

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 883643 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **883643**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 47/42
A61K 37/02
A61K 37/43
A61K 9/00
C07K 7/50

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.08.1988**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.08.1988**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.02.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

07.08.1987 DE 3726324

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Sandow, Jürgen Kurt, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Schmiedel, Rainer, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Wirth, Klaus, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Merkle, Hans Peter, BRD, SAKSA, (DE)

5 • Raehs, Susanne, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Syklopeptidejä, jotka edistävät imeytymistä limakalvoilla käytettäessä

Cyklopeptider som befrämjar absorption under användning på slemhinnorna.

Syklopeptidejä, jotka edistävät imeytymistä limakalvoilla käytettäessä

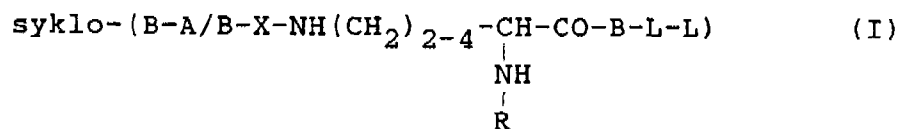
5 Keksintö koskee apuaineita, erityisesti syklopeptidejä, joita käytetään edistämään peptidien ja proteiinien imeytymistä limakalvoilla käytön yhteydessä.

 Peptidien ja proteiinien käyttö lääkteinä on hyvin vaikeaa ongelmien vuoksi, jotka aiheutuvat sopivasta lääke-
10 valmistuksesta, josta terapeutisesti tai diagnostisesti käytettävä peptidi tai proteiini imeytyy riittävässä määrin ja luotettavasti.

 Eräs tekniikan tilaa vastaava ratkaisu on yhden tai useamman päivittäisen yksittäisen annoksen antaminen nenän
15 kautta joko nenätippoina tai sumuttamalla sopivaa liuosta nenään (J. Sandow, W. Petri teoksessa Transnasal Systemic Medications, s. 183-199, Elsevier 1985). On tunnettua käyttää tässä yhteydessä hyvin siedettyjä vesiliuoksia, joihin on lisätty säilöntäaineita. Tunnetut apuaineet imeytymisen
20 parantamiseksi (absorption enhancers) ärsyttävät kaikki limakalvoja tai ovat sopimattomia epämiellyttävän hajunsa tai makunsa takia ja saavat aikaan jo yhden käytön jälkeen selvää kipua ja kyynelvuotoa tai useammin käytettäessä nenän limakalvojen jatkuvaa ärsytystä ja tulehdusta. Tämä koskee
25 esim. fusidiinihapon johdannaisia, sappihappoja ja erilaisia glykoleja (polyetyleeniglykoli, propyleeniglykoli).

 Keksinnön tehtävänä on löytää apuaineita, jotka edistävät imeytymistä käytettäessä limakalvoilla ja jotka ovat hyvin siedettyjä, eli ne eivät ärsytä limakalvoja.

30 Tämä tehtävä ratkaistaan keksinnön mukaisesti niin, että käytetään apuaineita, joilla on yleinen kaava I



35

jossa B on emäksinen aminohappo, A/B on hapan tai emäksinen aminohappo, X on neutraali ja hydrofiilinen aminohappo, L on lipofiilinen neutraali aminohappo, R on vety tai asyyli-ryhmä, sekä niiden fysiologisesti siedettäviä suoloja.

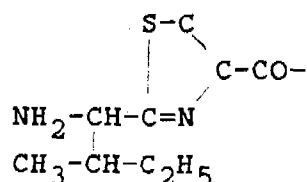
5 Edullisia ovat sellaiset ryhmät R, A/B, X ja L, jotka ovat peräisin luonnossa esiintyvistä aminohapoista (ks. esim. Schröder, Lübke, The Peptides, Vol. 1, New York 1965) ja 2,4-diaminovoihaposta, niiden antipodeista ja yksinkertaisista metaboliiteista, jotka ollessaan kiraalisia voivat
10 olla D- tai L-muodossa.

Ellei toisin ole ilmoitettu, seuraavassa käytetään aminohapporyhmille kolmikirjaimisia symboleja (vrt. esim. Pure Appl. Chem. 56 (1984) 595-624 ja Eur. J. Biochem. 138 (1984) 9-37). Näihin symboleihin liitetään "D", jos kyseessä
15 on D-aminohapporyhmä; ryhmät, joissa ei ole konfiguraatio-symbolia, ovat L-konfiguraatiossa.

Edullisia ovat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa B on lysiini, ornitiini, histidiini, 2,4-diaminovoihappo tai arginiini, A/B on lysiini, ornitiini, histidiini,
20 2,4-diaminovoihappo, arginiini, asparagiinihappo tai glutamiinihappo, X on asparagiini, glutamiini, seriini tai treoniini, L on leusiini, isoleusiini, valiini, treoniini, fenyylialaniini tai tryptofaani ja R on vety tai asyyli-ryhmä, jolla on seuraava rakenne, H-Dab-, H-Ser-, H-Ile-, H-
25 Thr-Dab-, H-Thr-Ser-, H-Dab-Thr-Dab-, H-Dab-Thr-Ser-, H-Leu-Glu-Ile-, Ac-Dab-Thr-Dab-, Ac-Dab-Thr-Ser-, Ac-Leu-Glu-Ile-, jolloin aminohapot voivat olla D- tai L-muodossa.

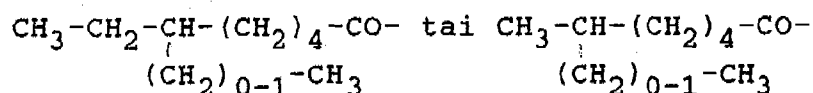
Ac on tässä yhteydessä

30



35 jolloin S voi olla sulfoksidi tai sulfoni ja kaksoissidos

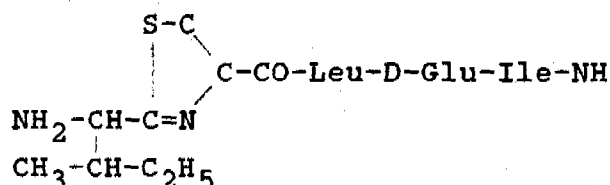
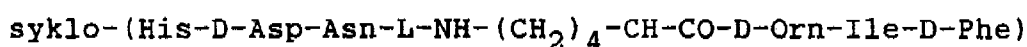
voi olla hydrattu,



5

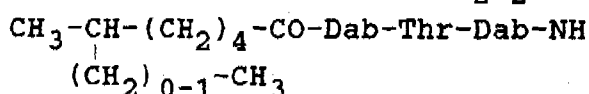
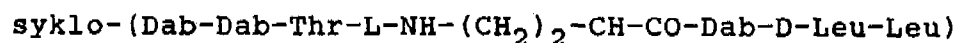
Erityisen sopiviksi osoittautuvat peptidiantibiootteina tunnetut basitrasiini, kolistiini, sirkuliini ja polymyksiini [R. Reiner, Antibiotica und ausgewählte Chemotherapeutica, Georg Thieme Verlag, Stuttgart] kuten esim.

10 basitrasiini A:

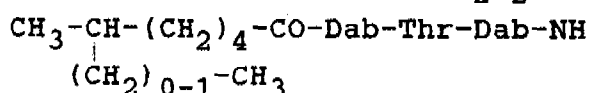
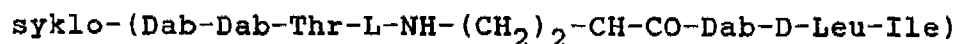


15

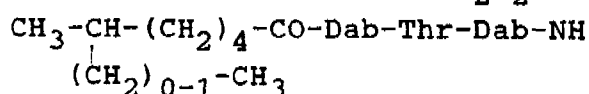
kolistiini A tai B:



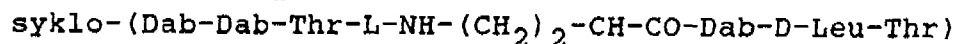
20 sirkuliini A tai B:



polymyksiini B₁ tai B₂:

25 syklo-(Dab-Dab-Thr-L-NH-(CH₂)₂-CH-CO-Dab-D-Phe-Leu)

polymyksiini D₁ tai D₂:

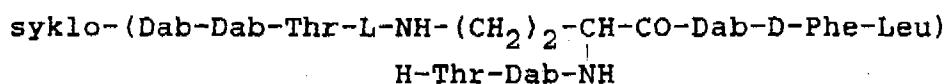
30
$$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CO-Dab-Thr-D-Ser-NH} \\ | \\ (\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CH}_3 \end{array}$$

Vähentyneen antibioottisen vaikutuksen ja toksisuuden vuoksi kiinnostavia ovat myös yleisen kaavan I mukaiset syklopeptidit, joissa on osittain tai täysin hajonnut sivuketju [T. Suzuki et al., J. Biochem. Tokyo 54 (1963) 555;

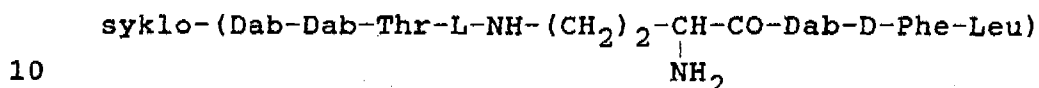
35

56 (1964) 335; S. T. Chihara et al., Agr. Biol. Chem. 37 (1973) 2455-2463; M. Vaara ja T. Vaara, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 24 (1983) 107-113] kuten esim. polymyksiini B nonapeptidi (PMBN) tai polymyksiini B heptapeptidi (PMBH).

5 Polymyksiini b nonapeptidi (PMBN):



Polymyksiini B heptapeptidi (PMBH):



Keksinnönmukaiset yhdisteet voidaan valmistaa käyttämällä peptidikemiassa yleisiä menetelmiä (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 15/1 ja 2) esimerkiksi asteittain C-terminaalisisestä päästä tai käyttäen segmenttikondensaatiota ja sen jälkeen syklistointia, kuten esim. EP-hakemusjulkaisussa 87 106 224.6 on kuvattu, tai eristämällä ja sen jälkeen hajottamalla - mahdollisesti entsymaattista lohkausta käyttäen - vastaavat luonnossa esiintyvät peptidit [T. Suzuki et al., J. Biochem. Tokyo 54 (1963) 555; 56 (1964) 335; S. T. Chihara et al., Agr. Biol. Chem. 37 (1973) 2455-2463; M. Vaara ja T. Vaara, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 24 (1983) 107-113].

Keksinnönmukaisilla yhdisteillä on huomattavassa määrin peptidien ja proteiinien imeytymistä parantava vaikutus limakalvoille käytettäessä. Niinpä peptidin tai proteiinin tehon paraneminen on keksinnönmukaisten yhdisteiden lisäyksen jälkeen 300-400 %, ja yksittäisessä tapauksessa se voi olla yli 1000 %. Tehon paraneminen osoitettiin esim. yhdisteille LHRH (gonadoliberiini), LHRH-agonistit (busere-liini ja sen kaltaiset nona- ja deka-peptidit), kasvuhormonia vapauttava hormoni (Growth Hormone Releasing Hormone) ja agonistit, ACTH (kortikotropiini) ja agonistit sekä kalsi-toniini ja agonistit.

Esimerkkejä

35 1. Syklopeptidien vaikutusta LHRH:n (gonadoreliini)

ja LHRH-agonistien (esim. busereliini) nasaaliseen ja rektaaliseen imeytymiseen tutkittiin seuraavalla tavalla: 60 g painavia naarasrottia esikäsiteltiin käyttäen 10 I.E. hevosseerumigonatropiinia (PMSG) (1. päivä, klo 09.00) munarakkulan stimuloimiseksi. Kolmantena päivänä esikäsitellyn jälkeen estetään spontaanisti klo 14.00 esiintyvä ovulaatio injektoimalla fenobarbitaalia (4 mg/eläin i. p. klo 13.00). Käsittely kokeiltavalla aineella (esim. LHRH tai busereliini) nenän kautta fysiologisesti siedettävässä puskuriliuoksessa, jonka pH on 3,0-7,5 ja tilavuus 2-20 µl, tai rektaalisesti annosteltuna peräpuikkoina jne.) suoritetaan klo 13.30. Tämä käsittely laukaisee ovulaation annoksesta riippuen. Seuraavana koepäivänä (4. päivä) eläimet tapetaan klo 9.00, molemmat munajohtimet preparoidaan ja patenttisinisellä värjäämisen jälkeen munasolujen lukumäärä lasketaan stereomikroskooppia käyttäen (kokeiltavan aineen ovulaatiovaikutus). Testattavien aineiden imeytyminen limakalvojen pinoille määritetään vertaamalla vaikutusta ovulaatioon sellaisissa tapauksissa, joissa ainetta ei ole mukana tai käytetään esim. basitrasiinia 0,001-0,05 M liuoksena. Samassa testausmenetelmässä voidaan käyttää vaikutuksen mittana myös luteinisoivan hormonin (LH) annoksesta riippuvaa lisäystä seerumissa tunti käsittelyn jälkeen. [Sandow, J., von Rechenberg, W. ja Jerzabek, G., The effect of LHRH, prostaglandins and synthetic analogues of LHRH on ovarian metabolism, Europ. J. Obstetr. Gynec. Reprod. Biol. 6 (1976) 185-190]

Osoittautui, että 8 µl LHRH:a fysiologisessa keittosuolaliuoksessa, joka sisälsi 0,1 % gelatiinia, sai aikaan tässä koejärjestelyssä saman vaikutuksen kuin 2 µg LHRH:a basitrasiinin 0,001 M liuoksessa. Lisäksi tämä vaikutus tuli esiin käytettäessä 0,001 M kolistiiniä tutkittaessa LH:n vapautumista. Samoin 80 ng busereliiniä fysiologisessa keittosuolaliuoksessa 0,1 %:n kanssa gelatiiniä vastasi tässä koejärjestelyssä samaa ovulatoorista vaikutusta kuin

20 ng buseriliiniä basitrasiinin 0,001 M liuoksessa. Imeytymisen voimistuminen tuli esiin myös LH:n vapautumisen määrittäksen yhteydessä käytettäessä buseriliiniä 0,001 M basitrasiinin yhteydessä. Tällöin havaittiin yli kolminkertainen voimistuminen.

2. Toinen lisääntyneen absorption avulla todettavan vaikutuksen vahvistumisen osoittamiseen sopiva menetelmä on esim. LH:n vapautumisen määrittäminen käyttäen urosrottia (ruumiinpaino 100 g uretaaninarkoosissa). Tässä verrataan hormonin vapautumista 6-7 tunnin ajanjaksona käsittelyn jälkeen (esim. testattavan aineen antaminen nasaalisesti tai rektaalisesti fysiologisessa keittosuolaliuoksessa, joka sisältää tai ei sisällä basitrasiinia, polymyksiini B:tä tai muita syklopeptidejä). Osoittautui, että sekä basitrasiini että kolistiini ja polymyksiini B (0,01 M) kohottivat buseriliiniannoksen (10 ng) vaikutusta 3,3-14 -kertaiseksi mitattuna käyrän alle jäävinä pinta-aloina.

Annettaessa rotille buseriliinia saman mallin mukaisesti rektaalisesti peräpuikkoina ovulaatio tapahtui ilman basitrasiinin lisäystä käytettäessä annosta 400 ng, kun taas basitrasiinin lisäyksen jälkeen ovulaatio tapahtui jo käytettäessä annosta 50 ng.

3. Syklopeptidien vaikutusta GHRH-analogien nasaaliseen imeytymiseen tutkittiin seuraavalla tavalla: Samalla tavalla kuin LHRH:n ovulaatiovaikutusta määritettäessä voidaan kolmantena päivänä PMSG:llä suoritettua esikäsittelyn jälkeen suorittaa kasvuhormonin (Growth Hormone, GH) vapautumiskoe. GH:n määrittäminen seerumissa suoritetaan 15-120 min käsittelyn jälkeen (esim. nasaalisesti tai rektaalisesti) käyttäen spesifistä radioimmunologista määrittäystä.

Osoittautui, että (DA1a2) GRF29-amidin vaikutus ilman basitrasiinia annettuna annoksena 40 µg nasaalisesti vastasi vaikutusta, joka saatiin aikaan käytettäessä annosta 20 mg, johon oli lisätty 0,001 M basitrasiinia. Sama havaittiin muilla GHRH-agonisteilla, esim. (DA1a2), NLeu27) GRF-amidil-

la ja geeniteknologisesti valmistetulla GRHR-johdannaisella (Leu27, Gly45) GHRH (1-44).

4. Syklopeptidien vaikutusta ACTH:n (kortikotropiini) ja ACTH-analogien imeytymiseen tutkittiin käyttäen urosro-
 5 tia (ruumiinpaino 100 g) pentobarbitaalilla tai eetterillä
 suoritettun narkoosin jälkeen. Vaikutuksen parametrinä määri-
 tettiin kortikosteronin vapautuminen seerumissa käyttäen
 spesifistä radioimmunologista määrittystä. Osoittautui, että
 esim. ACTH-analogilla alsaktidi (ACTH-17) suoritettun nasaa-
 10 lisen käsittelyn jälkeen (annos 5 µg, 0,01 M basitrasiini)
 kortikosteronin vapautuminen oli kohonnut 3 tunnin jakson
 aikana 5-kertaiseksi.

5. Syklopeptidien vaikutusta kalsitoniinin ja kalsi-
 toniinianalogien imeytymiseen (esim. salmon-kalsitoniini)
 15 voidaan tutkia käyttäen urosrottia, joiden ruumiinpaino on
 100 tai 200 g, esim. antamalla salmon-kalsitoniinia nenän
 kautta ja määrittämällä seerumin kalsiumpitoisuus 1-6 tunnin
 ajanjaksona käsittelyn jälkeen. Tällöin havaittiin, että
 vaikutus, joka saatiin aikaan käyttämällä 0,6-1,2 µg, kohosi
 20 4-6 -kertaiseksi lisättäessä esim. 0,01 M basitrasiinia.

6. Erilaisten imeytymisen parantamiseen apuaineina
 käytettävien syklopeptidien siedettävyyttä voidaan kokeilla
 käyttäen marsujen eristettyjä mahan limakalvoja. [Wirth,
 K., Bickel, M. ja Deutschländer, N., Patent blue permeation
 25 through the isolated guinea pig gastric mucosa: a quantita-
 tive method for the assessment of gastric irritants, Med.
 Sci. Res. 15 (1987) 881]

Tällöin havaittiin, että sappihapoilla esim. voimak-
 kaasti imeytymistä kohottavaa desoksikoolihappoa käytettä-
 30 essä jo konsentraatio 0,002 M aiheuttaa limakalvon vaurioi-
 tumista, joka johtaa patenttisinisen kohonneeseen läpäise-
 vyyteen, kun taas läpäisevyyden kohottamiseen rotilla esim.
 käytettäessä LHRH-analogia busereliinia tarvitaan 10 -ker-
 tainen konsentraatio 0,02 M. Sitä vastoin limakalvolle
 35 voidaan lisätä vaurioitta 0,006 M basitrasiinia, kun taas

jo 0,001 M basitrasiinin lisäys saa aikaan esim. LHRH-agonistien, GHRH-agonistien yms. vaikuttavien aineiden 3-4 -kertaisen imeytymisen kohoamisen.

Lisäksi keksinnönmukaiset yhdisteet eivät aiheuta ihmisellä kivun tunnetta käytettäessä nasaalisesti 1-200 µl konsentraationa 10^{-5} - 10^{-1} mol/l. Ne eivät aiheuta eristetyn mahan limakalvon kokeessa vaurioitumista, kuten esimerkissä 6 on osoitettu. Saman konsentraation paikallinen käyttö vaginaalisina, rektaalisina tai bukkalaisina lääkemuotoina (eli esim. kalvoina, tabletteina, peräpuikkoina) ei myöskään aiheuta limakalvon vaurioitumista. Kovarasvaperäpuikko, joka sisältää 1 mg vaikuttavaa ainetta basitrasiinia, ei aiheuttanut 100 g painavilla rotilla 3 tuntia käytön jälkeen peräsuolen limakalvossa tulehduksellista muutosta. Keksinnönmukaisten yhdisteiden imeytymistä edistävä vaikutus rotilla ja myös ihmisillä osoitettiin myös koemallissa, joka on kuvattu esim. teoksessa Transnasal Systemic Medications, julkaisija Y. W. Chien, Elsevier 1985.

Useimmille nykyisin tunnetuille peptideille ja proteiineille, joita käytetään terapeuttisina tai diagnostisina aineina tai jotka tulevat lähiaikoina käyttöön, on käyttö limakalvoille esim. nasaalisesti, bukkalisesti, rektaalisesti tai vaginaalisesti tarkoituksenmukaista ja mahdollista.

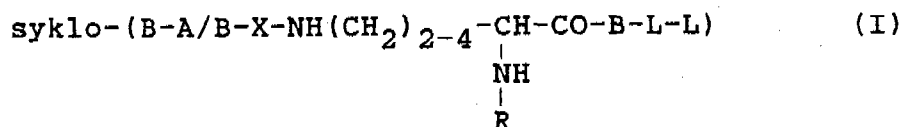
Tähän tarkoitukseen sopivat peptidit ja proteiinit, jotka koostuvat 3-225 aminohaposta, kuten esim. TRH (protiireliini, tyroliberiini), LHRH (gonadoliberiini), kemiallisesti modifioidut väliaivojen pohjaosaa säätelevien hormonien analogipeptidit, kuten esim. busereliini, somatostatini ja sykliset somatostatiinianalogit, somatoreliini (GRH)-analogit, aivolisäkehormonien analogipeptidit kuten esim. kortikotropiinianalogit alsaktidi (ACTH-17), kalsiumia säätelevät hormonit (kalsitoniini, parathormoni) ja niiden analogit sekä gastrointestinaaliset hormonit (esim. sekretiini ja kolekystokiniini), haimahormonit (insuliini ja

insuliinianalogit). Ertiyisen sopivia ovat sellaiset, jotka sisältävät 3-51 aminohappoa.

Ertiyisesti mainittakoon:

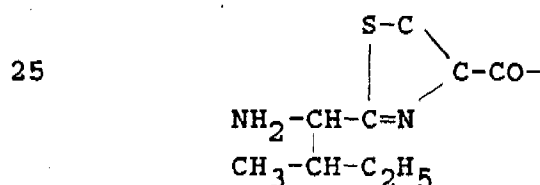
5	Peptidin tai proteiinin nimi	Käyttökohde esim.	Aminohappojen lukumäärä
	oksitosiini	kipuheikkous	9
	vasopressiini	Diabetes insipidus	9
	ornipressiini	verenpurkaumat	9
10	desmopressiini	Diabetes insipidus	9
	kortikotropiini (ACTH)	tulehdussairaudet	39
	tetrakosaktidi	"	24
	alsaktidi	"	17
	insuliini	Diabetes mellitus	51
15	δ-uni-ind. peptidi	unihäiriöt	9
	sekretiini	mahaverenvuorot	27
	kolekystokiniini	sappiteiden sairaudet, ruokahalunhillitsijä	8-32
	somatoliberiini (GRH)	vähäinen kasvu	44
20	[D-Ala ²]somatoliberiini-(1-29)-amidi	"	29
	somatoliberinyylyglyysiini	"	45
	glukagoni	verensokerin niukkuus	29
	somatostatiini	mahaverenvuodot	14
25	oktreotidi	tuumorit	8
	spantidi	P-estäjä	11
	kortikoliberiini (CRF)	aivolisäke diagnostiikka	41
	bradykiniini antagonistit	kipu, nuha	9-11
	atriopeptiini III	sydämen ja munuaisten	24
30		vajaatoiminta	
	ANF-(99-126)	"	28
	tymopentiini	reumaattinen artriitti	5
	interferoni-α	kylmettyminen	125
	tyroliberiini (TRH)	aivolisäke diagnostiikka	3
35	gonadoliberiini (LHRH)	krytorkismi, steriliteetti	10

	busereliini	eturauhassyöpä, endomet- rioosi	9
	gosereliini	"	10
	triptoreliini	"	10
5	LH-RH-T	"	9
	leuproreliini	"	9
	lutreliini	"	9
	nafareliini	"	10
	histreliini	"	9
10	kalsitoniini	Morbus Paget, osteoporoosi	32
	elkatoniini	"	32
	parathormoni-(1-34)	hypokalsemia	34
	sinkalidi	haiman toiminnan diagnos- tiikka	8
15	seruletidi	"	10
	pentagastrini	mahan toiminnan diagnos- tiikka	5
	desglugastriini	"	7
	osiltidi	suolen supistus	5
20	angiogeniini	kudosten uudelleen muod.	123
	TGF-beeta	tuumoriterapia, immuni- saation estäminen	224
	hirudiini	hyytymisen estäminen	64-65
25	Näitä peptidejä ja proteiineja voidaan saada yleises- ti tunnettuja menetelmiä käyttäen, esim. Merrifieldin syn- teesillä, geeniteknologisin menetelmin ja eristämällä luon- nossa esiintyviä peptidejä ja proteiineja.		
30	Keksintö koskee lisäksi farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät farmaseuttisesti vaikuttavan määrän a) yhtä, kahta tai kolmea peptidiä tai proteiinia, jotka kukin koostuvat 3-225 aminohaposta, erityisesti 3-51 aminohaposta, tai niiden fysiologisesti siedettäviä suoloja ja		
35	b) apuainetta, jolla on yleinen kaava I		

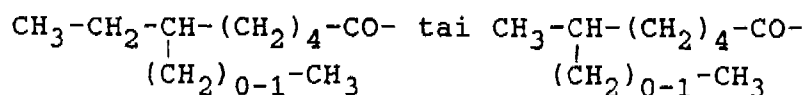


- 5 jossa B on emäksinen aminohappo, A/B on hapan tai emäksinen aminohappo, X on neutraali ja hydrofiilinen aminohappo, L on lipofiilinen neutraali aminohappo ja R on vety tai asyy-
liryhmä, tai kulloinkin niiden fysiologisesti siedettäviä
suoloja.
- 10 Edullisia ovat sellaiset valmisteet, jotka sisältävät
kaavan I mukaista apuainetta, jossa B on lyysiini, ornitiini,
histidiini, 2,4-diaminovoihappo tai arginiini, A/B on lysii-
ni, ornitiini, histidiini, 2,4-diaminovoihappo, arginiini,
asparagiinihappo tai glutamiinihappo, X on asparagiini,
15 glutamiini, seriini tai treoniini, L on leusiini, isoleusiini,
valiini, treoniini, fenyylialaniini tai tryptofaani ja
R on vety tai asyyliiryhmä, jolla on seuraava rakenne,
H-Dab-, H-Ser-, H-Ile-, H-Thr-Dab-, H-Thr-Ser-, H-Dab-Thr-
Dab-, H-Dab-Thr-Ser-, H-Leu-Glu-Ile-, Ac-Dab-Thr-Dab-, Ac-
20 Dab-Thr-Ser-, Ac-Leu-Glu-Ile-, jolloin aminohapot voivat
olla D- tai L-muodossa.

Ac on tässä yhteydessä



- 30 jolloin S voi olla sulfoksidi tai sulfoni ja kaksoissidos
voi olla hydrattu,



- 35 Erityisen mielenkiintoisia ovat sellaiset yhdisteet,

jotka sisältävät apuainetta joukosta basitrasiini A, kolistiini A tai B, sirkuliini A tai B, polymyksiini B₁ tai B₂ tai polymyksiini D₁ tai D₂.

5 Keksinnönmukaiset farmaseuttiset valmisteet sisältävät lisäksi edullisesti peptidiä tai proteiinia, joka koostuu 3-225 aminohaposta, erityisesti peptidiä tai proteiinia, jossa on 3-51 aminohappoa.

10 Mielenkiintoisia ovat kuitenkin myös valmisteet, jotka koostuvat kahdesta tai kolmesta erilaisesta peptidistä ja/tai proteiinista, kuten esimerkiksi kortikotropiini + LHRH + GRH tai protireliini + LHRH + GRH, yhdessä apuaineen, kuten esim. basitrasiini, kanssa, erityisesti käytettäväksi diagnostisina aineina.

15 Peptidien ja/tai proteiinien ja apuaineiden määrä käytettäessä imettäväsillä, edullisesti ihmisellä, on keksinnönmukaisissa valmisteissa tai tuotteissa alueella 10 µg - 10 mg peptidiä/proteiinia käyttökerralla ja apuaineita konsentraationa 10⁻⁵ - 10⁻¹ mol/l käyttökerralla, edullisesti 10⁻⁴ - 10⁻² mol/l.

20 Keksinnönmukaisten valmisteiden käyttö voidaan suorittaa annostelemalla limakalvoille, siis nasaalisesti, bukkalisesti, rektaalisesti tai vaginaalisesti. Nasaalinen käyttö on tällöin edullista.

25 Tämän keksinnön mukaisia farmakologisesti käyttökelpoisia yhdistelmiä ja niiden suoloja voidaan käyttää valmistettaessa farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät vaikuttavan määrän aktiivisia aineita yhdessä kantaja-aineiden kanssa ja jotka sopivat käytettäväksi limakalvoilla, kuten esimerkiksi tabletit, peräpuikot, kapselit, geelit, 30 kalvot, emulsiot, suspensiot, aerosolit, liuokset tai sumutteen (Sucker, Fuchs, Speiser, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag 1978).

Edullisesti käytetään:

35 1. Vesi- tai vesi-alkoholi-liuoksia annettaviksi tippapipetillä tai muovipuristuspullosta tai sumutettavaksi

annossumutepumpulla.

Valmiste voi sisältää vaikuttavan aineen ja imeytymistä parantavan aineen lisäksi isotoniseksi tekevää lisäainetta, esim. natriumkloridia, kaliumnitraattia, kaliumnatriumfosfaattia, polyalkoholeja kuten esim. glukosi, manniitti, sorbiitti, puskuriaineita kuten esim. kaliumnatriumfosfaatti, sitruunahappo ja sen suolat sekä niiden seoksia pH-arvon säätämiseksi alueelle 3-8, säilöntäainetta, esim. bentsalkoniumkloridia, bentsalkoholia, 1,1,1-trikloori-2-metyyli-2-propanolia, metyyli-4-hydroksibentsoaattia, kelaattimuodostajaa, esim. natrium-EDTA:a ja liuottimena vettä tai veden ja (C_1-C_4)-alkanolien seoksia. Liuosta annetaan sopivalla laitteella tai sumutetaan nenään tai suun limakalvolle.

2. Vesi- tai vesi-alkoholi-geelejä ruumiinaukkoihin laittamista varten (suu, nenä, peräaukko, emätin)

Kohdassa 1 mainittujen aineiden lisäksi geeli sisältää viskositeettia kohottavaa lisäainetta, esim. polyakrylaattipolymeeriä tai selluloosaeetteriä, kuten esim. hydroksipropyylimetyyliselluloosaa (HPMC), hydroksiettyyliselluloosaa (HEC), metyylihydroksiettyyliselluloosaa (MHEC).

3. Suspensioita ponnekaasuissa

Valmiste voi mikronisoidun vaikuttavan aineen ja mikronisoidun imeytymistä edistävän aineen lisäksi sisältää fluorattua hiilivetyä, esim. ^RFrigen F 113, ja suspendointiapuainetta, esim. sorbitaanitrioleaatti.

Ponnekaasuiksi sopivat fluoratut hiilivedyt, esim. ^RFrigen F 12 ja ^RFrigen F 114 tai niiden seokset. Täyttö tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla kylmätäyttömenetelmällä tai painetäyttöä käyttäen.

4. Hienonnettua ainetta kantaja-apuaineiden kanssa kapsелеissa nenän sisäiseen tai inhalatiiviseen käyttöön

Mikronisoidut aineet (vaikuttava aine ja imeytymistä edistävä aine) laitetaan mahdollissti virtausominaisuuksia parantavan aineen kuten esim. laktoosin lisäyksen jälkeen

kovagelatiinikapseleihin. Kapselin sisältö, jonka sisältämä pulveri muutetaan inhalointilaitetta käyttäen inhaloitavaksi sumuksi, annetaan tämän laitteen avulla intranasaalisesti tai pulmonaalisesti.

5 5. Bukkaaliset muodot

Vaikuttava aine ja imeytymistä edistävä aine voivat olla liuenneina tai suspendoituneina. Lääkemuodoiksi sopivat puristeet tai kerrostuneet tuotteet, jotka koostuvat vaikuttavan aineen ja imeytymistä edistävän aineen seoksista polymeereissä. Polymeereinä tulevat kyseeseen selluloosaetterit (esim. HPMC, karboksimeetyyliselluloosa (CMC)) tai polyakrylaatit.

Seuraavat esimerkit on tarkoitettu selventämään keksintöä rajoittamatta sitä kuitenkaan esimerkkeinä mainittuihin valmisteisiin:

Esimerkki 1

Nenäliuos

	Busereliini	0,15 mg
	Basitrasiini	1,50 mg
20	Natriumkloridi	0,80 mg
	Sitruunahappo·H ₂ O	0,11 mg
	Natriumsitraatti·2H ₂ O	0,15 mg
	Bentsalkoniumkloridi	0,01 mg
	Dinatrium-EDTA	0,01 mg
25	Vesi (puhd.)	ad 1000 ml

Esimerkki 2

Geeli

	[D-Ala ²]somatoreliini-(1-29)-amidi	0,020 mg
	Kolistiini	1,200 mg
30	Polyakryylihappo 940	0,400 mg
	Natriumhydroksidiliuos 15 5	0,900 mg
	Glyseriini	15,000 mg
	Metyyli-4-hydroksibentsoaatti	0,150 mg
	Puhdistettu vesi	ad 100,000 mg

Esimerkki 3

Peräpuikko

	Salmon-kalsitoniini	0,200 mg
	Polymyksiini	1,000 mg
5	Peräpuikkomassa (kovarasva)	ad 2,000 g

Esimerkki 4

Diagnostinen aine

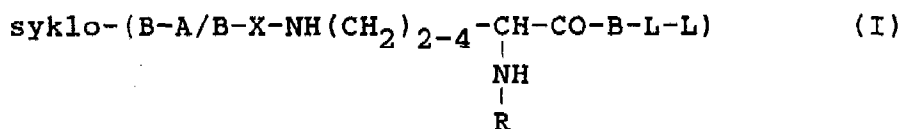
	Protireliini	0,050 mg
	Gonadoliberiini	0,025 mg
10	Somatoliberiini	0,025 mg
	Basitrasiini	0,025 mg
	Sitruunahappo·H ₂ O	0,170 mg
	Dinatriummonovetyfosfaatti·12H ₂ O	1,100 mg
	Natriumkloridi	0,600 mg
15	Bentsyylialkoholi	1,000 mg
	Puhdistettu vesi	ad 0,100 ml

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa farmaseuttista valmistetta, joka sisältää farmakologisesti vaikuttavan määrän

a) yhtä, kahta tai kolmea peptidiä tai proteiinia, jotka kukin koostuvat 3-225 aminohaposta, tai niiden fysiologisesti siedettäviä suoloja ja

b) apuainetta, jolla on yleinen kaava I

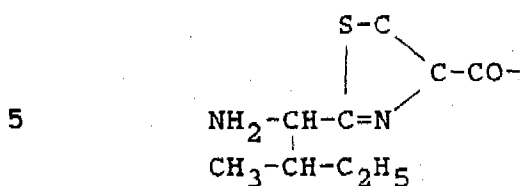


15

jossa B on emäksinen aminohappo, A/B on hapan tai emäksinen aminohappo, X on neutraali ja hydrofiilinen aminohappo, L on lipofiilinen neutraali aminohappo ja R on vety tai asyyli-ryhmä, tai kulloinkin niiden fysiologisesti siedettäviä suoloja, t u n n e t t u siitä, että nämä yhdessä fysiologisesti siedettävien kantaja-aineiden ja mahdollisesti muiden apu- tai lisäaineiden kanssa saatetaan sopivaan antomuotoon.

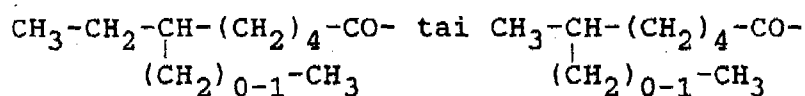
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään kaavan I mukaista apuainetta, jossa B on lyysiini, ornitiini, histidiini, 2,4-diaminovoihappo tai arginiini, A/B on lyysiini, ornitiini, histidiini, 2,4-diaminovoihappo, arginiini, asparagiinihappo tai glutamiinihappo, X on asparagiini, glutamiini, seriini tai treoniini, L on leusiini, isoleusiini, valiini, treoniini, fenyyialaniini tai tryptofaani ja R on vety tai asyyli-ryhmä, jolla on seuraava rakenne, H-Dab-, H-Ser-, H-Ile-, H-Thr-Dab-, H-Thr-Ser-, H-Dab-Thr-Dab-, H-Dab-Thr-Ser-, H-Leu-Glu-Ile-, Ac-Dab-Thr-Dab-, Ac-Dab-Thr-Ser-, Ac-Leu-Glu-Ile-, jolloin aminohapot voivat olla D- tai L-muodossa,

Ac on tässä yhteydessä



jolloin S voi olla sulfoksidi tai sulfoni ja kaksoissidos voi olla hydrattu,

10



15 3. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1-2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään apuainetta joukosta basitrasiini A, kolistiini A tai B, sirkuliini A tai B, polymyksiini B₁ tai B₂ tai polymyksiini D₁ tai D₂.

20 4. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään peptidiä tai proteiinia, jossa on 3-225 aminohappoa.

5. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään peptidiä tai proteiinia, joka koostuu 3-51 aminohaposta.



Missing part

PATENTTI-JA REKISTERIHALLITUS
PATENTTIOSASTO

TUTKIMUSRAPORTTI

PATENTTIHAK.NRO 88 3643	LUOKKA A 61 K 37/02	TUTKIJA TMS	TUTKIMUSTUL. SAATU EP X
TUTKITUT LUOKAT	TUTKITUT MAAT FI SE NO DK CH DE WO EP GB US	TUTK. KESK. *)	
A 61 K 37/00	X X X X		
37/02	X X X X		
37/43	X X X X		
9/00	X X X X		
9/02	X X X X		
9/72	X X X X		
47/42	X X X X		
47/00	X X X X		
9/12	X X X X		
C07K 7150	X X X X		
7/64	X X X X		
PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT		LUOKKA	HUOM!
1) DE 3532074	A 61 K 37/02		
2) GB 2095994	A 61 K 9/00		
3)			
4)			
5)			
6)			
7)			
8)			
9)			
*) TUTKIMUS KESKEYTETTY ESTEEN LÖYTYMISEN TAKIA			
KÄÄNNÄ!			

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
10)		
11)		
12)		
13)		
14)		
15)		
16)		
17)		
18)		
19)		

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA,
HAKUSANAT YM.)

Chemical Abstracts vol 97 (1982) no 98358y

HELSINKI

PÄIVÄYS

ALLEKIRJOITUS