الأنسولينات insulins الأولية المصغرة. وفي بعض التجسيمات، يكون بببتيد الاتصال خاليا من شقوق اللايسين lysine. وقد تستخدم هذه التجسيمات كواشف أوليجوميرية أقل بتقليل عدد مواقع الاتحاد الممكنة على جزئ عديد بببتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide.

وفي تجسيمات أخرى، يشتمل واحد أو أكثر من البببتيدات peptides المتحدة مع عديد بببتيد الأنسولين insulin polypeptide على بببتيد قائد متحد مع الطرف N- من عديد بببتيد السلسلة (B). وبوجه عام، لا يكون تتابع الحمض الأميني لبببتيد القائد هاما. وفي بعض التجسيمات يكون البببتيد القائد خاليا من شقوق اللايسين lysine. وهذه التجسيمات قد تقلل من كمية الكاشف الأوليجوميري المستخدمة عن طريق تحديد عدد مواقع الاتحاد على جزئ عديد بببتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide.

وفي تجسيمات أخرى، تشتمل واحدة أو أكثر من الببتيدات peptides المتحدة مع عديد ببتيد الأنسولين insulin polypeptide على كلا من بببتيد اتصال كما سبق الوصف وبببتيد قائد كما سبق الوصف. وقد تتكون واحدة أو أكثر من الببتيدات peptides اساسا من بببتيد اتصال وبببتيد قائد، أو قد يتكون من بببتيد اتصال وبببتيد قائد.

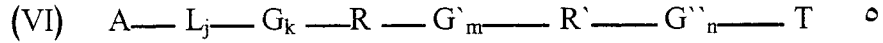
٥ والروابط الببتيدية هي روابط يمكن شطرها بمختلف الطرق كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. ويفضل، أن تكون الروابط الببتيدية هي روابط يمكن شطرها إنزيميا بإنزيمات تشمل دون تحديد، تريسين trypsin، كربوكسي بببتيداز B carboxypeptidase، ثرومبين thrombin، ببسين pepsin، وكيمو تريسين chymotrypsin. والروابط الببتيدية التي يمكن شطرها إنزيميا سيفهمها ذوو الخبرة في المجال وتشمل دون تحديد، Arg - Arg، Thr - Arg، Ala-Arg، Arg-Gly، Thr-Lys، و Arg-Phe.

١٠ وقد يكون الأوليغومير oligomer واحدا من أوليغوميرات متنوعة كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. وبوجه عام. قد يكون الأوليغومير هو أي أوليغومير قادر على الاتحاد مع عديد بببتيد كما يتضح لذوي الخبرة في المجال على سبيل المثال، قد يكون الأوليغومير هو أوليغومير عديد الانتشار كما هو موضح في البراءة الأمريكية رقم ٤,١٧٩,٣٣٧ باسم Davis وزملاؤه؛ البراءة الأمريكية رقم ٥,٥٦٧,٤٢٢ باسم Greenwold؛ البراءة الأمريكية رقم ٥,٣٥٩,٠٣٠ باسم Ekwuribe؛ البراءة الأمريكية رقم ٥,٤٣٨,٠٤٠ باسم Ekwuribe؛ البراءة الأمريكية رقم ٥,٦٨١,٨١١ باسم Ekwuribe؛ والبراءة الأمريكية رقم ٦,٣٠٩,٦٣٣ باسم Ekwuribe وزملاؤه؛ والتي تدخل كلها كمراجع في هذا الوصف. وكمثال آخر، قد يكون الأوليغومير هو أوليغومير غير متعدد الانتشار كما يصف طلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل ٨٧٣,٧٣١ / ٠٩ المودع في ٤ يونيو ٢٠٠١ باسم Ekwuribe وزملاؤه تحت عنوان "طرق لتخليق خليط أحادي الانتشار أساسا من بوليمرات Polymers ذات خليط عديد إثيلين جليكول Polyethylene Glycol"؛ طلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل ٨٧٣,٧٩٧ / ٠٩ المودع في ٤ يونيو ٢٠٠١ باسم Ekwuribe وزملاؤه تحت عنوان "خليط من نواتج اتحاد العقار - الأوليغومير المشتملة على عديد ألكايلين جليكول، واستخداماته، وطرق لتحضيره"؛ وطلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل ٨٧٣,٨٩٩ / ٠٩ المودع في ٤ يونيو ٢٠٠١ باسم Ekwuribe

وزملاؤه تحت عنوان "خليط من نواتج اتحاد عقار الأنسولين مع الأوليجومير oligomer يشتمل على عديد الكيلين جليكول، واستخداماته وطرق لتحضيره".

وطبقاً لتجسيمات هذا الاختراع الأخرى، يشتمل الأوليجومير oligomer على تركيب له

الصيغة VI:



حيث فيها A هي شق قابل للتنشيط:

L هي شق رابط؛

G، G' و G'' كل على حدة مختارة من شقوق إضافة مساحة؛

R هي شق محب للدهون و R' هي شق عديد الكيلين جليكول، أو R'' هي شق محب

للدهون و R هي شق عديد الكيلين جليكول؛ ١٥

T هي شق نهائي؛ و

j، k، m و n كل على حدة هي صفر أو ١.

وطبقاً لتجسيمات هذا الاختراع هذه، يحتوي شق عديد الكيلين جليكول على الأقل ١، ٢،

٣، ٤، ٥، ٦ أو ٧ وحدات عديد الكيلين جليكول فرعية. ويفضل ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦،

٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ١٠، ١١، ١٥

١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩،

٣٠، ٣١، ٣٢، ٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٨، ٣٩، ٤٠، ٤١، ٤٢، ٤٣، ٤٤، ٤٥، ٤٦، ٤٧،

٤٨، ٤٩، ٥٠ أو أكثر من وحدات عديد الكيلين جليكول فرعية. والافضل أن يحتوي شق عديد

الكيلين جليكول على ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦ أو ٦ كحد ادنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢،

١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، أو ٢٠ كحد اقصى من وحدات عديد الكيلين. والافضل أن ٢٥

يحتوى شق عديد الكيلين جليكول على ما بين ٣، ٤، ٥، ٦ أو ٦ كحد ادنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩،

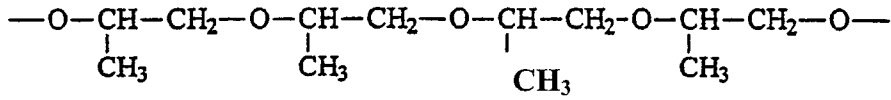
١٠، ١١ أو ١٢ كحد اقصى من وحدات عديد الكيلين جليكول فرعية. والافضل أن يحتوي على

ما بين ٤، ٥، ٦ و ٧، ٨ أو ٨. والافضل أن يحتوي عديد الكيلين جليكول على ٧ وحدات

عديد الكيلين جليكول فرعية. ويفضل أن يكون شق عديد الكيلين جليكول من الأوليجومير

oligomer هو شق الكيل منخض عديد الكيلين جليكول مثل شق عديد إيثيلين جليكول ٢٥

Polyethylene Glycol، شق عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol أو شق عديد بيوتيلين جليكول polybutylene glycol. وعندما يكون شق عديد الكيلين جليكول هو شق عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol، يفضل أن يكون الشق ذو تركيب متجانس (اي غير عشوائي). ومثال شق عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol ذو التركيب المتجانس هو كما يلي:



وتركيب عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol المتجانس هذا يمكن وصفه بأنه يحتوى فقط على ذرة كربون واحدة مستبدلة بمثيل بالقرب من كل ذرة اكسجين فى سلسلة عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol. وقد تظهر مثل هذه الشقوق المتجانسة كلا الخاصيتين المحبة للدهون والمحبة للماء.

وطبقاً لتجسيمات هذا الاختراع هذه، يكون الشق المحب للدهون هو ذلك الشق المحب للدهون الذي سيتضح لذوي الخبرة فى المجال.

ويفضل أن يشتمل الأوليجومير oligomer كذلك على واحد أو أكثر من شقوق محبة للدهون كما سيتضح لذوي الخبرة فى المجال. ويحتوي الشق المحب للدهون على الأقل على ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦ ذرات كربون. ويفضل أن يحتوي الشق المحب للدهون على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠ ذرة كربون كحد أقصى. ويفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١ ذرة كربون كحد أقصى. والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨ أو ٩ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ ذرة كربون كحد أقصى. والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥، ٦ أو ٧ كحد ادنى و ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ ذرة كربون كحد أقصى. والأفضل أن يحتوي الشق المحب للدهون على ٦ ذرات كربون. ويفضل اختيار الشق المحب للدهون من

المجموعة المتكونة من شقوق الكيل مشبعة أو غير مشبعة، خطية أو متفرعة، شقوق حمض دهني fatty acid مشبعة أو غير مشبعة خطية أو متفرعة، كوليسترول cholesterol وأدامانتان adamantane. وأمثلة شقوق الالكيل تشمل دون تحديد شقوق الكيل مشبعة خطية مثل، ميثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبييل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث دييسيل tridecyl، رابع دييسيل tetradecyl، خامس دييسيل pentadecyl، سادس دييسيل hexadecyl، ثامن دييسيل octadecyl، تاسع دييسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل branched alkyl مشبعة متفرعة مثل أيزوبروبييل isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢- ميثيل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢- ميثيل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣- ميثيل بنتيل 3-methylpentyl، ٢- إيثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢- بروبييل بنتيل 2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الالكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١- بيوتينيل 1-butenyl، ٢- بيوتينيل 2-butenyl، إيثاينيل ethynyl، ١- بروباينيل 1-propynyl، و ٢- بروباينيل 2-propynyl. وأمثلة شقوق الحمض الدهني تشمل دون تحديد، شقوق حمض دهني fatty acid غير مشبعة مثل لورولات lauroleate، ميرتسيولات myristoleate، بالميتولات palmitoleate، أوليات oleate، إليدات elaidate، إيروكات erucate، لينولات linoleate، لينولينات linolenate، أراكيدونات arachidonate، إيكوزا خامس انتوات eicosapentaenoate، ودوكوزاسادس إينوات docosahexaenoate؛ وشقوق حمض دهني مشبعة saturated fatty acid moieties مثل خلات acetate، كابروات caproate، كابريلات caprylate، كابرات caprate، لورات laurate، أراكيدات arachidate، بيهينات behenate، ليجنوسيرات lignocerate وسيرونات cerotate.

وطبقاً لتجسيمات الاختراع، تكون شقوق إضافية المساحة، G، G' و G"، هي كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. ويفضل اختيار شقوق إضافة المساحة من المجموعة المتكونة من شقوق السكر، الكوليسترول cholesterol وجليسرين glycerine. وقد تكون شقوق السكر هي شقوق كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال وتشمل دون تحديد شقوق سكاريد أحادي وشقوق

سكاريد ثنائية. ويفضل أن تحتوي شقوق سكاريد أحادي علي ما بين ٤-٦ ذرة كربون. ويفضل ألا تشمل أوليغوميرات oligomers هذه التجسيمات علي شقوق إضافة مساحة (أي؛ يفضل أن تكون k، m و n هي صفر).

وطبقاً لتجسيمات الاختراع هذه، يمكن استخدام الشق الرابط، L، لاتحاد الأوليغومير oligomer مع العقار كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. ويفضل اختبار الشقوق الرابطة من المجموعة المتكونة من شقوق الكيل وحمض دهني fatty acid. وقد يكون شق الألكيل الرابط هو شق الكيل مشبع أو غير مشبع، خطي أو متفرع كما سيتضح لذوي الخبرة وتشمل دون تحديد، ميثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبييل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل ثنائي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢- ميثيل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل ثلاثي tert-pentyl، ٢- ميثيل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣- ميثيل بنتيل 3-methylpentyl، ٢- إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢- بروبييل بنتيل 2-propylpentyl، فينيل vinyl، أليل allyl، ١- بيوتينيل 1-butenyl، ٢- بيوتينيل 2-butenyl، إيثاينيل ethynyl، ١- بروباينيل 1-propynyl، و ٢- بروباينيل 2-propynyl. وقد يكون شق الألكوكسي هو أحد شقوق الكوكسي متنوعة تشمل دون تحديد ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، بروبووكسي propoxy، بيوتوكسي butoxy، بنتيلوكسي pentyloxy، هكسيلوكسي hexyloxy، هبتيلوكسي heptyloxy، أوكتيلوكسي octyloxy، نونيلوكسي nonyloxy، ديسيلوكسي decyloxy، أنديسيلوكسي undecyloxy، دوديسيلوكسي dodecyloxy، ثالث ديسيلوكسي tridecyloxy، رابع ديسيلوكسي tetradecyloxy، خامس ديسيلوكسي pentadecyloxy، سادس ديسيلوكسي hexadecyloxy، ثامن ديسيلوكسي octadecyloxy، تاسع ديسيلوكسي nonadecyloxy، إيكوزيلوكسي eicosyloxy، أيزوبروبوكسي isopropoxy، بيوتوكسي ثنائي sec-butoxy، بيوتوكسي ثلاثي tert-butoxy، ٢- ميثيل بيوتوكسي 2-methylbutoxy، بنتيلوكسي ثلاثي tert-pentyloxy، ٢- ميثيل - بنتيلوكسي 2-methyl-pentyloxy، ٣- ميثيل بنتيلوكسي 3-

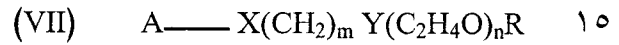
- 2-methylpentylloxy، ٢- إيثيل هكسيلوكسي 2-ethylhexylloxy، ٢- بروبييل بنتيلوكسي 2-propylpentylloxy، فينيلوكسي vinylloxy، الليلوكسي allyloxy، ١- بيوتينيلوكسي 1-butenyloxy، ٢- بيوتينيلوكسي 2-butenylloxy، إيثانيلوكسي ethynylloxy، ١- بروباينيلوكسي 1-propynylloxy، و ٢- بروباينيلوكسي 2-propynylloxy. ويمكن أن يحتوي شق الألكيل الرابط على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠ ذرة كربون كحد أقصى، ويفضل أن يحتوي على ما بين ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ و ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢ ذرة كربون. وقد يكون شق الحمض الدهني الرابط هو شق حمض دهني fatty acid مشبع أو غير مشبع خطي أو متفرع كما سيتضح لذوي الخبرة وتشمل دون تحديد لوروليئات، ميرتسيوليئات، بالميتوليئات، اوليئات، إيديئات، إيوكات، لينوليئات، لينوليئات، أراكيديونات، إيكوزا خامس انتوات ودوكوزا سادس إينوات؛ وشقوق حمض دهني مشبعة مثل خلات acetate، كابروات caproate، كابريلات caprylate، كابرات caprate، لورات laurate، أراكيديات arachidate، بيهينات behenate، ليجنوسيرات lignocerate وسيروات cerotate. وقد يحتوي شق الحمض الدهني الرابط على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠ ذرة كربون ويفضل ما بين ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ و ٨، ٩، ١٠، ١٢، ١٤ أو ١٦ ذرة كربون. وطبقاً لهذه التجسيمات، يفضل أن يكون الشق النهائي، T، هو شق الكيل أو الكوكسي ويفضل أن يحتوي هذا الشق على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أقصى، ويفضل ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦ أو ٧ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ ذرة كربون كحد أقصى. ويفضل أن يحتوي على ما بين ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ ذرة كربون كحد أقصى. ويفضل ما بين ١، ٢، ٣ أو ٤ و ٥، ٦

أو ٧ ذرة كربون. وقد يكون شق الالكيل هو شق الكيل خطي أو متفرعة، مشبعة أو غير مشبعة
كما سيتضح لذوي الخبرة وتشمل دون تحديد مثيل methyl، إثيل ethyl، بروبييل propyl،
بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl،
ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل
tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl،
تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل branched مشبعة متفرعة مثل
أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢- مثل بيوتيل
2-methylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢- مثل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣- مثل
بنتيل 3-methylpentyl، ٢- إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢- بروبييل بنتيل 2-propylpentyl؛
وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الالكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل
vinyl، أليل allyl، ١- بيوتينيل 1-butenyl، ٢- بيوتينيل 2-butenyl، إيثانيل ethynyl، ١-
بروبانيل 1-propynyl، و ٢- بروبانيل 2-propynyl. وقد يكون شق الالكوكسي هو احد
شقوق الكوكسي متنوعة تشمل دون تحديد ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، بروبوكسي
propoxy، بيوتوكسي butoxy، بنتيلوكسي pentyloxy، هكسيلوكسي hexyloxy، هبتيلوكسي
heptyloxy، أوكتيلوكسي octyloxy، نونيلوكسي nonyloxy، ديسيلوكسي decyloxy،
أنديسيلوكسي undecyloxy، دوديسيلوكسي dodecyloxy، ثالث ديسيلوكسي tridecyloxy، رابع
ديسيلوكسي tetradecyloxy، خامس ديسيلوكسي pentadecyloxy، سادس ديسيلوكسي
hexadecyloxy، ثامن ديسيلوكسي octadecyloxy، تاسع ديسيلوكسي nonadecyloxy،
إيكوزيلوكسي eicosyloxy، أيزوبروبوكسي isopropoxy، بيوتوكسي ثنائي sec-butoxy،
بيوتوكسي ثلاثي tert-butoxy، ٢- مثل بيوتوكسي 2-methylbutoxy، بنتيلوكسي ثلاثي tert-
pentyloxy، ٢- مثل - بنتيلوكسي 2-methyl-pentyloxy، ٣- مثل بنتيلوكسي 3-
methylpentyloxy، ٢- إثيل هكسيلوكسي 2-ethylhexyloxy، ٢- بروبييل بنتيلوكسي 2-
propylpentyloxy، فينيلوكسي vinyloxy، أليلوكسي allyloxy، ١- بيوتينيلوكسي 1-
butenyloxy، ٢- بيوتينيلوكسي 2-butenyloxy، إيثانيلوكسي ethynyloxy، ١-
بروبانيلوكسي 1-propynyloxy، ٢- بروبانيلوكسي 2-propynyloxy. ويفضل أن يكون الشق

النهائي هو شق الكيل منخفض مثل: ميثيل methyl، إثيل ethyl، بروبييل، أيزوبروبييل، بيوتيل، بيوتيل ثنائي، بيوتيل ثلاثي، بنتيل، أو بنتيل ثلاثي أو شق الكوكسي منخفض مثلاً: ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، بروبوكسي propoxy، أيزوبروكسي isopropoxy، بيوتوكسي butoxy، بيوتوكسي ثنائي sec-butoxy، بيوتوكسي ثلاثي tert-butoxy، بنتيلوكسي pentyloxy، أو بنتيلوكسي ثلاثي tert-pentyloxy. والأفضل أن يكون الشق النهائي هو ميثيل أو ميثوكسي. وبينما يفضل أن يكون الشق النهائي هو شق الكيل أو الكوكسي، يجب فهم أن الشق النهائي هو أحد شقوق متنوعة كما سيتضح لذوي الخبرة وتشمل دون تحديد سكريات، كوليسترول cholesterol، كحولات، واحماض دهنية.

وطبقاً لهذه التجسيمات، يكون الشق القابل للتشيط، A، هو شق يسمح باتحاد الأوليغومير oligomer مع عامل تنشيط لتكوين أوليغومير منشط قادر علي الاتحاد مع عديد بيتيد أنسولين أولي proinsulin polypeptide. وقد يكون الشق القابل للتشيط هو أحد شقوق متنوعة كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال وتشمل دون تحديد، C(S)-OH، -C(O)-OH، -OH، C(S)-SH، -SH، و NH₂.

وفي تجسيمات أخرى، يشتمل الأوليغومير oligomer على تركيب له الصيغة VII:



حيث فيها: A هي -C(O)-OH، -C(S)-SH، -OH، -SH، أو NH₂ هي ذرة أوكسجين أو رابطة تساهمية، بشرط ألا تكون X هي ذرة أوكسجين عندما تكون A هي -OH؛

Y هي شق إستر ester، إثير ether، كربامات carbamate، كربونات carbonate، أو أميد amide رابط، ويفضل شق إثير رابط؛

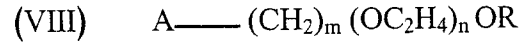
m هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠، ويفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢ كحد أقصى، والأفضل ٣، ٤، ٥ أو ٦ كحد أدنى و ٥، ٦،

٧، ٨ أو ٩ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ كحد أقصى، والأفضل ما بين ٣، ٤، ٦، أو ٧ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أقصى،
n هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ و ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩، ٣٠، ٣١، ٣٢، ٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٨، ٣٩، ٤٠، ٤١، ٤٢، ٤٣، ٤٤، ٤٥، ٤٦، ٤٧، ٤٨، ٤٩ أو ٥٠ والأفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أقصى، والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥ أو ٦ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢ كحد أقصى من وحدات العديد ألكيلين جليكول فرعية. والأفضل ما بين ٤، ٥، ٦ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨ كحد أقصى من وحدات العديد الكيلين جليكول فرعية، والأفضل ٧؛

R هي شق الكيل، شق سكر، كوليسترول cholesterol، أدامانتين، شق كحول، أو شق حمض دهني. وقد يكون شق الألكيل هو شق الكيل خطي أو متفرع، مشبع أو غير مشبع كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد ميثيل methyl، إثيل ethyl، بروبييل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل branched alkyl مشبعة متفرعة مثل أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢-ميثيل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢-ميثيل - بنتيل 2-methyl-2-pentyl، ٣-ميثيل بنتيل 3-methylpentyl، ٢-إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢-بروبيل بنتيل 2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الالكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١-بيوتينيل 1-butenyl، ٢-بيوتينيل 2-butenyl، إيثانيل ethynyl، ١-بروبانيل 1-propynyl، و ٢-بروبانيل 2-propynyl. ويفضل أن يكون شق الالكيل هو شق الكيل منخفض مثلاً: ميثيل methyl، إثيل ethyl، بروبييل propyl، أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل butyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl،

بنتيل pentyl، أو بنتيل ثلاثي tert-pentyl. والأفضل أن يكون شق الالكيل هو الكيل C₁-C₃.
والأفضل أن يكون شق الالكيل هو مثيل. وقد يكون شق الحمض الدهني هو شق حمض دهني
مشبع أو غير مشبع، خطي أو متفرع كما سيتضح لنوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد،
لوروليئات lauroleate، ميرتسيوليئات myristoleate، بالميتوليئات palmitoleate، أوليئات
oleate، إليديات elaidate، إيروكات erucate، لينوليئات linoleate، لينوليئات linolenate،
أراكيدونات arachidonate، إيكوزا خامس انتوات eicosapentaenoate، ودوكوزاسادس
إينوات docosaheptaenoate؛ وشقوق حمض دهني مشبعة saturated fatty acid moieties
مثل خلات acetate، كابروات caproate، كابريلات caprylate، كابرات caprate، لورات
laurate، أراكيدات arachidate، بيهينات behenate، ليجنوسيرات lignocerate وسيروات
cerotate.

وفي تجسيمات أخرى، يشتمل الأوليجومير oligomer على تركيب له الصيغة VIII:



وفيها: A هي -NH₂، -SH، -OH، C(S)-SH، C(S)-OH، -C(O)-OH

X هي ذرة أوكسجين أو رابطة تساهمية، بشرط ألا تكون X هي ذرة أوكسجين عندما

تكون A هي -OH؛

Y هي شق إستر ester، إيثير ether، كربامات carbamate، كربونات carbonate، أو

أميد amide رابطة، ويفضل شق إيثير رابطة؛

m هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦،

١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧،

١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠، ويفضل ما بين ٢، ٣،

٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥،

١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢ كحد أقصى، والأفضل ٣، ٤، ٥ أو ٦ كحد أدنى و ٥، ٦،

٧، ٨ أو ٩ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ كحد أقصى، والأفضل

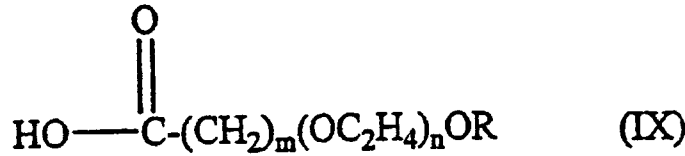
ما بين ٣، ٤، ٦، أو ٧ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أقصى،

n هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ و ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩، ٣٠، ٣١، ٣٢، ٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٨، ٣٩، ٤٠، ٤١، ٤٢، ٤٣، ٤٤، ٤٥، ٤٦، ٤٧، ٤٨، ٤٩ أو ٥٠ والأفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أقصى، والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥ أو ٦ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢ كحد أقصى من وحدات العديد ألكيلين جليكول فرعية. والأفضل ما بين ٤، ٥، ٦ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨ كحد أقصى من وحدات العديد الكيلين جليكول فرعية، والأفضل ٧؛

R هي شق الكيل، شق سكر، كوليسترول cholesterol، أدامانتين، شق كحول، أو شق حمض دهني. وقد يكون شق الألكيل هو شق الكيل خطي أو متفرع، مشبع أو غير مشبع كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد مثيل methyl، إثيل ethyl، بروبييل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل branched alkyl مشبعة متفرعة مثل أيزوبروبييل isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢-مثيل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢-مثيل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣-مثيل بنتيل 3-methylpentyl، ٢-إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢-بروبييل بنتيل 2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الالكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١-بيوتينيل 1-butenyl، ٢-بيوتينيل 2-butenyl، إيثانيل ethynyl، ١-بروبانيل 1-propynyl، و ٢-بروبانيل 2-propynyl. ويفضل أن يكون شق الالكيل هو شق الكيل منخفض مثلاً: مثيل methyl، إثيل ethyl، بروبييل propyl، أيزوبروبييل isopropyl، بيوتيل butyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، بنتيل pentyl، أو بنتيل ثلاثي tert-pentyl. والأفضل أن يكون شق الالكيل هو الكيل C₁-C₃. والأفضل أن يكون شق الالكيل هو مثيل. وقد يكون شق الحمض الدهني هو شق حمض دهني

مشبع أو غير مشبع، خطي أو متفرع كما سيتضح لنوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد، لوروليئات lauroleate، ميرتسيوليئات myristoleate، بالميتوليئات palmitoleate، أوليئات oleate، إليديات elaidate، إيروكات erucate، لينوليئات linoleate، لينوليئات linolenate، أراكيدونات arachidonate، إيكوزا خامس انتوات eicosapentaenoate، ودوكوزاسادس إينوات docosahexaenoate؛ وشقوق حمض دهني مشبعة saturated fatty acid moieties مثل خلات acetate، كابروات caproate، كابريلات caprylate، كابريرات caprate، لورات laurate، أراكيدات arachidate، بيهينات behenate، ليجنوسيرات lignocerate وسيرواتات .cerotate

وفي تجسيمات أخرى، يشتمل الأوليجومير oligomer على تركيب له الصيغة IX



X هي ذرة أوكسجين أو رابطة تساهمية، بشرط ألا تكون X هي ذرة أوكسجين عندما تكون A هي -OH؛

Y هي شق إستر ester، إثير ether، كربامات carbamate، كربونات carbonate، أو أميد amide رابطة، ويفضل شق إثير رابطة؛

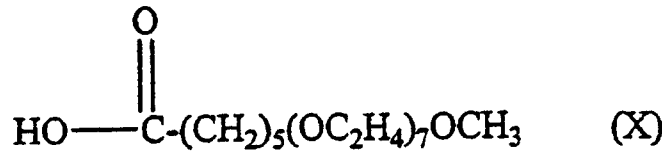
m هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠، ويفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢ كحد أقصى، والأفضل ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨ أو ٩ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠ كحد أقصى، والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥، ٦، ٧ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أقصى،

n هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ أو ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩، ٣٠، ٣١، ٣٢، ٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٨، ٣٩، ٤٠، ٤١، ٤٢، ٤٣، ٤٤، ٤٥، ٤٦، ٤٧، ٤٨، ٤٩ أو ٥٠ والأفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أقصى، والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥ أو ٦ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢ كحد أقصى من وحدات عديد ألكيلين جليكول فرعية. والأفضل ما بين ٤، ٥، ٦ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨ كحد أقصى من وحدات عديد الكيلين جليكول فرعية، والأفضل ٧؛

R هي شق الكيل، شق سكر، كولسترول cholesterol، أدامانتين، شق كحول، أو شق حمض دهني. وقد يكون شق الألكيل هو شق الكيل خطي أو متفرع، مشبع أو غير مشبع كما سيتضح لنوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد مثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبييل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل branched alkyl مشبعة متفرعة مثل أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢-مثيل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢-مثيل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣-مثيل بنتيل 3-methylpentyl، ٢-إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢-بروبيل بنتيل 2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الالكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١-بيوتينيل 1-butenyl، ٢-بيوتينيل 2-butenyl، إيثاينيل ethynyl، ١-بروباينيل 1-propynyl، و ٢-بروباينيل 2-propynyl. ويفضل أن يكون شق الالكيل هو شق الكيل منخفض مثلاً: مثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبييل propyl، أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل butyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، بنتيل pentyl، أو بنتيل ثلاثي tert-pentyl. والأفضل أن يكون شق الالكيل هو الكيل C₁-C₃. والأفضل أن يكون شق الالكيل هو مثيل. وقد يكون شق الحمض الدهني هو شق حمض دهني

مشبع أو غير مشبع، خطي أو متفرع كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد، لوروليئات lauroleate، ميرتسيوليئات myristoleate، بالميتوليئات palmitoleate، أوليئات oleate، إلبادات elaidate، إيروكات erucate، لينوليئات linoleate، لينولينات linolenate، أراكيدونات arachidonate، إيكوزا خامس انتوات eicosapentaenoate، ودوكوزاسادس إينوات docosaheptaenoate؛ وشقوق حمض دهني مشبعة saturated fatty acid moieties مثل خلات acetate، كابروات caproate، كابريلات caprylate، كابرات caprate، لورات laurate، أراكيدات arachidate، بيهينات behenate، ليجنوسيرات lignocerate وسيرونات .cerotate

وفي تجسيمات أخرى، يشتمل الأوليغومير oligomer على تركيب له الصيغة X:



وفي مختلف التجسيمات الموصوفة سابقاً، يتحد الأوليغومير oligomer تساهمياً مع عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide. وفي بعض التجسيمات يتحد الأوليغومير oligomer مع عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide باستخدام رابطة قابلة للحلماة (مثلاً رابطة إستر أو كربونات). وقد يعطي الاتحاد القابل للحلماة، ناتج اتحاد عديد بيبتيدي أنسولين insulin polypeptide مع أوليغومير oligomer والذي يعمل كعقار أولي. وفي بعض الحالات، على سبيل عندما يكون ناتج اتحاد عديد بيبتيدي أنسولين insulin polypeptide - أوليغومير oligomer غير نشيط حيويًا (أي؛ يفقد ناتج الاتحاد القدرة على التأثير على الجسم من خلال آلية مفعول لعديد بيبتيدي أنسولين insulin polypeptide)، وقد يوفر الاتحاد القابل للحلماة تأثير إطلاث زمني أو اطلاق محكم، معطياً عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide النشط بيولوجياً على فترة زمنية محددة عندما ينشطر واحد أو أكثر من الأوليغوميرات من نواتج اتحاد عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide الغير نشيط حيويًا مع الأوليغومير لتوفير عديد بيبتيدي

الأنسولين insulin polypeptide النشيط الحيوي. وفي تجسيمات أخرى. يتحد الأوليغومير مع عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide باستخدام رباطة غير قابلة للحلمأة (مثلاً؛ رباطة كربامات، أميد، أو إثير). وقد يفضل استخدام رباطة غير قابلة للحلمأة عندما يكون مطلوباً ترك ناتج الاتحاد عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide النشيط حيويًا - الأوليغومير oligomer ليتحرك مع تيار الدم لمدة زمنية ممتدة، ويفضل ساعتين على الأقل. وعندما يتحد الأوليغومير مع عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide باستخدام شق رباط يشتمل على شق كربونيل، مثل شق إستر ester، إثير ether، كربامات carbamate، كربونات carbonate، أو أميد amide رباط، يكون ناتج الاتحاد الناتج هو ناتج اتحاد عديد بيبتيدي أنسولين insulin polypeptide - أوليغومير اسيل.

والأوليغوميرات المستخدمة في مختلف التجسيمات السابقة متوفرة تجارياً أو يمكن تخليقها بمختلف الطرق كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. على سبيل المثال، قد يكون الأوليغومير هو أوليغومير عديد الانتشار كما هو موضح في البراءة الأمريكية رقم ٤,١٧٩,٣٣٧ باسم Davis وزملاؤه؛ البراءة الأمريكية رقم ٥,٥٦٧,٤٢٢ باسم Greenwold؛ البراءة الأمريكية رقم ٥,٣٥٩,٠٣٠ باسم Ekwuribe؛ البراءة الأمريكية رقم ٥,٤٣٨,٠٤٠ باسم Ekwuribe؛ البراءة الأمريكية رقم ٥,٦٨١,٨١١ باسم Ekwuribe؛ والبراءة الأمريكية رقم ٦,٣٠٩,٦٣٣ باسم Ekwuribe وزملاؤه؛ والتي تدخل كلها كمراجع في هذا الوصف. وكمثال آخر، قد يكون الأوليغومير هو أوليغومير غير متعدد الانتشار كما يصف طلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل ٨٧٣,٧٣١ / ٠٩ المودع في ٤ يونيو ٢٠٠١ باسم Ekwuribe وزملاؤه تحت عنوان "طرق لتخليق خليط أحادي الانتشار اساساً من بوليمرات Polymers ذات خليط عديد إيثيلين جليكول Polyethylene Glycol"؛ طلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل ٨٧٣,٧٩٧ / ٠٩ المودع في ٤ يونيو ٢٠٠١ باسم Ekwuribe وزملاؤه تحت عنوان "خليط من نواتج اتحاد العقار - الأوليغومير المشتملة على عديد ألكايلين جليكول، واستخداماته، وطرق لتحضيره"؛ وطلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل ٨٧٣,٨٩٩ / ٠٩ المودع في ٤ يونيو ٢٠٠١ باسم Ekwuribe وزملاؤه تحت عنوان "خليط من نواتج اتحاد عقار الأنسولين مع الأوليغومير يشتمل على عديد الكايلين جليكول، واستخداماته وطرق لتحضيره" والأوليغوميرات طبقاً لتجسيمات هذا الاختراع

يفضل أن تكون أحادية الانتشار اساسا والأفضل أحادية الانتشار وأمثلة طرق تخليق أوليجوميرات أحادية الانتشار مفضلة يتم توفيرها في الأمثلة ١-١٠ التالية.

ويمكن إجراء اتصال عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide مع الأوليجومير oligomer في ظروف تكفي لتوفير ناتج الاتحاد عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي - الأوليجومير، باستخدام ظروف متنوعة كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. ويفضل أن يشتمل اتصال ناتج اتحاد عديد بيبتيدي أنسولين أولي proinsulin polypeptide - أوليجومير oligomer، على اتصال الأوليجومير مع عامل تنشيط في ظروف تكفي لتوفير أوليجومير منشط؛ واتصال الأوليجومير المنشط مع عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide في ظروف تكفي لتوفير ناتج اتحاد عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide. ويمكن تكوين الأوليجومير المنشط خارج أو في المكان. ٥ ١٠

وقد يكون عامل التنشيط هو أحد عوامل تنشيط متنوعة قادرة على تنشيط واحدا أو أكثر من الأوليجوميرات الموضحة سابقا بحيث يكون الأوليجومير قادرا على التفاعل مع المجموعات الوظيفية هيدروكسيل و/ أو أمين نيوكليوفيلية في عديد بيبتيديات أنسولين أولي proinsulin polypeptides كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال وتشمل دون تحديد، N-هيدروكسي سكينيميد، كلوروفورمات بارا- نيتروفنيل p-nitrophenyl chloroformate، ١-٣-ثاني هكسيل حلقي كربو ثاني إيميد، وهيدروكسي بنزو ثالث أزيد hydroxybenzotriazide. ١٥

وسيتضح لذوي الخبرة في المجال الظروف الكافية لاتحاد عامل التنشيط مع الأوليجومير لتوفير أوليجومير منشط. على سبيل المثال، يمكن لذوي الخبرة الرجوع إلى:

“Comprehensive Organic Transformations.....” R. C. Larock

٢٠ “A Guide To Functional Group Preparations” (الاصدار الثاني، نيويورك، VCH- Wiley، ١٩٩٩)، والذي يدخل وصفه كمرجع في هذا الوصف.

والظروف الكافية لاتحاد الأوليجومير oligomer المنشط مع عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide ستتضح لذوي الخبرة في المجال. على سبيل المثال يمكن إذابة عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي في مذيب أبروتي ثنائي القطبية، مثل ثاني ميثيل سلفوكسيد dimethylsulfoxide، لإعطاء محلول عديد بيبتيدي أنسولين أولي proinsulin polypeptide. ٢٥

ويمكن إضافة عامل منظم مثل ثالث إيثيل أمين triethylamine لمحلول عديد بيبتيد الأنسولين الأولي. ثم يمكن إضافة الأوليغومير oligomer المنشط في مذيب لامائي مثل أسيتونيتريل acetone nitrile إلى محلول عديد بيبتيد أنسولين أولي. ويمكن لذي الخبرة الرجوع أيضا إلى:

“Comprehensive Organic Transformations.....” R. C. Larock

5 “A Guide To Functional Group Preparations” (الاصدار الثاني، نيويورك، VCH-

Wiley، 1999). ويفضل أن تكون النسبة المولارية للأوليغومير oligomer المنشط إلى عديد

بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide أكبر من حوالي ١ : ١، والأفضل أكبر من ٢

١ : ١؛ والأفضل أكبر من ٣ : ١، والأفضل أكبر من ٤ : ١، والأفضل أكبر من ٥ : ١.

وفي مختلف تجسيمات تخليق نواتج اتحاد عديد بيبتيد الأنسولين الأولي

١٠ proinsulin polypeptide - الأوليغومير oligomer الموضحة سابقا،

يمكن اتحاد أكثر من أوليغومير oligomer واحد (أي؛ مجموعة أوليغوميرات) مع جزء عديد

بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيد الأنسولين الأولي

proinsulin polypeptide. ويفضل أن تكون الأوليغوميرات في المجموعة متماثلة. ومع ذلك،

يجب فهم أن الأوليغوميرات في المجموعة قد تكون مختلفة عن بعضها، أو، كبديل، قد يكون

١٥ بعض الأوليغوميرات في المجموعة متماثلة وبعضها مختلفة. وعندما تتحد مجموعة

الأوليغوميرات مع جزء عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيد الأنسولين

الأولي proinsulin polypeptide، وقد يكون من المفضل اتحاد واحد أو أكثر من

الأوليغوميرات مع جزء عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيد الأنسولين

الأولي بروابط قابلة للحلماة واتحاد واحد أو أكثر من الأوليغوميرات مع جزء عديد بيبتيد

٢٠ الأنسولين من عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide بروابط غير قابلة للحلماة.

وكبديل، كل الروابط التي تربط مجموعة الأوليغوميرات مع جزء عديد بيبتيد الأنسولين من

عديد بيبتيد الأنسولين الأولي هي روابط قابلة للحلماة، ولكن لها درجات مختلفة من الحلماة مثلا،

تتم إزالة واحد أو أكثر من الأوليغوميرات من عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide أو

جزء عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide بالحلماة في الجسم وتتم إزالة واحد أو أكثر

من الأوليجوميرات ببطء من عديد بيبتيـد الأنسولين أو جزء عديد بيبتيـد الأنسولين insulin polypeptide بالحلمأة داخل الجسم.

وفي مختلف تجسيمات تخليق نواتج اتحاد عديد بيبتيـد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide - الأوليجومير الموضحة سابقا،

يمكن أن يتحد الأوليجومير oligomer مع جزء عديد بيبتيـد الأنسولين ٥

insulin polypeptide من عديد بيبتيـد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide عند الشقوق النيوكليوفيلية المختلفة من جزء عديد بيبتيـد الأنسولين insulin polypeptide وتشمل دون تحديد مجموعات الهيدروكسيل و/ أو الأمين النيوكليوفيلية الوظيفية. ومجموعة الهيدروكسيل النيوكليوفيلية قد توجد مثلا عند شقوق الهستيدين و/ أو اللايسين lysine، و/ أو عند واحد أو

أكثر من الأطراف N- من عديد بيبتيـد. وعندما يتحد أوليجومير oligomer مع واحد أو أكثر من ١٠

الأطراف N- من عديد بيبتيـد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide، يفضل أن يقوم الاتحاد بتكوين امين ثانوي. وعندما يحتوي عديد بيبتيـد الأنسولين الأولي

proinsulin polypeptide على بيبتيـد قائد مع الطرف N- لعديد بيبتيـد السلسلة (B)، ويمكن حماية الطرف N- لجزئ الأنسولين من الاتحاد (مثلا؛ الأسيلة). وعندما يكون عديد بيبتيـد

الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide هو أنسولين اولي بشري به بيبتيـد قائد متحد مع ١٥

الطرف N- من السلسلة (B)، على سبيل المثال، يمكن أن يتحد الأوليجومير oligomer مع مجموعات الأمين الثلاثة الوظيفية في الأنسولين الأولي Proinsulin: الطرف N- من البيبتيـد القائد، مجموعة الأمين في شق Lys في البيبتيـد C-peptide، ومجموعة الأمين في Lys^{B29}.

وعند شطر البيبتيـد القائد والبيبتيـد C-peptide، يتضح أن الأوليجومير oligomer قد اتحد بشكل معتمد على الموقع مع Lys^{B29} في الأنسولين لإعطاء ناتج اتحاد أنسولين فردي، أنسولين متحد ٢٠

أحاديا مع أوليجومير oligomer عند Lys^{B29}.

وعديد بيبتيـد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide المشتمل على عديد بيبتيـد

أنسولين insulin polypeptide متحد مع واحد أو أكثر من البيبتيـدات peptides برابطة (روابط)

بيبتيـدية يمكن شطرها للحصول على عديد بيبتيـد الأنسولين insulin polypeptide، قد يكون أحد

عديد بيبتيـدات أنسولين أولي proinsulin polypeptides مختلفة وتشمل دون تحديد، عديد ٢٥

بيبتيدات الأنسولين الأولي الموضحة سابقا فيما يتعلق بطرق تخليق نواتج اتحاد عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide مع الأوليغومير oligomer. وقد يكون الأوليغومير هو أحد أوليغوميرات تشمل دون تحديد الأوليغوميرات الموضحة سابقا بالنسبة لطرق تخليق نواتج اتحاد عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide مع الأوليغومير oligomer. ويفضل أن يشتمل الأوليغومير على شق محب للماء وشق محب للدهون. ويمكن تخليق نواتج اتحاد عديد بيبتيد الأنسولين الأولي مع الأوليغومير طبقاً للاختراع، بطرق مختلفة يعرفها ذو الخبرة في المجال وتشمل دون تحديد، طرق تخليق نواتج الاتحاد عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide الموصوفة سابقا.

و طبقاً لتجسيمات هذا الاختراع، تتضمن طريقة تخليق ناتج اتحاد عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide مع الأوليغومير oligomer اتصال عديد بيبتيد أنسولين أولي proinsulin polypeptide يشتمل على عديد بيبتيد الأنسولين متحد مع واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides برابطة (روابط) بيبتيدية يمكن كسرها للحصول على عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide مع أوليغومير oligomer في ظروف تكفي لاتحاد الأوليغومير oligomer مع جزء عديد بيبتيد الأنسولين من عديد بيبتيد الأنسولين الأولي وتعطي ناتج الاتحاد عديد بيبتيد أنسولين أولي proinsulin polypeptide - أوليغومير oligomer، و شطر واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides من ناتج الاتحاد عديد بيبتيد الأنسولين الأولي - الأوليغومير oligomer لإعطاء ناتج الاتحاد عديد بيبتيد أنسولين insulin polypeptide - أوليغومير oligomer.

و طبقاً لتجسيمات أخرى لهذا الاختراع، يشتمل ناتج الاتحاد عديد بيبتيد أنسولين أولي proinsulin polypeptide - أوليغومير oligomer على عديد بيبتيد أنسولين أولي مشتمل على عديد بيبتيد أنسولين insulin polypeptide متحد مع واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides برابطة (روابط) بيبتيدية يمكن شطرها للحصول على عديد بيبتيد الأنسولين، وأوليغومير متحد مع جزء عديد بيبتيد الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide.

وقد يكون عديد بببتيد البيبتيد C-peptide الأولي هو أحد عديد بببتيدات البيبتيد C-peptide الأولي متنوعة التي يعرفها ذو الخبرة في المجال. ويفضل أن يكون عديد بببتيد البيبتيد C-peptide الأولي هو عديد بببتيد أنسولين أولي proinsulin polypeptide، والأفضل، أن يكون عديد بببتيد البيبتيد C-peptide الأولي هو الأنسولين الأولي.

وقد يكون عديد بببتيد البيبتيد C-peptide هو أحد عديد بببتيد البيبتيد C-peptide التي يعرفها ذوو الخبرة في المجال. ويفضل أن يكون هو البيبتيد C-peptide.

وقد يكون واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides المتحدة مع عديد بببتيد البيبتيد C-peptide هو أحد بببتيدات peptides مختلفة كما يعرفها ذوو الخبرة في المجال. ويفضل أن يشتمل واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides على عديد بببتيد أنسولين insulin polypeptide. والأفضل أن يكون هو عديد بببتيد أنسولين insulin polypeptide. وقد يكون عديد بببتيد الأنسولين insulin polypeptide خاليا من شقوق اللايسين lysine، والذي قد يقلل من كمية الكواشف الأوليغوميرية المستخدمة لاتحاد عديد بببتيد البيبتيد C-peptide الأولي. والأفضل، أن يكون واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides هو أنسولين أو أنسولين متحد عند الطرف N- للسلسلة (B) مع بببتيد قائد.

والروابط البيبتيدية هي روابط يمكن شطرها بمختلف الطرق التي يعرفها ذوو الخبرة في المجال. ويفضل أن تكون الروابط البيبتيدية هي روابط يمكن شطرها إنزيميا بإنزيمات تشمل دون تحديد؛ تريسين trypsin، كربوكسي بببتيدير B، ثرومبين thrombin، بببسين، وكيمو تريسين chymotrypsin. والروابط البيبتيدية التي يمكن شطرها إنزيميا والتي يعرفها ذوو الخبرة تشمل دون تحديد؛ Arg - Arg، Thr - Arg، Ala-Arg، Thr - Arg - Arg، Thr-، Lys، Arg-Gly، و Arg-Phe.

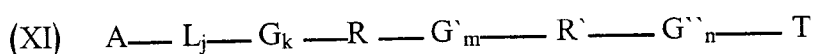
ويفضل أن يحتوي هذا الشق على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠ ذرة كربون كحد أقصى، ويفضل ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦ أو ٧ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ ذرة كربون كحد أقصى. ويفضل أن يحتوي على ما بين ١، ٢، ٣،

٤ أو ٥ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ ذرة كربون كحد أقصى. ويفضل ما بين ١، ٢، ٣ أو ٤ و ٥، ٦ أو ٧ ذرة كربون. وقد يكون شق الالكيل هو شق الكيل خطي أو متفرعة، مشبعة أو غير مشبعة كما سيتضح لذوي الخبرة وتشمل دون تحديد مثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبييل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل branched alkyl مشبعة متفرعة مثل أيزوبروبييل isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢-مثيل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢-مثيل - بنتيل 2-methyl- pentyl، ٣-مثيل بنتيل 3-methylpentyl، ٢-إيثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢-بروبييل بنتيل 2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الالكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١-بيوتينيل 1-butenyl، ٢-بيوتينيل 2-butenyl، إيثانيل ethynyl، ١-بروبانيل 1-propynyl، و ٢-بروبانيل 2-propynyl. وقد يكون شق الألكوكسي alkoxy هو أحد شقوق الكوكسي متنوعة تشمل دون تحديد ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، بروبوكسي propoxy، بيوتوكسي butoxy، بنتيلوكسي pentyloxy، هكسيلوكسي hexyloxy، هبتيلوكسي heptyloxy، أوكتيلوكسي octyloxy، نونيلوكسي nonyloxy، ديسيلوكسي decyloxy، أنديسيلوكسي undecyloxy، دوديسيلوكسي dodecyloxy، ثالث ديسيلوكسي tridecyloxy، رابع ديسيلوكسي tetradecyloxy، خامس ديسيلوكسي pentadecyloxy، سادس ديسيلوكسي hexadecyloxy، ثامن ديسيلوكسي octadecyloxy، تاسع ديسيلوكسي nonadecyloxy، إيكوزيلوكسي eicosyloxy، أيزوبروبوكسي isopropoxy، بيوتوكسي ثنائي sec-butoxy، بيوتوكسي ثلاثي tert-butoxy، ٢-مثيل بيوتوكسي، بنتيلوكسي ثلاثي، ٢-مثيل - بنتيلوكسي، ٣-مثيل بنتيلوكسي، ٢-إيثيل هكسيلوكسي، ٢-بروبييل بنتيلوكسي، فينيلوكسي، أليلوكسي، ١-بيوتينيلوكسي، و ٢-بيوتينيلوكسي، إيثانيلوكسي، ١-بروبانيلوكسي، ٢-بروبانيلوكسي. ويفضل أن يكون الشق النهائي هو شق الكيل منخفض مثل: ٢٥
مثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبييل propyl، أيزوبروبييل isopropyl، بيوتيل butyl، بيوتيل

ثنائي *sec-butyl*، بيوتيل ثلاثي *tert-butyl*، بنتيل *pentyl*، أو بنتيل ثلاثي *tert-pentyl* أو شق الكوكسي منخفض *lower alkoxy* مثلاً: ميثوكسي *methoxy*، إيثوكسي *ethoxy*، بروبوكسي *propoxy*، أيزوبروكسي *isopropoxy*، بيوتوكسي *butoxy*، بيوتوكسي ثنائي *sec-butoxy*، بيوتوكسي ثلاثي *tert-butoxy*، بنتيلوكسي *pentyloxy*، أو بنتيلوكسي ثلاثي *tert-pentyloxy*. والأفضل أن يكون الشق النهائي هو مثيل *methyl* أو ميثوكسي *methoxy*. وبينما يفضل أن يكون الشق النهائي هو شق الكيل أو الكوكسي، يجب فهم أن الشق النهائي هو أحد شقوق متنوعة كما سيتضح لذوي الخبرة وتشمل دون تحديد سكريات، كوليسترول *cholesterol*، كحولات، وحمض دهنية.

وطبقاً لتجسيمات أخرى لهذا الاختراع، يشتمل الأوليغومير *oligomer* على تركيب له

الصيغة XI:



حيث فيها A هي شق قابل للتنشيط:

L هي شق رابط؛

G، G' و G'' كل على حدة مختارة من شقوق إضافة مساحة؛

R هي شق محب للدهون و R' هي شق عديد الكيلين جليكول، أو R'' هي شق محب

للدهون و R هي شق عديد الكيلين جليكول؛

T هي شق نهائي؛ و

j، k، m و n كل على حدة هي صفر أو ١.

وطبقاً لتجسيمات هذا الاختراع هذه، يحتوي شق عديد الكيلين جليكول على الأقل ١، ٢،

٣، ٤، ٥، ٦ أو ٧ وحدات عديد الكيلين جليكول فرعية. ويفضل ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦،

٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ١٠، ١١،

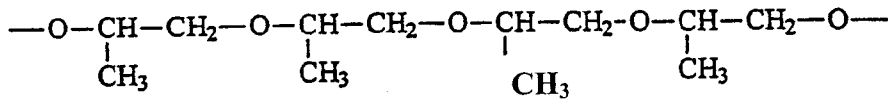
١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩،

٣٠، ٣١، ٣٢، ٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٨، ٣٩، ٤٠، ٤١، ٤٢، ٤٣، ٤٤، ٤٥، ٤٦، ٤٧،

٤٨، ٤٩، ٥٠ أو أكثر من وحدات عديد الكيلين جليكول فرعية. والأفضل أن يحتوي شق عديد

الكيلين جليكول على ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦ كحد أدنى و ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢،

١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، أو ٢٠ كحد اقصى من وحدات عديد الكيلين. والافضل أن يحتوى شق عديد الكيلين جليكول على ما بين ٣، ٤، ٥، أو ٦ كحد ادنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢ كحد اقصى من وحدات عديد الكيلين جليكول فرعية. والافضل أن يحتوي على ما بين ٤، ٥، أو ٦ و ٦، ٧، أو ٨. والافضل أن يحتوى عديد الكيلين جليكول على ٧ وحدات عديد الكيلين جليكول فرعية. ويفضل أن يكون شق عديد الكيلين جليكول من الأوليجومير oligomer هو شق الكيل منخفص عديد الكيلين جليكول مثل شق عديد إثيلين جليكول Polyethylene Glycol، شق عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol أو شق عديد بيوتيلين جليكول polybutylene glycol. وعندما يكون شق عديد الكيلين جليكول هو شق عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol، يفضل أن يكون الشق ذو تركيب متجانس (اى غير عشوائي). ومثال شق عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol ذو التركيب المتجانس هو كما يلي:



وتركيب عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol المتجانس هذا يمكن وصفه بانه يحتوى فقط على ذرة كربون واحدة مستبدلة بمثيل بالقرب من كل ذرة أكسجين فى سلسلة عديد بروبيلين جليكول polypropylene glycol. وقد تظهر مثل هذه الشقوق المتجانسة كلا الخاصيتين المحبة للدهون والمحبة للماء.

وطبقاً لتجسيمات هذا الاختراع هذه، يكون الشق المحب للدهون هو ذلك الشق المحب للدهون الذي سيتضح لذوي الخبرة فى المجال.

ويفضل أن يشتمل الأوليجومير oligomer كذلك على واحد أو أكثر من شقوق محبة للدهون كما سيتضح لذوي الخبرة فى المجال. ويحتوي الشق المحب للدهون على الأقل على ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦ ذرات كربون. ويفضل أن يحتوي الشق المحب للدهون على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢،

- ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠ ذرة كربون كحد أقصى. ويفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١ ذرة كربون كحد أقصى. والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨ أو ٩ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ ذرة كربون كحد أقصى. والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥، ٦ أو ٧ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ ذرة كربون كحد أقصى. والأفضل ٥ أن يحتوي الشق المحب للدهون على ٦ ذرات كربون. ويفضل اختيار الشق المحب للدهون من المجموعة المتكونة من شقوق الكيل مشبعة أو غير مشبعة، خطية أو متفرعة، شقوق حمض دهني مشبعة أو غير مشبعة خطية أو متفرعة، كوليسترول cholesterol وأدامانتان adamantane. وأمثلة شقوق الألكيل تشمل دون تحديد شقوق الكيل مشبعة خطية مثل، مثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبييل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل branched alkyl مشبعة متفرعة مثل أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢-مethylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢-مethyl-2-pentyl، ٣-مethyl-3-pentyl، ٢-إيثيل هكسيل ethylhexyl، بروبييل بنتيل 2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الألكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١-بيوتينيل 1-butenyl، ٢-بيوتينيل 2-butenyl، إيثانيل ethynyl، ١-بروبانيل 1-propynyl، و ٢-بروبانيل 2-propynyl. وأمثلة شقوق الحمض الدهني تشمل دون تحديد، شقوق حمض دهني غير مشبعة مثل لوروليات lauroleate، ميرتسيوليات myristoleate، بالميتوليات palmitoleate، أوليات oleate، إلبادات elaidate، إيروكات erucate، لينوليات linoleate، لينولينات linolenate، أراكيدونات arachidonate، إيكوزا خامس انتوات eicosapentaenoate، ودوكوزاسادس إينوات docosaheptaenoate؛ وشقوق حمض دهني مشبعة saturated fatty acid moieties مثل خلات acetate، كابروات caproate، كابريلات caprylate، كابرات caprate، لورات ٢٥

laurate، أراكيدات arachidate، بيهينات behenate، ليجنوسيرات lignocerate وسيرونات cerotate.

و طبقاً لتجسيمات الاختراع، تكون شقوق إضافية المساحة، G، G' و "G، هي كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. ويفضل إختيار شقوق إضافة المساحة من المجموعة المتكونة من شقوق السكر، الكوليسترول cholesterol وجليسرين glycerine. وقد تكون شقوق السكر هي شقوق كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال وتشمل دون تحديد شقوق سكاريد أحادي وشقوق سكاريد ثنائية. ويفضل أن تحتوي شقوق سكاريد أحادي علي ما بين ٤-٦ ذرة كربون. ويفضل ألا تشمل أوليغوميرات هذه التجسيمات علي شقوق إضافة مساحة (أي؛ يفضل أن تكون k، m و n هي صفر).

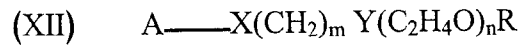
و طبقاً لتجسيمات الاختراع هذه، يمكن استخدام الشق الرابط، L، لاتحاد الأوليغومير oligomer مع العقار كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. ويفضل اختبار الشقوق الرابطة من المجموعة المتكونة من شقوق الكيل وحمض دهني. وقد يكون شق الألكيل الرابط هو شق الكيل مشبع أو غير مشبع، خطي أو متفرع كما سيتضح لذوي الخبرة وتشمل دون تحديد مثيل methyl، إثيل ethyl، بروبيل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل ثنائي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢- مثل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل ثلاثي tert-pentyl، ٢- مثل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣- مثل بنتيل 3-methylpentyl، ٢- إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢- بروبيل بنتيل 2-propylpentyl، فينيل vinyl، أليل allyl، ١- بيوتينيل 1-butenyl، ٢- بيوتينيل 2-butenyl، إيثاينيل ethynyl، ١- بروباينيل 1-propynyl، و ٢- بروباينيل 2-propynyl. وقد يكون شق الألكوكسي هو احد شقوق الكوكسي متنوعة تشمل دون تحديد ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، بروبوكسي propoxy، بيوتوكسي butoxy، بنتيلوكسي pentyloxy، هكسيلوكسي hexyloxy، هبتيلوكسي heptyloxy، أوكتيلوكسي octyloxy، نونيلوكسي nonyloxy، ديسيلوكسي decyloxy

أنديسيلوكسي undecyloxy، دوديسيلوكسي dodecyloxy، ثالث ديسيلوكسي tridecyloxy، رابع
ديسيلوكسي tetradecyloxy، خامس ديسيلوكسي pentadecyloxy، سادس ديسيلوكسي
hexadecyloxy، ثامن ديسيلوكسي octadecyloxy، تاسع ديسيلوكسي nonadecyloxy،
إيكوزيلوكسي eicosyloxy، أيزوبروبوكسي isopropoxy، بيوتوكسي ثنائي sec-butoxy،
بيوتوكسي ثلاثي tert-butoxy، ٢- مثل بيوتوكسي 2-methylbutoxy، بنتيلوكسي ثلاثي tert-
5 pentyloxy، ٢- مثل - بنتيلوكسي 2-methyl-pentyloxy، ٣- مثل بنتيلوكسي 3-
methylpentyloxy، ٢- إيثيل هكسيلوكسي 2-ethylhexyloxy، ٢- بروبييل بنتيلوكسي 2-
propylpentyloxy، فينيلوكسي vinyloxy، الليلوكسي allyloxy، ١- بيوتينيلوكسي 1-
butenyloxy، ٢- بيوتينيلوكسي 2-butenyloxy، إيثانيلوكسي ethynyloxy، ١-
بروبانيلوكسي 1-propynyloxy، و ٢- بروبانيلوكسي 2-propynyloxy. ويمكن أن يحتوي
١٠ شق الالكيل الرابط على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤،
١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥،
١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠ ذرة كربون
كحد أقصى، ويفضل أن يحتوي على ما بين ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ و ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢ ذرة
١٥ كربون. وقد يكون شق الحمض الدهني الرابط هو شق حمض دهني مشبع أو غير مشبع خطي
أو متفرع كما سيتضح لذوي الخبرة وتشمل دون تحديد لورولييات، ميرتسيولييات، بالميتولييات،
اوليات، إيديات، إيوكات، لينولييات، لينولينات، اراكيدونات، إيكوزا خامس انتوات ودوكوزا
سادس إينوات؛ وشقوق حمض دهني مشبعة مثل خلات acetate، كابروات caproate، كابريلات
caprylate، كابرات caprate، لورات laurate، أراكيدات arachidate، بيهينات behenate،
٢٠ ليجنوسيرات lignocerate وسيرونات cerotate وقد يحتوي شق الحمض الدهني الرابط على ما
بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠
كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١،
٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠ ذرة كربون ويفضل ما بين ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥
و ٨، ١٠، ١٢، ١٤ أو ١٦ ذرة كربون.

وطبقاً لهذه التجسيمات، يفضل أن يكون الشق النهائي، T، هو شق الكيل أو الكوكسي ويفضل أن يحتوي هذا الشق على ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠ ذرة كربون كحد أقصى، ويفضل ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦ أو ٧ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ ذرة كربون كحد أقصى. ويفضل أن يحتوي على ما بين ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ ذرة كربون كحد أقصى. ويفضل ما بين ١، ٢، ٣ أو ٤ و ٥، ٦ أو ٧ ذرة كربون. وقد يكون شق الالكيل هو شق الكيل خطي أو متفرعة، مشبعة أو غير مشبعة كما سيوضح لذوي الخبرة وتشمل دون تحديد مثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبيل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل branched alkyl مشبعة متفرعة مثل أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢-مethylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢-مethyl - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣-مethylpentyl، ٢-إيثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢-بروبيل بنتيل 2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الالكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١-بيوتينيل 1-butenyl، ٢-بيوتينيل 2-butenyl، إيثاينيل ethynyl، ١-بروباينيل 1-propynyl، و ٢-بروباينيل 2-propynyl. وقد يكون شق الالكوكسي هو أحد شقوق الكوكسي متنوعة تشمل دون تحديد ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، بروبوكسي propoxy، بيوتوكسي butoxy، بنتيلوكسي pentyloxy، هكسيلوكسي hexyloxy، هبتيلوكسي heptyloxy، أوكتيلوكسي octyloxy، نونيلوكسي nonyloxy، ديسيلوكسي decyloxy، أنديسيلوكسي undecyloxy، دوديسيلوكسي dodecyloxy، ثالث ديسيلوكسي tridecyloxy، رابع ديسيلوكسي tetradecyloxy، خامس ديسيلوكسي pentadecyloxy، سادس ديسيلوكسي hexadecyloxy، ثامن ديسيلوكسي octadecyloxy، تاسع

ديسيلوكسي nonadecyloxy، إيكوزيلوكسي eicosyloxy، أيزوبروبوكسي isopropoxy،
بيوتوكسي ثنائي sec-butoxy، بيوتوكسي ثلاثي tert-butoxy، ٢- ميثيل بيوتوكسي 2-
methylbutoxy، بنتيلوكسي ثلاثي tert-pentyloxy، ٢- ميثيل - بنتيلوكسي 2-methyl-
pentyloxy، ٣- ميثيل بنتيلوكسي 3-methylpentyloxy، ٢- إيثيل هكسيلوكسي 2-
ethylhexyloxy، ٢- بروبييل بنتيلوكسي 2-propylpentyloxy، فينيلوكسي vinyloxy،
الليوكسي allyloxy، ١- بيوتينيلوكسي 1-butenyloxy، ٢- بيوتينيلوكسي 2-butenyloxy،
إيثانيلوكسي ethynyloxy، ١- بروباينيلوكسي 1-propynyloxy، ٢- بروباينيلوكسي 2-
propynyloxy. ويفضل أن يكون الشق النهائي هو شق الكيل منخفض مثل: ميثيل، اثيل،
بروبيل، أيزوبروبيل، بيوتيل، بيوتيل ثنائي، بيوتيل ثلاثي، بنتيل، أو بنتيل ثلاثي أو شق الكوكسي
منخفض مثلاً: ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، بروبووكسي propoxy، أيزوبروكسي.
isopropoxy، بيوتوكسي butoxy، بيوتوكسي ثنائي sec-butoxy، بيوتوكسي ثلاثي tert-
butoxy، بنتيلوكسي pentyloxy، أو بنتيلوكسي ثلاثي tert-pentyloxy. والأفضل أن يكون
الشق النهائي هو ميثيل أو ميثوكسي. وبينما يفضل أن يكون الشق النهائي هو شق الكيل أو
الكوكسي، يجب فهم أن الشق النهائي هو أحد شقوق متنوعة كما سيتضح لذوي الخبرة وتشمل
دون تحديد سكريات، كوليسترول cholesterol، كحولات، واحماض دهنية.
١٥ وطبقاً لهذه التجسيمات، يكون الشق القابل للتشيط، A، هو شق يسمح باتحاد
الأوليغومير oligomer مع عامل تشيط لتكوين أوليغومير منشط قادر علي الاتحاد مع عديد
بيبتيد أنسولين أولي proinsulin polypeptide. وقد يكون الشق القابل للتشيط هو أحد شقوق
متنوعة كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال وتشمل دون تحديد، -C(S)-OH، -C(O)-OH،
٢٠ -NH₂، -SH، -OH، C(S)-SH.

وفي تجسيمات أخرى، يشتمل الأوليغومير oligomer على تركيب له الصيغة XII:



X هي ذرة أوكسجين أو رابطة تساهمية، بشرط ألا تكون X هي ذرة أوكسجين عندما

تكون A هي -OH؛

Y هي شق إستر ester، إثير ether، كربامات carbamate، كربونات carbonate، أو

أميد amide رابط، ويفضل شق إثير ether رابط؛

m هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦،

١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧،

١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠، ويفضل ما بين ٢، ٣،

٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥،

١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢ كحد أقصى، والأفضل ٣، ٤، ٥ أو ٦ كحد أدنى و ٥، ٦،

٧، ٨ أو ٩ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ كحد أقصى، والأفضل

ما بين ٣، ٤، ٦، أو ٧ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أقصى،

n هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦،

١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ و ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢،

٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩، ٣٠، ٣١، ٣٢، ٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٨، ٣٩، ٤٠،

٤١، ٤٢، ٤٣، ٤٤، ٤٥، ٤٦، ٤٧، ٤٨، ٤٩ أو ٥٠ والأفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨،

٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أقصى، والأفضل ما بين ٣،

٤، ٥ أو ٦ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢ كحد أقصى من وحدات عديدة الكيلين

جليكول فرعية. والأفضل ما بين ٤، ٥، ٦ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨ كحد أقصى من وحدات

عديدة الكيلين جليكول فرعية، والأفضل ٧؛

R هي شق الكيل، شق سكر، كوليسترول cholesterol، أدامانتين، شق كحول، أو شق

حمض دهني. وقد يكون شق الألكيل هو شق الكيل خطي أو متفرع، مشبع أو غير مشبع كما

سيتضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد مثيل methyl، إثيل ethyl، بروبييل

propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل

nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع

ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل

octadecyl، ناسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل branched alkyl مشبعة

متفرعة مثل أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢-

مثيل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢- مثيل - بنتيل 2-methyl-
pentyl، ٣- مثيل بنتيل 3-methylpentyl، ٢- إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢- بروبييل بنتيل
2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الالكيل المشبعة السابقة وتشمل
دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١- بيوتينيل 1-butenyl، ٢- بيوتينيل 2-butenyl،
إيثاينيل ethynyl، ١- بروباينيل 1-propynyl، و ٢- بروباينيل 2-propynyl. ويفضل أن يكون
شق الألكيل هو شق الكيل منخفض مثلاً: مثيل methyl، إثيل ethyl، بروبييل propyl،
أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل butyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl،
بنتيل pentyl، أو بنتيل ثلاثي tert-pentyl. والأفضل أن يكون شق الالكيل هو الكيل C₁-C₃.
والأفضل أن يكون شق الالكيل هو مثيل. وقد يكون شق الحمض الدهني هو شق حمض دهني
مشبع أو غير مشبع، خطي أو متفرع كما سيوضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد،
لوروليئات lauroleate، ميرتسيوليئات myristoleate، بالميتوليئات palmitoleate، أوليئات
oleate، إلبادات elaidate، إيروكات erucate، لينوليئات linoleate، لينوليئات linolenate،
اراكيدونات arachidonate، إيكوزا خامس انتوات eicosapentaenoate، ودوكوزاسادس
إينوات docosahexaenoate؛ وشقوق حمض دهني مشبعة saturated fatty acid moieties
مثل خلات acetate، كابروات caproate، كابريلات caprylate، كابرات caprate، لورات
laurate، أراكيدات arachidate، بيهينات behenate، ليجنوسيرات lignocerate وسيروات
.cerotate

وفي تجسيمات أخرى، يشتمل الأوليجومير oligomer على تركيب له الصيغة XIII:



وفيها: A هي -C(O)-OH، C(S)-OH، C(S)-SH، -OH، -SH، أو NH₂؛

X هي ذرة أوكسجين أو رابطة تساهمية، بشرط ألا تكون X هي ذرة أوكسجين عندما

تكون A هي -OH؛

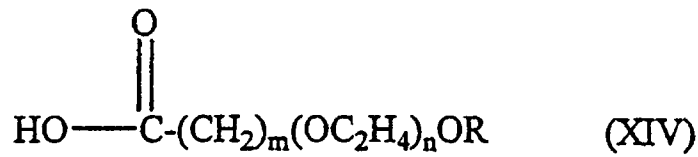
Y هي شق إستر ester، إثير ether، كربامات carbamate، كربونات carbonate، أو

أميد amide رابط، ويفضل شق إثير ether رابط؛

- m هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠، ويفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢ كحد أقصى، والأفضل ٣، ٤، ٥ أو ٦ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ كحد أقصى، والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥، ٦، ٧ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أقصى،
- n هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ و ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩، ٣٠، ٣١، ٣٢، ٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٨، ٣٩، ٤٠، ٤١، ٤٢، ٤٣، ٤٤، ٤٥، ٤٦، ٤٧، ٤٨، ٤٩ أو ٥٠ والأفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أقصى، والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥ أو ٦ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢ كحد أقصى من وحدات عديدة ألكيلين جليكول فرعية. والأفضل ما بين ٤، ٥، ٦ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨ أو ٨ كحد أقصى من وحدات عديدة الكيلين جليكول فرعية، والأفضل ٧؛
- R هي شق الكيل، شق سكر، كوليسترول cholesterol، أدامانتين، شق كحول، أو شق حمض دهني. وقد يكون شق الألكيل هو شق الكيل خطي أو متفرع، مشبع أو غير مشبع كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد مثيل methyl، إثيل ethyl، بروبييل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل branched alkyl مشبعة متفرعة مثل أيزوبروبييل isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢-tert-butyl-2-methylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢-مثيل - بنتيل 2-methyl-2-pentyl، ٣-مثيل بنتيل 3-methylpentyl، ٢-إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢-بروبييل بنتيل 2-propylpentyl

2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الالكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١- بيوتينيل 1-butenyl، ٢- بيوتينيل 2-butenyl، إيثاينيل ethynyl، ١- بروباينيل 1-propynyl، و ٢- بروباينيل 2-propynyl. ويفضل أن يكون شق الالكيل هو شق الكيل منخفض مثلاً: ميثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبييل propyl، أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل butyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، بنتيل pentyl، أو بنتيل ثلاثي tert-pentyl. والأفضل أن يكون شق الالكيل هو الكيل C₁-C₃. والأفضل أن يكون شق الالكيل هو مثيل. وقد يكون شق الحمض الدهني هو شق حمض دهني مشبع أو غير مشبع، خطي أو متفرع كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد، لورولات lauroleate، ميرتسيولات myristoleate، بالميتولات palmitoleate، أوليات oleate، إلبادات elaidate، إيروكات erucate، لينولات linoleate، لينولينات linolenate، اراكيدونات arachidonate، إيكوزا خامس انتوات eicosapentaenoate، ودوكوزاسادس إينوات docosaheenoate؛ وشقوق حمض دهني مشبعة saturated fatty acid moieties مثل خلات acetate، كابروات caproate، كابريلات caprylate، كابرات caprate، لورات laurate، أراكيدات arachidate، بيهينات behenate، أيجنوسيرات lignocerate وسيروات cerotate.

وفي تجسيمات أخرى، يشتمل الأوليجومير oligomer على تركيب له الصيغة XIV:



X هي ذرة أوكسجين أو رابطة تساهمية، بشرط ألا تكون X هي ذرة أوكسجين عندما تكون A هي -OH؛

Y هي شق إستر ester، إثير ether، كربامات carbamate، كربونات carbonate، أو أميد amide رابط، ويفضل شق إثير ether رابط؛

m هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧

١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩ أو ٣٠، ويفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢ كحد أقصى، والأفضل ٣، ٤، ٥ أو ٦ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣ أو ١٤ كحد أقصى، والأفضل ٧، ٨ أو ٩ كحد أدنى و ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ كحد أقصى،

٥

n هي ما بين ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ و ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦، ٢٧، ٢٨، ٢٩، ٣٠، ٣١، ٣٢، ٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٨، ٣٩، ٤٠، ٤١، ٤٢، ٤٣، ٤٤، ٤٥، ٤٦، ٤٧، ٤٨، ٤٩ أو ٥٠ والأفضل ما بين ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩ أو ٢٠ كحد أقصى، والأفضل ما بين ٣، ٤، ٥ أو ٦ كحد أدنى و ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١ أو ١٢ كحد أقصى من وحدات عديدة الكيلين جليكول فرعية. والأفضل ما بين ٤، ٥، ٦ كحد أدنى و ٦، ٧، ٨ كحد أقصى من وحدات عديدة الكيلين جليكول فرعية، والأفضل ٧؛

١٠

R هي شق الكيل، شق سكر، كوليسترول cholesterol، أدامانتين adamantane، شق كحول، أو شق حمض دهني. وقد يكون شق الألكيل هو شق الكيل خطي أو متفرع، مشبع أو غير مشبع كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد * * ميثيل methyl، إثيل ethyl، بروبييل propyl، بيوتيل butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl، أنديسيل undecyl، دوديسيل dodecyl، ثالث ديسيل tridecyl، رابع ديسيل tetradecyl، خامس ديسيل pentadecyl، سادس ديسيل hexadecyl، ثامن ديسيل octadecyl، تاسع ديسيل nonadecyl وإيكوزيل eicosyl؛ شقوق الكيل branched alkyl مشبعة متفرعة مثل أيزوبروبيل isopropyl، بيوتيل ثانوي sec-butyl، بيوتيل ثلاثي tert-butyl، ٢- ميثيل بيوتيل 2-methylbutyl، بنتيل - ثلاثي tert-pentyl، ٢- ميثيل - بنتيل 2-methyl-pentyl، ٣- ميثيل بنتيل 3-methylpentyl، ٢- إثيل هكسيل 2-ethylhexyl، ٢- بروبييل بنتيل 2-propylpentyl؛ وشقوق الكيل غير مشبعة مشتقة من شقوق الألكيل المشبعة السابقة وتشمل دون تحديد فينيل vinyl، أليل allyl، ١- بيوتينيل 1-butenyl، ٢- بيوتينيل 2-

٢٠

٢٥

butenyl، إيثاينيل ethynyl، ١- بروباينيل 1-propynyl، و ٢- بروباينيل 2-propynyl. ويفضل أن يكون شق الألكيل هو شق ألكيل منخفض مثلاً: ميثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبييل propyl، أيزوبروبييل، بيوتيل، بيوتيل ثنائي، بيوتيل ثلاثي، بنتيل، أو بنتيل ثلاثي. والأفضل أن يكون شق الألكيل هو الألكيل C₁-C₃. والأفضل أن يكون شق الألكيل هو مثيل. وقد يكون شق الحمض الدهني هو شق حمض دهني مشبع أو غير مشبع، خطي أو متفرع كما سيوضح لذوي الخبرة في المجال ويشمل دون تحديد، لوروليئات lauroleate، ميرتسيوليئات myristoleate، بالميتوليئات palmitoleate، أوليئات oleate، إليدات elaidate، إيروكات erucate، لينوليئات linoleate، لينوليئات linolenate، أراكيدونات arachidonate، إيكوزا خامس انتوات eicosapentaenoate، ودوكوزاسادس إينوات docosaheptaenoate؛ وشقوق حمض دهني مشبعة saturated fatty acid moieties مثل خلات acetate، كابروات caproate، كابريلات caprylate، كابرات caprate، لورات laurate، أراكيدات arachidate، بيهينات behenate، ليجنوسيرات lignocerate وسيروات cerotate.

وفي مختلف التجسيمات الموصوفة سابقاً، يتحد الأوليغومير oligomer تساهمياً مع عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide. وفي بعض التجسيمات يتحد الأوليغومير oligomer مع عديد بيبتيدي الببتيدي C-peptide باستخدام رابطة قابلة للحلماة (مثلاً رابطة إستر أو كربونات). وقد يعطي الاتحاد القابل للحلماة، ناتج اتحاد عديد بيبتيدي الببتيدي C-peptide مع أوليغومير oligomer والذي يعمل كعقار أولي. وفي بعض الحالات، على سبيل عندما يكون ناتج اتحاد عديد بيبتيدي الببتيدي C-peptide - أوليغومير oligomer غير نشيط حيويًا (أي؛ يفقد ناتج الاتحاد القدرة على التأثير على الجسم من خلال آلية مفعول لعديد بيبتيدي الببتيدي C-peptide)، وقد يوفر الاتحاد القابل للحلماة تأثير إطلاق زمني أو إطلاق محكم، معطياً عديد بيبتيدي الببتيدي C-peptide النشط بيولوجياً على فترة زمنية محددة عندما ينشطر واحد أو أكثر من الأوليغوميرات من نواتج اتحاد عديد بيبتيدي الببتيدي C-peptide الغير نشيط حيويًا مع الأوليغومير oligomer لتوفير عديد بيبتيدي الببتيدي C-peptide النشط الحيوي. وفي تجسيمات أخرى. يتحد الأوليغومير oligomer مع عديد بيبتيدي الببتيدي C-peptide باستخدام رابطة غير قابلة للحلماة (مثلاً؛ رابطة كربامات carbamate، أميد amide، أو إثير ether). وقد يفضل

استخدام رابطة غير قابلة للحلماة عندما يكون مطلوباً ترك ناتج الاتحاد عديد بيبتيـد البيبتيـد C-peptide النشيط حيويًا - الأوليـجوميـر oligomer ليتحرك مع تيار الدم لمدة زمنية ممتدة، ويفضل ساعتين على الأقل. وعندما يتحد الأوليـجوميـر oligomer مع عديد بيبتيـد البيبتيـد C-peptide باستخدام شق رابط يشتمل على شق كربونيل، مثل شق إستر ester، إثير ether، كربامات carbamate، كربونات carbonate، أو أميد amide رابط، يكون ناتج الاتحاد الناتج ٥ هو ناتج اتحاد عديد بيبتيـد أنسولين insulin polypeptide - أوليـجوميـر oligomer أسيل.

والأوليـجوميـرات المستخدمة في مختلف التجسيمات السابقة متوفرة تجارياً أو يمكن تخليقها بمختلف الطرق كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. على سبيل المثال، قد يكون الأوليـجوميـر oligomer هو أوليـجوميـر عديد الانتشار كما هو موضح في البراءة الأمريكية رقم ٤,١٧٩,٣٣٧ Davis وزملاؤه؛ البراءة الأمريكية رقم U.S.5,567,422 باسم ١٠ Greenwold؛ البراءة الأمريكية رقم U.S.5,359,030 باسم Ekwuribe؛ البراءة الأمريكية رقم U.S.5,438,040 باسم Ekwuribe؛ البراءة الأمريكية رقم U.S.5,681,811 باسم Ekwuribe؛ والبراءة الأمريكية رقم U.S. 6,309,633 باسم Ekwuribe وزملاؤه؛ والتي تدخل كلها كمراجع في هذا الوصف. وكمثال آخر، قد يكون الأوليـجوميـر هو أوليـجوميـر غير متعدد الانتشار كما يصف طلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل 09/873,731 المودع في ٤ يونيو ٢٠٠١ باسم ١٥ Ekwuribe وزملاؤه تحت عنوان "طرق لتخليق خليط أحادي الانتشار أساساً من بوليمرات Polymers ذات خليط عديد إيثيلين جليكول Polyethylene Glycol؛ طلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل ٨٧٣,٧٩٧ / ٠٩ المودع في ٤ يونيو ٢٠٠١ باسم Ekwuribe وزملاؤه تحت عنوان "خليط من نواتج اتحاد العقار - الأوليـجوميـر المشتمة على عديد ألكايلين جليكول، واستخداماته، وطرق لتحضيره"؛ وطلب البراءة الأمريكية برقم مسلسل ٨٧٣,٨٩٩ / ٠٩ المودع ٢٠ في ٤ يونيو ٢٠٠١ باسم Ekwuribe وزملاؤه تحت عنوان "خليط من نواتج اتحاد عقار الأنسولين insulin مع الأوليـجوميـر يشتمل على عديد الكايلين جليكول، واستخداماته وطرق لتحضيره" والأوليـجوميـرات طبقاً لتجسيمات هذا الاختراع يفضل أن تكون أحادية الانتشار أساساً والأفضل أحادية الانتشار وأمثلة طرق تخليق أوليـجوميـرات أحادية الانتشار مفضلة يتم توفيرها ٢٥ في الأمثلة ١-١٠ التالية.

ويمكن إجراء اتصال عديد بببتيد البيبتيد C-peptide الأولي مع الأوليجمير oligomer في ظروف تكفي لتوفير ناتج الاتحاد عديد بببتيد البيبتيد C-peptide الأولي - الأوليجمير oligomer، باستخدام ظروف متنوعة كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. ويفضل أن يشتمل اتصال ناتج اتحاد عديد بببتيد البيبتيد C-peptide أولي - أوليجمير oligomer، على اتصال الأوليجمير مع عامل تنشيط في ظروف تكفي لتوفير أوليجمير منشط؛ واتصال الأوليجمير المنشط مع عديد بببتيد الأنسولين الأولي proinsulin polypeptide في ظروف تكفي لتوفير ناتج اتحاد عديد بببتيد البيبتيد C-peptide الأولي. ويمكن تكوين الأوليجمير المنشط خارج أو في المكان.

وقد يكون عامل التنشيط هو أحد عوامل تنشيط متنوعة قادرة على تنشيط واحدا أو أكثر من الأوليجميرات الموضحة سابقا بحيث يكون الأوليجمير قادرا على التفاعل مع المجموعات الوظيفية هيدروكسيل و/ أو أمين نيوكليوفيلية في عديد بببتيدات البيبتيد C-peptide أولي كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال وتشمل دون تحديد، N- هيدروكسي سكينيميد، كلوروفورمات chloroformate بارا- نيتروفنيل، ١،٣- ثاني هكسيل حلقي كربو ثاني ايميد، وهيدروكسي بنزو ثالث أزيد hydroxybenzotriazide.

وسيتضح لذوي الخبرة في المجال الظروف الكافية لاتحاد عامل التنشيط مع الأوليجمير لتوفير أوليجمير منشط. على سبيل المثال، يمكن لذوي الخبرة الرجوع إلى:

“Comprehensive Organic Transformations.....” R. C. Larock

“A Guide To Functional Group Preparations” (الاصدار الثاني، نيويورك، VCH- Wiley، ١٩٩٩)، والذي يدخل وصفه كمرجع في هذا الوصف.

والظروف الكافية لاتحاد الأوليجمير oligomer المنشط مع عديد بببتيد البيبتيد C-peptide الأولي ستتضح لذوي الخبرة في المجال. على سبيل المثال يمكن إذابة عديد بببتيد البيبتيد C-peptide الأولي في مذيب أبروتي ثنائي القطبية، مثل ثاني مثيل سلفوكسيد dimethylsulfoxide، لإعطاء محلول عديد بببتيد البيبتيد C-peptide أولي. ويمكن إضافة عامل منظم مثل ثالث إيثيل أمين triethylamine لمحلول عديد بببتيد البيبتيد C-peptide الأولي. ثم

يمكن إضافة الأوليجمير oligomer المنشط في مذيب لامائي مثل أسيتونيتريل acetonitrile إلى محلول عديد بيبتيدي البيبتيدي C-peptide أولي. ويمكن لذي الخبرة الرجوع أيضا إلى:

“Comprehensive Organic Transformations.....” R. C. Larock

“A Guide To Functional Group Preparations” (الاصدار الثاني، نيويورك، VCH-

Wiley، ١٩٩٩). ويفضل أن تكون النسبة المولارية للأوليجمير oligomer المنشط إلى عديد

بيبتيدي البيبتيدي C-peptide الأولي أكبر من حوالي ١ : ١، والأفضل أكبر من ٢ : ١؛ والأفضل

أكبر من ٣ : ١، والأفضل أكبر من ٤ : ١، والأفضل أكبر من ٥ : ١.

يمكن اتحاد أكثر من أوليجمير oligomer واحد (أي؛ مجموعة أوليجميرات) مع جزء

عديد بيبتيدي الأنسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيدي البيبتيدي C-peptide الأولي. ويفضل

أن تكون الأوليجميرات في المجموعة متماثلة. ومع ذلك، يجب فهم أن الأوليجميرات في

المجموعة قد تكون مختلفة عن بعضها، أو، كبديل، قد يكون بعض الأوليجميرات في المجموعة

متماثلة وبعضها مختلفة. وعندما تتحد مجموعة الأوليجميرات مع جزء عديد بيبتيدي البيبتيدي C-

peptide من عديد بيبتيدي البيبتيدي C-peptide الأولي، وقد يكون من المفضل اتحاد واحد أو أكثر

من الأوليجميرات مع جزء عديد بيبتيدي البيبتيدي C-peptide من عديد بيبتيدي البيبتيدي C-

الأولي بروابط قابلة للحلماة واتحاد واحد أو أكثر من الأوليجميرات مع جزء عديد بيبتيدي البيبتيدي

C-peptide من عديد بيبتيدي البيبتيدي C-peptide الأولي بروابط غير قابلة للحلماة. وكبديل، كل

الروابط التي تربط مجموعة الأوليجميرات مع جزء عديد بيبتيدي البيبتيدي C-peptide من عديد

بيبتيدي البيبتيدي C-peptide الأولي هي روابط قابلة للحلماة، ولكن لها درجات مختلفة من الحلماة

مثلا، تتم إزالة واحد أو أكثر من الأوليجميرات من عديد بيبتيدي البيبتيدي C-peptide أو جزء

عديد بيبتيدي البيبتيدي C-peptide بالحلماة في الجسم وتم إزالة واحد أو أكثر من الأوليجميرات

بطيء من عديد بيبتيدي البيبتيدي C-peptide أو جزء عديد بيبتيدي البيبتيدي C-peptide بالحلماة داخل

الجسم.

وفي مختلف التجسيمات لطرق تخليق نواتج اتحاد عديد بيبتيدي البيبتيدي C-peptide مع

الأوليجمير oligomer الموضحة سابقا، قد يتحد الأوليجمير مع جزء عديد بيبتيدي البيبتيدي C-

peptide من عديد بيبتيدي البيبتيدي C-peptide - الأولي عند مختلف الشقوق المختلفة من جزء

عديد بيبتيدي البيبتيد C-peptide وتشمل دون تحديد، مجموعات هيدروكسيل و/ أو امين نيوكليوفيلية وظيفية. وقد توجد مجموعة الهيدروكسيل النيوكليوفيلية مثلاً، عند شقوق السيرين و/ أو التيروسين، وقد توجد مجموعة الأمين النيوكليوفيلية الوظيفية مثلاً، عند شقوق الهستيدين و/ أو اللايسين lysine، و/ أو عند واحد أو أكثر من الأطراف الأمينية من عديد البيبتيد. وعندما ينحد أوليغومير مع واحد أو أكثر من الأطراف N- من عديد بيبتيدي الأنسولين الأولي ٥ proinsulin polypeptide، ويفضل أن يقوم الاتحاد بتكوين أمين ثانوي.

ويمكن إجراء إنشطار واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides من ناتج اتحاد عديد بيبتيدي البيبتيد C-peptide الأولي - الأوليغومير oligomer لتوفير ناتج الاتحاد عديد بيبتيدي البيبتيد C-peptide - الأوليغومير oligomer بعدة عمليات كما سيتضح لذوي الخبرة في المجال. ويفضل، أن يشتمل إنشطار واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides من ناتج الاتحاد عديد بيبتيدي البيبتيد C-peptide الأولي - الأوليغومير oligomer على اتصال ناتج اتحاد عديد بيبتيدي البيبتيد C-peptide الأولي - الأوليغومير مع واحد أو أكثر من الإنزيمات القادرة على شطر الرابطة (الروابط) بين واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides وعديد بيبتيدي البيبتيد C-peptide في ظروف كافية لشطر واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides من ناتج الاتحاد عديد بيبتيدي البيبتيد C-peptide الأولي - الأوليغومير oligomer. وكما هو موضح في مختلف المراجع، على سبيل المثال، Kemmler وزملاؤه "دراسات حول تحويل البيبتيد C-peptide الأولي إلى الأنسولين"، J. Biol. Chem.، ٢٤٦: ٦٧٨٦-٦٧٩١ (١٩٧١)، والتي يدخل وصفها في هذا الاختراع كمراجع بذاته، وسيتضح لذوي الخبرة في المجال كيفية اختيار إنزيمات مناسبة في ضوء الروابط البيبتيدية المحددة المراد شطرها وكيفية توفير الظروف الكافية لشطر واحد أو أكثر من البيبتيدات peptides من ناتج اتحاد عديد بيبتيدي البيبتيد C-peptide الأولي مع الأوليغومير. ويفضل أن يشتمل واحد أو أكثر من الإنزيمات على إنزيمات مختلفة وتشمل دون تحديد تريسين trypsin، كيمو تريسين chymotrypsin، كربوكسي بيبتيديز B carboxypeptidase، وخليط منها. والأفضل، أن يتم اختيار واحد أو أكثر من الإنزيمات المختارة من تريسين trypsin، كربوكسي بيبتيديز B carboxypeptidase، وخليط منها. ١٥ ٢٠

هيئة زيت أصفر داكن (٠,٢٣٥ جم، ٩٤%) . FAB MS : كتلة/ شحنة ٥٩٦ (M+H) ، ٦١٨ (M+Na) .

مثال ٢:

تخليق MPEG7-C₈ منشط (١٤)

٥ ميسيلات Mesylate من أحادي مثيل إثير monomethyl ether ثالث اثيلين جليكول triethylene glycol (٩):

إلى محلول من CH₂Cl₂ (١٠٠ مل) تم تبريده حتى صفر°م في حوض ثلج أضيف أحادي مثيل إثير monomethyl ether ثالث اثيلين جليكول triethylene glycol أحادي الانتشار (٢٥ جم، ٠,١٥ مول). ثم أضيف ثالث إثيل أمين triethylamine (٢٩,٥ مل، ٠,٢٢ مول) وتم تقليب المحلول لمدة ١٥ دقيقة عند صفر°م، ثم أضيف قطرات من كلوريد ميثان سلفونيل methanesulfonyl chloride (١٣,٨ مل، ٠,١٨ مول، مذاب في ٢٠ مل من CH₂Cl₂). وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ٣٠ دقيقة في صفر°م، وترك ليبدأ حتى حرارة الغرفة، ثم تم تقليه لمدة ساعتين. وتم ترشيح خليط التفاعل الخام خلال سيليت Celite (مغسول بحوالي ٢٠٠ مل من CH₂Cl₂)، ثم غسله بالماء (٣٠٠ مل)، ٥% NaHCO₃ (٣٠٠ مل)، الماء (٣٠٠ مل)، NaCl مشبعة (٣٠٠ مل)، MgSO₄ جافة وتبخيره حتى الجفاف. ثم وضع الزيت على خط تفريغ لمدة ١٥ ساعتين تقريبا للتأكد من الجفاف والحصول على المركب (٩) أحادي الانتشار على هيئة زيت أصفر (٢٩,١٥ جم، بناتج ٨٠%).

أحادي مثيل اثير سابع اثيلين جليكول (١٠):

Heptaethylene glycol monomethyl ether (10)

٢٠ إلى محلول من رابع اثيلين جليكول tetraethylene glycol أحادي الانتشار (٥١,٥ جم، ٠,٢٧ مول) في THF (١ لتر) أضيف ثلاثي بيوتوكسيد بوتاسيوم potassium t-butoxide (١٤,٨ جم، ٠,١٣ مول، أجزاء صغيرة على مدار حوالي ٣٠ دقيقة). ثم تم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعة ثم أذيب (٩) في THF (٩٠ مل) وأضيف على هيئة قطرات وتم تقليب خليط التفاعل على مدار ليلة. وتم ترشيح خليط التفاعل الخام خلال سيليت Celite (CH₂Cl₂ مغسول، حوالي ٢٠٠ مل) وتبخيره حتى الجفاف. ثم أذيب الزيت في HCl (٢٥٠ مل، ١ عياري) وشم غسله ٢٥

بأسيتات إثيل ethyl acetate (٢٥٠ مل) لإزالة (٩) الزائد. وقد يستخدم شطف إضافي من أسيتات إثيل ethyl acetate (١٢٥ مل) لإزالة (٩) المتبقي. وتم غسل الطور المائي تباعاً بواسطة CH_2Cl_2 (بأحجام ١٢٥ مل). حتى يزال معظم المركب (١٨) من الطور المائي. وسيحتوي الاستخلاص الأول على (٩)، (١٠) وناتج جانبي ثنائي الاتحاد ويجب استخلاصه مرة أخرى بواسطة HCl (١٢٥ مل، ١ عياري). وتم مزج الطبقات العضوية وتبخيرها حتى الجفاف. ثم أذيب الزيت الناتج في CH_2Cl_2 (١٠٠ مل) وتم غسله بشكل متكرر بالماء (بأحجام ٥٠ مل) حتى يزال (١٠). وتم مزج الأجزاء المائية بحجم كلي ٥٠٠ مل، وأضيف NaCl حتى أصبح المحلول ضبابياً ثم غسل بواسطة CH_2Cl_2 (مرتان كل منها ٥٠٠ مل). ومزجت الطبقات العضوية وجففت على $MgSO_4$ ، وبخرت حتى الجفاف للحصول على المركب (١٠) أحادي الاستساخ على هيئة زيت (١٦,٩ جم، بناتج ٤١ %). وقد يكون مطلوباً تكرار واحدة أو أكثر من خطوات عملية التنقية للتأكيد على النقاء العالي.

٨- برومو أوكتوانات 8-Bromooctanoate (١١):

إلى محلول من حمض ٨- برومو أوكتانونيك 8-bromooctanoic acid أحادي الانتشار (٥,٠ جم، ٢٢ مللي مول) في إيثانول ethanol (١٠٠ مل) أضيف H_2SO_4 (٠,٣٦ مل، ٧,٥ مللي مول) وتم تسخين التفاعل إرتجاعياً مع التقليب لمدة ٣ ساعات. وتم تبريد خليط التفاعل الخام حتى حرارة الغرفة وغسله بالماء (١٠٠ مل)، $NaHCO_3$ مشبعة (١٠٠ مل مرتان)، الماء (١٠٠ مل)، وتجفيفه $MgSO_4$ ، وتبخيره حتى الجفاف للحصول على زيت صافى (١١) (٥,٥ جم، بناتج ٩٨ %).

إستر MPEG₇-C₈ ester (١٢):

إلى محلول من المركب (١٠) أحادي الانتشار (٣,٠ جم، ٨,٨ مللي مول) في إثير ether (٩٠ مل) أضيف ثلاثي- بيوتوكسيد بوتاسيوم potassium t-butoxide (١,٢ جم، ٩,٦ مللي مول) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعة. ثم أضيف المركب (١١) أحادي الانتشار (٢,٤ جم، ٩,٦ مللي مول) المذاب في إثير ether (١٠ مل) على هيئة قطرات وتم تقليب خليط التفاعل على مدار ليلة. وتم ترشيح خليط التفاعل الخام خلال سيليت Celite (CH_2CH_2 مغسول، حوالي ٢٠٠ مل) وتبخيره حتى الجفاف. واذيب الزيت الناتج في أسيتات إثيل ethyl acetate وتم غسله

بالماء (مرتان كل منهما ٢٠٠ مل)، وتجفيفه على $MgSO_4$ ، وتبخيره حتى الجفاف. وعن طريق كروماتوجرافيا العمود (سيليك، أسيتات إيثيل ethyl acetate إلى أسيتات إيثيل /ethyl acetate /ميثانول methanol، ١٠:١) ثم الحصول على المركب (١٢) أحادي الانتشار على هيئة زيت صافي (٠,٨٤٣ جم، بناتج ١٩ %).

٥ حمض MPEG₇-C₈ (١٣)

إلى زيت من المركب (١٢) أحادي الانتشار (٠,٧٠ جم، ١,٤ مللي مول) أضيف NaOH ١ عياري (٢,٠ مل) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ٤ ساعات. وتم تركيز خليط التفاعل الخام، وجعله حمضيا (الأس الهيدروجيني حوالي ٢)، وجعله مشبعا بواسطة NaCl، وغسله CH_2Cl_2 (مرتان كل مرة ٥٠ مل). ومزجت الطبقات العضوية، وغسلت بواسطة NaCl مشبعة، وجففت على $MgSO_4$ ، وتم تبخيرها حتى الجفاف للحصول على المركب (١٣) أحادي الانتشار على هيئة زيت صافي (٠,٣٥ جم، بناتج ٥٣ %).

تنشيط حمض MPEG₇-C₈ acid:

أذيب حمض MPEG₇-C₈ (١٣) أحادي الانتشار (٠,٣١ جم، ٠,٦٤ مللي مول) في ٣ مل من كلوريد ميثيلين methylene chloride لا مائي anhydrous ثم أضيف محلول من N-هيدروكسي سكسينيميد hydroxysuccinimide (٠,٠٧٩ جم، ٠,٦٩ مللي مول) و HCl. EDCI. ١٥ (١٣٥,٦ مجم، ٠,٧١ مللي مول) في كلوريد ميثيلين methylene chloride لا مائي anhydrous. وتم تقليب التفاعل لعدة ساعات، ثم غسل بواسطة HCl ١ عياري، الماء، وجفف على $MgSO_4$ ، ورشح وركز. وتمت تنقية المادة الخام بكروماتوجرافيا العمود، وتركيزها للحصول على MPEG₇-C₈ المنشط أحادي الانتشار (١٤) على هيئة زيت صافي وتم تجفيفه بالتفريغ. ٢٠

مثال ٣

تخليق MPEG₇-C₁₀ منشط (١٩)

١٠- هيدروكسي ديكانوات hydroxydecanoate (١٥):

إلى محلول من حمض ١٠- هيدروكسي ديكانويك hydroxydecanoic acid أحادي الانتشار (٥,٠ جم، ٢٦,٥ مللي مول) في إيثانول ethanol (١٠٠ مل) أضيف H_2SO_4 (٠,٤٣ جم، ٢٥

مل، ٨,٨ مللي مول) وتم تسخين التفاعل إرتجاعياً مع التقليب لمدة ٣ ساعات. وتم تبريد خليط التفاعل الخام حتى حرارة الغرفة وغسله بالماء (١٠٠ مل)، NaHCO_3 مشبعة (مرتان كل منهما ١٠٠ مل)، و H_2O ، وتجفيفه (MgSO_4) وتبخيره حتى الجفاف للحصول على المركب (١٥) أحادي الانتشار (١٥) على هيئة زيت صافي (٦,٩ جم، ٩٨ %).

٥ ميسيلات Mesylate من ١٠- هيدرووكسي ديكانوات hydroxydecanoate (١٦) :

إلى محلول من CH_2Cl_2 (٢٧ مل) أضيف ١٠- هيدرووكسي ديكانوات hydroxydecanoate أحادي الاستساخ (١٥) (٥,٦ جم، ٢٦ مللي مول) وتبريده حتى صفر^٥م في حوض ثلج. ثم أضيف ثالث إيثيل أمين triethylamine (٥ مل، ٣٧ مللي مول) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ١٥ دقيقة في درجة صفر^٥م. ثم أضيف كلوريد ميثان سلفونيل methanesulfonyl chloride (٢,٧ مل، ٢٤ مللي مول) المذاب في CH_2Cl_2 (٣ مل) وتم ١٠ تقليب خليط التفاعل حتى صفر^٥م لمدة ٣٠ دقيقة، وأزيل حوض الثلج وتم تقليب التفاعل لمدة ساعتين إضافيتين في حرارة الغرفة. وتم ترشيح خليط التفاعل الخام خلال سيليت Celite (مغسول بواسطة CH_2Cl_2 ، ٨٠ مل) وتم غسل ناتج الترشيح بالماء (١٠٠ مل)، NaHCO_3 ٥ % (مرتان كل منهما ١٠٠ مل)، الماء (١٠٠ مل)، NaCl مشبعة (١٠٠ مل) وتجفيفه على ١٥ MgSO_4 ، وتبخيره حتى الجفاف للحصول على المركب (١٦) أحادي الانتشار على هيئة زيت مائل للإصفرار (٧,٤٢ جم، ٩٧ %).

إستر MPEC₇-C₁₀ Ester (١٧) :

إلى محلول من أحادي مثيل إثير monomethyl ether سابع إيثيلين جليكول heptaethylene glycol (١٠) (٢,٥ جم، ٧,٣ مللي مول) في THF (١٠٠ مل) أضيف هيدريد صوديوم sodium hydride (٠,١٩٤ جم، ٨,١ مللي مول) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعة. ٢٠ ثم أضيف ميسيلات mesylate من ١٠- هيدرووكسي ديكانوات hydroxydecanoate أحادي الانتشار (١٦) (٢,٤ جم، ٨,١ مللي مول) المذاب في THF (١٠ مل) على هيئة قطرات وتم تقليب خليط التفاعل على مدار ليلة. وتم ترشيح خليط التفاعل الخام خلال سيليت Celite (مغسول بواسطة CH_2Cl_2 حوالي ٢٠٠ مل) وتبخيره حتى الجفاف. وأذيب الزيت الناتج في ٢٥ أسيتات إثيل ethyl acetate وغسله بالماء (مرتان كل منهما ٢٠٠ مل)، وتجفيفه على MgSO_4 ،

وتبخيره حتى الجفاف، وفصله كروماتوجرافيا (سيليكيا، أسيتات إثيل ethyl acetate /ميثانول methanol، ١٠ : ١) وفصله كروماتوجرافيا (سيليكيا، أسيتات إثيل ethyl acetate) للحصول على المركب (١٧) أحادي الانتشار على هيئة زيت صافي (٠,٥٧٠ جم، بناتج ١٥ %).
حمض MPEG7-C₁₀ (١٨):

٥ إلى زيت من استر MPEG7-C₁₀ (١٧) (٠,٥٧٠ جم، ١,١ مللي مول) أضيف NaOH ١ عياري (١,٦ مل) وتم تقليب خليط التفاعل على مدار ليلة. وتم تركيز خليط التفاعل الخام وتركيزه، وجعله حمضيا (الأس الهيدروجيني حوالي ٢)، ومشبعًا بواسطة NaCl، وغسله بواسطة CH₂Cl₂ (مرتين كل منهما ٥٠ مل). وتم مزج الطبقات العضوية، وغسلها بواسطة NaCl مشبعة (مرتان كل مرة ٥٠ مل)، وتجفيفها على MgSO₄، وتبخيرها حتى الجفاف للحصول على المركب (١٨) على هيئة زيت صافي (٠,٣٤٠ جم، بناتج ٦٢ %).
تنشيط حمض MPEG7-C₁₀:

تم تنشيط الحمض (١٨) أحادي الانتشار باستخدام طرق مماثلة لتلك الموضحة سابقا في المثال ١٠ لتوفير أوليغومير MPEG7-C₁₀ oligomer منشط (١٩).
مثال ٤:

١٥ **تخليق أوليغومير C₁₈(PEG₆) oligomer منشط (٢٢)**
تخليق اوليجو C₁₈(PEG₆) (٢٠)

أضيف كلوريد ستيارويل stearoyl chloride أحادي الانتشار (٠,٧ جم، ٢,٣١ مللي مول) ببطء إلى خليط من PEG₆ أحادي الانتشار (٥ جم، ١٧,٧ مللي مول) وبيريدين pyridine (٠,٩٧ جم، ١٢,٤ مللي مول) في بنزين benzene. وتم تقليب خليط التفاعل لعدة ساعات (حوالي ٥). وتبع التفاعل TLC باستخدام أسيتات إثيل ethyl acetate /ميثانول methanol على هيئة مذيب متصاعد. ثم تم غسل خليط التفاعل بالماء، وتجفيفه على MgSO₄، وتركيزه وتجفيفه بالتفريغ. وتم تحليل المركب (٢٠) أحادي الانتشار النقي بواسطة FAB MS: كتلة/شحنة ٥٤٩ /
.M+H

تنشيط أوليغومير C₁₈(PEG₆) oligomer:

٢٥ تم تنشيط أوليغومير C₁₈(PEG₆) oligomer أحادي الانتشار في خطوتين:

(١) أذيب ستياريل PEG₆ stearyl (٢٠) أحادي الانتشار (٠,٨ جم، ١,٤٦ مللي مول) في طولوين toluene وأضيف إلى محلول فوسجين phosgene solution (١٠ مل، ٢٠ % في طولوين toluene) والذي تم تبريده بواسطة حوض ثلج. وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعة عند صفر^٥م ثم لمدة ٣ ساعات في حرارة الغرفة. ثم تم التخلص من الفوسجين phosgene والطولوين toluene بالتقطير وتجفيف كلورو فورمات chloroformate ستياريل ٥
PEG₆ stearyl أحادي الانتشار (٢١) المتبقي على P₂O₅ على مدار ليلة.

(٢) إلى محلول من كلورو فورمات chloroformate ستياريل PEG₆ stearyl أحادي الانتشار (٢١) (٠,٧٨ جم، ١,٢٧ مللي مول) و TEA (١٢٨ مجم، ١,٢٧ مللي مول) في كلوريد مثيلين methylene chloride لا مائي anhydrous، أضيف محلول NHS في كلوريد مثيلين methylene chloride. وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ١٦ ساعة، ثم غسله بالماء وتجفيفه على MgSO₄، وترشيحه وتركيزه وتجفيفه عن طريق التفريغ للحصول على (٢٢).

مثال ٥:

تخليق أوليجومير C₁₈(PEG₈) oligomer منشط (٢٨)

أحادي بنزيل اثير رابع اثيلين جليكول Tetraethylene glycol monobenzylether (٢٣):

إلى زيت من رابع إثيلين جليكول tetraethylene glycol أحادي الانتشار (١٩,٤ جم، ٠,١٠ مول) أضيف محلول من NaOH (٤,٠ جم في ٤,٠ مل) وتم تقليب التفاعل لمدة ١٥ دقيقة ثم أضيف كلوريد بنزيل benzyl chloride (٣,٥٤ مل، ٣٠,٨ مللي مول) وتم تسخين خليط التفاعل في ١٠٠^٥م وتقليبه على مدار ليلة. وتم تبريد خليط التفاعل في حرارة الغرفة، وتخفيفه بواسطة NaCl مشبعة (٢٥٠ مل)، وغسله CH₂Cl₂ (مرتان كل مرة ٢٠٠ مل). وتم مزج الطبقات العضوية، وغسلها بواسطة NaCl مشبعة، وتجفيفها MgSO₄ وفصلها كروماتوجرافيا (سيليكيا silica، أسيتات إثيل ethyl acetate) للحصول على المركب أحادي الانتشار ٢٣ على هيئة زيت أصفر (٦,٢١ جم، بناتج ٧١ %).

ميسيلات أحادي بنزيل اثير رابع اثيلين جليكول Mesylate of tetraethylene glycol

monobenzylether (٢٤):

إلى محلول من CH_2Cl_2 (٢٠ مل) أضيف (٢٣) (٦,٢١ جم، ٢٢ مللي مول) وتم تبريده حتى صفر°م في حوض ثلج. ثم أضيف ثالث إيثيل أمين triethylamine (٣,٢ مل، ٢٤ مللي مول) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ١٥ دقيقة عند صفر°م. ثم أضيف كلوريد ميثان سلفونيل methanesulfonyl chloride (١,٧ مل، ٢٤ مللي مول) مذاب في CH_2Cl_2 (٢ مل) وتم تقليب خليط التفاعل عند صفر°م لمدة ٣٠ دقيقة، وأزيل حوض الثلج وتم تقليب التفاعل لمدة ساعتين إضافيتين في حرارة الغرفة. وتم ترشيح خليط التفاعل الخام خلال سيليت Celite (مغسول بواسطة CH_2Cl_2 ، ٨٠ مل) وغسله بالماء (١٠٠ مل)، NaHCO_3 ٥ % (مرتان كل منهما ١٠٠ مل)، الماء (١٠٠ مل)، NaCl مشبعة (١٠٠ مل)، وتجفيفه MgSO_4 . وتم فصل الزيت الأصفر الناتج كروماتوجرافيا على طبقة من السيليكا silica المحتوية على كربون منشط (١٠ جم) للحصول على المركب (٢٤) أحادي الانتشار على هيئة زيت صافي (٧,١٠ جم، ٨٩ %).

أحادي بنزيل اثير ثامن إيثيلين جليكول Octaethylene glycol monobenzylether (٢٥):

إلى محلول من THF (رابع هيدروفيوران tetrahydrofuran) (١٤٠ مل) محتوى على هيدريد صوديوم sodium hydride (٠,٤٣ جم، ١٨ مللي مول) أضيفت قطرات من محلول من رابع إيثيلين جليكول tetraethylene glycol أحادي الانتشار (٣,٥ جم، ١٨ مللي مول) في THF (١٠ مل) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعة. ثم أضيف ميسيلات mesylate من أحادي بنزيل اثير رابع إيثيلين جليكول tetraethylene glycol أحادي الانتشار (٢٤) (٦,٠ جم، ١٦,٥ مللي مول) مذاب في THF (١٠ مل) على هيئة قطرات وتم تقليب خليط التفاعل على مدار ليلة. وتم ترشيح خليط التفاعل الخام خلال سيليت Celite (مغسولة، CH_2Cl_2 ، ٢٥٠ مل) وتم غسل ناتج الترشيح بالماء، وتجفيفه على MgSO_4 وتبخيره حتى الجفاف. وتم فصل الزيت الناتج كروماتوجرافيا (سيليكا silica، أسيتات إيثيل ethyl acetate / ميثانول methanol، ١٠ : ١) وفصله كروماتوجرافيا (سيليكا silica، كلوروفورم chloroform / ميثانول methanol، ٢٥ : ١) للحصول على المركب (٢٥) أحادي الانتشار على هيئة زيت صافي (٢,٦٢ جم، بناتج ٣٤ %).

تخليق ستيرات من PEG₈ - بنزيل Benzyl (٢٦):

إلى محلول بارد تم تقليبه من (٢٥) (٠,٩٩٨ جم، ٢,٠٧ مللي مول) وبيريدين pyridine أضيف كلوريد ستيارويل stearoyl chloride أحادي الانتشار (٦٢٧,٧ مجم، ٢,٠٧

مللي مول) في بنزين benzene. وتم تقليب خليط التفاعل على مدار ليلة (١٨ ساعة). وتم غسل خليط التفاعل في اليوم التالي بالماء، وتجفيفه على $MgSO_4$ ، وتركيزه وتجفيفه بالتفريغ. ثم تم فصل الناتج الخام كروماتوجرافيا على عمود سيليكاجل silica gel ومضى، باستخدام ١٠ % ميثانول /methanol / ٩٠ % كلوروفورم chloroform. ومزجت الأجزاء المحتوية على الناتج، وتم تركيزها وتجفيفها بالتفريغ للحصول على (٢٦).

التحليل الهيدروجيني للمركب ستيرات- PEG_8 - بنزيل:

إلى محلول ميثانول methanol من (٢٦) (٠,٨٥٤ جم، ١,١٣٨ مللي مول) أضيف Pd/C (١٠ %) (بالاديوم، ١٠ % وزن على كربون منشط). وتم تقليب خليط التفاعل على مدار ليلة (١٨ ساعة) في جو هيدروجيني. ثم تم ترشيح المحلول وتركيزه وتنقيته بكروماتوجرافيا عمود ومضية باستخدام ١٠ % ميثانول /methanol / ٩٠ % كلوروفورم chloroform، وتجميع أجزاء ذات $R_f = ٠,٦$ ، وتركيزها وتجفيفها للحصول على الحمض (٢٧) أحادي الانتشار.

تنشيط أوليغومير $C_{18}(PEG_8)$ oligomer:

أجريت خطوتين لتنشيط (٢٧) كما هو موضح بالنسبة إلى PEG_6 - ستيرات في مثال- ٤ السابق للحصول على أوليغومير $C_{18}(PEG_8)$ oligomer منشط أحادي الانتشار (٢٨).

مثال ٦: ١٥

تخليق أوليغوميرات oligomers ثالث إيثيلين جليكول triethylene glycol أحادي مثيل منشطة:

تم تبريد محلول من طولوين toluene يحتوي على فوسجين phosgene ٢٠ % (١٠٠ مل، حوالي ١٨,٧ جم، ١٨٩ مللي مول من فوسجين phosgene) حتى صفر^٥م في جو من النيتروجين N_2 . أذيب mTEG (ثالث إيثيلين جليكول triethylene glycol، أحادي مثيل إثير monomethyl ether، ٧,٨ جم، ٤٧,٥ مللي مول) في ٢٥ مل من أسيتات إيثيل ethyl acetate لا مائية وأضيف إلى محلول الفوسجين phosgene البارد. وتم تقليب الخليط لمدة ساعة عند درجة صفر^٥م، ثم ترك ليذفأ حتى حرارة الغرفة وتقليبه لمدة ساعتين ونصف آخرتين. وأزيل ما تبقى من فوسجين phosgene، أسيتات إيثيل ethyl acetate، وطولوين toluene بالتقطير

التفريغ لترك كلوروفورمات mTEG chloroformate أحادي الانتشار على هيئة شق زيتي صافي.

وأذيب كلوروفورمات mTEG chloroformate أحادي الانتشار في ٥٠ مل من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane جاف الذي أضيف إليه TEA (ثالث إيثيل أمين triethylamine، ٦,٦٢ مل، ٤٧,٥ مللي مول) و NHS (N- هيدروكسي سكسينيميد، ٥,٨ جم، ٥٠,٤ مللي مول). وتم تقليب الخليط في حرارة الغرفة في جو جاف لمدة ٢٠ ساعة خلالها ظهرت كمية كبيرة من راسب أبيض. وتم ترشيح الخليط لإزالة هذا الراسب وتركيزه بالتفريغ. وتمت معالجة الزيت الناتج في ثاني كلورو ميثان dichloromethane وغسله مرتين بماء بارد منزوع الأيونية، مرتين بواسطة HCl ١ عياري ومرة واحدة بمحلول ملح. وجففت المستخلصات العضوية على $MgSO_4$ ، ورشحت وركزت للحصول على مركب العنوان أحادي الانتشار على هيئة زيت أصفر فاتح صافي. وعند الضرورة، يمكن تنقية استر NHS بالكروماتوجرافيا الومضية على سيليكاجل silica gel باستخدام EtOAc للترويق.

مثال ٧

تخليق أوليجوميرات oligomers بالميتات Palmitate - TEG منشطة

أذيب انهيدريد بالميتيك palmitic anhydride أحادي الانتشار (٥ جم، ١٠ مللي مول) في THF جاف (٢٠ مل) وتم تقلبيه في حرارة الغرفة. وإلى المحلول الذي تم تقلبيه، أضيف ٣ مول من البيريدين pyridine متبوعا بواسطة ثالث إيثيلين جليكول triethylene glycol أحادي الانتشار (١,٤ مل). وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعة (وتمت متابعة التفاعل بواسطة TLC؛ أسيتات إيثيل ethyl acetate - كلوروفورم chloroform؛ ٣:٧). وعند نهاية التفاعل، أزيل THF وتم خلط الناتج مع حمض H_2SO_4 ١٠% واستخلصه بواسطة أسيتات إيثيل ethyl acetate (٣ مرات كل منها ٣٠ مل). وتم غسل المستخلص المتحد تباعا بالماء، محلول ملح، وتجفيفه على $MgSO_4$ ، وتبخيره للحصول على أوليجوميرات oligomers بالميتات- TEG أحادية الانتشار.

يضاف محلول من كربونات N', N- ثاني سكسينيميديل disuccinimidyl carbonate (٣ مللي مول) في DMF (حوالي ١٠ مل) إلى محلول من أوليجوميرات oligomers بالميتات-

TEG أحادي الانتشار (١ مللي مول) في ١٠ مل من DMF لا مائي مع التقليب. ويضاف هيدريد صوديوم sodium hydride (٣ مللي مول) ببطء إلى خليط التفاعل. ويتم تقليب خليط التفاعل لعدة ساعات (مثلا، ٥ ساعات). ويضاف ثاني إيثيل إيثر Diethyl ether لترسيب أوليغومير oligomer العنوان المنشط أحادي الانتشار. ويتم تكرار هذه العملية ٣ مرات أخيرا تجفيف الناتج. ٥

مثال ٨

تخليق أوليغوميرات سادس إيثيلين جليكول أحادي مثيل Hexaethylene Glycol
Monomethyl Oligomers منشط

تم تحضير أحادي مثيل إيثر monomethyl ether سادس إيثيلين جليكول hexaethylene glycol منشط أحادي الانتشار بشكل مماثل لمركب ثالث إيثيلين جليكول triethylene glycol أحادي الانتشار في المثال ١٤ السابق. وتم تبريد محلول ٢٠ % فوسجين phosgene في محلول طولوين toluene (٣٥ مل، ٦,٦٦ جم، ٦٧,٤ مللي مول من فوسجين phosgene) في جو N₂ في حوض ماء ثلج/ ملح. أذيب سادس إيثيلين جليكول hexaethylene glycol أحادي الانتشار (١,٨٥ مل، ٢,٠ جم، ٦,٧٤ مللي مول) في ٥ مل من EtOAc لا مائية وأضيف إلى محلول فوسجين phosgene solution عن طريق حقنة. وتم الحفاظ على خليط التفاعل مع التقليب في حوض ثلج لمدة ساعة، وإزالته وتقليبه لمدة ٢,٥ ساعة أخرى في حرارة الغرفة. وأزيل كل من فوسجين phosgene، EtOAc، وطولوين toluene بالتقطير التفريغي، تاركة كلوروفورمات methyl chloroformate سادس إيثيلين جليكول hexaethylene glycol أحادي الانتشار على هيئة شق زيتي صافي. ١٥

وأذيب كلوروفورمات chloroformate أحادية الانتشار في ٢٠ مل من ثاني كلورو ميثان dichloromethane جاف ووضع في جو جاف خامل ثم أضيف ثالث إيثيل أمين Triethylamine (٠,٩٤ مل، ٠,٦٨ جم، ٦,٧ مللي مول) ثم NHS (٠,٨٢ جم، ٧,١ مللي مول)، وتم تقليب خليط التفاعل في حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. وتم ترشيح الخليط خلال سيليكاجل silica gel لإزالة الراسب الأبيض وتركيزه بالتفريغ. وعولج الشق المتبقي في ثاني كلورو ميثان dichloromethane وغسل مرتين بالماء البارد، مرتين بواسطة HCl ١ عياري ٢٥

ومرة واحدة بمحلول ملح. وجففت المستخلصات العضوية على Na_2SO_4 ، ورشحت وركزت. وتمت التنقية النهائية عن طريق الكروماتوجرافيا الومضية (سيليكاجل silica gel، EtOAc) للحصول على أحادي مثيل إثير monomethyl ether سادس إثيلين hexaethylene إحدادي الانتشار المنشط.

٥ مثال ٩

تخليق أحادي مثيل إثير سابع إثيلين Heptaethylene Glycol Monomethyl Ether المنشط
٨- ميثوكسي-١- (مثيل سلفونيل) أوكسي-٣، ٦- ثاني أوكسا أوكتان (٢٩):

8-Methoxy-1-(methylsulfonyl)oxy-3,6-dioxaoctane (29).

تم تبريد محلول من جزيئات أحادي مثيل إثير monomethyl ether ثالث إثيلين جليكول triethylene glycol أحادي الانتشار (٤,٠٠ مل، ٤,١٩ جم، ٢٥,٥ مللي مول) وثالث إثيل أمين triethylamine (٤,٢٦ مل، ٣,٠٩ جم، ٣٠,٦ مللي مول) في ثاني كلورو ميثان dichloromethane جاف (٥٠ مل) في حوض ثلج ووضع في جو نيتروجيني. وأضيف محلول من كلوريد ميثان سلفونيل methanesulfonyl chloride (٢,٣٧ مل، ٣,٥١ جم، ٣٠,٦ مللي مول) في ثاني كلورو ميثان dichloromethane جاف (٢٠ مل) على هيئة قطرات من قمع إضافة. وبعد ١٠ دقائق من اكتمال إضافة الكلوريد، أزيل خليط التفاعل من حوض الثلج وترك ليصل حتى حرارة الغرفة. وتم تقليب الخليط لمدة ساعة أخرى، خلالها أظهرت TLC (CHCl_3) مع ١٥ % MeOH للترويق) عدم وجود أي أحادي إثيل إثير ثالث إثيلين جليكول triethylene glycol monomethyl ether متبقي.

وتم تخفيف خليط التفاعل بواسطة ٧٥ مل أخرى من ثاني كلورو ميثان dichloromethane وغسله تباعا بواسطة NaHCO_3 مشبعة، الماء ومحلول ملح. وجففت المستخلصات العضوية على Na_2SO_4 ، ورشحت وركزت بالتفريغ للحصول على خليط أحادي الانتشار من المركبات (٢٩) على هيئة زيت صافي (٥,٣١ جم، ٨٦ %).

أحادي مثيل إثير سابع إثيلين جليكول Heptaethylene glycol mono methyl ether (٣٠):

إلى محلول تم تقلبيه من رابع إثيلين جليكول tetraethylene glycol أحادي الانتشار (٣٥,٧ مللي مول) في DMF جاف (٢٥,٧ مل) في جو نيتروجيني أضيف على اجزاء معلق

٦٠ % من NaH في زيت معدني، وتم تقليب الخليط في حرارة الغرفة لمدة ساعة. وإلى ملح الصوديوم الناتج من رابع إيثيلين جليكول tetraethylene glycol أضيف محلول من ميسيلات mesylate (٢٩) أحادي الاستنساخ (٢٣,٣٦) في DMF جاف (٤ مل) في جزء واحد، وتم تقليب الخليط في حرارة الغرفة لمدة ٣,٥ ساعات. وتم متابعة تقدم التفاعل بواسطة TLC (١٢) % (CHCl₃-CH₃OH). وتم تخفيف خليط التفاعل بكمية مساوية من HCl ١ عياري، واستخلصه بأسيتات إثيل ethyl acetate (مرتان كل مرة ٢٠ مل) والتخلص منه. واستخلص المحلول المائي ومعالجته نتج عنهما المركب (٣٠) (٨٢ - ٨٤ %). زيت؛ Rf ٠,٤٦ (ميثانول methanol: كلوروفورم chloroform = ٣ : ٢٢)؛ MS كتلة/ شحنة المحسوبة للصيغة C₁₅H₃₂O₈ هي ٣٤٠,٢١ (1+M⁺)، ووجد أنها ٣٤١,٢.

١٠ تنشيط أحادي مثيل إثير monomethyl ether سادس إيثيلين جليكول hexaethylene glycol: يتم تنشيط (٣٠) بطريقة مماثلة لتلك المستخدمة في مثال ٦ السابق لتنشيط أحادي مثيل إثير monomethyl ether ثالث إيثيلين جليكول triethylene glycol للحصول على أحادي مثيل إثير monomethyl ether سابع إيثيلين جليكول المنشط.

مثال ١٠

١٥ تخليق أحادي مثيل إثير عاشر إيثيلين جليكول Decaethylene Glycol Monomethyl Ether منشط (٣٣)

٢٠ - ميثوكسي-١- (مثيل سلفونيل) أوكسي-٣، ٦، ٩، ١٢، ١٥، ١٨ - سادس أوكسا إيكوزان (٣١):

20-methoxy-1-(methylsulfonyl)oxy-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosane (31)

٢٠ تم الحصول على المركب (٣١) أحادي الانتشار بناتج كمي من المركب (٣٠) وكلوريد ميثان سلفونيل methanesulfonyl chloride كما هو موصوف بالنسبة للمركب (٢٩) في مثال ٩ السابق؛ Rf ٠,٤ (أسيتات إثيل ethyl acetate: أسيتو نيتريل acetonitrile = ١ : ٥)؛ MS كتلة/ شحنة المحسوبة للصيغة C₁₇H₃₇O₁₀ هي ٤٣٣,٢١ (1+M⁺)، وعملياً وجد أنها ٤٣٣,٤٦٩.

أحادي مثيل إثير عاشر إيثيلين جليكول Decaethylene glycol monomethyl ether (٣٢):

تم تحضير المركب (٣٢) أحادي الانتشار من المركب (٣١) وثالث إيثيلين جليكول triethylene glycol أحادي الانتشار باستخدام طريقة المثال ١٧ الموصوفة سابقا. زيت؛ Rf ٠,٤١ (ميثانول methanol: كلوروفورم chloroform = ٦ : ١٠)؛ MS كتلة/ شحنة المحسوبة للصيغة $C_{21}H_{44}O_{11}$ هي ٤٧٢,٢٩ $(1+M^+)$ ، وعمليا وجد أنها ٤٧٢,٢٩.

٥ تنشيط أحادي مثيل إثير monomethyl ether عاشر إيثيلين جليكول:

يتم تنشيط أحادي مثيل إثير monomethyl ether عاشر إيثيلين جليكول أحادي الانتشار (٣٢) بطريقة مماثلة لتلك المستخدمة في مثال ٦ لتنشيط أحادي مثيل إثير monomethyl ether ثالث إيثيلين جليكول triethylene glycol لتوفير أحادي مثيل إثير monomethyl ether عاشر إيثيلين جليكول المنشط (٣٣).

١٠ مثال ١١

تحضير Lys^{B29} - أوليغومير oligomer - أنسولين المتحد

(أ) اتحاد الأنسولين insulin الأولى المستنسخ (I):

تم الحصول على الأنسولين الأولى Proinsulin المستنسخ I (بوزن جزيئي ١٠,٦٤٢ دالتون) من Biobras من Belo Horizonte، البرازيل. وأذيب $١٠ \times ٢,٣٢$ مللي مول من الأنسولين الأولى I Proinsulin من ١٠ مل من DMSO. وإلى المحلول أضيف ٣٢٤ ميكرو لتر من ثالث إيثيل أمين triethylamine. وتم تقليب المحلول الناتج لمدة ٥ دقائق، ثم أضيف محلول من مثيل سابع إيثيلين جليكول methylheptaethylene glycol منشط (أوليغومير oligomer (PEG7) - هكسيل) $(١٠ \times ٩,٣٠)$ مللي مول) في أسيتو نيتريل acetonitrile. وتمت متابعة مسار تفاعل اتحاد (اسيلة) بواسطة HPLC. وعند اكتمال التفاعل، يتم إطفاءه بإضافة ٣,٥٤ مل من محلول حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid مائي ٥%. ثم عولج خليط التفاعل واستبداله في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris- HCl، أس هيدروجيني ٧,٦. ويتم توضيح نمط HPLC للخليط الناتج، ناتج الاتحاد أوليغومير oligomer مع الأنسولين الأولى Proinsulin المستنسخ I، في شكل ١١.

(ب) الانشطار بمزيج إنزيمي لناتج الاتحاد أوليغومير oligomer الأنسولين الأولى

٢٥ Proinsulin المستنسخ I :

تم تحليل كمية قياسية من محلول Tris-HCl من الخليط الناتج من مثال ١١-أ بواسطة HPLC لتحديد تركيز عديد البيبتيد. وتم تحضير محلول من التريپسين (TPCK) معالجة؛ من بنكرياس (pancreas الأبقار) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. وتم تحضير محلول من كربوكسي بيبتيداز (B) carboxypeptidase (من بنكرياس pancreas الخنازير) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. ثم ترك الخليط الناتج من المثال ١١-أ (٠,٤٢٤ ميكرومول/مل) ليتفاعل مع التريپسين (٥,٩٧ $\times 10^{-4}$ ميكرومول/مل) وكربوكسي بيبتيداز (B) carboxypeptidase (١,٩٣ $\times 10^{-4}$ ميكرومول/مل). وبعد ٣٠ دقيقة، تم إطفاء التفاعل بإضافة ١,٥٨ مل من حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ١ % في أسيتو نيتريل acetonitrile. وتم تحديد النواتج الكبرى بواسطة زمن احتجاز HPLC (بالنسبة لأزمنة الاحتجاز للطرق المرجعية القياسية) وتحليل طيف الكتلة وبذلك تم الحصول على أنسولين insulin (١٠ %) وناتج اتحاد Lys^{B29} -هكسيل-PEG7- أوليجومير oligomer- أنسولين insulin (٨٤ ٥) (الأشكال ١١-١٣).

مثال ١٢

فصل نواتج اتحاد الأوليجومير oligomer مع الأنسولين الأولي Proinsulin المستنسخ I:

استخدمت HPLC ذات الطور العكسي لفصل النواتج الرئيسية من الخليط الناتج من تفاعل الاتحاد في المثال ١١-أ وتم حشو عمود HPLC (١,٠ سم قطر داخلي $\times 25$ سم طول) بطور ثابت C18 متوفر تجاريا المعروف بأنه مفيد لفصل البيبتيدات والبروتينات proteins، ثم إدخاله في نظام HPLC. وتم ضبط إتران النظام بمنظم ترويق، وهو خليط يشتمل على طور متحرك (أ) ٧٢ % (ماء مع حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ٠,١ %) وطور متحرك (ب) ٢٨ % (أسيتو نيتريل acetonitrile مع حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ٠,١ %) والذي تم توصيله بمعدل تدفق ٥ مل/دقيقة. وتم وضع محلول من الخليط الناتج في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦، على عمود الطور العكسي، وتم فصل النواتج وترويقها باستخدام تدرج فيه تمت زيادة مكون الأسيتو نيتريل acetone في منظم الترويق (الطور المتحرك (ب)) كما يلي:

طور متحرك (ب) ٢٨ % - ٣٠ % على مدى ٦٠ دقيقة، ثم

طور متحرك (ب) ٣٠ % - ٣٢ % على مدى ٣٠ دقيقة، ثم

طور متحرك (ب) ٣٢ % - ٣٦ % على مدى ٤٠ دقيقة.

وتم تجميع الأجزاء وتحليلها فردياً بواسطة HPLC لتحديد هوية ونقاء الناتج الموجود بها. ثم تم جمع أجزاء مشتركة محتوية على واحد من النواتج الأربعة (ناتج الاتحاد الاحادي-أ) ٥ (ناتج الاتحاد الاحادي-أ للأنسولين الأولي "I")، ناتج الاتحاد الاحادي-ب (ناتج الاتحاد الاحادي-ب للأنسولين الأولي "I")، ناتج الاتحاد الثنائي (ناتج الاتحاد الثنائي للأنسولين الأولي "I") وناتج الاتحاد الثلاثي (ناتج الاتحاد الثلاثي للأنسولين الأولي "I")، وأزيل المذيب بالتبخير الدوار. وتم استخدام تحليل HPLC (شكل - ١٤) وأطياف الكتلة لتحديد هوية ونقاء كل ناتج فصل.

مثال ١٣

١٠ الانشطار بمزيج إنزيمي لنواتج اتحاد الأنسولين الأولي I Proinsulin المستنسخ المفصولة:

أذيب كل ناتج اتحاد (الأحادي-أ، الاحادي-ب، الثنائي أو الثلاثي) الذي تم فصله باستخدام طريقة المثال-١٢، في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦، واستخدمت HPLC التحليلية لتحديد تركيز عديد الببتيد للمحلول الناتج. وتم تحضير محلول من التريسين (TPCK معالج؛ من بنكرياس pancreas الأبقار) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. وتم تحضير محلول من كربوكسي بيبتيديز B carboxypeptidase (من بنكرياس pancreas الخنازير) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. ثم ترك الخليط الخام (١ مللي مول) ليتفاعل مع التريسين trypsin (١,٣٩ × ١٠^{-٣} مللي مول) وكربوكسي بيبتيديز B carboxypeptidase (٤,٥٦ × ١٠^{-٤} مللي مول). وبعد ٣٠ دقيقة، تم إطفاء التفاعل بإضافة حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ١ % في أسيتو نيتريل acetonitrile. وعولج كل خليط ناتج من كل تفاعل وتحليله بواسطة HPLC. واستخدم زمن احتجاز HPLC بالنسبة لتلك الطرق القياسية وتحليل أطياف الكتلة، لتحديد هوية ونقاء كل ناتج (الجدول-١)

الجدول ١-

نواتج اتحاد الأوليجمير oligomer - الأنسولين الأولى I Proinsulin، ونواتج الانشطار (أو النواتج المتوقعة) بالمزيج الانزيمي لكل منها

الشكل	الناتج (الناتج المتوقع)	ناتج الاتحاد
١٦	أنسولين	الأنسولين الأولى I الاحادي-أ
-	(Lys - هكسيل - PEG7 - أوليجمير - بيبتيد قائد	الأنسولين الأولى I الاحادي-ب
١٥	Lys ^{B29} - هكسيل - PEG7 - أوليجمير - أنسولين	الأنسولين الأولى I الثنائي
-	(Lys ^{B29} - هكسيل - PEG7 - أوليجمير - أنسولين و	الأنسولين الأولى I الثلاثي
	Lys - هكسيل - PEG7 - أوليجمير - بيبتيد (C-	

مثال ١٤

- ٥ إنشطار نواتج اتحاد الأنسولين الأولى I Proinsulin المفصولة بواسطة تريپسين trypsin
تم فصل كل ناتج اتحاد (الأنسولين الأولى I Proinsulin الأحادي-أ، الأحادي-ب،
الثنائي، الثلاثي) باستخدام الطريقة الموصوفة في المثال ١٢، ويذاب كل منها في ١٠٠ مللي
مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦، ويتم تحليل المحلول الناتج بواسطة HPLC
لتحديد تركيز عديد البيبتيد. ويتم تحضير محلول من التريپسين trypsin (معالج؛ من
بنكرياس pancreas الأبقار) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦.
١٠ ثم يترك كل ناتج اتحاد (٣٠٠ مللي مول) ليتفاعل مع تريپسين trypsin (١ مللي مول). وبعد
٢٠ دقيقة، يتم إطفاء التفاعل بإضافة حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ١ % في
أسيتو نيتريل acetonitrile. ويتم فصل نواتج التفاعل وتحليلها بواسطة زمن احتجاز HPLC
وتحليل طيف الكتلة لتحديد الهوية. والنواتج المتوقعة هي أنسولين (Arg³¹) أو ناتج الاتحاد
١٥ Lys^{B29} - هكسيل - PEG7 - أوليجمير oligomer - أنسولين (Arg³¹) الموضح في الجدول ٢.

الجدول ٢

النواتج المتوقعة	ناتج الاتحاد
أنسولين (Arg^{31}) و Lys- هكسيل- PEG7- أوليجومير- البيبتيد- C	الأنسولين الاولي I الأحادي-أ
Lys ^{B29} - هكسيل- PEG7- أوليجومير- أنسولين (Arg^{31}) و البيبتيد- C	الأنسولين الاولي I الأحادي-ب
Lys ^{B29} - هكسيل- PEG7- أوليجومير- أنسولين (Arg^{31}) و Lys- هكسيل- PEG7- أوليجومير- البيبتيد- C	الأنسولين الاولي I الثنائي
Lys ^{B29} - هكسيل- PEG7- أوليجومير- أنسولين (Arg^{31}) و Lys- هكسيل- PEG7- أوليجومير- البيبتيد- C و Lys- هكسيل- PEG7- أوليجومير- البيبتيد القائد	الأنسولين الاولي I الثلاثي

مثال ١٥

إنشطار خليط إنشطار التربيسين trypsin بواسطة كربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase

تتم إزالة كمية قياسية من خليط التفاعل المحتوي على ناتج الاتحاد Lys^{B29}- هكسيل-

PEG7- أوليجومير oligomer- أنسولين (Arg^{31}) (٣٠٠ ملي مول) (من المثال ١٤) في ١٠٠ ٥

ملي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. ويتم تحضير محلول من كربوكسي

بيبتيداز B carboxypeptidase (من بنكرياس pancreas الخنازير) في ١٠٠ ملي مول من

منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. ويضاف كربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase

(١ ملي مول) إلى خليط التفاعل. وترك التفاعل ليستم لمدة ١٥ ساعة، ثم تم إطفائه بإضافة

حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ١ % من أسيتو نيتريل acetonitrile. ويتم ١٠

توضيح النواتج المتوقعة لكل تفاعل في الجدول ٣.

الجدول - ٣

ناتج الاتحاد	النواتج المتوقعة
الأنسولين الاولي I الأحادي-أ	أنسولين و Lys- هكسيل- PEG7- أوليجومير- البيبتيد- C
الأنسولين الاولي I الأحادي-ب	Lys ^{B29} - هكسيل- PEG7- أوليجومير- أنسولين و البيبتيد- C
الأنسولين الاولي I الثنائي	Lys ^{B29} - هكسيل- PEG7- أوليجومير- أنسولين و Lys- هكسيل- PEG7- أوليجومير- البيبتيد- C
الأنسولين الاولي I الثلاثي	Lys ^{B29} - هكسيل- PEG7- أوليجومير- أنسولين و Lys- هكسيل- PEG7- أوليجومير- البيبتيد- C و Lys- هكسيل- PEG7- أوليجومير- البيبتيد القائد

مثال ١٦

تحضير ناتج الاتحاد Lys^{B29}- أوليجومير oligomer- أنسولين

(أ) إنتاج الأنسولين الأولي Proinsulin المستسخ II:

تم الحصول على الأنسولين الأولي Proinsulin المستسخ II (بوزن جزيئي ١١,١٣٣ دالتون) من مؤسسة Itoham Foods من Ibaraki Pref، اليابان. وإحتوى الأنسولين الأولي Proinsulin المستسخ II على بيبتيد القائد وكان البيبتيد- C خاليا من شقوق اللايسين lysine. واذيب جزء ٢,٥٥ × ١٠^{-٣} ملي مول الأنسولين الأولي Proinsulin المستسخ II في ١٠ مل من DMSO. وإلى المحلول أضيف ٣٥٥ ميكرو لتر من ثالث إيثيل أمين triethylamine. وتم تقليب المحلول الناتج لمدة ٥ دقائق، ثم أضيف محلول من مثيل عديد إيثيلين جليكول Polyethylene Glycol منشط (PEGn- هكسيل) (٣ ± ٧ = n) و (٧ = n) (١٠,١ × ١٠^{-٣} ملي مول) في أسيتو نيتريل acetonitrile. وتمت متابعة مسار التفاعل بواسطة HPLC. وبعد اكتمال التفاعل، تم إطفأؤه بإضافة ٣,٧ مل من محلول حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid مائي ٥%. ثم عولج الخليط واستبدل في ١٠٠ ملي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. ويتم توضيح نمط HPLC لخليط ناتج الاتحاد الأوليجومير oligomer- الأنسولين الأولي Proinsulin المستسخ II في شكل ٢-.

(ب) الانشطار بمزيج إنزيمي لنواتج الاتحاد الأوليغومير oligomer - الأنسولين الأولى

Proinsulin المستنسخ II:

تم تحليل محلول Tris-HCl من الخليط الناتج في مثال ١٦- (أ) بواسطة HPLC لتحديد تركيز عدد البيبتيد فيه. وتم تحضير محلول من تريسين trypsin (TPCK معالج، من بنكرياس pancreas بقرى) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. وتم تحضير محلول من كربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase (من بنكرياس pancreas الخنازير) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. وترك الخليط الناتج (٠,٣٩٩ ميكرومول/مل) ليتفاعل مع تريسين trypsin ($10 \times 5,57$ ميكرومول/مل) وكربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase ($10 \times 1,82$ ميكرومول/مل). وبعد ٣٠ دقيقة، تم إطفاء التفاعل بإضافة ٥٥٠ ميكرو لتر من حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ١ % في أسيتو نيتريل acetonitrile. وتم تحديد النواتج الرئيسية بواسطة زمن احتجاز HPLC (بالنسبة لتلك الخاصة بالطرق القياسية المرجعة المعروفة) وتحليل طيف الكتلة. وبذلك تم الحصول على أنسولين insulin (٢٣ %) ونواتج الاتحاد Lys^{B29} - هكسيل - PEGn - أوليغومير oligomer - أنسولين insulin (٦٠ %) وغيره (١٧ %) (الأشكال ٩ - ١٠)

مثال ١٧ ١٥

فصل نواتج الاتحاد بين الأوليغومير oligomer والأنسولين الأولى Proinsulin المستنسخ

II:

استخدمت HPLC ذات الطور العكسي لفصل النواتج الرئيسية من الخليط الناتج من تفاعل الاتحاد في المثال ١٦- أ وتم حشو عمود HPLC (١,٠ سم قطر داخلي \times ٢٥ سم طول) بطور ثابت C18 متوفر تجارياً المعروف بأنه مفيد لفصل البيبتيدات peptides والبروتينات proteins، ثم إدخاله في نظام HPLC. وتم ضبط ائزان النظام بمنظم ترويق هو خليط من طور متحرك-أ ٧٥ % (الماء مع ٠,١ % من حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid) وطور متحرك-ب ٢٥ % (أسيتو نيتريل acetonitrile مع ٠,١ % حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid) والذي تم توصيله بمعدل تدفق ٥ مل/دقيقة. ووضع محلول Tris-HCl من الخليط الناتج من المثال ١٦- أ على العمود وتم فصل النواتج الرئيسية وترويقها باستخدام

٢٥

ترويق متدرج فيه تغير تركيب منظم الترويق من طول متحرك-ب ٢٥ % إلى طور متحرك-
ب ٣٥ % على مدى ١٢٠ دقيقة وتم تحليل كل من الأجزاء التي تم تجميعها بواسطة HPLC
لتحديد هوية نقاء الناتج الموجود بها. ثم تم تجميع الأجزاء المشتركة لكل ناتج الأنسولين الأولي
II Proinsulin الأحادي والأنسولين الأولي II Proinsulin الثنائي، وأزيل المذيب بالتبخير
الدوار. وتم تحديد هوية ونقاء كل ناتج بواسطة HPLC وتحليل طيف الكتلة (الأشكال ٢-٤).

مثال ١٨

إنشطار نواتج اتحاد الأنسولين الأولي Proinsulin المستنسخ II المفصولة بواسطة مزيج
إنزيمي Enzyme

أذيب كل ناتج اتحاد الأنسولين الأولي II Proinsulin (الأنسولين الأولي II Proinsulin
الأحادي، الثنائي أو الثلاثي) الذي تم فصله باستخدام المثال ١٧ في ١٠٠ مللي مول من منظم
Tris- HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦، وتم تحليل كمية قياسية من المحلول بواسطة HPLC لتحديد
تركيز عديد الببتيدية polypeptide. وتم تحضير محلول من التربيسين trypsin (معالج TPCK
من بنكرياس الأبقار) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني
٧,٦. وتم تحضير محلول من كربوكسي بيبتيديز B carboxypeptidase (من بنكرياس
pancreas الخنازير) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. وترك
ناتج الاتحاد (٠,١٢٧ ميكرومول/مل) ليتفاعل مع ترييسين trypsin (١,٧٧ × ١٠^{-٤}
ميكرومول/مل) وكربوكسي بيبتيديز B carboxypeptidase (٥,٧٧ × ١٠^{-٥} ميكرومول/
مل). وبعد ٣٠ دقيقة، تم إطفاء التفاعل بإضافة ٢٥٠ ميكرو لتر من حمض ثالث فلورو أسيتيك
trifluoroacetic acid ١ % في أسيتو نيتريل acetonitrile. وبفصل النواتج الرئيسية متبوعا
بتحديد الهوية بواسطة زمن احتجاز HPLC مقابل الطرق القياسية المرجعية وتحليل طيف الكتلة
أظهرت إنتاج الأنسولين insulin أو أنسولين B-29 مؤسبل acylated - هكسيل PEG7- hexyl
في التفاعل. ويتم توضيح النواتج في كل تفاعل في الجدول - ٤.

الجدول - ٤

الناتج	النواتج المتوقعة	ناتج الاتحاد
١٥ %	أنسولين	الأنسولين الأولي II Proinsulin الاحادي
٨٥ %	Lys ^{B29} - هكسيل - PEGn - أوليجومير - أنسولين	
٩٢ %	Lys ^{B29} - هكسيل - PEGn - أوليجومير - أنسولين	الأنسولين الأولي II Proinsulin الثنائي

مثال ١٩

إنشطار نواتج اتحاد الأنسولين الأولي II Proinsulin المفصولة، بواسطة تريپسين trypsin أذيب كل ناتج اتحاد (الأنسولين الأولي II Proinsulin الأحادي، الثنائي أو الثلاثي) من المثال ١٧ في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦، وتم تحليل المحلول الناتج بواسطة HPLC لتحديد تركيز عديد الببتيد به. وتم تحضير محلول من التريپسين trypsin (TPCK معالج، من بنكرياس pancreas الأبقار) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. ثم ترك كل ناتج اتحاد (٠,١٢٧ ميكرومول/مل) ليتفاعل مع التريپسين trypsin (٤,٢٣ × ١٠^{-٤} ميكرومول/مل). وبعد ٢٠ دقيقة، تم إطفاء التفاعل بإضافة ٢٥٠ ميكرو لتر من حمض ثالث فلورو خليك trifluoroacetic acid ١ % في أسيتو نيتريل acetonitrile. وأظهر فصل النواتج الرئيسية متبوعا بتحديداتها بواسطة زمن احتجاز HPLC وتحليل طيف الكتلة أنه تم إنتاج الأنسولين insulin (Arg³¹) أو ناتج الاتحاد Lys^{B29} - هكسيل - PEGn - hexyl - أوليجومير - أنسولين insulin (Arg³¹) في التفاعل. ويتم توضيح النواتج لكل تفاعل في الجدول-٥.

الجدول - ٥

النتائج	النواتج المتوقعة	نتائج الاتحاد
١٠ %	أنسولين (Arg^{31})	الأنسولين الأولي II Proinsulin الأحادي
٨٠ %	Lys^{B29} - هكسيل - PEGn - أوليجومير - أنسولين (Arg^{31})	
٩٠ %	Lys^{B29} - هكسيل - PEGn - أوليجومير - أنسولين (Arg^{31})	الأنسولين الأولي II Proinsulin الثنائي

مثال ٢٠

إنشطار خليط إنشطار التريبسين trypsin، بواسطة كربوكسي بيبتيداز carboxypeptidase

B

أزيلت كمية قياسية من خليط التفاعل من Lys^{B29} - هكسيل - hexyl - PEG7 - أوليجومير oligomer - أنسولين (Arg^{31}) ($3,10 \times 10^{-6}$ مولي مول) من المثال -١٩. وتم تحضير محلول من كربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase (من بنكرياس pancreas الخنازير) في ١٠٠ مولي مول من منظم Tris-HCl بأس هيدروجيني ٦,٧. وأضيف كربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase ($1,03 \times 10^{-7}$) إلى خليط التفاعل. وترك التفاعل يستمر لمدة ١٥ ساعة، ثم تم إطفاءه بإضافة حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ١ % في أسيتو نيتريل acetonitrile. وبعد المعالجة، تم تحليل نواتج التفاعل بواسطة HPLC. واستخدم زمن الاحتجاز وتحليل طيف الكتلة لتحديد الهوية. وتم إنتاج الأنسولين insulin (٢٣ %) و Lys^{B29} - هكسيل - hexyl - PEGn - أوليجومير oligomer - أنسولين insulin (٦٠ %) (الأشكال ٥، ٧، ٨) من تفاعل الأنسولين الأولي II Proinsulin الأحادي الاتحاد. ويتم توضيح النواتج المتوقعة من تفاعل الأنسولين الأولي II Proinsulin ثنائي الاتحاد في الجدول -٦.

الجدول ٦

الناتج	النواتج المتوقعة	ناتج الاتحاد
٢٣ %	أنسولين و	II Proinsulin الأنسولين الأولي الاحادي
٦٠ %	Lys ^{B29} - هكسيل - PEGn - أوليجومير - أنسولين	
	(Lys ^{B29} - هكسيل - PEGn - أوليجومير - أنسولين)	II Proinsulin الأنسولين الأولي الثنائي

مثال ٢١

تحضير ناتج الاتحاد Lys^{B29} - أوليجومير oligomer - أنسولين

(أ) اتحاد الأنسولين الأولي Proinsulin البشري الطبيعي

٥ يذاب الأنسولين الأولي Proinsulin البشري الطبيعي (شركة Sigma Chemical Co.) (٣,٢٠ × ١٠^{-٤} مللي مول) في ٥ مل من DMSO. وإلى المحلول أضيف ٤٥ ميكرو لتر من ثالث إيثيل أمين triethylamine. وتم تقليب المحلول لمدة ٥ دقائق قبل إضافة محلول من أوليجومير PEG7 oligomer - هكسيل hexyl منشط (٦,٤ × ١٠^{-٤} مللي مول) في أسيتو نيتريل acetonitrile. وبعد تقدم التفاعل بحيث يشير تحليل HPLC أنه قد تم استهلاك الأنسولين الأولي Proinsulin (أو لم يعد تركيز الأنسولين الأولي Proinsulin ينخفض أكثر)، يتم إطفاء التفاعل بإضافة ٠,٥ مل من محلول حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid مائي ٥ % ثم عولج خليط التفاعل واستبداله في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦.

(ب) إنشطار ناتج الاتحاد الأوليجومير oligomer - الأنسولين الأولي Proinsulin الطبيعي

بمزيج إنزيمي: ١٥

يتم تحليل كمية قياسية من محلول Tris-HCl من الخليط الناتج من المثال ٢١-أ بواسطة HPLC لتحديد تركيز عديد البيبتيد فيه. ويتم تحضير محلول من التربيسين trypsin (TPCK)

معالج؛ من بنكرياس pancreas الأبقار) في ١٠٠ ملي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. ويتم تحضير محلول من كربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase (من بنكرياس pancreas الخنازير) في ١٠٠ ملي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. ثم ترك الخليط الخام (١ مول مكافئ) ليتفاعل مع تريسين trypsin ($1,39 \times 10^{-3}$ مول مكافئ) وكربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase ($4,56 \times 10^{-4}$ مول مكافئ). وبعد ٣٠ دقيقة، يتم إطفاء التفاعل بإضافة حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ١ % في أسيتو نيتريل acetonitrile. ويعالج الخليط الناتج من التفاعل ويتم تحليله بواسطة HPLC. ويستخدم زمن الاحتجاز (مقابل ذلك الخاص بالطرق القياسية المرجعية) وتحليل طيف الكتلة لتحديد الهوية. والنواتج المتوقعة من التفاعل هي الأنسولين insulin وناتج الاتحاد Lys^{B29} -هكسيل PEG7-hexyl- أوليغومير oligomer- أنسولين insulin. ١٠

مثال ٢٢

فصل نواتج اتحاد الأنسولين الأولى Proinsulin البشري الطبيعي

يتم فصل كل ناتج رئيسي من تفاعل الاتحاد الموصوف في مثال ١١-أ باستخدام HPLC ذات الطور العكسي ويتم حشو عمود (بقطر ١,٠ سم × طول ٢٥ سم) بواسطة طور ثابت C18 متوفر تجارياً معروف بفائدته في تنقية عديد البيبتيدات peptides والبروتينات proteins، ثم يتم إدخاله في نظام HPLC. ويتم ضبط إتران النظام بمنظم ترويق يشتمل على خليط من طور متحرك-أ ٧٥ % (الماء مع ٠,١ % من حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid) وطور متحرك-ب ٢٥ % (أسيتو نيتريل acetonitrile مع ٠,١ % من حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid). ويوضع محلول Tris-HCl من الخليط الناتج من المثال ٢١-أ على العمود، ويتم فصل النواتج الرئيسية وترويقها باستخدام ترويق مندرج فيه تزداد نسبة مكون الأسيتو نيتريل acetonitrile من ٢٥ % - ٣٥ % على مدى ١٢٠ دقيقة. ويتم تجميع الأجزاء وتحليلها بواسطة HPLC لتحديد هوية ونقاء الناتج فيها. ويتم تجميع الأجزاء المشتركة من كل ناتج، وإزالة المذيب بالتبخير الدوار. ويتم تحديد هوية ونقاء كل قمة ناتج بواسطة HPLC وقياس طيف الكتلة. وتتكون النواتج المتوقعة من ٢ من نواتج الاتحاد الأحادية

للأنسولين الأولي البشري، ناتج اتحاد ثنائي واحد من الأنسولين الأولي Proinsulin البشري وناتج اتحاد ثلاثي واحد من الأنسولين الأولي Proinsulin البشري.

مثال ٢٣

إنشطار نواتج اتحاد الأنسولين الأولي Proinsulin البشري الطبيعي المفصولة، بواسطة مزيج إنزيمي:

٥

يذاب كل ناتج الاتحاد الناتج باستخدام طريقة المثال ٢٢ في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦، ويتم تحليل المحلول الناتج بواسطة HPLC لتحديد تركيز عديد البيبتيدية. ويتم تحضير محلول من تريپسين (TPCK) من بنكرياس pancreas (الأبقار) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. ويتم تحضير محلول من كربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase (من بنكرياس pancreas الخنازير) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. ثم يترك الخليط الخام (١ مول مكافئ) ليتفاعل مع تريپسين trypsin (١,٣٩ × ١٠^{-٣} مول مكافئ) وكربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase (٤,٥٦ × ١٠^{-٤} مول مكافئ). وبعد ٣٠ دقيقة، يتم إطفاء التفاعل بإضافة حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ١ % في أسيتو نيتريل acetonitrile. وتعالج النواتج ويتم تحليلها بواسطة HPLC. ويستخدم زمن الاحتجاز (مقارنة بذلك الخاص بالطرق القياسية) وتحليل طيف الكتلة لتحديد الهوية. والنواتج المتوقعة هي الأنسولين insulin أو ناتج الاتحاد Lys^{B29}-hexyl-PEG7-oligomer أوليجومير الأنسولين insulin.

١٠

١٥

مثال ٢٤

إنشطار نواتج اتحاد الأنسولين الأولي Proinsulin البشري الطبيعي المفصولة، بواسطة تريپسين trypsin

٢٠

يذاب كل ناتج تم الحصول عليه بطريقة المثال ٢٢ في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦، ويتم تحليل المحلول الناتج بواسطة HPC لتحديد تركيز عديد البيبتيد فيه. ويتم تحضير محلول من تريپسين (TPCK) من بنكرياس pancreas (الأبقار) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. ثم ترك ناتج الاتحاد

٢٥

(٣٠٠ مول مكافئ) لينتفاعل مع التربيسين trypsin (١ مول مكافئ). وبعد ٢٠ دقيقة، يتم إطفاء التفاعل بإضافة حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ١ % في أسيتو نيتريل acetonitrile. عولجت النواتج ويتم تحليلها بواسطة HPLC. ويستخدم زمن الاحتجاز وقياس طيف الكتلة لتحديد هوية المركب. والنواتج المتوقعة من التفاعل هي الأنسولين (Arg³¹) أو Lys^{B29}-hexyl-PEG7-oligomer أنسولين (Arg³¹).

مثال ٢٥

B carboxypeptidase إنشطار خليط إنشطار التربيسين trypsin بواسطة كربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase تزال كمية قياسية من خليط التفاعل من Lys^{B29}-hexyl-PEG7-oligomer أنسولين (Arg³¹) (٣٠٠ مللي مول) من المثال ٢٤. ويتم تحضير محلول من كربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase (من بنكرياس pancreas الخنازير) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. ويضاف كربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase (١ مللي مول) إلى خليط التفاعل. ويترك التفاعل ليستمر لمدة ١٥ ساعة. ثم يتم إطفائه بإضافة ١ % من حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid في أسيتو نيتريل acetonitrile وتعالج النواتج ويتم تحليلها بواسطة HPLC. ويستخدم زمن الاحتجاز وتحليل طيف الكتلة لتحديد الهوية والنواتج المتوقعة هي الأنسولين insulin أو Lys^{B29}-hexyl-PEG7-oligomer أنسولين insulin.

مثال ٢٦

التحضير المثالي لناتج الاتحاد Lys^{B29}-oligomer - الأنسولين insulin يشير تحليل البيانات التجريبية من المثال ١١ إلى أنه يمكن الحصول على ناتج الاتحاد Lys^{B29}-hexyl-PEG7-oligomer أنسولين insulin وناتج الاتحاد Lys^{B29}-hexyl-PEG7-oligomer أنسولين insulin بناتج عالي ونقاء عالي عن طريق: (أ) أسيلة مجموعة الامين- ايسيلون في كل شقوق اللايسين lysine الموجودة في مادة الأنسولين الأولى Proinsulin الخام، و (ب) إنشطار الأنسولين الأولى Proinsulin الناتج المتحد بالكامل مع الأوليغومير oligomer بواسطة مزيج إنزيمي يتكون من ترييسين وكربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase. وتم الحصول على التأكيد العملي لهذه النظرية كما يلي:

(أ) اتحاد الأنسولين الأولي Proinsulin المستنسخ I:

تم الحصول على الأنسولين الأولي Proinsulin المستنسخ I (بوزن جزيئي ١٠,٦٤٢ دالتون) من Biobras من Belo Horizonte، البرازيل. وأذيب ٢,٣٢ × ١٠^{-٣} مللي مول من الأنسولين الأولي I Proinsulin من ١٠ مل من DMSO. وإلى المحلول أضيف ٣٢٤ ميكرو لتر من ثالث إيثيل أمين triethylamine. وتم تغليب المحلول الناتج لمدة ٥ دقائق، ثم أضيف محلول من مثيل سابع إيثيلين جليكول methylheptaethylene glycol منشط (أوليجومير oligomer (PEG7) - هكسيل (hexyl) (٤-٦ مول مكافئ؛ كافية لتحويل كل الأنسولين الأولي Proinsulin I إلى ناتج الاتحاد الثلاثي) في أسيتو نيتريل acetonitrile. وتمت متابعة مسار تفاعل اتحاد (أسيلة acylation) بواسطة HPLC. وعند اكتمال التفاعل، يتم إطفائه بإضافة ٣,٥٤ مل من محلول حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid مائي ٥ %. ثم عولج خليط التفاعل واستبداله في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris- HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. ومن المتوقع أن يظهر نمط HPLC للخليط الناتج، ناتج اتحاد الأنسولين الأولي Proinsulin المستنسخ I مع الأوليجومير oligomer، فتم مناظرة لناتج الاتحاد الثلاثي (كل Lys والطرف -N- متحدة) وناتج الاتحاد الثنائي فقط.

(ب) إنشطار ناتج اتحاد الأوليجومير oligomer مع الأنسولين الأولي Proinsulin المستنسخ I، بمزيج إنزيمي: ١٥

تم تحليل كمية قياسية من محلول Tris-HCl من الخليط الناتج من مثال ١٦-أ بواسطة HPLC لتحديد تركيز عديد البيبتيد. وتم تحضير محلول من التريبسين trypsin (TPCK معالج؛ من بنكرياس الأبقار) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. وتم تحضير محلول من كربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase (من بنكرياس pancreas الخنازير) في ١٠٠ مللي مول من منظم Tris-HCl، بأس هيدروجيني ٧,٦. ثم ترك الخليط الناتج من المثال ١٦-أ (٠,٤٢٤ ميكرومول/مل) ليتفاعل مع التريبسين trypsin (٥,٩٧ × ١٠^{-٤} ميكرومول/مل) وكربوكسي بيبتيداز B carboxypeptidase (١,٩٣ × ١٠^{-٤} ميكرومول/مل). وبعد ٣٠ دقيقة، تم إطفاء التفاعل بإضافة ١,٥٨ مل من حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ١ % في أسيتو نيتريل acetonitrile. وتم تحديد النواتج الكبرى ٢٥

بواسطة زمن احتجاز HPLC (بالنسبة لأزمة الاحتجاز للطرق المرجعية القياسية) وتحليل طيف الكتلة. ومن المتوقع الحصول على ناتج إتحاد Lys^{B29} -هكسيل-PEG7-أوليغومير-oligomer-الأنسولين insulin، ناتج اتحاد الأنسولين insulin الوحيد الموجود، بناتج ٩٥ % تقريبا. ويتم أيضا الحصول على Lys^1 -هكسيل-PEG7-أوليغومير-oligomer البيبتيد- C بناتج مقارب. ٥

قد تم وصف الاختراع فيما سبق بالإشارة إلى التجسيمات المفضلة له. وهذه التجسيمات ليس من شأنها تحديد الاختراع، ولكنها لغرض التوضيح. ويتم تحديد مجال الإختراع بعناصر الحماية التالية.

عناصر الحماية

- ١- طريقة لتخليق اتحاد عديد بيبتيدي الانسولين - أوليجومير insulin polypeptide-oligomer ١
- تشمّل: ٢
- ٣ اتصال عديد بيبتيدي الانسولين الاولي proinsulin polypeptide يشمل عديد بيبتيدي الانسولين
- ٤ insulin polypeptide مقترن مع بيبتيدي peptide واحد أو أكثر بواسطة رابطة (روابط)
- ٥ بيبتيديّة قادرة على الانشقاق لإنتاج عديد بيبتيدي الانسولين insulin polypeptide مع
- ٦ أوليجومير oligomer يشمل جزء محب للماء hydrophilic وجزء محب للدهون (يذوب في
- ٧ الدهون) lipophilic تحت شروط كافية لربط أوليجومير oligomer مع قسم عديد بيبتيدي
- ٨ الانسولين insulin polypeptide من عديد بيبتيدي الانسولين الاولي polypeptide
- ٩ proinsulin وتوفير اتحاد عديد بيبتيدي الانسولين الاولي proinsulin polypeptide مع
- ١٠ oligomer ؛ وانشقاق بيبتيدي peptide واحد أو أكثر من اتحاد عديد بيبتيدي الانسولين الاولي
- ١١ proinsulin polypeptide لتوفير اتحاد عديد بيبتيدي الانسولين - أوليجومير insulin
- ١٢ polypeptide-oligomer.
- ٢- الطريقة طبقاً لعنصر الحماية ١، حيث اتصال عديد بيبتيدي الانسولين الاولي polypeptide
- ٢ proinsulin مع أوليجومير oligomer يشمل:
- ٣ اتصال أوليجومير oligomer مع عامل تنشيط تحت شروط كافية لتوفير أوليجومير
- ٤ oligomer منشط قادر على الاقتران مع وظيفة نيكولوفيليك nucleophilic على بيبتيدي
- ٥ الانسولين الاولي proinsulin polypeptide ؛ و
- ٦ اتصال أوليجومير oligomer المنشط مع بيبتيدي الانسولين الاولي proinsulin polypeptide
- ٧ تحت شروط كافية لتوفير اتحاد بيبتيدي الانسولين الاولي proinsulin polypeptide مع
- ٨ أوليجومير oligomer.
- ٣- الطريقة طبقاً لعنصر ٢، حيث يجري في موضعه اتصال أوليجومير oligomer مع عامل
- ٢ التنشيط واتصال أوليجومير oligomer المنشط مع بيبتيدي الانسولين الاولي polypeptide
- ٣ . proinsulin
- ٤- الطريقة طبقاً لعنصر الحماية ٢، حيث النسبة المولارية من أوليجومير oligomer المنشط
- ٢ إلى بيبتيدي الانسولين الاولي proinsulin polypeptide تكون أكبر من حوالي ١:١.

- ١ ٥- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٢، حيث النسبة المولارية من أوليغومير oligomer المنشط
- ٢ إلى مع ببتييد الانسولين الاولي proinsulin polypeptide تكون أكبر من حوالي ١:٣.
- ١ ٦- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٢، حيث النسبة المولارية من أوليغومير oligomer المنشط
- ٢ إلى مع ببتييد الانسولين الاولي proinsulin polypeptide تكون أكبر من حوالي ١:٤.
- ١ ٧- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٦، حيث انتاجية اتحاد عديد ببتييد الانسولين - أوليغومير
- ٢ insulin polypeptide-oligomer تكون أكبر من ٧٥٪.
- ١ ٨- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٦، حيث انتاجية اتحاد عديد ببتييد الانسولين - أوليغومير
- ٢ insulin polypeptide-oligomer تكون أكبر من ٨٠٪.
- ١ ٩- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٦، حيث انتاجية اتحاد عديد ببتييد الانسولين - أوليغومير
- ٢ insulin polypeptide-oligomer تكون أكبر من ٨٥٪.
- ١ ١٠- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٦، حيث انتاجية اتحاد عديد ببتييد الانسولين - أوليغومير
- ٢ insulin polypeptide-oligomer تكون أكبر من ٩٠٪.
- ١ ١١- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث انتاجية اتحاد عديد ببتييد الانسولين - أوليغومير
- ٢ insulin polypeptide-oligomer تكون أكبر من ٧٥٪.
- ١ ١٢- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث انتاجية اتحاد عديد ببتييد الانسولين - أوليغومير
- ٢ insulin polypeptide-oligomer تكون أكبر من ٨٠٪.
- ١ ١٣- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث انتاجية اتحاد عديد ببتييد الانسولين - أوليغومير
- ٢ insulin polypeptide-oligomer تكون أكبر من ٨٥٪.
- ١ ١٤- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث انتاجية اتحاد عديد ببتييد الانسولين - أوليغومير
- ٢ insulin polypeptide-oligomer تكون أكبر من ٩٠٪.
- ١ ١٥- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث انتاجية اتحاد عديد ببتييد الانسولين - أوليغومير
- ٢ insulin polypeptide-oligomer تكون أكبر من ٩٥٪.
- ١ ١٦- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث عديد ببتييد الانسولين insulin polypeptide له
- ٢ سلسلة أ A عديد ببتييد polypeptide سلسلتب B عديد ببتييد polypeptide ، وحيث
- ٣ ببتييد peptide واحد أو أكثر يشمل اتصال ببتييد peptide مقترن عند طرف أول مع
- ٤ الطرف C من السلسلة ب B لعديد الببتييد polypeptide ومقترن عند طرف ثان مع الطرف
- ٥ N من السلسلة أ A لعديد الببتييد polypeptide.

- ١٧- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١٦، حيث بببتيد peptide الاتصال يكون ١
- C-peptide polypeptide. ٢
- ١٨- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١٦، حيث بببتيد peptide الاتصال يكون C-peptide. ١
- ١٩- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١٦، حيث بببتيد peptide الاتصال يكون خاليا من مخلفات ١
- اللايسين lysine. ٢
- ٢٠- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١٦، حيث بببتيد peptide الواحد أو أكثر يشمل أيضا بببتيد ١
- peptide قائد مقترن مع الطرف N من السلسلة ب B لعدد بببتيد polypeptide. ٢
- ٢١- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٢٠، حيث بببتيد peptide القائد يكون خاليا من مخلفات ١
- اللايسين lysine. ٢
- ٢٢- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٢٠، حيث عديد بببتيد الانسولين insulin polypeptide له ١
- سلسلة أ A لعدد بببتيد polypeptide و سلسلة ب B لعدد بببتيد polypeptide ، وحيث ٢
- بببتيد peptide الواحد أو أكثر يشمل بببتيد peptide اتصال مقترن عند طرف أول مع ٣
- الطرف C من السلسلة ب B لعدد بببتيد polypeptide ومقترن عند طرف ثان مع الطرف ٤
- N من السلسلة أ A لعدد بببتيد polypeptide. ٥
- ٢٣- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث عديد بببتيد الانسولين insulin polypeptide له ١
- سلسلة أ A لعدد بببتيد polypeptide و سلسلة ب B لعدد بببتيد polypeptide ، وحيث ٢
- بببتيد peptide الواحد أو أكثر يكون بببتيد peptide اتصال مقترن عند طرف أول مع ٣
- الطرف C من السلسلة ب B لعدد بببتيد polypeptide ومقترن عند طرف ثان مع الطرف ٤
- N من السلسلة أ A لعدد بببتيد polypeptide ، و بببتيد peptide قائد مقترن مع الطرف N ٥
- من السلسلة ب B لعدد بببتيد polypeptide . ٦
- ٢٤- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث عديد بببتيد الانسولين الاولي polypeptide ١
- proinsulin هو إنسولين أولي proinsulin. ٢
- ٢٥- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث عديد بببتيد الانسولين الاولي polypeptide ١
- proinsulin هو إنسولين أولي proinsulin مقترن عند الطرف N من السلسلة ب B مع ٢
- بببتيد peptide القائد بوسطة رابطة بببتيدية peptide قابلة للانشقاق. ٣
- ٢٦- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث عديد بببتيد الانسولين insulin polypeptide هو ١
- أنسولين insulin. ٢

- ٢٧- الطريقة لعنصر الحماية ٢٦، حيث يقترن أوليجومير oligomer مع لايسين lysine عند
١
- الموضع B29 من الانسولين insulin.
٢
- ٢٨- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث عديد ببيتيد الأنسولين insulin polypeptide هو
١
- مثيل انسولين insulin analog مختار من المجموعة المتكونة من GLYA21 insulin
٢
- آدمي، GLYA21 GlnB3 insulin آدمي، AlaA21 insulin آدمي، AlaA21 GlnB3
٣
- insulin آدمي، GlnB3 insulin آدمي، GluB30 insulin آدمي، GlyA21 GluB30
٤
- insulin آدمي، GlyA21 GlnB3 GluB30 insulin آدمي، GlnB3 GluB30 insulin
٥
- آدمي، AspB28 insulin آدمي، LysB28 insulin آدمي، LeuB28 insulin آدمي،
٦
- ValB28 insulin آدمي، Ala28 insulin آدمي، Asp28 ProB29 insulin آدمي،
٧
- ValB28 ProB29 insulin آدمي، LysB28 ProB29 insulin آدمي، LeuB28 ProB29 insulin
٨
- ProB29 insulin آدمي، AlaB28 ProB29 insulin آدمي.
٩
- ٢٩- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث اتحاد عديد ببيتيد الانسولين مع أوليجومير insulin
١
- polypeptide-oligomer يكون متوازن الازدواج amphiphilically balanced.
٢
- ٣٠- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث يوجد أوليجومير oligomer جوهريا كخليط أحادي
١
- مشتت.
٢
- ٣١- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث يوجد أوليجومير oligomer كخليط أحادي مشتت.
١
- ٣٢- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث الجزء المحب للماء hydrophilic هو جزء
١
- polyalkylene glycol.
٢
- ٣٣- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٣٢، حيث الجزء polyalkylene glycol هو جزء
١
- polyethylene glycol.
٢
- ٣٤- الطريقة method طبقا لعنصر الحماية ٣٢، حيث الجزء polyalkylene glycol له على
١
- الأقل ١ و ٥٠ وحدة فرعية polyalkylene glycol.
٢
- ٣٥- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٣٢، حيث الجزء polyalkylene glycol له بين ٣ و ٥٠
١
- وحدة فرعية polyalkylene glycol.
٢
- ٣٦- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٣٢، حيث الجزء polyalkylene glycol له بين ٢ و ١٠
١
- وحدة فرعية polyalkylene glycol.
٢

- ٣٧- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٣٢، حيث الجزء polyalkylene glycol له بين ٤ و ١٠ ١
وحدة فرعية polyalkylene glycol. ٢
- ٣٨- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٣٢، حيث الجزء polyalkylene glycol له على الأقل ٢ ١
وحدة فرعية polyalkylene glycol. ٢
- ٣٩- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic هو جزء الكيل ١
alkyl أو حمض دهني fatty acid. ٢
- ٤٠- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ١ و ٢٨ ١
ذرة كربون. ٢
- ٤١- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ٢ و ٢٤ ١
ذرة كربون. ٢
- ٤٢- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ٣ و ١٨ ١
ذرة كربون. ٢
- ٤٣- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ٤ و ١٢ ١
ذرة كربون. ٢
- ٤٤- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ٥ و ٧ ذرة ١
كربون. ٢
- ٤٥- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ٤ و ١٤ ١
ذرة كربون. ٢
- ٤٦- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١، حيث انشقاق بيبتيدي peptide واحد أو أكثر من اتحاد عديد ١
بيبتيد الانسولين الأولي - أوليجومير proinsulin polypeptide-oligomer يشمل اتصال ٢
اتحاد عديد بيبتيدي الانسولين الأولي - أوليجومير proinsulin polypeptide-oligomer مع ٣
- إنزيم enzyme واحد أو أكثر قادر على انشقاق الرابطة (الروابط) بين البيبتيد peptide ٤
الواحد أو أكثر و عديد بيبتيدي انسولين insulin polypeptide تحت شروط كافية لانشقاق ٥
بيبتيد peptide واحد أو أكثر من اتحاد عديد بيبتيدي الانسولين الأولي - أوليجومير proinsulin ٦
polypeptide-oligomer. ٧
- ٤٧- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٤٦، حيث يختار الإنزيم enzyme الواحد أو أكثر من ١
المجموعة المتكونة من carboxy peptidase B، trypsin، وخليط منها. ٢

- ١ ٤٨- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١٦، حيث بببتيد peptide الاتصال له متخلف amino acid
- ٢ طرفي عند الطرف الأول، وحيث انشقاق بببتيد peptide الاتصال من اتحاد عديد بببتيد
- ٣ الانسولين الأولي - أوليجومير proinsulin polypeptide-oligomer يشمل:
- ٤ اتصال اتحاد عديد بببتيد الانسولين الأولي - أوليجومير proinsulin polypeptide-
- ٥ oligomer مع إنزيم enzyme أول تحت شروط كافية لتوفير اتحاد متخلف amino acid
- ٦ طرفي عديد بببتيد الانسولين مع أوليجومير insulin polypeptide-oligomer؛ و
- ٧ اتصال اتحاد متخلف amino acid طرفي عديد بببتيد الانسولين مع أوليجومير insulin
- ٨ polypeptide-oligomer مع إنزيم enzyme ثان تحت شروط كافية لتوفير اتحاد عديد
- ٩ بببتيد الانسولين مع أوليجومير insulin polypeptide-oligomer.
- ١ ٤٩- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٤٨، حيث متخلف amino acid الطرفي هو متخلف ارجنين
- ٢ .arginine
- ١ ٥٠- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٤٩، حيث عديد بببتيد الانسولين insulin polypeptide هو
- ٢ انسولين insulin، حيث بببتيد peptide الاتصال هو C-peptide آدمي.
- ١ ٥١- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٤٨، حيث اتصال اتحاد عديد بببتيد الانسولين الأولي -
- ٢ أوليجومير proinsulin polypeptide-oligomer مع إنزيم enzyme أول واتصال اتحاد
- ٣ متخلف amino acid طرفي عديد بببتيد الانسولين - أوليجومير insulin polypeptide-
- ٤ oligomer مع إنزيم enzyme ثان يحدث جوهريا مترامنا.
- ١ ٥٢- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٥١، حيث يتوفر الإنزيم enzyme الأول والإنزيم enzyme
- ٢ الثاني في خليط يشمل الإنزيم enzyme الأول والإنزيم enzyme الثاني.
- ١ ٥٣- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٤٨، حيث الإنزيم enzyme الأول هو trypsin، وحيث
- ٢ الإنزيم enzyme الثاني هو B carboxy peptidase.
- ١ ٥٤- طريقة لتخليق اتحاد عديد بببتيد انسولين- اسيل أوليجومير insulin polypeptide-acyl
- ٢ oligomer تشمل انشقاق إنزيمي لأجل بببتيد peptide واحد أو أكثر من اتحاد عديد بببتيد
- ٣ انسولين أولي - اسيل أوليجومير insulin polypeptide-acyl oligomer لتوفير اتحاد
- ٤ عديد بببتيد انسولين- اسيل أوليجومير insulin polypeptide-acyl oligomer.
- ١ ٥٥- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٥٤، حيث عديد بببتيد الأنسولين insulin polypeptide له
- ٢ سلسلة أ A بببتيدية polypeptide و سلسلة ب B بببتيدية polypeptide، وحيث بببتيد

- ٣ peptide واحد أو أكثر يشمل بببتيد peptide اتصال مقترن عند طرف أول مع الطرف C
- ٤ من بببتيد polypeptide السلسلة ب B ومقترن عند طرف ثان مع الطرف N من بببتيد
- ٥ polypeptide السلسلة أ A.
- ١ ٥٦- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٥٥، حيث بببتيد peptide الاتصال يكون
- ٢ C-peptide polypeptide.
- ١ ٥٧- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٥٥، حيث بببتيد peptide الاتصال يكون C-peptide.
- ١ ٥٨- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٥٥، حيث بببتيد peptide الاتصال يكون خاليا من مخلفات
- ٢ اللايسين lysine.
- ١ ٥٩- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٥٥، حيث بببتيد peptide الواحد أو أكثر يشمل أيضا بببتيد
- ٢ peptide قائد مقترن مع الطرف N من بببتيد polypeptide السلسلة ب B.
- ١ ٦٠- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٥٥، حيث بببتيد peptide القائد يكون خاليا من مخلفات
- ٢ اللايسين lysine.
- ١ ٦١- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٥٤، حيث عديد بببتيد انسولين الاولي polypeptide
- ٢ proinsulin هو انسولين أولي proinsulin.
- ١ ٦٢- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٥٤، حيث عديد بببتيد انسولين الاولي polypeptide
- ٢ proinsulin هو انسولين أولي proinsulin مقترن عند الطرف N مع بببتيد peptide القائد
- ٣ بواسطة رابطة بببتيدية peptide قابلة للانشقاق.
- ١ ٦٣- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٥٤، حيث عديد بببتيد الانسولين insulin polypeptide هو
- ٢ انسولين insulin.
- ١ ٦٤- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٦٣، حيث يقترن اسيل أوليجومير acyl oligomer مع
- ٢ لايسين lysine عند الموضع B29 من الانسولين insulin.
- ١ ٦٥- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٥٤، حيث اتحاد عديد بببتيد الانسولين-اسيل أوليجومير
- ٢ insulin polypeptide-acyl oligomer يكون متوازن الازدواج amphiphilically
- ٣ balanced.
- ١ ٦٦- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٥٤، حيث القسم اسيل أوليجومير acyl oligomer من اتحاد
- ٢ polypeptide-acyl oligomer يشمل جزء محب للماء hydrophilic وجزء محب للدهون
- ٣ lipophilic.

- ٦٧- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٦٦، حيث الجزء المحسب للماء hydrophilic هو جزء ١
٢ polyethylene glycol.
- ٦٨- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٦٧، حيث الجزء polyethylene glycol له بين ١ و ٥٠ ١
٢ وحدة فرعية polyethylene glycol.
- ٦٩- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٦٧، حيث الجزء polyethylene glycol له بين ٣ و ٥٠ ١
٢ وحدة فرعية polyethylene glycol.
- ٧٠- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٦٧، حيث الجزء polyethylene glycol له بين ٢ و ١٠ ١
٢ وحدة فرعية polyethylene glycol.
- ٧١- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٦٧، حيث الجزء polyethylene glycol له بين ٤ و ١٠ ١
٢ وحدة فرعية polyethylene glycol.
- ٧٢- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٦٧، حيث الجزء polyethylene glycol له على الأقل ٢ ١
٢ وحدة فرعية polyethylene glycol.
- ٧٣- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٦٦، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic هو جزء الكيل ١
٢ alkyl أو حمض دهني fatty acid.
- ٧٤- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٧٣، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ١ و ٢٨ ١
٢ ذرة كربون.
- ٧٥- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٧٣، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ٢ و ٢٤ ١
٢ ذرة كربون.
- ٧٦- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٧٣، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ٣ و ١٨ ١
٢ ذرة كربون.
- ٧٧- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٧٣، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ٤ و ١٢ ١
٢ ذرة كربون.
- ٧٨- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٧٣، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ٥ و ٧ ١
٢ ذرة كربون.
- ٧٩- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٧٣، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ٤ و ١٤ ١
٢ ذرة كربون.

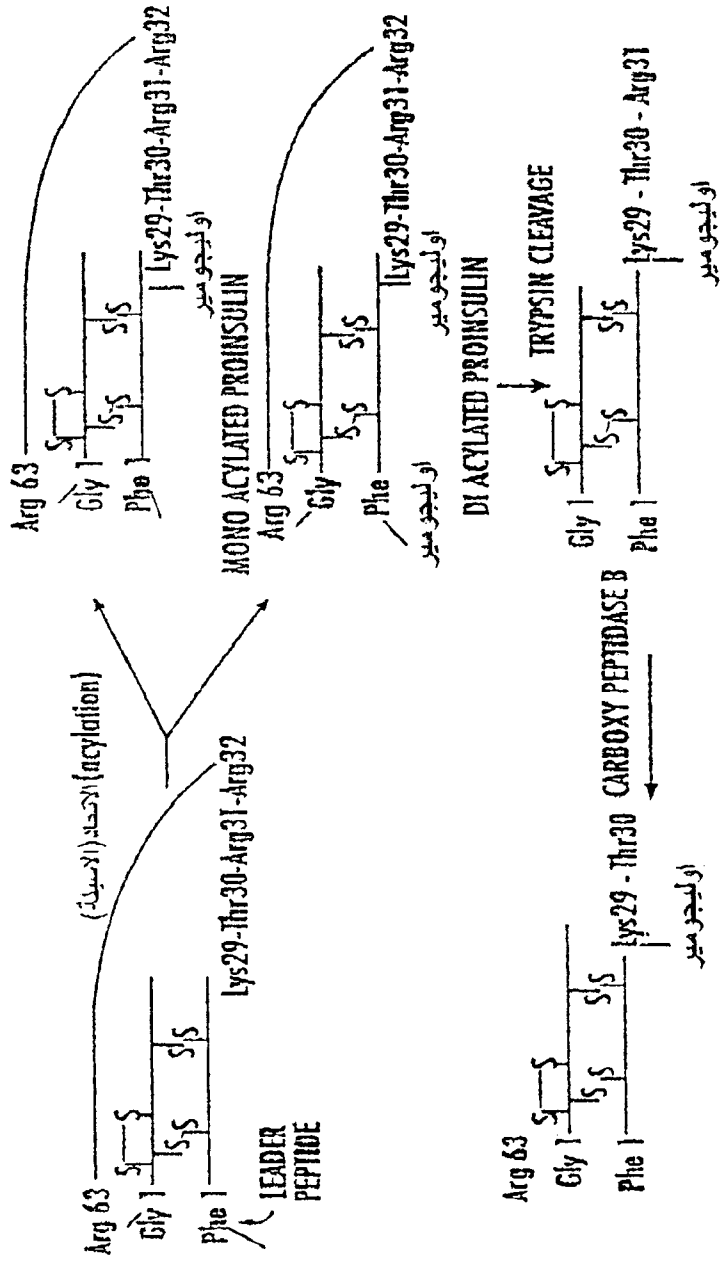
- ١-٨٠- الطريقة طبقاً لعنصر الحماية ٥٤، حيث الانشقاق الإنزيمي لواحد أو أكثر من ببتييد
٢ peptides من اتحاد عديد ببتييد الانسولين الأولي - اسيل أوليجومير proinsulin
٣ polypeptide-acyl oligomer يشمل اتصال اتحاد عديد ببتييد انسولين أولي - أوليجومير
٤ proinsulin polypeptide-oligomer مع واحد أو أكثر من الإنزيمات enzymes القادرة
٥ على انشقاق الرابطة (الروابط) بين ببتييد peptide الواحد أو أكثر و عديد ببتييد الانسولين
٦ insulin polypeptide تحت شروط كافية لإنشقاق ببتييد peptide الواحد أو أكثر من اتحاد
٧ عديد ببتييد الانسولين الأولي - أوليجومير proinsulin polypeptide-oligomer.
- ١-٨١- الطريقة طبقاً لعنصر الحماية ٨٠، حيث يختار الإنزيم enzyme الواحد أو أكثر من
٢ المجموعة المتكونة من trypsin، carboxy peptidase B، وخليط منها.
- ١-٨٢- الطريقة طبقاً لعنصر الحماية ٥٥، حيث ببتييد peptide الاتصال له متخلف amino acid
٢ طرفي عند الطرف الأول، وحيث الانشقاق الإنزيمي لأجل ببتييد peptide الاتصال من اتحاد
٣ انسولين أولي - أسيل أوليجومير proinsulin acyl oligomer يشمل:
٤ اتصال اتحاد عديد ببتييد انسولين أولي - أوليجومير proinsulin polypeptide-oligomer
٥ مع إنزيم enzyme أول تحت شروط كافية لتوفير اتحاد متخلف amino acid طرفي عديد
٦ ببتييد انسولين - أوليجومير insulin polypeptide-oligomer؛ و
٧ اتصال اتحاد متخلف حمض أميني amino acid طرفي عديد ببتييد انسولين - أسيل
٨ أوليجومير insulin polypeptide-acyl oligomer مع إنزيم enzyme ثان تحت شروط
٩ كافية لتوفير اتحاد انسولين - أسيل أوليجومير insulin-acyl oligomer.
- ١-٨٣- الطريقة طبقاً لعنصر الحماية ٨٢، حيث متخلف amino acid الطرفي هو متخلف ارجنين
٢ .arginine.
- ١-٨٤- الطريقة طبقاً لعنصر الحماية ٨٣، حيث عديد ببتييد الانسولين insulin polypeptide هو
٢ انسولين insulin، حيث ببتييد peptide الاتصال هو C-peptide آدمي.
- ١-٨٥- الطريقة طبقاً لعنصر الحماية ٨٢، حيث اتصال اتحاد انسولين أولي أوليجومير oligomer
٢ proinsulin مع إنزيم enzyme أول واتصال اتحاد متخلف حمض أميني amino acid
٣ طرفي عديد ببتييد انسولين - أسيل أوليجومير insulin polypeptide-acyl oligomer مع
٤ إنزيم enzyme ثان يحدث جوهريا متزامنا.

- ١- ٨٦- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٢، حيث يتوفر الإنزيم enzyme الأول والإنزيم enzyme الثاني في خليط يشمل الإنزيم enzyme الأول والإنزيم enzyme الثاني.
- ٢- ٨٧- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٢، حيث الإنزيم enzyme الأول هو trypsin، وحيث الإنزيم enzyme الثاني هو B carboxy peptidase.
- ١- ٨٨- طريقة لتخليق اتحاد عديد بيبتيدي انسولين أولي - أوليجومير polypeptide-oligomer
- ٢- proinsulin تشمل اتصال عديد بيبتيدي انسولين أولي proinsulin polypeptide مع أوليجومير oligomer يشمل جزء محب للماء hydrophilic وجزء محب للدهون lipophilic تحت شروط كافية لتوفير اتحاد عديد بيبتيدي انسولين أولي أوليجومير polypeptide-oligomer.
- ١- ٨٩- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٨، حيث عديد انسولين أولي proinsulin polypeptide يشمل عديد بيبتيدي انسولين insulin polypeptide له عديد بيبتيدي polypeptide سلسلة A و عديد بيبتيدي polypeptide سلسلة ب B، و peptide اتصال مقترن عند طرف أول مع الطرف C من عديد بيبتيدي polypeptide السلسلة ب B ومقترن عند طرف ثان مع الطرف N من عديد بيبتيدي polypeptide السلسلة A.
- ١- ٩٠- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٩، حيث بيبتيدي peptide الاتصال يكون C-peptide polypeptide.
- ١- ٩١- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٩، حيث بيبتيدي peptide الاتصال يكون C-peptide.
- ١- ٩٢- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٩، حيث بيبتيدي peptide الاتصال يكون خاليا من مخلفات اللايسين lysine.
- ١- ٩٣- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٩، حيث عديد بيبتيدي انسولين أولي polypeptide proinsulin يشمل أيضا بيبتيدي peptide قائد مقترن مع الطرف N من عديد بيبتيدي polypeptide السلسلة ب B.
- ١- ٩٤- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٩٣، حيث بيبتيدي peptide القائد يكون خاليا من مخلفات اللايسين lysine.
- ١- ٩٥- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٨، حيث عديد بيبتيدي انسولين أولي polypeptide proinsulin يشمل عديد بيبتيدي انسولين insulin polypeptide له عديد بيبتيدي polypeptide سلسلة A و عديد بيبتيدي polypeptide سلسلة ب B، وحيث بيبتيدي peptide الاتصال مقترن

- ٤ عند طرف أول مع الطرف C من عديد بيبتييد polypeptide السلسلة ب B ومقترن عند
- ٥ طرف ثان مع الطرف N من عديد بيبتييد polypeptide السلسلة أ A، و بيبتييد peptide قائد
- ٦ مقترن مع الطرف N من عديد بيبتييد polypeptide السلسلة ب B.
- ١ ٩٦- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٩٥، حيث عديد بيبتييد انسولين insulin polypeptide هو
- ٢ انسولين insulin.
- ١ ٩٧- الطريقة لعنصر الحماية ٩٦، حيث يقترن أوليجومير oligomer مع لايسين lysine عند
- ٢ الموضع B29 من الانسولين insulin.
- ١ ٩٨- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٨، حيث عديد بيبتييد انسولين أولي polypeptide
- ٢ proinsulin هو إنسولين أولي proinsulin.
- ١ ٩٩- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٨، حيث اتحاد عديد بيبتييد انسولين - أوليجومير insulin
- ٢ polypeptide-oligomer يكون متوازن الازدواج amphiphilically.
- ١ ١٠٠- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٨، حيث يوجد أوليجومير oligomer جوهريا كخليط
- ٢ أحادي مشتت.
- ١ ١٠١- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٨، حيث يوجد أوليجومير oligomer كخليط أحادي
- ٢ مشتت.
- ١ ١٠٢- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٨، حيث الجزء المحب للماء hydrophilic هو جزء
- ٢ polyalkylene glycol.
- ١ ١٠٣- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١٠٢، حيث الجزء polyalkylene glycol هو جزء
- ٢ polyethylene glycol.
- ١ ١٠٤- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١٠٢، حيث الجزء polyalkylene glycol له بين ١ و ٥٠
- ٢ وحدة فرعية polyalkylene glycol.
- ١ ١٠٥- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١٠٢، حيث الجزء polyalkylene glycol له بين ٣ و ٥٠
- ٢ وحدة فرعية polyalkylene glycol.
- ١ ١٠٦- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١٠٢، حيث الجزء polyalkylene glycol له بين ٢ و ١٠
- ٢ وحدة فرعية polyalkylene glycol.
- ١ ١٠٧- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١٠٢، حيث الجزء polyalkylene glycol له بين ٤ و ١٠
- ٢ وحدة فرعية polyalkylene glycol.

- ١٠٨- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ١٠٢، حيث الجزء polyalkylene glycol له على الأقل ٢ ١
وحدة فرعية polyalkylene glycol. ٢
- ١٠٩- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٨، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic هو جزء انكيل ١
alkyl أو حمض دهني fatty acid. ٢
- ١١٠- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٨، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ١ و ٢٨ ١
ذرة كربون. ٢
- ١١١- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٨، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ٢ و ٢٤ ١
ذرة كربون. ٢
- ١١٢- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٨، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ٣ ١
و ١٨ ذرة كربون. ٢
- ١١٣- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٨، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ٤ ١
و ١٢ ذرة كربون. ٢
- ١١٤- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٨، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ٥ و ٧ ١
ذرة كربون. ٢
- ١١٥- الطريقة طبقا لعنصر الحماية ٨٨، حيث الجزء المحب للدهون lipophilic له بين ٤ و ١٤ ١
ذرة كربون. ٢

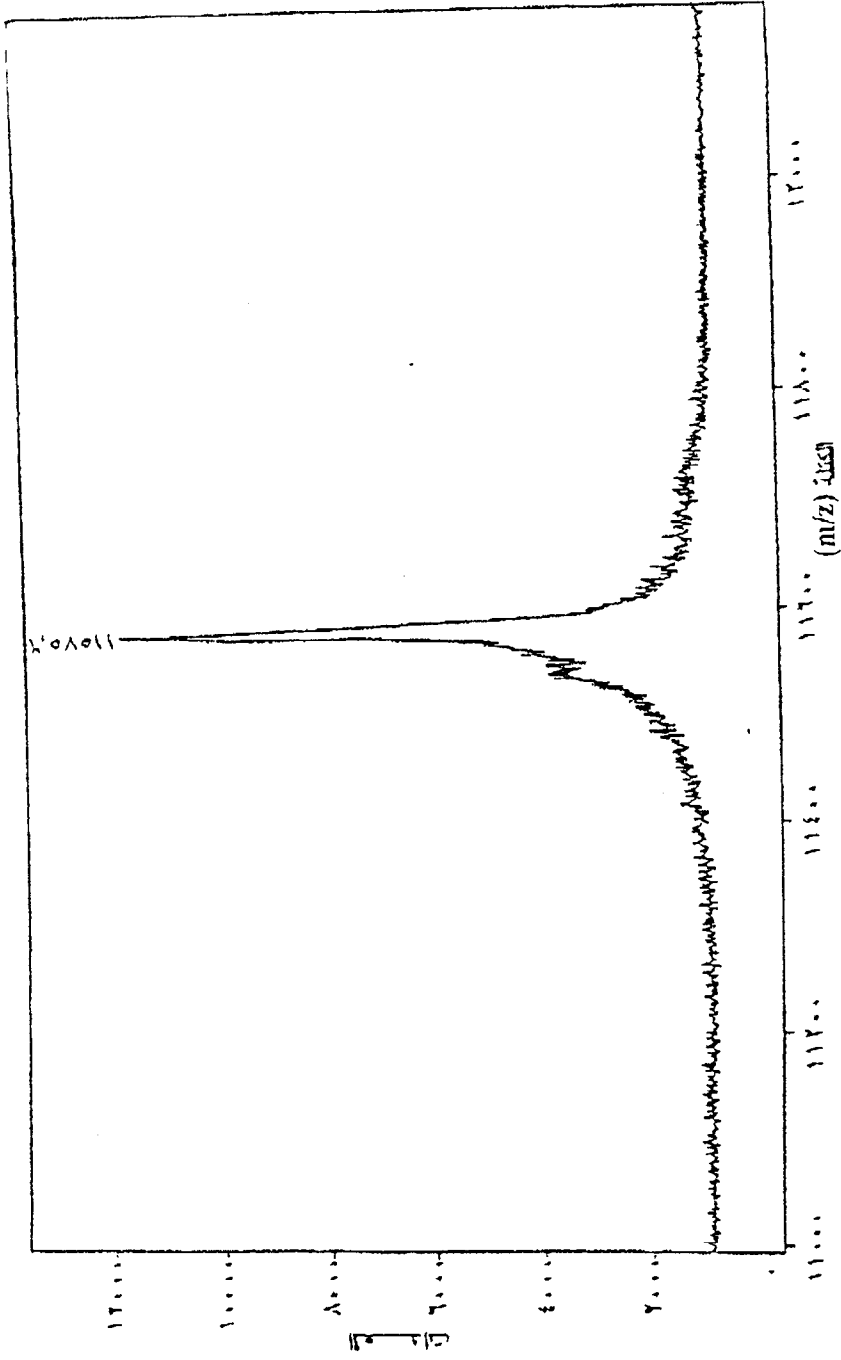
تحضير التبولين معدل عند لايسين B-29 باستخدام التبولينات اولية



١ / ١

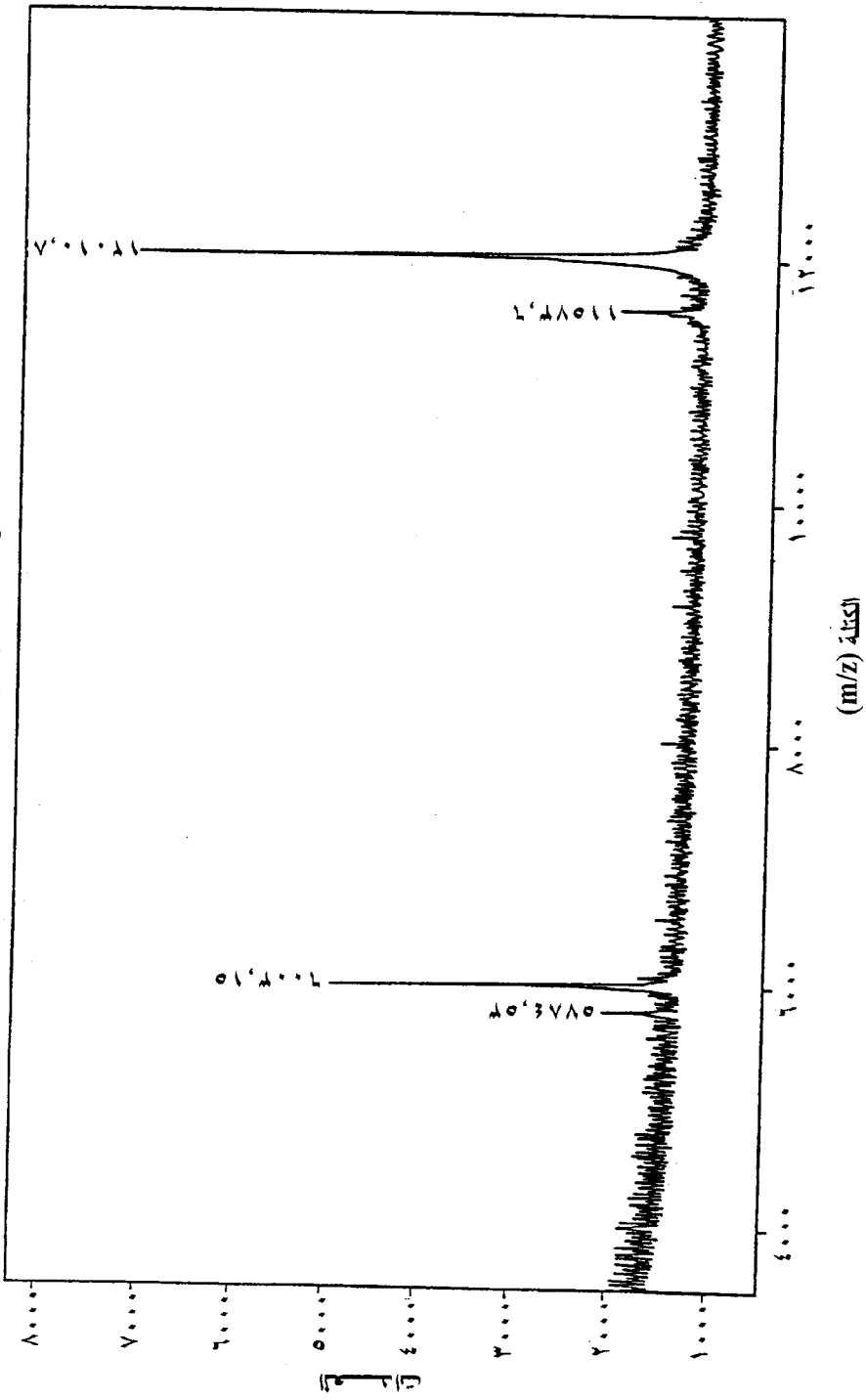
شكل ١

نتائج اتحاد أحادي نقي من الإسولين الأولي II

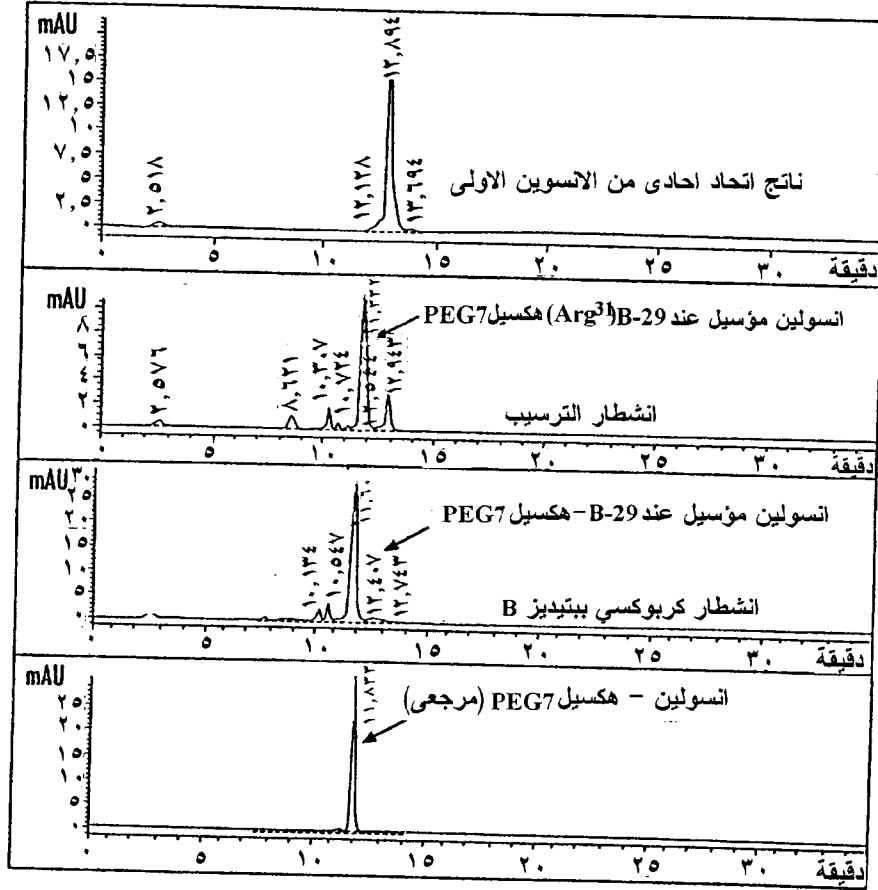


شكل ٣

نتائج اتحاد ثنائي نقي من الأيسولين الأولي II

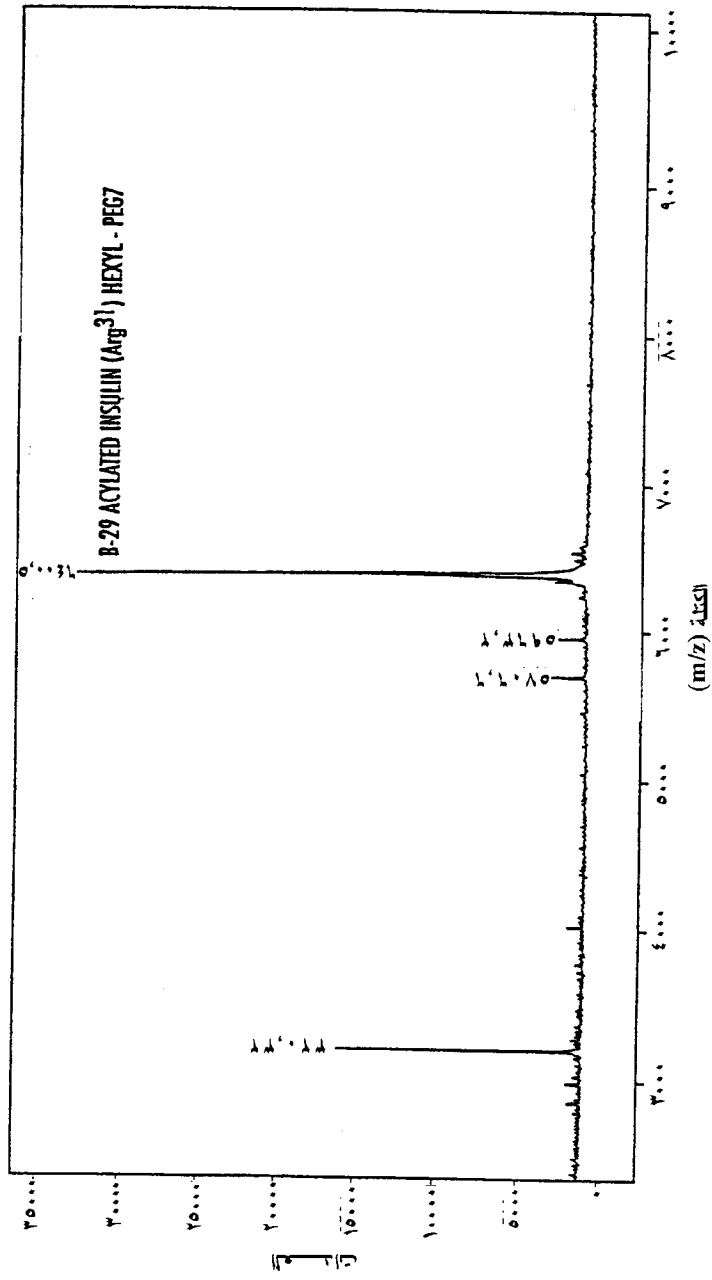


شكل ٤



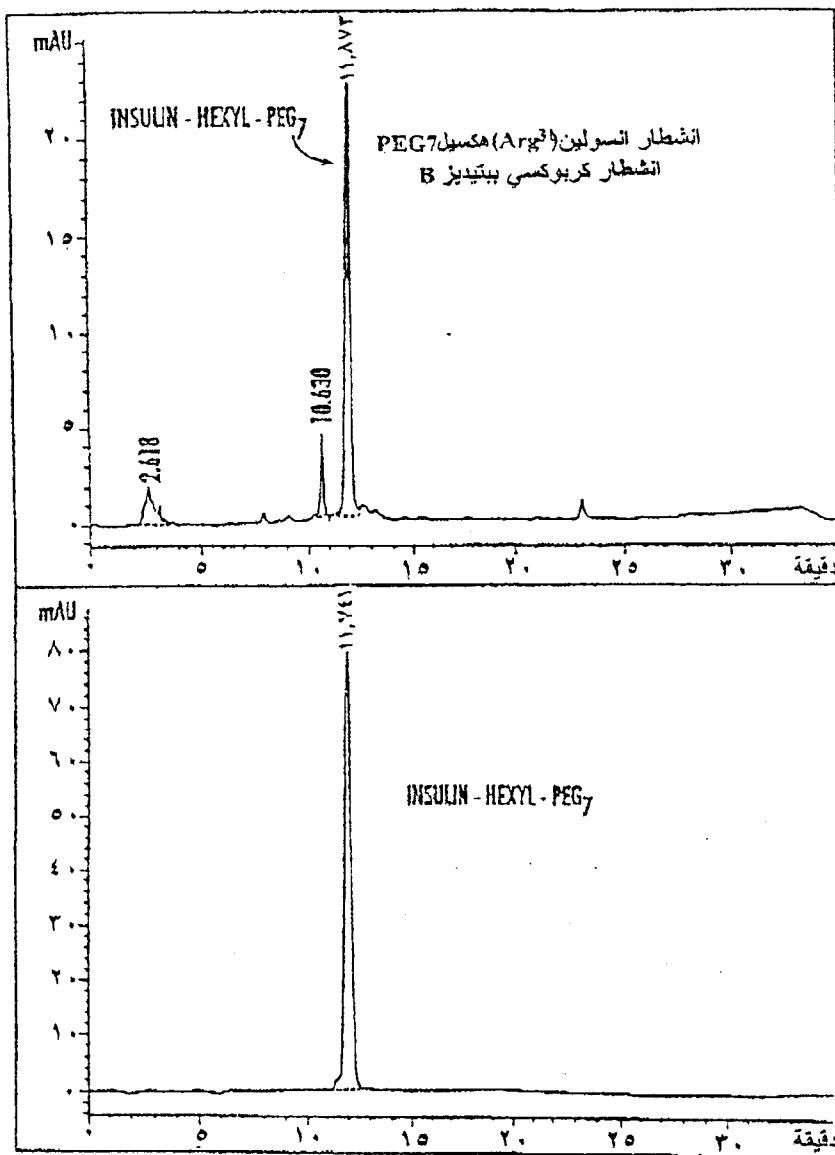
شكل ٥

نتائج النشاط ناتج الاتحاد الاحادي
للاستونين الاولى II بواسطة تريسين



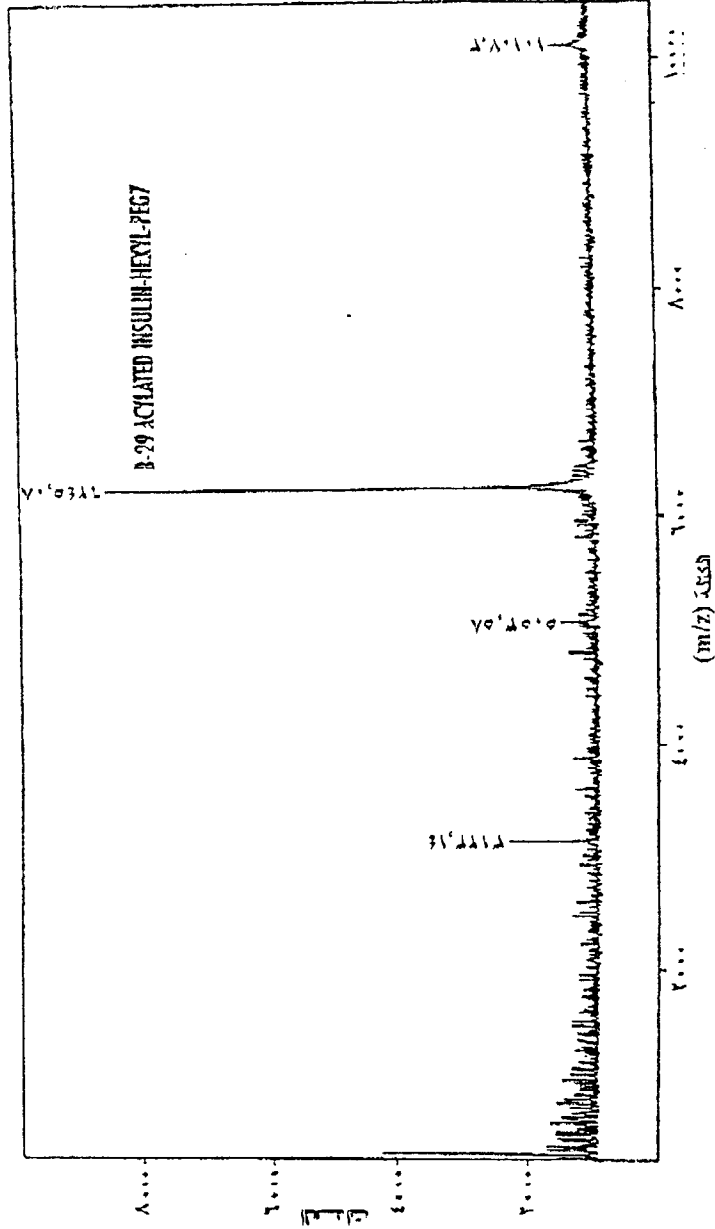
شكل ٦

١٦ / ٧



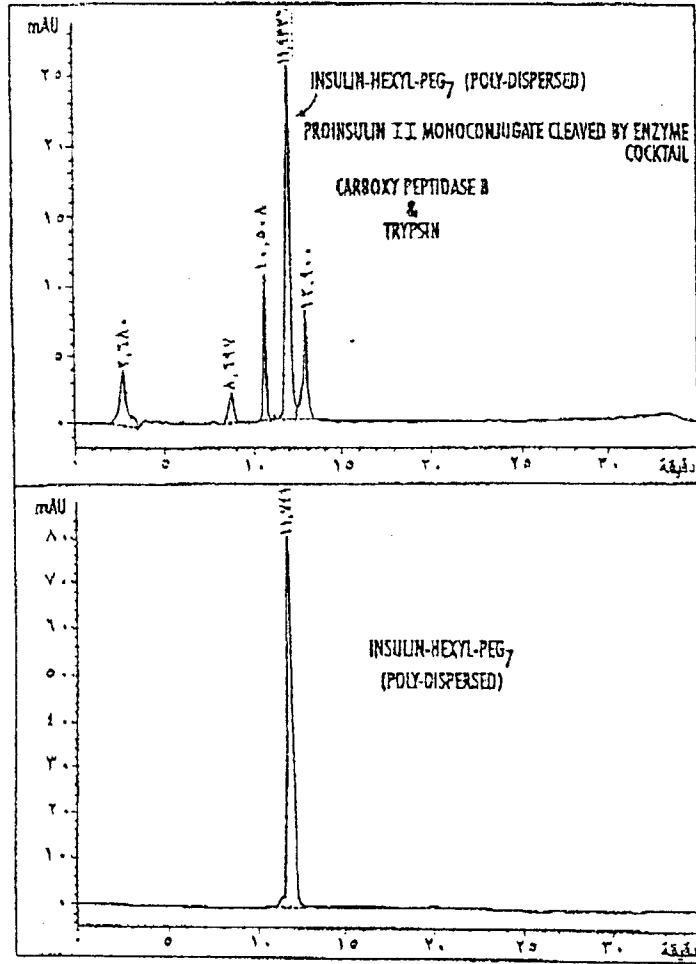
شكل ٧

نتیجہ التفتیش التمولین (A: ١٠٠) مؤسول عند B-29
- مؤسول PEG7 براسطہ کریو کسمی ہائیڈراز B

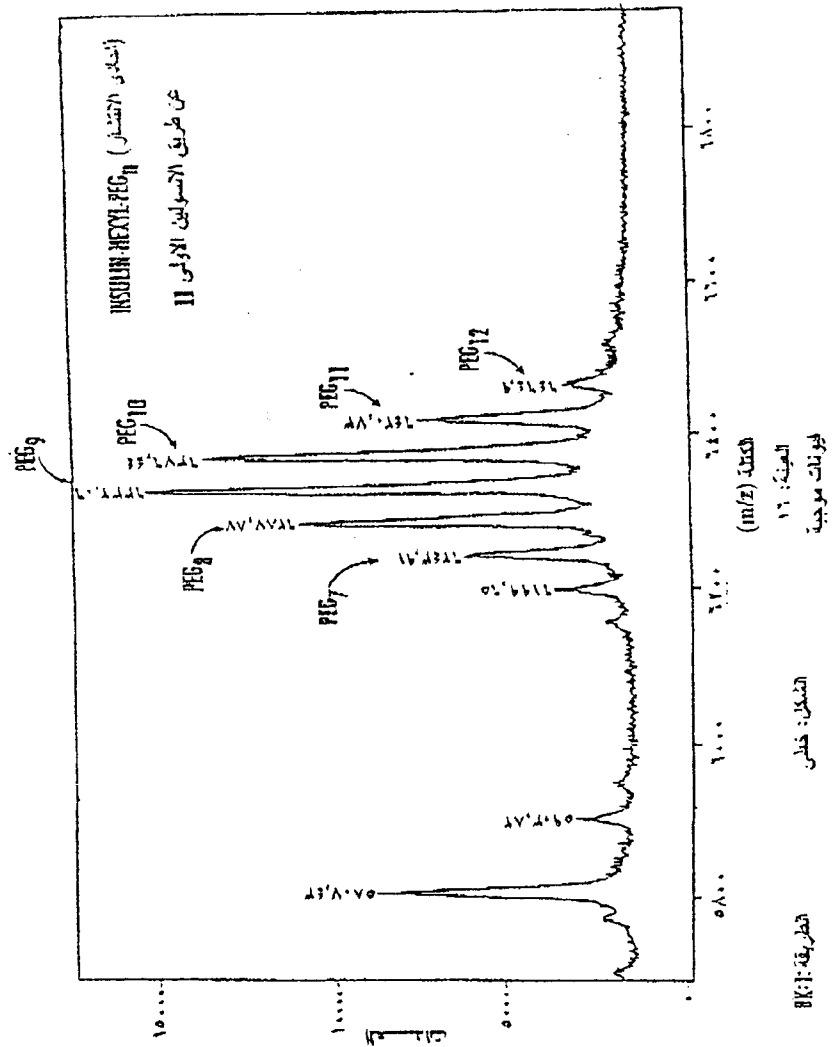


شکل ٨

17 / 9



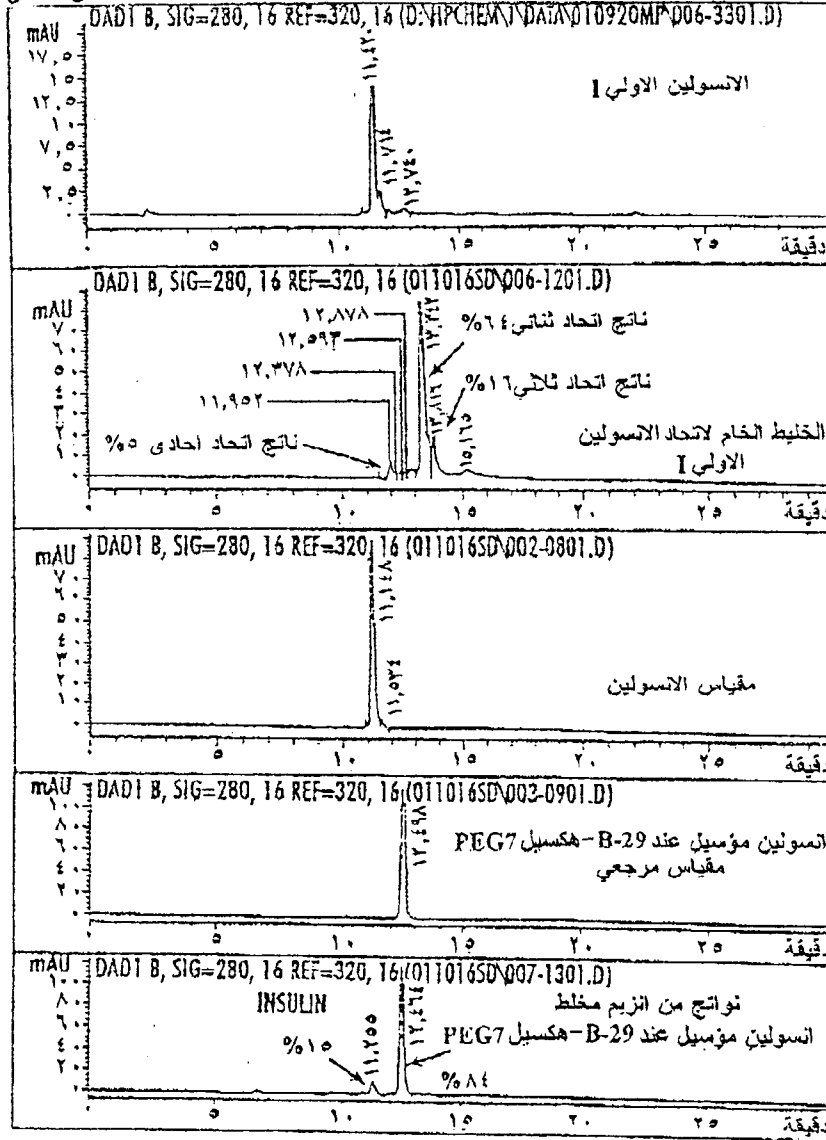
شکل 9



شكل ١٠

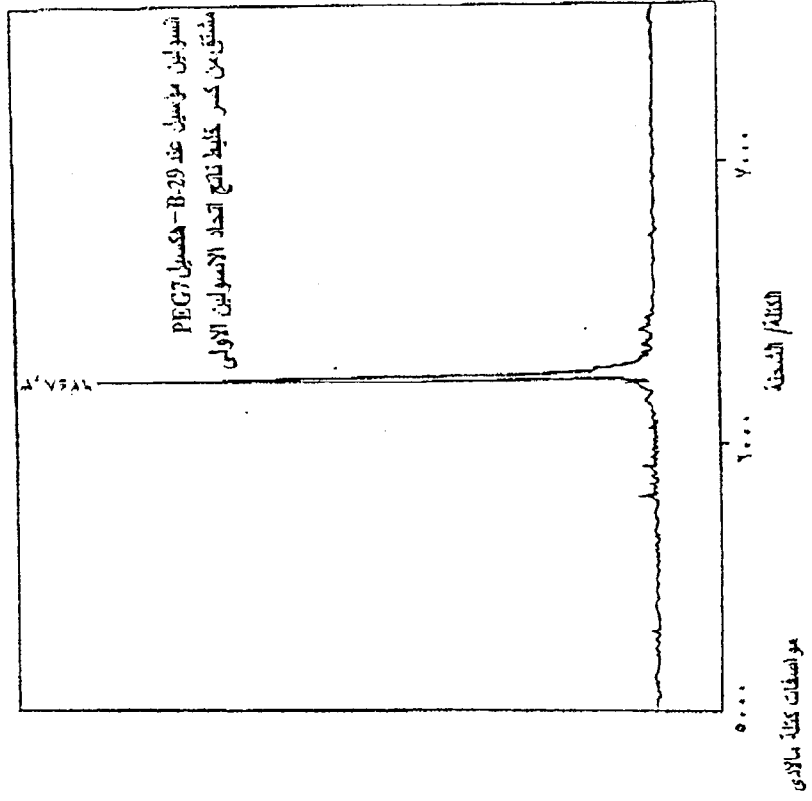
١٦ / ١١

نمط HPLC لانتاج الانسولين المؤسبل عند B-29 هكسيل PEG7
 عن طريق الانسولين الاولى I
 الرسم الكروماتوجرافى التحالى



شكل ١١

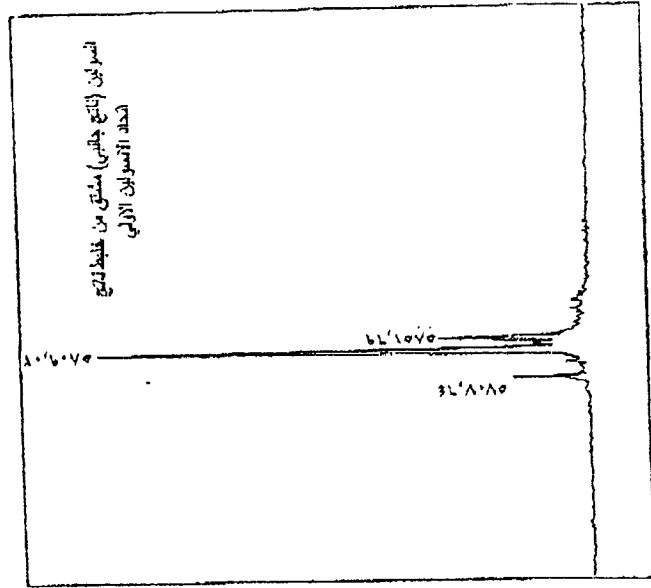
طيف الكتلة الخاص بالمركب لتسولين موزيل عد
B-29 - هكسيل PEG7 عن طريق التسولين الأولي



شكل ١٢

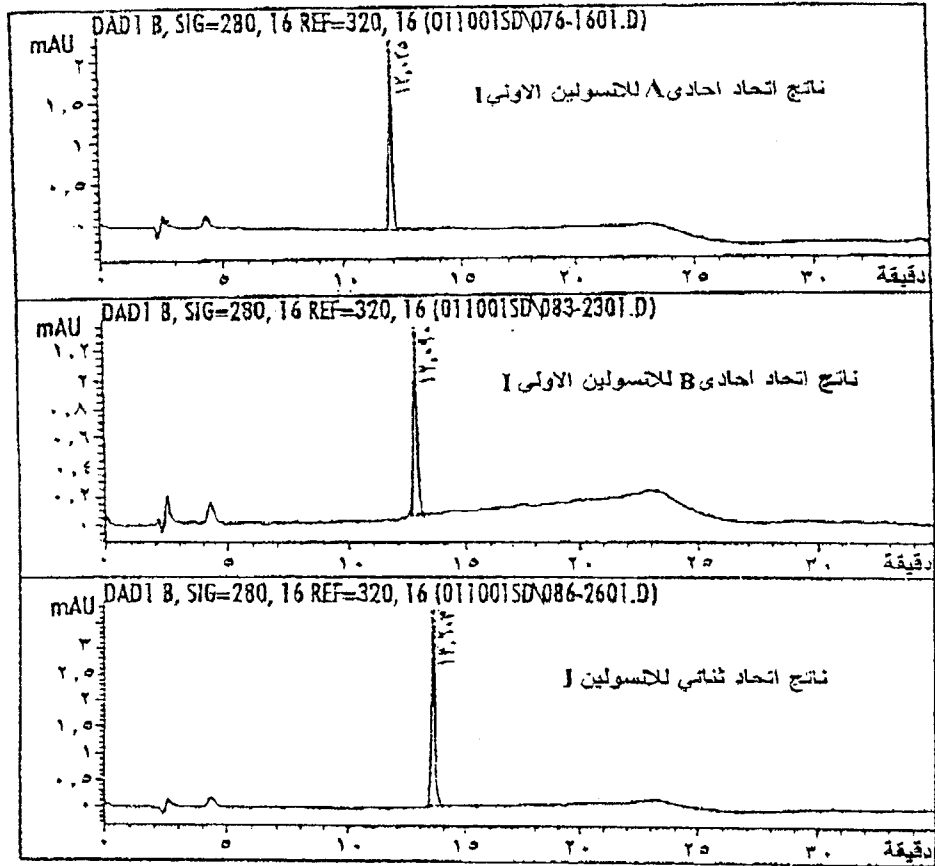
١٦ / ١٣

طيف كتلة الأيسوبرين عن طريق الأيسوبرين الأولي



شكل ١٣

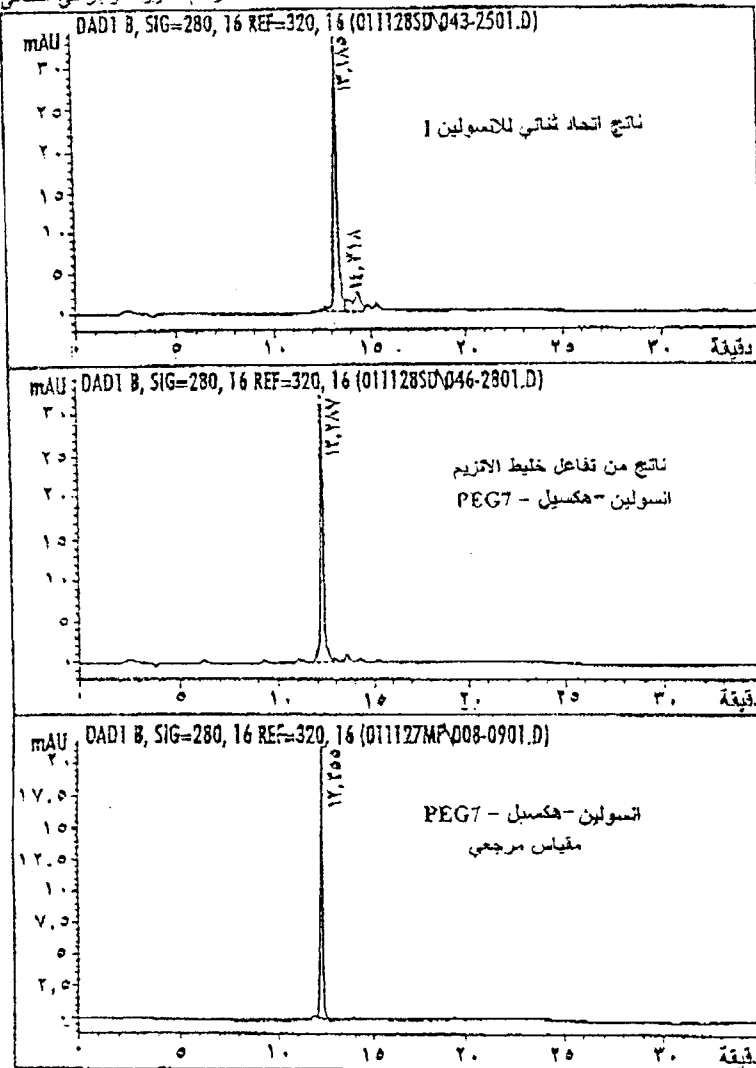
١٦ / ١٤



شكل ١٤

١٦ / ١٥

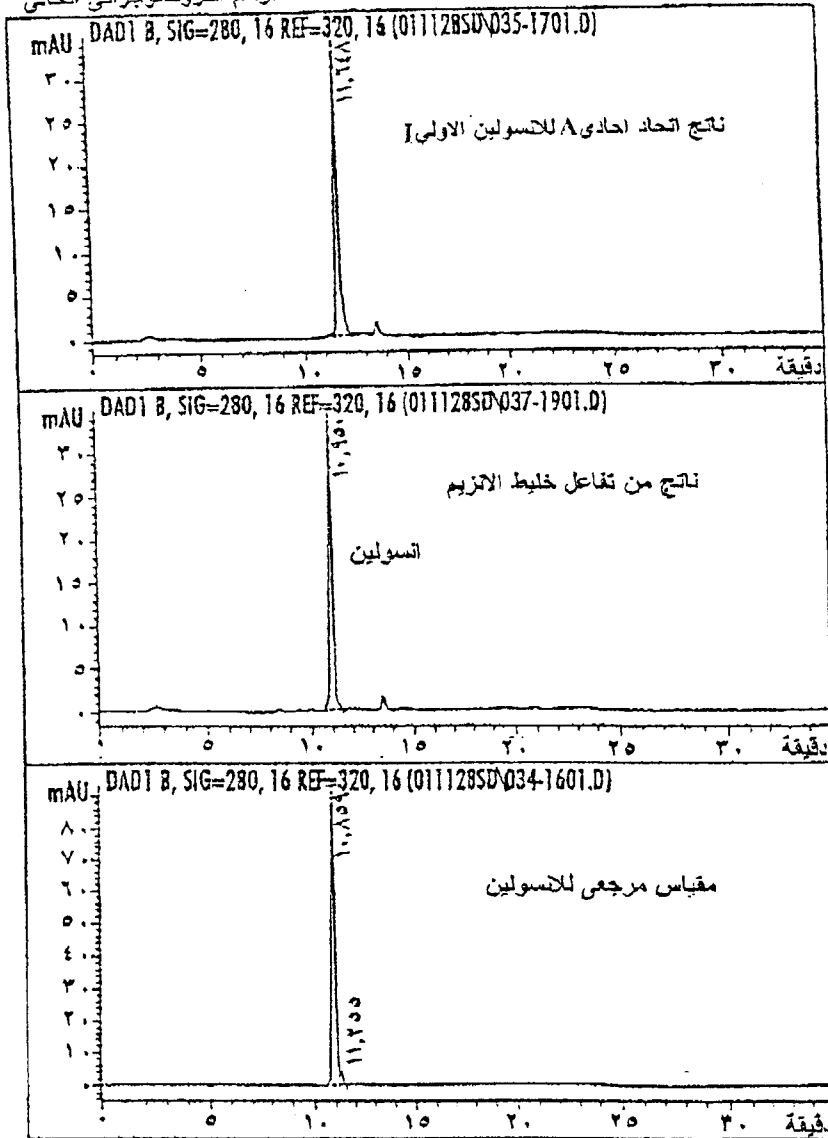
الرسم الكروماتوجرافي الحالي



شكل ١٥

١٦ / ١٦

الرسم الكروماتوجرافي الحالي



شكل ١٦