ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية
المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 34321 B1

(43) Date de publication :
01.06.2013

(51) Cl. internationale :
A61K 38/08; A61K 47/34; A61P 35/00; A61K 9/52; C08G 63/08

(21) N° Dépôt :
35468

(22) Date de Dépôt :
17.12.2012

(30) Données de Priorité :
25.06.2010 JP 2010-144792

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/JP2011/064992 23.06.2011

(71) Demandeur(s) :
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045 (JP)

(72) Inventeur(s) :
FUTO, Tomomichi ; TAIRA, Hikaru ; MIZUKAMI, Seitaro ; MURATA, Naoyuki

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **FORMULATION À LIBÉRATION PROLONGÉE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une formule à libération prolongée comprenant un dérivé de métastine et un polymère lactique de masse moléculaire moyenne en poids compris entre environ 5000 et environ 40 000, ou l'un de ses sels. La formule à libération prolongée selon la présente invention libère lentement et de façon stable le composé (I) ou l'un de ses sels sur une durée importante et applique les effets thérapeutiques du composé (I) ou de l'un de ses sels sur une durée importante. En outre, la formule à libération prolongée selon la présente invention, qui améliore le confort du patient en réduisant la fréquence d'administration, constitue un excellent médicament clinique.

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بمستحضر ممتد الإطلاق (sustained-release formulation) المحتوي على مشتق metastin وlactic polymer له وزن متوسط وزن جزيئي من حوالي 5000 إلى حوالي 40000 أو ملح منه. إن المستحضر ممتد الإطلاق (sustained-release formulation) من الاختراع الحالي يطلق مركب (I) أو ملح منه ببطء وثبات لفترة زمنية طويلة ويبذل أيضا تأثيرا طبيا للمركب (I) أو ملح منه لفترة زمنية طويلة. علاوة على هذا، إن المستحضر ممتد الإطلاق (sustained-release formulation) من الاختراع الحالي، الذي يحسن الملاءمة من أجل المريض بخفض معدل الإعطاء، هو مستحضر ممتاز كدواء إكلينيكي.

(TRENTE NEUF PAGES)

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.
P. P. SABA & CO., Casablanca

01 JUIN 2013

المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بمستحضر جديد ممتد الإطلاق، إلخ والذي يمكنه معالجة السرطان وأمراض مشابهة بكفاءة.

الخلفية التقنية

كمشتق metastin ثابت له نشاط ممتاز شبيه metastin، يعد المركب الموصوف في مثلا أدبيات براءة الاختراع 1 معروفا. علاوة على هذا، كمستحضر ممتد الإطلاق المحتوي على metastin أو مشتق منه، يعد المستحضر الموصوف في مثلا أدبيات براءة الاختراع 2 معروفا.

[أدبيات براءة الاختراع]

[أدبيات براءة الاختراع 1] WO2007/72997

[أدبيات براءة الاختراع 2] WO02/85399

الكشف عن الاختراع

للاستفادة من تقليل الآثار الجانبية بعدم الحاجة لكمية جرعة كبيرة للحصول على التأثير الطبي، وأيضا لتحسين ملاءمته للمريض والتغلب على الألم بتقليل معدل الإعطاء بالإضافة إلى إنتاج تأثيرات طبية لفترة طويلة، من المطلوب تطوير مستحضر ممتد الإطلاق قادر على إبطاء إطلاق مشتق metastin لفترة طويلة ويكون له خواص ممتازة كدواء إكلينيكي. يفضل بصفة خاصة تطوير مستحضر يوفر إطلاقا ثابتا وممتدا للمركب (I) أو ملح منه خلال فترة طويلة.

أجرى المخترعون الحاليون دراسات عن حل المشاكل سالفة الذكر، ونتيجة لهذا، وجد أن المستحضر ممتد الإطلاق المحتوي على مشتق metastin أو ملح منه و lactic acid polymer له وزن متوسط وزن جزيئي من حوالي 5000 إلى حوالي 40000 أو ملح منه طبقا للطلب الحالي له خواص ممتازة مطلوبة للدواء الإكلينيكي من منظور التأثير الطبي، الأمان، الثبات، كمية الجرعة، شكل الجرعة وطريقة الاستخدام، وأخيرا تحقيق الاختراع الحالي.

تحديدا أكثر، يتعلق الاختراع الحالي بالمستحضر ممتد الإطلاق التالي وطريقة إنتاجه.

[1] مستحضر ممتد الإطلاق مشتمل على مركب متمثل بالصيغة:

(I) Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2

(في المواصفة، يشار إليه أحيانا بالمركب (I) ببساطة) أو ملح منه، وlactic acid polymer له وزن متوسط وزن جزيئي من حوالي 5000 إلى حوالي 40000 أو ملح منه؛

[2] المستحضر ممتد الإطلاق طبقا للبند [1] أعلاه، حيث يكون وزن متوسط الوزن الجزيئي للمركب lactic acid polymer أو ملح منه حوالي 13000 إلى حوالي 17000؛

[3] المستحضر ممتد الإطلاق طبقا للبند [1] أو [2]، الذي يكون مستحضر ممتد الإطلاق من 3 إلى 6 أشهر؛

[4] المستحضر ممتد الإطلاق طبقا لأي واحد من البنود من [1] إلى [3] أعلاه، حيث يكون المستحضر عاملا علاجيا أو واقيا من السرطان؛

[5] المستحضر ممتد الإطلاق طبقا لأي واحد من البنود من [1] إلى [4] أعلاه، حيث يكون المستحضر عاملا للإعطاء عن غير الطريق المعوي؛ و

[6] طريقة لمعالجة أو منع سرطان تشمل إعطاء كمية مؤثرة من مستحضر ممتد الإطلاق طبقا لأي واحد من البنود من [1] إلى [5] أعلاه إلى كائن ثديي؛

[7] طريقة لإنتاج مستحضر ممتد الإطلاق طبقا لأي من البنود [1] إلى [5] أعلاه، تشمل إخضاع

(1) مستحلب W/O/W ناتج باستحلاب مستحلب W/O متكون من طور مائي داخلي يحتوي على مركب (I) أو ملح منه، وطور زيتي يحتوي على lactic acid polymer أو ملح منه، أو

(2) مستحلب W/O ناتج باستحلاب طور زيتي يحتوي على مركب (I) أو ملح منه وlactic acid polymer أو ملح منه؛

إلى طريقة تجفيف الماء.

[8] الطريقة طبقا للبند [7]، تشمل إخضاع مستحلب O/W الناتج من استحلاب طور زيتي يحتوي على مركب (I) أو ملح منه وlactic acid polymer أو ملح منه، لطريقة تجفيف بالماء.

علاوة على هذا، يتعلق الاختراع الحالي أيضا بمستحضر ممتد الإطلاق وطريقة علاجية طبقا للجوانب التالية.

[9] مستحضر ممتد الإطلاق مشتمل على مركب (I) أو ملح منه وlactic acid polymer له وزن متوسط وزن جزيئي حوالي 5000 إلى حوالي 40000، أو ملح منه والذي يستخدم بطريقة يعطى فيها مركب (I) أو ملح منه إلى مريض بجرعة حوالي 0.01 إلى حوالي 4 مجم/ كجم من وزن الجسم بفواصل زمنية مرة واحدة كل 3 أسابيع أو أكثر (يفضل شهريا)؛

[10] مستحضر ممتد الإطلاق مشتمل على مركب (I) أو ملح من ذلك وlactic acid polymer له وزن متوسط وزن جزيئي حوالي 5000 إلى حوالي 40000 أو ملح من ذلك، والذي يستخدم بطريقة يعطى فيها مركب (I) أو ملح منه إلى مريض بجرعة حوالي 0.03 إلى حوالي 12 مجم/ كجم من وزن الجسم بفواصل زمنية مرة واحدة كل شهرين أو أكثر (يفضل كل 3 شهور)؛

[11] مستحضر ممتد الإطلاق يشمل مركب (I) أو ملح منه وlactic acid polymer له وزن متوسط وزن جزيئي حوالي 5000 إلى حوالي 40000 أو ملح منه، والذي يستخدم بطريقة يعطى فيها مركب (I) أو ملح منه إلى مريض بجرعة حوالي 0.06 إلى حوالي 24 مجم/ كجم من وزن الجسم بفواصل زمنية مرة واحدة كل 4 أسابيع أو أكثر (يفضل كل 6 شهور)؛

[12] مستحضر ممتد الإطلاق طبقا لأي من البنود [9] إلى [11] أعلاه ينتج بطريقة تستخدم (1) مستحلب W/O/W أو (2) مستحلب O/W؛

[13] المستحضر ممتد الإطلاق طبقا لأي واحد من البنود من [1] إلى [5] و[9] إلى [12] أعلاه للاستخدام في معالجة أو منع السرطان (مثلا، سرطان الرئة، سرطان المعدة، سرطان الكبد، سرطان البنكرياس، سرطان الأمعاء الغليظة، سرطان المستقيم، سرطان القولون، سرطان البروستاتا، سرطان المبيض، سرطان عنق الرحم، سرطان الثدي، سرطان الكلية، سرطان المثانة، ورم بالمخ)، مرض بالبنكرياس (مثلا التهاب البنكرياس الحاد أو المزمن، سرطان البنكرياس)، ورم المشيمة، وحمة مشابهة للأكياس المائية، وحمة منتشرة، إجهاض تلقائي، نقص نمو الجنين، عيب في أيض السكر، تراكم الدهون في الجسم وولادة غير طبيعية؛

[14] المستحضر ممتد الإطلاق طبقا للبند [13] أعلاه، حيث يكون المستحضر مستحضر كبسولة دقيقة؛ و

[15] طريقة لمعالجة أو منع السرطان (مثلا، سرطان الرئة، سرطان المعدة، سرطان الكبد، سرطان البنكرياس، سرطان الأمعاء الغليظة، سرطان المستقيم، سرطان القولون، سرطان البروستاتا، سرطان المبيض، سرطان عنق الرحم، سرطان الثدي، سرطان الكلية، سرطان المثانة، ورم بالمخ)، مرض بالبنكرياس (مثلا التهاب البنكرياس الحاد أو المزمن)، ورم المشيمة، وحمة مشابهة للأكياس المائية، وحمة منتشرة، إجهاض تلقائي، نقص نمو الجنين، عيب في أيض السكر، تراكم الدهون في الجسم وولادة غير طبيعية، تشمل: إعطاء كمية مؤثرة من مستحضر ممتد الإطلاق طبقا للبند [13] أو [14] أعلاه إلى كائن ثديي.

إن المستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي يطلق مركب (I) أو ملح منه ببطء وثبات لفترة زمنية طويلة (مثلا 3 أسابيع أو أكثر) ويبذل أيضا تأثيرا طبيا للمركب (I) أو ملح منه لفترة زمنية طويلة. علاوة على هذا، إن المستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي، الذي يحسن الملاءمة من أجل المريض بخفض معدل الإعطاء، هو مستحضر ممتاز كدواء إكلينيكي.

وسائل تنفيذ الاختراع

يوصف الاختراع الحالي أدناه بشكل أكثر تحديدا.

يوفر الاختراع الحالي مستحضر ممتد الإطلاق يحتوي على مشتق metastin (في المواصفة، يشار إليه أحيانا بالمركب (I) ببساطة) المتمثل بالصيغة (I) التالية:

(I) Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2

(تعريف الترتيب رقم: 1)

أو ملح منه.

قد يكون المركب (I) المراد استخدامه في الاختراع الحالي موجودا في شكل ملح. كالملح المتشكل مع المركب (I)، يفضل تحديدا ملح مقبول فارماكولوجيا. تتضمن أمثلة هذا الملح أملاح مع أحماض غير عضوية (على سبيل المثال، hydrochloric acid، phosphoric acid، hydrobromic acid، sulfuric acid)؛ أملاح مع أحماض عضوية (على سبيل المثال، acetic acid، formic acid، propionic acid، fumaric acid، maleic acid، succinic acid، methanesulfonic acid، benzoic acid، oxalic acid، malic acid، citric acid، tartaric acid، benzenesulfonic acid)؛ أملاح مع قواعد غير عضوية (على سبيل المثال، أملاح فلز قلوي مثلا ملح sodium وملح potassium؛ أملاح فلز أرضي قلوي مثلا ملح calcium وملح

magnesium؛ ملح aluminium، ملح ammonium) وأملاح مع قواعد عضوية (على سبيل المثال، trimethylamine، triethylamine، pyridine، picoline، ethanolamine، diethanolamine، triethanolamine، dicyclohexylamine، N,N-dibenzylethylenediamine).

من الأمثلة المفضلة للأملاح المتشكلة مع المركب (I) التي يمكن استخدامها في الاختراع الحالي هناك أملاح مع acetic acid.

يمكن إنتاج المركب (I) أو ملح منه المستخدم في الاختراع الحالي بطرق تخليق peptide معروفة، وبتحديد أكثر، ينتج بالطريقة الموصوفة في WO2007/72997.

يحتوي المستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي على lactic acid polymer له وزن متوسط وزن جزيئي من حوالي 5000 إلى حوالي 40000 (في المواصفة، يشار إليه أحيانا بالمركب lactic acid polymer ببساطة) أو ملح منه بالإضافة إلى المركب (I) أو ملح منه.

في الاختراع الحالي، يشير lactic acid polymer إلى polymer مكون من lactic acid بمفرده.

يتراوح وزن متوسط الوزن الجزيئي من lactic acid polymer أو ملح منه المراد استخدامه في الاختراع الحالي من حوالي 5000 إلى حوالي 40000، يفضل من حوالي 5000 إلى حوالي 30000 ويفضل إضافيا من حوالي 6000 إلى حوالي 20000 ويفضل أكثر إضافيا من حوالي 13000 إلى حوالي 17000.

يفضل أن تتراوح تعددية تشتت lactic acid polymer (وزن متوسط الوزن الجزيئي/ رقم متوسط الوزن الجزيئي) من حوالي 1.2 إلى حوالي 4 ويفضل إضافيا من حوالي 1.5 إلى حوالي 3.5.

يشير وزن متوسط الوزن الجزيئي وتعددية التشتت المستخدمين في المواصفة إلى القيم الناتجة عن القياس الكروماتوجرافي باختراق هلام (GPC). إن وزن متوسط الوزن الجزيئي ومحتوى كل polymer هما وزن متوسط الوزن الجزيئي المكافئ إلى polystyrene، الناتجة عن قياس GPC باستخدام، مثلا polystyrene مشتت أحاديا كمادة قياسية، ومحتوى كل polymer محسوب من ذلك، على الترتيب. يمكن قياس وزن متوسط الوزن الجزيئي ومحتوى كل polymer، مثلا بواسطة جهاز GPC عالي السرعة (HLC-8120 GPC تصنعه

Tohso Corporation). بالنسبة للعمود، يستخدم Super H4000 × 2 و Super H2000 (تصنعه Tohso Corporation). بالنسبة للطور المتحرك، يمكن استخدام tetrahydrofuran ويمكن ضبط معدل التدفق عند 0.6 ملليلتر/ دقيقة. كطريقة للكشف، يمكن استخدام معامل الانكسار التباييني.

يلاحظ أن بالنسبة إلى lactic acid polymer أو ملح منه، منتج متاح تجاريا يمكن استخدامه.

في الاختراع الحالي، يمكن أن يتواجد lactic acid polymer في شكل ملح. تتضمن أمثلة على الملح أملاح مع قواعد غير عضوية (مثال فلز قلوي مثل sodium و potassium، فلز أرضي قلوي مثل calcium و magnesium) وقواعد عضوية (مثلا amine عضوي مثل triethylamine، amino acid قاعدي مثل arginine) أو أملاح مع فلزات انتقالية (مثلا، zinc، iron، copper) وأملاح معقدة.

ينتج المستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي، مثلا بخلط مركب (I) أو ملح منه و lactic acid polymer أو ملح منه، وعند الضرورة، قولبة الخليط الناتج بهذه الطريقة. تتراوح كمية المركب (I) أو ملح منه المراد استخدامه-مثلا، من حوالي 0.01 إلى حوالي 50٪ (وزن/ وزن) بالنسبة إلى lactic acid polymer أو ملح منه، ويفضل حوالي 0.1 إلى حوالي 30٪ (وزن/ وزن).

يوصف أدناه بتحديد أكثر طريقة إنتاج مستحضر ممتد الإطلاق طبقا للاختراع الحالي.

(1) طريقة إنتاج بقولبة على شكل قضيب وطرق مشابهة:

(1-a) يذاب lactic acid polymer أو ملح منه في مذيب عضوي (يفضل dichloromethane إلخ) ويضاف محلول مائي من المركب (I) أو ملح منه ثم يستحلب. يجفف المستحلب الناتج بالشفط للحصول على مسحوق به مركب (I) أو ملح منه و lactic acid polymer أو ملح منه مشتت فيه تشتيت متماثلا. يدفأ ويبرد المسحوق للحصول على قالب على شكل قرص، شكل غشاء، شكل قضيب، إلخ. تتراوح درجة حرارة التدفئة بين مثلا حوالي 50 إلى حوالي 100°مئوية وتتراوح درجة حرارة التبريد بين مثلا حوالي صفر إلى حوالي 40°مئوية. تختلف كمية المركب (I) أو ملح منه المراد استخدامه بناء على نوع المركب (I) أو ملح منه، التأثير الفارماكولوجي المرغوب وفترة التأثير، إلخ؛ على أية حال، يتراوح مثلا من حوالي 0.01 إلى 50٪ (وزن/ وزن) بالنسبة إلى lactic acid polymer أو

ملح منه، يفضل من حوالي 0.1 إلى حوالي 30٪ (وزن/ وزن)، ويفضل تحديدا من حوالي 1 إلى حوالي 20٪ (وزن/ وزن).

(1-b) يذاب lactic acid polymer أو ملح منه في مذيب عضوي (يفضل dichloromethane، إلخ) والمركب (I) أو ملح منه مشتت فيه تشتيتا متماثلا. يجفف المشتت الناتج بالشفط للحصول على مسحوق lactic acid polymer أو ملح منه مشتت فيه المركب (I) أو ملح منه تشتيتا متماثلا. يدفأ المسحوق ويبرد للحصول على قالب على شكل قرص، شكل غشاء، شكل قضيب، إلخ. تكون درجة حرارة التدفئة، درجة حرارة التبريد وكمية المركب (I) أو ملح منه المراد استخدامه نفس الموصوفين في الجزء (1-a) أعلاه.

(2) طريقة لإنتاج كبسولة دقيقة (يشار إليها أيضا بكرية دقيقة)

(2-a) طريقة تجفيف الماء

يتم الحصول على كبسولات دقيقة بإخضاع (i) مستحلب W (طور ماء داخلي)/ O (طور زيت)/ W (طور ماء خارجي)، الناتج عن استحلاب W (طور ماء داخلي)/ O (طور زيت) مستحلب مكون من طور ماء داخلي محتوي على مركب (I) أو ملح منه وطور زيت محتوي على lactic acid polymer أو ملح منه، أو (ii) مستحلب O (طور زيت)/ W (طور ماء خارجي)، الناتج عن استحلاب طور زيت محتوي على مركب (I) أو ملح منه وlactic acid polymer أو ملح منه، لطريقة تجفيف الماء.

ينتج فيما يلي المستحلب (i) الذي هو مستحلب W/O المكون من طور ماء داخلي محتوي على مركب (I) أو ملح من ذلك وطور زيت محتوي على lactic acid polymer أو ملح من ذلك.

أولا، يذاب مركب (I) أو ملح منه، يشتت أو يعلق في ماء لإنتاج طور ماء داخلي. يتراوح تركيز المركب (I) أو ملح منه في الماء من مثلا 0.001 إلى 90٪ (وزن/ وزن) ويفضل 0.01 إلى 80٪ (وزن/ وزن).

تختلف كمية المركب (I) أو ملح منه المراد استخدامه بناء على نوع المركب (I) أو ملح منه، التأثير الفارماكولوجي المرغوب، وفترة التأثير، إلخ، تتراوح مثلا من حوالي 0.01 إلى حوالي 50٪ (وزن/ وزن) بالنسبة إلى lactic acid polymer أو ملح منه، يفضل حوالي 0.1 إلى حوالي 30٪ (وزن/ وزن) ويفضل إضافيا من حوالي 1 إلى حوالي 20٪ (وزن/ وزن).

حسب الرغبة، لتعزيز امتصاص مركب (I) أو ملحه في كبسولة دقيقة، تضاف مادة تستبقى عقار مثل gelatin، agar، sodium alginate، polyvinyl alcohol أو amino acid قاعدي (على سبيل المثال، arginine، histidine، lysine)، إلى طور ماء داخلي. تتراوح عادة الكمية المضافة من مادة استبقاء العقار بين حوالي 0.01 إلى حوالي 10 أضعاف الوزن بالنسبة لمركب (I) أو ملحه.

قد يجفد طور الماء الداخلي مرة واحدة في شكل مسحوق ويذاب بعد ذلك بإضافة الماء بحيث يتم الحصول على التركيز الملائم واستخدامه بعدئذ.

بشكل منفصل، يذاب lactic acid polymer أو ملح منه في مذيب عضوي لإنتاج طور زيت.

تتضمن أمثلة المذيب العضوي halogenated hydrocarbons (على سبيل المثال methane dichloro، chloroform، chloroethane، trichloroethane، carbon tetrachloride)، esters حمض دهني (على سبيل المثال، ethyl acetate، butyl acetate) و aromatic hydrocarbons (على سبيل المثال، benzene، toluene، xylene). يفضل من بينهم dichloromethane.

يختلف تركيز lactic acid polymer أو ملح منه في مذيب عضوي بناء على نوع ووزن متوسط الوزن الجزيئي من lactic acid polymer أو ملح منه ونوع المذيب العضوي؛ على أيه حال، تتراوح عادة قيمة يعبر عنها بالمعادلة:

[وزن lactic acid polymer أو ملح منه/ (وزن مذيب عضوي + وزن lactic acid polymer أو ملح منه)] (× 100٪)

من حوالي 0.01 إلى حوالي 90٪ (وزن/ وزن) ويفضل من حوالي 0.01 إلى حوالي 70٪ (وزن/ وزن). يفضل ألا يحتوي طور الزيت على مادة غير قابلة للذوبان.

إلى محلول مذيب عضوي (طور زيت) من lactic acid polymer أو ملح منه ناتج بهذه الطريقة، يضاف محلول مائي، مشتت أو معلق (طور ماء داخلي) من المركب (I) أو ملح منه، يشتت ويستحلب بواسطة خلاط مجانس، إلخ، لإنتاج مستحلب W/O.

عند إنتاج مستحلب W/O عند درجة حرارة الغرفة (حوالي 19 إلى 25°مئوية)، يتغير مستحلب W/O الناتج بمرور الوقت إلى حالة (مثلا حالة هلامية)، غير محبذة بالنسبة للاستحلاب الثانوي (يوصف لاحقا). في هذه الحالة، من الصعب أحيانا إنتاج كبسولات دقيقة

بإنتاجية عالية (تشير الإنتاجية المستخدمة هنا إلى نسبة وزن المركب (I) أو ملح منه الموجود في الكبسولات الدقيقة إلى وزن المركب (I) أو ملح منه المستخدم لمستحلب W/O).

لمنع حدوث هذا التغير، يفضل إنتاج مستحلب W/O عند درجة حرارة من 31°مئوية أو أكثر (يفضل 31 إلى 33°مئوية).

على جانب آخر، ينتج فيما يلي المستحلب (ii) أعلاه الذي هو طور زيت محتوي على المركب (I) أو ملح منه وlactic acid polymer أو ملح منه.

أولا، ينتج محلول مذيب عضوي من lactic acid polymer أو ملح منه. كمذيب عضوي، يستخدم نفس المذيب العضوي لإنتاج مستحلب W/O أعلاه.

يختلف تركيز lactic acid polymer أو ملح منه في محلول مذيب عضوي بناء على نوع ووزن متوسط الوزن الجزيئي من lactic acid polymer أو ملح منه ونوع المذيب العضوي؛ على أية حال، تتراوح عادة القيمة المعبر عنها بالمعادلة:

[وزن lactic acid polymer أو ملح منه/ (وزن من مذيب عضوي + وزن lactic acid polymer أو ملح منه] (× 100٪)

من حوالي 0.01 إلى حوالي 70٪ (وزن/ وزن) ويفضل من حوالي 1 إلى حوالي 60٪ (وزن/ وزن).

بعد ذلك، يذاب المركب (I) أو ملح منه أو يعلق في محلول المذيب العضوي من lactic acid polymer أو ملح منه لتحضير طور زيت. يمكن إنتاج طور الزيت أيضا بإذابة أو تعليق محلول، والذي يحضر بإذابة المركب (I) أو ملح منه في alcohol، في محلول المذيب العضوي من lactic acid polymer أو ملح منه. تتضمن أمثلة alcohol لإذابة المركب (I) أو ملح منه methanol.

قد تنتقى كمية المركب (I) أو ملح منه المراد استخدامه بحيث تكون نسبة المركب (I) أو ملح منه بالنسبة إلى lactic acid polymer أو ملح منه مشابهة للنسبة المستخدمة في إنتاج مستحلب W/O (i) أعلاه.

بعد هذا، يضاف المستحلب W/O (i) أعلاه أو طور الزيت (ii) إلى طور الماء الخارجي، يشتت ويستحلب (استحلاب ثانوي) بواسطة خلاط مجانس، إلخ لإنتاج مستحلب (يشار هنا لاحقا إلى المستحلب الناتج من مستحلب W/O أحيانا بمستحلب W/O/W، بينما يشار أحيانا إلى المستحلب الناتج من طور الزيت (ii) بمستحلب O/W).

تتراوح عادة كمية طور الماء الخارجي المراد استخدامه من حوالي 1 إلى حوالي 10000 أضعاف الحجم بالنسبة لمستحلب W/O أو طور الزيت، يفضل حوالي 10 إلى حوالي 5000 ضعف الحجم ويفضل تحديدا حوالي 50 إلى حوالي 1000 ضعف الحجم.

فيما يخص طور الماء الخارجي، تضاف عادة مادة استحلاب. فيما يتعلق بمادة الاستحلاب، يمكن استخدام أي مادة استحلاب طالما أنها تشكل عادة مستحلب W/O/W ثابت أو مستحلب O/W. تتضمن أمثلتها منشط سطح anionic، منشط سطح غير ionic، مشتق زيت خروع polyoxyethylene، polyvinylpyrrolidone، polyvinyl alcohol، carboxymethylcellulose، lecithin، gelatin وhyaluronic acid. يفضل من بينهم polyvinyl alcohol. يتراوح عادة تركيز مادة الاستحلاب في طور الماء الخارجي من حوالي 0.001 إلى حوالي 20٪ (وزن/ وزن)، يفضل من حوالي 0.01 إلى حوالي 10٪ (وزن/ وزن) ويفضل تحديدا من حوالي 0.05 إلى حوالي 50٪ (وزن/ وزن).

يخضع مستحلب W/O/W أو مستحلب O/W (يشار إليهما أحيانا هنا لاحقا ببساطة بالمستحلب) الناتج بهذه الطريقة لطريقة تجفيف الماء لإزالة المذيب العضوي الموجود في المستحلب. بهذه الطريقة، يمكن إنتاج كبسولات دقيقة.

علاوة على ذلك، بخلاف الطريقة التي تستخدم مستحلب W/O/W أو مستحلب O/W المذكورين سالفا، هناك طريقة إنتاج يخضع فيها المستحلب S (طور صلب)/ O (طور زيت)، المكون من طور صلب محتوي على المركب (I) أو ملح منه وlactic acid polymer أو ملح من ذلك، لطريقة تجفيف الماء.

أولا، يذاب lactic acid polymer أو ملح من ذلك في مذيب عضوي. في محلول المذيب العضوي الناتج، يشتت المركب (I) أو ملح منه. في هذا الوقت، قد تنتقى كميات المركب (I) أو ملح من ذلك وlactic acid polymer أو ملح منه المراد استخدامه بحيث تصبح نسبة المركب (I) أو ملح منه إلى lactic acid polymer أو ملح منه هي نفس النسبة كما في إنتاج مستحلب W/O (i) أعلاه. علاوة على هذا، لتشتيت مركب (I) أو ملح منه تشتيتا متماثلا في مذيب عضوي، يستخدم مثلا الأشعة فوق الصوتية، مقلب توربيني أو أداة مجانسة.

بعدئذ يضاف أيضا مستحلب S/O المحضر بتلك الطريقة إلى طور الماء الخارجي ويشتت ويستحلب باستخدام مثلا أشعة فوق صوتية، مقلب توربيني أو أداة مجانسة لإنتاج مستحلب (يشار إليه هنا لاحقا بمستحلب S (طور صلب)/ O (طور زيت)/ W (طور ماء)).

بعد هذا، يبخر مذيب الطور الزيتي لإنتاج كبسولات دقيقة. عند هذا الوقت، يفضل عموما انتقاء حجم طور الماء من حوالي ضعف إلى حوالي 10000 أضعاف حجم الطور الزيتي، يفضل إضافيا من حوالي 10 أضعاف إلى حوالي 5000 ضعف ويفضل تحديدا حوالي 50 ضعف إلى حوالي 1000 ضعف.

إلى طور الماء الخارجي، تضاف مادة استحلاب كالمذكورة أعلاه. تكون الكمية المستخدمة من طور الماء الخارجي ونوع وتركيز مادة الاستحلاب المراد إضافتها إلى طور الماء الخارجي مماثلين للمستخدمين في إنتاج مستحلب W/O/W أعلاه.

يخضع مستحلب S/O/W الناتج بهذه الطريقة لطريقة تجفيف الماء لإزالة المذيب العضوي. بهذه الطريقة، يمكن إنتاج كبسولات دقيقة.

تفصل الكبسولات الدقيقة الناتجة عن استخدام مستحلب W/O/W، مستحلب O/W، مستحلب S/O/W بالطرد المركزي، النخل أو الترشيح، ثم تغسل، حسب الضرورة، بماء مقطر لإزالة مادة الاستحلاب، إلخ العالقة بسطح الكبسولات الدقيقة. بعد هذا، تشتت الكبسولات الدقيقة في ماء مقطر، إلخ، تجفد، وتدفأ، حسب الضرورة، لإزالة الماء إضافيا والمذيب العضوي في الكبسولة الدقيقة. قد تتم التدفئة تحت ضغط مخفض. بالنسبة لشروط خطوة التدفئة، يتم التجفيف بالتسخين عند درجة حرارة لا تقل عن درجة حرارة تحول الزجاج التي تخص lactic acid polymer وملح منه المستخدم هنا والتي عندها لا تتصل جسيمات الكبسولة الدقيقة بصورة متبادلة. يفضل إجراء التجفيف بالتسخين في نطاق من درجات الحرارة من درجة حرارة تحول الزجاج التي تخص lactic acid polymer أو ملح منه إلى درجة حرارة أعلى منها بمقدار 30°مئوية. تشير هنا درجة حرارة تحول الزجاج المستخدمة إلى نقطة وسطية بين درجات الحرارة الناتجة عن القياس باستخدام مقياس سعري فاحص تبياني عند معدل ارتفاع درجة الحرارة بمقدار 10-20°مئوية/ دقيقة.

(2-b) طريقة فصل الطور

عند إنتاج كبسولات دقيقة بهذه الطريقة، يضاف تدريجيا عامل الانعقاد مع التقليب إلى مستحلب W/O الموصوف "في طريقة تجفيف الماء" (2-a) أعلاه. بهذه الطريقة، تترسب الكبسولات الدقيقة وتتصلب. تنتقى كمية عامل الانعقاد من حوالي 0.01 إلى حوالي 1000 ضعف حجم طور الزيت، يفضل من حوالي 0.05 إلى حوالي 500 ضعف ويفضل تحديدا من حوالي 0.1 إلى حوالي 200 ضعف.

لا يحدد عامل الانعقاد بصفة خاصة طالما أنه مركب polymer مركب أساسه زيت معدني أو مركب أساسه زيت نباتي، إلخ قابل للامتزاج مع مذيب عضوي، ولا يذيب polymer القابل للتحلل الحيوي من الاختراع الحالي. تتضمن أمثلة خاصة من ذلك يمكن استخدامها زيت silicon، زيت سمسم، زيت فول الصويا، زيت الذرة، زيت بذر القطن، زيت جوز الهند، زيت بذر الكتان، زيت معدني، n-hexane وn-heptane. قد يستخدمون كخليط من نوعين أو أكثر.

بعد فصل الكبسولات الدقيقة الناتجة بتلك الطريقة، تغسل غسلا متكررا بمركب heptane، إلخ لإزالة عامل الانعقاد، باستثناء مادة نشطة فسيولوجيا وتركيبة متشكلة من polymer قبل للتحلل الحيوي من الاختراع الحالي وتجفف تحت ضغط مخفض. في شكل بديل، يجرى الغسل بنفس الطريقة الموصوفة "في طريقة تجفيف الماء" (2-a) أعلاه، يليه التجفيد والتجفيف بالتدفئة.

(2-c) طريقة التجفيف بالرش

عند إنتاج الكبسولات الدقيقة بهذه الطريقة، يرش المستحلب W/O الموصوف "في طريقة تجفيف الماء" (2-a) أعلاه بواسطة فوهة في غرفة إزالة التميه لمجفف رش لتبطاير المذيب العضوي داخل قطرات سائلة دقيقة خلال زمن قصير للغاية لإنتاج كبسولات دقيقة. تتضمن أمثلة الفوهة فوهة لمائعين، فوهة ضغط وقرص دوار. بعد هذا، يجرى الغسيل، حسب الضرورة، بنفس الطريقة كالموصوفة "في طريقة تجفيف الماء" (2-a) وبعد هذا قد يجرى التجفيد والتجفيف الإضافي بالتدفئة.

كشكل جرعة بخلاف الكبسولة الدقيقة المذكورة سابقا، يمكن ذكر الجسيمات الدقيقة، الناتجة عن تجفيف مستحلب W/O الموصوف "في طريقة تجفيف الماء" (2-a)، مثلا بواسطة مبخر دوار، إلى مادة صلبة، مع تبخير المذيب العضوي والماء بالتحكم في درجة الشفط، ثم التفتيت بواسطة مطحنة نفاثة، إلخ.

علاوة على هذا، تغسل الجسيمات الدقيقة المفتتة بنفس الطريقة الموصوفة "في طريقة تجفيف الماء" (2-a) أعلاه وبعد ذلك قد يجرى التجفيد والتجفيف الإضافي بالتدفئة.

عند تشتيت الكبسولات الدقيقة الناتجة في الأجزاء (2-a)، (2-b) أو (2-c) أعلاه في ماء مقطر، إلخ، قد يضاف عامل يمنع التراكم من أجل منع تراكم الجسيمات على بعضها. إن أمثلة عامل منع التراكم تتضمن polysaccharides قابلة للذوبان في الماء مثلا mannitol،

lactose، glucose، نشا (مثلا نشا ذرة) وhyaluronic acid أو ملح فلز قلوي منه؛ proteins مثلا glycine، fibrin وcollagen؛ وأملاح غير عضوية مثلا sodium chloride وsodium hydrogenphosphate. يفضل mannitol من بينهم. يفضل أن تتراوح كمية عامل منع التراكم المراد استخدامه بين حوالي 2 إلى حوالي 100 جزء بالوزن بالنسبة للكبسولة الدقيقة (100 جزء بالوزن) ويفضل إضافيا حوالي 10 إلى حوالي 25 جزء بالوزن.

علاوة على هذا، تدفأ كبسولات دقيقة ثم تبرد بنفس الطريقة حسب الوصف في الحالة المذكورة أعلاه (1-a) للحصول على قولبة لشكل قرص، شكل غشاء وشكل قضيب، إلخ.

لا يتحدد محتوى مركب (I) أو ملح من ذلك في كبسولة دقيقة تحديدا؛ مع ذلك، فيما يتعلق بمستحضر ممتد الإطلاق 3 أشهر، يكون المحتوى من ذلك هو على سبيل المثال، 4٪ أو أكثر إلى 10٪ أو أقل ويفضل 6٪ أو أكثر إلى 10٪ أو أقل، علاوة على ذلك، فيما يتعلق بمستحضر ممتد الإطلاق 6 أشهر، يكون المحتوى من ذلك هو على سبيل المثال، 4٪ أو أكثر إلى 18٪ أو أقل، يفضل 6٪ أو أكثر إلى 16٪ أو أقل ويفضل أكثر 7٪ أو أكثر إلى 10٪ أو أقل.

من بين طرق الإنتاج المتعددة المذكورة أعلاه، يفضل استخدام طريقة إنتاج متضمنة إخضاع مستحلب O/w الناتج عن استحلاب طور زيت محتوي على مركب (I) أو ملح منه وlactic acid polymer أو ملح منه، لطريقة التجفيف في ماء، على ضوء فترة الإطلاق الممتدة من المستحضر الممتد الإطلاق من الاختراع الحالي.

في طرق إنتاج متنوعة حسب الوصف أعلاه، في إذابة lactic acid polymer أو ملح من ذلك في مذيب عضوي، قد يضاف zinc oxide إلى المذيب العضوي.

تتراوح كمية zinc oxide المستخدم مثلا، من حوالي 0.01 إلى حوالي 100 جزء بالوزن بالنسبة إلى lactic acid polymer (100 جزء بالوزن)، يفضل حوالي 0.1 إلى حوالي 20 جزء بالوزن.

علاوة على ذلك، يتراوح عادة مقاس الجسيم من zinc oxide من حوالي 0.001 إلى حوالي 10 ميكرومتر ويفضل حوالي 0.005 إلى حوالي 1 ميكرومتر.

بالمثل، يكون للمستحضر ممتد الإطلاق الناتج باستخدام zinc oxide خواص مثالية، مثل، "معدل عال لامتصاص عقار " و"القدرة على إطلاق عقار باستمرار لزمن أطول" إلخ.

في إنتاج مستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي، يذاب مركب (I) أو ملح منه في محلول مائي من ملح متطاير، على سبيل المثال، ammonium acetate، يجفد ثم يستخدم.

يكون للمنتج المجفد من مركب (I) أو ملح منه الناتج بمعالجة ammonium acetate بهذه الطريقة مقاس جسيم صغير وقدرة معالجة ممتازة، وبذلك ميزة في إنتاج مستحضر ممتد الإطلاق.

بالنسبة لمستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي الناتج بذلك، عند الرغبة، قد يحتوي على مواد إضافة مقبولة دوائيا (مثلا، مادة تثبيت، مادة حافظة، عوامل ملطفة) بشكل مناسب. تتضمن أمثلة على شكل الجرعة من مستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي عوامل لغير الطريق المعوي (مثلا، الحقن، الازدراع، تحميلة) وعوامل إعطاء معوي (مثلا، مستحضر صلب، مثل عامل كبسولة، قرص، حبيبة، مسحوق؛ مستحضر سائل مثل شراب، مستحلب ومعلق). تتضمن أمثلة على مادة التثبيت albumin و polyethylene glycol مصل آدمي. تتضمن أمثلة على المادة الحافظة benzyl alcohol و phenol. تتضمن أمثلة على العامل الملطف benzalkonium chloride و procaine hydrochloride. في المستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي، ينتقى محتوى مركب (I) أو ملح منه عادة وبشكل مناسب في النطاق من حوالي 0.01 إلى حوالي 33٪ (وزن/ وزن) بالنسبة لإجمالي مستحضر ممتد الإطلاق.

يكون المستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي ممتاز في تركيز عقار بالدم من مركب (I) أو يكون ملح منه ثابت في فترة الإطلاق الممتد.

يفضل أن يكون المستحضر ممتد الإطلاق للاختراع الحالي عبارة عن عامل للإعطاء عن غير الطريق المعوي ويفضل إضافيا أن يكون حقنة. على سبيل المثال، عندما يكون المستحضر ممتد الإطلاق في شكل كبسولات دقيقة، تستخدم الكبسولات الدقيقة في اتحاد مادة تشتيت (مثلا منشط سطح مثل Tween 80 و HCO-60؛ و polysaccharides مثل carboxymethylcellulose، sodium alginate و hyaluronic acid)، مادة حافظة (preservative) (مثلا، methylparaben و propylparaben) و عامل تواتر (isotonicity agent) (مثلا، sodium chloride، mannitol، sorbitol و glucose) إلخ لتحضير معلق مائي، وبهذه الطريقة، يتم الحصول على حقن ممتد الإطلاق. إضافة لهذا، يتم الحصول أيضا على حقن ممتد الإطلاق تتشتت كبسولات دقيقة في زيت نباتي مثل زيت

السمسم وزيت الذرة أو في الزيت النباتي مع إضافة دهن phospho مثل lecithin، أو triglyceride متوسط السلسلة (مثل Miglyol 812) للحصول على معلق زيتي.

عندما يكون مستحضر ممتد الإطلاق، على سبيل المثال، في شكل كبسولات دقيقة، فإن مقاس الجسيم للجسيمات الدقيقة المستخدمة كحقن معلق قد تكون مرضية عندما ترضي التشتت المتعدد والنطاق المار خلال إبرة الحقنة. كمتوسط مقاس جسيم من ذلك، على سبيل المثال، قد يلاحظ المدى من حوالي 0.1 إلى حوالي 300 ميكرومتر. يفضل أن يتراوح متوسط مقاس الجسيم في النطاق من حوالي 1 إلى حوالي 150 ميكرومتر ويفضل تحديدا حوالي 2 إلى حوالي 100 ميكرومتر.

تعالج الكبسولات الدقيقة المذكورة أعلاه بشكل معقم بطريقة إجراء كل خطوات الإنتاج في شروط معقمة، طريقة تعقيم مع أشعة جاما وطريقة إضافة عامل معقم. لا تتقيد الطريقة تحديدا.

عندما يكون المستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي قليل في سميته، فإنه قد يعطى بثبات معويا أو عن غير الطريق المعوي إلى ثدييات (مثلا، إنسان، قرد، حوريات الغابة، شمبانزي، خنزير، بقرة، خروف، حصان، كلب، قطة، فأر، جرذ).

يمكن استخدام مستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي لعلاج أو منع كل الأمراض التي يشتمل عليها نشاط فسيولوجي من metastin. تحديدا، يستخدم مستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي بشكل مؤثر في علاج أو منع السرطان (مثلا، سرطان الرئة، سرطان المعدة، سرطان الكبد، سرطان البنكرياس، سرطان الأمعاء الغليظة، سرطان المستقيم، سرطان القولون، سرطان البروستاتا، سرطان المبيض، سرطان عنق الرحم، سرطان الثدي، سرطان الكلية، سرطان المثانة، ورم بالمخ)، مرض بالبنكرياس (مثلا التهاب البنكرياس الحاد أو المزمن)، ورم المشيمة، وحمة مشابهة للأكياس المائية، إجهاض تلقائي، نقص نمو الجنين، عيب في أيض السكر، تراكم الدهون في الجسم وولادة غير طبيعية.

يكون مستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي مفيد تحديدا كعامل علاجي أو عامل وقائي للسرطان (يفضل سرطان البروستاتا).

قد تنتقى جرعة مستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي بشكل مناسب اعتمادا على نوع ومحتوى المركب (I) أو ملح منه يعمل كمقوم مؤثر، شكل جرعة، مدة الإطلاق، هدف الإعطاء، طريقة الإعطاء، غرض الإعطاء، مرض وعرض مستهدفين، إلخ؛ مع ذلك، قد

تكون الجرعة مرضية حيث يبقى المقوم المؤثر في الجسم الحي بتركيز مؤثر دوائيا بمدة مطلوبة. على سبيل المثال، في علاج لمريض سرطان بالغ، عند إعطاء مستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي، مثلا، كحقن ممتد الإطلاق حوالي مرة شهريا، يستخدم مركب (I) أو ملح منه بكمية، على سبيل المثال، في النطاق من حوالي 0.01 إلى حوالي 4 مجم/ كجم من وزن الجسم، ويفضل حوالي 0.03 إلى حوالي 0.6 مجم/ كجم من وزن الجسم لكل إعطاء. علاوة على ذلك، عند إعطاء مستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي، على سبيل المثال، كحقن ممتد الإطلاق حوالي ثلاث مرات شهريا، يستخدم مركب (I) أو ملح منه بكمية، مثلا، في النطاق من حوالي 0.03 إلى حوالي 12 مجم/ كجم من وزن الجسم، ويفضل حوالي 0.09 إلى 1.8 مجم/ كجم من وزن الجسم لكل إعطاء. علاوة على هذا، عند إعطاء المستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي من خلال الحقن من أجل إطلاق ممتد لحوالي 6 شهور، يستخدم مركب (I) أو ملح منه بكمية تتراوح ضمن مثلا نطاق من حوالي 0.06 إلى حوالي 24 مجم/ كجم من وزن الجسم، ويفضل حوالي 0.18 إلى حوالي 3.6 مجم/ كجم من وزن الجسم لكل إعطاء. يكون تكرار الإعطاء، على سبيل المثال، مرة كل شهر، مرة كل 3 شهور، مرة كل 6 شهور وينتقى بشكل مناسب اعتمادا على محتوى مركب (I) أو ملح منه، شكل جرعة، مدة الإطلاق، مرض مستهدف وهدف الإعطاء، إلخ. كمستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي، يفضل استخدام مستحضر ممتد الإطلاق من 1 إلى 8 شهور (أي، مستحضر يطلق ببطء مركب (I) أو ملح منه خلال فترة من 1 إلى 8 شهور). ويفضل أكثر مستحضر ممتد الإطلاق من 1 إلى 6 شهور، يفضل إضافيا مستحضر ممتد الإطلاق من 3 إلى 6 شهور ويفضل أكثر أيضا مستحضر ممتد الإطلاق 6 شهور.

علاوة على ذلك، يمكن استخدام مستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي في اتحاد مع أدوية أخرى (هنا فيما بعد، يشار إليه ببساطة كدواء متحد) لأمراض متنوعة يعمل لأجلها مركب (I) أو ملح منه مؤثر دوائيا، تحديدا، عوامل طبية مثل عامل علاجي كيميائي، عامل علاجي هرموني وعامل علاجي مناعي لعلاج سرطان. في هذه الحالات، لا تتقيد مدة إعطاء مستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي والدواء المتحد. يمكن إعطاؤهم لهدف إعطاء باستمرار أو عند فاصل زمني. قد تنتقى كمية الجرعة من دواء متحد بشكل مناسب اعتمادا على كمية الجرعة الطبية. علاوة على ذلك، قد تنتقى نسبة خلط مستحضر ممتد

الإطلاق من الاختراع الحالي ودواء متحد بشكل مناسب اعتمادا على هدف الإعطاء، طريقة الإعطاء، المرض والعرض المستهدفين، واتحاد، إلخ.

تتضمن أمثلة على العامل العلاجي الكيميائي عوامل alkylating (على سبيل المثال، cyclophosphamide، ifosfamide، nimustine، ranimustine، carboquone)، مضادات نواتج أيض (على سبيل المثال، methotrexate، 5-fluorouracil، tegafur، carmofur، UFT، doxifluridine، cytarabine، enocitabine، mercaptopurine، mercaptopurine riboside، thioguanine)، مواد مضاد حيوي مضادة للسرطان (على سبيل المثال، mitomycin، adriamycin، daunorubicin، epirubicin، pirarubicin، idarubicin، bleomycin، peplomycin، actinomycin) وعوامل مضادة للسرطان مشتقة من مزرعة (على سبيل المثال، vincristine، vinblastine، vindesine، etoposide، camptothecine، irinotecan)، cisplatin، carboplatin، nedaplatin، paclitaxel، docetaxel و estramustine.

تتضمن أمثلة على عامل علاجي هرموني، هرمونات غشائية كظرية (على سبيل المثال، prednisolone، prednisone، dexamethasone، cortisone acetate)، estrogens (على سبيل المثال، estradiol، ethinylestradiol، fosfestrol، chlorotrianisene)، مضاد estrogen (على سبيل المثال، epitiostanol، mepitiostane، tamoxifen، clomiphene)، progesterons (على سبيل المثال، hydroxyprogesterone caproate، dydrogesterone، medroxyprogesterone، norethisterone، norethindrone) ومشتقات LHRH (على سبيل المثال leuprorelin acetate).

تتضمن أمثلة على عامل علاجي مناعي مكونات ميكروبية أو بكتيرية (على سبيل المثال، مشتق muramyldipeptide، picibanil)، سكريات متعددة لها نشاط مقوى مناعيا (على سبيل المثال lentinan، sizofiran، krestin)، cytokines الناتجة بالهندسة الوراثية (على سبيل المثال، interferon، interleukin 2(IL-2)، interleukin 12(IL-12)، عامل تنكرز للورم (TNF)) وعوامل إثارة مستعمرة (على سبيل المثال، عامل إثارة مستعمرة خلية محببة، erythropoietin).

بالإضافة لذلك، فإن الأدوية التي تأكد أن لها تأثير مخفف للهزال في نماذج حيوان وحالات إكلينيكية؛ بصفة أكثر تحديدا مثبطات cyclooxygenase (مثلا،

(indomethacin

[Cancer Research, Vol. 49, pages 5935-5939, 1989]، مشتقات progesterone (مثلا، megestrol acetate)، [Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, pages 213-225, 1994]، glucocorticosteroids (مثلا، dexamethasone)، أدوية تعتمد على metoclopramide، أدوية تعتمد على tetrahydrocannabinol (المطبوعات كلها مذكورة أعلاه)، عوامل لتحسين أيض الدهن (مثلا، eicosapentanoic acid)، [British Journal of Cancer, Vol. 68, pages 314-318, 1993]، هرمونات نمو، IGF-1، أو أجسام مضادة ضد عامل محث للهزال مثل TNF-α، LIF، IL-6، oncostatin M، يمكن استخدامها في اتحاد مع مستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي.

بخلاف ذلك، يمكن استخدام أدوية عامة للاستخدام في علاج أو منع أمراض المشيمة والبنكرياس كأدوية متحدة. تتضمن أمثلة على هذه الأدوية عامل مضاد للالتهاب، عامل مضاد للحمى/ مسكن للألم، عامل مضاد للبكتيريا، عامل مضاد للفيروس وعامل هرموني الذين يستخدمون طبيا عموما.

في المواصفة، عندما نعبر عن القواعد وamino acids، إلخ، بالاختصارات، فإنهم يعبر عنهم اعتمادا على IUPAC IUB Commission on Biochemical Nomenclature أو اختصارات تقليدية المستخدمة روتينيا في الفن. تكون الأمثلة على ذلك كما يلي. عندما يوجد isomer البصري من amino acid بشكل واضح، ما لم يحدد خلاف ذلك، يتضح amino acid على شكل L.

acetyl:	Ac
azaglycine:	AzaGly
trans-4-hydroxyproline:	Hyp
leucine:	Leu
threonine:	Thr
Nω-methyl arginine:	Arg(Me)
phenyl alanine:	Phe
tyrosine:	Tyr
tryptophan:	Trp

asparagine: Asn

طرق تطبيق الاختراع صناعيا

الأمثلة

سوف يتم شرح الاختراع الحالي بصورة أكثر تحديدا عن طريق الأمثلة وأمثلة الاختبار؛ ومع ذلك، لا تكون مقيدة للاختراع الحالي.

تستخدم المواد الخاضعة الموصوفة، مثلا، في:

Japanese Pharmacopeia, 15th revision, Japanese Standards for Pharmaceutical Ingredients

أو المواد المعدلة المدونة في مقاييس مواد الإضافة الدوائية لعام 2003 (أي مواد إضافة) كمكونات (أي مواد إضافة)، بخلاف المكون النشط، للوصفات الموصوفة كأمثلة أدناه.

مثال 1

يذاب lactic acid polymer (وزن متوسط الوزن الجزيئي Mw: 6500، رقم متوسط الوزن الجزيئي Mn: 2800، نسبة Mn/Mw: 2.3؛ تُصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7.0417 جم) في dichloromethane (13.186 جم). يتم وزن هذا المحلول (15.56 جم) ويمزج مع محلول محضر بإذابة acetate من المركب (I) (0.7406 جم) في methanol (2.819 جم) للحصول على طور زيت. بعد ذلك، يصب طور الزيت في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40، يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويستحلب باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) لتحضير مستحلب O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.855 جم). يتجفد الخليط

بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة هو 8.1٪.

مثال 2

يذاب lactic acid polymer (وزن متوسط الوزن الجزيئي Mw: 8000، رقم متوسط الوزن الجزيئي Mn: 3400، نسبة Mn/Mw: 2.4؛ تُصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7.0530 جم) في dichloromethane (13.269 جم). يتم وزن هذا المحلول (15.82 جم) ويمزج مع محلول محضر بإذابة acetate من المركب (I) (0.7398 جم) في methanol (2.832 جم) للحصول على طور زيت. بعد ذلك، يصب طور الزيت في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40، يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويستحلب باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) لتحضير مستحلب O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.866 جم). يتجفد الخليط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة هو 8.4٪.

مثال 3

يذاب lactic acid polymer (وزن متوسط الوزن الجزيئي Mw: 10000، رقم متوسط الوزن الجزيئي Mn: 4000، نسبة Mn/Mw: 2.5؛ تُصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7.0405 جم) في dichloromethane (13.184 جم). يتم وزن هذا المحلول (15.54 جم) ويمزج مع محلول محضر بإذابة acetate من المركب (I) (0.7397 جم) في methanol (2.82 جم) للحصول على طور زيت. بعد ذلك، يصب طور الزيت في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40،

يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويستحلب باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) لتحضير مستحلب O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.840 جم). يتجفد الخليط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة الناتجة هو 8.6٪.

مثال 4

يذاب lactic acid polymer (وزن متوسط الوزن الجزيئي Mw: 11800، رقم متوسط الوزن الجزيئي Mn: 4900، نسبة Mn/Mw: 2.4؛ تُصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13.3028 جم) في dichloromethane (24.15 جم). يتم وزن هذا المحلول (15.60 جم) ويمزج مع محلول محضر بإذابة acetate من المركب (I) (0.7414 جم) في methanol (2.83 جم) للحصول على طور زيت. بعد ذلك، يصب طور الزيت في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40، يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويستحلب باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) لتحضير مستحلب O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.852 جم). يتجفد الخليط بواسطة جهاز

تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة الناتجة هو 8.6٪.

مثال 5

يذاب lactic acid polymer (وزن متوسط الوزن الجزيئي Mw: 8000، رقم متوسط الوزن الجزيئي Mn: 3400، نسبة Mn/Mw: 2.4؛ تُصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13.3374 جم) في dichloromethane (24.47 جم). يتم وزن هذا المحلول (15.54 جم) ويمزج مع محلول مائي محضر بإذابة acetate من المركب (I) (0.7450 جم) في ماء مقطر (0.60 جم) ويستحلب باستخدام خلاط للتجانس صغير (KINEMATICA) لتشكيل مستحلب O/W (معدل الدورات: حوالي 10000 دورة في الدقيقة، 30 ثانية). بعد ذلك، يضبط مستحلب W/O إلى 32°مئوية ويصب في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40، يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويخضع للاستحلاب الثانوي باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) للحصول على مستحلب W/O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب W/O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.872 جم). يتجفد الخليط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة هو 7.2٪.

مثال 6

يذاب lactic acid polymer (وزن متوسط الوزن الجزيئي Mw: 10000، رقم متوسط الوزن الجزيئي Mn: 4000، نسبة Mn/Mw: 2.5؛ تُصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13.3334 جم) في dichloromethane (24.30 جم). يتم وزن هذا المحلول (15.90 جم) ويمزج مع محلول محضر بإذابة acetate من

المركب (I) (0.7554 جم) في ماء مقطر (0.60 جم) ويستحلب باستخدام خلاط للتجانس صغير (KINEMATICA) لتشكيل مستحلب O/W (معدل الدورات: حوالي 10000 دورة في الدقيقة، 30 ثانية). بعد ذلك، يضبط مستحلب W/O إلى 32°مئوية ويصب في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40، يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويخضع للاستحلاب الثانوي باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) للحصول على مستحلب W/O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب W/O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.864 جم). يتجفد الخليط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة الناتجة هو 7.2٪.

مثال 7

يذاب lactic acid polymer (وزن متوسط الوزن الجزيئي Mw: 11800، رقم متوسط الوزن الجزيئي Mn: 4900، نسبة Mn/Mw: 2.4؛ تُصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13.2307 جم) في dichloromethane (24.74 جم). يتم وزن هذا المحلول (15.57 جم) ويمزج مع محلول مائي محضر بإذابة acetate من المركب (I) (0.7589 جم) في ماء مقطر (0.60 جم) ويستحلب باستخدام خلاط للتجانس صغير (KINEMATICA) لتشكيل مستحلب W/O (معدل الدورات: حوالي 10000 دورة في الدقيقة، 30 ثانية). بعد ذلك، يضبط مستحلب W/O إلى 32°مئوية ويصب في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40، يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويخضع للاستحلاب الثانوي باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) للحصول على مستحلب W/O/W (دورات التوربين: حوالي 7000

دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب W/O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.864 جم). يتجفد الخليط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة الناتجة هو 6.8٪.

مثال 8

يذاب lactic acid polymer (وزن متوسط الوزن الجزيئي Mw: 6500، رقم متوسط الوزن الجزيئي Mn: 2800، نسبة Mn/Mw: 2.3؛ تُصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6.2666 جم) في dichloromethane (10.975 جم). يتم وزن هذا المحلول (13.2 جم) ويمزج مع محلول محضر بإذابة acetate من المركب (I) (1.4825 جم) في methanol (5.61 جم) للحصول على طور زيت. بعد ذلك، يصب طور الزيت في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40، يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويستحلب باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) لتحضير مستحلب O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.851 جم). يتجفد هذا الخليط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة الناتجة هو 16.4٪.

مثال 9

يـــذاب lactic acid polymer (وزن متوســـط الـــوزن الجزيئـــي Mw: 8000، رقـــم متوســـط الـــوزن الجزيئـــي Mn: 3400، نـــسبة Mn/Mw: 2.4؛ تُـــصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6.2621 جم) فـــي dichloromethane (10.948 جم). يتم وزن هذا المحلول (13.22 جم) ويمزج مع محلول محضر بإذابـــة acetate مـــن المركب (I) (1.4795 جم) في methanol (5.60 جم) للحصول على طور زيت. بعد ذلك، يصب طور الزيت في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلـــول polyvinyl alcohol مـــائي (EG-40، يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويستحلب باستخدام خـــلاط للتجـــانس فـــي شـــكل تـــوربين (تُـــصنعه Tokushukika) لتحضير مستحلب O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب O/W لمـــدة حـــوالي 3 ســـاعات (فـــي خطـــوة تجفيـــف المـــاء) وينخـــل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركـــزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركـــزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تـــشتيت الكريـــات الدقيقـــة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.854 جم). يتجفد الخلـــيط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقـــة. يكـــون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة الناتجة هو 16.4٪.

مثال 10

يـــذاب lactic acid polymer (وزن متوســـط الـــوزن الجزيئـــي Mw: 10000، رقـــم متوســـط الـــوزن الجزيئـــي Mn: 4000، نـــسبة Mn/Mw: 2.5؛ تُـــصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6.2617 جم) فـــي dichloromethane (10.971 جم). يتم وزن هذا المحلول (13.18 جم) ويمزج مع محلول محضر بإذابـــة acetate مـــن المركب (I) (1.4775 جم) في methanol (5.63 جم) للحصول على طور زيت. بعد ذلك، يصب طور الزيت في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلـــول polyvinyl alcohol مـــائي (EG-40، تُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويستحلب باستخدام خـــلاط للتجـــانس فـــي شـــكل تـــوربين (تُـــصنعه Tokushukika) لتحضير مستحلب O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة).

يقلب مستحلب O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.848 جم). يتجفد هذا الخليط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة الناتجة هو 15.5٪.

مثال 11

يذاب lactic acid polymer (وزن متوسط الوزن الجزيئي Mw: 11800، رقم متوسط الوزن الجزيئي Mn: 4900، نسبة Mn/Mw: 2.4؛ تُصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13.3028 جم) في dichloromethane (24.15 جم). يتم وزن هذا المحلول (13.46 جم) ويمزج مع محلول محضر بإذابة acetate من المركب (I) (1.4821 جم) في methanol (5.75 جم) للحصول على طور زيت. بعد ذلك، يصب طور الزيت في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40، تُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويستحلب باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) لتحضير مستحلب O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.857 جم). يتجفد هذا الخليط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة الناتجة هو 13.3٪.

مثال 12

يـــذاب lactic acid polymer (وزن متوســـط الـــوزن الجزيئـــي Mw: 8000، رقـــم متوســـط الـــوزن الجزيئـــي Mn: 3400، نـــسبة Mn/Mw: 2.4؛ تُـــصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13.3374 جم) فـــي dichloromethane (24.47 جم). يتم وزن هذا المحلول (13.42 جم) ويمزج مع محلول مائي محضر بإذابة acetate من المركب (I) (1.4892 جم) في ماء مقطر (1.2 جم) ويستحلب باستخدام خـــلاط للتجـــانس صغير (KINEMATICA) لتشكيل مستحلب O/W (معدل الدورات: حـــوالي 10000 دورة فـــي الدقيقـــة، 30 ثانيـــة). بعـــد ذلـــك، يـــضبط مـــستحلب W/O إلـــى 32°مئويـــة ويصب في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40، يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الـــذي يـــضبط مـــسبقا إلـــى حـــوالي 18°مئوية، ويخضع للاستحلاب الثانوي باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) للحصول على مستحلب W/O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب W/O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخـــل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركـــزي (معدل الدوران: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركـــزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تـــشتيت الكريـــات الدقيقـــة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.878 جم). يتجفد الخلـــيط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقـــة. يكـــون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة الناتجة هو 13.1٪.

مثال 13

يـــذاب lactic acid polymer (وزن متوســـط الـــوزن الجزيئـــي Mw: 10000، رقـــم متوســـط الـــوزن الجزيئـــي Mn: 4000، نـــسبة Mn/Mw: 2.5؛ تُـــصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13.3334 جم) فـــي dichloromethane (24.30 جم). يتم وزن هذا المحلول (13.38 جم) ويمزج مع محلول مائي محضر بإذابة acetate من المركب (I) (1.4866 جم) في ماء مقطر (1.2 جم) ويستحلب باستخدام خـــلاط للتجـــانس صغير (KINEMATICA) لتشكيل مستحلب O/W (معدل الدورات: حـــوالي 10000 دورة فـــي الدقيقـــة، 30 ثانيـــة). بعـــد ذلـــك، يـــضبط مـــستحلب W/O إلـــى 32°مئويـــة

ويصب في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40، يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويخضع للاستحلاب الثانوي باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) للحصول على مستحلب W/O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب W/O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.885 جم). يتجفد الخليط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة الناتجة هو 12.6٪.

مثال 14

يذاب lactic acid polymer (وزن متوسط الوزن الجزيئي Mw: 11800، رقم متوسط الوزن الجزيئي Mn: 4900، نسبة Mn/Mw: 2.4؛ تُصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13.2307 جم) في dichloromethane (24.74 جم). يتم وزن هذا المحلول (13.43 جم) ويمزج مع محلول مائي محضر بإذابة acetate من المركب (I) (1.4900 جم) في ماء مقطر (1.21 جم) ويستحلب باستخدام خلاط للتجانس صغير (KINEMATICA) لتشكيل مستحلب W/O (معدل الدورات: حوالي 10000 دورة في الدقيقة، 30 ثانية). بعد ذلك، يضبط مستحلب W/O إلى 32°مئوية ويصب في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40، يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويخضع للاستحلاب الثانوي باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) للحصول على مستحلب W/O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب W/O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي

(HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.885 جم). يتجفد الخليط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة الناتجة هو 13٪.

مثال 15

يذاب lactic acid polymer (وزن متوسط الوزن الجزيئي Mw: 14300، رقم متوسط الوزن الجزيئي Mn: 5400، نسبة Mn/Mw: 2.7؛ تُصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6.24 جم) في dichloromethane (10.92 جم). يتم وزن هذا المحلول (13.28 جم) ويمزج مع محلول محضر بإذابة acetate من المركب (I) (1.3619 جم) في methanol (5.73 جم) للحصول على طور زيت. بعد ذلك، يصب طور الزيت في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40، يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويستحلب باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) لتحضير مستحلب O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.74 جم). يتجفد الخليط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة الناتجة هو 15.1٪.

مثال 16

يذاب lactic acid polymer (وزن متوسط الوزن الجزيئي Mw: 16000، رقم متوسط الوزن الجزيئي Mn: 6000، نسبة Mn/Mw: 2.7؛ تُصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6.26 جم) في dichloromethane (10.98 جم).

يتم وزن هذا المحلول (13.27 جم) ويمزج مع محلول محضر بإذابة acetate من المركب (I) (1.3627 جم) في methanol (5.61 جم) للحصول على طور زيت. بعد ذلك، يصب طور الزيت في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40، يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويستحلب باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) لتحضير مستحلب O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.74 جم). يتجفد الخليط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة هو 15.7٪.

مثال 17

يذاب lactic acid polymer (وزن متوسط الوزن الجزيئي Mw: 14300، رقم متوسط الوزن الجزيئي Mn: 5400، نسبة Mn/Mw: 2.7؛ تُصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7.02 جم) في dichloromethane (13.18 جم). يتم وزن هذا المحلول (15.64 جم) ويمزج مع محلول محضر بإذابة acetate من المركب (I) (0.6799 جم) في methanol (5.57 جم) للحصول على طور زيت. بعد ذلك، يصب طور الزيت في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40، يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويستحلب باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) لتحضير مستحلب O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي

(HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.74 جم). يتجفد الخليط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة الناتجة هو 8.4٪.

مثال 18

يذاب lactic acid polymer (وزن متوسط الوزن الجزيئي Mw: 16000، رقم متوسط الوزن الجزيئي Mn: 6000، نسبة Mn/Mw: 2.7؛ تُصنعه Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7.01 جم) في dichloromethane (13.11 جم). يتم وزن هذا المحلول (15.50 جم) ويمزج مع محلول محضر بإذابة acetate من المركب (I) (0.6870 جم) في methanol (5.61 جم) للحصول على طور زيت. بعد ذلك، يصب طور الزيت في 0.1٪ (وزن/ وزن) محلول polyvinyl alcohol مائي (EG-40، يُصنعه Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 لتر)، الذي يضبط مسبقا إلى حوالي 18°مئوية، ويستحلب باستخدام خلاط للتجانس في شكل توربين (تُصنعه Tokushukika) لتحضير مستحلب O/W (دورات التوربين: حوالي 7000 دورة في الدقيقة). يقلب مستحلب O/W لمدة حوالي 3 ساعات (في خطوة تجفيف الماء) وينخل باستخدام منخل قياسي 75 ميكرومتر، وبعد ذلك، تجمع الكريات الدقيقة بالطرد المركزي (معدل الدورات: حوالي 2500 دورة في الدقيقة، 5 دقائق) باستخدام جهاز طرد مركزي (HIMAC CR 5DL، يُصنعه Hitachi, Ltd.). يتشتت هذا المحلول مرة أخرى في ماء مقطر ويطرد مركزيا إضافيا لإزالة المواد الحرة بالغسيل، إلخ. يعاد تشتيت الكريات الدقيقة المتجمعة في كمية صغيرة من ماء مقطر ويضاف mannitol (0.768 جم). يتجفد الخليط بواسطة جهاز تجفيد (DF-01H, ULVAC) للحصول على مسحوق كبسولة دقيقة. يكون محتوى المركب (I) في مسحوق الكبسولة الدقيقة الناتجة هو 9.2٪.

مثال مقارن 1

في حالة أن يترك خليط تفاعل من محلول محضير بإذابة lactic acid polymer في dichloromethane ومحلول مائي محضر بإذابة acetate من المركب (II) (Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2) (تعريف الترتيب رقم: 2) في ماء

مقطر، ليعلق بواسطة خلاط صغير، يطلى خليط المحلول بالهلام. بذلك، لا يمكن الحصول على مستحلب W/O.

مثال الاختبار 1

يتم تشتيت مسحوق الكبسولة الدقيقة (9.6 مجم من المركب الحر (I)) من مثال 15 في وسط تشتيت (0.9 ملليلتر) (محلول فيه يذاب carboxymethylcellulose (5.5 مجم)، polysorbate 80 (0.9 مجم) و mannitol (45 مجم)) ويعطى تحت الجلد في الأقسام الظهرية للجرذان بواسطة إبرة حقن عيار 2 م. في الفترة الزمنية الفاصلة المحددة مسبقا بعد الإعطاء، تؤخذ عينة دم من وريد الذيل ويتم قياس تركيز المركب (I) في plasma, كنتيجة لذلك، يظهر بوضوح إطلاق محتمل للمركب (I) خلال فترة حوالي 22 أسبوع.

مثال الاختبار 2

يتم تشتيت مسحوق الكبسولة الدقيقة (9.6 مجم من المركب الحر (I)) من مثال 16 في وسط تشتيت (0.9 ملليلتر) (محلول فيه يذاب carboxymethylcellulose (5.5 مجم)، polysorbate 80 (0.9 مجم) و mannitol (45 مجم)) ويعطى تحت الجلد في الأقسام الظهرية للجرذان بواسطة إبرة حقن عيار 22. في الفترة الزمنية الفاصلة المحددة مسبقا بعد الإعطاء، تؤخذ عينة دم من وريد الذيل ويتم قياس تركيز المركب (I) في plasma. كنتيجة لذلك، يظهر بوضوح إطلاق محتمل للمركب (I) خلال فترة حوالي 24 أسبوع.

مثال الاختبار 3

يتم تشتيت مسحوق الكبسولة الدقيقة (9.6 مجم من المركب الحر (I)) من مثال 17 في وسط تشتيت (0.9 ملليلتر) (محلول فيه يذاب carboxymethylcellulose (5.5 مجم)، polysorbate 80 (0.9 مجم) و mannitol (45 مجم)) ويعطى تحت الجلد في الأقسام الظهرية للجرذان بواسطة إبرة حقن عيار 22. في الفترة الزمنية الفاصلة المحددة مسبقا بعد الإعطاء، تؤخذ عينة دم من وريد الذيل ويتم قياس تركيز المركب (I) في plasma, كنتيجة لذلك، يظهر بوضوح إطلاق محتمل للمركب (I) خلال فترة حوالي 22 أسبوع.

مثال الاختبار 4

يتم تشتيت مسحوق الكبسولة الدقيقة (4.8 مجم من المركب الحر (I)) من مثال 5 في وسط تشتيت (0.9 ملليلتر) (محلول فيه يذاب carboxymethylcellulose (5.5 مجم)، polysorbate 80 (0.9 مجم) و mannitol (45 مجم)) ويعطى تحت الجلد في الأقسام الظهرية

للجرذان بواسطة إبرة حقن عيار 22. في الفترة الزمنية الفاصلة المحددة مسبقا بعد الإعطاء، تؤخذ عينة دم من وريد الذيل ويتم قياس تركيز المركب (I) في plasma, كنتيجة لذلك، يظهر بوضوح إطلاق محتمل للمركب (I) خلال فترة حوالي 15 أسبوع.

مثال الاختبار 5

يتم تشتيت مسحوق الكبسولة الدقيقة (4.8 مجم من المركب الحر (I)) من مثال 6 في وسط تشتيت (0.9 ملليلتر) (محلول فيه يذاب carboxymethylcellulose (5.5 مجم)، polysorbate 80 (0.9 مجم) و mannitol (45 مجم)) ويعطى تحت الجلد في الأقسام الظهرية للجرذان بواسطة إبرة حقن عيار 22. في الفترة الزمنية الفاصلة المحددة مسبقا بعد الإعطاء، تؤخذ عينة دم من وريد الذيل ويتم قياس تركيز المركب (I) في plasma, كنتيجة لذلك، يظهر بوضوح إطلاق محتمل للمركب (I) خلال فترة حوالي 15 أسبوع.

مثال الاخبار 6

يتم تشتيت مسحوق الكبسولة الدقيقة (4.8 مجم من المركب الحر (I)) من مثال 7 في وسط تشتيت (0.9 ملليلتر) (محلول فيه يذاب carboxymethylcellulose (5.5 مجم)، polysorbate 80 (0.9 مجم) و mannitol (45 مجم)) ويعطى تحت الجلد في الأقسام الظهرية للجرذان بواسطة إبرة حقن عيار 22. في الفترة الزمنية الفاصلة المحددة مسبقا بعد الإعطاء، تؤخذ عينة دم من وريد الذيل ويتم قياس تركيز المركب (I) في plasma, كنتيجة لذلك، يظهر بوضوح إطلاق محتمل للمركب (I) خلال فترة حوالي 18 أسبوع.

التطبيق الصناعي

يطلق المستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي مشتق metastin ببطء وثبات لوقت طويل وأيضا يستهلك فعالية مشتق metastin لوقت طويل. علاوة على هذا، يمكن للمستحضر ممتد الإطلاق من الاختراع الحالي أن يخفض معدل الجرعات، وبذلك يحسن من راحة المريض ويمكن أن يستخدم كدواء طبي.

قوائم الترتيب

<١١٠> تاكيدا فارماسوتيكال كمبني ليمتد

<١٢٠> مستحضر ممتد الإطلاق

<١٣٠> G١١-٠٠١٨

<١٥٠> JP ٢٠١٠-١٤٤٧٩٢

<١٥١> ٢٠١٠-٠٦-٢٥

<١٦٠> ٢

<١٧٠> PatentIn version ٣,٥

<٢١٠> ١

<٢١١> ٩

<٢١٢> PRT

<٢١٣> Artificial Sequence

<٢٢٠>

<٢٢٣> Synthetic peptide

<٢٢٠>

<٢٢١> MISC_FEATURE

<٢٢٢> (١)..(١)

<٢٢٣> Xaa is Acetyl-D-Tyrosine.

<٢٢٠>

<٢٢١> MISC_FEATURE

<٢٢٢> (٢)..(٢)

<٢٢٣> Xaa is trans-٤-hydroxyproline.

<٢٢٠>

<٢٢١> MISC_FEATURE

<٢٢٢> (٦)..(٦)

<٢٢٣> Xaa is Azaglycine.

<٢٢٠>

<٢٢١> MISC_FEATURE

<٢٢٢> (٨)..(٨)

<٢٢٣> Xaa is N-omega-methylarginine.

<٤٠٠> ١

Xaa Xaa Asn Thr Phe Xaa Leu Xaa Trp

١ ٥

<٢١٠> ٢

<٢١١> ٩

<٢١٢> PRT

<٢١٣> Artificial Sequence

<٢٢٠>

<٢٢٣> Synthetic peptide

<٢٢٠>

<٢٢١> MISC_FEATURE

<٢٢٢> (١)..(١)

<٢٢٣> Xaa is Acetyl-D-tyrosine.

<٢٢٠>

<٢٢١> MISC_FEATURE

<٢٢٢> (٢)..(٢)

<٢٢٣> Xaa is D-tryptophan.

<٢٢٠>

<٢٢١> MISC_FEATURE

<٢٢٢> (٦)..(٦)

<٢٢٣> Xaa is Azaglycine.

<٢٢٠>

<٢٢١> MISC_FEATURE

<٢٢٢> (٨)..(٨)

<٢٢٣> Xaa is N-omega-methylarginine.

<٤٠٠> ٢

Xaa Xaa Asn Thr Phe Xaa Leu Xaa Trp

١ ٥

عناصر الحماية

1- مستحضر ممتد الإطلاق (sustained-release formulation) مشتمل على مركب متمثل بالصيغة:

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2

أو ملح منه، وlactic acid olymer أو ملح منه له وزن متوسط وزن جزيئي من حوالي 5000 إلى 40000 أو ملح منه.

2- المستحضر ممتد الإطلاق (sustained-release formulation) طبقا لعنصر الحماية 1، حيث يكون وزن متوسط الوزن الجزيئي لأجل lactic acid polymer أو ملح منه حوالي 13000 إلى حوالي 17000.

3- المستحضر ممتد الإطلاق (sustained-release formulation) طبقا لعنصر الحماية 1، حيث يكون المستحضر ممتد الإطلاق من 3 إلى 6 أشهر.

4- المستحضر ممتد الإطلاق (sustained-release formulation) طبقا لعنصر الحماية 1، حيث يكون المستحضر عاملا علاجيا أو واقيا من السرطان.

5- المستحضر ممتد الإطلاق (sustained-release formulation) طبقا لعنصر الحماية 1، حيث يكون المستحضر عاملا للإعطاء عن غير الطريق المعوي.

6- طريقة (method) لمعالجة أو منع سرطان تشمل إعطاء كمية مؤثرة من مستحضر ممتد الإطلاق طبقا لعنصر الحماية 1 إلى كائن ثديي.

7- طريقة (method) لإنتاج مستحضر ممتد الإطلاق طبقا لعنصر الحماية 1، تشمل إخضاع

(1) مستحلب W/O/W ناتج باستحلاب مستحلب W/O متكون من طور مائي داخلي يحتوي على مركب متمثل بالصيغة:

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2

أو ملح منه، وطور زيتي يحتوي على lactic acid polymer أو ملح منه،

أو

(2) مستحلب W/O ناتج باستحلاب طور زيتي يحتوي على مركب متمثل بالصيغة:

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2

أو ملح منه وlactic acid polymer أو ملح منه؛ إلى طريقة تجفيف الماء.

8- الطريقة (method) طبقا لعنصر الحماية 7، تشمل إخضاع مستحلب O/W الناتج من استحلاب طور زيتي يحتوي على مركب متمثل بالصيغة:

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2

أو ملح منه وlactic acid polymer أو ملح منه، لطريقة تجفيف بالماء.