(19) **RU** (11) **2 138 269** (13) **C1**

(51) МПК[6] **A 61 K 31/725, 38/02**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 97120076/14, 04.12.1997

(24) Дата начала действия патента: 04.12.1997

(46) Дата публикации: 27.09.1999

(56) Ссылки: **Журнал высшей нервной деятельности. - М.: 1997, т.47, вып.2, с.420-430. Применение Семакса в клинике. Решение ФК МЗ РФ от 11.11.93. SU 596240 A, 09.02.78. RU 2099353 C1, 20.12.97. US 4415559 A, 15.11.83.**

(98) Адрес для переписки:
119899, Москва, Воробьевы горы, МГУ, Биофак, Кафедра физиол.чел. и жив. Каменскому А.А.

(71) Заявитель:
Ашмарин Игорь Петрович, Ляпина Людмила Анисимовна, Пасторова Валентина Ефимовна, Каменский Андрей Александрович, Скворцова Вероника Игоревна

(72) Изобретатель: **Ашмарин И.П., Ляпина Л.А., Пасторова В.Е., Каменский А.А., Скворцова В.И., Мясоедов Н.Ф.**

(73) Патентообладатель:
Ашмарин Игорь Петрович, Ляпина Людмила Анисимовна, Пасторова Валентина Ефимовна, Каменский Андрей Александрович, Скворцова Вероника Игоревна

(71) Заявитель (прод.):
Мясоедов Николай Федорович

(73) Патентообладатель (прод.):
Мясоедов Николай Федорович

(54) АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и фармакологии и касается антитромботического средства и способа его получения. Изобретение заключается в том, что антитромботическое средство содержит гепарин и пептид "Семакс" при определенном соотношении компонентов, а способ получения средства заключается в смешении комплексного препарата высокомолекулярного гепарина с регуляторным пептидом "Семакс" в весовом соотношении 1:1, инкубации при 37°C в течение 50-60 мин. Изобретение обеспечивает получение препарата, обладающего широким спектром противосвертывающих и антитромботических свойств при интраназальном введении в организм. 2 с.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2138269 C1

RU 2138269 C1

(19) **RU** (11) **2 138 269** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **A 61 K 31/725, 38/02**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 97120076/14, 04.12.1997

(24) Effective date for property rights: 04.12.1997

(46) Date of publication: 27.09.1999

(98) Mail address:
119899, Moskva, Vorob'evy gory, MGU, Biofak, Kafedra fiziol.chel. i zhiv. Kamenskomu A.A.

(71) Applicant:
Ashmarin Igor' Petrovich,
Ljapina Ljudmila Anisimovna,
Pastorova Valentina Efimovna,
Kamenskij Andrej Aleksandrovich,
Skvortsova Veronika Igorevna

(72) Inventor: Ashmarin I.P.,
Ljapina L.A., Pastorova V.E., Kamenskij A.A., Skvortsova V.I., Mjasoedov N.F.

(73) Proprietor:
Ashmarin Igor' Petrovich,
Ljapina Ljudmila Anisimovna,
Pastorova Valentina Efimovna,
Kamenskij Andrej Aleksandrovich,
Skvortsova Veronika Igorevna

(71) Applicant (cont.):
Mjasoedov Nikolaj Fedorovich

(73) Proprietor (cont.):
Mjasoedov Nikolaj Fedorovich

(54) ANTITHROMBOSIS AGENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacology. SUBSTANCE: invention relates to an antithrombosis agent and a method of its preparing. An antithrombosis agent consists of heparin and peptide "Semaks" taken at the definite ratio of components. Method of preparing an agent involves mixing the complex preparation of high-molecular heparin with regulatory peptide "Semaks" at weight ratio = 1:1 and incubation at 37 C for 50-60 min. Invention provides preparing the preparation showing the broad spectrum of an anticoagulating and antithrombosis properties. The preparation is used by an intranasal administration in an organism. EFFECT: enhanced effectiveness of an agent. 2 cl, 1 tbl, 4 ex

RU 2138269 C1

RU 2138269 C1

Изобретение относится к области фармакологии, физиологии и медицины.

Известно антитромботическое средство комплекса высокомолекулярного гепарина с протеолитическим ферментом тромбином (Кудряшов, Ляпина. 1982: Kudriashov, Lyapina, 1986), обладающего антикоагулянтными и тромболитическими свойствами.

Прототип имеет следующие недостатки:

1) неэкономичность способа,

2) препарат эффективен лишь при внутривенном и внутримышечном введениях,

3) наличие отрицательных побочных эффектов,

4) небольшая длительность действия препарата - 1,5-2 ч,

5) невысокая антикоагулянтная активность препарата.

Целью настоящего изобретения является повышение экономичности способа получения препарата, обладающего высоким антитромботическим и антикоагулянтным действием, повышенным длительным действием и эффективностью при интраназальном применении.

Цель достигается тем, что берут 0,1-0,2%-ные растворы высокомолекулярного гепарина и пептида "Семакс", смешивают в весовом соотношении (1:0.95)- (1:1.05), инкубируют при 36,5-37,5°С в течение 50-60 мин.

Материалы, иллюстрирующие достижение цели, представлены в таблице.

Как видно из данных таблицы, предлагаемое антитромботическое средство не требует дефицитных дорогостоящих реактивов и оборудования при его изготовлении, способ его получения ускорен - исключает 4 этапа в процессе получения конечного продукта (осаждение, центрифугирование, высушивание, растворение). Комплексный препарат, обладающий высоким антитромботическим эффектом, не имеет отрицательного действия при появлении в кровотоке и эффективен не только при внутривенном, но и при интраназальном введении; обладает дополнительными положительными свойствами - антитромбоцитарными, и усиливает активность активатора плазминогена в плазме крови. В отличие от прототипа в предлагаемый гепариновый комплексный препарат в качестве второго компонента включен не фермент, а регуляторный пептид " Семакс" - аналог актона кортикотропина АКТГ [4-7] -Pro-Gly-Pro (Met-Glu-His-Phe- Pro-Gly-Pro) (3).

Пример 1. Берут 0,1%-ные растворы высокомолекулярного гепарина и пептида "Семакс", смешивают в весовом соотношении 1:1, инкубируют при 36,5°С в течение 50 мин.

Полученный целевой продукт в условиях in vitro обладает антикоагулянтной активностью по тесту тромбинового времени (время свертывания плазмы крыс 45,5 с), превышающей антикоагулянтные свойства эквивалентной по отношению к комплексному препарату концентрации гепарина (время свертывания 28,7 с), фибринолитической (неферментативной - 38,7 мм, суммарной 39,3 мм) активностью при отсутствии таковых в контрольных образцах с гепарином, "Семаксом" и NaCl. При интраназальном хроническом в течение 5 дней введении 0,3 мл (400 мкг/200 г массы тела) полученного целевого продукта белым крысам установлено увеличение антикоагулянтных свойств плазмы крови животных в 1,5 раза, неферментативного (фибринолиза - в 1,6 раза и активности активатора плазминогена в 4,8 раза, снижение агрегации тромбоцитов с 100 до 15%.

Препарат обладал антитромботическим эффектом - при стимуляции тромбообразования у животных путем введения тканевого тромбопластина гибель от тромбоза наблюдалась лишь в 16% случаев, в то время как в контрольной группе крыс (введение 0,85% раствора NaCl вместо целевого продукта) - она составляла 40%.

Пример 2. Берут 0.2%-ые растворы высокомолекулярного гепарина и пептида "Семакс", смешивают в весовом соотношении 1: 0,95, инкубируют при 37°С в течение 60 мин.

Далее получают целевой продукт с заданными антитромботическими, антикоагулянтными, фибринолитическими и антитромбоцитарными свойствами, как и в примере 1.

Пример 3. Берут 0,15%-ные растворы высокомолекулярного гепарина и пептида "Семакс", смешивают в весовом соотношении 1:1,05, инкубируют при 37,5°С в течение 55 мин.

Далее получают целевой продукт с заданными антитромботическими свойствами, как и в примере 1.

Пример 4. Берут 0,15%-ые растворы высокомолекулярного гепарина и пептида "Семакс", смешивают в весовом соотношении 1:0,95, инкубируют при 36,5°С в течение 50 мин.

Далее получают целевой продукт с заданными антитромботическими свойствами, как и в примере 1.

Семакс - синтетический аналог адренокортикотропного гормона, обладающий ноотропными свойствами и лишенный гормональной активности. Обладает избирательным действием на центральную нервную систему, являясь стимулятором умственной работоспособности. Препарат влияет на процессы, связанные с формированием памяти и обучением. Семакс усиливает избирательное внимание и обучение при анализе информации, улучшает запоминание. В условиях нервно-психического утомления препарат облегчает концентрацию внимания, улучшает операторскую деятельность, способствует сохранению и ускоряет восстановление умственной работоспособности.

Библиографические данные, где отражен данный пептид:

Каплан А. Я., Кошелев В.Б., Незавибатько В.Н., Ашмарин И.П.//Физиология человека.1992.Т.18.N5.С.104.

Ашмарин И.П., Незавибатько В.Н., Мясоедов Н.Ф., Каменский А. А., Гривенников И.А. и др.// Журнал высшей нервной деятельности. 1997. Т. 47. вып, 2. С. 420-430.

Ashmarin 1. P., Nezavibatko V.N.,Levitskaya N.G. et al., Neuros-ci. Res. Comm. 1995. V. 16. N 2. P.105.

Kaplan Ya.A.,Kochetova A.G., Nezavibatko V. N. et al. Neuros- ci.Res.Comm. 1996.V.19 (in press)

Данное наименование пептида "Семакс"

RU 2138269 C1

RU 2138269 C1

утверждено решением Фармакологического комитета МЗ РФ от 11.11.93 г. "Применение семакса в клинике".

Список литературы

1. Кудряшов Б.А., Ляпина Л.А. Неферментативный фибринолиз. // Биохимия животных и человека. Киев. 1982. N 6. с.64-73.

2. Kudrjashov B.A., Lyapina L.A. Nonenzymatic Fibrinolysis and Its Role in the Organiam. In Book: Thrombosis and Thrombolysis. Editors by E.J. Chazov, V.N. Smirnov, Consultant-Bureau (New York), 1986, p. 33-65/

3. Семаксp

Формула изобретения:

1. Антитромботическое средство, содержащее гепарин и белковоподобное соединение, отличающееся тем, что в качестве белковоподобного соединения оно содержит пептид "Семакс" при следующих соотношениях компонентов (1 : 0,95) - (1 : 1,05).

2. Способ получения антитромботического средства путем смешивания гепарина с белковоподобными соединениями, отличающийся тем, что гепарин смешивают с пептидом "Семакс" в весовом соотношении (1 : 0,95) - (1 : 1,05), инкубируют при 36,5 - 37,5 °С в течение 50 - 60 мин.

RU 2138269 C1

RU 2138269 C1

Этапы получения и свойства препаратов	Прототип	Предлагаемый способ
1.Смешивание 0.1%-ых растворов	+	+
2.Весовые соотношения гепарина и второго компонента	1:6	1:1
3.Время инкубации при 37°C	15-20 мин	50-60 мин
4.Изменение pH смеси до 3-4	+	отсутствует
5.Осаждение продукта путем центрифугирования	+	отсутствует
6.Высушивание осадка	+	отсутствует
7.Растворение целевого продукта	+	отсутствует
8.Способ введения in vivo	Внутривенный	Интраназальный
9.Свойства целевого продукта:		
а/антикоагулянтные	увеличение времени рекальцификации плазмы крови крыс	
	в 1.2-1.3 раза	в 2.5-3 раза
б/фибринолитические (тромболитические)	имеются	имеются
в/антитромботические	30-40%	70-85%
г/увеличение активности активатора плазминогена in vivo	отсутствует	в 1.5-2 раза
д/антитромбоцитарные	-	имеются
10.Длительность действия		

RU 2138269 C1

RU 2138269 C1

	в кровотоке	2 часа	24 часа
11.	Наличие побочных эффектов в отношении белков крови	Протеолитический	отсутствует

RU 2138269 C1

RU 2138269 C1