

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) Lajstromszám:

201566 B

(51) Int. Cl.⁵

C 07 K 7/10
A 61 K 37/43

(22) Bejelentés napja: 1988.08.31. (21) 4498/88

(40) Közzététel napja: 1990.04.30.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.11.28.

(72) Feltalálók:

dr. KOVÁCS Magdolna,	11%,
dr. HORVÁTH Judit,	11%,
dr. VÍGH Sándor,	6%,
Pécs,	
dr. MEZŐ Imre,	16%,
dr. TEPLÁN István,	13%,
dr. SZÓKE Balázs,	8%,
dr. SEPRÓDI János,	6%,
VADÁSZ Zsolt,	6%,
HEGEDÜS Edit,	4%,
dr. MAKARA Gábor,	11%,
dr. RAPPAY György,	8%,
Budapest, (HU)	

(73) Szabadalmas:

MTA Kutatás- és Szervezetelemző
Intézet, Budapest, (HU)

(54) ELJÁRÁS A HUMÁN NÖVEKEDÉSI HORMON ELVÁLASZTÁSÁT SERKENTŐ FAKTOR ÚJ ANALÓGJAINAK ÉS AZ AZOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEKNEK ÉS ÁLLATTENYÉSZTÉSBEN ALKALMAZHATÓ KÉSZÍTMÉNYEKNEK AZ ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános
képletű peptidok savaddíciós sóinak előállítására

H-Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-
-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-
-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-
-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Nle-Ser-
-Arg-Gaba-Y (I)

- a képletben Y hidroxilcsoportot vagy ami-
nocsoportot jelent -, oly módon, hogy a meg-
felelően védett aminosavakat a peptidkémia-

ban ismert módszerekkel a megfelelő sor-
rendben összekapcsolják, a védőcsoportokat
5 lehasítják, és kívánt esetben a savaddíciós
sóként kapott peptidet egy másik savaddíciós
sóvá alakítják.

A találmány tárgya továbbá eljárás a
fentiek szerint előállított vegyületeket tartal-
10 mazó gyógyszerkészítmények, illetve állatte-
nyésztésben alkalmazható készítmények előál-
lítására.

A leírás terjedelme: 5 oldal, 1 rajz, 1 ábra

HU 201566 B

A találmány tárgya eljárás a humán növekedési hormon elválasztását serkentő faktor (hGRF) új analógjainak előállítására. A találmány továbbá az új vegyületeket hatóanyagként tartalmazó humán- és állatgyógyászati készítmények, valamint az állattenyésztésben alkalmazható kompozíciók előállítására vonatkozik.

A növekedési hormon elválasztását serkentő hormonok - más néven növekedési hormon releasing faktorok (Growth Hormone Releasing Factor), a továbbiakban: GRF - és analógjaik a humán- és állatgyógyászatban és az állattenyésztésben egyaránt fontos szerepet játszanak. A humán gyógyászatban a növekedési hormon hiányával vagy csökkent elválasztásával összefüggő rendellenességek kezelésére, az állatgyógyászatban és állattenyésztésben pedig elsősorban a növekedés serkentésére, a táplálék hasznosulásának fokozására, a hús/zsír arány javítására és a tejtermelés növelésére alkalmazhatók.

A natív humán GRF (a továbbiakban: hGRF) izolálását (Nature 300, 276 /1982/; Science 218, 585 /1982/) követően hamarosan megkezdődtek a kémiai szerkezet és a biológiai hatás közötti összefüggéseket tisztázó kutatások. Azt találták, hogy a hGRF - ami egy 44 tagú peptid - aminosavszekvenciája nagymértékben hasonló több emlős (így sertés, marha, juh) szervezetéből elkülönített GRF aminosavszekvenciájához. A molekulák aktiv centrumának általában a 3-21. aminosavakat tartalmazó rész mutatkozott. A rövidebb peptidláncok biológiai aktivitása általában kisebb a natív hormonénál, de a kísérletek azt igazolták, hogy még a hGRF(1-29)-NH₂ (vagyis a natív, humán eredetű, az N-terminálisról számított 1-29. aminosavakat tartalmazó peptid-amid) is kedvező aktivitást mutat a természetes hGRF(1-44)-NH₂-hoz viszonyítva (Nature 300, 276 /1982/; J. Med. Chem. 30, 219 /1987/; Peptides 481. oldal (szerk.: D. Theodoropoulos, kiadó: Walter de Gruyter; Berlin, New York, 1988/; Proceedings of the Ninth Am. Peptide Symposium /kiadó: Pierce Chem. Co., Rockford, Illinois, 1985/ 707. oldal; Biochem. Biophys. Res. Commun. 123, 854 /1984/). A hGRF-(1-29)-NH₂ analógjaival végzett vizsgálatok során bebizonyosodott, hogy az N-terminális rész meghatározóbb a biológiai aktivitás szempontjából, mint a C-terminális rész, továbbá a peptid-aktivitása általában kisebb a peptid-amidokénál (J. Med. Chem. 28, 181 /1985/). Megállapították azt is, hogy a natív hormonnál kisebb tagszámú peptidok biológiai aktivitása kedvezően befolyásolható úgy, hogy a peptidlánc egyes aminosavjait más aminosavakkal helyettesítik (J. Med. Chem. 28, 181 /1985/).

Az előbbi közleményekből az is ismert, hogy a natív GRF(1-29)-NH₂ aminosavszekvenciája embernél és sertésnél megegyezik. Szarvasmarhánál például ezektől eltér a

28. helyen (szerin helyett aszparagint tartalmaz), azonban kimutatták, hogy a hGRF(1-44)-NH₂ és hGRF(1-29)-NH₂ adagolásával a szerkezeti eltérés ellenére kedvezően befolyásolható a szarvasmarhák tejtermelése mind mennyiségi, mind minőségi szempontból (J. Dairy Science 70, 2511 /1987/ és 71, 92 /1988/).

A találmány célja olyan hGRF-analógok előállítása, amelyek hatásukat tekintve legalább elérik vagy felülmúlják a natív hormont, illetve annak 1-29. aminosavból álló szekvenciáját.

A találmány alapja az a felismerés, hogy a natív hGRF hatását jelentősen felülmúló aktivitásúak azok a harminc aminosavból felépülő analógok, amelyek aminosavösszetétele mindössze két helyen tér el a natív hGRF(1-30)-OH, illetve hGRF(1-30)-NH₂ aminosavszekvenciájától, mégpedig a 27. helyen metionin helyett norleucint, a 30. helyen pedig glutamin helyett gamma-amino-vajsavat, illetve gamma-amino-vajsav-amidot tartalmaznak.

A korábban idézett közleményekből ismert, hogy a hGRF(1-30)-NH₂ és a hGRF(1-30)-OH aktivitása mintegy a fele a natív hormonénak, továbbá hogy a natív peptidlánc 27. helyén lévő metioninrész norleucinrészre való cseréjével - amely csere a kémiai szintézis szempontjából előnyös, mert a könnyen oxidálódó metionint a szerkezetileg hozzá legközelebb álló aminosavval helyettesítjük - a biológiai aktivitás nem csökken, esetenként kismértékben növekszik. Az általunk előállított, a 30. helyen gamma-amino-vajsavat, illetve gamma-amino-vajsav-amidot tartalmazó analógok azonban meglepően jó biológiai aktivitást mutattak, ami a 30. helyen végrehajtott aminosav-cserének tudható be.

A műszaki leírásban az aminosavak hárombetűs rövidítését a IUPAC-IVB Biochemical Nomenclature (J. Biol. Chem. 247, 977 /1972/) ajánlásai szerint adjuk meg; eltérő utalás hiányában az aminosavak L-konfigurációjúak. A további rövidítések jelentése a következő:

Gaba	gamma-amino-vajsav maradék
Boc	terc-butoxi-karbonil-csoport
BHA	benzidril-amino-csoport
TFA	trifluor-ecetsav
DIC	di-izopropil-karbodiimid
HOBt	1-hidroxi-benzotriazol
HF	hidrogén-fluorid
MPLC	középnymású folyadékkromatográfia
HPLC	nagy teljesítményű folyadékkromatográfia
TLC	vékonyréteg-kromatográfia
hGRF	humán hipofízis eredetű natív GRF (44 tagú peptid)
hpGRF44	humán pankréász tumorból izolált GRF, amelynek aminosavösszetétele megegyezik a hipofízis eredetű GRF-ével
GH	növekedési hormon
STH release	növekedési hormon kiválasztás

A hGRF(1-30)-NH₂ képlete:

H-Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-NH₂

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új peptidek savaddíciós sóinak előállítására

H-Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu- (I)
-Gln-Asp-Ile-Nle-Ser-Arg-Gaba-Y

- a képletben Y hidroxilcsoportot vagy aminocsoportot jelent. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy a megfelelően védett aminosavakat a peptidkémiai ismert módszerekkel állítjuk elő, a megfelelő sorrendben összekapcsoljuk, a védőcsoportokat lehasítjuk, és kívánt esetben a savaddíciós sóként kapott peptidet egy másik savaddíciós sóvá alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket a peptidkémiai ismert módszerekkel állítjuk elő. A vegyületeket előállíthatjuk folyadékfázisban a megfelelően védett aminosavak vagy - előnyösebben - a megfelelően védett aminosavakból előállított fragmensek - adott sorrendben végrehajtott kondenzációjával; az (I) általános képletű vegyületeket azonban különösen előnyösen szilárd fázisú szintézissel állítjuk elő. Az utóbbi esetben a megfelelően védett Gaba-t kapcsoljuk először a gyantához, és ehhez kapcsoljuk a szekvenciának megfelelő sorrendben az alkalmasan védett aminosavakat vagy az azokból felépített fragmenseket.

A találmány szerint előállított új vegyületeket a humán gyógyászatban és az állattenyésztésben a növekedési hormon elválasztásának stimulálására használhatjuk. Erre a célra gyógyszerkészítményeket, illetve az állattenyésztésben felhasználható kompozíciókat állítunk elő.

A találmány tárgya tehát továbbá eljárás a növekedési hormon kibocsátását elősegítő gyógyszerkészítmények előállítására. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy a fentiek szerint előállított, gyógyászati alkalmazható savaddíciós só formájában kapott (I) általános képletű vegyületeket a szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal összekeverjük, és gyógyszerkészítményekké alakítjuk.

A találmány továbbá az állattenyésztésben felhasználható kompozíciók előállítására vonatkozik, amelynek során a fentiek szerint előállított, az állattenyésztésben felhasználható savaddíciós só formájában kapott (I) általános képletű vegyületeket állattenyésztési célokra alkalmas segédanyagokkal összekeverjük, és állattenyésztésben felhasználható kompozíciókká alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói például hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, foszfátok, maleátok, acetátok vagy citrátok lehetnek.

A gyógyszerkészítmények és az állattenyésztésben felhasználható kompozíciók például intravénásan, intramuszkulárisan, szubkután, intranazálisan és orálisan adagolható készítmények lehetnek.

Az orálisan adagolható készítmények közé tartoznak a tabletták, amelyek a hatóanyag mellett segédanyagokként például hordozóanyagokat (így kalcium-karbonátot), kötőanyagot (így tragakantot, kukoricakeményítőt vagy zselatint), szétesést elősegítő anyagot (így alginátot) és sikosító anyagot (így magnézium-sztearátot) tartalmazhatnak. Folyadékformájú adagolás esetén a készítményhez ízesítő anyagokat is adhatunk. Az állattenyésztésben felhasználható, orálisan adagolható készítmények takarmány premixek is lehetnek.

Az injekció formájában beadandó készítmények a hatóanyag mellett injekciós célokra alkalmas folyékony hordozóanyagot, például izotóniás sóoldatot vagy foszfát-pufferoldatot tartalmaznak.

A hatóanyagokat nyújtott hatású készítményekké is alakíthatjuk például úgy, hogy a hatóanyagokat ismert, nyújtott hatást biztosító polimerbe ágyazzuk.

A hatóanyagok szükséges napi dózisa több tényezőtől, köztük a kezelendő egyed fajtájától, az adagolási módtól és az elérni kívánt hatástól függően változik, rendszerint azonban napi 1-100 µg/testtömeg kg dózist alkalmazunk.

Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóinak biológiai aktivitását in vitro és in vivo körülmények között vizsgáltuk úgy, hogy a GH kiválasztást mértük az adagolt vegyület koncentrációjának függvényében. Az így kapott adatokat a natív hpGRF, illetve hGRF(1-29)-NH₂ adagolásakor kapott értékekkel hasonlítottuk össze. A kiválasztott GH mennyiségét radioimmun analízissel határoztuk meg, 95%-os megbízhatósági határral.

In vitro körülmények között a sejtkultúrán végzett meghatározás alapján körülbelül ötvenszeres, szuperfúziós vizsgálatokban körülbelül kétszeres aktivitást tapasztaltunk a natív hpGRF-44 aktivitásához viszonyítva.

A sejtkultúrás vizsgálatok eredményét az 1. ábrán mutatjuk be. A kísérleteket patkány hipofízis ún. monolayer sejtkultúrával végeztük, a diagramon 18 kísérlet eredményét összesítettük. A hpGRF-44 aktivitását Nle²⁷,Gaba³⁰-hGRF(1-30)-NH₂-acetátsó (az ábrán SzB-4-179 kóddal jelölt vegyület) aktivitásával hasonlítottuk össze. A GH kiválasztást az adagolt peptidek koncentrációjának függvényében ábrázoltuk. Az „alap” a sejtek természetes GH kiválasztásának felel meg. Az ábrából látható, hogy azonos STH release ng/tenyésztés eléréséhez mintegy ötvenszeres hpGRF-44 koncentráció szükséges a találmány szerint előállított vegyület koncentrációjához viszonyítva.

A találmány szerint előállított vegyületek hatására bekövetkező GH-szint változását in vivo körülmények között a következőképpen vizsgáltuk:

250-300 g testtömegű ivarérett him Wis-tar R Amsterdam patkányokat 60 mg/kg pentobarbitallal altattunk (a pentobarbitalt intraperitoneálisan adtuk be). A peptideket 0,9 tömeg%-os vizes nátrium-klorid oldatban oldottuk, és 20 perccel az altatás után intravénás injekció formájában adtuk be az állatoknak. Az állatok juguláris vénájából a hatóanyag beadása előtt, majd a hatóanyag beadását követő 5., 15. és 30. percben vérmintát vettünk, és meghatároztuk a vér GH koncentrációját. Példaképpen a Nle²⁷,Gaba³⁰-hGRF(1-29)-NH₂-acetátsóval végzett vizsgálat eredményeit közöljük. Standardként hGRF(1-29)-NH₂-t használtunk, a vizsgálandó mintát és a standardot 2 µg/testtömeg kg mennyiségben intravénásan adtuk be. A GH elválasztás mindkét anyag hatására fokozódott, azonban a találmány szerint előállított vegyülettel kezelt állatok vérének GH-szintje a standarddal kezelt állatokéhoz viszonyítva 5 perc után 164%, 10 perc után 155%, 30 perc után pedig 204% volt.

A találmány szerint előállított új vegyületek előnyeit a következőkben foglalhatjuk össze:

- A nativ hormonénál lényegesen nagyobb aktivitást mutatnak.

- A Gaba az élő szervezetben (pl. idegrendszerben) előforduló anyag, így nem szervezet-idegen, metabolizmusa tisztázott.

- A Gaba térkitöltése miatt a szilárd fázisú peptidszintézisben kiváló „spacer”, így a peptidet hordozó polimerhez első aminosavként kapcsolva jó szintézis-hatásfokot biztosít.

1. mosás CH₂Cl₂
2. hasítás 33% TFA/CH₂Cl₂
3. hasítás 33% TFA/CH₂Cl₂
4. mosás CH₂Cl₂
5. mosás etanol
6. mosás CHCl₃
7. semlegesítés 10% Et₃N/CHCl₃
8. mosás CHCl₃
9. mosás CH₂Cl₂
10. Boc-aminosav hozzáadás
11. kapcsolás DIC
12. mosás CH₂Cl₂
13. mosás etanol

A Boc védőcsoport lehasításakor a másodreakciók megakadályozására 0,5% indol és 0,2% tioanizol vagy 1% anizol és 0,5% dietil-szulfid elegyét alkalmazzuk.

A szintézis során 1 mmol Boc-Gaba-BHA gyantára a szekvenciának megfelelő sorrendben 3 mmol Boc-aminosavat, 3 mmol DIC kapcsolószert és 3 mmol HOBt katalizátort használunk diklór-metános oldatban. A Boc-

- A peptid 27. helyzetében a Met-nak Nle-nal való helyettesítése a szintézis szempontjából kémiaiag előnyös.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákban részletesebben ismertetjük. A példákban az „ekvivalens” megjelölésen mólek-vivalenst értünk.

1. példa

Nle²⁷,Gaba³⁰-hGRF(1-30)-NH₂-acetátsó előállítása

A peptidet Beckman 990B peptidszintetizátort használva benzhidrilamin-gyantán (kapacitás: 0,65 milliekvivalens/g) állítjuk elő. A Boc-Gaba-OH védett aminosavat a gyanta kapacitására számítva három ekvivalens feleslegben használjuk, a védett aminosavval ekvivalens mennyiségű DIC kondenzálószerrel és ugyancsak ekvivalens mennyiségű HOBt katalizátort használunk. A Boc-Gaba-OH felkapcsolásának reakcióideje 12 óra. Ezután a gyantához kapcsolás teljességének ellenőrzésére a gyanta - védett aminosav vegyületet ninhidrin reakcióval vizsgáljuk. A Boc-Gaba-OH gyantához kapcsolása általában első kapcsolásra tökéletes; ha esetleg a ninhidrin reakció pozitív eredményt adna (ami arra utal, hogy a benzhidrilamin-gyanta aminosocsoportjai nincsenek teljesen szubsztituálva), a gyantához kapcsolást szimmetrikus anhidrid módszerrel tehetjük teljessé. (Tömegnövekedés alapján a gyanta kapacitása 75-80%-a a gyártó cég által megadott kapacitásnak.)

A Boc-Gaba-BHA gyantát a szokásos módon hasítjuk és semlegesítjük, ezután a peptidszintézist lépésről lépésre elvégezzük, a következő vázlat szerint:

- | |
|----------------------|
| háromszor 2 perc |
| egyszer 2 perc |
| egyszer 25 perc |
| háromszor 2 perc |
| háromszor 2 perc |
| háromszor 2 perc |
| kétszer 3 perc |
| kétszer 2 perc |
| háromszor 2 perc |
| - |
| egyszer 120-300 perc |
| kétszer 2 perc |

-Arg(Tos)OH kapcsolásakor dimetil-formamid és diklór-metán 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Az összes védett aminosav kapcsolását karbodiimid módszerrel végezzük, kivéve a Boc-Gln, illetve a Boc-Asn esetében, amikor a megfelelő védett aminosav p-nitro-fenil-észterét használjuk háromszoros feleslegben, ekvivalens HOBt katalizátor jelenlétében. Ebben az esetben a reakciót dimetil-

-formamid és diklór-metán 1:1 térfogatarányú elegyében 12-14 órán át végezzük. A védett aminosavak oldalláncait Tyr, Ser és Thr esetében benzilcsoporttal, Lys esetében 2-klór-benzil-oxi-karbonil-csoporttal (2Cl-Z), Arg esetében tozilcsoporttal (Tos), a Glu és Asp karboxilcsoportjait ciklohexilcsoportokkal (Chx) védjük.

Az oldalláncok védőcsoportjait és a peptidet a gyantáról cseppfolyós HF segítségével távolítjuk el úgy, hogy a peptid - gyanta vegyületet 0,25 mmol peptid-BHA gyanta esetén 2,5 ml 10 tömeg% p-krezolt tartalmazó anizol és 100 mg ditio-treitol jelenlétében körülbelül 20-25 ml HF-ban 0 °C-on 1 órán át tartjuk. A HF-ot csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot abszolút dietil-éterrel kezeljük, és a szilárd maradékról a peptidet 15 tömeg%-os ecetsavban oldjuk le. A hidrogénfluorid-sóként jelenlévő peptidet 15 tömeg%-os ecetsavban Sephadex G-50 oszlopon géliszűrőssel tisztítjuk. Ezt követően a peptidet MPLC módszerrel C₁₈ reverz fázisú szilikagél oszlopon (Syncroprep RP-4, 3u) 0,25 mólos trietil-amin-foszfát (TEAP, pH: 2,55) és 40 térfogat% TEAP - 60 térfogat% acetonitrilből készített gradiens oldatok segítségével tisztítjuk. A frakciókat, amelyek a peptidet foszfátsóként tartalmazzák TLC és HPLC vizsgálatokkal azonosítjuk, a kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és az oldószer csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot sómentesítés és további tisztítás céljából ismételt MPLC oszlopra visszük, és 10 tömeg%-os ecetsav oldatból, valamint 30 térfogat% izopropanolt tartalmazó 10 tömeg%-os ecetsav oldatból gradiens elúciót végzünk. A frakciók - amelyek a peptidet acetátsóként tartalmazzák - tisztaságát és terméktartalmát a fentiek szerint határozzuk meg. Végül a peptid-acetátsót fagyaszttva szárítással szilárd anyag formájában különítjük el. Az így előállított Nle²⁷,Gaba³⁰-hGRF(1-30)-NH₂ alkalmas in vitro vizsgálatokra sejtkultúrában és szuperfúzióban, valamint in vivo vizsgálatokra.

A termék fizikai jellemzői a következők:

TLC: R_f=0,54 (adszorbens: DC Alufolien Kieselgel 60/katalógusszám: 5553/, futtatószer: 15:10:3:12 térfogatarányú n-butanol:piridin: ecetsav: víz elegy); 0,40 (futtatószer: 4:1:2 térfogatarányú n-butanol:ecetsav: víz elegy).

HPLC: Adsorbensként Vydac 218 TP 546 oszlopot, eluálószerként 30 térfogat% acetonitril és 70 térfogat% 0,25 mólos vizes trietil-ammonium-foszfát oldatot (pH=2,25) tartalmazó elegyet használtunk. A meghatározást UV elnyelés alapján 215 nm-en, 0,1 AuFS érzékenység mellett végeztük. Az ISCO (Model 2350) HPLC pumpák vezérlése IBM-XT számítógéppel ISCO ChemResearch program szerint

történt. Izokratikus elúciót végeztünk, a terméket a retenciós idő és az áttörési idő hányadosával (k') jellemeztük. k'=4,37.

2. példa

Nle²⁷,Gaba³⁰-hGRF(1-30)-OH-acetátsó előállítása

A peptidet az 1. példában leírtak szerint, azonban Merrifield gyantán (klór-metil gyanta) állítjuk elő. A gyantát (kapacitása: 0,5-0,9 milliekvivalens/g) háromszoros feleslegben vett Boc-Gaba-céziúmsóval, dimetil-formamidban 50 °C-on 20 órán át reagáltatjuk. A reakció eredményeként 0,4-0,6 mmol Gaba/g szubsztituált gyantát kapunk.

A peptidszintézist az 1. példában leírtak szerint végezzük, és a kapott peptidet az 1. példában megadott módon tisztítjuk. A kapott termék TLC és HPLC vizsgálatok szerint egy-egy.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű peptidok savaddíciós sóinak előállítására
H-Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Nle-Ser-Arg-Gaba-Y (I)

- a képletben Y hidroxilcsoportot vagy aminocsoportot jelent -, azzal jellemezve, hogy a megfelelően védett aminosavakat a peptidkémiában ismert módszerekkel a megfelelő sorrendben összekapcsoljuk, a védőcsoportokat lehasítjuk, és kívánt esetben a savaddíciós sóként kapott peptidet egy másik savaddíciós sóvá alakítjuk.

2. Eljárás a növekedési hormon kibocsátását elősegítő gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyületeknek - a képletben Y jelentése az 1. igénypontban megadott - az 1. igénypont szerint előállított gyógyszerátalag alkalmazható savaddíciós sóit a szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal összekeverjük, és gyógyszerkészítményekké alakítjuk.

3. Eljárás az állattenyésztésben felhasználható kompozíciók előállítására, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyületeknek - a képletben Y jelentése az 1. igénypontban megadott - az 1. igénypont szerint előállított, az állattenyésztésben alkalmazható savaddíciós sóit állattenyésztési célokra alkalmas segédanyagokkal összekeverjük, és állattenyésztésben felhasználható kompozíciókká alakítjuk.

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
R-4967 - KJK

