



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **330234**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 38/09 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61P 5/06 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20011576	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.09.23 PCT/EP1999/07389
(22)	Inng.dag	2001.03.28	(85)	Videreføringsdag	2001.03.28
(24)	Løpedag	1999.09.23	(30)	Prioritet	1998.09.30, EP, 98402403
(41)	Alm.tilgj	2001.03.28			
(45)	Meddelt	2011.03.07			
(73)	Innehaver	Laboratoire Theramex, Immeuble "Les Industries", 6, avenue du Prince-Héréditaire-Albert, MC-98000 MONACO, Monaco			
(72)	Oppfinner	Paule Bonnet, Villa "Rocailles", 37E, Route de Sospel, FR-06500 MENTON, Frankrike Rémi Delansorne, 7 bis, avenue Edith-Cavell, FR-06000 NICE, Frankrike Jacques Paris, 31, avenue Cap-de-Croix, Le Clos de Cimiez, Bâtiment E, Porte 1, F-06100 Nice, FR-, Frankrike			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Anvendelse av α-cyklodekstrin for fremstilling av en oral sammensetning inneholdende LH-RH-peptidanaloger, samt en oral farmasøytisk sammensetning for administrering av LH-RH-peptidanaloger			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 308181 A1, EP 839525 A1, US 4659696			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen angår anvendelse av α -cyklodekstrin for fremstilling av farmasøytiske preparater for oral administrering av LH-RH-peptidanaloger. Oppfinnelsen angår også orale farmasøytiske preparater inneholdende LH-RH-peptidanaloger i kombinasjon med α -cyklodekstrin.

Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av α -cyclodekstrin og oral farmasøytisk sammensetning og angår således det farmasøytiske området.

Mer spesifikt angår oppfinnelsen anvendelse av α -cyclodekstrin eller
5 derivater derav for fremstilling av farmasøytiske preparater for oral administrering av LH-RH (luteiniserende hormon - frigjørende hormon) peptidanaloger. Oppfinnelsen angår også orale farmasøytiske preparater inneholdende LH-RH-peptidanaloger i kombinasjon med α -cyclodekstrin.

Naturlige og modifiserte cyclodekstriner (CD) er velkjente bestanddeler
10 anvendt i en rekke farmasøytiske preparater som utnytter én eller flere av deres egenskaper når det gjelder medikamentsolubilisering og -stabilisering (Loftsson og Brewster, 1996, *J. Pharm. Sci.*, **85**(10): 1017-1025) eller for total forbedring av *in vivo* medikamentlevering (Rajewski og Stella, 1996, *J. Pharm. Sci.*, **85**(11): 1142-1169). CD'er er cycliske oligosakkarider inneholdende minst
15 6 α -D-(+)-glukopyranoseenheter tilknyttet med α (1-4) glukosid-bindinger (Nash, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, ed. Wade og Weller, 1994, American Pharmaceutical Association, Washington og The Pharmaceutical Press, London, s. 145-148); og de tre vanligste CD'er er α -, β - og γ -CD som består av henholdsvis 6, 7 og 8 sukkerenheter. En rekke derivater av hver type CD kan
20 oppnås ved tilfeldige eller kontrollerte modifikasjoner av én, mange eller alle de frie hydroksylgrupper i sukkergruppene.

LH-RH er et nevrohormon som produseres av hypothalamiske nevroner og utskilles i hypofysens portalvaskulatur for å stimulere frigjøring av luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH) av
25 hypofysen. På sin side regulerer LH og FSH de endokrine og germinale funksjoner til eggstokken hos hunner og til testikkelen hos hanner. LH-RH er et peptid med den følgende struktur: pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂. En rekke normale eller med redusert størrelse, lineære eller cycliske peptidanaloger av LH-RH innbefattet naturlige, uvanlige eller kjemisk
30 modifiserte aminosyrer er syntetisert over årene, for å oppnå kraftige agonistiske eller antagonistiske egenskaper (Karten og Rivier, 1986, *Endocr. Rev.*, **7**(1): 44-66; Dutta, 1988, *Drugs of the Future*, **13**(8): 761-787; Kutscher et al., 1997, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **36**: 2148-2161). På grunn av deres

totale eller partielle peptidstruktur har imidlertid alle disse analoger dårlig oral biotilgjengelighet og bioaktivitet.

Hittil er bare ikke-oral administrering av LH-RH-peptidanaloger rapportert. For eksempel beskriver Matsubara et al. (1996, J. Pharm. Sci., **84**(11): 1295-
 5 1300) et nasalt preparat av buserelin, basert på dimetyl- β -CD, med forbedret biotilgjengelighet.

Det er derfor, for pasientenes komfort, et behov for å tilveiebringe preparater som tillater oral administrering av LH-RH-peptidanaloger.

Det har nå overraskende vært funnet at α -CD eller derivater derav,
 10 forbedrer den biologiske aktiviteten av LH-RH-peptidanaloger når de blir administrert oralt.

Således angår oppfinnelsen i henhold til ett trekk, anvendelse av α -cyklodekstrin eller derivater derav for fremstilling av farmasøytiske preparater for oral administrering av LH-RH-peptidanaloger.

Foreliggende oppfinnelse vedrører således anvendelse av α -
 15 cyklodekstrin eller et derivat derav og eksipienter egnede for mage/tarm levering for fremstilling av en oral farmasøytisk sammensetning for mage/tarm levering av en LH-RH peptidanalogue, idet nevnte sammensetning er ment for behandling av infertilitet, hypogonadiske eller hypergonadiske tilstander, for
 20 befruktningshindring, for behandling eller forebygging av prostatacancer, godartet prostatisk hypertrofi, brystcancer, kjønnsormon-relaterte godartede eller ondartede tumorer, kjønnsormon-uavhengige men LH-RH sensitive godartede eller ondartede tumorer eller godartede eller ondartede lymfoproliferative forstyrrelser,

25 hvor nevnte peptidanalogue har fomelen:



hvor:

- A1 er pGlu, Dala eller AcDNal;
- A2 er His eller D-pCIPhe;
- 30 -A3 er Trp, DPal eller DAla;
- A4 er Ser;
- A5 er Tyr eller NicLys;

-A6 er Gly, (S)-spirolactam-Pro, DAla, DLeu, DPhe, DTrp, DNpg, DNal, DNicLys, DCit, DHCit, DAsn, DHArg, DSer(OBu^t) eller DHis som er usubstituert eller substituert på imidazolringen med en benzylgruppe;

-A7 er Leu, Ada eller Npg, hvor nevnte aminosyre er usubstituert eller N-alfa-substituert med en (C₁-C₄)alkylgruppe;

-A8 er Arg eller IprLys;

-Z er GlyNH₂, D-AlaNH₂, azaGlyNH₂ eller en gruppe -NHR₂ hvor R₂ er en (C₁-C₄)alkyl;

og hvor α-cyklodekstrinderivatet er valgt fra gruppen bestående av metylert α-cyklodekstrin, heksakis(2,3,6-tri-O-metyl)-α-cyklodekstrin, karboksymetylert α-cyklodekstrin og fosfatert α-cyklodekstrin.

Eksempler på LH-RH-peptidanaloger som kan anvendes innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse omfatter de beskrevet i internasjonale patentsøknader WO 98/21229 og WO 98/55505,, så vel som standard agonister og antagonister for LH-RH, så som for eksempel buserelin, nafarelin, leuprorelin, goserelin, histrelin, triptorelin, deslorelin, lutrelin, avorelin, cetorelix, antidi, ganirelix, azalin B, antarelix, detirelix, ramorelix, teverelix eller abarelix.

I foreliggende beskrivelse betyr betegnelsen "(C₁-C₄)alkyl" metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl og t-butyl.

Betegnelsen "(C₁-C₆)alkyl" betyr metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, i-pentyl, s-pentyl, t-pentyl og heksyl.

Betegnelsen "(C₁-C₈)alkyl" betyr metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, i-pentyl, s-pentyl, t-pentyl, heksyl, heptyl og oktyl;

Betegnelsen "(C₁-C₄)alkoksy" betyr en gruppe -OR hvor R er (C₁-C₄)alkyl.

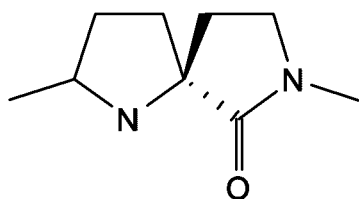
Betegnelsen "(C₂-C₇)acyl" betyr en gruppe -COR hvor R er (C₁-C₆)alkyl.

Betegnelsen "(C₃-C₆)cykloalkyl" betyr cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl og cykloheksyl.

Betegnelsen "sukkergruppe" betyr D- eller L-pentoser eller -heksoser og deres amino-derivater.

Betegnelsen "LH-RH-analoger" betyr peptider hvor minst én aminosyre er modifisert i sekvensen for LH-RH.

Betegnelsen "(S)spiolaktam-Pro" betyr resten med formelen:



Betegnelsen "oral administrering" betyr levering av peptidanalogene ifølge foreliggende oppfinnelse til mave-tarm-kanalen ved hjelp av et oralt preparat eller blanding.

Peptidomimetiske analoger av LH-RH definert ved fravær av minst én peptid-amidbinding, som eksemplifisert i den siste oversikt til Kutscher et al. (1997, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **36**: 2148-2161), er ikke innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse.

I foreliggende beskrivelse og i kravene blir de følgende forkortelser anvendt:

Abu: 2-aminosmørsyre	Ac: acetyl
ACha: aminocykloheksylalanin	Aib: 2-aminoisosmørsyre
3Aib: 3-aminoisosmørsyre	Ala: alanin
AlaNH ₂ : alaninamid	APhe: p-aminofenylalanin
Arg: arginin	Asp: asparaginsyre
azaAla: aza-alanin	azaGly: aza-glycin
azaGlyNH ₂ : azaglycinamid	Bal: benzotienylalanin
Boc: <i>tert</i> -butoksykarbonyl	Cba: cyklobutylalanin
Cha: cykloheksylalanin	Cit: citrullin
CPa: cyklopropylalanin	Cpa: cylopentylalanin
Fmoc: fluorenylmetoksykarbonyl	For: formyl
Glu: glutaminsyre	Gly: glycin
GlyNH ₂ : glycinamid	HArg: homoarginin
HCit: homocitrullin	His: histidin
HLys: homolysin	Hol: homoleucin
Ile: isoleucin	lprLys: N ^ε -isopropyllysin
Leu: leucin	Lys: lysin
MeSer: N-metylserin	Met: metionin

Nal: 3-(2-naftyl)alanin	1Nal: 3-(1-naftyl)alanin
NEt: N-etylamid	NicLys: N ^ε -nikotinoyllysin
Nle: norleucin	Npg: neopentylglycin
Nva: norvalin	OBu ^t : <i>tert</i> -butoksy
OBzl: benzylester	Orn: ornitin
Pal: 3-(3-pyridyl)alanin	pClPhe: 3-(4-klorfenyl)alanin
Pen: penicillamin	pGlu: pyroglutaminsyre
Phe: fenylalanin	Pro: prolin
Qal: 3-(3-kinoly)alanin	Sar: sarcosin
Ser: serin	(S-Me)Pen: S-metyl-penicillamin
(S-et)Pen: S-etyl-penicillamin	Thr: treonin
Tle: <i>tert</i> -leucin	Trp: tryptofan
Tyr: tyrosin	Val: valin
Ada: adamantylalanin	HPhe: homofenylalanin
MeNpg: N-metylneopentylglycin	4Pal: 3-(4-pyridyl)alanin
HTyr: homotyrosin	2MeTrp: 2-metyltryptofan
Bzl: benzyl	SPL: (S)spiolaktam-Pro
Asn: asparagin	MeLeu: N-metylleucin
MeTyr: N-metyltyrosin	MeHTyr: N-metylhomotyrosin

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse ifølge krav 1, hvor formel (A):

- A1 er pGlu;
- A2 er His;
- 5 -A3 er Trp;
- A5 er Tyr;
- A6 er Gly, (S)-spiolaktam-Pro, DAla, DLeu, DPhe, DTrp eller DSer(OBu^t);
- A7 er Leu eller Npg;
- A8 er Arg;
- 10 -Z er GlyNH₂, azaGlyNH₂ eller en gruppe –NHR₂ hvor R₂ er etyl.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse ifølge krav 1, hvor formel (A):

- A1 er DAla eller AcDNAI;
- A2 er DpCIPhe;
- A3-DAla eller DPAl;
- A6 er DnicLys, Dcit eller Dasn;
- 5 -Z er D-AlaNH₂.

Foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelse ifølge krav 2, hvor peptidanalogen er valgt fra gruppen bestående av leuprorelin, [Npg⁷]-leuprorelin, triptorelin, [Npg⁷]-triptorelin, goserelin, [Npg⁷]-goserelin, buserelin og [Npg⁷]-buserelin.

- 10 Peptidene anvendt ved foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved velkjente teknikker innen peptidkjemi så som for eksempel peptidsyntese i løsning eller fastfase peptidsyntese. Generelt involverer disse teknikker trinnvis addisjon av én eller flere aminosyrer - som kan være hensiktsmessig beskyttet – for å danne en peptidkjede. Referanse kan for eksempel gjøres til *Synthetic*
- 15 *Peptides: a user's guide*, ed. G.A. Grant, 1992, UWBC Biotechnical Resource Series, Washington University Press, Saint-Louis, USA.

- Hvert molekyl i α -CD bærer 6 primære hydroksylgrupper og 12 sekundære hydroksylgrupper, svarende til henholdsvis 6-OH- og til 2- og 3-OH-grupper av hver av de 6 glukopyranoseenheter. α -CD og derivater derav kan
- 20 være definert som resultat av kjemiske eller biokjemiske modifikasjoner som involverer et nøyaktig eller gjennomsnittlig antall mellom 1 og 18 hydroksylgrupper i α -CD-molekylet, tilfeldig eller regioselektivt, ved én eller flere forskjellige typer av reaksjoner så som oksydasjon, reduksjon, alkylering, hydroksyalkylering, forestring med organiske syrer eller mineralsyrer,
- 25 intramolekylær dehydratisering, tosylering fulgt av reduktiv aminering eller halogensubstitusjon, sukker-forgrening eller ytterligere polymerisasjon og deres forskjellige mulige kombinasjoner og blandinger. Eksempler på α -CD-derivater omfatter α -CD modifisert med én eller flere grupper valgt fra metyl, karboksymetyl, etyl, butyl, oktyl, hydroksyetyl, hydroksypropyl, hydroksybutyl,
- 30 acetyl, propionyl, butyryl, succinyl, benzoyl, palmityl, sulfonyl, toluensulfonyl, amino, aminopropyl, glukosyl, maltosyl, dimaltosyl, karboksymetyleter, sulfobutyleter og fosfatester.

α -CD-derivater kan omfatte metylert α -CD; heksakis(2,3,6-tri-O-metyl)- α -CD også kjent som "permetylert" α -CD; karboksymetylert α -CD og fosfatert α -CD. α -CD og heksakis(2,3,6-tri-O-metyl)- α -CD er spesielt fordelaktige når de anvendes for fremstilling av de farmasøytiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse.

Som nevnt ovenfor forsterker α -CD eller derivater derav den biologiske aktiviteten til LH-RH-peptidanaloger i orale farmasøytiske preparater.

Således angår oppfinnelsen, i henhold til et annet trekk, orale farmasøytiske preparater som omfatter som den aktive bestanddel en LH-RH-peptidalog som definert ovenfor i form av en kombinasjon med α -CD eller et derivat derav, idet nevnte preparater er ment å skulle leveres til mave-tarm-kanalen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører således oral farmasøytisk sammensetning for mage/tarm-levering ved oral administrering av en LH-RH peptidalog, kjennetegnet ved at den består av en terapeutisk effektiv mengde av nevnte peptidalog i kombinasjon med α -cyklodekstrin eller et derivat derav og eksipienter egnede for mage/tarm-levering av peptidanalogen, idet nevnte sammensetning er ment for behandling av infertilitet, hypogonadiske eller hypergonadiske tilstander, for befruktningshindring, for behandling eller forebygging av prostatacancer, godartet prostatisk hypertrofi, brystcancer, kjønnshormon-relaterte godartede eller ondartede tumorer, kjønnshormon-uavhengige men LH-RH sensitive godartede eller ondartede tumorer eller godartede eller ondartede lymfoproliferative forstyrrelser, hvor nevnte peptidalog har formelen



hvor:

- A1 er pGlu, DAla eller AcDNal;
- A2 er His eller D-pCIPhe;
- A3 er Trp, DPal eller DAla;
- A4 er Ser;
- A5 er Tyr eller NicLys;

-A6 er Gly, (S)-spiolactam-Pro, DAla, DLeu, DPhe, DTrp, DNpg, DNal, DNicLys, DCit, DHCit, DAsn, DHArg, DSer(OBu^t) eller DHis som er usubstituert eller substituert på imidazolringen med en benzylgruppe;

-A7 er Leu, Ada eller Npg, hvor nevnte aminosyre er usubstituert eller N-alfa-substituert med en (C₁-C₄)alkylgruppe;

-A8 er Arg eller IprLys;

-Z er GlyNH₂, D-AlaNH₂, azaGlyNH₂ eller en gruppe -NHR₂ hvor R₂ er en (C₁-C₄)alkyl;

og hvor α-cyklodekstrinderivatet er valgt fra gruppen bestående av metylert α-cyklodekstrin, heksakis(2,3,6-tri-O-metyl)-α-cyklodekstrin, karboksymetylt α-cyklodekstrin og fosfatert α-cyklodekstrin.

Peptidene angitt ovenfor utøver en agonist-aktivitet på LH-RH-reseptorer *in vivo*, hvilket resulterer i stimulering av LH-sekresjon av hypofysen, som, hos hanner, stimulerer sekresjonen av testosteron av testiklene.

Voksne Sprague-Dawley hannrotter ble oralt administrert ved tvangsforing av et oralt preparat omfattende leuprorelin (LEU, Bachem), triptorelin (TRI, Bachem), deslorelin (DES, Saxon Biochemicals), goserelin (GOS, Saxon Biochemicals) eller de andre følgende analogeksempler: eksempel 1 ([*(S)*spiolaktam(Pro⁶, Npg⁷), desGly¹⁰-ProNet⁹]LH-RH), eksempel 2 ([D-Ala⁶, Npg⁷, desGly¹⁰-ProNet⁹]LH-RH), eksempel 3 ([Npg⁷]leuprorelin), eksempel 4 ([D-Phe⁶, Npg⁷, desGly¹⁰-ProNet⁹]LH-RH), eksempel 5 ([Npg⁷]triptorelin) og eksempel 6 ([D-Ala⁶, desGly¹⁰-ProNet⁹]LH-RH, Bachem), i kombinasjon med α-CD (Sigma eller Wacker Chemie). Som en sammenligning ble samme agonister oralt administrert ved tvangsforing i en standard vandig konstituent som ikke omfattet α-CD (sammenligningseksempler). For screeningformål ble blodprøver tatt 2 timer etter oral administrering av en felles dose på 2 nmol/rotte av LH-RH-peptidagonister i en vandig løsning inneholdende 10 eller 100 mM α-CD (Tabeller 1 og 2; Figurer 1, 4 og 6). For kinetiske formål ble virkningene av 2 nmol/rotte av eksempel 3 med eller uten 100 mM α-CD testet mellom 0,5 og 8 timer for plasma LH- og testosteron-nivåer (Figurer 2 og 5). Innvirkning av økende konsentrasjoner av α-CD (5%, 10% eller 14%) ble testet med eksempel 2 i doser på 5 µg/kg 2 timer etter oral administrering (Figur 3). Totale plasmatestosteron- (Diagnostic System

Laboratories) og LH- (Amersham Pharmacia Biotech) bestemmelser ble utført ved radioimmunoassay. Ved screening av 2-timers forsøk, omfattet hver gruppe mellom 6 og 8 rotter; og hvert tidspunkt i den kinetiske undersøkelsen ble undersøkt for fire dyr.

5

Tabell 1: Stimulering av testosteronsekresjon

Forbindelse uten α -CD	total plasma- testosteron (nmol/l) (m $\pm$ sem)	Forbindelse med α -CD	total plasma- testosteron (nmol/l) (m $\pm$ sem)
Kontroll	8,6 $\pm$ 3,32	Kontroll (α -CD)	3,8 $\pm$ 0,66
Triptorelin	25,8 $\pm$ 3,14	Triptorelin (α -CD)	61,9 $\pm$ 6,01
Leuprorelin	26,3 $\pm$ 5,77	Leuprorelin (α -CD)	70,7 $\pm$ 4,06
Goserelin	21,4 $\pm$ 5,99	Goserelin (α -CD)	66,5 $\pm$ 6,19
Deslorelin	9,7 $\pm$ 2,41	Deslorelin (α -CD)	48,2 $\pm$ 7,29
K. Eks. 1	40,1 $\pm$ 6,78	Eksempel 1	58,0 $\pm$ 8,75
K. Eks. 2	23,0 $\pm$ 8,54	Eksempel 2	72,8 $\pm$ 4,64
L. Eks. 3	39,7 $\pm$ 8,11	Eksempel 3	69,7 $\pm$ 3,6
K. Eks. 4	30,1 $\pm$ 5,86	Eksempel 4	67,9 $\pm$ 9,11
K. Eks. 5	15,8 $\pm$ 4,24	Eksempel 5	52,1 $\pm$ 6,99
K. Eks. 6	28,3 $\pm$ 4,56	Eksempel 6	61,8 $\pm$ 5,10

Som det kan sees av resultatene ovenfor så vel som av Figurer 1-4, forbedrer orale preparater med α -CD betydelig stimulering av testosteronsekresjon fremkalt av LH-RH-analoger. Spesielt var deslorelin alene inaktiv ved denne terskeldose på 2 nmol/rotte, men viste en markert styrke når den ble formulert med α -CD. Den viktige rollen som spilles av α -CD er demonstrert ved konsentrasjonsavhengigheten av dens effekt: kombinert med 10 mM α -CD (0,972%), ble den orale aktivitet av eksempel 3 ikke særlig forbedret (Figur 1); ved 5% (51,4 mM) øket α -CD stimulering av testosteronsekresjon fremkalt av eksempel 2 ved oral administrering, selv om ikke til det maksimale nivå oppnådd med 10% (103 mM) så vel som 14% (144 mM) (Figur 3).

10

15

Det er også verdt å bemerke (se figurer 1 og 3) at β -CD, hydroksypropyl- β -CD (HP- β -CD) og γ -CD ikke har noen forsterkende effekt på LH-RH-analog-fremkalt stimulering av testosteronsekresjon.

5 Tabell 2: Stimulering av LH-sekresjon

Forbindelse uten α -CD	total plasma-LH (ng/ml) (m $\pm$ sem)	Forbindelse med α -CD	total plasma-LH (ng/ml) (m $\pm$ sem)
Kontroll	1,2 $\pm$ 0,11	Kontroll (α -CD)	1,1 $\pm$ 0,10
Triptorelin	1,4 $\pm$ 0,10	Triptorelin (α -CD)	10,1 $\pm$ 2,54
Leuprorelin	1,2 $\pm$ 0,14	Leuprorelin (α -CD)	12,3 $\pm$ 2,03
K. Eks. 1	1,5 $\pm$ 0,19	Eksempel 1	7,1 $\pm$ 1,68
K. Eks. 2	1,6 $\pm$ 0,14	Eksempel 2	19,7 $\pm$ 3,70
K. Eks. 3	2,2 $\pm$ 0,58	Eksempel 3	10,9 $\pm$ 1,66
K. Eks. 4	1,4 $\pm$ 0,17	Eksempel 4	16,1 $\pm$ 5,22
K. Eks. 5	1,4 $\pm$ 0,10	Eksempel 5	3,2 $\pm$ 0,56

Som det kan sees av resultatene ovenfor så vel som av Figurer 5-6, er den forsterkende effekt av α -CD i orale preparater inneholdende LH-RH-analoger på LH-frigjøring enda tydeligere enn på testosteronsekresjon: alle
10 testede LH-RH-analoger var inaktive når de ble administrert alene i samme dose på 2 nmol/rotte, mens de, avhengig av analogen, fremkalte en 3- til 16-ganger økning over kontrollnivåer når administrert i kombinasjon med α -CD.

Lignende eller enda bedre resultater ble oppnådd med α -CD-derivater så som metylert α -CD, heksakis(2,3,6-tri-O-metyl)- α -CD, karboksymetylert α -CD
15 eller fosfatert α -CD. Alle α -CD-derivater ble anskaffet fra Cyklolab (Budapest, Ungarn). Innvirkning av α -CD-derivater ble sammenlignet med den til α -CD selv på forsterkning av LH-RH-agonistaktivitet for eksempel 3 når administrert ved tvangsforing til rotter i den lave dose på 5 μ g/kg p.o.: totale testosteron-plasmanivåer ble målt 2 timer etter administrering (Tabell 3).

20

Tabell 3: Stimulering av testosteronsekresjon med eksempel 3

dose (µg/kg p.o.)	cyklodekstrin (CD) type (konsentrasjon)	testosteronnivåer (ng/ml); (m ± sem)	n rotter
0 (kontroll)	ingen	1,0 ± 0,17	24
5	ingen	3,4 ± 0,79	16
5	karboksymetylert α-CD (50%)	6,9 ± 1,62	10
5	metylert α-CD (30%)	7,1 ± 1,59	10
5	fosfatert α-CD (30%)	7,4 ± 2,00	10
5	α-CD (10%)	10,0 ± 1,22	24
5	permetylert α-CD (15%)	12,9 ± 1,10	10

α-CD-derivatene testet ovenfor minst doblet effekten av eksempel 3 ved oral administrering. Nativt α-CD og dets permetylerte derivat syntes å være spesielt fordelaktig, med henholdsvis en 2,9- og 3,8-gangers forbedring av agonistaktivitet for eksempel 3 på testosteron i dette dosenivå på 5 µg/kg p.o.

I et ytterligere forsøk ble eksempel 3 testet med α-CD eller permetylert α-CD med en lik konsentrasjon på 10%. To timer etter administrering ble plasma-LH-nivåer målt hos åtte rotter pr. dosegruppe (Figur 7). Dosen på 5 µg/kg p.o. av eksempel 3 alene var inaktiv på LH-nivåer på dette tidspunkt og 10 og 20 µg/kg p.o. var klart terskeldoser under disse forsøksbetingelser.

Kombinasjon av eksempel 3 med 10% α-CD resulterte i små, men signifikante stimuleringer med 5 og 10 µg/kg p.o. og i en meget større effekt ved 20 µg/kg p.o. når sammenlignet med eksempel 3 alene (over 5-ganger forbedring av LH-frigjørende aktivitet). Videre resulterte kombinasjon av eksempel 3 med 10% permetylert α-CD i en enda høyere forsterkning: dosene på 2,5, 5 og 10 µg/kg p.o., som var inaktive når eksempel 3 ble gitt alene, ga en skarp dose-relatert stimulerende respons (Figur 7).

Peptidene med den generelle formel (I') utøver en antagonist-aktivitet på LH-RH-reseptorer *in vivo*, hvilket spesielt resulterer i hemning av eggøsning.

Innvirkning av α-, β- og γ-CD ble testet på aktiviteten til antid (et eksempel på en LH-RH-peptidantagonist) når administrert oralt ved tvangsforing til voksne Wistar hunnrotter med normal cyklus mellom 1:30 og 3:00 p.m. på dagen for proøstrus, etter minst to fulle regulære østrale cykler som overvåket

ved daglige vaginale utstryk. Antiovulasjons-effektivitet ble kontrollert neste morgen, på dagen for forventet østrus, ved å se etter egg i egglederen hos behandlede hunner. Tilstedeværelse av minst ett egg attesterte at noen grad av spontan eggøsning forekom og bare totalt fravær av egg ble betraktet som effektiv LH-RH-antagonist-fremkalt hemning av eggøsning. Antid ble solubilisert i en konstituent bestående av 20% (vol/vol) propylenglykol i vann allerede inneholdende 1% bovint albumin, til hvilken 10% (vekt/vol) av enten α -, β - eller γ -CD deretter ble tilsatt. Resultatene av forsøkene er oppsummert i den følgende Tabell 4.

10

Tabell 4: Hemning av eggøsning ved oral administrering av antid

oralt preparat	antid (μ g/rotte p.o.)	n ovulasjoner/ N behandlede rotter	prosentdel hemning
bare konstituent	0	24/24	0%
konstituent + α -CD (10%)	0	8/8	0%
bare konstituent	200	8/8	0%
	400	19/22	14%
	600	5/8	44%
konstituent + α -CD (10%)	200	6/8	25%
	400	6/22	73%
	600	2/8	75%
konstituent + β -CD (10%)	400	7/7	0%
konstituent + γ -CD (10%)	400	7/7	0%

Konstituenten med eller uten α -CD hadde ingen effekt alene. Den effektive terskeldose av antid ved oral administrering var 400 μ g/kg p.o. med bare 3 dyr av 22 som viste hemning av eggøsning. β - og γ -CD hadde ingen innvirkning på den minimale aktivitet av antid ved dette dosenivå.

Imidlertid forbedret α -CD betydelig antid-styrken fra 14% til 73% for hemning ved 400 μ g/kg. Den to ganger lavere dose på 200 μ g/kg var til og med litt effektiv (25% av hemning) i kombinasjon med α -CD 10%. Derfor var α -CD i

stand til å forsterke aktiviteten til en LH-RH-peptidantagonist ved oral administrering, men ikke β - eller γ -CD.

De orale preparater ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved metoder velkjent for fagfolk på området, generelt som følger: en kjent mengde
5 av et medikament blir satt til en vandig cyclodekstrinløsning i tilstrekkelig konsentrasjon; medikament-cyclodekstrin-interaksjonen kan skje i løsning eller suspensjon innen minutter eller etter omrøring i opptil 1 uke ved den ønskede temperatur med eller uten ultralydbehandling, avhengig av typen av medikament og av cyclodekstrinet og av deres respektive konsentrasjoner.

10 Deretter kan den resulterende medikament-cyclodekstrin-kombinasjon eller -kompleks videre oppnås i en tørr form ved filtrering, sentrifugering, inndampning eller sublimering.

Som illustrasjon av eksempelkombinasjoner av LH-RH-analoger med α -CD beskrives heretter én basismetode for fremstilling av preparatene ifølge
15 oppfinnelsen i løsning, uavhengig av deres videre behandling til hvilken som helst passende tørr form som vil ha fordel av samme forsterkende egenskaper.

Slike preparater kan videre omfatte ett eller flere andre farmasøytisk egnede tilsetningsmidler for oral administrering så som laktose, fruktose, glukose, sukrose, komprimerbart sukker, sakkarin, povidon, crospovidon,
20 magnesiumstearat, kaolin, bentonitt, kolloidal silika, mannitol, sorbitol, stivelse og derivater derav, mikrokrystallinsk eller pulverisert cellulose, metylcellulose, karboksymetylcellulose, etylcellulose eller andre kjemisk modifiserte celluloser, andre cyclodekstriner, maltodekstrin, dekstrater, dekstrin, dektrose, alginater, pektiner, pektater, sorbitanestere, polysorbat 80, chitosan, guar- eller
25 xantangummier, mono-, di- eller tri-etanolamin, oleinsyre eller etyloleat, stearinsyre, vann, flytende glukose, propylenglykol, melkesyre, eplesyre, etanol, isopropyl-myristat eller palmitat, glycerin, glycerylmonooleat, glycerylmonostearat, glycerylpalmitostearat, lecitin, medium- eller kortkjede triglycerider, forskjellige oljer fra mais, bomullsfrø, oliven, jordnøtt, sesam eller
30 soyabønne og lignende. Disse preparater blir administrert gjennom munnen (eller med naso-gastrisk ledning) i forskjellige vandige eller ikke-vandige løsninger eller suspensjoner så som sanne løsninger, siruper, eliksirer, slim, geléer, geler, melk, magmas, makro-, mikro- eller nano-emulsjoner eller i

forskjellige faste former så som sammenpressede, belagte, buckale, sublinguale, brusende eller støpte tabletter, harde eller myke kapsler, piller, pastiller eller pulverkapsler. Enteriske belegg av vanlige faste orale doseformer eller av myke kapsler inneholdende flytende preparater og forlengede, 5 forsinkede eller programmerte gastriske, enteriske eller kolon-frigjøringsformer eller anordninger er foretrukne midler for å levere den aktive bestanddelen.

Hovedmålet for LH-RH-peptidagonister er hypofysen, men direkte virkninger er rapportert på kjønnskjertlene selv (testikkel og eggstokk), på thymus og noen lymfoide cellelinjer og på bryst-, prostata-, pankreatiske eller 10 nervesystem-tumorer. På hvilke som helst LH-RH-sensitive mål utøver de enten en stimulerende aktivitet ved kortvarig akutt eller pulserende administrering eller en hemmende effekt ved gjentatte eller kontinuerlige administreringer som fremkaller desensibilisering og nedregulering av LH-RH-reseptorer. For hypothalamus-hypofyse-gonadal-aksen resulterer langvarig 15 administrering i en såkalt "kjemisk" kastrering.

Hovedmålet for LH-RH-peptidantagonister er også hypofysen, hvor de binder til LH-RH-reseptorene og forhindrer aktiviteten til endogen LH-RH. Ved denne mekanisme kan hypofyse-gonadal-akse hemmes. Programmert anvendelse av LH-RH-antagonister kan også utnyttes for å oppnå en spontan 20 stimulering av hypofyse-gonadal-aksen på hvilket som helst gitt tidspunkt ved stansing av administrering av dem på et passende tidligere tidspunkt.

Derfor er LH-RH-agonister eller -antagonister med formel (A) anvendelige i alle situasjoner hvor virkningene av LH-RH enten må hemmes, forhindres eller stimuleres. Spesielt er peptidanalogene anvendelige ved behandling av 25 LH-RH-sensitive sykdommer, nemlig sykdommer hvor en LH-RH-agonist- eller -antagonist-virkning er nødvendig.

Følgelig kan de orale farmasøytiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse være terapeutisk anvendelige for mennesker så vel som for dyr, avhengig av doser og behandlingsregimer, ved reproduktiv endokrinologi og for 30 behandling eller forebygging av kjønnsormon-avhengige godartede eller ondartede tumorer; idet nevnte behandling eller forebygging kan involvere parallel og/eller sekvensiell supplerende kurative eller preventive regimer basert på andre hormonelle eller antitumorale midler. LH-RH-sensitive

kjønnsormon-uavhengige godartede eller ondartede tumorer kan også regrediere etter behandling med de orale farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen, alene eller i tilknytning til andre parallelle og/eller sekvensielle antitumorale behandlinger. Immunmekanismer kan også modifiseres med de

5 orale farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen, alene eller knyttet til andre parallelle og/eller sekvensielle behandlinger basert på immuno-modulerende eller -undertrykkende midler så som glukokortikoider, syklosporin, rapamycin, tacrolimus, deres derivater og lignende.

De orale farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen er spesielt

10 anvendelige for hemning, planlegging og fremkalling av eggøsning ved *in vitro* fruktbarhetsprogrammer og ved behandling av sterilitet hos hanner og hunner eller hypogonadiske tilstander. Omvendt kan de også anvendes for prevensjon for hanner og hunner eller behandling av hypergonadiske tilstander. I begge tilfeller kan nevnte behandlinger involvere andre parallelle

15 og/eller sekvensielle behandlinger med kjønnssteroider og/eller gonadotropiner. Dette gjelder for menn og kvinner, men også for anvendelser på ville dyr eller husdyr så som for forbedring eller kontroll av reproduktiv ytelse eller som et verktøy for å optimalisere avlsstrategier.

De orale farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen er også spesielt

20 anvendelige for menn for å behandle fremskreden prostatakreft, men kan også anvendes som en førstelinje terapi ved denne indikasjon og ved godartet prostatisk hypertrofi; i begge tilfeller kan nevnte behandlinger også involvere ytterligere parallelle og/eller sekvensielle behandlinger basert på inhibitorer av androgen virkning, dvs. antiandrogener så som cyproteronacetat,

25 osateronacetat, chlormadinonacetat, flutamid, nilutamid eller bicalutamid og lignende og/eller på 5 α -reduktase-inhibitorer så som finasterid, epristerid eller turosterid og lignende og/eller på C₁₇₋₂₀ lyase-inhibitorer så som abirateron og lignende.

De orale farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen er også spesielt

30 anvendelige for behandling eller forebygging av brystkreft hos kvinner og menn, spesielt østrogenreseptor-positive tumorer; idet nevnte behandling eller forebygging kan involvere parallelle eller sekvensielle supplerende kurative eller preventive regimer basert på antiøstrogener så som tamoxifen, raloxifen

eller droloxifen og lignende og/eller på aromatase-inhibitorer så som atamestan, formestan, letrozol, anastrozol og lignende og/eller på C₁₇₋₂₀ lyase-inhibitorer så som abirateron og lignende. De orale farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen er også meget anvendelige for behandling eller forebygging
5 av visse østrogenreseptor-negative tumorer som responderer på de direkte effekter av LH-RH-analoger eller indirekte på deres gonadal-undertrykkende aktivitet.

Andre gynekologiske tilstander, så som endometrial hyperplasi, leiomyom, adenomyom, endometriose, polycystisk eggstokksyndrom,
10 hirsutisme og godartet brystsykdom (smerte, cyster eller fibrose), kan også forhindres av eller ha nytte av behandling med de orale farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen; og nevnte behandling eller forebygging kan involvere ytterligere parallelle og/eller sekvensielle kurative eller preventive behandlinger basert på antiøstrogener (angitt ovenfor), progestiner så som
15 cyproteronacetat, osateronacetat, chlormadinonacetat, nomegestrolacetat, promegeston, demegeston, trimegeston og lignende og/eller kontraseptive eller post-menopausal erstatningskombinasjonspreparater med østrogener så som østradiol eller etynyløstradiol. De orale preparater ifølge foreliggende oppfinnelse kan også gripe inn i svangerskap ved å fremkalle abort eller ved å
20 fremkalle veer; i dette tilfellet kan de også anvendes parallelt eller sekvensielt med behandlinger basert på østrogener (angitt ovenfor), antiprogestiner så som mifepriston og/eller prostaglandinanaloger så som sulproston.

Lignende indikasjoner kan møtes innen veterinærmedisin for husdyr eller ville dyr av hannkjønn eller hunnkjønn som kan kreve anvendelse av
25 farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen.

Et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse angår en metode for behandling og/eller forhindring av sykdommene ovenfor som omfatter oral administrering til pasienter eller dyr med behov for dette av et farmasøytisk preparat ifølge oppfinnelsen, idet nevnte preparat omfatter en effektiv mengde
30 av en LH-RH-peptidanalogue som tidligere definert i kombinasjon med et α -cyklodekstrin eller et derivat derav. Nevnte metode kan omfatte ytterligere administrering av minst én av de aktive prinsipper nevnt ovenfor så som for eksempel et hormonelt middel, et antitumormiddel, et immunomodulerende

eller -suppressivt middel, et kjønnssteroid, et gonadotropin, en inhibitor for androgen virkning, en 5α -reduktase-inhibitor, en C_{17-20} lyase-inhibitor, et antiøstrogen, en aromatase-inhibitor, et progestin, et østrogen, et antiprogestin eller en prostaglandinanalogue, idet nevnte ytterligere administrering kan være

5 parallell, sekvensiell eller over tid.

Enhetsdosen for oral administrering av LH-RH-peptidanalogue med formel (A) kan være i området fra 0,1 til 100 mg pr. human pasient, fra én til 16 ganger pr. dag (i tilfellet med pulserende administrering), i kombinasjon med minst en ekvimolar mengde av α -CD eller derivater derav og opptil den totale

10 gjenværende del av det orale preparatet.

Alle ovennevnte orale farmasøytiske preparater kan i tillegg inneholde én eller flere protease-inhibitorer og/eller én eller flere andre absorpsjonsforbedrere.

Eksempler på preparater av leuprorelin, triptorelin, goserelin, deslorelin

15 og eksempler 1 til 6 i kombinasjon med 100 mM α -CD i løsning

På hver eksperimentdag ble løsninger av α -CD nyfremstilt ved oppløsning av 9,72 g i 100 ml rent vann eller 4,86 g i 50 ml, i 1 time ved romtemperatur med forsiktig magnetisk omrøring; i mellomtiden ble et passende volum av hver LH-RH-analogue tatt fra tinte individuelle lagerglass inneholdende 50 μ g netto

20 peptid i 50 μ l fosfatbufret saltvann inneholdende 0,1% bovint serumalbumin, for å fremstille 20 nmol (24,2 μ l for LEU, 26,2 μ l for TRI, 23,4 μ l for GOS, 25,4 μ l for DES, 24,7 μ l for eksempel 1, 23,6 μ l for eksempel 2, 24,5 μ l for eksempel 3, 25,1 μ l for eksempel 4, 26,5 μ l for eksempel 5 og 23,4 μ l for eksempel 6) og satt til en 10 ml målekolbe. Deretter ble α -CD-løsningen tilsatt for å fylle kolben

25 opptil 10 ml for å fremstille en 2 nmol/ml løsning, hvorav 1 ml ble administrert ved oral tvangsforing til hver rotte.

Eksempler på fremstilling av preparater fra eksempel 2 i kombinasjon med 5%, 10% eller 14% α -CD-løsninger

På hver eksperimentdag ble 45 μ l fra et tint individuelt medisinglass

30 inneholdende 50 μ g av netto eksempel 2 i 50 μ l fosfat-bufret saltvann inneholdende 0,1 % bovint serumalbumin, fortynnet i 36 ml destillert vann, hvilket ga av en 1,25 μ g/ml løsning fra hvilken tre fraksjoner av 3,8 ml ble tatt; deretter ble 190, 380 eller 532 mg α -CD satt til hver fraksjon, hvilket ga en

konsentrasjon på henholdsvis 5%, 10% eller 14%. Etter magnetisk omrøring natten over ved romtemperatur ble hver løsning gitt til rottene ved oral tvangsforing i et volum på 4 ml/kg for å administrere samme dose av 5 µg/kg av eksempel 2 uten eller med økende konsentrasjoner av α -CD.

5 Eksempler på fremstilling av preparater for oral administrering av eksempel 3 i kombinasjon med α -CD-derivater

På hver eksperimentdag ble frosne medisinglass inneholdende 50 µg netto eksempel 3 i 50 µl fosfatbufret saltvann inneholdende 0,1% bovint serumalbumin tint og fortynnet ved halvering med et likt volum av samme friske
10 bovint serumalbumin-løsning. Deretter ble 12,5 µl av denne 0,5 µg/µl løsning satt til 5 ml vandig konstituent for oral administrering (med eller uten α -CD-derivat), hvilket ga et endelig preparat inneholdende 1,25 µg/ml av eksempel 3 som skal administreres ved tvangsforing i et volum på 4 ml/kg, etter forsiktig magnetisk omrøring natten over.

15 Løsningene av α -CD-derivater ble fremstilt ved å veie opp den passende mengde for å sette til 10 ml målekolber og fylt opp med vann: 5 g karboksymetyleret α -CD (50%), 3 g metyleret α -CD (30%), 3 g fosfatert α -CD (30%) eller 1 eller 1,5 g permetyleret α -CD (10 eller 15%).

Passende volumer av hensiktsmessige fortynninger av 50 µg/50 µl fra
20 lagerglassene med rent eksempel 3 ble satt til 10% løsninger av α -CD eller permetyleret α -CD i vann for å oppnå doseområdet beskrevet i figur 7.

Eksempler på fremstilling av preparater for oral administrering av antid i kombinasjon med α -, β - eller γ -CD

Hvert 5 mg pulvermedisinglass med antid (fra Bachem, Bubendorf, Sveits) inneholdende 4,2434 mg netto peptid ble oppløst i en blanding av
25 2,122 ml propylenglykol med 8,487 ml vann inneholdende 0,1% bovint albumin. Til hver 10,609 ml løsning av antid (400 µg/ml) ble 1,061 g av enten α -, β - eller γ -CD direkte tilsatt for å oppnå en 10% konsentrasjon. Hver hunnrotte mottok samme volum av 1 ml testpreparat ved tvangsforing.

30 Samme administreringsvolum ble anvendt for dosene på 200 og 600 µg/rotte. De passende konsentrasjoner av antid som skal administreres (200 og 600 µg/ml) ble henholdsvis oppnådd ved halveringsfortynning av 400 µg/ml løsning med samme [20 vol% propylenglykol/80 vol% albuminert vann/10

vekt% α -CD] blanding og ved oppløsning av andre 5 mg pulvermedisinglass i 1,415 ml propylenglykol med 5,658 ml vann allerede inneholdende 0,1% bovint albumin til hvilket 0,707 mg α -CD til slutt ble tilsatt.

P A T E N T K R A V

5

1. Anvendelse av α -cyklodekstrin eller et derivat derav og eksipienter egnede for mage/tarm levering for fremstilling av en oral farmasøytisk sammensetning for mage/tarm levering av en LH-RH peptidanalogue, idet nevnte sammensetning er ment for behandling av infertilitet, hypogonadiske eller hypergonadiske tilstander, for befruktningshindring, for behandling eller forebygging av prostatacancer, godartet prostatisk hypertrofi, brystcancer, kjønnsormon-relaterte godartede eller ondartede tumorer, kjønnsormon-uavhengige men LH-RH sensitive godartede eller ondartede tumorer eller godartede eller ondartede lymfoproliferative forstyrrelser,

15

hvor nevnte peptidanalogue har fomelen:



hvor:

20

-A1 er pGlu, Dala eller AcDNal;

-A2 er His eller D-pCIPhe;

-A3 er Trp, DPAl eller DAla;

-A4 er Ser;

-A5 er Tyr eller NicLys;

-A6 er Gly, (S)-spiro lactam-Pro, DAla, DLeu, DPhe, DTrp, DNpg, DNal, DNicLys, DCit, DHCit, DAsn, DHArg, DSer(OBu¹) eller DHis som er usubstituert eller

25

substituert på imidazolringen med en benzylgruppe;

-A7 er Leu, Ada eller Npg, hvor nevnte aminosyre er usubstituert eller N-alfa-substituert med en (C₁-C₄)alkylgruppe;

-A8 er Arg eller lprLys;

-Z er GlyNH₂, D-AlaNH₂, azaGlyNH₂ eller en gruppe -NHR₂ hvor R₂ er en (C₁-C₄)alkyl;

30

og hvor α -cyklodekstrinderivatet er valgt fra gruppen bestående av metylert α -cyklodekstrin, heksakis(2,3,6-tri-O-metyl)- α -cyklodekstrin, karboksymetylert α -cyklodekstrin og fosfatert α -cyklodekstrin.

2. Anvendelse ifølge krav 1, hvor formel (A):

-A1 er pGlu;

-A2 er His;

-A3 er Trp;

5 -A5 er Tyr;

-A6 er Gly, (S)-spiolaktam-Pro, DAla, DLeu, DPhe, DTrp eller DSer(OBu^t);

-A7 er Leu eller Npg;

-A8 er Arg;

-Z er GlyNH₂, azaGlyNH₂ eller en gruppe -NHR₂ hvor R₂ er etyl.

10

3. Anvendelse ifølge krav 1, hvor formel (A):

-A1 er DAla eller AcDNAI;

-A2 er DpClPhe;

-A3-DAla eller DPAl;

15 -A6 er DnicLys, Dcit eller Dasn;

-Z er D-AlaNH₂.

4. Anvendelse ifølge krav 2, hvor peptidanalogen er valgt fra gruppen

bestående av leuprorelin, [Npg⁷]-leuprorelin, triptorelin, [Npg⁷]-triptorelin, goserelin,
20 [Npg⁷]-goserelin, buserelin og [Npg⁷]-buserelin.

20

5. Anvendelse ifølge krav 3, hvor peptidanalogen er valgt fra gruppen

bestående av antid, [Npg⁷]-antid, cetrolax, [Npg⁷]-cetrolax, abarelix og [Npg⁷]-
abarelix.

25

6. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor α-cyklodekstrinderivatet er heksakis(2,3,6-tri-O-metyl)-α-cyklodekstrin.

7. Anvendelse ifølge krav 1, hvor den farmasøytiske sammensetningen er

30 ment for behandling av infertilitet, hypogonadiske eller hypergonadiske tilstander.

8. Anvendelse ifølge krav 1, hvor den farmasøytiske sammensetningen er et befruktningshindrende middel.

9. Anvendelse ifølge krav 1, hvor den farmasøytiske sammensetningen er ment for behandling eller forebygging av prostatacancer eller godartet prostatisk hypertrofi.

5

10. Anvendelse ifølge krav 1, hvor den farmasøytiske sammensetningen er ment for behandling eller forebygging av brystcancer.

10

11. Anvendelse ifølge krav 1, hvor den farmasøytiske sammensetningen er ment for behandling eller forebygging av kjønnsormon-relaterte godartede eller ondartede tumorer.

15

12. Anvendelse ifølge krav 1, hvor den farmasøytiske sammensetningen er ment for behandling eller forebygging av kjønnsormon-uavhengige men LH-RH sensitive godartede eller ondartede tumorer.

20

13. Anvendelse ifølge krav 1, hvor den farmasøytiske sammensetningen er ment for behandling eller forebygging av godartede eller ondartede lymfoproliferative forstyrrelser.

25

14. Oral farmasøytisk sammensetning for mage/tarm-levering ved oral administrering av en LH-RH peptidanalogue, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den består av en terapeutisk effektiv mengde av nevnte peptidanalogue i kombinasjon med α -cyklodekstrin eller et derivat derav og eksipienter egnede for mage/tarm-levering av peptidanalogen, idet nevnte sammensetning er ment for behandling av infertilitet, hypogonadiske eller hypergonadiske tilstander, for befruktningshindring, for behandling eller forebygging av prostatacancer, godartet prostatisk hypertrofi, brystcancer, kjønnsormon-relaterte godartede eller ondartede tumorer, kjønnsormon-uavhengige men LH-RH sensitive godartede eller ondartede tumorer eller godartede eller ondartede lymfoproliferative forstyrrelser, hvor nevnte peptidanalogue har formelen

30



hvor:

- A1 er pGlu, DAla eller AcDNal;
 - A2 er His eller D-pCIPhe;
 - A3 er Trp, DPal eller DAla;
 - A4 er Ser;
 - 5 -A5 er Tyr eller NicLys;
 - A6 er Gly, (S)-spirolactam-Pro, DAla, DLeu, DPhe, DTrp, DNpg, DNal, DNicLys, DCit, DHCit, DAsn, DHArg, DSer(OBu^t) eller DHis som er usubstituert eller substituert på imidazolringen med en benzylgruppe;
 - A7 er Leu, Ada eller Npg, hvor nevnte aminosyre er usubstituert eller N-alfa-
 - 10 substituert med en (C₁-C₄)alkylgruppe;
 - A8 er Arg eller lprLys;
 - Z er GlyNH₂, D-AlaNH₂, azaGlyNH₂ eller en gruppe -NHR₂ hvor R₂ er en (C₁-C₄)alkyl;
- og hvor α-cyklodekstrinderivatet er valgt fra gruppen bestående av metylert
- 15 α-cyklodekstrin, heksakis(2,3,6-tri-O-metyl)-α-cyklodekstrin, karboksymetylert α-cyklodekstrin og fosfatert α-cyklodekstrin.

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d
20 a t den har formel (A):

- A1 er pGlu;
- A2 er His;
- A3 er Trp;
- A5 er Tyr;
- 25 -A6 er Gly, (S)-spirolactam-Pro, DAla, DLeu, DPhe, DTrp eller DSer(OBu^t);
- A7 er Leu eller Npg;
- A8 er Arg;
- Z er GlyNH₂, azaGlyNH₂ eller en gruppe -NHR₂ hvor R₂ er etyl.

30 16. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d
a t den har formel (A):

- A1 er DAla eller AcDNal;
- A2 er DpCIPhe;

- A3 er DAla eller DPal;
- A6 er DNicLys, DCit eller DAsn;
- X er D-AlaNH₂.

5 17. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 15, k a r a k t e r i s e r t v e d
a t peptidet i analogen er valgt fra gruppen bestående av leuprorelin, [Npg⁷]-
leuprorelin, triptorelin, [Npg⁷]-triptorelin, goserelin, [Npg⁷]-goserelin, buserelin og
[Npg⁷]-buserelin.

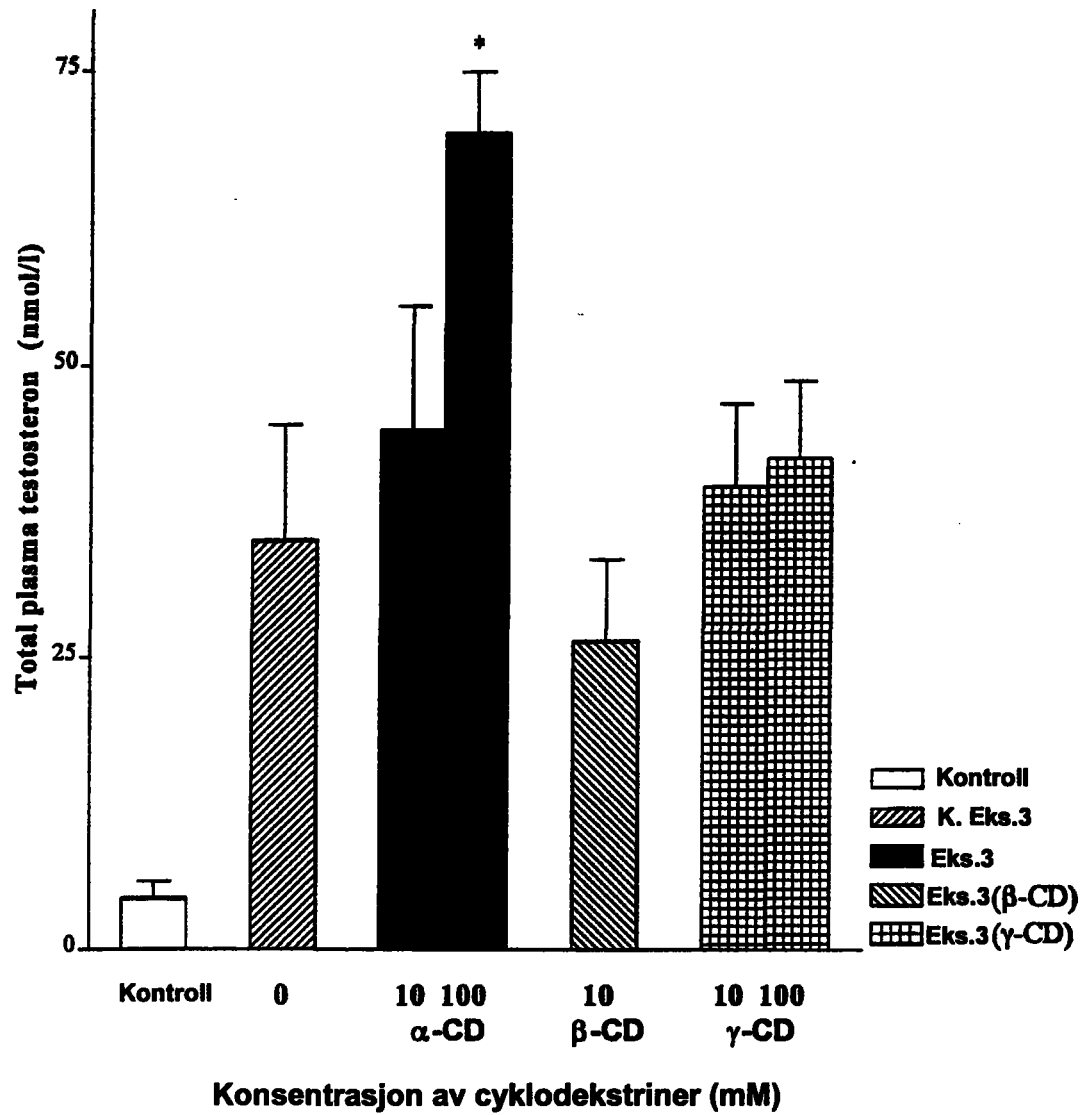
10 18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d
a t peptidanalogen er valgt fra gruppen bestående av antid, [Npg⁷]-antid,
cetorelix, [Npg⁷]-cetorelix, abarelix og [Npg⁷]-abarelix.

15 19. Farmasøytisk sammensetning ifølge et av kravene 14 til 18,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t α -cyklodekstrinderivatet er heksakis(2,3,6-tri-O-
metyl)- α -cyklodekstrin.

20. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d
a t den videre omfatter en proteaseinhibitor og/eller en absorpsjonsforbedrer.

1/7

FIG.1



*p < 0.05 vs K.eks.3 i konstituent

2/7

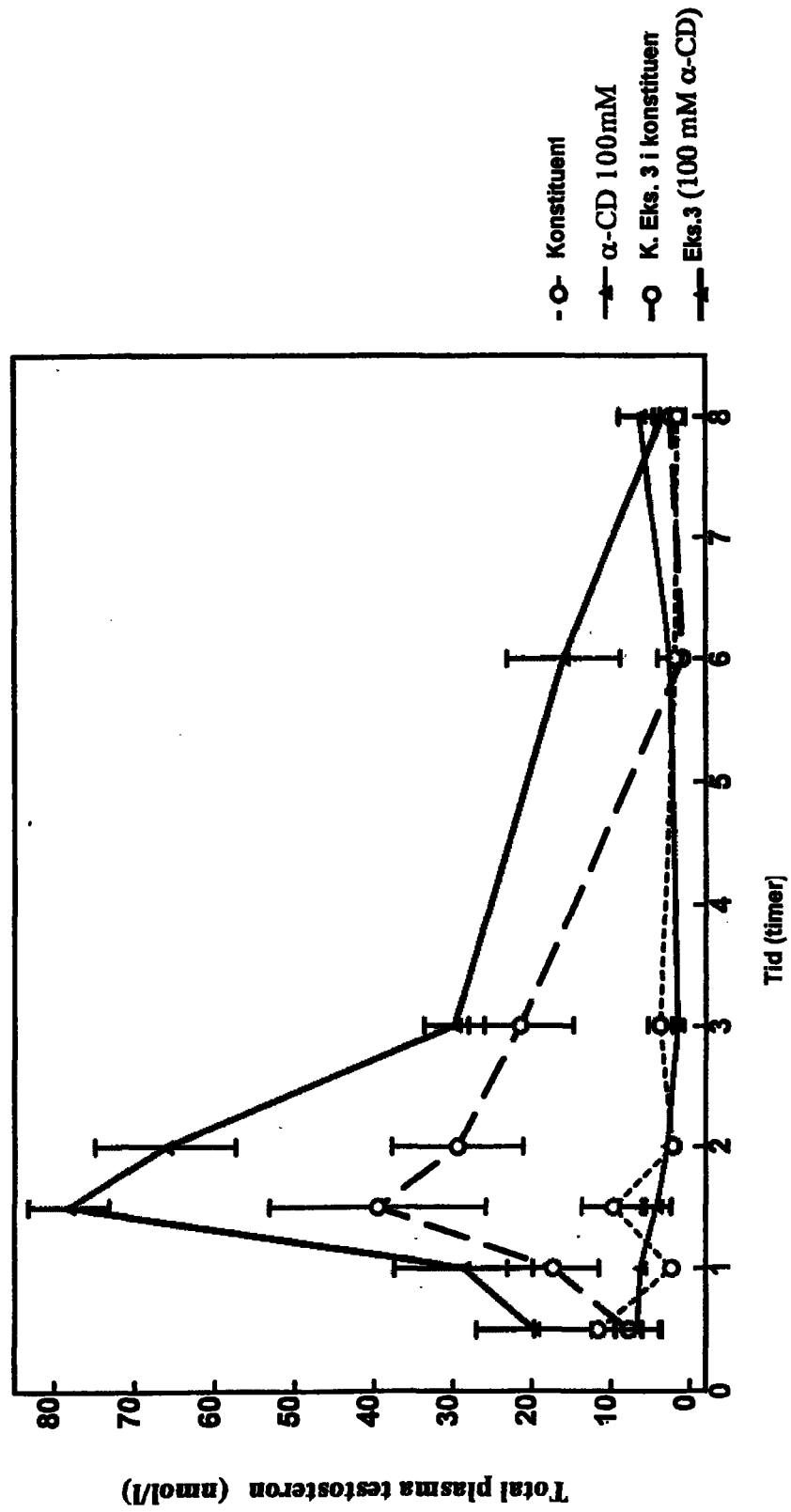


FIG. 2

3/7

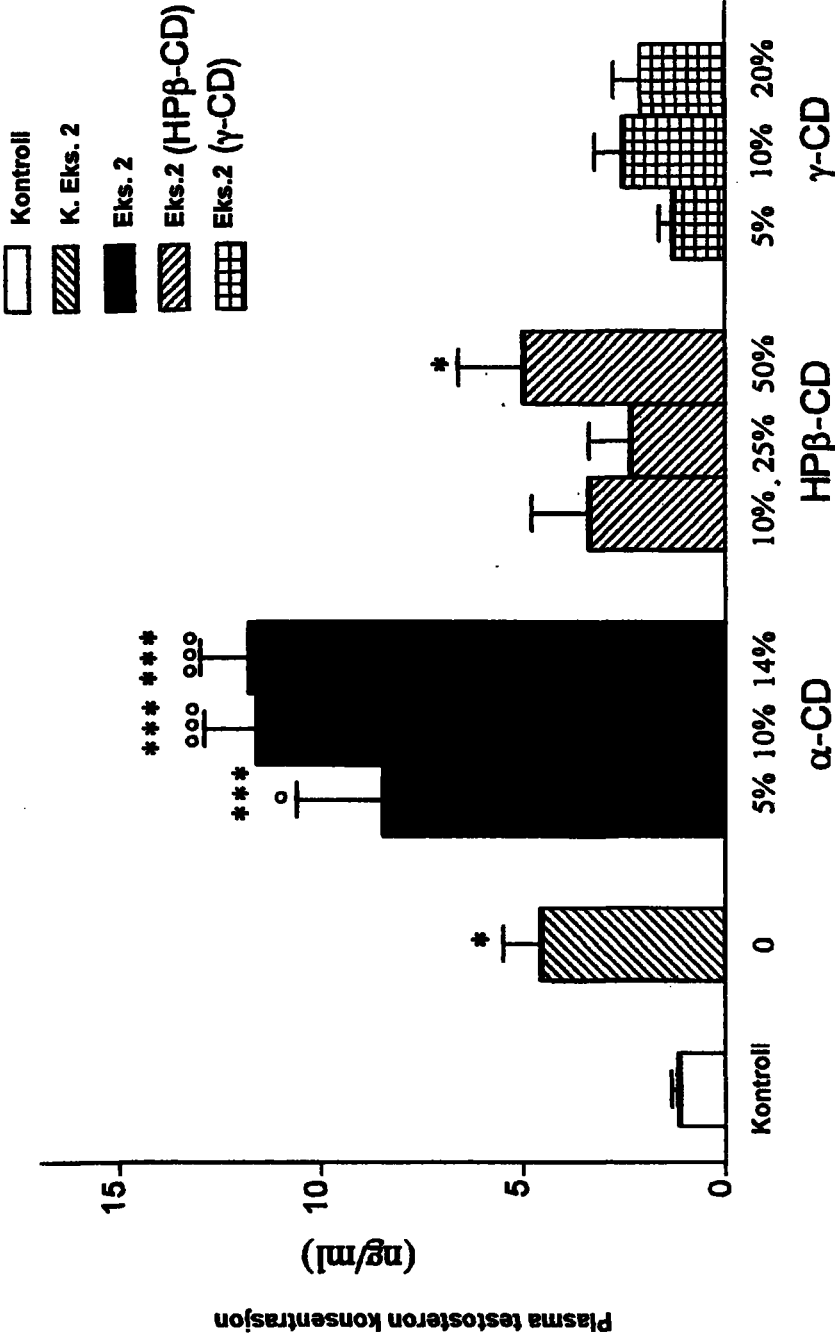
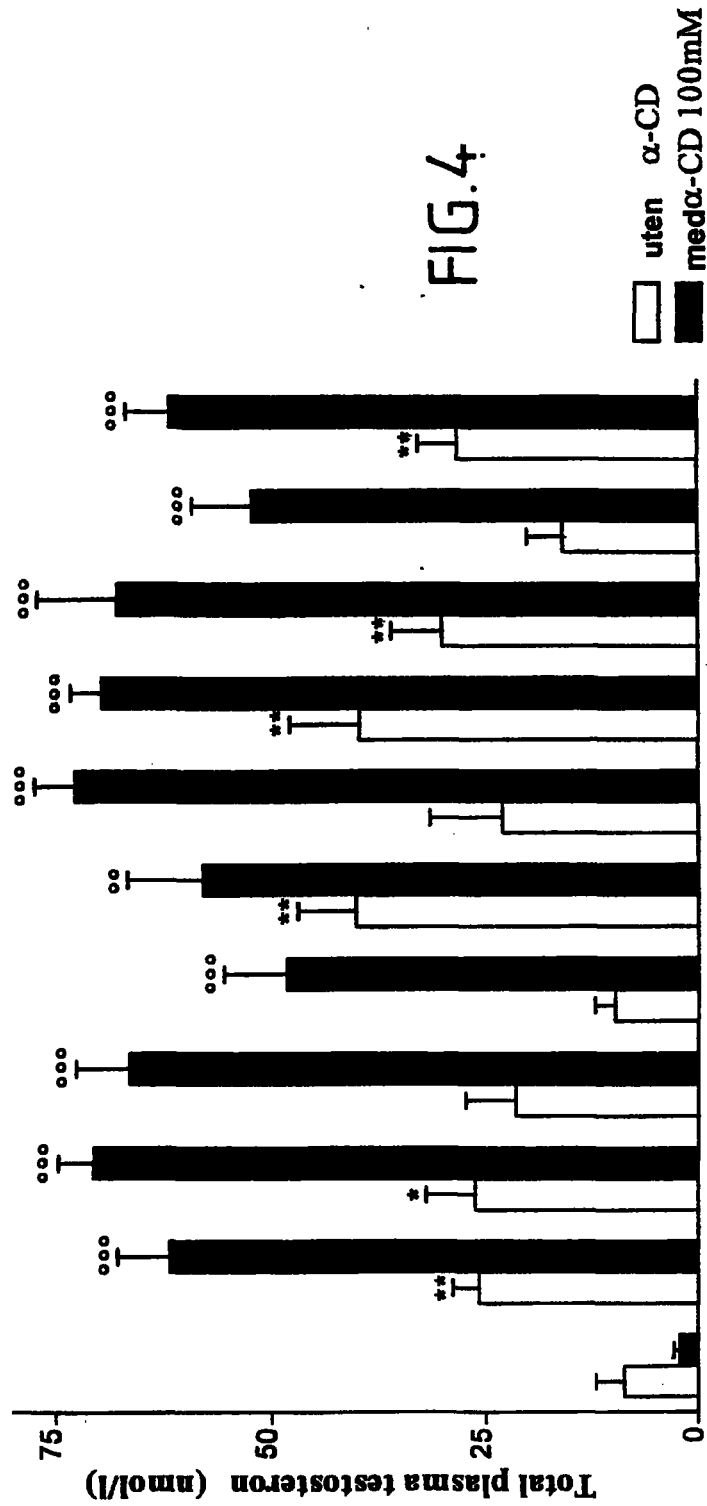


FIG.3

* p<0.05, *** p<0.001 vs kontrolligruppe
° p<0.05, °°° p<0.001 vs K. eks. 2 i konstituent

4/7



Kontrol TRI LEU GOS DES Eks.1 Eks.2 Eks.3 Eks.4 Eks.5 Eks.6

* p<0.05, **p<0.01 vs kontroll uten α-CD
 °°p<0.01, °°°p<0.001 vs kontroll α-CD

5/7

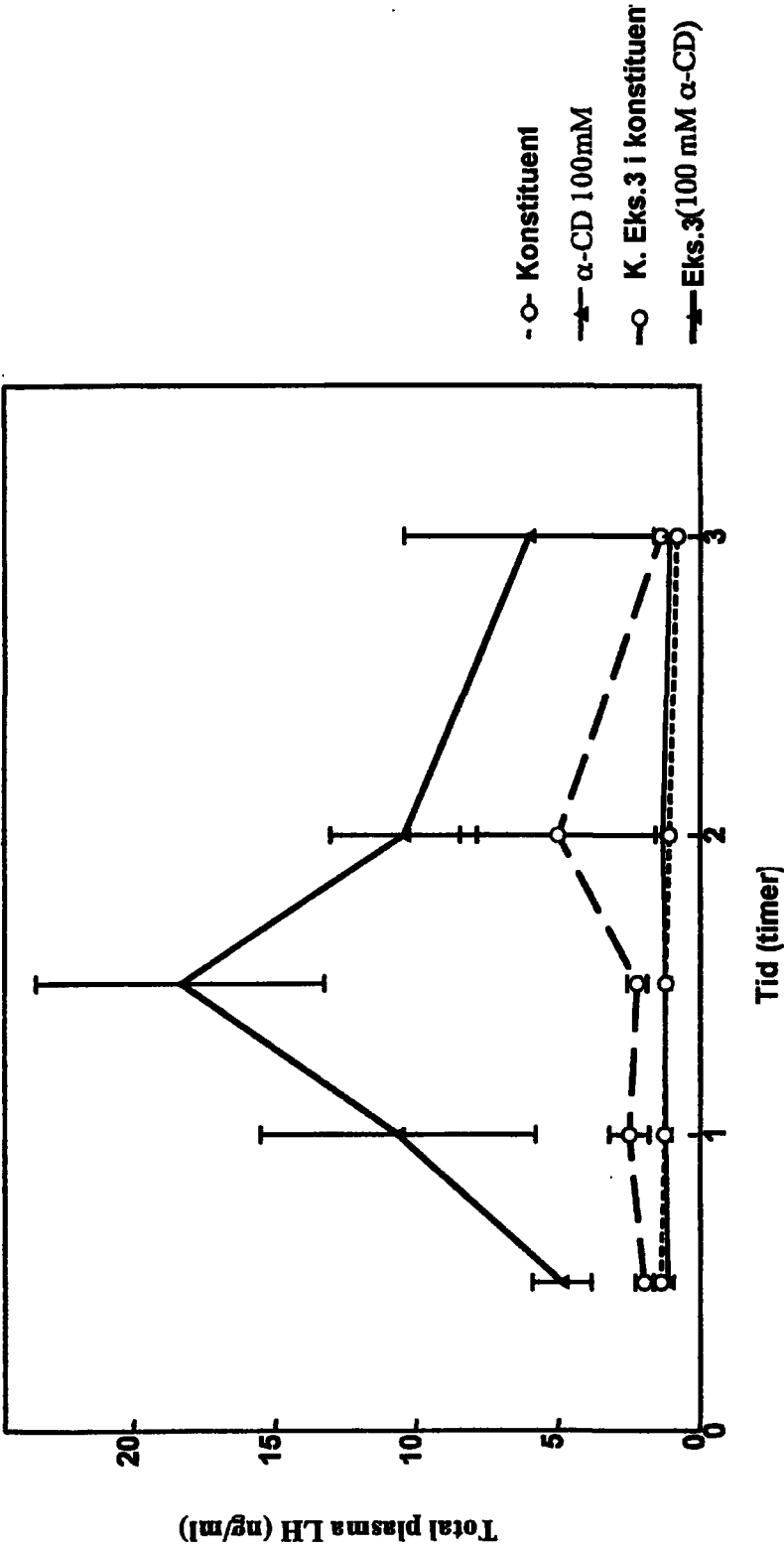
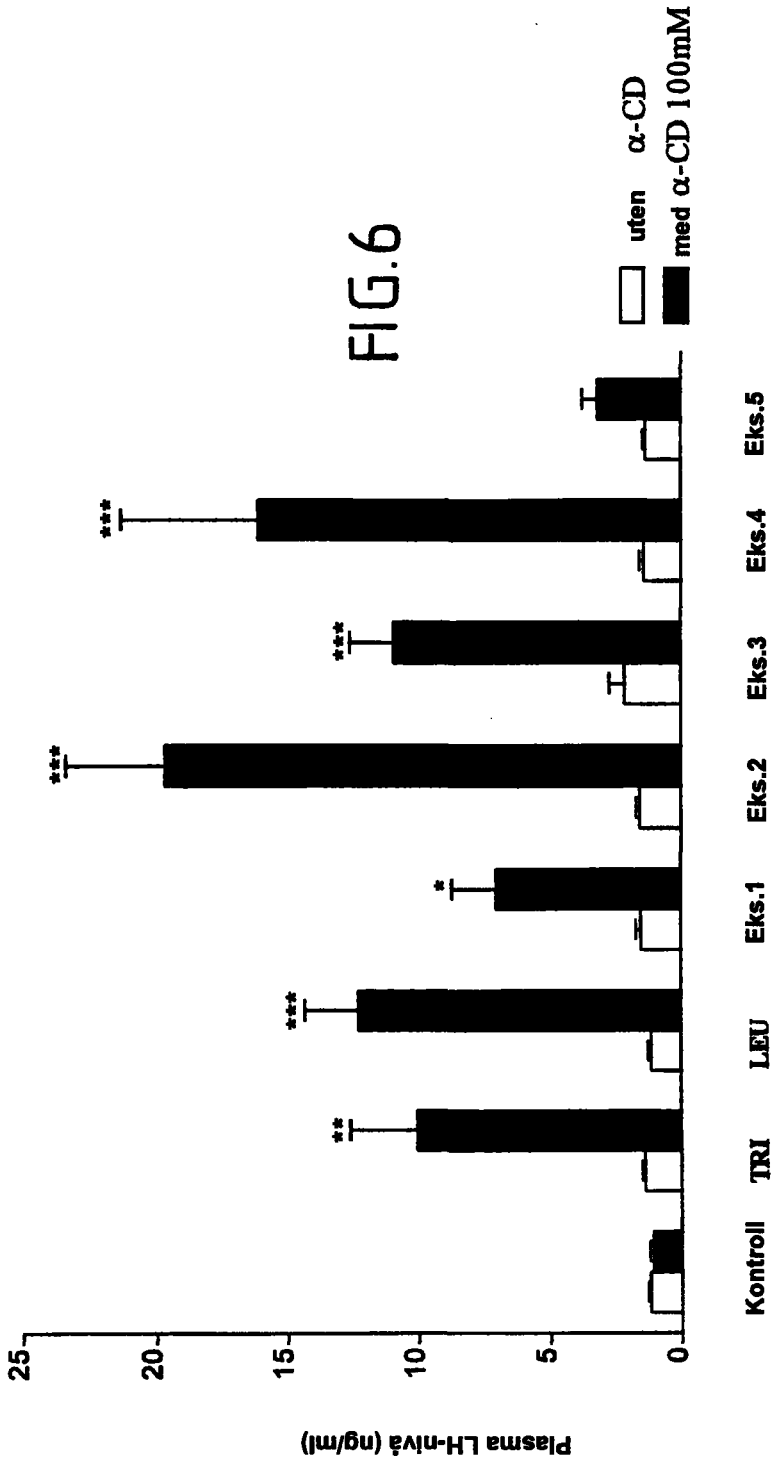


FIG.5

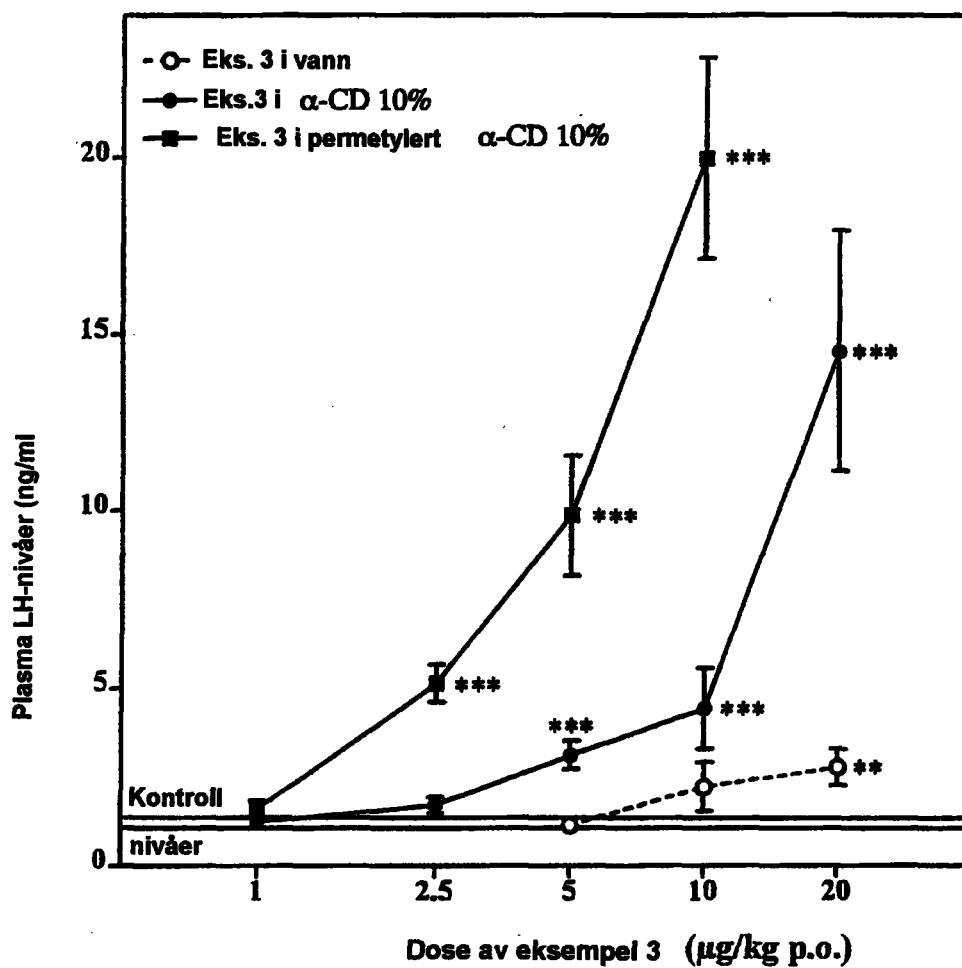
6/7



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs kontroll α -CD

7/7

FIG.7



(**p<0.01;***p<0.001 vs. kontroll ustimulerte LH-nivåer)