PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2001 -424

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 47/48

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.08.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.08.1999 10.08.1998 10.08.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/US9918146 1998/131472 1998/095875**

(33) Země priority: **WO US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/18146**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/09166**

(71) Přihlašovatel:
POLY-MED INC., Anderson, SC, US;

(72) Původce:
Shalaby Shalaby Wahba, Anderson, SC, US;
Corbett Joel Thomas, Seneca, SC, US;

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Fosforylované polymery a jejich konjugáty

(57) Anotace:

Nové absorbovatelné polyestery zahrnují jednu nebo více monofosfátových funkcí a konjugáty těchto polyesterů s peptidem nebo bioaktivní sloučeninou, které jsou vhodné pro přípravu mikročástic s řízeným uvolňováním užitečných ve farmaceutických přípravcích.

CZ 2001 - 424 A3

12.02.01

2001-424

Fosforylované polymery a jejich konjugáty

Oblast techniky

Vynález se týká absorbovatelných polyesterů zahrnujících jednu nebo více monofosfátových funkcí, dále se týká konjugátů zahrnujících výše zmíněné polyestery a peptid nebo bioaktivní činidlo; mikročástic zahrnujících absorbovatelný polyester, konjugátů zahrnujících mikročástice a peptid a/nebo bioaktivní činidlo, acylovaný nebo alkylovaný polysacharid mající jeden nebo více monofosfátových funkcí, konjugátů obsahujících acylovaný nebo alkylovaný polysacharid a peptid a/nebo bioaktivní činidlo a jejich farmaceutických přípravků.

Dosavadní stav techniky

Polymery s řetězci obsahujícími fosfor jsou v patentové a technické literatuře citovány v souvislosti s (1) nehořlavými a/nebo hydrofilními polyamidy (Shalaby, S. W. et al., J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed., 12, 2917 (1974), Shalaby, S. W., et al., J. Polym. Sci., Polym. chem. Ed., 13, 669 (1975), Shalaby S. W., et al., J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed., 14, 2675 (1976), Shalaby S. W. a McCaig S., U. S. Patent 5,491,198, Shalaby S. W. a Rogers. K. R., U. S. Patent 5,558,517); (2) nehořlavými polyestery (Heffner R. E., U. S. Patent 4,420,587, Koch P. J. et al., J. Appl. Polym. Sci, 19, 227 (1975), Japonský patent 51-40432); (3) nehořlavými polyurethany a epoxypryskyřicemi (German patent DE 1,292,862, US Pat 3,321,555); (4) termicky stabilními polyestery s koncovými skupinami řetězce reagujícími s fosforylthiokyanátem (U. S. Patent 3,838,045); (5) foaforylovanou celulosou jako výměníkem kationtů (DD 286600) a (6) fosforylovanými polyestery jako polovodivými materiály (SU 672878). V literatuře ovšem není známo zabudování fosfátových skupin na dostupné koncové hydroxyskupiny absorbovatelného polyesteru, přičemž tato místa jsou typicky přítomna na jednom nebo dvou koncích řetězce. To není překvapující, protože podmínky chemických reakcí známých pro fosforylaci hydroxyskupiny by mohly způsobovat hydrolýzu vysoce reaktivního absorbovatelného polyesterového řetězce. Je zde velký zájem o vyvinutí absorbovatelných polyesterů nesoucích karboxyly pro použití při tvorbě konjugátů s bioaktivními peptidy pro tvorbu systémů s řízeným uvolňováním (Shalaby S. W. et al., U. S. Patent 5,672, 659).

Je zde tedy motivace připravit přímo fosforylované absorbovatelné polyestery pro systémy s řízeným uvolňováním, bez toho, aniž bychom způsobili významnou degradaci řetězce.

Podstata vynálezu

V jednom aspektu je tento vynález směrován k absorbovatelnému polymeru s alespoň jednou monofosfátovou funkční skupinou v jednom absorbovatelném řetězci. Preferované provedení výše jmenovaného absorbovatelného polyesteru je takové, kde polyesterový řetězec zahrnuje jeden nebo více monomerů, vybraných ze skupiny obsahující kyselinu L-mléčnou, kyselinu D- mléčnou, kyselinu DL-mléčnou, kyselinu jablečnou, kyselinu citronovou, kyselinu vinnou, ε-kaprolaktam, ε-kapronovou kyselinu, alkylenoxalát, cykloalkylenoxalát, alkylensukcinát, β-hydroxybutyrát, glykolid, kyselinu glykolovou, L-laktid, D-laktid, DL-laktid, meso-laktid, trimethylenkarbonát, p-dioxanon, 1,5-dioxepan-2-on a 1,4-dioxepan-2-on a libovolný opticky aktivní izomery, racemáty nebo jejich kopolymery. Více preferované provedení zmíněného vynálezu je takové, kde absorbovatelný polyester dále zahrnuje jeden nebo více polyethylenglykolových segmentů kovalentně vázaných k polyesteru. Další aspekt tohoto vynálezu je směřován ke konjugátům zahrnujícím polyester podle tohoto vynálezu a peptid a/nebo bioaktivní činidlo, kde peptid a bioaktivní činidlo mají alespoň jednu interaktivní aminoskupinu, kde monofosfátová funkční skupina tvoří spojení s touto aminoskupinou. Preferované provedení těchto konjugátů je takové, kde je peptid vybrán ze skupiny obsahující p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2, H-β-D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou, N-hydroxyethylpiperazinylacetyl-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou a N-hydroxyethylpiperazinylethylsulfonyl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou nebo jejich farmaceuticky akceptovatelné soli.

V dalším aspektu se vynález zabývá konjugáty zahrnujícími absorbovatelný polyester s alespoň jednou monofosfátovou funkční skupinou na absorbovatelném polyesterovém řetězci a peptid a/nebo bioaktivní činidlo, kde peptid a bioaktivní činidlo mají alespoň jednu interaktivní aminoskupinu, kde monofosfátová funkční skupina je spojena s touto aminoskupinou. Preferovaný konjugát je takový, kde je peptid vybrán ze skupiny obsahující p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2, H-β-D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou spojeny disulfidickou vazbou, N-hydroxyethylpiperazinyl-acetyl-D-Phe-Cys-Tyr-D-

Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou a N-hydroxyethylpiperazinyl-ethylsulfonyl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou nebo jejich farmaceuticky akceptovatelné soli.

V dalším aspektu se tento vynález vztahuje k tuhým absorbovatelným mikročásticím, zahrnujícím absorbovatelný polyester s alespoň jednou monofosfátovou funkční skupinou na jednom absorbovatelném řetězci a majícím povrch, kde více než jedno procento monofosfátových zbytků je umístěno na povrchu absorbovatelné mikročástice. Další aspekt tohoto vynálezu je konjugát zahrnující právě zmíněné absorbovatelné mikročástice a peptid a/nebo bioaktivní činidlo, přičemž peptid a bioaktivní činidlo mají alespoň jednu interaktivní aminoskupinu, přičemž monofosfátová funkční skupiny na povrchu absorbovatelné mikročástice tvoří spojení s touto aminoskupinou. Preferované provedení právě popsaných konjugátů zahrnuje konjugáty jejichž peptid je vybrán za skupiny obsahující p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2, H-β-D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou, N-hydroxyethylpiperazinylacetyl-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou a N-hydroxyethylpiperazinylethylsulfonyl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou nebo jejich farmaceuticky akceptovatelné soli.

V dalším aspektu se vynález vztahuje k acylovanému nebo alkylovanému polysacharidu, majícímu jednu nebo více koncových monofosfátových funkčních skupin v molekule. Preferované provedení je takové, kde absorbovatelným polysacharidem je acylovaný γ-cyklodextrin. Další aspekt tohoto vynálezu zahrnuje alkylovaný nebo acylovaný absorbovatelný polysacharid mající jednu nebo více terminálních monofosfátových skupin v molekule a peptid a/nebo bioaktivní činidlo, kde peptid a bioaktivní činidlo mají alespoň jednu interaktivní aminoskupinu, přičemž monofosfátová skupina tvoří vazbu s touto aminoskupinou. Preferované provedení těchto konjugátů je takové, kde je peptid vybrán ze skupiny obsahující p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2, H-β-D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou, N-hydroxyethylpiperazinylacetyl-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou a N-hydroxyethylpiperazinylethylsulfonyl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou nebo jejich farmaceuticky akceptovatelné soli.

V dalším aspektu se tento vynález vztahuje k farmaceutickým přípravkům zahrnujícím jeden nebo více výše popsaných konjugátů.

V dalším aspektu se tento vynález zabývá absorbovatelnými polymery s alespoň jednou monofosfátovou skupinou pro použití jako kyselý excipient kyanoakrylátových přípravků.

V dalším aspektu se tento vynález vztahuje ke způsobu výroby nízkotajících polyesterů nesoucích fosforylované hydroxylové skupiny, majících krystalinitu 1 až 60%, který zahrnuje reakci polyesteru nesoucího hydroxylové skupiny s přebytkem pyrofosforečné kyseliny za vzniku polyesteru s fosforylovanými hydroxylovými skupinami.

V dalším aspektu se tento vynález vztahuje ke způsobu výroby fosforylovaného acylovaného cyklodextrinu, zahrnujícímu reakci acylovaného cyklodextrinu s přebytkem pyrofosforečné kyseliny za vzniku fosforylovaného acylovaného cyklodextrinu.

V dalším aspektu se tento vynález zabývá způsobem výroby fosforylovaného alkylovaného cyklodextrinu, zahrnujícím reakci alkylovaného cyklodextrinu s přebytkem pyrofosforečné kyseliny za vzniku fosforylovaného alkylovaného cyklodextrinu.

V dalším aspektu je tento vynález směřován ke způsobu výroby fosforylovaných mikročástic, zahrnujícímu reakci mikročástic nesoucích hydroxyly s přebytkem pyrofosforečné kyseliny za vzniku fosforylovaných mikročástic.

V dalším aspektu popisuje tento vynález způsob výroby acylovaného fosforylovaného polysacharidu, zahrnující reakci polysacharidu se zahřívanou směsí pyrofosforečné kyseliny a acylačního činidla za vzniku acylovaného fosforylovaného polysacharidu. Preferovaný způsob výroby je takový, kde polysacharidem je cyklodextrin a acylačním činidlem je anhydrid kyseliny propionové nebo octové. Reakce může být prováděna při teplotách od pokojové teploty do 100 °C.

V dalším aspektu se tento vynález zabývá fosforylovaným roubovaným acylovaným cyklodextrinem, majícím jednu nebo více monofosfátových skupin.

V dalším aspektu se vynález zabývá způsobem přípravy fosforylovaného roubovaného acylovaného cyklodextrinu, který je roubován s heterocyklickým monomerem, zahrnujícím takové, které jsou používané při přípravě absorbovatelných polymerů jako např. laktid, glykolid, trimethylenkarbonát a/nebo ε-kaprolakton, přičemž způsob výroby zahrnuje zahřívání monomeru s acylovaným cyklodextrinem v přítomnosti katalytického množství oktanoátu cínatého po dobu 2-24 hodin při teplotách 100 °C až 200 °C za vzniku reakční směsi obsahující roubovaný acylovaný cyklodextrin, rozpuštění reakční směsi obsahující roubovaný acylovaný cyklodextrin v acetonu za vzniku acetonového roztoku, vysrážení acetonového roztoku v ledové vodě za vzniku sraženiny, izolaci sraženiny, sušení sraženiny za vzniku sušené sraženiny a reakci sušené

sraženiny s přebytkem pyrofosforečné kyseliny za vzniku fosforylovaného roubovaného acylovaného cyklodextrinu.

V dalším aspektu se tento vynález zabývá konjugáty obsahujícími peptid a/nebo bioaktivní činidlo a fosforylovaný roubovaný acylovaný cyklodextrin, kde peptid a bioaktivní činidlo mají alespoň jednu interaktivní aminoskupinu a monofosfátová funkční skupina tvoří spojku s touto aminoskupinou.

Termín „roubovaný" popisuje polyesterový roub, vzniklý z heterocyklického monomeru jako je laktid, glykolid, trimethylenkarbonát a/nebo ε-kaprolaktam.

Termín „absorbovatelný" odkazuje na vodo-nerozpustný materiál jako je třeba polymer, který podléhá disociaci řetězce v biologickém prostředí za vzniku vodo-rozpustných produktů jako funkci času a nezanechává v místě implantace nebo podání prakticky žádný zbytek.

V tomto vynálezu se označují aminokyseliny pomocí standardních třípísmenných zkratek známých v oboru, jako např. Ala pro alanin.

Termín „mikročástice" označuje částice absorbovatelného polyesteru mající prakticky kulový tvar.

Termín „monofosfátová funkční skupina" označuje, že polymerní řetězec je kovalentně svázán s fosforečnou kyselinou pomocí jedné fosfátové vazby což nechává zbylé dvě hydroxylové skupiny dostupné pro konjugaci nebo neutralizaci jak je doloženo na následující struktuře: -CHR-O-P(O)$(OH)_2$, kde R je např. H nebo CH_3.

Termín „peptid" označuje peptidy, polypeptidy a proteiny. Příklady peptidů zahrnují (ovšem nejsou omezeny pouze na vyjmenované příklady) peptid uvolňující růstový hormon (GHRP), LHRH, somatostatin, bombesin, peptid uvolňující gastrin (GRP), kalcitonin, bradykinin, galanin, hormon stimulující melanocyt (MSH), faktor uvolňující růstový hormon (GRF), amylin, tachykininy, sekretin, parathyroidní hormon (PTH), encefalon, endothelin, peptid uvolňující kalcitoninový gen (CRP), neuromediny, protein uvolňující parathyrtoidní hormon (PTHrP), glukagon, neurotensin, adrenokortikotropní hormon (ACTH), peptid YY (PYY), peptid uvolňující glukagon (GLP), vasoaktivní intestinální peptid (VIP), peptid aktivující adenylát cyklázu podvěsku mozkového (PACAP), motilin, látku P, neuropeptid Y (NPY), TSH, růstový hormon, erythropoietin, faktor stimulující kolonie granulocytů, faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů, interferony, LHRH analogy p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2 (Peptid A), somatostatinový analog H-β-D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou (Peptid B), N-hydroxyethylpiperazinyl-

acetyl-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou a N-hydroxyethylpiperazinylethylsulfonyl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou (Peptid C) a jejich analogy a fragmenty nebo jejich farmaceuticky akceptovatelné soli.

Termín „bioaktivní činidlo" označuje chemickou sloučeninu, včetně peptidů, která může být podávána pacientům pro terapeutické nebo profylaktické potřeby a zahrnuje tedy farmaceutické látky.

Termín „interaktivní aminoskupina" označuje aminoskupinu, která je schopna chemicky reagovat s další chemickou funkční skupinou jako je hydroxyskupina monofosfátové funkční skupiny.

Termín „spojení" označuje chemické vazby mezi jmenovanými entitami, které mohou být ionické a/nebo kovalentní povahy.

Termín „terminální monofosfátové funkční skupiny v řetězci absorbovatelného polyesteru" označuje, že každý konec polyesterového řetězce může mít monofosfátovou funkční skupinu.

Členové rodiny monofosfátů polyesterů, které jsou mísitelné s kyanoakrylátovými estery, mohou být použity jako kyselé excipienty v absorbovatelných tkáňových pojivech zahrnujících alkoxyalkylkyanoakryláty. Kyselé skupiny těchto polyesterů mohou stabilizovat kyanoakryláty v přítomnosti stopového množství kontaminantů životního prostředí, které jsou bazické povahy.

Termín „nízkotající polyester" označuje polyester mající teplotu tání v rozmezí od 25 °C do 120 °C.

Termín „krystalinita" označuje frakci tuhé látky, která vykazuje trojdimenzionální uspořádání, udržované až do zahřátí materiálu nad teplotu tání, kdy materiál přechází na kapalinu.

Detailní popis

Tento vynález se zabývá monofosfátovými analogy několika typů hydroxylových oligomerů a polymerů, které mohou být při laboratorní teplotě kapaliny, amorfní tuhé látky nebo krystalické materiály. Volné $-P(O)(OH)_2$ funkční skupiny fosforylovaných derivátů oligomerních a polymerních systémů jsou schopné konjugování, iontově nebo kovalentně, s bazickými aminovými skupinami bioaktivních činidel včetně peptidů a proteinů. Fosforylace může být prováděna na roztaveném polyesteru nebo tuhých mikročásticích polyesteru a předem

modifikovaném nebo in situ modifikovaném polysacharidu, jako je třeba částečně acylovaný cyklodextrin. Fosforylované substráty podle tohoto vynálezu se používají pro výrobu nových iontových konjugátů s aminokyselinami, polypeptidy a proteiny nebo organickou sloučeninou, která má alespoň jednu dostupnou interaktivní aminoskupinu.

Hydroxylové oligomery a polymery, které jsou předmětem tohoto vynálezu, zahrnují polyestery s terminálními hydroxyskupinami (HTPE) a acylované nebo alkylované cyklodextriny. Polyestery (HTPE) mohou být připraveny polymerizací otevřením kruhu laktonů (jako je glykolid, laktid, ε-kaprolakton, p-dioxanon) a/nebo cyklického karbonátu (jako je trimethylenkarbonát) v přítomnosti anorganického nebo organometalického katalyzátoru (jako je oktanoát cínatý) a iniciátoru nesoucím hydroxylové skupiny (jako je 1,6-hexandiol, 1,3-propandiol a diethylenglykol) za podmínek, které jsou běžně používány v oboru pro podobné polymerizace (viz. Shalaby S. W. et al., „Absorbovatelné polyestery" v Biomedical Polymers Designed to Degrade, kapitola 1, Shalaby S. W. Ed. Hansen Publ., NY 1994). Vzniklé polyestery, kopolyestery nebo kopolyestery-karbonáty mohou být ve formě kapalin, amorfní nebo vysoce krystalické materiály, mající nejméně jednu hydroxylovou skupinu v polymerním řetězci. Vysoce krystalické tuhé polyestery podle tohoto vynálezu mohou být redukovány pokud jde o jejich velikost za vzniku mikročástic majících v průměru 0,1 až 100 mikronů. Další hydroxylové oligomery a polymery zahrnují deriváty oligosacharidů, jako jsou alkylované cyklodextriny, mající alespoň jednu hydroxylovou skupinu v molekule. Tyto deriváty mohou být přímo fosforylovány nebo roubovány s polyesterem, kopolyesterem, nebo kopolyester-karbonátovým řetězcem, jako jsou např. ty, které byly popsány výše u polyesterů s terminálními hydroxyskupinami.

Konverze oligomerů a polymerů nesoucích hydroxyskupiny podle tohoto vynálezu se dosahuje fosforylací hydroxylových skupin s využitím reaktivních derivátů kyseliny fosforečné, jako třeba pyrofosforečné kyseliny. Používá se stechiometrické množství nebo přebytek fosforylačního činidla. Reakce se provádí s pomocí nebo bez pomoci nereaktivního rozpouštědla při teplotách pohybujících se od 10 °C do 150 °C po dobu několika minut až několika hodin, v závislosti na chemické struktuře reagujícího substrátu. Po ukončení reakce se produkt frakcionizuje aby byl odstraněn přebytek činidla a vedlejší produkty. Při použití pyrofosforečné kyseliny se vzniklá směs rozpustí v rozpouštědle mísitelném s vodou jako je třeba aceton. Vzniklý acetonový roztok se poté za míchání přidá do ledové vody. Poté se tuhý fosforylovaný produkt izoluje centrifugací nebo filtrací. Po dostatečném promytí vodou se produkt suší za

sníženého tlaku. Jsou-li použity krystalické mikročásticové hydroxylové substráty mohou být reakční podmínky adjustovány tak, aby bylo zajištěno, že mikročástice po proběhnutí fosforylace udrží svoje originální rozměry. Reakce mikročástic může být vedena s využitím nebo bez využití kapalného nereaktivního organického média. Pyrofosforečná kyselina je typickým příkladem reaktivních kyselinových derivátů, které mohou být použity pro vnesení skupiny $-O-P(O)(OH)_2$ do substrátu nesoucího hydroxyskupiny. Příklady dalších fosforylujících činidel, které mohou být použity podle tohoto vynálezu, zahrnují methylmonofosfát, ethylmonofosfát a fenylmonofosfát.

Kvůli přípravě konjugátů různých polymerních monofosfátů rozpouští se nebo suspendují jednotlivé polymerní monofosfáty ve vhodném médiu „A" jako je voda nebo směs vody a acetonitrilu a nechá se interagovat s bazickým bioaktivním činidlem přítomném v roztoku mísitelném s médiem „A". V závislosti na chemii bioaktivního činidla může být požadována přítomnost anorganického bazického činidla kvůli tomu, aby bioaktivní činidlo bylo přítomno ve volné bazické formě. V případě soli peptidu, jako třeba peptid acetát, může být použita anorganická báze jako je hydrogenuhličitan sodný, k odstranění acetátového iontu z peptidu což dovoluje konjugaci volné báze, iontově nebo kovalentně, s monofosfátovou skupinou oligomerního nebo polymerního substrátu.

Mikročástice podle tohoto vynálezu se připravují mikronizací polymeru nejdříve mletím, a poté mikronizací v Aljetovo mikronizeru s využitím tlakového proudu suchého dusíku. Střední velikost částic je analyzována pomocí Malvern Masterizer/E s využitím distribučního modelu a 200/5 cS silikonového oleje jako dispergujícího činidla.

Mikročástice konjugátů podle tohoto vynálezu mohou být podávány pacientům cestami známými z oboru, jako je parenterální podávání, orální podávání nebo topické podávání. Přednostně se podávají ve formě prášku nebo suspenze intranasálně nebo jako inhalant prostřednictvím pulmonárního systému. Jsou-li podávány parenterálně, preferuje se podávání ve formě disperzí v isotonickém médiu nebo v nevodných, absorbovatelných kapalných polyesterech tvořících gel podle popisu v U. S. Patent 5,612,052, který je zde zahrnut jako reference. Přípravky obsahující mikročástice konjugátů podle tohoto vynálezu mohou také zahrnovat množství dalších komponent. Tyto komponenty zahrnují (výčet není úplný) surfaktanty, činidla pro kontrolu viskozity, léčiva, modulátory růstu buněk, barviva, komplexační činidla, antioxidanty, další polymery jako třeba karboxymethylcelulosa, gumy jako třeba guarová guma, vosky/oleje jako jsou ricínový olej, glycerín, dibutylftalát a di(2-ethylhexyl)ftalát a pod.

Jsou-li použity, tvoří takovéto složky od 0,1% do asi 20%, s výhodou od 0,5 do asi 5% celkového přípravku.

Účinná množství mikročástic konjugátu podle tohoto vynálezu, která se podávají pacientům, mohou být určena lékařem nebo veterinářem a budou záviset na patřičném dávkování zamýšleném pro peptid a/nebo bioaktivní činidlo konjugované v mikročásticích. Toto dávkování bude buď známé nebo může být určeno odborníkem v oboru.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady jsou zařazeny pro účely ilustrování a nejsou míněny jako limitující pro tento vynález.

Příklad 1

Příprava polyesteru s terminálními hydroxyly

CEG-1 byl vyroben z kaprolaktamu (137,3 g, 1,204 mol) a diethylglykolu (12,7 g, 0,12 mol) s využitím oktanoátu cínatého (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) jako katalyzátoru při poměru monomer/katalyzátor 5000:1 (1,3 ml 0,2 M toluenového roztoku). Baňka byla opatřena míchadlem a po vložení výchozích látek byla zahřívána 12 h při 150 °C pod suchým argonem. Polymer byl izolován a čištěn srážením acetonového roztoku reakční směsi v ledové vodě. Vzniklý polymer byl izolován, sušen, a poté analyzován na identitu látky, molekulární hmotnost a termální vlastnosti pomocí IR, NMR, GPC a DSC. Nezreagovaný monomer byl oddestilován za sníženého tlaku při 120 °C.

Podle příkladu 1 byla náhradou 1,3-propandiolu za diethylenglykol při různých poměrech monomer/iniciátor, připravena řada polymerů s terminálními polymery, mající různé molekulární hmotnosti. Tyto polymery zahrnují CPD-1 a CPD-2, které jsou založeny na ε-kaprolaktonu a 1,3-propandiolu.

S využitím směsi 70/30 l-laktid/glykolid, 85/15 dl-laktid/glykolid, 70/30 l-laktid/glykolid nebo 80/20 l-laktid/dl-laktid byly podle příkladu 1 získány odpovídající polymery označované jako PDLG-1, PDLG-2, PD-100 a PD-101, a to za podobných podmínek a různého množství 1,3-propandiolu k dosažení požadované molekulární hmotnosti (Mn) pohybující se od 1 do 20 kDa.

Příklad 2

Příprava fosforylovaných polyesterů

CEG-1-Phos-5 byl připraven z CEG-1 (z Příkladu 1) a pyrofosforečné kyseliny bez použití rozpouštědla s využitím molárního poměru 4:1 pyrofosforečné kyseliny (1,3 g) ke CEG-1 (5,0 g). Reakční směs byla nechána reagovat 80 min při laboratorní teplotě. Polymer byl rozpuštěn ve 30 ml acetonu a srážen ve studené vodě. Polymer byl izolován a sušen za sníženého tlaku a poté byl analyzován podle popisu v Příkladu 1. Kromě toho byl analyzován obsah fosforu pomocí elementární analýzy. Ekvivalentní hmotnost fosforylovaného produktu byla určena acidimetrií.

Za základě uvedeného postupu přípravy CEG-1-Phos-5 byly vyrobeny dvě další násady fosforylovaných CEG-1, jmenovitě CEG-1-Phos-6 a CEG-1-Phos-7. Podobně byl fosforylován CPD-2 za vzniku CPD-2-Phos-1 a kopolymery PLDG-1, PLDG-2, PD-100 a PD-101 za vzniku PLDG-1-Phos-1, PDLG-1-Phos-1, PD-100-Phos-1 a PD-101-Phos-1 podle postupu na přípravu CEG-1-Phos-5.

Příklad 3

Příprava konjugátu fosforylovaného polyesteru/polypeptidu

CON-P3 byl připraven z Peptidu A a CEG-1-Phos-5A (další násada CEG-1-Phos-5). CEG-1-Phos-5A (0,9974 g) byl rozpuštěn v 10 ml acetonitrilu. Tento roztok byl zfiltrován přes filtr za účelem odstranění stop nerozpustných částic polymeru. Peptid A (199 mg) byl rozpuštěn ve 2 ml vody. V závislosti na obsahu acetátu v Peptidu A bylo do roztoku polymeru v acetonitrilu přidáno 25 mg uhličitanu sodného, aby došlo k výměně v peptidu. Roztok A byl poté přidán po kapkách k roztoku polymeru. Po přidání celého roztoku peptidu během 10 minut byl vzniklý roztok nechán míchat 0,5 h. Roztok byl poté vysrážen nalitím do studeného roztoku soli a produkt byl shromážděn pomocí centrifugace. Sraženina byla promyta destilovanou vodou a znovu centrifugována. Produkt byl poté sušen pod vakuem. Vzniklý konjugát byl analyzován na obsah peptidu s využitím elementární analýzy dusíku.

Pomocí podobného postupu jako v Příkladu 3 byly připraveny konjugáty popsané v Tabulce I, a to z peptidů a fosforylovaných polyesterů naznačených v tabulce a s využitím indikovaných poměrů a srážecích médií (PM, voda nebo isopropylalkohol).

Příklad 4

Příprava krystalických hydroxyterminálních polyglykolidových mikročástic

PDGLY-1 byl připraven jako tuhý krystalický materiál s využitím asi 25:1 molárního poměru glykolidu k 1,3-propandiolu. Glykolid (200 g, 1,724 mol) byl roztaven v baňce sušené v plameni kahanu pod argonem a byl přidán 1,3-propandiol (5,249 g, 69,1 mmol). Pak byl do baňky obsahující taveninu dán oktanoát cínatý (0,575 ml 0,2 M toluenového roztoku) a teplota byla zvýšena na 160 °C. Po přibližně 30 minutách byla teplota snížena na 110 °C. Nezreagovaný monomer byl odstraněn destilací při 120 °C za sníženého tlaku. Produkt byl poté rozemlet a mikronizován podle výše uvedeného postupu.

Podobným postupem jako v Příkladu 4 byl připraven PD-102 z 15/1 směsi glykolidu a 2,3-propandiolu.

Příklad 5

Příprava povrchově fosforylovaných polyglykolidových mikročástic

PDGLY-1-Phos-2 byl vyroben tavením 9,7 g pyrofosforečné kyseliny při asi 60 °C a přidáním 4,4 g PDGLY-1 za míchání pod atmosférou argonu. Reakce byla prováděna 3 hod při stejné teplotě. Produkt byl ochlazen na asi 10 °C a poté smíchán s 20 ml studené vody. Směs byla sonifikována po dobu 5 min, promyta třikrát s vodou a poté sušena za sníženého tlaku. Produkt byl analyzován na obsah fosforu a bylo měřeno T_m s využitím elementární analýzy a DSC.

Podobně byl PD-102 převeden na PD 102-Phos-1 podle postupu na přípravu PDGLY-1-Phos-2.

Příklad 6

Příprava typického polypetidového konjugátu s využitím fosforylovsaných polyglykolidových mikročástic

PICP3 byl připraven z PDGLY-1-Phos-2 a Peptidu B (50 mg) rozpuštěného ve 2 ml 50:50 směsi acetonitril:voda. 20 µl alikvotní podíl peptidového roztoku byl vzat jako kontrolní vzorek. PDGLY1-Phos2 (502 mg) byl přidán do vialky obsahující zbytek peptidového roztoku a sonifikován 5 minut a poté byl míchán 2 h. Produkt byl izolován centrifugací a poté sušen za sníženého tlaku. Kapalina byla analyzována pomocí HPLC kvůli množství peptidu vázaného k prášku. HPLC ukázalo, že 6,7% hmotnosti peptidu bylo navázáno. Obsah peptidu byl pomocí elementární analýzy dusíku určen jako 7,2%.

Podobným způsobem jako v Příkladu 6 byl PD102-Phos1 konjugován s Peptidem B za vzniku PICP-4.

Příklad 7

Příprava Endo-karboxylovaného 85/15 Poly(dl-laktid-ko-glykolidu) (TR-100)

85/15 (molární) směs dl-laktonu a glykolidu byla polymerizována podobně jako v Příkladu 1 ovšem s využitím L-vinné kyseliny jako iniciátoru (při molárním poměru 50/1 lakton/kyselina vinná) a oktanoátu cínatého jako katalyzátoru (při poměru monomer/katalyzátor 5000/1)

Příklad 8

Fosforylace TR-100 za vzniku TR101-Phos2:

Fosforylace byla provedena podle popisu v Příkladu 2 s využitím směsi TR-100 (15 g) a pyrofosforečné kyseliny (1,244 g).

Příklad 9

Ionická konjugace TR100-Phos1 za vzniku CON-P9, CON-P12 a CON-P15

Využitím podobné procedury jaká byla popsána v Příkladu 3, byl Peptid B (373 mg) reagován s 1,5 g TR100-Phos1 za vzniku CON-P9. Podobně, CON-P12 byl připraven s využitím Peptidu A (400 mg) a TR100-Phos1 (2,5 g). Při přípravě CON-P15 byl použit studený 2-propanol jako srážecí médium produkující konjugát založený na Peptidu B (400 mg) a TR100-Phos1 (2,5 g).

Příklad 10

Příprava fosforylovaného derivátu γ-cyklodextrinu

Alikvot γ-cyklodextrinu (20,0 g) byl smíchán v předsušené baňce se 46,23 g anhydridu kyseliny propionové a 16,46 g pyrofosforečné kyseliny v prostředí suchého dusíku. Reaktanty byly zahřívány na 45 °C za míchání po dobu 0,5 h. Směs byla ochlazena a poté vysrážena nalitím do studené destilované vody. Produkt byl izolován a poté sušen za sníženého tlaku. Analýza odhalila, že materiál má obsah fosforu 0,43% hmotnosti a molekulovou hmotnost 1251.

Příklad 11

Příprava typického polypeptidového konjugátu fosforylovaného γ-cyklodextrinového derivátu

Typický derivát jako GCD-Phos3 (1,7 g) byl konjugován s peptidem (např. Peptid B, 300 mg) pode popisu přípravy konjugátu z Příkladu 3 za vzniku CONG-P100.

Příklad 12

Příprava přípravku na lepení tkání

Fosforylovaný polyester z Příkladu 2 (0,5 g) byl rozpuštěn v methoxypropylkyanoakrylátu (9,5 g) a vzniklý přípravek byl skladován při laboratorní teplotě ve skleněné vialce (nepromyté kyselinou) po dobu několika dnů a nevykazoval žádné známky polymerizace (jak bylo indikováno pomocí nesledovatelné změny viskozity). Aplikování tohoto prostředku na lepení tkání na vlhkou kozí kůži vedla během jedné minuty ke vzniku poddajného (flexibilního) filmu na kůži.

Tabulka 1: Experimentální data pro přípravu typických konjugátů

Konjugát	Fosforylovaný polypeptid	Peptid	Fosforylovaný polyester/peptid	PM*
CON-P1	CEG1-Phos5	B	1,5g/373mg	H_2O
CON-P7	CEG1-Phos6	B	2,0g/300mg	H_2O
CON-P10	CEG1-Phos7	A	3,0g/758mg	H_2O
CON-P11	CEG1-Phos7	A	1,5g/190mg	IPA
CON-P13	CPD2-Phos1	A	3,0g/700mg	H_2O
CON-P14	CPD2-Phos1	A	3,0g/500mg	IPA
CON-P4	PDLG2-Phos1B	B	1,5g/373mg	H_2O
CON-P5	PDLG2-Phos1B	C	2,0g/333mg	H_2O
CON-P6	PDLG2-Phos1B	A	1,5g/300mg	H_2O
CON-P15	TR100-Phos1	A	2,5g/400mg	IPA
CON-P8	PD100-Phos1	B	1,5g/373mg	H_2O
CON-P16	PD101-Phos1	B	1,5g/373mg	H_2O
PIC-P3	PDGLY1-Phos2	B	0,5g/50mg	N/A
PIC-P4	PD102-Phos1	B	0,5g/50mg	N/A
CONG-P100	GCD-Phos3	B	1,7g/300mg	H_2O

*PM= srážecí médium

Tabulka II. Složení a vlastnosti konjugátů a jejich prekurzorů

Analytická data							
Polyester Číslo	Výtěžek %	GPC Mn	GPC Mw	DSC Tm	Eq. Wt.*	Phos . %	Peptid %**
TR-100	81,2	8582	22,384		1333		
PD-100	86,5	5205	$16,3x10^3$	--	--	--	--
PD-101	88,3	$13,3x10^3$	$18,6x10^3$	--	--	--	--
PD-102	99,1	--	--	--	--	--	--
CEG-1	96,0	2732	3134	47.5	7395		
CPD-1	91,9	2732	3595	N/A	22,440		
CPD-2	96,6	5788	8527	58,3	39,324		
PDLG-2	93,8	$10x10^3$	$17x10^3$	--	--	--	--
PDLG4-1	95,0	9388	13614				
PDGLY-1	77,7	--	--	--	--	--	--
Použitý fosforylovaný Číslo/prekursor							
CPD2-Phos1/CPD-2	19,2	5376	$24x10^3$	53,6	745	0,85	--
TR100-Phos1/TR-100	81,8	9067	29,656	--	988	0,68	
PD100-Phos1/PD-100	89,0	6108	8776	39,3	1344	0,56	
PDLG2-Phos1B/PDLG-2	97,2	8833	$14 x10^3$	46,2	2624	0,07	--
PD101-Phos1/PD-101	70,0	8535	16,188	--	1110	0,83	
PD102-Phos1/PD-102	76,8	--	--	--	--	0,98	--
CEG1-Phos5/CEG-1	60,3	2926	3734	53.5	1339	1,11	
CEG1-Phos6/CEG-1	69,6	4217	8825	41,4	960	2,11	
CEG1-Phos7/CEG-1	52,0	4345	8593	--	1020	1,85	
PDLG1-Phos1/PDLG-1	78,1	8703	12,767	--	2810	0,19	
PDGLY1-Phos2/PDGLY-1	88,6	--	--	--	--	0,60	
GCD-Phos3/GCD	21,9	--	--		1251	0,43	

Tabulka II (pokračování)

Analytická Data							
Polyester Číslo	Výtěžek %	GPC Mn	GPC Mw	DSC Tm	Eq. Wt.*	Phos. %	Peptid (%)**
Použitý peptid číslo/prekurzor							
CON-P9/TR100-Phos1	43,0			--			B (10,96)
CON-P12/TR100-Phos1	11,8			--			A (21,4)
CON-P8/PD100-Phos1	73			54,4			B (11,25)
CON-P4/PDLG2-Phos1B	63,2			53,8			B (4,9)
CON-P5/PDLG2-Phos1B	73,5			48,0			C (4,7)
CON-P6/PDLG2-Phos1B	78,6			54,9			A (4,8)
CON-P1/CEG1-Phos5	63,4						B (18,5)
CON-P3/CEG1-Phos5	82,3						A (12,8)
CON-P7/CEG1-Phos6	33			47,8			B (12,66)
CON-P2/PDLG1-Phos1	62,4						B (5,4)
CON-P11/CEG1-Phos7	70,7						A (9,94)
CON-P10/CEG1-Phos7	6,8						A (5,69)
CON-P15/TR100-Phos1	72,4		--				A (6,2)
CON-P13/CPD2-Phos1	5,1	--	--		--	--	A (8,78)
CON-P14/CPD2-Phos1	75,1	--	--	57,0	--	--	A (9,5)

Tabulka II (pokračování)

Analytická data							
Polyester Číslo	Výtěžek %	GPC Mn	Mw	DSC Tm	Eq. Wt.*	Phos. %	Peptide (%)**
CON-P8/PD100-Phos1	73	--	--	54,4	--	--	B (11,25)
CON-P4/PLG2-Phos1B	63,2		--	53,8	--	--	B (4,9)
CON-P5/PLG2-Phos1B	73,5	--	--	48,0	--	--	C (4,7)
CON-P6/PLG2-Phos1B	78,6	--	--	54,9	--	--	A (4,8)
CON-P16/PD101-Phos1	61,6	--	--	--	--	--	B (4,8)
PIC-P3/PDGLY1-Phos2	74	--	--	--	--	--	B (7,2)
PIC-P4/PD102-Phos1	87,2	--	--	--	--	--	B (5,6)
CONG-P100/GCD-Phos3	70,3	--	--	--	--	--	B (4,3)

* Ekvivalentní hmotnost byla určena titrací na kyselé skupiny

** Založeno na elementární analýze dusíku

Tabulka III. Data týkající se uvolňování

Konjugát	Analyt	In vitro studie, kumulativní % uvolněná za určitý interval							In vivo studie (ng/ml) na den					
	Peptid (%)	Den 5	Den 10	Den 15	Den 20	Den 25	Den 30	Den 40	0.25	5	10	15	23	30
CON-P1	B (18,5)**	2,3	4,4	6,3	9,45	11,5	12,8	13,9	11,5	6,4	0,8	0,2	--	--
CON-P2	B (5,4)	11,9	18,7	27,4	40,1	46,8	51,0	55,3	--	--	--	--		--
CON-P3	A (12,8)	20,2	29,4	30,3	39,2	43,7	46,5	46,9	--	--	--	--	--	--
CON-P4	B (4,9)	11,7	18,5	25,4	30,9	36,1	39,1	42,8	12,8	1,9	< 0,1	--	--	--
CON-P5	C (4,7)	1,6	2,3	2,7	3,0	3,4	3,8	4,0	2,04	0,18	0,23	0,56	0,15	
CON-P6	A (4,8)	2,8	3,4	3,4	4,1	4,6	---	---	--	--	--	--	--	--
CON-P7	B (12,66)	3,2	4,9	6,2	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
CON-P8	B (11,25)	14,9	19,4	24,7	--	--	--	--	15,4	8,0	4,6	1,0	0,2	--

Konjugát	Analyt	In vitro studie, Kumulativní % uvolněná za konkrétní interval							In vivo uvolněné (ng/ml)/ za den					
CON-P9	B (10,96)	10,8	13,5	19,3	--	--	--	--	9,6	3,7	3,0	< 0,1	--	--
CON-P10	A (5,7)								--	--	--	--	--	--

Tabulka III (pokračování)

Konjugát	Analyt	In vitro studie, Kumulativní % uvolněná za konkrétní interval							In vivo uvolněné (ng/ml)/ za den					
	Peptid (%)	Den 5	Den 10	Den 15	Den 20	Den 25	Den 30	Den 40	0.25	5	10	15	23	30
CON-P11	A (9,9)								--	--	--	--	--	--
CON-P12	A (21,4)	37,0	55,4	60,9	62,4				--	--	--	--	--	--
CON-P13	A (8,8)								--	--	--	--	--	--
CON-P14	A (9,5)	27,8	38,0						--	--	--	--	--	--
CON-P15	A (5,25)	16,6	19,9	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
CON-P16	B (4,8)	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Konjugát	Analyt	in vitro studie, kumulativní % uvolněná za konkrétní interval								In vivo uvolněné* (ng/ml)/ za den					
PIC-P3	B (6,7)	2,1	2,9	3,2	3,6	3,8	4,1	5,8		--	--	--	--	--	--
PIC-P4	B (6,12)									--	--	--	--	--	--
CONG-P100	B (4,3)	5,7	12,1	12,8	--	--				--	--	--	--	--	--

*Uvolňovací studie byly prováděny u krys a profil uvolňování byl monitorován určením koncentrace peptidu v séru v různých okamžicích s využitím radioimunostanovení.

**Byla použita pouze polovina běžné dávky podávané krysám.

Průmyslová využitelnost

Absorbovatelné polyestery jsou vhodné pro výrobu konjugátů s různými peptidy a bioaktivními sloučeninami, které lze využít ve farmaceutických přípravcích.

12.02.01

2001-424

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Absorbovatelný polyester, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jednu monofosfátovou funkci na řetězec absorbovatelného polyesteru.

2. Konjugát, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje absorbovatelný polyester podle nároku 1 a peptid a/nebo bioaktivní činidlo, kde peptid a bioaktivní činidlo mají alespoň jednu interaktivní aminoskupinu, přičemž monofosfátová funkce vytváří spojení s aminoskupinou.

3. Konjugát podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že peptid je vybrán ze skupiny obsahující p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2, H-β-D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou, N-hydroxyethylpiperazinyl-acetyl-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou a N-hydroxyethylpiperazinyl-ethylsulfonyl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

4. Tuhá absorbovatelná mikročástice, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje absorbovatelný polyester podle nároku 1 a přičemž má povrch, na němž se nachází více než jedno procento monofosfátových funkcí.

5. Konjugát, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje absorbovatelnou mikročástici podle nároku 4 a peptid a/nebo bioaktivní činidlo, kde peptid a bioaktivní činidlo mají alespoň jednu interaktivní aminoskupinu, přičemž monofosfátová funkce na povrchu absorbovatelné mikročástice vytváří spojení s aminoskupinou.

6. Konjugát podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že peptid je vybrán ze skupiny obsahující p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2, H-β-D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou, N-hydroxyethylpiperazinyl-acetyl-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou a N-hydroxyethylpiperazinyl-ethylsulfonyl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-

Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

7. Acylovaný nebo alkylovaný absorbovatelný polysacharid, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má jednu nebo více terminálních monofosfátových funkcí v molekule.

8. Acylovaný nebo alkylovaný absorbovatelný polysacharid podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zmíněný polysacharid je acylovaný γ-cyklodextrin.

9. Konjugát, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje acylovaný nebo alkylovaný absorbovatelný polysacharid podle nároku 7 a peptid a/nebo bioaktivní činidlo, kde peptid a bioaktivní činidlo mají alespoň jednu interaktivní aminoskupinu, přičemž monofosfátová funkce vytváří spojení s aminoskupinou.

10. Konjugát podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že peptid je vybrán ze skupiny obsahující p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2, H-β-D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou, N-hydroxyethylpiperazinyl-acetyl-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou a N-hydroxyethylpiperazinyl-ethylsulfonyl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

11. Absorbovatelný polyester podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polyesterový řetězec obsahuje jeden nebo více monomerů vybraných ze skupiny obsahující kyselinu L-mléčnou, kyselinu D-mléčnou, kyselinu DL-mléčnou, kyselinu jablečnou, kyselinu citronovou, kyselinu vinou, ε-kaprolakton, kyselinu ε-kapronovou, alkylenoxalát, cykloalkylenoxalát, alkylensukcinát, β-hydroxybutyrát, glykolid, kyselinu glykolovou, L-laktid, D-laktid, DL-laktid, meso-laktid, trimethylenkarbonát, p-dioxanon, 1,5-dioxepan-2-on a 1,4-dioxepan-2-on a libovolný opticky aktivní izomery nebo jejich kopolymery.

12. Absorbovatelný polyester podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále zahrnuje jeden nebo více polyethylenglykolových segmentů kovalentně vázaných ke zmíněnému polyesteru.

13. Konjugát, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje absorbovatelný polyester podle nároku 12 a peptid a/nebo bioaktivní činidlo, kde peptid a bioaktivní činidlo mají alespoň jednu interaktivní aminoskupinu, přičemž monofosfátová funkce vytváří spojení s aminoskupinou.

14. Konjugát podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že peptid je vybrán ze skupiny obsahující p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2, H-β-D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou, N-hydroxyethylpiperazinyl-acetyl-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou a N-hydroxyethylpiperazinyl-ethylsulfonyl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH_2, kde dva Cys jsou vázány disulfidickou vazbou nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

15. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje konjugát podle nároku 2 a farmaceuticky akceptovatelný nosič.

16. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje konjugát podle nároku 5 a farmaceuticky akceptovatelný nosič.

17. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje konjugát podle nároku 9 a farmaceuticky akceptovatelný nosič.

18. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje konjugát podle nároku 13 a farmaceuticky akceptovatelný nosič.

19. Absorbovatelný polymer podle nároku 1 pro použití jako kyselé vehiculum kyanoakrylátových přípravků.

20. Způsob výroby nízkotajících polyesteru nesoucího fosforylované hydroxyly mající 1% až 60% krystalinitu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se polyester nesoucí hydroxyly nechá reagovat s přebytkem pyrofosforečné kyseliny za vzniku polyesteru nesoucího fosforylované hydroxyly.

21. Způsob výroby fosforylovaného-acylovaného cyklodextrinu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se acylovaný cyklodextrin nechá reagovat s přebytkem pyrofosforečné kyseliny za vzniku fosforylovaného-acylovaného cyklodextrinu.

22. Způsob výroby fosforylovaného-alkylovaného cyklodextrinu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se alkylovaný cyklodextrin nechá reagovat s přebytkem pyrofosforečné kyseliny za vzniku fosforylovaného-alkylovaného cyklodextrinu.

23. Způsob výroby fosforylovaných mikročástic, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se mikročástice nesoucí hydroxyl nechá reagovat s přebytkem pyrofosforečné kyseliny za vzniku fosforylovaných mikročástic.

24. Způsob výroby acylovaného-fosforylovaného polysacharidu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se polysacharid nechá souběžně reagovat se zahřívanou směsí pyrofosforečné kyseliny a acylačním činidlem za vzniku acylovaného-fosforylovaného polysacharidu.

25. Způsob výroby acylovaného-fosforylovaného polysacharidu podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polysacharidem je cyklodextrin a acylačním činidlem je anhydrid kyseliny propionové nebo kyseliny octové.

26. Fosforylovaný roubovaný acylovaný cyklodextrin, v y z n a č u j í c í s e t í m, že cyklodextrin má jednu nebo více monofosfátových funkcí.

27. Způsob výroby fosforylovaného roubovaného acylovaného cyklodextrinu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se monomer zahřívá s acylovaným cyklodextrinem v přítomnosti katalytického množství oktanoátu cínatého po dobu 2 až 24 hodin při teplotách 100 °C až 200 °C za vzniku reakční směsi obsahující roubovaný acylovaný cyklodextrin, reakční směs se poté rozpustí v acetonu za vzniku acetonového roztoku; acetonový roztok se vysráží v ledové vodě, sraženina

se izoluje a suší se za vzniku suché sraženiny, která se pak nechá reagovat s přebytkem pyrofosforečné kyseliny za vzniku fosforylovaného roubovaného acylovaného cyklodextrinu.

28. Konjugát, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje fosforylovaný roubovaný acylovaný cyklodextrin a peptid a/nebo bioaktivní činidlo, kde peptid a bioaktivní činidlo mají alespoň jednu interaktivní aminoskupinu a monofosfátová funkce vytváří spojení s aminoskupinou.