

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07K 7/06 (2021.08); A61K 38/08 (2021.08); A61P 27/02 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2019141646, 17.05.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.05.2018Дата регистрации:
08.02.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.05.2017 KR 10-2017-0061250

(43) Дата публикации заявки: 17.06.2021 Бюл. № 17

(45) Опубликовано: 08.02.2022 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 17.12.2019(86) Заявка РСТ:
KR 2018/005673 (17.05.2018)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/225961 (13.12.2018)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

БАИК, Таегон (KR),
КИМ, Таек-Соо (KR),
ЛИМ, Дае-Сеонг (KR),
ГОО, Деук-Йоунг (KR)(73) Патентообладатель(и):
ЮЮ ФАРМА, ИНК. (KR)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 6037135 A1, 14.03.2000. WO
2016104964 A1, 30.06.2016. WO 2017018613 A1,
02.02.2017. RU 2602062 C2, 10.11.2016.(54) **НОВЫЙ ПЕПТИД И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАЗНОГО
ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ ПЕПТИД В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
ИНГРЕДИЕНТА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к новому пептиду и фармацевтической композиции для лечения глазного заболевания, которая включает пептид в качестве активного фармацевтического ингредиента. Когда новый пептид по настоящему изобретению вводят в глаза, он увеличивает

количество секретируемой слезы и восстанавливает поврежденную роговицу. Таким образом, его можно эффективно использовать в качестве терапевтического средства для лечения глазного заболевания. 12 н. и 5 з.п. ф-лы, 173 ил., 18 табл., 4 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07K 7/06 (2021.08); A61K 38/08 (2021.08); A61P 27/02 (2021.08)(21)(22) Application: **2019141646**, 17.05.2018(24) Effective date for property rights:
17.05.2018Registration date:
08.02.2022

Priority:

(30) Convention priority:
17.05.2017 KR 10-2017-0061250(43) Application published: **17.06.2021** Bull. № 17(45) Date of publication: **08.02.2022** Bull. № 4(85) Commencement of national phase: **17.12.2019**(86) PCT application:
KR 2018/005673 (17.05.2018)(87) PCT publication:
WO 2018/225961 (13.12.2018)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**BAIK, Taegon (KR),
KIM, Taek-Soo (KR),
LIM, Dae-Seong (KR),
GOO, Deuk-young (KR)**

(73) Proprietor(s):

YUYU PHARMA, INC. (KR)(54) **NEW PEPTIDE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF EYE DISEASE,
CONTAINING PEPTIDE AS ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to new peptide and pharmaceutical composition for the treatment of eye disease, which includes peptide as an active pharmaceutical ingredient. When new peptide of the present invention is injected into the eyes, it increases

the number of secreted tears and restores the damaged cornea.

EFFECT: invention can be effectively used as a therapeutic agent for the treatment of eye disease.

17 cl, 173 dwg, 18 tbl, 4 ex

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым пептидам и фармацевтическим композициям для лечения глазных заболеваний, которые содержат их в качестве активного фармацевтического ингредиента.

Уровень техники

Синдром сухого глаза или сухой кератоконъюнктивит можно в общем описать как повреждение глазной поверхности из-за нарушений слезной секреции (Joossen C et al., *Exp. Eye Res.*, 146: 172-8, 2016). Синдром сухого глаза, как известно, вызывает нарушение слезной секреции, и повреждение и дискомфорт глазного яблока вследствие комбинации различных факторов. Хотя возникновение синдрома сухого глаза тесно связано с возрастом, его частота увеличивается и в более молодых возрастных группах вследствие длительного воздействия сухой среды, например, использования контактных линз, компьютеров и интеллектуальных устройств (Stern ME et al., *Int. Rev. Immunol.*, 32: 19-41, 2013).

В частности, при синдроме сухого глаза снижается секреция слизи эпителием роговицы и конъюнктивы, а также секреция слизи бокаловидными клетками, что приводит к резкому снижению увлажнения глазного яблока. Кроме того, синдром сухого глаза вызывает повреждение поверхности роговицы, тем самым увеличивая проникновение флуоресцеинового красителя в роговицу. Эти симптомы синдрома сухого глаза можно оценить по изменению секреции слезы в тесте Ширмера, в котором используется бумага с хлоридом кобальта. Кроме того, повреждение роговицы, которое может сопровождать синдром сухого глаза, может быть легко оценено с использованием обычного флуоресцентного красителя и флуорофотометра с щелевой лампой.

Между тем, большинство методов лечения синдрома сухого глаза ограничиваются симптоматической терапией, эффективность лечения которой часто очень низка. В настоящее время искусственная слеза являются средством первого выбора для лечения синдрома сухого глаза. В общем, искусственная слеза в качестве репрезентативной симптоматической терапии просто восполняет недостаточность слезной жидкости; кроме того, недостаток искусственных слез заключается в необходимости их частого введения в глаза (Kim CS et al., *Nutrients* 8. pii: E750, 2016). Для использования у пациентов, страдающих синдромом сухого глаза, были разработаны капли с гиалуронатом натрия и полученные из аутологичной сыворотки глазные капли. Кроме того, были разработаны и используются такие синтетические соединения, как ребамипид (OPC-127959) и диквафозол натрия, которые способствуют секреции слез и слизи. Однако длительное использование этих препаратов может вызывать различные побочные эффекты, такие как гиперемия глаз и кальцификация роговицы (Bernauer W et al., *Br. J. Ophthalmol.*, 90: 285-8, 2006). Поэтому, существует потребность в разработке безопасного и эффективного терапевтического средства для лечения синдрома сухого глаза.

[Описание изобретения]

Проблема, решаемая изобретением

Вследствие этого, авторы настоящего изобретения попытались разработать безопасные и эффективные терапевтические агенты для лечения заболевания глаз, и в результате завершили настоящее изобретение путем синтеза новых пептидов, введения их в глаза крыс с синдромом сухого глаза и подтверждения эффекта защиты глаз с помощью теста Ширмера и теста накопления флуоресцентного красителя.

Средства для решения проблемы

Для достижения цели настоящего изобретения в одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение, представленное формулой 1.

Кроме того, другой аспект настоящего изобретения относится к пептиду, имеющему аминокислотную последовательность, представленную $\text{HyP-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys}$.

Кроме того, еще один аспект настоящего изобретения относится к пептиду, имеющему аминокислотную последовательность, представленную $\text{HyP-Gly-Gln-Asp-Xaa-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys}$.

Кроме того, еще один аспект настоящего изобретения относится к пептиду, имеющему аминокислотную последовательность, представленную $\text{HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xaa}$.

Кроме того, еще один аспект настоящего изобретения относится к пептиду, имеющему аминокислотную последовательность, представленную $\text{PD-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys}$.

Кроме того, еще один аспект настоящего изобретения относится к пептиду, имеющему любую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из $\text{Ala-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys}$, $\text{Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Ala-Lys}$, $\text{HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala}$, $\text{HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Gly}$, $\text{HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu}$, $\text{D-HyP(2R,4S)-Gly-D-Gln-D-Leu-Gly-D-Leu}$, $\text{HyP-Gly-Gln-Leu-Gly}$, $\text{HyP-Gly-Gln-D-Leu-Gly}$ и $\text{D-HyP(2R,4S)-Gly-Gln-Leu-Gly}$.

Кроме того, еще один аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному формулой 8.

Кроме того, еще один аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному формулой 10.

Кроме того, еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции для лечения заболевания глаз, которая включает соединение или пептид в качестве активного фармацевтического ингредиента.

Кроме того, еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания глаз, который включает введение соединения или пептида субъекту.

Эффекты изобретения

Когда новый пептид по настоящему изобретению вводят в глаз, он увеличивает секрецию слезы и способствует восстановлению поврежденной роговицы. Поэтому, их можно эффективно использовать в качестве терапевтических средств для лечения глазных заболеваний.

Краткое описание чертежей

Фиг.1 представляет собой диаграмму, показывающую последовательность и характеристики пептидов, полученных в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг.2 представляет собой диаграмму, показывающую процесс синтеза пептидов, полученных в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг.3 представляет собой диаграмму, показывающую процедуру очистки пептидов, полученных в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг.4 представляет собой диаграмму, подтверждающую чистоту YDE-001, полученного в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения, посредством ВЭЖХ.

Фиг.5 представляет собой диаграмму, подтверждающую чистоту YDE-002, полученного в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения, посредством ВЭЖХ.

Фиг.6 представляет собой диаграмму, подтверждающую чистоту YDE-003, полученного в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения,

в глаза которых вводили пептиды YDE-001 - YDE-028.

Фиг.136 представляет собой диаграмму, показывающую изменение массы тела крыс, в глаза которых вводили пептиды YDE-029 - YDE-043.

5 Фиг.137 представляет собой диаграмму, показывающую процедуру введения агента в глаза крыс.

Фиг.138 представляет собой фотографию, показывающую процедуру измерения количества секретируемой слезы у крыс с использованием бумаги с хлоридом кобальта.

10 Фиг.139 представляет собой фотографию, показывающую результаты измерения количества секретируемой слезы у крыс, в глаза которых вводили пептиды YDE-001 - YDE-028, с использованием бумаги с хлоридом кобальта.

Фиг.140 представляет собой диаграмму, показывающую изменение объема секретируемой слезы у крыс, в глаза которых вводили пептиды с YDE-001 по YDE-028.

15 Фиг.141 представляет собой фотографию, показывающую результаты измерения количества секретируемой слезы у крыс, в глаза которых вводили пептиды YDE-029 - YDE-043, с использованием бумаги с хлоридом кобальта.

Фиг.142 представляет собой диаграмму, показывающую изменение объема секретируемой слезы у крыс, в глаза которых вводили пептиды YDE-029 - YDE-043.

Фиг.143 представляет собой фотографию, показывающую процедуру введения флуоресцентного вещества в глаза крыс для подтверждения повреждения их роговицы.

20 Фиг.144 представляет собой фотографию, показывающую результаты измерения повреждения роговицы у крыс, в глаза которых вводили пептиды YDE-001 - YDE-028, с использованием флуоресцентного вещества.

25 Фиг.145 представляет собой диаграмму, показывающую проникновение флуоресцентного красителя для подтверждения восстановления повреждения роговицы у крыс, в глаза которых вводили пептиды YDE-001 - YDE-028.

Фиг.146 представляет собой фотографию, показывающую результаты измерения повреждения роговицы у крыс, в глаза которых вводили пептиды YDE-029 - YDE-043, с использованием флуоресцентного вещества.

30 Фиг.147 представляет собой диаграмму, показывающую проникновению флуоресцентного красителя для подтверждения восстановления повреждения роговицы у крыс, в глаза которых вводили пептиды YDE-029 - YDE-043.

Фиг.148 представляет собой диаграмму, показывающую скорость роста клеток через 48 часов после обработки hEGF эпителиальных клеток роговицы человека из планшета № 1.

35 Фиг.149 представляет собой диаграмму, показывающую скорость роста клеток через 48 часов после обработки hEGF эпителиальных клеток роговицы человека из планшета № 2.

40 Фиг.150 представляет собой диаграмму, показывающую скорость роста клеток через 48 часов после обработки hEGF эпителиальных клеток роговицы человека из планшета № 3.

Фиг.151 представляет собой диаграмму, показывающую скорость роста клеток через 48 часов после обработки hEGF эпителиальных клеток роговицы человека из планшета № 4.

45 Фиг.152 представляет собой диаграмму, показывающую скорость роста клеток через 72 часа после обработки hEGF эпителиальных клеток роговицы человека из планшета № 1.

Фиг.153 представляет собой диаграмму, показывающую скорость роста клеток через 72 часа после обработки hEGF эпителиальных клеток роговицы человека из планшета

человека.

Фиг.170 представляет собой диаграмму, показывающую скорость роста клеток через (a) 48 часов или (b) 72 часа после обработки YDE-072 эпителиальных клеток роговицы человека.

5 Фиг.171 представляет собой диаграмму, показывающую скорость роста клеток через (a) 48 часов или (b) 72 часа после обработки YDE-073 эпителиальных клеток роговицы человека.

Фиг.172 представляет собой диаграмму, показывающую скорость роста клеток через (a) 48 часов или (b) 72 часа после обработки YDE-074 эпителиальных клеток роговицы человека.

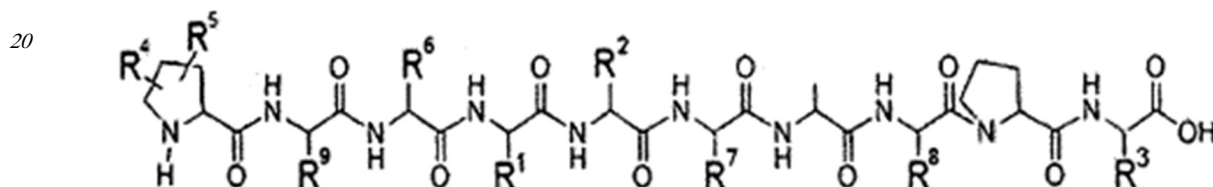
Фиг.173 представляет собой диаграмму, показывающую скорость роста клеток через (a) 48 часов или (b) 72 часа после обработки YDE-075 эпителиальных клеток роговицы человека.

Подробное описание изобретения

15 Далее настоящее изобретение будет описано подробно.

В аспекте настоящего изобретения предложено соединение, представленное формулой 1.

[Формула 1]



25 В вышеприведенной формуле,

R^1 - R^3 каждый, независимо друг от друга, представляют собой водород, замещенный или незамещенный C_{1-6} -алкил, замещенную или незамещенную C_{1-10} -алкокси-группу, замещенный или незамещенный C_{1-10} -галогеналкил, замещенный или незамещенный C_{2-10} -алкенил, замещенный или незамещенный C_{2-10} -алкинил, замещенную или незамещенную C_{1-10} -алкиленовую группу, замещенную или незамещенную C_{1-10} -алкениленовую группу, замещенную или незамещенную C_{1-10} -алкиниленовую группу, замещенный или незамещенный C_{5-12} -арил, замещенный или незамещенный C_{7-12} -арилалкил, замещенный или незамещенный C_{5-14} -арилалкинил, замещенный или незамещенный C_{8-16} -арилалкенил, замещенный или незамещенный C_{3-10} -гетероалкил, замещенный или незамещенный C_{3-10} -циклоалкил, замещенный или незамещенный C_{3-10} -гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный C_{5-12} -гетероарил, гетероалкил, гетероциклоалкил или гетероарил, содержащий по меньшей мере один из атомов N, O и S,

причем замещение относится к замене одним или несколькими неводородными заместителями, причем каждый неводородный заместитель выбран из группы, состоящей из $-X_1$, $-R_a$, $-O^-$, $=O$, $-OR_a$, $-SR_a$, $-S^-$, $-N(R_a)_2$, $-N^+(R_a)_3$, $=NR_a$, $-C(X_1)_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N-OH$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R_a$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-S(=O)_2O^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R_a$, $-OS(=O)_2OR_a$, $-S(=O)_2NR_a$, $-S(=O)R_a$, $-OP(=O)(OR_a)_2$, $-C(=O)R_a$, алкилен- $C(=O)R_a$, $-C(=S)R_a$, $-C(=O)OR_a$, алкилен- $C(=O)OR_a$, $-C(=O)O^-$, алкилен- $C(=O)O^-$,

$-C(=S)OR_a$, $-C(=O)SR_a$, $-C(=S)SR_a$, $-C(=O)NR_aR_a$, алкилен- $-C(=O)NR_aR_a$, $-C(=S)NR_aR_a$ и $-C(-NR_a)NR_aR_a$, каждый X_1 независимо выбран из F, Cl, Br или I, каждый R_a независимо выбран из водорода, C_{1-6} -алкила, C_{5-12} -арила, C_{7-12} -арилалкила или гетероцикла,

5 R^4 и R^5 , каждый независимо, представляет собой водород, замещенный или незамещенный C_{1-6} -алкил, $-X_2$, $-R_b$, $-O^-$, $=O$, $-CH_2OR_b$ или $-OR_b$, X_2 представляет собой F, Cl, Br или I, и R_b представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-6} -алкил, замещенный или незамещенный C_{5-12} -арил, замещенный или незамещенный C_{7-12} -арилалкил или замещенный или незамещенный гетероцикл,

R^6 представляет собой водород или замещенный или незамещенный C_{1-6} -алкил, причем заместителем является $-C(=O)NH_2$,

15 R^7 представляет собой водород или C_{1-6} -алкил, и

R^8 и R^9 , каждый независимо, представляют собой водород или незамещенный C_{1-6} -алкил.

В определении R_b замена означает замену неводородным заместителем.

В соответствии с соглашением, используемым в данной области техники, значок



20 в приведенных в настоящем документе формулах используется для обозначения связи, где фрагмент или заместитель присоединен к структуре ядра или остова молекулы.

25 «Алкил» представляет собой углеводород, имеющий первичные, вторичные, третичные и/или циклические атомы углерода. Например, алкильная группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода (например, C_{1-20} -алкил), от 1 до 10 атомов углерода (например, C_{1-10} -алкил) или от 1 до 6 атомов углерода (например, C_{1-6} -алкил).

30 Примеры подходящей алкильной группы включают метил (Me, $-CH_3$), этил (Et, $-CH_2CH_3$), 1-пропил (n-Pr, н-пропил, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-пропил (i-Pr, изо-пропил, $-CH(CH_3)_2$), 1-бутил (n-Bu, н-бутил, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-1-пропил (i-Bu, изо-бутил, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-бутил (s-Bu, втор-бутил, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропил (t-Bu, трет-бутил, $-C(CH_3)_3$), 1-пентил (н-пентил, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-бутил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 3-метил-1-бутил ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-метил-1-бутил ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-гексил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-гексил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-гексил ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-метил-2-пентил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$) и октил ($-(CH_2)_7CH_3$), но не ограничиваются ими.

45 «Алкоксигруппа» относится к группе, имеющей формулу -О-алкил, где алкильная группа, описанная выше, присоединена к исходному соединению через атом кислорода. Алкильная часть алкоксигруппы может иметь от 1 до 20 атомов углерода (например, C_{1-20} -алкоксигруппа), от 1 до 12 атомов углерода (например, C_{1-12} -алкоксигруппа)

или от 1 до 6 атомов углерода (например, C₁-C₆-алкоксигруппа). Примеры подходящей алкоксигруппы включают метоксигруппу (-O-CH₃ или -OMe), этоксигруппу (-OCH₂CH₃ или -OEt) и трет-бутоксигруппу (-OC(CH₃)₃ или -O-tBu), но не ограничиваются ими.

5 «Галогеналкил» представляет собой алкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы, описанной выше, замещен атомом галогена. Алкильная часть галогеналкильной группы может иметь от 1 до 20 атомов углерода (например, C₁-C₂₀-галогеналкил), от 1 до 12 атомов углерода (например, C₁-C₁₂-галогеналкил) или от 1 до 6 атомов углерода (например, C₁-C₆-галогеналкил).
10 Примеры подходящей галогеналкильной группы включают -CF₃, -CHF₂, -CFH₂ и -CH₂CF₃, но не ограничиваются ими.

«Алкенил» представляет собой углеводород, имеющий первичные, вторичные, третичные и/или циклические атомы углерода и имеющий по меньшей мере одну
15 ненасыщенную область, то есть углерод-углеродную sp²-двойную связь. Например, алкенильная группа может иметь от 2 до 20 атомов углерода (например, C₂-C₂₀-алкенил), от 2 до 12 атомов углерода (например, C₂-C₁₂-алкенил) или от 2 до 6 атомов углерода (например, C₂-C₆-алкенил). Примеры подходящей алкенильной группы включают
20 винил (-CH=CH₂), аллил (-CH₂CH=CH₂), циклопентинил (-C₅H₇) и 5-гексенил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂), но не ограничиваются ими.

«Алкинил» представляет собой углеводород, имеющий первичные, вторичные, третичные и/или циклические атомы углерода и имеющий по меньшей мере две
25 ненасыщенные области, то есть одну углерод-углеродную sp³-тройную связь. Например, алкинильная группа может иметь от 2 до 20 атомов углерода (например, C₂-C₂₀-алкинил), от 2 до 12 атомов углерода (например, C₂-C₁₂-алкинил) или от 2 до 6 атомов углерода (например, C₂-C₆-алкинил). Примеры подходящей алкинильной группы включают
ацетиленовую группу (-C≡CH) и пропаргил (-CH₂C≡CH), но не ограничиваются ими.

30 «Алкилен» относится к насыщенному углеводородной группе, которая может быть разветвленной, прямой или циклической и имеет две валентности, полученные путем удаления двух атомов водорода из одного и того же атома углерода или двух разных атомов углерода исходного алкана. Например, алкиленовая группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода.
35 Примеры типичного алкиленового радикала включают метилен (-CH₂-), 1,1-этилен (-CH(CH₃)-), 1,2-этилен (-CH₂CH₂-), 1,1-пропилен (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-пропилен (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-пропилен (-CH₂CH₂CH₂-) и 1,4-бутилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), но не ограничиваются ими.

40 «Алкенилен» относится к ненасыщенной углеводородной группе, которая может быть разветвленной, прямой и/или циклической и имеет две валентности, полученные путем удаления двух атомов водорода из одного и того же атома углерода или двух разных атомов углерода исходного алкена. Например, алкениленовая группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов
45 углерода. Примеры типичной алкениленовой группы включают 1,2-этилен (-CH=CH-), но не ограничиваются ими.

«Алкинилен» относится к ненасыщенной углеводородной группе, которая является разветвленной, прямой и/или циклической и имеет две валентности, полученные путем

удаления двух атомов водорода из одного и того же атома углерода или двух разных атомов углерода исходного алкина. Например, алкиниленовая группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода.

Примеры типичного алкиниленового радикала включают ацетилен ($\text{-C}\equiv\text{C-}$), пропаргил ($\text{-CH}_2\text{C}\equiv\text{C-}$) и 4-пентинил ($\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-}$), но не ограничиваются ими.

«Арил» относится к ароматической углеводородной группе, получаемой удалением одного атома водорода из шести атомов углерода исходной ароматической кольцевой системы. Например, арильная группа может иметь от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода или от 6 до 12 атомов углерода. Примеры типичной арильной группы включают радикал, полученный из бензола (например, фенил), замещенного бензола, замещенного или незамещенного нафталина, замещенного или незамещенного антрацена, замещенного или незамещенного бифенила и т.п., но не ограничиваются ими.

«Арилалкил» относится к ациклической алкильной группе, в которой один атом водорода, связанный с атомом углерода, как правило, концевым или другим sp^3 -атомом углерода, замещен арильной группой. Примеры типичной арилалкильной группы включают бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и т.п. (каждый из которых является замещенным или незамещенным), но не ограничиваются ими. Арилалкильная группа может иметь от 7 до 20 атомов углерода. Например, ее алкильный фрагмент может содержать от 1 до 6 атомов углерода, а ее арильный фрагмент может содержать от 6 до 14 атомов углерода.

«Арилалкенил» относится к ациклическому алкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, как правило, концевым атомом или sp^3 -атомом углерода, хотя sp^2 -атом углерода также присутствует, замещен арильным радикалом. Арильная группа арилалкенила может представлять собой, например, любую арильную группу, описанную в настоящем документе, а алкенильная группа арилалкенила может включать, например, любую из алкенильных групп, описанных в настоящем документе. Арилалкенильная группа может иметь от 8 до 20 атомов углерода. Например, ее алкенильный фрагмент может содержать от 2 до 6 атомов углерода, а ее арильный фрагмент может содержать от 6 до 14 атомов углерода.

«Циклоалкил» относится к насыщенному моноциклу или полициклу, который содержит только атомы углерода в кольце. Циклоалкильная группа может иметь от 3 до 7 атомов углерода в моноцикле, от 7 до 12 атомов углерода в бицикле и до примерно 20 атомов углерода в полицикле. Моноциклический циклоалкил имеет от 3 до 6 атомов в кольце, более типично, 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклический циклоалкил может иметь от 7 до 12 кольцевых атомов, расположенных в бицикло[4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] системе, или от 9 до 10 кольцевых атомов, расположенных в бицикло[5,6] или [6,6] системе или в спиральном кольце. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил (каждый из которых может быть замещенным или незамещенным).

«Арилалкинил» относится к ациклической алкинильной группе, в которой один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно концевой или другой sp^3 -атом углерода, хотя также может использоваться sp -атом углерода, замещен арильной группой. Арильная часть арилалкинила может представлять собой, например, любую арильную группу, описанную в настоящем документе, а алкинильная часть арилалкинила может включать, например, любую из алкинильных групп, описанных в настоящем документе. Арилалкинильная группа может иметь от 8 до 20 атомов

углерода. Например, ее алкинильный фрагмент может содержать от 2 до 6 атомов углерода, а ее арильный фрагмент может содержать от 6 до 14 атомов углерода.

Термин «замещенный» в отношении алкила, алкилена, арила, арилалкила, гетероцикла и т.п., например, «замещенный алкил», «замещенный алкилен», «замещенный арил», «замещенный арилалкил», «замещенный гетероцикл» и «замещенный карбоцикл (например, замещенный циклоалкил)» означает, что по меньшей мере один водородный атом алкила, алкилена, арила, арилалкила, гетероцикла или карбоцикла (например, циклоалкила), каждый независимо, замещен неводородным заместителем. Примеры типичного заместителя включают -X, -R, -O⁻, =O, -OR, -SR, -S⁻, -NR₂, -N⁺R₃, =NR, -C(X)₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N-OH, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R, -C(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)₂O⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -OP(=O)(OR)₂, -C(=O)R, алкилен-C(=O)R, -C(S)R, -C(=O)OR, алкилен-C(=O)OR, -C(=O)O⁻, алкилен-C(=O)O⁻, -C(=S)OR, -C(=O)SR, -C(=S)SR, -C(=O)NRR, алкилен-C(=O)NRR, -C(=S)NRR и -C(-NR)NRR, где каждый X независимо представляет собой галоген, такой как F, Cl, Br или I, а R независимо представляет собой H, алкил, арил, арилалкил или гетероцикл, но не ограничивается ими. Алкиленовые, алкениленовые и алкиниленовые группы также могут быть замещены аналогичным образом.

Для специалистов в данной области будет очевидно, что когда фрагмент, такой как «алкил», «арил», «гетероцикл» и т.п., замещен по меньшей мере одним заместителем, он необязательно может называться «алкиленом», «ариленом», «гетероциклиленом» и т.п. (то есть, по меньшей мере один атом водорода исходного «алкильного», «арильного» или «гетероциклического» фрагмента замещен заместителем, описанным в настоящем документе). Если «алкильный», «арильный», «гетероциклический» фрагмент и т.п. описан в настоящем документе как «замещенный» или изображен на чертежах как замещенный (или необязательно замещенный, например, число заместителей равно 0 или положительному числу), то термин «алкил», «арил», «гетероцикл» и т.п. следует понимать как взаимозаменяемый с «алкиленом», «ариленом», «гетероциклиленом» и т.п.

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что заместители и другие фрагменты соединения формулы 1 следует выбирать так, чтобы обеспечить соединение, которое является достаточно стабильным в качестве фармацевтически полезного соединения, которое может быть введено в приемлемо стабильную фармацевтическую композицию. Подразумевается, что соединение формулы 1, имеющее такую стабильность, входит в объем настоящего изобретения.

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой по меньшей мере один атом углерода замещен гетероатомом, таким как O, N или S. Например, если атом углерода алкильной группы, присоединенной к исходной молекуле, замещен гетероатомом (например, O, N или S), полученная гетероалкильная группа может представлять собой алкоксигруппу (например, -OCH₃), аминогруппу (например, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ и т.п.) или тиоалкильную группу (например, -SCH₃), соответственно. Если неконцевой атом углерода алкильной группы, который не присоединен к исходной молекуле, замещен гетероатомом (например, O, N или S), получающаяся в результате гетероалкильная группа может представлять собой простой алкиловый эфир (например, -CH₂CH₂-O-CH₃ и т.п.), алкиламин (например, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂ и т.п.) или тиоалкиловый эфир

(например, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$) соответственно. Если концевой атом углерода алкильной группы замещен гетероатомом (например, O, N или S), получающаяся в результате гетероалкильная группа может быть гидроксиалкильной группой (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$), аминокалкильной группой (например, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$) или алкилтиольной группой (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-SH}$), соответственно. Например, гетероалкильная группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. $\text{C}_1\text{-C}_6$ -гетероалкильная группа относится к гетероалкильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода.

Термин «гетероцикл» или «гетероциклил», используемый в данном документе, включает описанные в документах, таких как Paquette, Leo A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968), в частности в главах 1, 3, 4, 6, 7 и 9; серия монографий «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», (John Wiley & Sons, New York, с 1950 г. по настоящее время), в частности, в томах 13, 14, 16, 19 и 28; и J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566, но не ограничиваются этим. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения «гетероцикл» включает «карбоцикл», описанный в настоящем документе, в котором по меньшей мере один (например, 1, 2, 3 или 4) атом углерода замещен гетероатомом (например, O, N, или S). Термин «гетероцикл» или «гетероциклил» включает насыщенные, частично ненасыщенные и ароматические кольца (то есть гетероароматическое кольцо). Замещенный гетероцикл, например, включает гетероциклическое кольцо, замещенное любым из заместителей, раскрытых в настоящем документе, включая карбонильную группу.

Примеры гетероциклов включают пиридил, дигидропиридил, тетрагидропиридил (пиперидил), тиазолил, тетрагидротиофенил, S-окисленный тетрагидротиофенил, пиримидинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тетразолил, бензофуранил, тианафталенил, индолил, индоленил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, пиперидинил, 4-пиперидинил, пирролидинил, 2-пирролидонил, пирролинил, тетрагидрофуранил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, октагидроизохинолинил, азоцинил, триазилил, 6H-1,2,5-тиадиазилил, 2H,6H-1,5,2-дитиазилил, тиенил, тиантренил, пиранил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, феноксатинил, 2H-пирролил, изотиазолил, изоксазолил, пиразинил, пиридазинил, индолизинил, изоиндолил, 3H-индолил, 1H-индазинилцингексол, винилхлорид, винилхлорид хиназолинил, циннолинил, фтеридинил, 4aH-карбазолил, карбазолил, β -карболинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, фуразанил, феноксазинил, изохроманил, хроманил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперазинил, индолинил, изоиндолинил, хинуклидинил, морфолинил, оксазолидинил, бензотриазолил, бензизоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, изотиноил и бис-тетрагидрофуранил (каждый из которых может быть замещенным или незамещенным), но не ограничиваются ими.

В качестве примера, связанный с углеродом гетероцикл может быть связан во 2-м, 3-м, 4-м, 5-м или 6-м положении пиразина, в 3-м, 4-м, 5-м или 6-м положении пиридазина, во 2-м, 4-м, 5-м или 6-м положении пиримидина во 2-м, 3-м, 5-м или 6-м положении пиразина, во 2-м, 3-м, 4-м или 5-м положении фурана, тетрагидрофурана, тиофурана, тиофена, пиррола или тетрагидропиррола, во 2-м, 4-м или 5-м положении оксазола, имидазола или тиазола, в 3-м, 4-м или 5-м положении изоксазола, пиразола или изотиазола, во 2-м или 3-м положении азиридина, во 2-м, 3-м или 4-м положении азетидина, во 2-м, 3-м, 4-м, 5-м, 6-м, 7-м или 8-м положении хинолина или в 1-м, 3-м, 4-

м, 5-м, 6-м, 7-м или 8-м положении изохинолина, но не ограничивается этим. Более типичные примеры углерод-связанного гетероцикла включают 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 5-пиридил, 6-пиридил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 5-пиридазинил, 6-пиридазинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 2-пиразинил, 3-пиразинил, 5-пиразинил, 6-пиразинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил и 5-тиазолил (каждый из которых может быть замещенным или незамещенным).

В качестве примера, связанный с азотом гетероцикл может быть связан в 1-м положении азиридина, азетидина, пиррола, пирролидина, 2-пирролина, 3-пирролина, имидазола, имидазолидина, 2-имидазолина, 3-имидазолина, пиразола, пиразолина, 2-пиразолина, 3-пиразолина, пиперидина, пиперазина, индола, индолина или 1Н-индазола, во 2-м положении изоиндола или изоиндолина, в 4-м положении морфолина и в 9-м положении карбазола или β -карболина (каждый из которых может быть замещенным или незамещенным), но он не ограничивается этим. Более типичные примеры связанного с азотом гетероцикла включают 1-азиридирил, 1-азетидил, 1-пирролил, 1-имидазолил, 1-пиразолил и 1-пиперидинил (каждый из которых может быть замещенным или незамещенным).

«Гетероциклилалкил» относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один атом водорода, связанный с атомом углерода, обычно концевым или sp^3 -атомом углерода, замещен гетероциклильным радикалом (то есть гетероциклилалкиленовым фрагментом). Примеры типичной гетероциклилалкильной группы включают гетероциклил- CH_2 -, 2-(гетероциклил)этан-1-ил и т.п., но не ограничиваются этим.

Используемый в настоящем изобретении «гетероциклильный» фрагмент включает те, что описаны в документе, таком как «Принципы современной гетероциклической химии», и любую гетероциклильную группу, описанную выше. Специалистам в данной области будет очевидно, что если получающаяся группа является химически стабильной, то гетероциклильная группа может быть присоединена к алкильной части гетероциклилалкила через углерод-углеродную связь или углерод-гетероатомную связь. Гетероциклилалкильная группа может иметь от 2 до 20 атомов углерода. Например, алкильная часть гетероциклилалкильной группы может содержать от 1 до 6 атомов углерода, а ее гетероциклильная часть может содержать от 1 до 14 атомов углерода. Примеры гетероциклилалкила включают 5-членный гетероцикл, содержащий серу, кислород и/или азот, такой как тиазолилметил, 2-тиазолилэтан-1-ил, имидазолилметил, оксазолилметил, тиадиазолилметил и т.п.; и 6-членный гетероцикл, содержащий серу, кислород и/или азот, такой как пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, пиридинилметил, пиридазилметил, пиримидилметил, пиразинилметил и т.п. (каждый из которых может быть замещенным или незамещенным), но не ограничиваются ими.

«Гетероциклилалкенил» относится к ациклическому алкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно концевой или sp^3 -атом углерода (хотя также может использоваться sp^2 -атом углерода), замещен гетероциклильным радикалом (то есть гетероциклилалкениленовый фрагмент). Гетероциклильная часть гетероциклилалкенильной группы включает группы, описанные в документе, такие как «Принципы современной гетероциклической химии», и любую гетероциклильную группу, описанную в настоящем документе. Алкенильная часть гетероциклилалкенильной группы включает любую алкенильную группу, описанную в настоящем документе. Специалисты в данной области поймут, что если получающаяся группа является химически стабильной, гетероциклильная группа может быть присоединена к алкенильному фрагменту гетероциклилалкенила через углерод-

углеродную связь или углерод-гетероатомную связь. Гетероциклилалкенильная группа может иметь от 3 до 20 атомов углерода. Например, алкенильный фрагмент гетероциклилалкенильной группы может содержать от 2 до 6 атомов углерода, а его гетероциклильный фрагмент может содержать от 1 до 14 атомов углерода.

5 «Гетероциклилалкинил» относится к ациклическому алкинильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно концевой или sp^3 -атом углерода (хотя также может использоваться sp -атом углерода), замещен гетероциклильным радикалом (т.е. гетероциклил-алкиниленовый фрагмент). Гетероциклильная часть гетероциклилалкинильной группы включает группы, описанные
10 в документе, таком как «Принципы современной гетероциклической химии», и любую гетероциклильную группу, описанную в настоящем документе. Алкинильная часть гетероциклилалкинильной группы включает любую алкинильную группу, описанную в настоящем документе. Специалисты в данной области поймут, что если получающаяся группа является химически стабильной, гетероциклильная группа может быть
15 присоединена к алкинильной части гетероциклилалкинила через углерод-углеродную связь или углерод-гетероатомную связь. Гетероциклилалкинильная группа может иметь от 3 до 20 атомов углерода. Например, алкинильная часть гетероциклилалкинильной группы может содержать от 2 до 6 атомов углерода, а ее гетероциклильная часть может содержать от 1 до 14 атомов углерода.

20 «Гетероарил» относится к ароматическому гетероциклилу, содержащему по меньшей мере один гетероатом в кольце. Неограничивающие примеры подходящего гетероатома, который может содержаться в ароматическом кольце, включают кислород, серу и азот. Неограничивающие примеры гетероарильного кольца включают все те, которые перечислены в определении «гетероциклил» в данном документе, включая пиридинил,
25 пирролил, оксазолил, индолил, изоиндолил, фуринил, фуранил, тиенил, бензофуранил, бензотиофенил, карбазолил, имидазолил, имидазолил изоксазолил, пиразолил, изотиазолил, хинолил, изохинолил, пиридазил, пиримидил, пиразил и т.п. (каждый из которых может быть замещенным или незамещенным).

«Карбоцикл» или «карбоциклил» относится к насыщенному, частично ненасыщенному
30 или ароматическому кольцу, имеющему от 3 до 7 атомов углерода в моноцикле, от 7 до 12 атомов углерода в бицикле и до примерно 20 атомов углерода в полицикле. Моноциклический карбоцикл имеет от 3 до 6 кольцевых атомов, более типично 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклический карбоцикл имеет от 7 до 12 кольцевых атомов, расположенных в бицикло[4.5], [5.5], [5.6] или [6.6] системе, или от 9 до 10 кольцевых
35 атомов, расположенных в бицикло[5.6] или [6.6] системе. Примеры моноциклического или бициклического карбоцикла включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, фенил и нафтил (каждый из которых может быть замещенным или незамещенным).

40 «Ацил» относится к $-C(=O)$ -алкилу, $-C(=O)$ -карбоциклу (который является замещенным или незамещенным) и $-C(=O)$ -гетероциклу (который является замещенным или незамещенным), где описание алкильного, карбоциклического или гетероциклического фрагмента приведены в данном документе. Неограничивающие примеры «ацила» включают $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)CH(CH_3)_2$, $-C(=O)C(CH_3)_3$, $-C(=O)$ -фенил
45 (который является замещенным или незамещенным), $-C(=O)$ -циклопропил (который является замещенным или незамещенным), $-C(=O)$ -циклобутил (который является замещенным или незамещенным), $-C(=O)$ -циклопентил (который является замещенным или незамещенным), $-C(=O)$ -циклогексил (который является замещенным или

незамещенным) и $-C(=O)$ -пиридил (который является замещенным или незамещенным).

«Арилгетероалкил» относится к гетероалкилу, описанному в данном документе, где атом водорода (который может быть присоединен либо к атому углерода, либо к гетероатому) замещен арильной группой, описанной в данном документе. Если полученная группа является химически стабильной, арильная группа может быть присоединена к атому углерода гетероалкильной группы или гетероатому гетероалкильной группы. Например, арилгетероалкильная группа может иметь формулу -алкилен-О-арил, -алкилен-О-алкилен-арил, алкилен-NH-арил, -алкилен-NH-алкилен-арил, алкилен-S-арил, -алкилен-S-алкилен-арил и т.п. Кроме того, любой алкиленовый фрагмент в приведенных выше формулах может быть дополнительно замещен любым из заместителей, описанных или приведенных в качестве примера в настоящем документе.

«Гетероарилалкил» относится к алкильной группе, описанной в данном документе, где атом водорода замещен гетероарильной группой, описанной в данном документе. Неограничивающие примеры гетероарилалкила включают $-CH_2$ -пиридирил, $-CH_2$ -пирролил, $-CH_2$ -оксазолил, $-CH_2$ -индолил, $-CH_2$ -изоиндолил, $-CH_2$ -фуририл, $-CH_2$ -фуранил, $-CH_2$ -тиенил, $-CH_2$ -бензофуранил, $-CH_2$ -бензотиофенил, $-CH_2$ -карбазолил, $-CH_2$ -имидазолил, $-CH_2$ -тиазолил, $-CH_2$ -изоксазолил, $-CH_2$ -пиразолил, $-CH_2$ -изотиазолил, $-CH_2$ -хинолил, $-CH_2$ -изохинолил, $-CH_2$ -пиридазил, $-CH_2$ -пиримидил, $-CH_2$ -пиразил, $-CH(CH_3)$ -пиридирил, $-CH(CH_3)$ -пирролил, $-CH(CH_3)$ -оксазолил, $-CH(CH_3)$ -индолил, $-CH(CH_3)$ -изоиндолил, $-CH(CH_3)$ -фуририл, $-CH(CH_3)$ -фуранил, $-CH(CH_3)$ -тиенил, $-CH(CH_3)$ -бензофуранил, $-CH(CH_3)$ -бензотиофенил, $-CH(CH_3)$ -карбазолил, $-CH(CH_3)$ -имидазолил, $-CH(CH_3)$ -тиазолил, $-CH(CH_3)$ -изоксазолил, $-CH(CH_3)$ -пиразолил, $-CH(CH_3)$ -изотиазолил, $-CH(CH_3)$ -хинолил, $-CH(CH_3)$ -изохинолил, $-CH(CH_3)$ -пиридазил, $-CH(CH_3)$ -пиримидил, $-CH(CH_3)$ -пиразил и т.п.

«Силилокси» относится к группе $-O-SiR_3$, где R включает алкил, арил (который является замещенным или незамещенным), гетероарил (который является замещенным или незамещенным) или их комбинацию. Неограничивающие примеры силилоксигрупп включают $-O-Si(CH_3)_3$, $-O-Si(CH_3)_2tBu$, $-O-Si(tBu)_2CH_3$, $-O-Si(tBu)_3$, $-O-Si(CH_3)_2Ph$, $-O-Si(Ph)_2CH_3$ и $-O-Si(Ph)_3$.

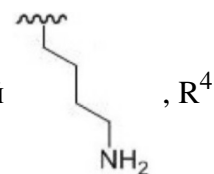
Термин «необязательно замещенный» относится к конкретному фрагменту (например, необязательно замещенной арильной группе) соединения формулы 1, который имеет один, два или более заместителей.

Термин «сложный эфир соединения» относится к любому сложному эфиру соединения, в котором любая функциональная группа $-COOH$ молекулы замещена на функциональную группу $-COOR$, или любая функциональная группа $-OH$ молекулы замещена на $-C(=O)OR$. В настоящем документе R-группа сложного эфира может представлять собой любую углеродсодержащую группу, образующую стабильную эфирную группу, которая включает, но не ограничивается ими, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероцикл, гетероциклалкил и их замещенные производные. Примеры сложного эфира могут также включать сложный эфир, такой как описанный выше, «таутомерного енола», описанного ниже.

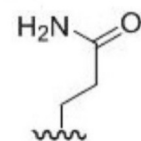
В настоящем изобретении соединение, представленное приведенной выше формулой 1, может представлять собой оптический изомер типа L или D.

Соединение, представленное вышеуказанной формулой 1, может быть представлено

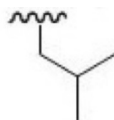
формулой 1-1, когда R^2 представляет собой H , R^3 представляет собой



представляет собой -ОН, R⁵ представляет собой Н, R⁶ представляет собой

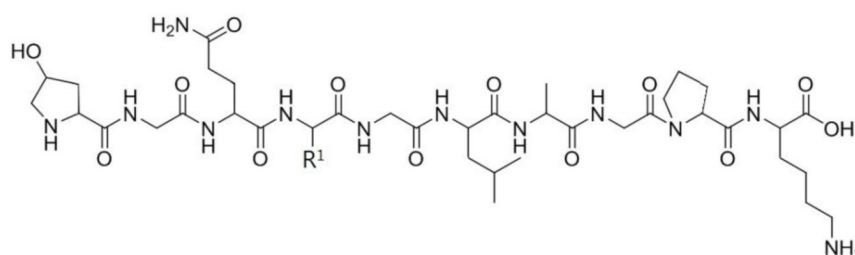


R^7 представляет собой , R^8 представляет собой H , и R^9 представляет собой N .

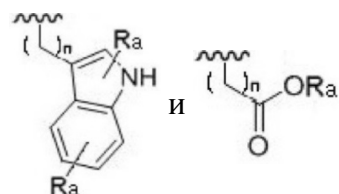
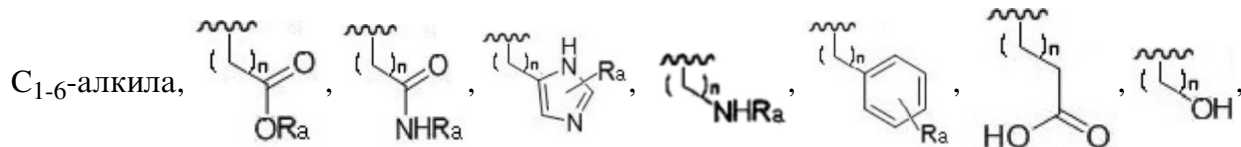


Кроме того, соединение, представленное ниже следующей формулой 1-1, может представлять собой оптический изомер типа L или D.

[Формула 1-1]



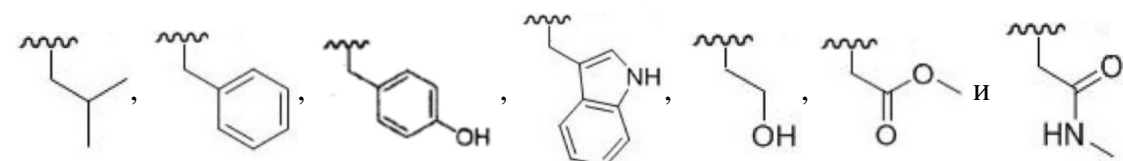
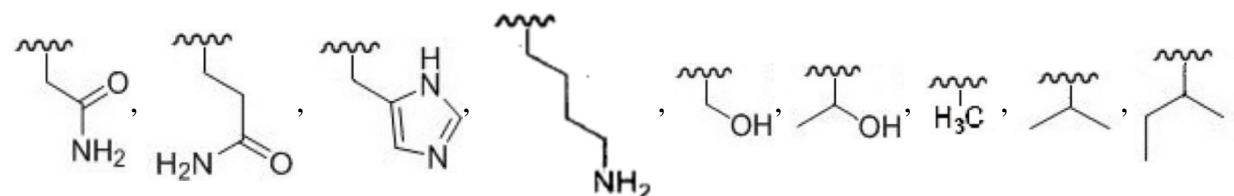
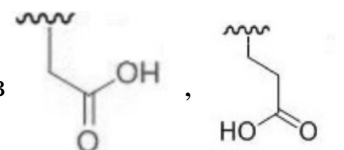
R^1 может быть выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного



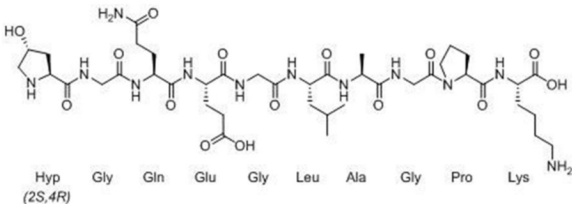
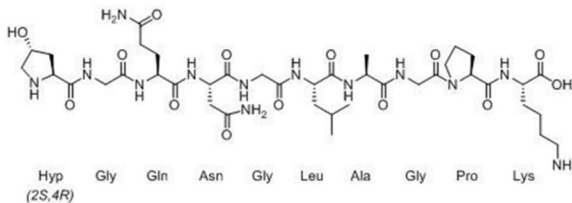
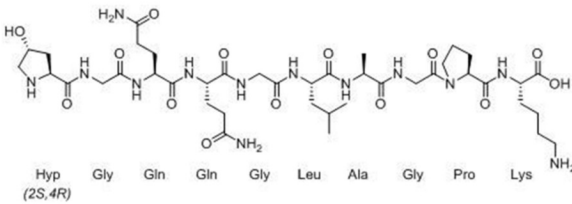
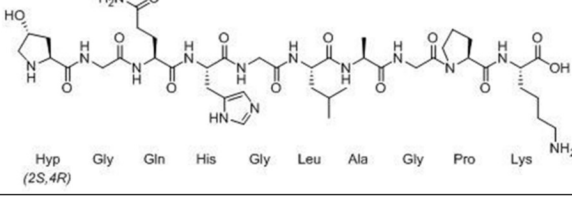
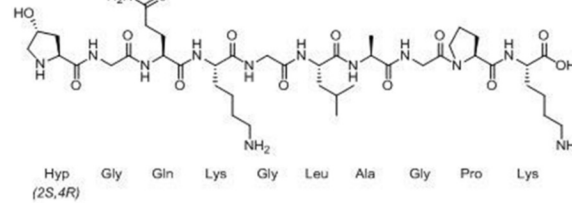
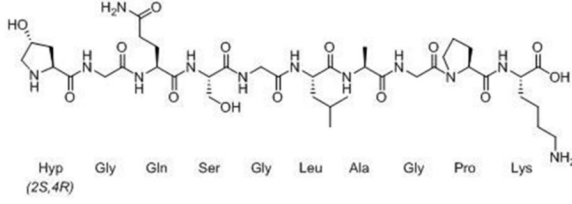
. В настоящем документе n может быть целым числом от 1 до

10, но не ограничиваться этим. R_a может представлять собой водород или C₁₋₆-алкил.

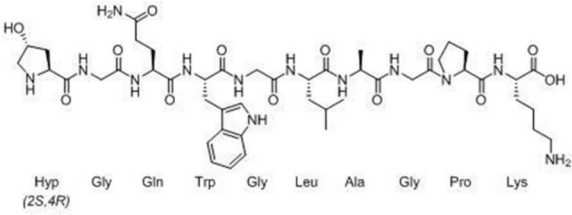
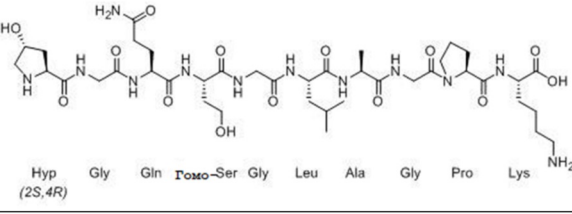
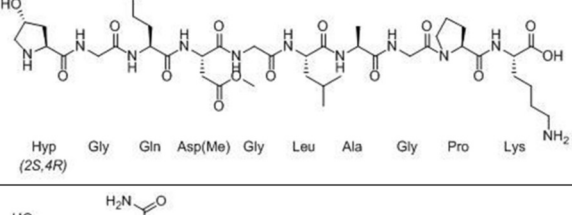
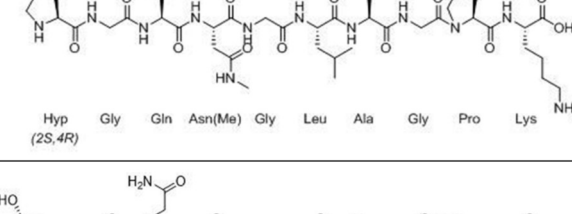
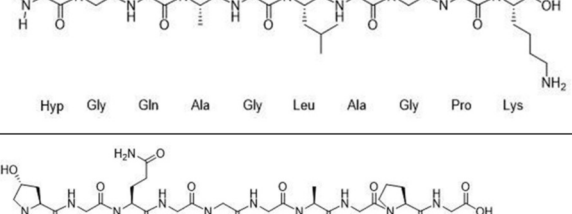
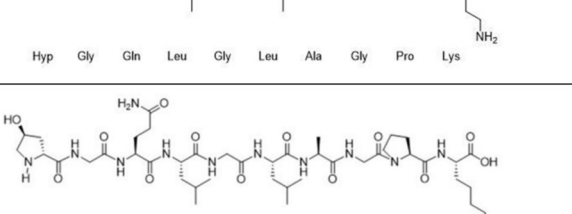
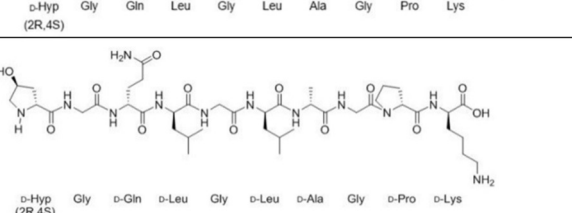
В частности, R^1 может быть выбран из группы, состоящей из

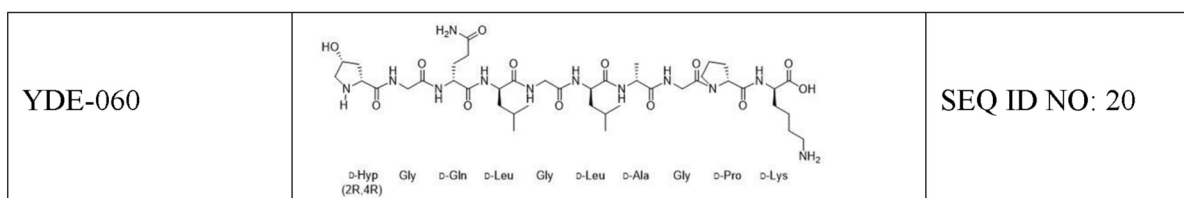


Более конкретно, соединение может представлять собой соединение, описанное в таблице 1 ниже.
[Таблица 1]

5	YDE-001	 Hyp Gly Gln Glu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 1
10	YDE-002	 Hyp Gly Gln Asn Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 2
15	YDE-003	 Hyp Gly Gln Gln Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 3
20	YDE-004	 Hyp Gly Gln His Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 4
25	YDE-005	 Hyp Gly Gln Lys Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 5
30	YDE-006	 Hyp Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 6

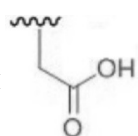
YDE-007	Hyp Gly Gln Thr Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 7
YDE-008	Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 8
YDE-009	Hyp Gly Gln Val Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 9
YDE-010	Hyp Gly Gln Ile Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 10
YDE-011	Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 11
YDE-012	Hyp Gly Gln Phe Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 12
YDE-013	Hyp Gly Gln Tyr Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 13

YDE-014	 Hyp Gly Gln Trp Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 14
YDE-026	 Hyp Gly Gln D-Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 15
YDE-027	 Hyp Gly Gln Asp(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 16
YDE-028	 Hyp Gly Gln Asn(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)	SEQ ID NO: 17
YDE-050	 Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys	SEQ ID NO: 8
YDE-053	 Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys	SEQ ID NO: 11
YDE-057	 D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2R,4S)	SEQ ID NO: 18
YDE-058	 D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys (2R,4S)	SEQ ID NO: 19

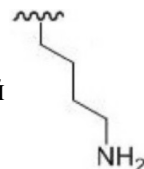


Соединение, представленное вышеуказанной формулой 1, может быть представлено

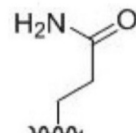
формулой 1-2, когда R^1 представляет собой



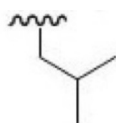
, R^3 представляет собой



R^4 представляет собой -OH, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой



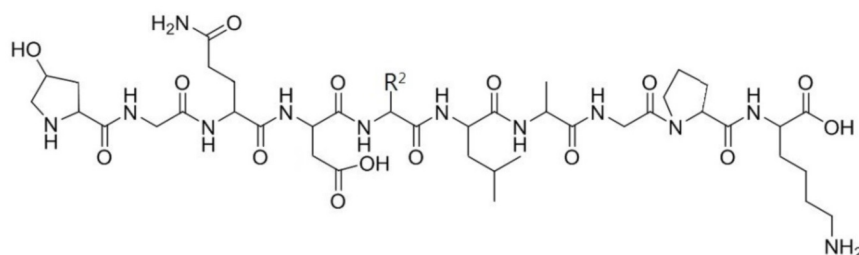
R^7 представляет собой



, R^8 представляет собой H, и R^9 представляет собой H.

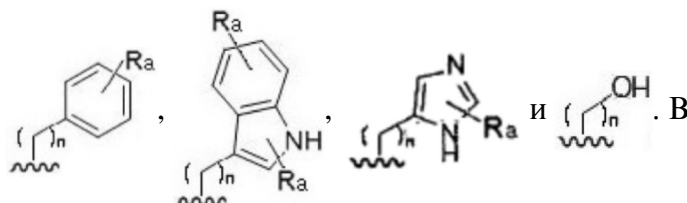
Кроме того, соединение, представленное нижеследующей формулой 1-2, может представлять собой оптический изомер типа L или D.

[Формула 1-2]



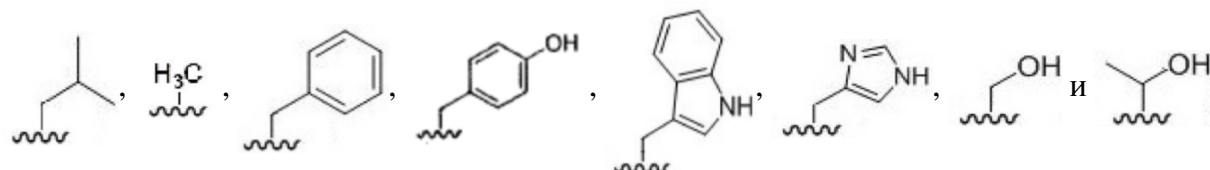
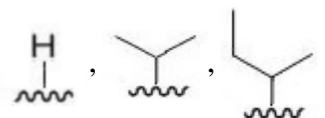
Кроме того, R^2 может быть выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного

или незамещенного C_{1-6} -алкила,



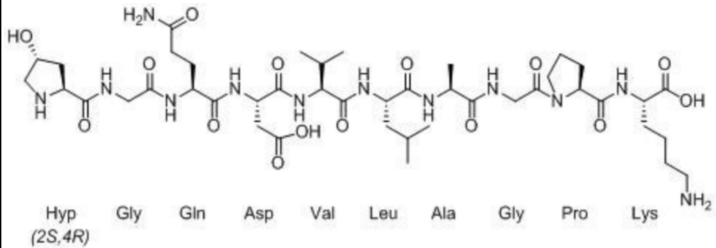
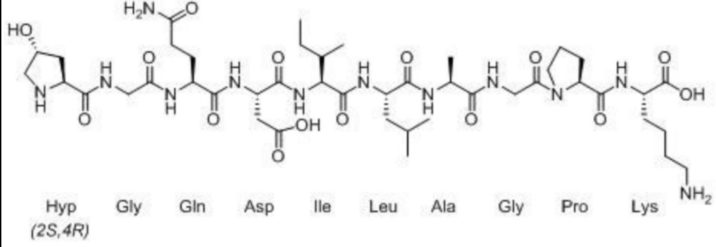
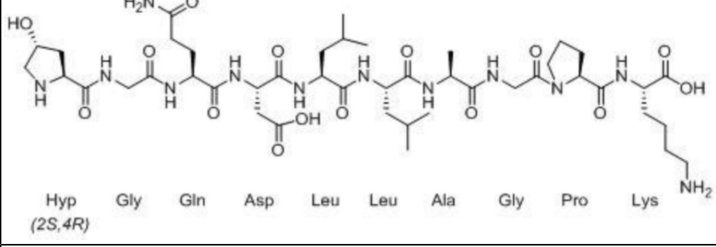
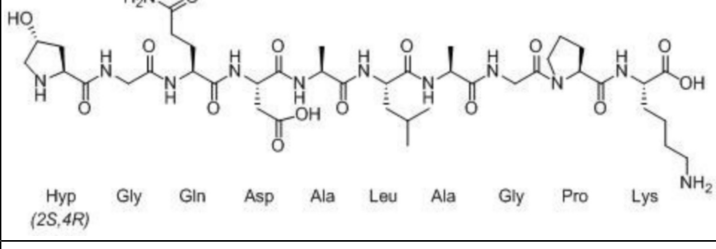
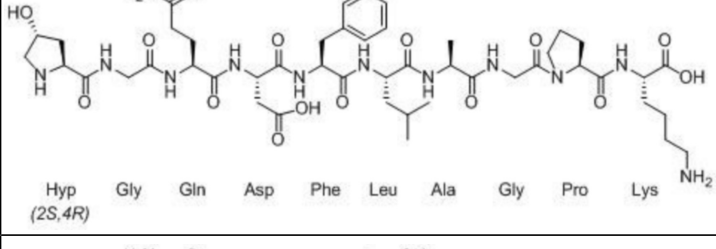
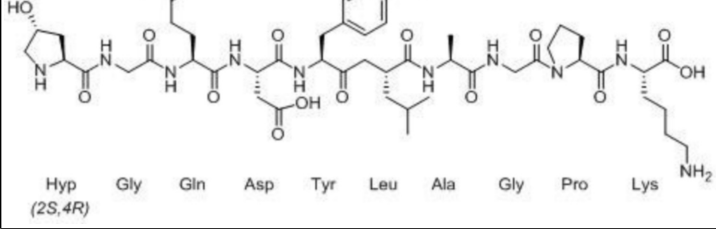
настоящем документе n может быть целым числом от 1 до 10, но не ограничивается ими. R_a может представлять собой водород или C_{1-6} -алкил.

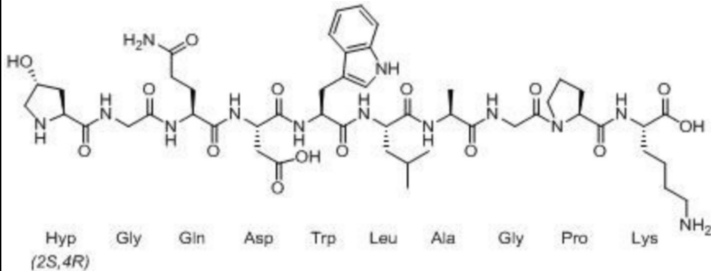
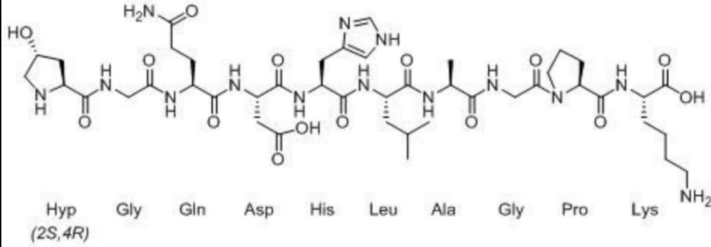
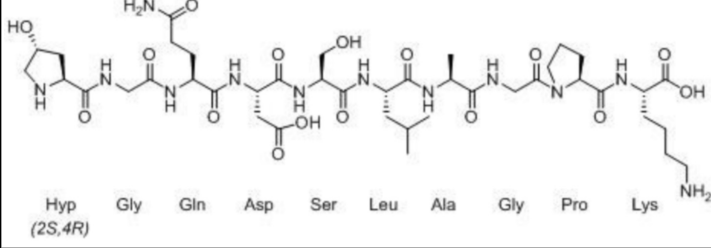
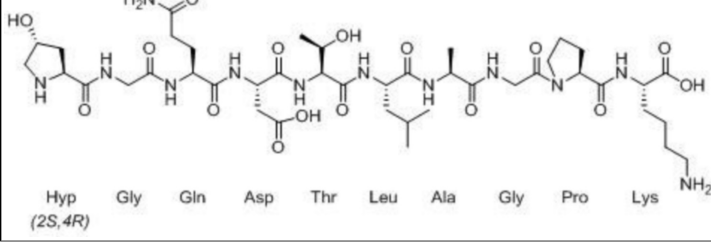
В частности, R^2 может быть выбран из группы, состоящей из

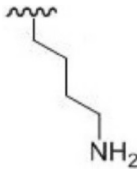
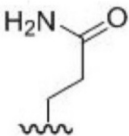
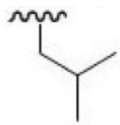


Более конкретно, соединение может представлять собой соединение, описанное в таблице 2 ниже.

[Таблица 2]

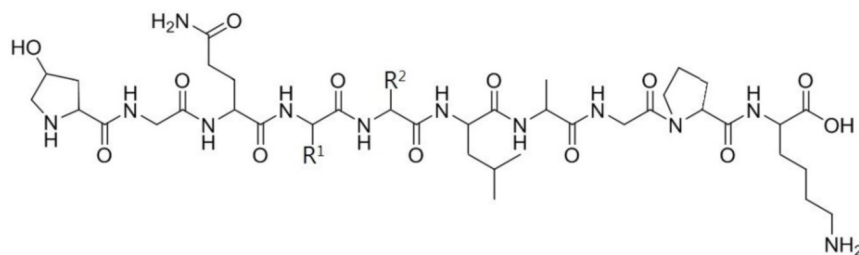
5	YDE-015	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys	SEQ ID NO: 21
10	YDE-016	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys	SEQ ID NO: 22
15	YDE-017	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Leu Leu Ala Gly Pro Lys	SEQ ID NO: 23
20	YDE-018	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Ala Leu Ala Gly Pro Lys	SEQ ID NO: 24
25	YDE-019	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Phe Leu Ala Gly Pro Lys	SEQ ID NO: 25
30	YDE-020	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Tyr Leu Ala Gly Pro Lys	SEQ ID NO: 26

YDE-021		SEQ ID NO: 27
YDE-022		SEQ ID NO: 28
YDE-023		SEQ ID NO: 29
YDE-024		SEQ ID NO: 30

Соединение, представленное вышеуказанной формулой 1, может быть представлено формулой 1-3, когда R^3 представляет собой , R^4 представляет собой -OH, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой , R^7 представляет собой , R^8 представляет собой H, и R^9 представляет собой H. Кроме того, соединение, представленное нижеуказанной формулой 1-3, может представлять собой оптический изомер типа L или D.

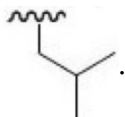
[Формула 1-3]

5



10

R¹ может представлять собой C₁₋₆-алкил. В частности, R¹ может представлять собой



15

R² может представлять собой C₁₋₆-алкил. В частности, R² может представлять собой



Более конкретно, соединение может представлять собой соединение, описанное в таблице 3 ниже.

[Таблица 3]

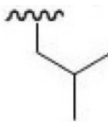
20

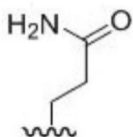
YDE-051	Chemical structure of YDE-051, a peptide derivative. The structure is labeled with amino acid abbreviations: Hyp, Gly, Gln, Leu, Ala, Leu, Ala, Gly, Pro, Lys. The side chains are defined by R¹ and R².	SEQ ID NO: 32
---------	---	---------------

25

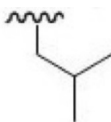
Соединение, представленное вышеуказанной формулой 1, может быть представлено

30

формулой 1-4, когда R¹ представляет собой , R² представляет собой H, R⁴

представляет собой -OH, R⁵ представляет собой H, R⁶ представляет собой ,

35

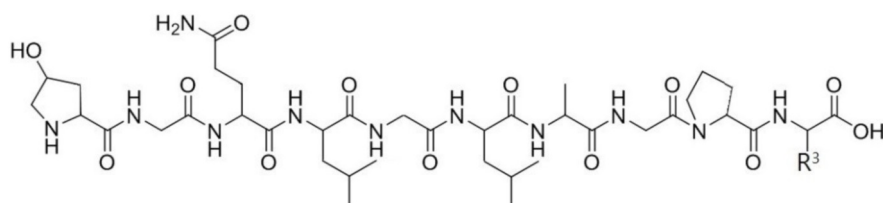
R⁷ представляет собой , R⁸ представляет собой H, и R⁹ представляет собой H.

Кроме того, соединение, представленное нижеследующей формулой 1-4, может представлять собой оптический изомер типа L или D.

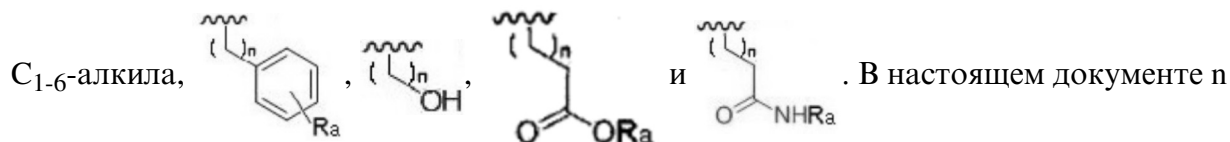
40

[Формула 1-4]

45

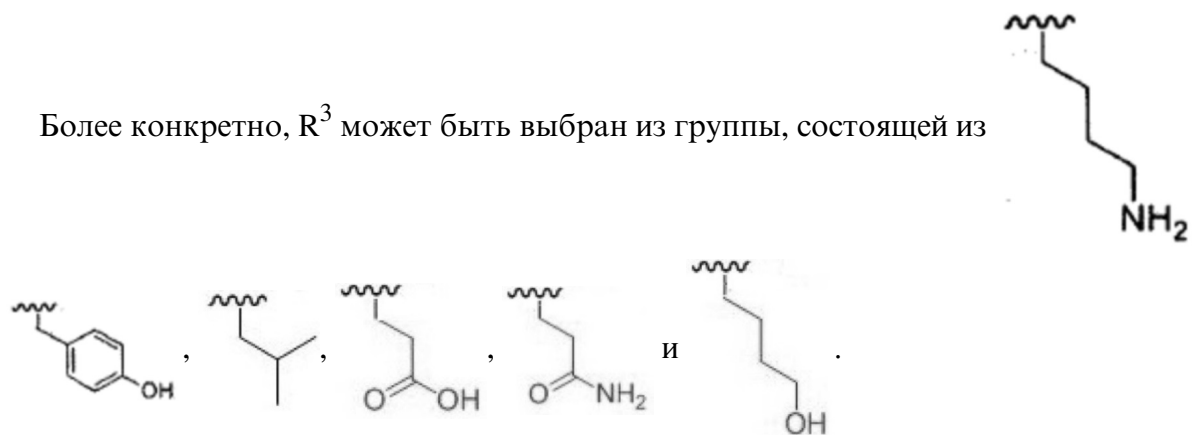


R^3 может быть выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного



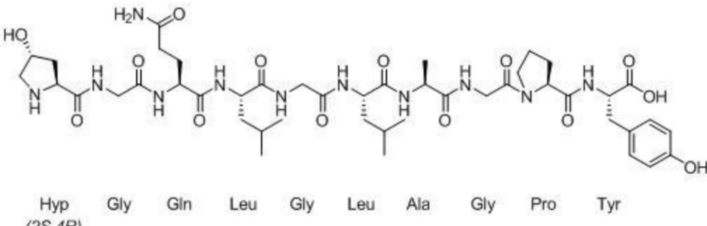
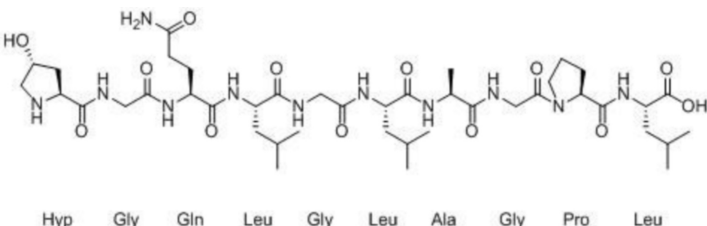
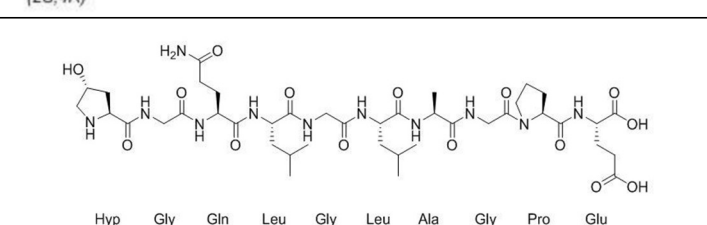
может быть целым числом от 1 до 10, но не ограничиваться этим. R_a может представлять собой водород или C_{1-6} -алкил.

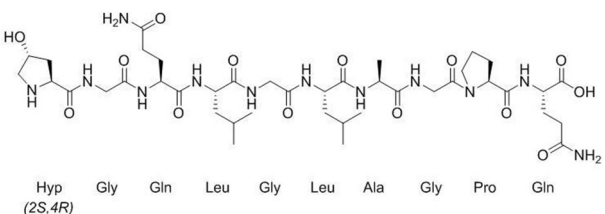
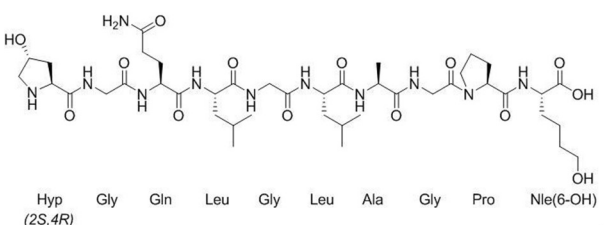
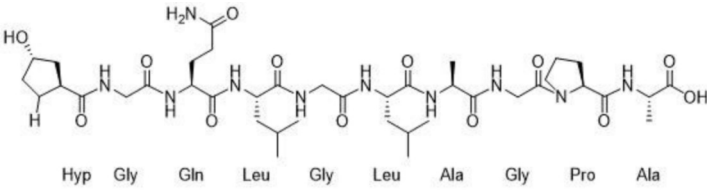
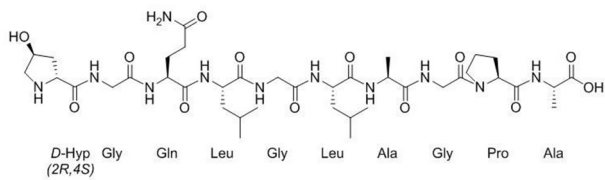
Более конкретно, R^3 может быть выбран из группы, состоящей из

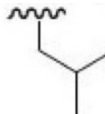


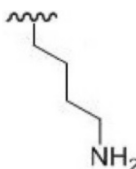
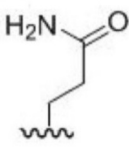
Более конкретно, соединение может представлять собой соединение, описанное в таблице 4 ниже.

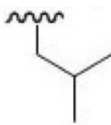
[Таблица 4]

YDE-029	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Tyr	SEQ ID NO: 33
YDE-030	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Leu	SEQ ID NO: 34
YDE-031	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Glu	SEQ ID NO: 35

5	YDE-032		SEQ ID NO: 36
10	YDE-033		SEQ ID NO: 37
15	YDE-056		SEQ ID NO: 38
20	YDE-073		SEQ ID NO: 39

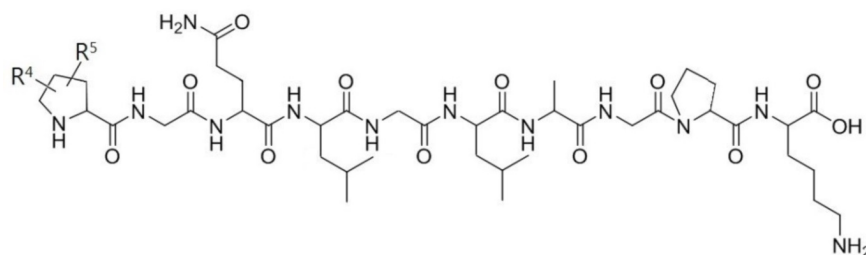
Соединение, представленное вышеуказанной формулой 1, может быть представлено формулой 1-5, когда R^1 представляет собой , R^2 представляет собой H, R^3

представляет собой , R^6 представляет собой , R^7 представляет

собой , R^8 представляет собой H, и R^9 представляет собой H. Кроме того,

соединение, представленное нижеследующей формулой 1-5, может представлять собой оптический изомер типа L или D.

[Формула 1-5]



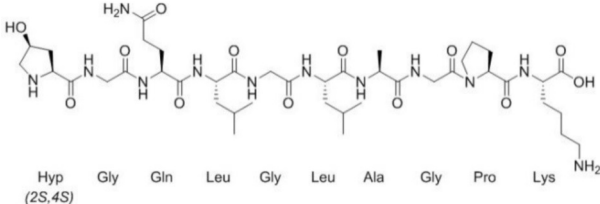
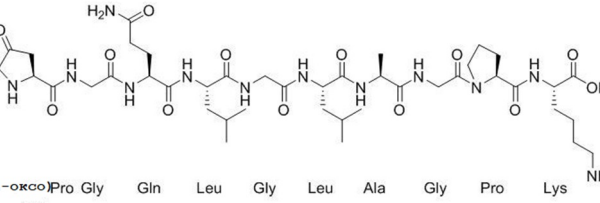
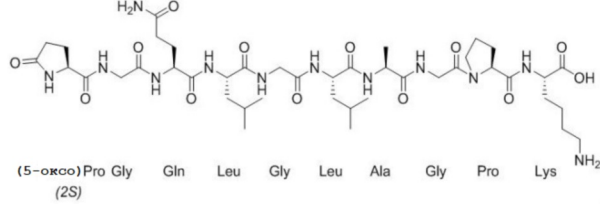
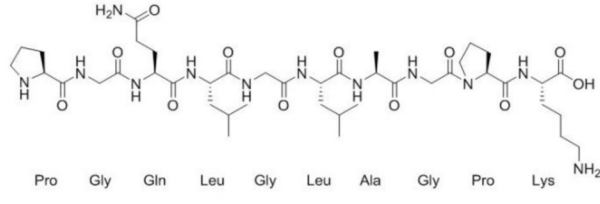
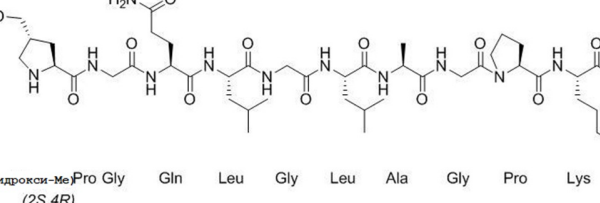
R^4 и R^5 могут независимо друг от друга быть выбраны из группы, состоящей из

замещенного или незамещенного C₁₋₆-алкила, -OR_b, =O, -CH₂OR_b и -X₂. В настоящем документе, X₂ может представлять собой независимо галоген, такой F, Cl, Br или I. R_b может представлять собой водород или C₁₋₆-алкил.

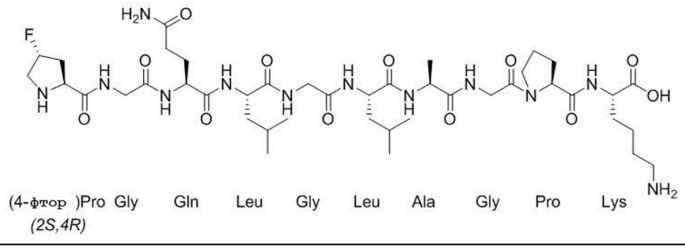
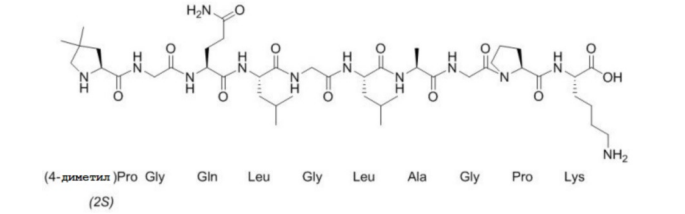
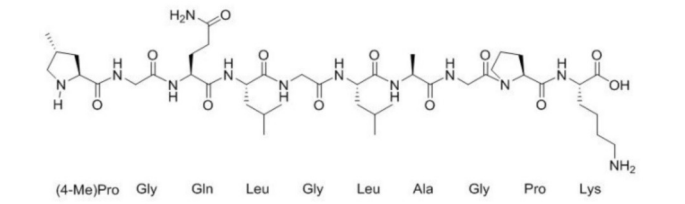
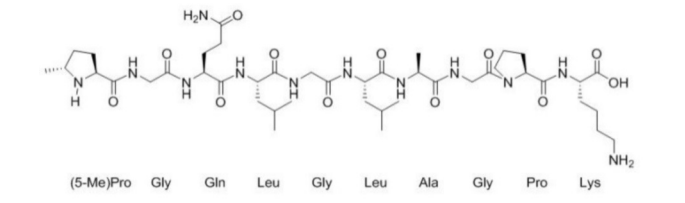
- 5 Более конкретно, R⁴ может быть выбран из группы, состоящей из H, -OH, =O, -CH₂OR_b и F; в этом случае, R⁵ может представлять собой H. Кроме того, R⁴ может представлять собой CH₃; в этом случае, R⁵ может представлять собой CH₃.

10 Более конкретно, соединение может представлять собой соединение, описанное в таблице 5 ниже.

[Таблица 5]

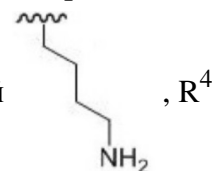
15	YDE-034		SEQ ID NO: 63
20	YDE-035		SEQ ID NO: 40
25	YDE-036		SEQ ID NO: 41
30	YDE-037		SEQ ID NO: 42
35	YDE-038		SEQ ID NO: 43

45

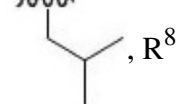
5	YDE-039		SEQ ID NO: 44
10	YDE-040		SEQ ID NO: 45
15	YDE-044		SEQ ID NO: 46
20	YDE-045		SEQ ID NO: 47

Соединение, представленное вышеуказанной формулой 1, может быть представлено

формулой 1-6, когда R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой

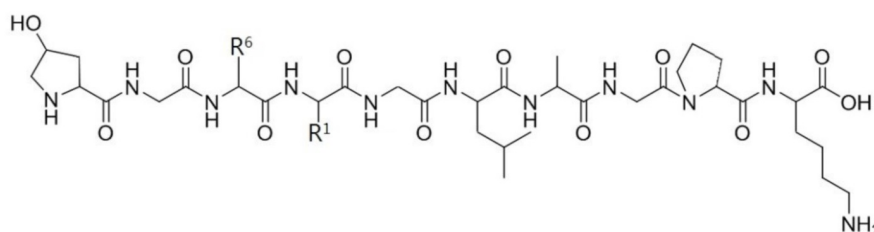


представляет собой -OH, R^5 представляет собой H, R^7 представляет собой



представляет собой H, и R^9 представляет собой H. Кроме того, соединение, представленное нижеследующей формулой 1-6, может представлять собой оптический изомер типа L или D.

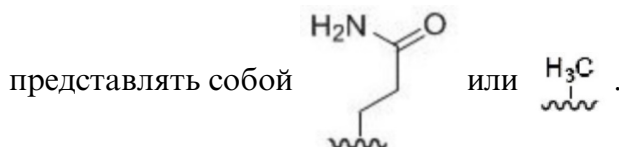
[Формула 1-6]



R^1 может представлять собой C_{1-6} -алкил. Более конкретно, R^1 может представлять



R^6 может представлять собой замещенный или незамещенный C_{1-6} -алкил, где заместитель может представлять собой $-C(=O)NH_2$. Более конкретно, R^6 может



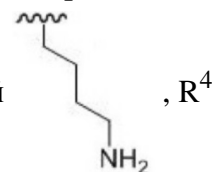
Более конкретно, соединение может представлять собой соединение, описанное в таблице 6 ниже.

[Таблица 6]

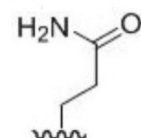
YDE-049	Hyp Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys	SEQ ID NO: 48
---------	--	---------------

Соединение, представленное вышеуказанной формулой 1, может быть представлено

формулой 1-7, когда R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой

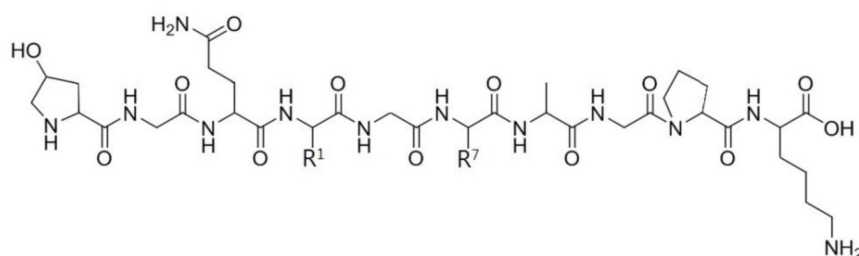


представляет собой $-OH$, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой

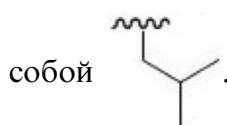


R^8 представляет собой H, и R^9 представляет собой H. Кроме того, соединение, представленное нижеследующей формулой 1-7, может представлять собой оптический изомер типа L или D.

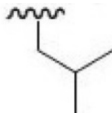
[Формула 1-7]



R^1 может представлять собой C_{1-6} -алкил. Более конкретно, R^1 может представлять

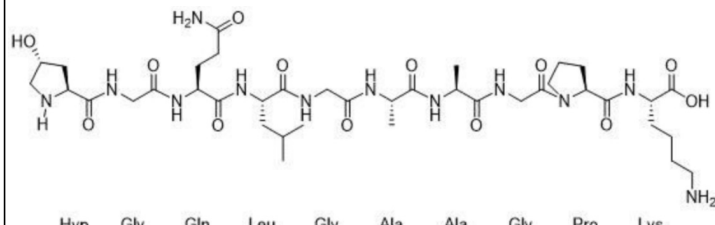


R^7 может представлять собой незамещенный C_{1-6} -алкил. Более конкретно, R^7 может

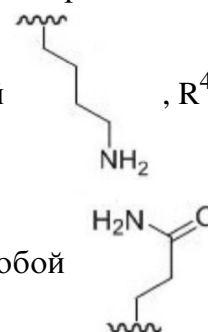
представлять собой  или .

Более конкретно, соединение может представлять собой соединение, описанное в

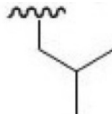
[Таблица 7]

YDE-052		SEQ ID NO: 49
---------	--	---------------

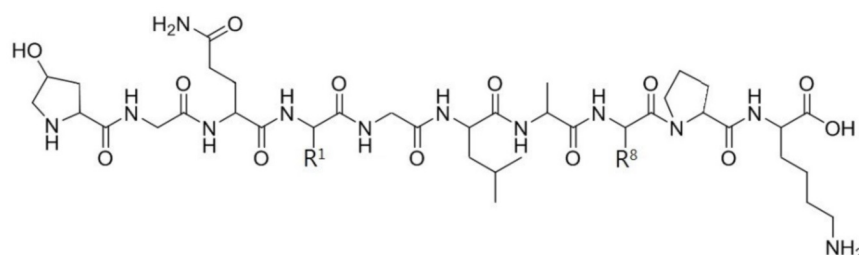
Соединение, представленное вышеуказанной формулой 1, может быть представлено формулой 1-8, когда R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой

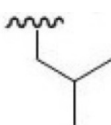


представляет собой -OH, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой

R^7 представляет собой , и R^9 представляет собой H. Кроме того, соединение, представленное нижеуказанной формулой 1-8, может представлять собой оптический изомер типа L или D.

[Формула 1-8]

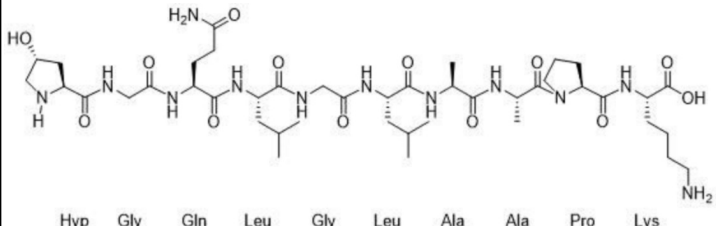


R^1 может представлять собой C_{1-6} -алкил. Более конкретно, R^1 может представлять собой .

R^8 может представлять собой водород или C_{1-6} -алкил. Более конкретно, R^8 может представлять собой  или .

Более конкретно, соединение может представлять собой соединение, описанное в таблице 8 ниже.

[Таблица 8]

YDE-054		SEQ ID NO: 50
---------	--	---------------

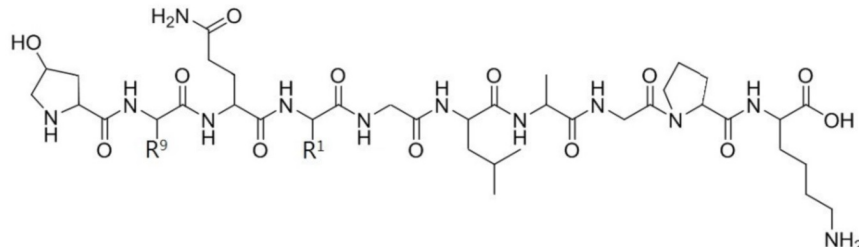
Соединение, представленное вышеуказанной формулой 1, может быть представлено формулой 1-9, когда R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой

представляет собой -OH, R^5 представляет собой H, R^6 представляет собой

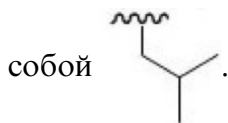
R^7 представляет собой

представленное ниже следующей формулой 1-9, может представлять собой оптический изомер типа L или D.

[Формула 1-9]



R^1 может представлять собой C_{1-6} -алкил. Более конкретно, R^1 может представлять собой

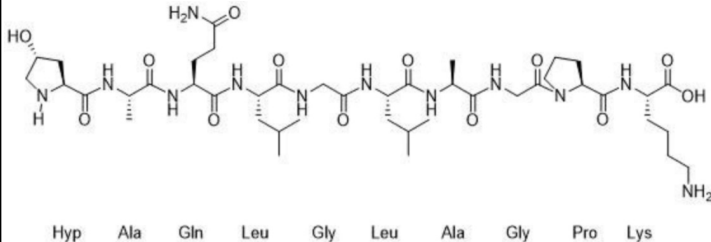
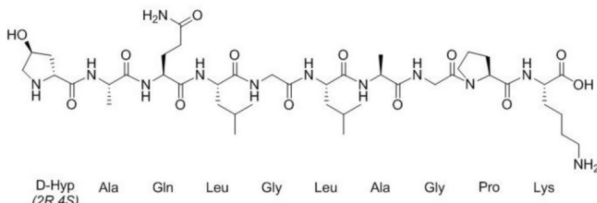


R^9 может представлять собой водород или C_{1-6} -алкил. Более конкретно, R^9 может представлять собой



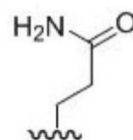
Более конкретно, соединение может представлять собой соединение, описанное в таблице 9 ниже.

[Таблица 9]

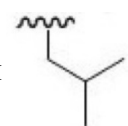
YDE-048	 Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys	SEQ ID NO: 51
YDE-072	 D-Hyp (2R,4S) Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys	SEQ ID NO: 53

Соединение, представленное вышеуказанной формулой 1, может быть представлено формулой 1-10, когда R^2 представляет собой H, R^4 представляет собой -OH, R^5

представляет собой H, R^6 представляет собой

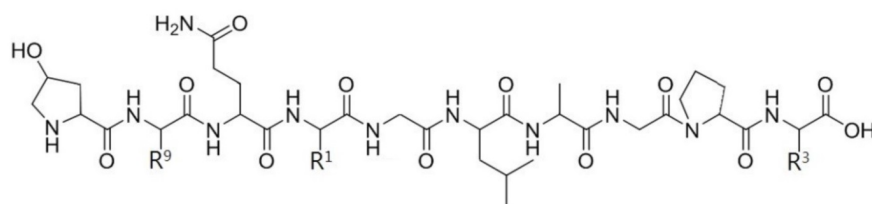


, R^7 представляет собой



и R^8 представляет собой H. Кроме того, соединение, представленное нижеследующей формулой 1-10, может представлять собой оптический изомер типа L или D.

[Формула 1-10]



R^1 может представлять собой C_{1-6} -алкил. Более конкретно, R^1 может представлять



В этом случае R^3 может представлять собой C_{1-6} -алкил. Более конкретно, R^3 может представлять собой

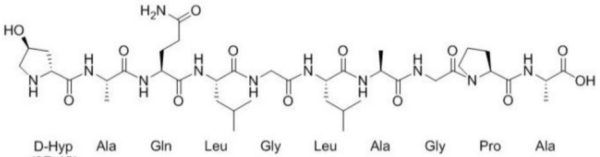


В этом случае R^9 может представлять собой C_{1-6} -алкил. Более конкретно, R^9 может



Более конкретно, соединение может представлять собой соединение, описанное в таблице 10 ниже.

[Таблица 10]

YDE-074	 D-Hyp(2R,4S) Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala	SEQ ID NO: 52
---------	--	---------------

Соединения, представленные приведенными выше формулами с 1-1 по 1-10, могут быть любыми, выбранными из группы, состоящей из HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asn-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Gln-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-His-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Lys-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Ser-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Thr-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Ala-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Val-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Ile-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Phe-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Tyr-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Trp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Ser(гомо)-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp(Me)-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asn(Me)-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, D-HyP(2R,4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, D-Hyp(2R,4S)-Gly-D-Gln-D-Leu-Gly-D-Leu-D-Ala-Gly-D-Pro-D-Lys, D-Hyp(2R, 4R)-Gly-D-Gln-D-Leu-Gly-D-Leu-D-Ala-Gly-D-Pro-D-Lys,

HyP-Gly-Gln-Asp-Val-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Ile-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Leu-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Ala-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Phe-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Tyr-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Trp-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-His-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Ser-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Thr-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Leu-Ala-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Tyr, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Leu, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Glu, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Gln, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Nle(6-OH), HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala, D-HyP(2R,4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala,

Hyp(2S,4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-оксо)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (5-оксо)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-гидроксид-Мет)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-фтор)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-диметил)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-Мет)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (5-Мет)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,

Hyp-Gly-Ala-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Ala-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Ala-Pro-Lys, Hyp-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, D-Hyp(2R,4S)-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys и D-Hyp(2R,4S)-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala.

Другой аспект настоящего изобретения относится к пептиду, имеющему аминокислотную последовательность, представленную HyP-Gly-Gln-Хаа-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys. В настоящем документе Хаа может быть выбран из группы, состоящей из Glu, Asn, Gln, His, Lys, Ser, Thr, Ala, Val, Ile, Leu, Phe, Tyr, Trp, гомо-Ser, Asp (Me) и Asn (Me).

Пептид может быть вариантом производного пептида коллагена типа II α1. Коллаген типа II α1 может быть выделен из внеклеточного матрикса, полученного из хондроцитов животных.

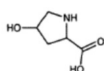
Термин «пептид», используемый в настоящем изобретении, относится к соединению, в котором две или большее число аминокислот связаны пептидной связью. Кроме того, в зависимости от количества составляющих аминокислот пептиды подразделяются на дипептиды, трипептиды, тетрапептиды и т.п. Олигопептид имеет около 10 или меньшее

5 число пептидных связей, а полипептид имеет множество пептидных связей. Кроме того, пептид по настоящему изобретению включает мутированный пептид, в котором его аминокислотный остаток является замещенным.

Термин «НуР», используемый в настоящем изобретении, относится к аминокислоте, называемой гидроксипролином, в которой гидроксильная группа (-ОН) связана с

10 атомом углерода в положении 4 пролина. НуР имеет структуру $C_5H_9NO_3$ и может быть представлена нижеследующей формулой 2.

[Формула 2]



НуР может включать все изомеры. Кроме того, НуР может представлять собой изомер со стереохимией «2S,4R», если не указано иное.

Термин «2S,4R» относится к R, S-номенклатуре, с помощью которой указывают стереохимическую конфигурацию хиральной молекулы. Типичная хиральная молекула имеет хиральный центр, такой как асимметричный атом углерода. Поскольку хиральный

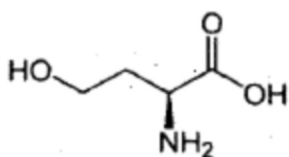
20 центр имеет четыре различные группы заместителей (или замещающих атомов), их приоритет определяется заранее определенной процедурой. Как только порядок четырех заместителей определен с помощью цифр (1), (2), (3) и (4), то заместитель самого низкого порядка (4) располагается как можно дальше от наблюдателя, а остальные заместители

25 располагаются от высшего порядка к низшему. Буква R (или прямой на латинском языке, правый) указывает расположение, в котором последовательность (1) - (2) - (3) поворачивает направо. S (или левосторонний, левый) указывает расположение, в котором эта последовательность поворачивается влево.

Термином «гомо-Ser», используемым в настоящем изобретении, обозначается

30 гомосерин и относится к α -аминокислоте, имеющей гидроксильную группу в боковой цепи. Гомо-Ser не является аминокислотой, входящей в состав белок, а представляет собой промежуточное звено в биосинтезе треонина и метионина в микроорганизмах и растениях. Гомо-Ser может иметь следующую Формулу 3.

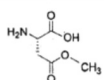
[Формула 3]



Термин «Asp(Me)», используемый в настоящем изобретении, обозначает

40 аминокислоту, в которой атом водорода гидроксильной группы (ОН), связанный с атомом углерода в положении 4 аспарагиновой кислоты, замещен метильной группой (CH_3). Asp(Me) может иметь следующую формулу 4.

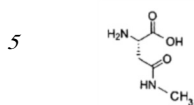
[Формула 4]



Термин «Asn(Me)», используемый в настоящем изобретении, обозначает аминокислоту, в которой атом водорода аминогруппы (NH_2), связанный с атомом

углерода в положении 4 аспарагина, замещен метильной группой (CH₃), Asn(Me) может иметь следующую Формулу 5.

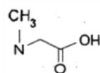
[Формула 5]



В дополнение, еще один аспект настоящего изобретения относится к пептиду, имеющему аминокислотную последовательность, представленную HyP-Gly-Gln-Asp-Хаа-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys. В настоящем документе Хаа может быть выбран из группы, состоящей из Val, Ile, Leu, Ala, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr и (N-Me)Gly.

Термин «(N-Me)Gly», используемый в настоящем изобретении, обозначает аминокислоту, в которой атом водорода аминогруппы (NH₂), связанный с атомом углерода в положении 2 глицина, замещен метильной группой (CH₃). (N-Me)Gly может иметь следующую формулу 6.

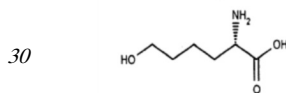
[Формула 6]



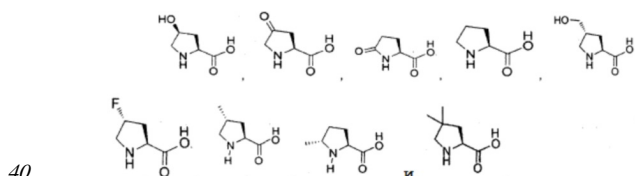
Еще один аспект настоящего изобретения относится к пептиду, имеющему аминокислотную последовательность, представленную HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Хаа. В настоящем документе Хаа может быть выбран из группы, состоящей из Tyr, Leu, Glu, Gln, Ala и Nle(6-OH).

Термин «Nle(6-OH)», используемый в настоящем изобретении, относится к аминокислоте, в которой гидроксильная группа (-OH) связана с атомом углерода в положении 6 норлейцина. Nle(6-OH) имеет структуру C₅H₁₁NO₃ и может быть представлен следующей формулой 7.

[Формула 7]



Еще один аспект настоящего изобретения относится к пептиду, имеющему аминокислотную последовательность, представленную PD-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys. В настоящем документе PD может быть любым, выбранным из группы, состоящей из следующих формул.

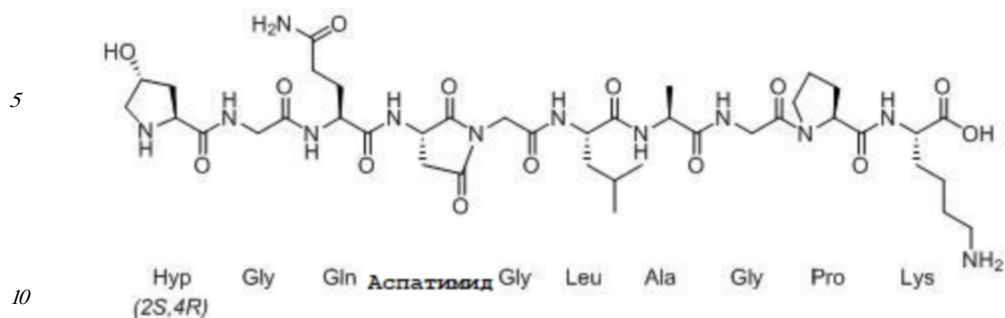


Еще один аспект настоящего изобретения относится к пептиду, имеющему любую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из Ala-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys (SEQ ID NO: 54), Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Ala-Lys (SEQ ID NO: 55), HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala (SEQ ID NO: 56), HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Gly (SEQ ID NO: 57), HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu (SEQ ID NO: 58), D-HyP(2R,4S)-Gly-D-Gln-D-Leu-Gly-D-Leu (SEQ ID NO: 59), HyP-Gly-Gln-Leu-Gly (SEQ ID NO: 60), HyP-Gly-Gln-D-Leu-Gly (SEQ ID NO: 61) и D-HyP(2R,4S)-Gly-Gln-Leu-Gly (SEQ ID NO: 62).

Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному

формулой 8.

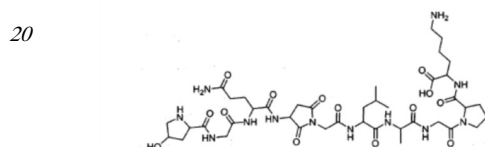
[Формула 8]



Соединение, представленное приведенной выше формулой 8, обозначает соединение, в котором Asp модифицирован до аспартимида реакцией дегидратационной конденсации гидроксильной группы (-OH), связанной с атомом углерода в положении 4 Asp в аминокислотной последовательности, представленной HyP-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, с пептидной связью Asp-Gly.

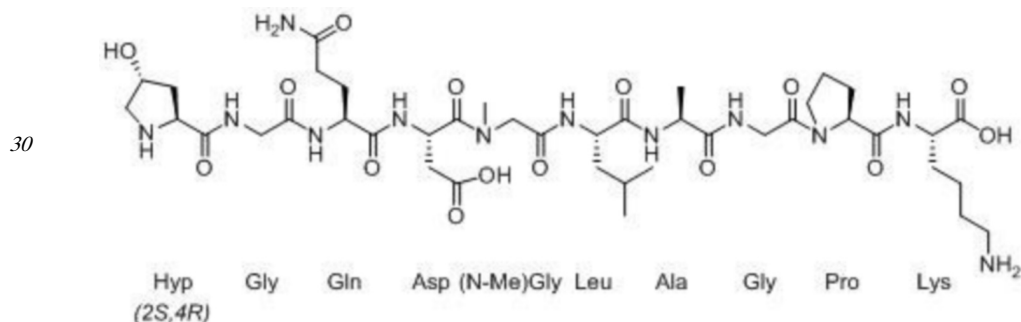
Модифицированное соединение может представлять собой соединение, представленное следующей формулой 9.

[Формула 9]



Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному формулой 10.

[Формула 10]



Соединение, представленное формулой 10, может представлять собой соединение, имеющее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения глазного заболевания, которая содержит соединение или пептид в качестве активного фармацевтического ингредиента.

В частности, глазное заболевание может представлять собой заболевание, выбранное из группы, состоящей из ретинопатии, кератита, сухой макулярной дегенерации, влажной макулярной дегенерации, синдрома сухого глаза, поражения кератоконъюнктивального эпителия, пролиферативной витреоретинопатии, пигментной ретинопатии, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных, пролиферативной ретинопатии, ишемической ретинопатии, эпидемического кератоконъюнктивита, атопического кератита, верхнего лимбического кератита, сухого кератита при птеригиуме, фликтенулезного кератоконъюнктивита, склерита, отторжения трансплантата роговицы, хориоидальной неоваскуляризации, неоваскулярной глаукомы, ишемической оптической невропатии,

ретролентальной фиброплазии, диабетической макулопатии, неоваскулярного изменения радужки, эритроза, миопии, болезни Гиппеля-Линдау, глазного гистоплазмоза, окклюзии центральной вены сетчатки, синдрома Шегрена и синдрома Стивенса-Джонсона.

Предпочтительно, чтобы глазное заболевание могло быть заболеванием, выбранным из группы, состоящей из ретинопатии, кератита, макулярной дегенерации, синдрома сухого глаза и поражения кератоконъюнктивального эпителия.

Поражение кератоконъюнктивального эпителия может быть связано с послеоперационной хирургией, лекарственным воздействием, травмой или ношением контактных линз.

В частности, композиция для лечения заболевания глаз, которая включает соединение или пептид в качестве активного фармацевтического ингредиента, может дополнительно содержать по меньшей мере одну добавку, выбранную из группы, состоящей из носителя, вспомогательного вещества, способствующего распадемости вещества, подсластителя, покрывающего агента, способствующего набуханию агента, смазывающего вещества, способствующего скольжению агент, ароматизатора, антиоксиданта, буфера, бактериостатика, разбавителя, способствующего образованию дисперсии агента, поверхностно-активного вещества и связующего вещества. В частности, состав для парентерального введения может представлять собой стерилизованный водный раствор, неводный раствор, суспензию, эмульсию, лиофилизированный препарат, суппозиторий и т.п.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения глазного заболевания, который включает введение соединения или пептида субъекту.

Доза соединения или пептида может быть отрегулирована в зависимости от таких различных факторов, как тип заболевания, тяжесть заболевания, вид и количество активных фармацевтических ингредиентов и других ингредиентов, содержащихся в фармацевтической композиции, типа состава, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и диеты пациента, времени и пути введения, продолжительности лечения и одновременно принимаемых лекарственных соединений.

Однако для достижения желаемого действия эффективное количество соединения или пептида, содержащегося в фармацевтической композиции, может составлять от 0,0001 мкг/день до 100 мкг/день. В таком случае введение может осуществляться один раз в день или разбиваться на несколько приемов. В частности, концентрация соединения или пептида, содержащегося в фармацевтической композиции, может составлять от 1000 мкМ до 0,001 мкМ. Также концентрация соединения или пептида, содержащегося в фармацевтической композиции, может составлять от 100 мкМ до 0,005 мкМ или от 50 мкМ до 0,02 мкМ.

Кроме того, при необходимости концентрация соединения или пептида, содержащегося в фармацевтической композиции, может составлять от 30 мкМ до 1 мкМ. Кроме того, концентрация соединения или пептида, содержащегося в фармацевтической композиции, может составлять от 0,01 мкМ до 1 мкМ.

Кроме того, субъектом может быть млекопитающее, в частности человек. Специалист в данной области может соответствующим образом выбрать способ введения с учетом способа введения, объема и вязкости жидкости тела, и т.п. В частности, введение может осуществляться любым путем, выбранным из группы, состоящей из нанесения, внутривенного, внутриартериального, внутрибрюшинного, внутримышечного, интратерального, чрескожного, интраназального, ингаляционного, местного, ректального, орального, внутриглазного и внутрикожного введения. В частности, соединение предпочтительно можно наносить на поверхность глаз в глазных каплях.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения или пептидов для лечения глазного заболевания.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения или пептидов для приготовления фармацевтической композиции для лечения глазного

заболевания. Далее настоящее изобретение более подробно поясняется с помощью нижеследующих рабочих примеров. Однако нижеследующие рабочие примеры предназначены для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения. Объем настоящего изобретения ими не ограничивается.

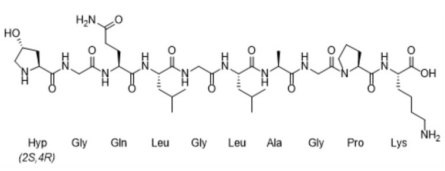
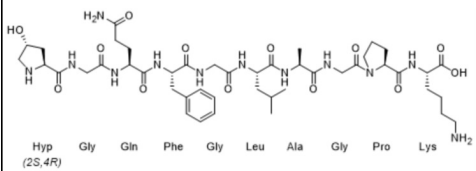
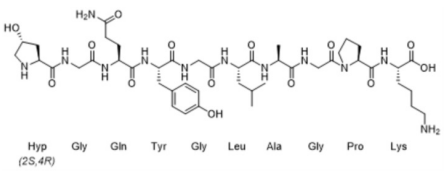
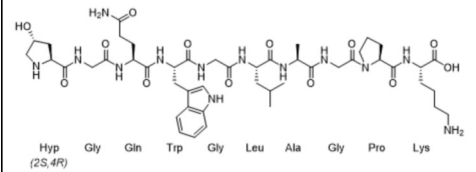
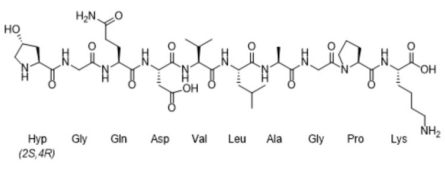
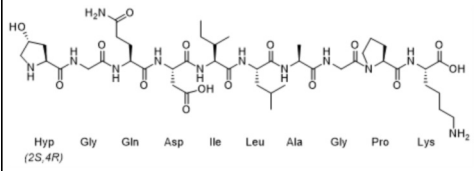
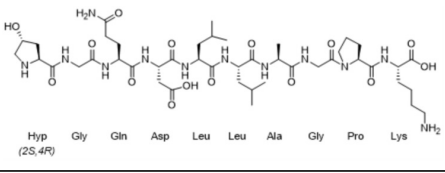
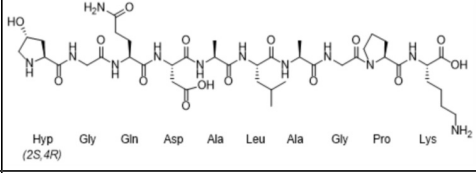
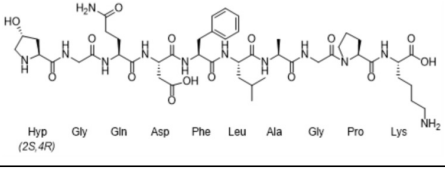
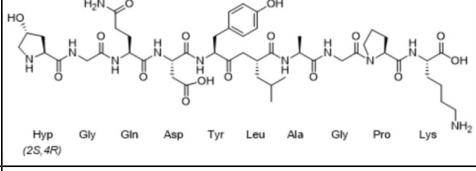
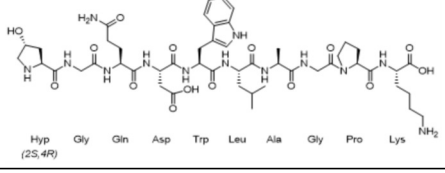
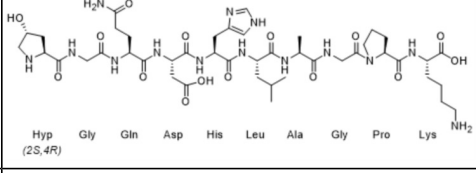
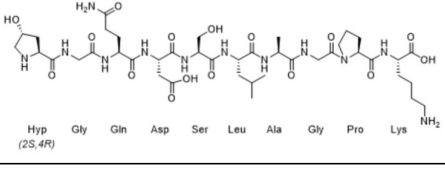
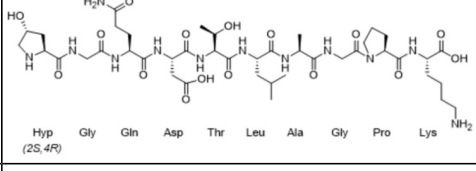
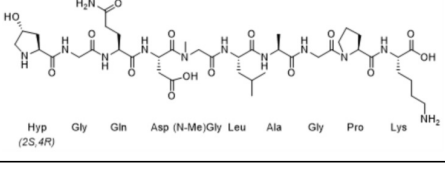
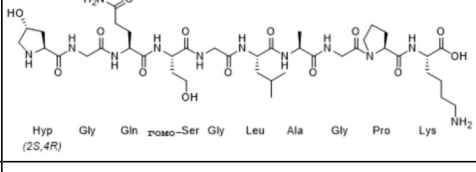
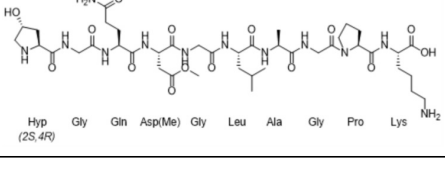
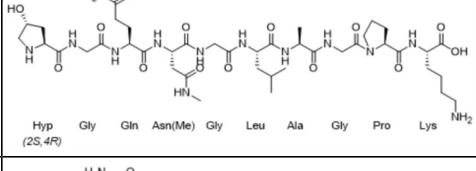
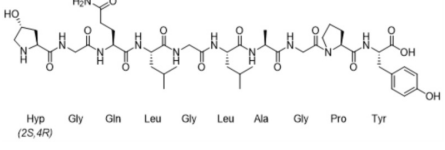
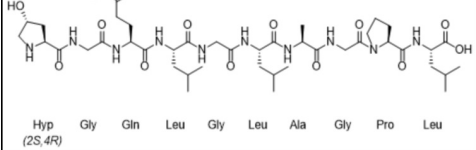
Рабочий пример 1: получение производных YDE

Анализ белка внеклеточного матрикса, полученного из хондроцитов животных, проводился в группе Пэка (Баек) Центра биомедицинской масс-спектрометрии (Diatech Korea Co., Ltd., Сеул, Корея). Пролин-GQDGLAGPK (P-GQDGLAGPK), который является частью аминокислотной последовательности белка коллагена типа II $\alpha 1$, был получен с помощью анализа вышеуказанного белка. Пептиды с YDE-001 по YDE-075 были синтезированы в ANYGEN (Кванджу, Корея) путем замены части вышеуказанного пептида (фиг.1 и таблица 11).

Процесс синтеза пептидов YDE-001 - YDE-075 и процедура их очистки, проводимая компанией ANYGEN, изображены на фиг.2 и 3.

[Таблица 11]

№№	Структура соединения	№№	Структура соединения
YY-101		YY-102	
YDE-001		YDE-002	
YDE-003		YDE-004	
YDE-005		YDE-006	
YDE-007		YDE-008	
YDE-009		YDE-010	

5	YDE-011		YDE-012	
10	YDE-013		YDE-014	
15	YDE-015		YDE-016	
20	YDE-017		YDE-018	
25	YDE-019		YDE-020	
30	YDE-021		YDE-022	
35	YDE-023		YDE-024	
40	YDE-025		YDE-026	
45	YDE-027		YDE-028	
	YDE-029		YDE-030	

5

10

15

20

25

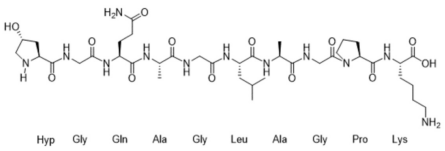
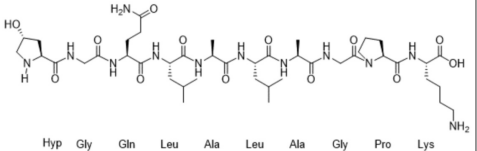
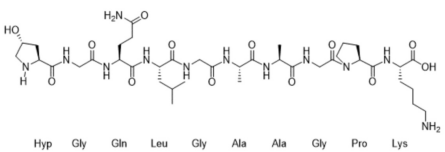
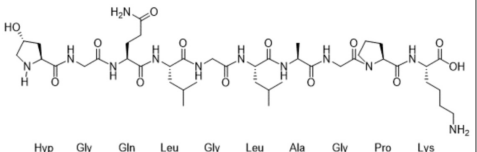
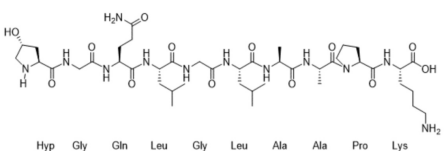
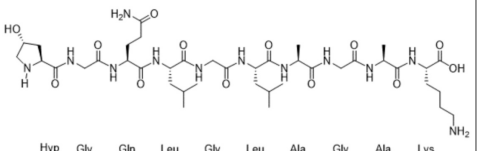
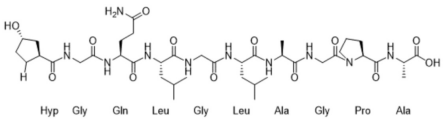
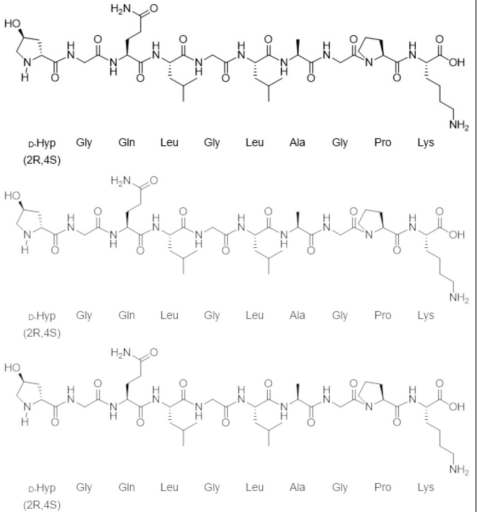
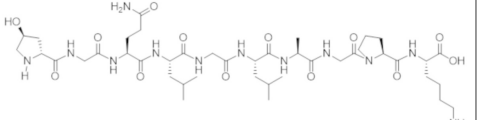
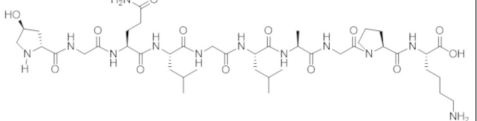
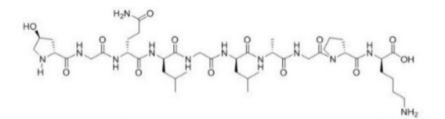
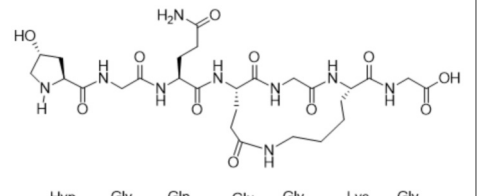
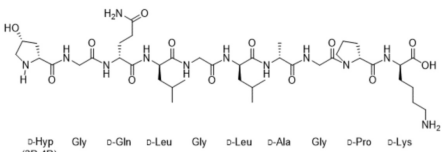
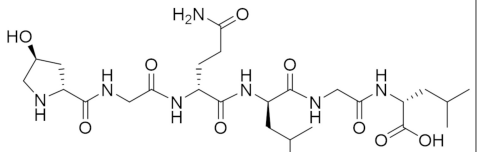
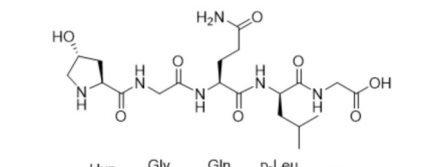
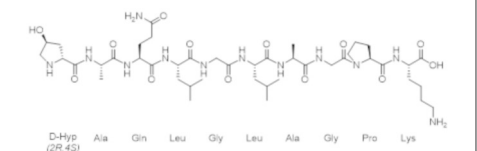
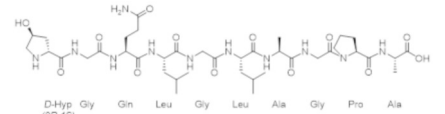
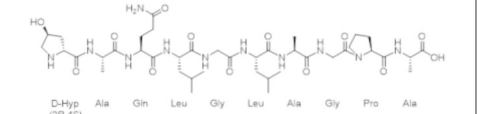
30

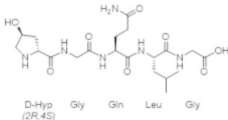
35

40

45

YDE-031	Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Glu (2<i>S</i>,4<i>R</i>)	YDE-032	Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Gln (2<i>S</i>,4<i>R</i>)
YDE-033	Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Nle(6-OH) (2<i>S</i>,4<i>R</i>)	YDE-034	Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2<i>S</i>,4<i>S</i>)
YDE-035	(4-оксо)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2<i>S</i>)	YDE-036	(5-оксо)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2<i>S</i>)
YDE-037	Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys	YDE-038	(11-эпимер-леу)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2<i>S</i>,4<i>R</i>)
YDE-039	(4-фтор)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2<i>S</i>,4<i>R</i>)	YDE-040	(4-диметил)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2<i>S</i>)
YDE-041	Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala (2<i>S</i>,4<i>R</i>)	YDE-042	Hyp Gly Gln Leu Gly Leu (2<i>S</i>,4<i>R</i>)
YDE-043	Hyp Gly Gln Leu Gly (2<i>S</i>,4<i>R</i>)	YDE-044	(4-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
YDE-045	(5-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys	YDE-047	Ala Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
YDE-048	Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys	YDE-049	Hyp Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

5	YDE-050  Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys	YDE-051  Hyp Gly Gln Leu Ala Leu Ala Gly Pro Lys
	YDE-052  Hyp Gly Gln Leu Gly Ala Ala Gly Pro Lys	YDE-053  Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
10	YDE-054  Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys	YDE-055  Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Ala Lys
15	YDE-056  Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala	YDE-057  D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
20		YDE-057  D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
25		YDE-057  D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
30	YDE-058  D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys	YDE-059  Hyp Gly Gln Glu Gly Lys Gly
35	YDE-060  D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys	YDE-064  D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu
40	YDE-066  Hyp Gly Gln D-Leu Gly	YDE-072  D-Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
45	YDE-073  D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala	YDE-074  D-Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala

YDE-075			
---------	---	--	--

Экспериментальный пример 1: анализ производных YDE

Производные YDE, полученные в рабочем примере 1, анализировали с помощью ВЭЖХ. В результате было подтверждено, что чистота синтезированных YDE-001, YDE-002, YDE-003, YDE-004, YDE-005, YDE-006, YDE-007, YDE-008, YDE-009, YDE-010, YDE-011, YDE-012, YDE-013, YDE-014, YDE-015, YDE-016, YDE-017, YDE-018, YDE-019, YDE-020, YDE-021, YDE-022, YDE-023, YDE-024, YDE-025, YDE-026, YDE-027, YDE-028, YDE-029, YDE-030, YDE-031, YDE-032, YDE-033, YDE-034, YDE-035, YDE-036, YDE-037, YDE-038, YDE-039, YDE-040, YDE-041, YDE-042, YDE-043, YDE-044, YDE-045, YDE-047, YDE-048, YDE-049, YDE-050, YDE-051, YDE-052, YDE-053, YDE-054, YDE-055, YDE-056, YDE-057, YDE-058, YDE-059, YDE-060, YDE-064, YDE-066, YDE-072, YDE-073, YDE-074 и YDE-075 составляла 99,7%, 99,7%, 99,7%, 99,7%, 99,5%, 98,9%, 98,0%, 98,8%, 98,1%, 99,0%, 98,3%, 98,9%, 98,7%, 98,5%, 99,1%, 99,4%, 98,0%, 99,6%, 99,6%, 99,2%, 98,1%, 98,3%, 96,1%, 98,9%, 95,1%, 98,6%, 96,9%, 99,5%, 98,0%, 98,1%, 98,8%, 98,2%, 97,2%, 98,6%, 98,8%, 98,7%, 99,2%, 98,7%, 98,1%, 97,5%, 96,5%, 97,4%, 98,7%, 97,8%, 95,5%, 97,5%, 97,2%, 96,9%, 99,3%, 98,0%, 99,4%, 96,4%, 95,1%, 98,6%, 97,4%, 98,8%, 97,4%, 95,8%, 98,9%, 96,9%, 98,8%, 97,7%, 95,0%, 97,9% и 96,3%, соответственно (фиг.4-68).

Кроме того, производные YDE, полученные в рабочем примере 1, анализировали с помощью ион-масс-спектрометрии. В результате было подтверждено, что молекулярные массы синтезированных YDE-001, YDE-002, YDE-003, YDE-004, YDE-005, YDE-006, YDE-007, YDE-008, YDE-009, YDE-010, YDE-011, YDE-012, YDE-013, YDE-014, YDE-015, YDE-016, YDE-017, YDE-018, YDE-019, YDE-020, YDE-021, YDE-022, YDE-023, YDE-024, YDE-025, YDE-026, YDE-027, YDE-028, YDE-029, YDE-030, YDE-031, YDE-032, YDE-033, YDE-034, YDE-035, YDE-036, YDE-037, YDE-038, YDE-039, YDE-040, YDE-041, YDE-042, YDE-043, YDE-044, YDE-045, YDE-047, YDE-048, YDE-049, YDE-050, YDE-051, YDE-052, YDE-053, YDE-054, YDE-055, YDE-056, YDE-057, YDE-058, YDE-059, YDE-060, YDE-064, YDE-066, YDE-072, YDE-073, YDE-074 и YDE-075 составляли 969,6, 954,8, 967,7, 977,1, 968,1, 926,9, 941,1, 910,7, 939,7, 953,0, 953,7, 987,8, 1003,8, 1025,9, 996,7, 1011,0, 1011,4, 968,7, 1044,4, 1061,4, 1084,5, 1035,0, 984,9, 999,1, 969,7, 942,0, 937,6, 967,3, 988,1, 960,6, 954,2, 991,1, 954,4, 990,7, 950,9, 937,6, 968,1, 955,4, 966,0, 709,3, 622,2, 486,8, 951,3, 951,3, 911,4, 967,5, 896,5, 911,0, 967,3, 911,2, 953,2, 967,2, 927,4, 896,4, 952,8, 953,4, 670,1, 953,3, 599,7, 486,5, 966,1, 895,8, 909,1 и 486,4, соответственно (фиг.69-133).

Экспериментальный пример 2: оценка эффекта защиты глаз производными YDE при синдроме сухого глаза

Экспериментальный пример 2.1: создание крыс с синдромом сухого глаза

Чтобы оценить влияние защиты глаз при синдроме сухого глаза пептидами YDE-001 - YDE-028, полученными в рабочем примере 1, в общей сложности 320 самцов крыс типа Sprague-Dawley (OrientBio, Соннам, Корея) были адаптированы в течение 7 дней. После этого синдром сухого глаза индуцировали у 264 подопытных крыс путем удаления экстраорбитальной слезной железы (далее ELGE). 8 контрольных крыс без нарушения зрения были подвергнуты фиктивной операции в качестве контрольной группы.

Крыс подвергали системной анестезии путем вдыхания смешанного газа с 2-3% изофлурана (Hana Pharm. Co., Хвасунг, Корея), 70% N₂O и 28,6% O₂ с использованием аппарата для анестезии грызунов (Surgivet, Вакеша, Висконсин, США) и вентилятора (Model 687, Harvard Apparatus, Кембридж, Великобритания). После этого

экстраорбитальную слезную железу, расположенную в подкожной области над мышцей жевательной мышцы и под зрительным нервом, вырезали через поперечный разрез размером 10 мм на передней части козелка левого уха. Кожу ушивали общепринятым способом. Время операции ELGE не превышало 5 минут для каждой крысы. Через 6 дней после операции ELGE было выполнено подтверждение появления синдрома сухого глаза с помощью теста Ширмера путем измерения количества секретируемой слезы. Между тем, каждая крыса в контрольной группе с фиктивной операцией была проверена на наличие и расположение экстраорбитальной слезной железы через разрез кожи, а затем кожу ушивали без ее удаления (фиг.134).

Средний вес крыс из испытуемой группы ELGE, измеренный до операции ELGE, составлял $241,59 \pm 13,56$ г, а средний вес, измеренный через 6 дней после операции ELGE, составлял $297,38 \pm 34,02$ г. Средний вес контрольной группы, измеренный до фиктивной операции, составлял $240,13 \pm 25,63$ г, а средний вес, измеренный через 6 дней после фиктивной операции, составлял $297,38 \pm 34,02$ г (рис. 135).

Среднее количество секретируемой слезы в контрольной группе составляло $8,34 \pm 0,73$ мм³, а среднее количество секретируемой слезы в контрольной группе ELGE составляло $3,55 \pm 0,70$ мм³. На основе среднего количества секретируемой слезы были отобраны всего 32 группы по 8 крыс на группу.

В качестве эталонного препарата использовали 3%-й диквафозол натрия (Santen, Токио, Япония; далее DS), который в настоящее время продается на аптеках.

Настоящие испытания на животных проводились с предварительного одобрения Комитета по этике проведения экспериментов на животных Университета Тэгу Хаани (Номер документа № DHU2017-003 от 12 января 2017 г.). Всех подопытных животных не кормили в течение 18 часов перед операцией ELGE и конечным умерщвлением, но обеспечивали водой.

Данные по 32 группам суммированы в таблице 12.

[Таблица 12]

Классификация группы	Всего 32 группы, по 8 крыс в группе
Ложная контрольная группа	Группа, получающая физиологический раствор после фиктивной операции
ELGE-контрольная группа	Группа, получающая физиологический раствор после ELGE-операции
Эталонная группа	Группа, получающая DS после ELGE-операции
YY-102	Группа, получающая 0,3%-й раствор YY-102 после ELGE-операции
Серия групп YDE	Группа, получающая любой из 0,3%-х растворов YDE-01 - YDE-28 (всего 28 групп)

Кроме того, чтобы оценить влияние на защиту глаз при синдроме сухого глаза пептидов YDE-029 - YDE-043, полученных в рабочем примере 1, в общей сложности 200 самцов крыс типа Sprague-Dawley (OrientBio, Seungnam, Корея) были адаптированы в течение 7 дней. Синдром сухого глаза индуцировали у 165 подопытных крыс с помощью ELGE. 8 контрольных крыс без нарушения зрения были подвергнуты фиктивной операции в качестве контрольной группы. ELGE проводили, как описано выше.

Средний вес испытуемых животных в группе ELGE, измеренный до операции ELGE, составлял $264,09 \pm 11,53$ г, а средний вес, измеренный через 6 дней после операции ELGE, составлял $316,13 \pm 15,77$ г. Средний вес животных в контрольной группе, измеренный до фиктивной операции, составлял $263,50 \pm 9,24$ г, а средний вес, измеренный через 6 дней после фиктивной операции, составлял $315,25 \pm 10,85$ г (фиг.136).

Среднее количество секретируемой слезы в контрольной группе составляло $10,90 \pm 1,69$ мм³, а среднее количество секретируемой слезы в контрольной группе ELGE составляло

4,83±0,99 мм³. На основе среднего количества секретируемой слезы всего были отобраны 20 групп по 8 крыс на группу.

В качестве препарата сравнения использовали 3%-й раствор DS, который в настоящее время продается в аптеках.

Настоящие испытания на животных проводились с предварительного одобрения Комитета по этике проведения экспериментов на животных Университета Тэгу Хаани (Номер документа № DHU2017-050 от 8 июня 2017 г.). Всех подопытных животных не кормили в течение 18 часов перед операцией ELGE и конечным умерщвлением, но обеспечивали водой.

Данные по 20 группам суммированы в таблице 13.
[Таблица 13]

Классификация группы	Всего 20 групп, по 8 крыс в группе
Ложная контрольная группа	Группа, получающая физиологический раствор после фиктивной операции
ELGE-контрольная группа	Группа, получающая физиологический раствор после ELGE-операции
Эталонная группа	Группа, получающая DS после ELGE-операции
YY-101	Группа, получающая 0,3%-й раствор YY-101 после ELGE-операции
YY-102	Группа, получающая 0,3%-й раствор YY-102 после ELGE-операции
Серия групп YDE	Группа, получающая любой из 0,3%-х растворов YDE-01 - YDE-28 (всего 28 групп)

Экспериментальный пример 2.2: введение производных YDE

Для YDE-001 - YDE-028, YY-102 и серию из 28 пептидов YDE растворяли в физиологическом растворе в концентрации 3 мг/мл и вводили в дозировке 5 мкл/глаз в 9:30 утра и 3:30 дня ежедневно в течение 14 дней через 7 дней после операции ELGE, то есть в общей сложности 28 раз. DS растворяли в физиологическом растворе в концентрации 30 мг/мл и вводили в дозировке 5 мкл/глаз два раза в день в течение 14 дней через 7 дней после операции ELGE, то есть в общей сложности 28 раз. Для ложной контрольной группы и контрольной группы ELGE применялась та же стимуляция, что и при введении тестируемых соединений. Для предотвращения чрезмерной сухости глаз вместо тестируемых соединений таким же образом наносили равный объем физиологического раствора.

Дополнительно, для YDE-029 - YDE-043, YY-102 и серию из 15 пептидов YDE растворяли в физиологическом растворе в концентрации 3 мг/мл и вводили в дозировке 5 мкл/глаз в 9:30 утра и 3:30 дня ежедневно в течение 14 дней через 7 дней после операции ELGE, в общей сложности 28 раз. DS растворяли в физиологическом растворе в концентрации 30 мг/мл и вводили в дозировке 5 мкл/глаз два раза в день в течение 14 дней через 7 дней после операции ELGE, то есть в общей сложности 28 раз. Для ложной контрольной группы и контрольной группы ELGE применялась та же стимуляция, что и при введении тестируемых соединений. Для предотвращения чрезмерной сухости глаз вместо тестируемых соединений таким же образом наносили равный объем физиологического раствора (фиг.137).

Пример тестирования 2.3: подтверждение изменений количества секретируемой слезы производными YDE

Через 6 дней после операции ELGE изменения в количестве секретируемой слезы измеряли на 7 и 14 день после введения пептидов YDE-001 - YDE-043. Степень изменения секреции слезы измеряли по уменьшению расстояния прохождения слезы, поглощенной бумагой из хлорида кобальта, размером 1×15 мм (Toyo Roshi Kaisha, Япония).

Бумагу из хлорида кобальта помещали во внешний угол глаза крысы на 60 секунд для поглощения слезы (фиг.139). Длину области абсорбции слезы от угла бумаги с хлоридом кобальта, измеряли электронным цифровым штангенциркулем (Miyutoyo,

Токио, Япония) (фиг.138).

На фиг.139 показаны результаты теста, где А - данные для ложной контрольной группы, В - данные для контрольной группы ELGE, С - данные для контрольной группы DS, D - данные для группы, которой вводили YY-102, и E-AF - данные для групп, которым вводили YDE-001 по YDE-028 по порядку.

В результате было подтверждено, что количество секретируемой слезы уменьшилось через 6 дней после операции ELGE, на 7 и 14 день после применения физиологического раствора в контрольной группе ELGE по сравнению с ложной контрольной группой. В группах, которым вводили производные YDE, и в контрольной группе DS, количество секретируемой слезы было увеличено по сравнению с контрольной группой ELGE, за исключением групп, которым вводили 0,3%-й раствор YDE-9, YDE-10, YDE-17, YDE-19, YDE-20, YDE-21, YDE-22, YDE-25, YDE-27 и YDE-28, которые не показали каких-либо существенных изменений в объеме секретируемой слезы после их введения в течение 14 дней. В частности, количество секретируемой слезы было увеличено более чем на 20% в группах, получавших 0,3%-й раствор YDE-15, YDE-11, YDE-08, YDE-26, YDE-16, YDE-01, YDE-23 и YY-102, по сравнению с эталонной группой DS.

Конкретные количества секретируемой слезы показаны на фиг.140 и приведены в таблице 14.

[Таблица 14]

№№	Объем слезы (мм ³)	
	День 7	День 14
YY-101	7,66±0,61	6,00±0,69
YY-102	4,59±1,43	5,77±1,99
YDE-001	4,88±1,62	5,92±2,19
YDE-002	3,84±1,16	5,01±1,67
YDE-003	4,13±1,76	4,88±1,57
YDE-004	3,42±1,06	5,19±1,84
YDE-005	3,85±0,93	5,08±1,91
YDE-006	3,44±1,69	5,35±1,68
YDE-007	3,91±1,28	5,45±1,26
YDE-008	4,57±1,25	6,10±2,36
YDE-009	3,76±1,21	4,54±1,11
YDE-010	3,42±1,31	4,35±1,36
YDE-011	4,22±1,45	6,16±2,16
YDE-012	3,68±0,99	5,67±1,86
YDE-013	5,27±1,50	5,49±1,92
YDE-014	3,81±1,21	5,62±1,85
YDE-015	4,03±2,19	6,65±2,13
YDE-016	4,59±1,13	5,98±2,27
YDE-017	4,00±1,22	4,89±1,50
YDE-018	3,75±1,54	4,99±1,60
YDE-019	4,84±1,39	4,52±1,07
YDE-020	3,41±1,47	4,20±1,35
YDE-021	4,08±1,33	4,90±1,13
YDE-022	3,19±0,67	4,10±0,95
YDE-023	5,32±2,30	5,78±2,23
YDE-024	3,85±1,30	5,72±1,36
YDE-025	3,21±0,72	4,72±2,19
YDE-026	4,32±1,47	6,01±1,83
YDE-027	2,82±0,86	3,95±1,52
YDE-028	4,04±0,99	4,73±1,18

На фиг.141 показаны результаты теста, где А - данные для ложной контрольной

группы, В - данные для контрольной группы ELGE, С - данные для контрольной группы DS, D - данные для группы, которой вводили YY-102, и E-S - данные для групп, которым вводили YDE-029 - YDE-043, по порядку.

В результате было подтверждено, что количество секретируемой слезы уменьшилось через 6 дней после операции ELGE, на 7 и 14 день после применения физиологического раствора в контрольной группе ELGE по сравнению с ложной контрольной группой. В группах, которым вводили производные YDE, и в контрольной группе DS, количество секретируемой слезы было увеличено по сравнению с контрольной группой ELGE, за исключением групп, которым вводили 0,3%-й раствор YDE-029, YDE-030, YDE-032, YDE-033, YDE-034, YDE-036 и YDE-41, которые не показали каких-либо значительных изменений в объеме секретируемой слезы после их введения в течение 14 дней. В частности, количество секретируемой слезы увеличилось более чем на 20% в группах, получавших 0,3%-й раствор YDE-040, YDE-043 и YDE-042, по сравнению с эталонной группой DS.

Конкретные количества секретируемой слезы показаны на фиг.142 и приведены в таблице 15.

[Таблица 15]

№№	Объем слезы (мм ³)	
	День 7	День 7
YY-101	5,36±0,68	6,25±0,68
YY-102	5,77±1,01	6,60±0,64
YDE-029	5,33±1,43	6,03±1,71
YDE-030	5,69±1,79	6,65±2,17
YDE-031	5,63±1,97	5,91±0,85
YDE-032	5,58±0,80	5,03±0,93
YDE-033	4,99±1,20	4,54±1,16
YDE-034	6,16±1,01	6,43±1,86
YDE-035	4,96±0,96	6,25±0,79
YDE-036	4,95±1,05	5,13±1,03
YDE-037	4,98±0,66	5,80±0,90
YDE-039	6,04±1,01	6,44±1,96
YDE-040	5,77±1,05	8,63±1,53
YDE-041	5,01±1,26	6,25±2,15
YDE-042	6,30±1,08	7,97±1,48
YDE-043	5,90±1,06	8,16±1,42

Экспериментальный пример 2.4: подтверждение изменений в повреждении роговицы в результате действия производных YDE

После того, как каждый из пептидов YDE-001 - YDE-028 был введен в глаза 14 раз, были проверены изменения в проницаемости роговицы.

Чтобы измерить проницаемость роговицы, внутрибрюшинно вводили Zoleyl 50TM (Virbac Lab., Карро, Франция) в дозировке 25 мг/кг. После этого на глаз наносили физиологический раствор, содержащий 1 об.% флуоресцеина (натриевая соль флуоресцеина, Токуо Kasei Kogyo Co., Токио, Япония) в дозировке 5 мкл/глаз. Обработанные таким образом глаза были закрыты и зафиксированы скотчем. Через 1 час оставшийся флуоресцентный раствор удаляли с помощью ватного тампона (фиг.142). Через 12-24 часа измеряли проницаемость роговицы с использованием вольфрамовой лампы с синим светом и настольного биомикроскопа с офтальмологической щелевой лампой (Модель SM-70N; Takaci Seiko Co., Накано, Япония) (фиг.143).

На фиг.144 показаны результаты теста, где А - данные для ложной контрольной группы, В - данные для контрольной группы ELGE, С - данные для контрольной группы DS, D - данные для группы, которой вводили YY-102, и E-AF - данные для групп, которым вводили YDE-001 - YDE-028, по порядку.

В результате проникновение флуоресцентного красителя увеличилось в контрольной группе ELGE по сравнению с фиктивной контрольной группой. Проникновение флуоресцентного красителя не снижалось в группах, получавших 0,3%-й раствор YDE-10, YDE-20, YDE-22, YDE-25, YDE-27 и YDE-28 по сравнению с контрольной группой ELGE на 14 день после введения. В группах, которым вводили производные YDE, и в контрольной группе DS, проницаемость роговицы для флуоресцентного красителя была ниже по сравнению с контрольной группой ELGE, за исключением групп, которым вводили 0,3%-й раствор YDE-10, YDE-20, YDE -22, YDE-25, YDE-27 и YDE-28. В частности, проникновение флуоресцентного красителя было снижено более чем на 20% в группах, которым вводили 0,3%-й раствор YDE-15, YDE-11, YDE-08, YDE-26, YDE-16, YDE-01, YDE-23 и YY-102 по сравнению с эталонной группой DS.

Удельное проникновение флуоресцентного красителя показано на фиг.145 и приведено в таблице 16.

[Таблица 16]

№№	Проникновение флуоресцентного красителя (%)
YY-101	27,53±5,62
YY-102	27,48±14,37
YDE-001	25,49±11,62
YDE-002	38,26±11,25
YDE-003	40,45±6,46
YDE-004	35,05±11,74
YDE-005	37,98±11,53
YDE-006	33,23±13,26
YDE-007	32,79±10,77
YDE-008	20,32±11,87
YDE-009	41,50±7,86
YDE-010	49,29±12,06
YDE-011	18,11±11,61
YDE-012	31,01±11,38
YDE-013	32,24±7,84
YDE-014	31,15±10,87
YDE-015	15,95±6,48
YDE-016	24,57±10,34
YDE-017	39,76±7,42
YDE-018	38,19±10,96
YDE-019	40,39±12,57
YDE-020	47,84±13,47
YDE-021	37,00±10,49
YDE-022	47,82±10,01
YDE-023	26,51±8,18
YDE-024	30,63±10,41
YDE-025	47,10±11,45
YDE-026	22,63±11,23
YDE-027	50,24±11,94
YDE-028	41,17±10,25

Кроме того, YDE-029 - YDE-043 вводили в глаза по 14 раз, а затем проверяли изменения в проницаемости роговицы. Измерение проницаемости роговицы проводили аналогично описанному выше (фиг.146).

В результате проникновение флуоресцентного красителя увеличилось в контрольной группе ELGE по сравнению с фиктивной контрольной группой. Проникновение флуоресцентного красителя не снижалось в группах, получавших 0,3%-й раствор YDE-29, YDE-32, YDE-33, YDE-36 и YDE-41, по сравнению с контрольной группой ELGE на 14 день после введения. В группах, которым вводили производные YDE, и в контрольной группе DS, проницаемость роговицы для флуоресцентного красителя была ниже по сравнению с контрольной группой ELGE, за исключением групп, которым вводили 0,3%-й раствор YDE-29, YDE-32, YDE-33, YDE-36 и YDE-41. В частности, проникновение флуоресцентного красителя было снижено более чем на 20% в группах, которым вводили 0,3%-й раствор YDE-40, YDE-43 и YDE-42, по сравнению с эталонной группой DS.

Удельное проникновение флуоресцентного красителя показано на фиг.147 и приведено в таблице 17.

[Таблица 17]

№№	Проникновение флуоресцентного красителя (%)
YY-101	33,80±11,11
YY-102	27,89±7,10
YDE-029	63,45±11,57
YDE-030	30,60±13,61
YDE-031	33,35±11,01
YDE-032	58,90±19,81
YDE-033	60,55±21,22
YDE-034	32,17±12,94
YDE-035	27,62±6,51
YDE-036	57,87±22,91
YDE-037	36,30±9,75
YDE-039	29,94±11,40
YDE-040	18,33±9,41
YDE-041	46,38±26,65
YDE-042	20,72±11,37
YDE-043	19,04±7,36

Экспериментальный пример 3: оценка стабильности производных YDE

Чтобы подтвердить стабильность каждого испытуемого вещества в водном растворе, 10 мг каждого образца растворяли в 1 мл воды до концентрации 1 мг/мл, раствор затем помещали в стеклянный флакон, закупоривали резиновой крышкой, запечатывали алюминиевой крышкой и хранили в условиях длительного хранения (25°C, при относительной влажности 75%). Стабильность тестируемого вещества оценивали путем измерения количества родственных веществ через одну неделю, две недели, четыре недели, восемь недель и двенадцать недель в условиях длительного хранения.

В результате 66,5% родственных веществ образовалось в растворе YY-101 через две недели. Напротив, от 1,1% до 30,6% родственных веществ образовалось в растворах YDE-001 - YDE-028 через 12 недель. Конкретные количества приведены в таблице 18.

[Таблица 18]

№№	Количество родственных веществ (%; через 12 недель)
YY-101	66,51 (через 2 недели)
YDE-001	3,92
YDE-002	4,93
YDE-003	6,86
YDE-004	2,11
YDE-005	2,97

	YDE-006	3,67
	YDE-007	3,76
	YDE-008	4,42
	YDE-009	4,71
5	YDE-010	4,39
	YDE-011	3,83
	YDE-012	3,57
	YDE-013	5,92
	YDE-014	6,72
	YDE-015	13,05
10	YDE-016	11,33
	YDE-017	11,88
	YDE-018	25,39
	YDE-019	13,43
	YDE-020	21,54
	YDE-021	21,33
15	YDE-022	19,23
	YDE-023	30,66
	YDE-024	20,59
	YDE-025	5,17
	YDE-026	10,15
	YDE-027	12,74
20	YDE-028	1,15

Пример тестирования 4: оценка восстановления производными YDE повреждения роговицы

Чтобы подтвердить, могут ли производные YDE восстанавливать повреждение роговицы, была проверена скорость роста первичных эпителиальных клеток роговицы человека.

В частности, первичные эпителиальные клетки роговицы (ATCC, ATCC PCS-700-010) высевали на 96-луночный культуральный планшет (Perkin Elmer, 6005680), содержащий базальную среду для эпителиальных клеток роговицы (Corneal Epithelial Cell Basal Medium, ATCC, ATCC PCS-700-030) в наборе для роста эпителиальных клеток роговицы (Corneal Epithelial Cell Growth Kit, ATCC, ATCC PCS-700-040) в количестве 5×10^3 клеток на лунку, которые затем культивировали в течение 24 часов при 37°C и 5% CO₂.

Каждый из пептидов YDE-001 - YDE-075 растворяли в 100%-м ДМСО (Sigma, D2660) до концентрации 10 мМ, которую затем разбавляли 100% ДМСО до концентрации соединения 6, 1,9, 0,6, 0,2, 0,06, 0,02, 0,006 и 0,002 мМ. 20 мкл разбавленного производного YDE добавляли в 96-луночный микропланшет (Greiner Bio-One, 651201), содержащий 380 мкл базальной среды для эпителиальных клеток роговицы, так что концентрация ДМСО разбавлялась до 5%.

Через 24 часа по 20 мкл каждого из производных YDE, разведенных в 96-луночном микропланшете, добавляли в 96-луночный культуральный планшет, содержащий клетки. В качестве контрольной группы, использовали hEGF (Sigma, E9644), добавляемый в той же концентрации, что и производные YDE. Клетки, обработанные производными YDE или hEGF, культивировали в течение 48 часов и 72 часов при 37°C и 5% CO₂ (фиг.148-155).

К культивируемым клеткам добавляли люминесцентный реагент CellTiter-Glo (Promega, G7573) в соответствии с инструкциями производителя, и реакцию проводили в течение 30 минут при комнатной температуре. После этого измеряли флуоресцентный сигнал (или люминесцентный сигнал), используя многоканальный планшетный

спектрофотометр Envision 2014. Измеренные значения нормализовали с использованием в качестве контроля носителя (пролиферацию клеток принимали за 100%).

В результате пролиферацию клеток наблюдали при концентрациях 0,3 мкМ или менее для YY-101, YY-102, YDE-011, YDE-038, YDE-042, YDE-043, YDE-044, YDE-045, YDE-049, YDE-054, YDE-057, YDE-058, YDE-059 и YDE-060. В частности, высокая скорость пролиферации клеток была показана для YY-102, YDE-011, YDE-045, YDE-057 и YDE-060 (фиг.156-173).

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

- <110> YUYU PHARMA, INC.
- 10 <120> НОВЫЙ ПЕПТИД И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАЗНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ ПЕПТИД
- <130> YUH-00125
- <140> PCT/KR2018/005673
- <141> 2018-05-17
- <150> KR 10-2017-0061250
- 15 <151> 2017-05-17
- <160> 63
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 10
- 20 <212> Белок
- <213> Искусственная последовательность
- <220>
- <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
- <220>
- 25 <223> Аминокислотная последовательность YDE-001
- <220>
- <221> Модифицированный остаток
- <222> (1) .. (1)
- <223> 4Нур
- 30 <400> 1
- | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Pro | Gly | Gln | Glu | Gly | Leu | Ala | Gly | Pro | Lys |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | |
- <210> 2
- <211> 10
- 35 <212> Белок
- <213> Искусственная последовательность
- <220>
- <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
- <220>
- 40 <223> Аминокислотная последовательность YDE-002
- <220>
- <221> Модифицированный остаток
- <222> (1) .. (1)
- <223> 4Нур
- 45 <400> 2
- | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Pro | Gly | Gln | Asn | Gly | Leu | Ala | Gly | Pro | Lys |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | |
- <210> 3

<211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-003
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 10 <222> (1) .. (1)
 <223> 4Нур
 <400> 3
 Pro Gly Gln Gln Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 15 <210> 4
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-004
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 25 <222> (1) .. (1)
 <223> 4Нур
 <400> 4
 Pro Gly Gln His Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 30 <210> 5
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-005
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 40 <222> (1) .. (1)
 <223> 4Нур
 <400> 5
 Pro Gly Gln Lys Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 45 <210> 6
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-006
 5 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <400> 6
 10 Pro Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 7
 <211> 10
 <212> Белок
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-007
 20 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <400> 7
 25 Pro Gly Gln Thr Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 8
 <211> 10
 <212> Белок
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-008
 35 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <400> 8
 40 Pro Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 9
 <211> 10
 <212> Белок
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>

<223> Аминокислотная последовательность YDE-009
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1) .. (1)
 5 <223> 4Нур
 <400> 9
 Pro Gly Gln Val Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 10
 10 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 15 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-010
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1) .. (1)
 20 <223> 4Нур
 <400> 10
 Pro Gly Gln Ile Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 11
 25 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 30 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-011
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1) .. (1)
 35 <223> 4Нур
 <400> 11
 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 12
 40 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 45 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-012
 <220>
 <221> Модифицированный остаток

<222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <400> 12
 Pro Gly Gln Phe Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 5 1 5 10
 <210> 13
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-013
 <220>
 15 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <400> 13
 Pro Gly Gln Tyr Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 20 1 5 10
 <210> 14
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-014
 <220>
 30 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <400> 14
 Pro Gly Gln Trp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 35 1 5 10
 <210> 15
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-026
 <220>
 45 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <220>

<221> Модифицированный остаток
 <222> (4) .. (4)
 <223> Гомо-Ser
 <400> 15
 5 Pro Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 16
 <211> 10
 <212> Белок
 10 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-027
 15 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1) .. (1)
 <223> 4Нур
 <220>
 20 <221> Модифицированный остаток
 <222> (4) .. (4)
 <223> Метилирование, Asp(Me)
 <400> 16
 Pro Gly Gln Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 25 1 5 10
 <210> 17
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-028
 <220>
 35 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1) .. (1)
 <223> 4Нур
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 40 <222> (4) .. (4)
 <223> Метилирование, Asn(Me)
 <400> 17
 Pro Gly Gln Asn Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 45 <210> 18
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-057
 5 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> D-4Нур(2R, 4S)
 <400> 18
 10 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 19
 <211> 10
 <212> Белок
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-058
 20 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> D-4Нур(2R, 4S)
 <220>
 25 <221> Модифицированный остаток
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Gln
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 30 <222> (4)..(4)
 <223> D-Leu
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (6)..(6)
 35 <223> D-Leu
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (7)..(7)
 <223> D-Ala
 40 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Pro
 <220>
 45 <221> Модифицированный остаток
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys
 <400> 19

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10
<210> 20
<211> 10
5 <212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
<220>
10 <223> Аминокислотная последовательность YDE-060
<220>
<221> Модифицированный остаток
<222> (1) .. (1)
<223> D-4Hyp (2R, 4R)
15 <220>
<221> Модифицированный остаток
<222> (3) .. (3)
<223> D-Gln
<220>
20 <221> Модифицированный остаток
<222> (4) .. (4)
<223> D-Leu
<220>
<221> Модифицированный остаток
25 <222> (6) .. (6)
<223> D-Leu
<220>
<221> Модифицированный остаток
<222> (7) .. (7)
30 <223> D-Ala
<220>
<221> Модифицированный остаток
<222> (9) .. (9)
<223> D-Pro
35 <220>
<221> Модифицированный остаток
<222> (10) .. (10)
<223> D-Lys
<400> 20
40 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10
<210> 21
<211> 10
<212> Белок
45 <213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
<220>

<223> Аминокислотная последовательность YDE-015
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1) .. (1)
 5 <223> 4Нур
 <400> 21
 Pro Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 22
 10 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 15 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-016
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1) .. (1)
 20 <223> 4Нур
 <400> 22
 Pro Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 23
 25 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 30 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-017
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1) .. (1)
 35 <223> 4Нур
 <400> 23
 Pro Gly Gln Asp Leu Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 24
 40 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 45 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-018
 <220>
 <221> Модифицированный остаток

<222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <400> 24
 Pro Gly Gln Asp Ala Leu Ala Gly Pro Lys
 5 1 5 10
 <210> 25
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 10 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-019
 <220>
 15 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <400> 25
 Pro Gly Gln Asp Phe Leu Ala Gly Pro Lys
 20 1 5 10
 <210> 26
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 25 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-020
 <220>
 30 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <400> 26
 Pro Gly Gln Asp Tyr Leu Ala Gly Pro Lys
 35 1 5 10
 <210> 27
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-021
 <220>
 45 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <400> 27

Pro Gly Gln Asp Trp Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 28
 <211> 10
 5 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 10 <223> Аминокислотная последовательность YDE-022
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 15 <400> 28
 Pro Gly Gln Asp His Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 29
 <211> 10
 20 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 25 <223> Аминокислотная последовательность YDE-023
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 30 <400> 29
 Pro Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 30
 <211> 10
 35 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 40 <223> Аминокислотная последовательность YDE-024
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 45 <400> 30
 Pro Gly Gln Asp Thr Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 31

<211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-025
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 10 <222> (1) .. (1)
 <223> 4Нур
 <400> 31
 Pro Gly Gln Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 15 <210> 32
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-051
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 25 <222> (1) .. (1)
 <223> 4Нур
 <400> 32
 Pro Gly Gln Leu Ala Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 30 <210> 33
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-029
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 40 <222> (1) .. (1)
 <223> 4Нур
 <400> 33
 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Tyr
 1 5 10
 45 <210> 34
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-030
 5 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <400> 34
 10 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Leu
 1 5 10
 <210> 35
 <211> 10
 <212> Белок
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-031
 20 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <400> 35
 25 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Glu
 1 5 10
 <210> 36
 <211> 10
 <212> Белок
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-032
 35 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <400> 36
 40 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Gln
 1 5 10
 <210> 37
 <211> 10
 <212> Белок
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>

<223> Аминокислотная последовательность YDE-033
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 5 <223> 4Нур
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (10)..(10)
 <223> Nle(6-ОН)
 10 <400> 37
 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Xaa
 1 5 10
 <210> 38
 <211> 10
 15 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 20 <223> Аминокислотная последовательность YDE-056
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 25 <400> 38
 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
 1 5 10
 <210> 39
 <211> 10
 30 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 35 <223> Аминокислотная последовательность YDE-073
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> D-4Нур(2R, 4S)
 40 <400> 39
 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
 1 5 10
 <210> 40
 <211> 10
 45 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-035
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 5 <222> (1) .. (1)
 <223> (4-оксо) Pro
 <400> 40
 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 10 <210> 41
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 15 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-036
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 20 <222> (1) .. (1)
 <223> (5-оксо) Pro
 <400> 41
 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 25 <210> 42
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 30 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-037
 <400> 42
 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 35 1 5 10
 <210> 43
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 40 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-038
 <220>
 45 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1) .. (1)
 <223> (4-гидрокси-Me) Pro
 <400> 43

Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10
<210> 44
<211> 10
5 <212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
<220>
10 <223> Аминокислотная последовательность YDE-039
<220>
<221> Модифицированный остаток
<222> (1) .. (1)
<223> (4-фтор) Pro
15 <400> 44
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10
<210> 45
<211> 10
20 <212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
<220>
25 <223> Аминокислотная последовательность YDE-040
<220>
<221> Модифицированный остаток
<222> (1) .. (1)
<223> (4-диметил) Pro
30 <400> 45
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10
<210> 46
<211> 10
35 <212> Белок
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
<220>
40 <223> Аминокислотная последовательность YDE-044
<220>
<221> Модифицированный остаток
<222> (1) .. (1)
<223> (4-Me) Pro
45 <400> 46
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10
<210> 47

<211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 5 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-045
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 10 <222> (1) .. (1)
 <223> (5-Me)Pro
 <400> 47
 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 15 <210> 48
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 20 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-049
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 25 <222> (1) .. (1)
 <223> 4Нур
 <400> 48
 Pro Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 30 <210> 49
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 35 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-052
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 40 <222> (1) .. (1)
 <223> 4Нур
 <400> 49
 Pro Gly Gln Leu Gly Ala Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 45 <210> 50
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-054
 5 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <400> 50
 10 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys
 1 5 10
 <210> 51
 <211> 10
 <212> Белок
 15 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-048
 20 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> 4Нур
 <400> 51
 25 Pro Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 52
 <211> 10
 <212> Белок
 30 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-074
 35 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1)..(1)
 <223> D-4Нур(2R, 4S)
 <400> 52
 40 Pro Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 <210> 53
 <211> 10
 <212> Белок
 45 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>

<223> Аминокислотная последовательность YDE-072
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1) .. (1)
 5 <223> D-4Нур(2R, 4S)
 <400> 53
 Pro Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
 1 5 10
 <210> 54
 10 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 15 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-047
 <400> 54
 Ala Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
 1 5 10
 20 <210> 55
 <211> 10
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 25 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-055
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 30 <222> (1) .. (1)
 <223> 4Нур
 <400> 55
 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Ala Lys
 1 5 10
 35 <210> 56
 <211> 7
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 40 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-041
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 45 <222> (1) .. (1)
 <223> 4Нур
 <400> 56
 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala

1	5
	<210> 57
	<211> 7
	<212> Белок
5	<213> Искусственная последовательность
	<220>
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
	<220>
	<223> Аминокислотная последовательность YDE-059
10	<220>
	<221> Модифицированный остаток
	<222> (1) .. (1)
	<223> 4Нур
	<400> 57
15	Pro Gly Gln Glu Gly Leu Gly
	1 5
	<210> 58
	<211> 6
	<212> Белок
20	<213> Искусственная последовательность
	<220>
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
	<220>
	<223> Аминокислотная последовательность YDE-042
25	<220>
	<221> Модифицированный остаток
	<222> (1) .. (1)
	<223> 4Нур
	<400> 58
30	Pro Gly Gln Leu Gly Leu
	1 5
	<210> 59
	<211> 6
	<212> Белок
35	<213> Искусственная последовательность
	<220>
	<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
	<220>
	<223> Аминокислотная последовательность YDE-064
40	<220>
	<221> Модифицированный остаток
	<222> (1) .. (1)
	<223> D-4Нур (2R, 4S)
	<220>
45	<221> Модифицированный остаток
	<222> (3) .. (3)
	<223> D-Gln
	<220>

<221> Модифицированный остаток
 <222> (4) .. (4)
 <223> D-Leu
 <220>
 5 <221> Модифицированный остаток
 <222> (6) .. (6)
 <223> D-Leu
 <400> 59
 Pro Gly Gln Leu Gly Leu
 10 1 5
 <210> 60
 <211> 5
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 15 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-043
 <220>
 20 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1) .. (1)
 <223> 4Нур
 <400> 60
 Pro Gly Gln Leu Gly
 25 1 5
 <210> 61
 <211> 5
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
 30 <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид
 <220>
 <223> Аминокислотная последовательность YDE-066
 <220>
 35 <221> Модифицированный остаток
 <222> (1) .. (1)
 <223> 4Нур
 <220>
 <221> Модифицированный остаток
 40 <222> (4) .. (4)
 <223> D-Leu
 <400> 61
 Pro Gly Gln Leu Gly
 1 5
 45 <210> 62
 <211> 5
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<220>

<223> Аминокислотная последовательность YDE-075

5 <220>

<221> Модифицированный остаток

<222> (1) .. (1)

<223> D-4Нур (2R, 4S)

<400> 62

10 Pro Gly Gln Leu Gly

1 5

<210> 63

<211> 10

<212> Белок

15 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: синтетический пептид

<220>

<223> Аминокислотная последовательность YDE-034

20 <220>

<221> Модифицированный остаток

<222> (1) .. (1)

<223> 4Нур (2S, 4S)

<400> 63

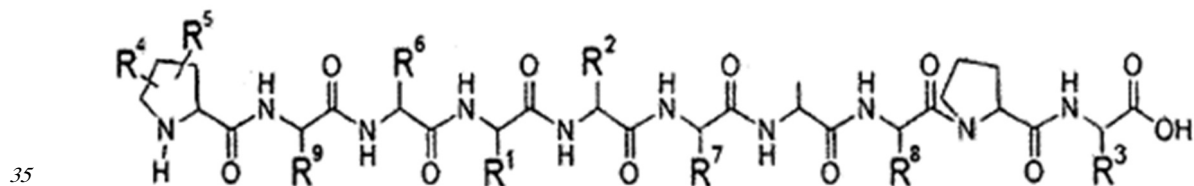
25 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

(57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой 1:

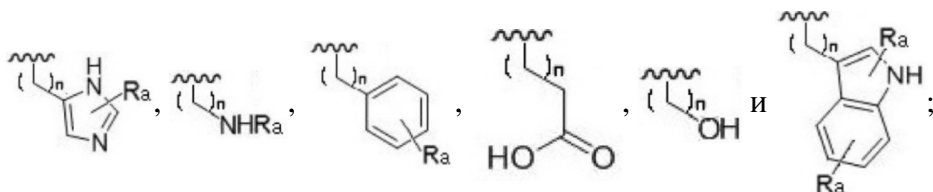
30 [Формула 1]



где

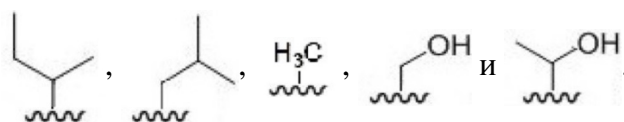
40 R^1 выбирают из замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, $(\text{---})_n\text{---COOH}$, $(\text{---})_n\text{---CONH}_2$,

40



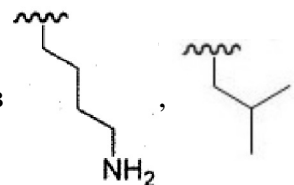
45

R^2 выбирают из водорода, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и $(\text{---})_n\text{---OH}$;

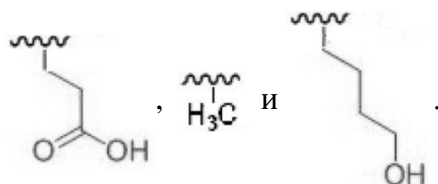


5

4. Соединение по п.1, где R^3 выбирают из группы, состоящей из



10



15

5. Соединение по п.1, где R^4 выбирают из группы, состоящей из H, -OH и -CH₃.

6. Соединение, выбранное из группы, состоящей из Hyp-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asn-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Gln-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-His-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Lys-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Ser-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Thr-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Ala-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Val-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Phe-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Tyr-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Trp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Ser(гомо)-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, D-Hyp(2R,4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, D-Hyp(2R,4S)

25 -Gly-D-Gln-D-Leu-Gly-D-Leu-D-Ala-Gly-D-Pro-D-Lys, D-Hyp(2R, 4R)

-Gly-D-Gln-D-Leu-Gly-D-Leu-D-Ala-Gly-D-Pro-D-Lys,

30 Hyp-Gly-Gln-Asp-Val-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Ile-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Leu-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Ala-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Ser-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Asp-Thr-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Ala-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,

Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Leu, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Glu, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala, D-Hyp(2R,4S)

-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala,

35 Hyp(2S,4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-гидрокси-Me)

Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-фтор)

Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-диметил)

Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-Me)

Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (5-Me)

40 Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,

Hyp-Gly-Ala-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Ala-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Ala-Pro-Lys, Hyp-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, D-Hyp(2R,4S)-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys и D-Hyp(2R,4S)

-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala.

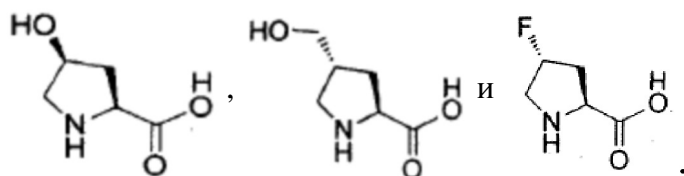
7. Пептид, имеющий аминокислотную последовательность, представленную Hyp-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, где Xaa выбирают из группы, состоящей из Glu, Asn, Gln, His, Lys, Ser, Thr, Ala, Val, Leu, Phe, Tyr, Trp и гомо-Ser.

8. Пептид, имеющий аминокислотную последовательность, представленную Hyp-G

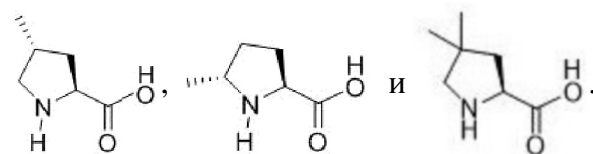
ly-Gln-Asp-Xaa-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, где Xaa выбирают из группы, состоящей из Val, Ile, Leu, Ala, Ser и Thr.

9. Пептид, имеющий аминокислотную последовательность, представленную HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xaa, где Xaa выбирают из группы, состоящей из Leu, Glu и Ala.

10. Пептид, имеющий аминокислотную последовательность, представленную PD-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, где PD представляет собой любое соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:



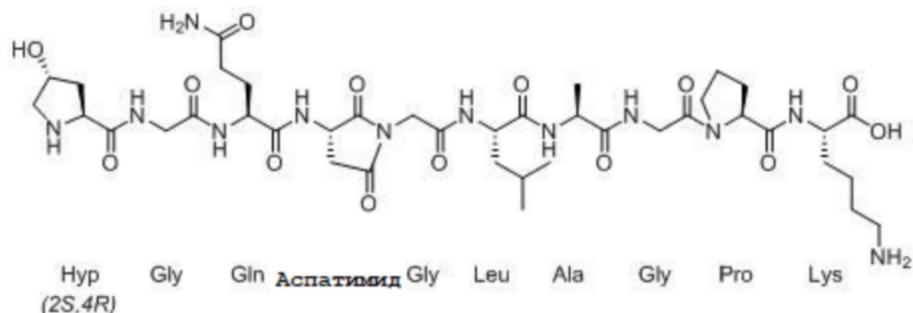
11. Пептид, имеющий аминокислотную последовательность, представленную PD-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, где PD представляет собой любое соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих формул:



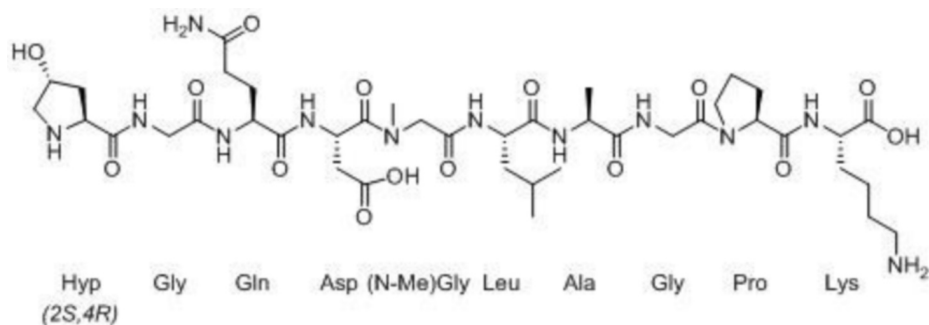
12. Пептид, имеющий любую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Ala-Lys, HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Lys-Gly, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu, D-HyP

-Gly-D-Gln-D-Leu-Gly-D-Leu, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly, HyP-Gly-Gln-D-Leu-Gly и D-HyP (2R,4S)-Gly-Gln-Leu-Gly.

13. Соединение, представленное формулой 8:
[Формула 8]



14. Соединение, представленное формулой 10:
[Формула 10]



15. Фармацевтическая композиция для лечения глазного заболевания, которая

содержит соединение по любому из пп.1–6, 13 и 14 или пептид по любому из пп.7-12 в качестве активного фармацевтического ингредиента.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, где глазное заболевание представляет собой заболевание, выбранное из группы, состоящей из ретинопатии, кератита, сухой макулярной дегенерации, влажной макулярной дегенерации, синдрома сухого глаза, сухого кератоконъюнктивита и поражения кератоконъюнктивального эпителия.

17. Способ лечения глазного заболевания, который включает введение субъекту соединения по любому из пп.1–6, 13 и 14 или пептида по любому из пп.7-12.

10

15

20

25

30

35

40

45

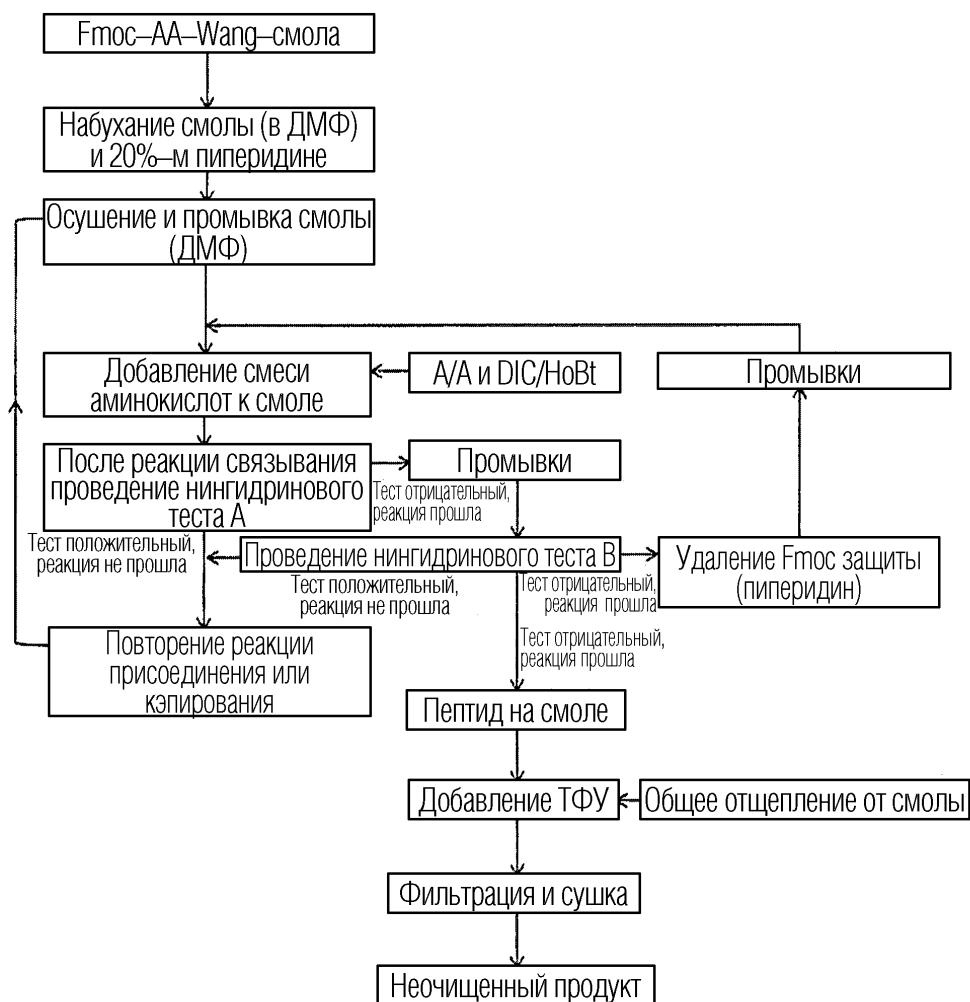
1/133

ФИГ. 1

No.	Номер партии	Название пептида	Последовательность	Мол. вес	Чистота (%)	Количество (мг)	Растворимость (0,5 мг/мл)
1	K161389	YDE-001	OGQEGLAGPK (O : гидроксипролин)	969.1	>99.7%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
2	K161390	YDE-002	OGQNGLAGPK (O : гидроксипролин)	954.0	>99.7%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
3	K161391	YDE-003	OGQQGLAGPK (O : гидроксипролин)	968.1	>99.7%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
4	K161392	YDE-004	OGQHGLAGPK (O : гидроксипролин)	977.1	>99.7%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
5	K161393	YDE-005	OGQKGLAGPK (O : гидроксипролин)	968.1	>99.5%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
6	K161394	YDE-006	OGQSGLAGPK (O : гидроксипролин)	927.0	>98.9%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
7	K161395	YDE-007	OGQTGLAGPK (O : гидроксипролин)	941.0	>98.6%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
8	K161396	YDE-008	OGQAGLAGPK (O : гидроксипролин)	911.0	>98.8%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
9	K161397	YDE-009	OGQVGLAGPK (O : гидроксипролин)	939.1	>98.1%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
10	K161398	YDE-010	OGQIGLAGPK (O : гидроксипролин)	953.1	>99.0%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
11	K161399	YDE-011	OGQLGLAGPK (O : гидроксипролин)	953.1	>98.3%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
12	K161400	YDE-012	OGQFGLAGPK (O : гидроксипролин)	987.1	>98.9%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
13	K161401	YDE-013	OGQYGLAGPK (O : гидроксипролин)	1003.1	>98.7%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
14	K161402	YDE-014	OGQWGLAGPK (O : гидроксипролин)	1026.2	>98.5%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
15	K161403	YDE-015	OGQDVLAGPK (O : гидроксипролин)	997.1	>99.1%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
16	K161404	YDE-016	OGQDLAGPK (O : гидроксипролин)	1011.1	>99.4%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
17	K161405	YDE-017	OGQDLAGPK (O : гидроксипролин)	1011.1	>98.0%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
18	K161406	YDE-018	OGQDALAGPK (O : гидроксипролин)	969.1	>99.6%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
19	K161407	YDE-019	OGQDFLAGPK (O : гидроксипролин)	1045.2	>99.6%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
20	K161408	YDE-020	OGQDYLAGPK (O : гидроксипролин)	1061.2	>99.2%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
21	K161409	YDE-021	OGQDWLAGPK (O : гидроксипролин)	1084.2	>98.1%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
22	K161410	YDE-022	OGQDHLAGPK (O : гидроксипролин)	1035.1	>98.3%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
23	K161411	YDE-023	OGQDSLAGPK (O : гидроксипролин)	985.1	>96.1%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
24	K161412	YDE-024	OGQDTLAGPK (O : гидроксипролин)	999.1	>98.9%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
25	K161413	YDE-025	OGQD-Sar-LAGPK (Sar : me-Gly) (O : гидроксипролин)	969.1	>95%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
26	K161414	YDE-026	OGQS*GLAGPK (S* : homo-Ser) (O : гидроксипролин)	941.1	>95%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
27	K161415	YDE-027	OGQD*GLAGPK (D* : D(OMe)) (O : гидроксипролин)	969.1	>95%	5,0 мг 10,0 мг	Вода
28	K161416	YDE-028	OGQN*GLAGPK (N* : N(NMe)) (O : гидроксипролин)	968.1	>95%	5,0 мг 10,0 мг	Вода

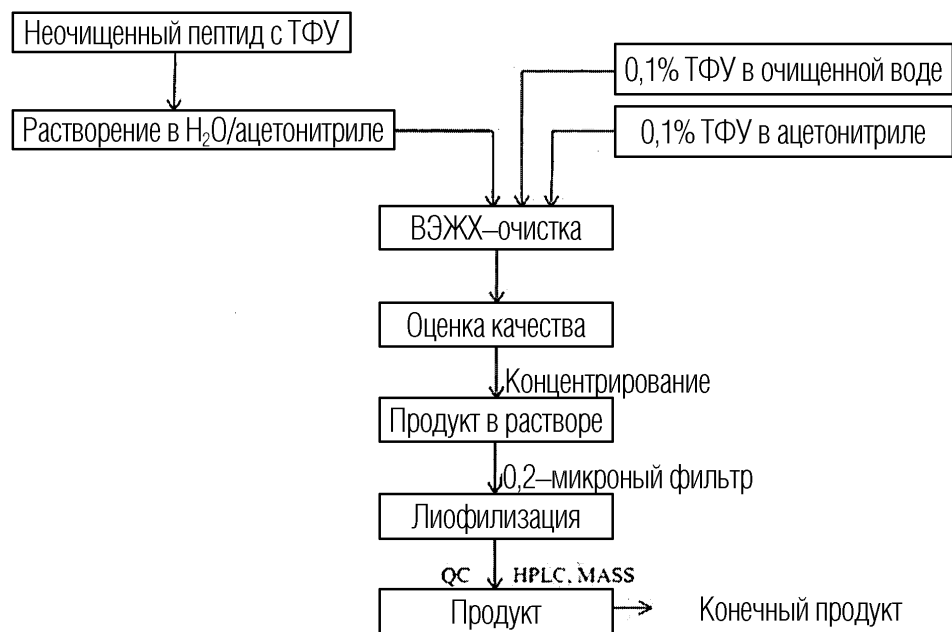
2/133

ФИГ. 2



3/133

ФИГ. 3

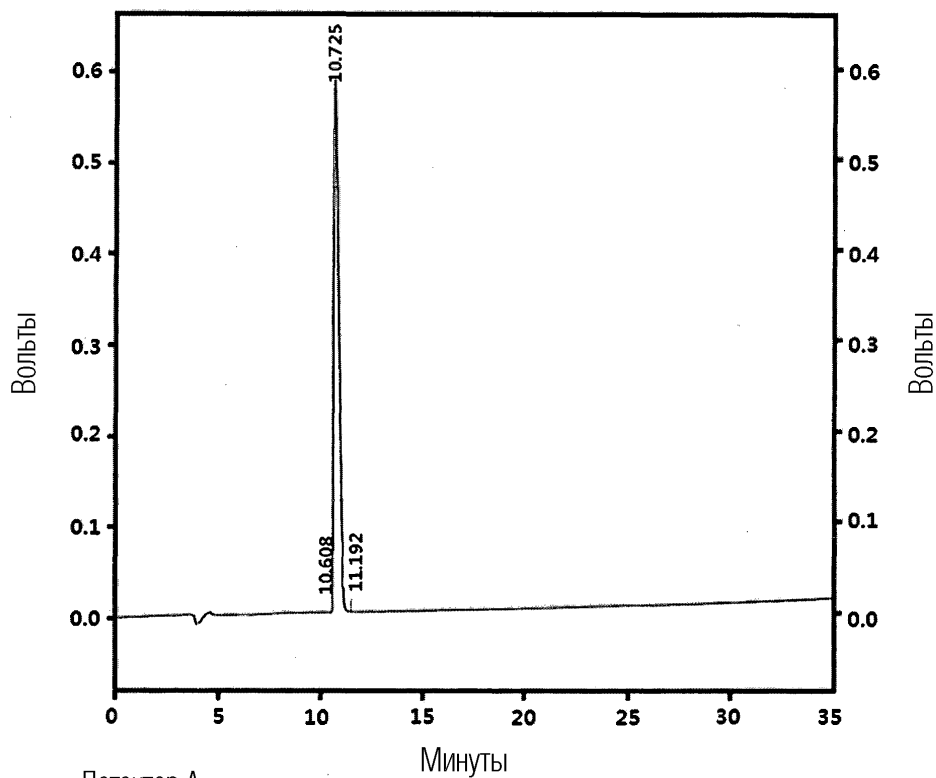


4/133

ФИГ. 4

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual
Идентификационный
номер образца: K161389 (YDE-001)

Репорт: площадь пика в %



Детектор А

(230 нм)

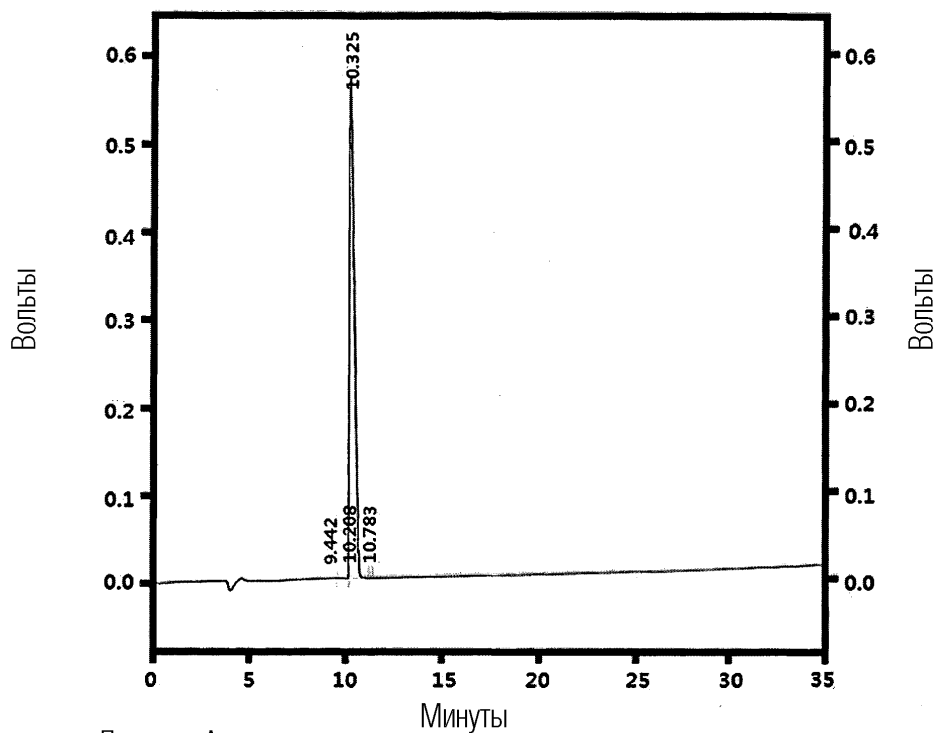
Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	10.608	783	0.008
2	10.725	10120624	99.730
3	11.192	26596	0.262
Всего		10148003	100.000

5/133

ФИГ. 5

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual
Идентификационный
номер образца: K161390 (YDE-002)

Репорт: площадь пика в %



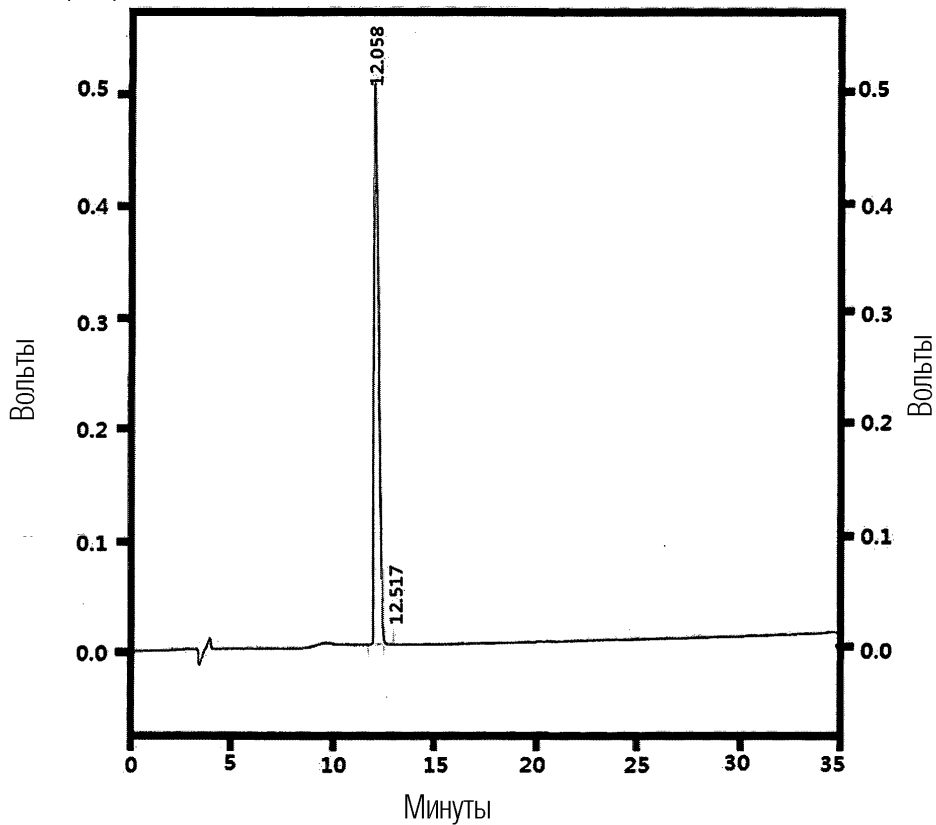
Детектор А (230 нм)				
Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %	
1	9.442	290	0.003	
2	10.208	456	0.005	
3	10.325	9921099	99.715	
4	10.783	27655	0.278	
Всего		9949500	100.000	

6/133

ФИГ. 6

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K161391 (YDE-003)

Репорт: площадь пика в %



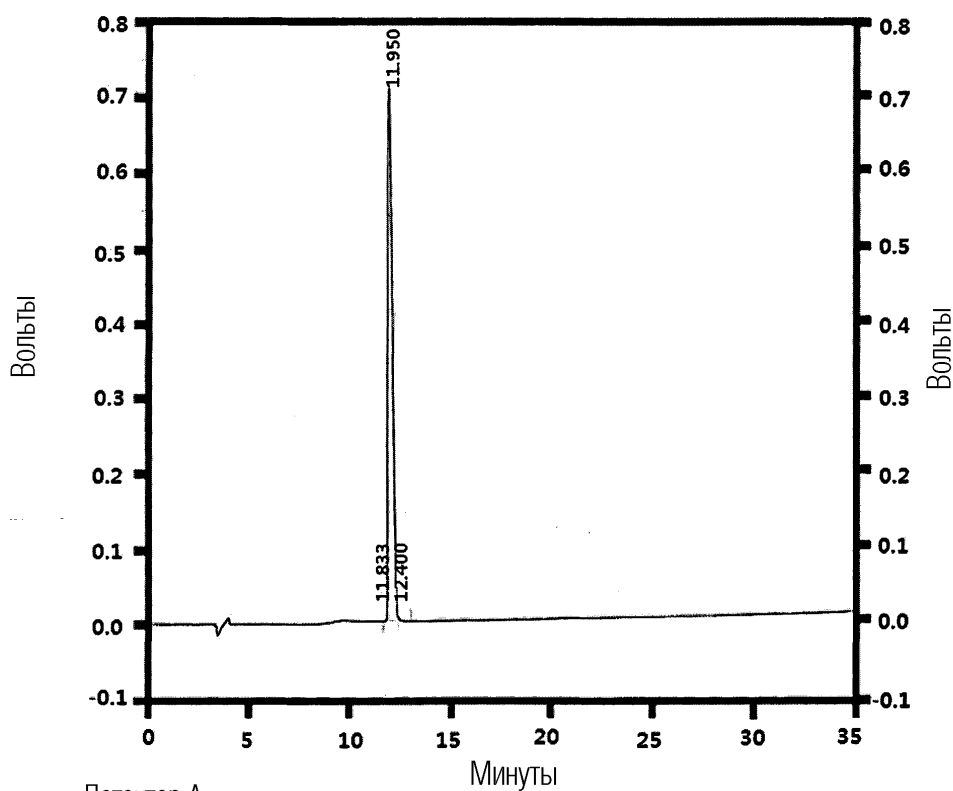
Детектор А (230 нм)				
Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %	
1	12.058	7863599	99.774	
2	12.517	17816	0.226	
Всего		7881415	100.000	

7/133

ФИГ. 7

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K161392 (YDE-004)

Репорт: площадь пика в %



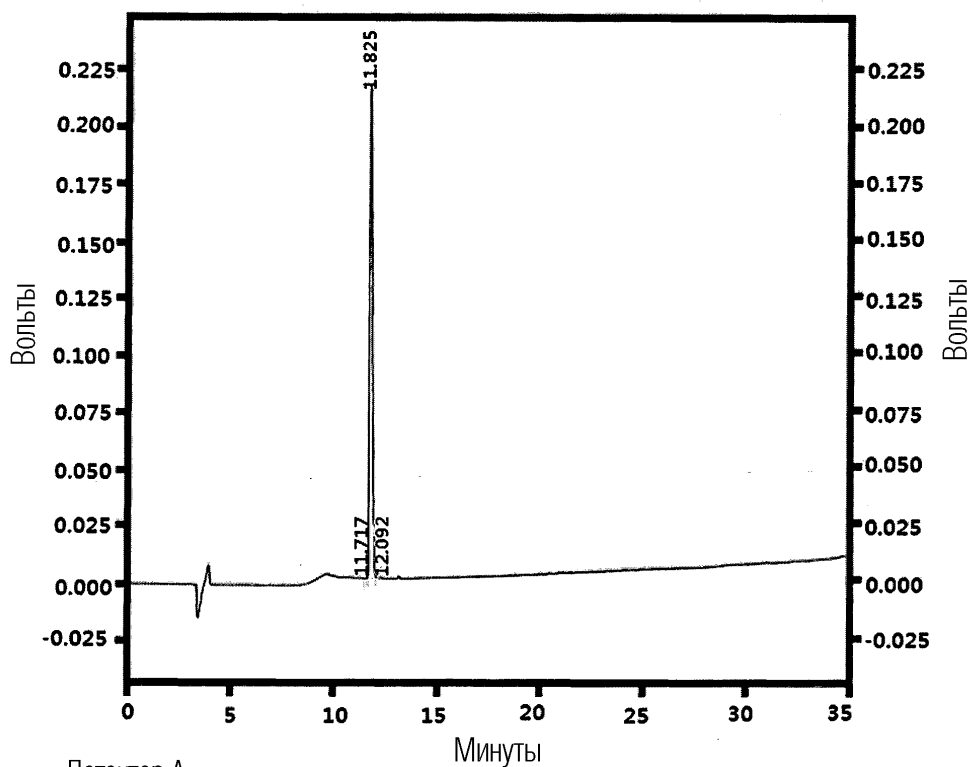
Детектор А (230 нм)	Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
	1	11.833	4175	0.038
	2	11.950	10864330	99.735
	3	12.400	24696	0.227
Всего			10893201	100.000

8/133

ФИГ. 8

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K161393 (YDE-005)

Репорт: площадь пика в %



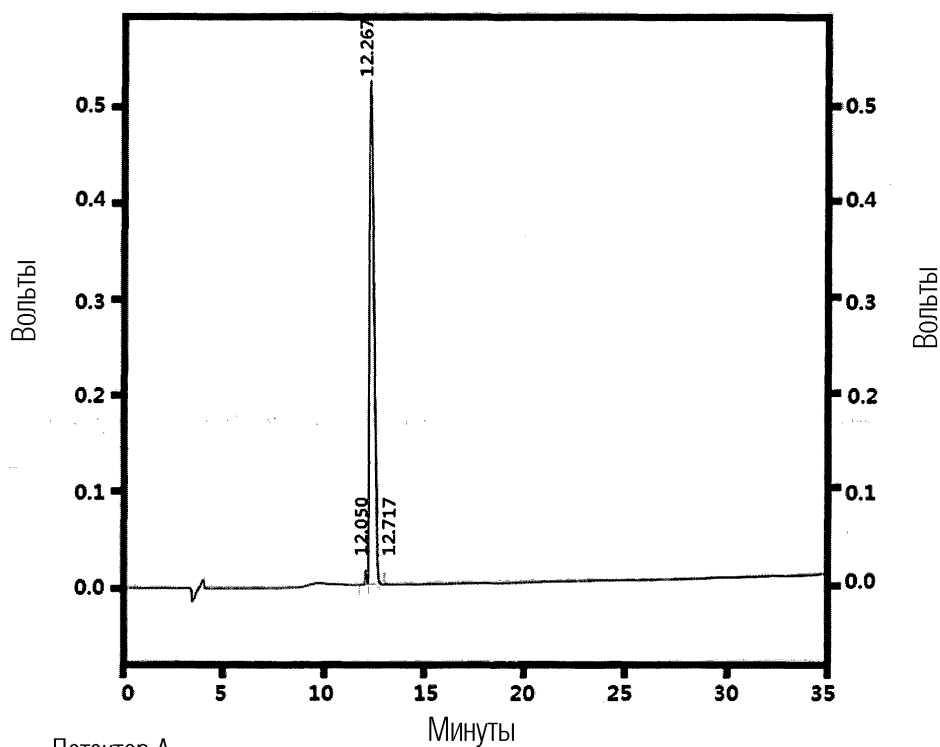
Детектор А (230 нм)	Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
	1	11.717	2003	0.102
	2	11.825	1950157	99.552
	3	12.092	6778	0.346
Всего			1958938	100.000

9/133

ФИГ. 9

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K161394 (YDE-006)

Репорт: площадь пика в %



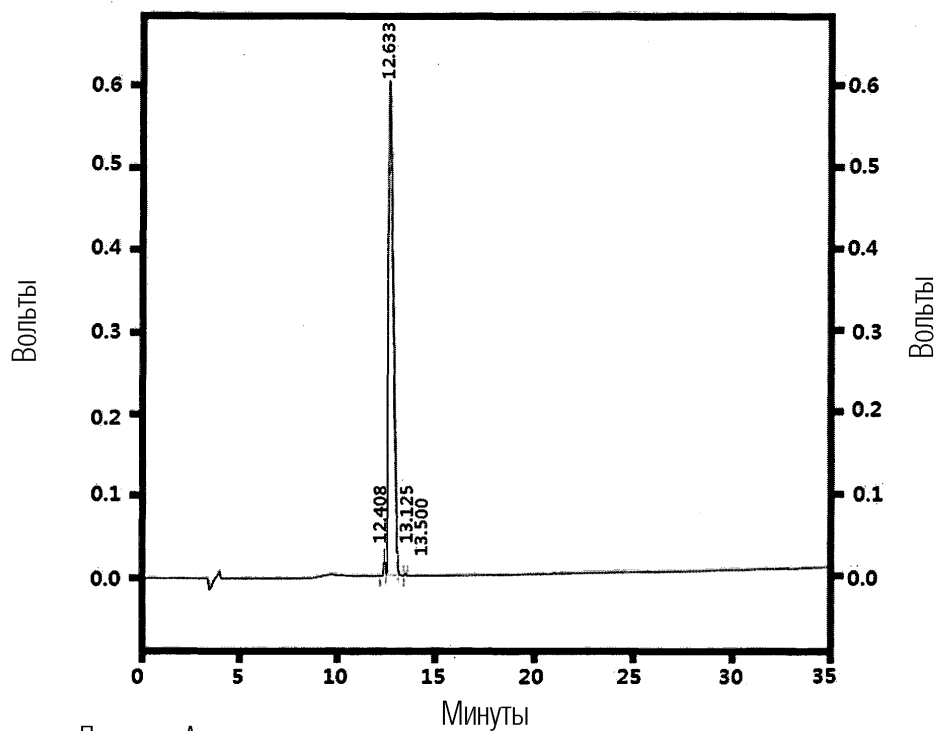
Детектор А (230 нм)				
Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %	
1	12.050	78741	0.961	
2	12.267	8100790	98.903	
3	12.717	11116	0.136	
Всего		8190647	100.000	

10/133

ФИГ. 10

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K161395 (YDE-007)

Репорт: площадь пика в %



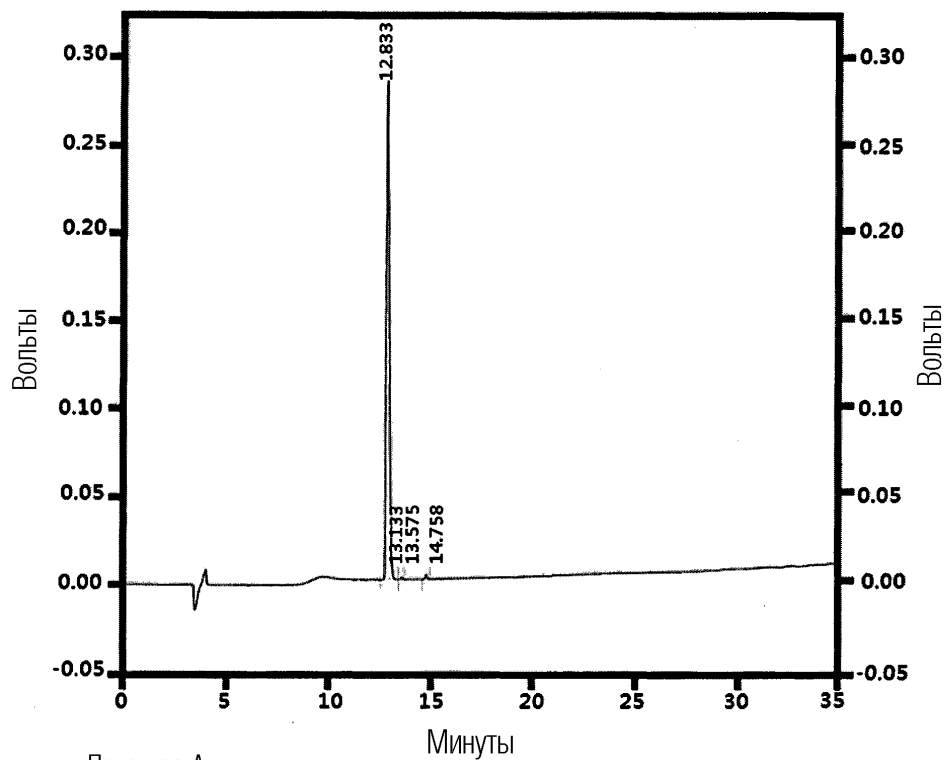
Детектор А (230 нм)	Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
	1	12.408	171422	1.618
	2	12.633	10390868	98.067
	3	13.125	18102	0.171
	4	13.500	15280	0.144
Всего			10595672	100.000

11/133

ФИГ. 11

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K161396 (YDE-008)

Репорт: площадь пика в %



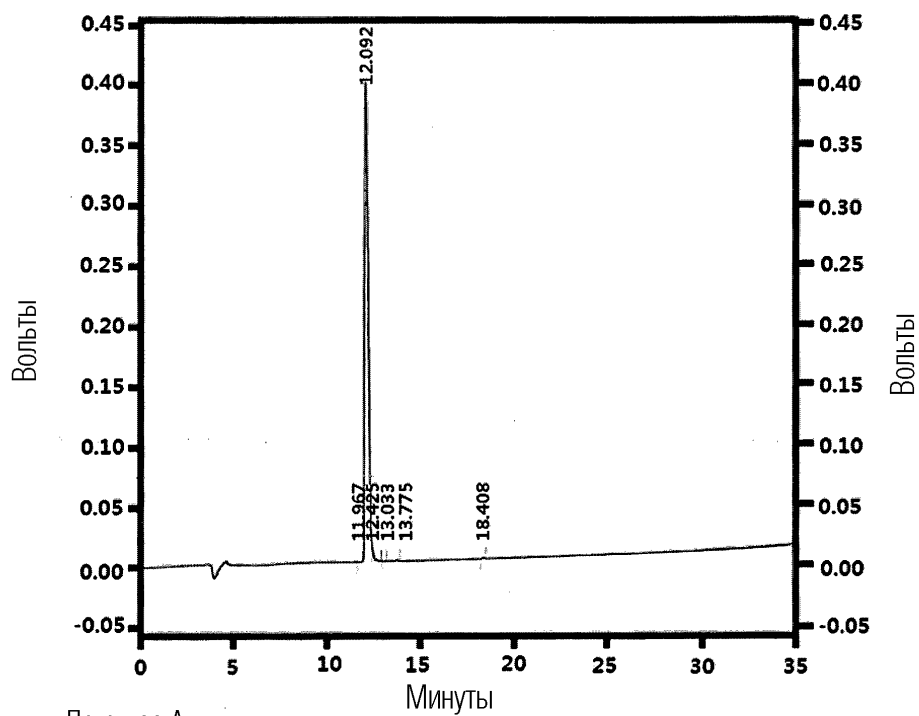
Детектор А (230 нм)	Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
	1	12.833	2920911	98.891
	2	13.133	11156	0.378
	3	13.575	6889	0.233
	4	14.758	14724	0.498
Всего			2953680	100.000

12/133

ФИГ. 12

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual
Идентификационный
номер образца: K161397 (YDE-009)

Репорт: площадь пика в %



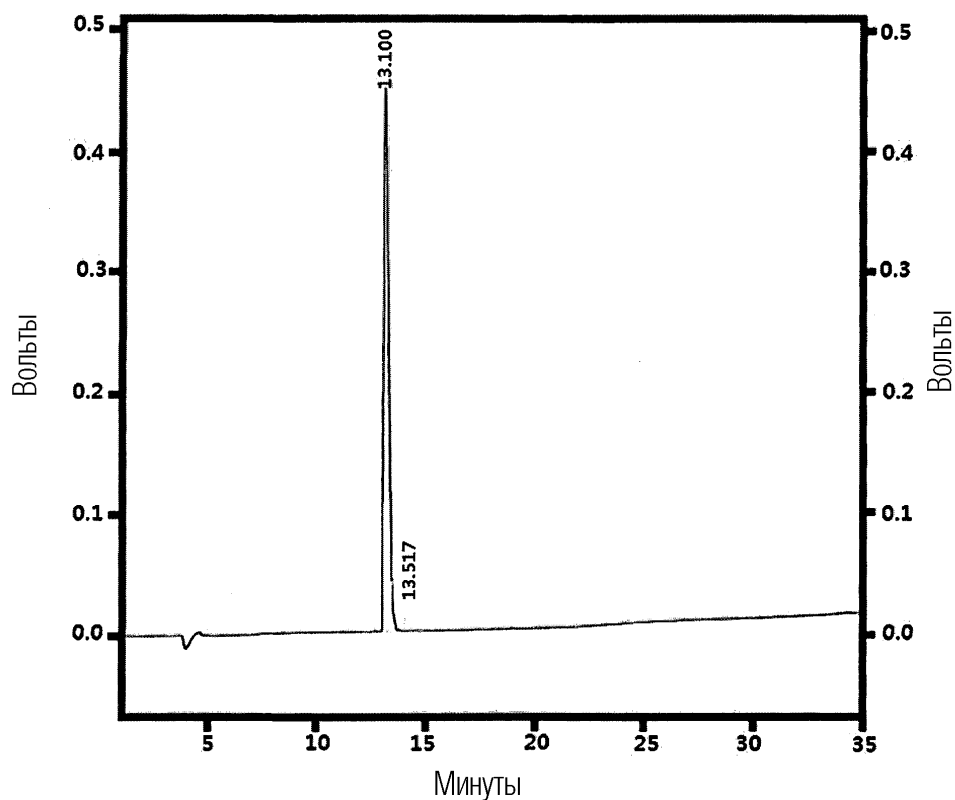
Детектор А (230 нм)	Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
	1	11.967	1118	0.020
	2	12.092	5394758	98.184
	3	12.425	87049	1.584
	4	13.033	706	0.013
	5	13.775	5416	0.099
	6	18.408	5476	0.100
Всего			5494523	100.000

13/133

ФИГ. 13

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL
Идентификационный
номер образца: K161398 (YDE-010)

Репорт: площадь пика в %



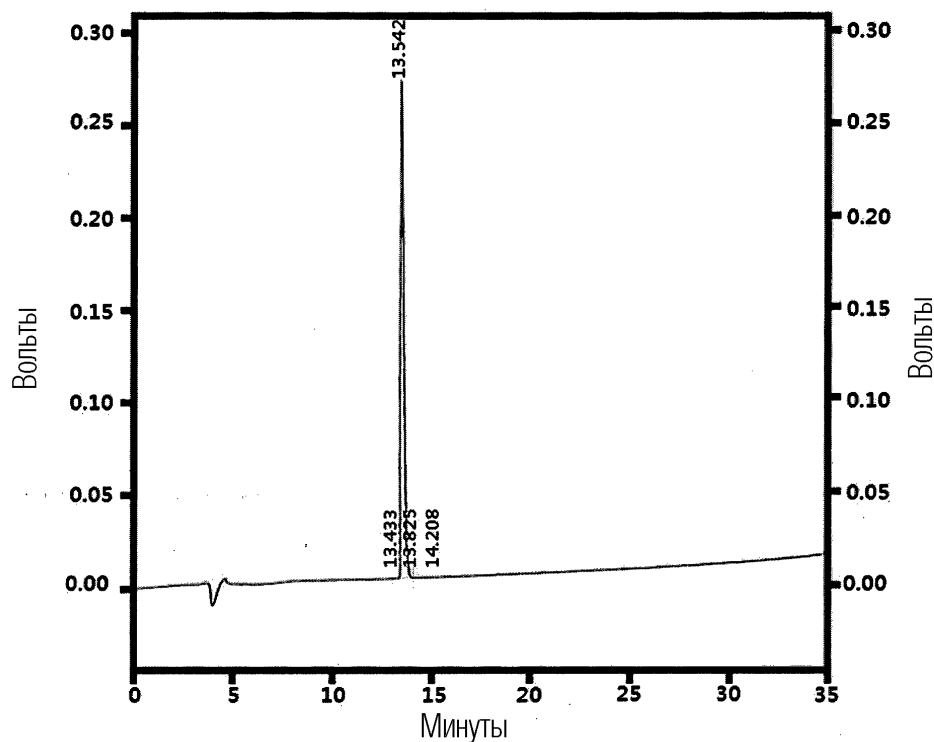
Детектор А (230 нм)		Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
	1		13.100	6966383	99.047
	2		13.517	67028	0.953
Всего				7033411	100.000

14/133

ФИГ. 14

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual
Идентификационный
номер образца: K161399 (YDE-011)

Репорт: площадь пика в %



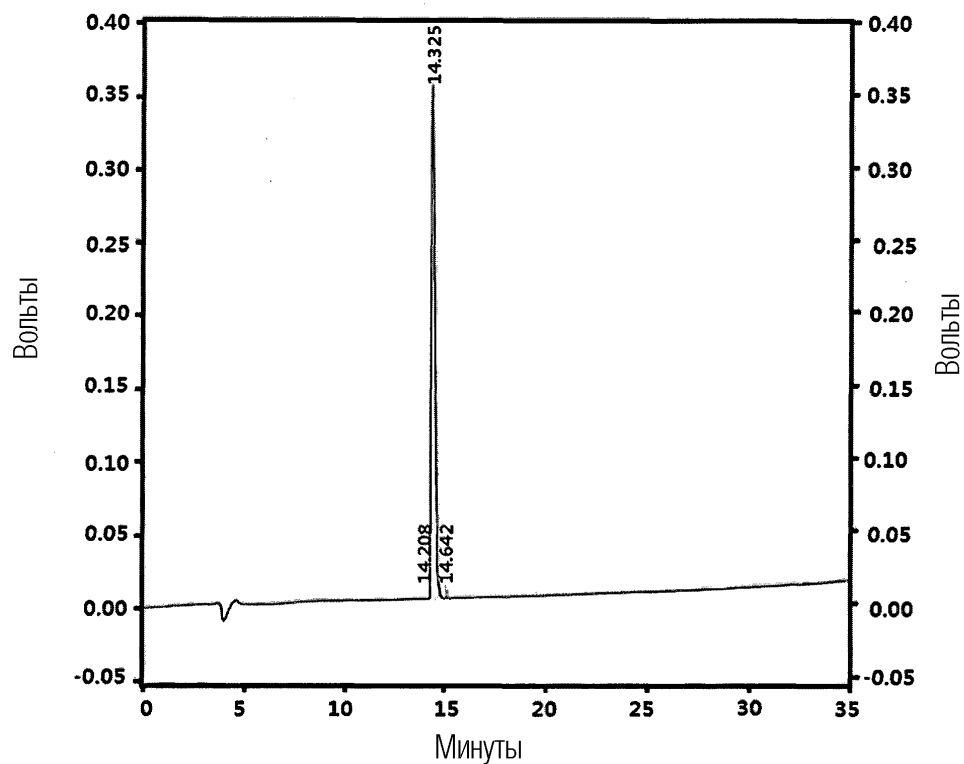
Детектор А (230 нм)				
Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %	
1	13.433	857	0.027	
2	13.542	3082773	98.389	
3	13.825	48609	1.551	
4	14.208	1010	0.032	
Всего		3133249	100.000	

15/133

ФИГ. 15

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual
Идентификационный
номер образца: K161400 (YDE-012)

Репорт: площадь пика в %



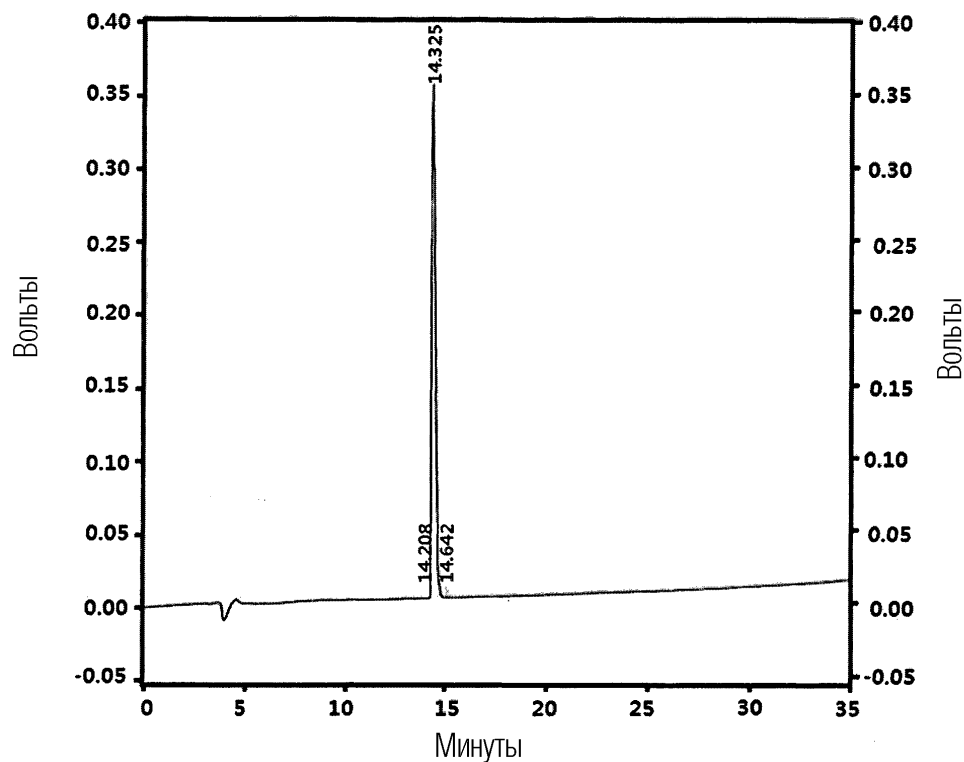
Детектор А (230 нм)				
Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %	
1	14.208	534	0.012	
2	14.325	4465205	98.962	
3	14.642	46297	1.026	
Всего		4512036	100.000	

16/133

ФИГ. 16

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual
Идентификационный
номер образца: K161400 (YDE-012)

Репорт: площадь пика в %



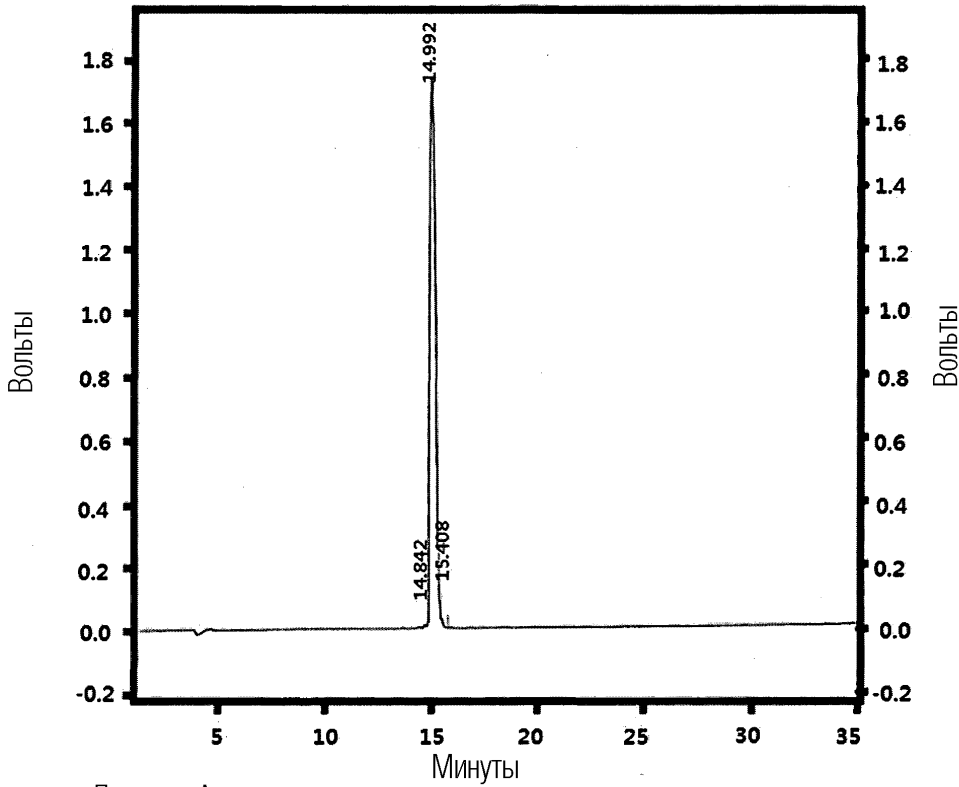
Детектор А
(230 нм)

Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	14.208	534	0.012
2	14.325	4465205	98.962
3	14.642	46297	1.026
Всего		4512036	100.000

17/133

ФИГ. 17

Идентификационный
номер образца: K161402 (YDE-014)



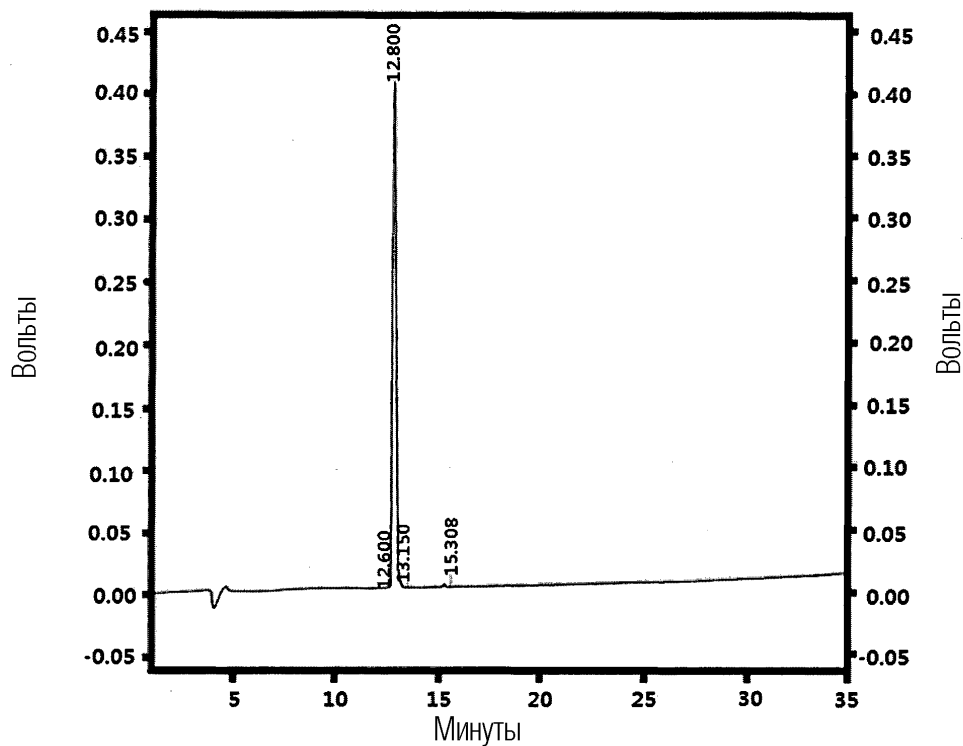
Детектор А (230 нм)				
Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %	
1	14.842	78055	0.241	
2	14.992	31942847	98.537	
3	15.408	396165	1.222	
Всего		32417067	100.000	

18/133

ФИГ. 18

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL
Идентификационный
номер образца: K161403 (YDE-015)

Репорт: площадь пика в %



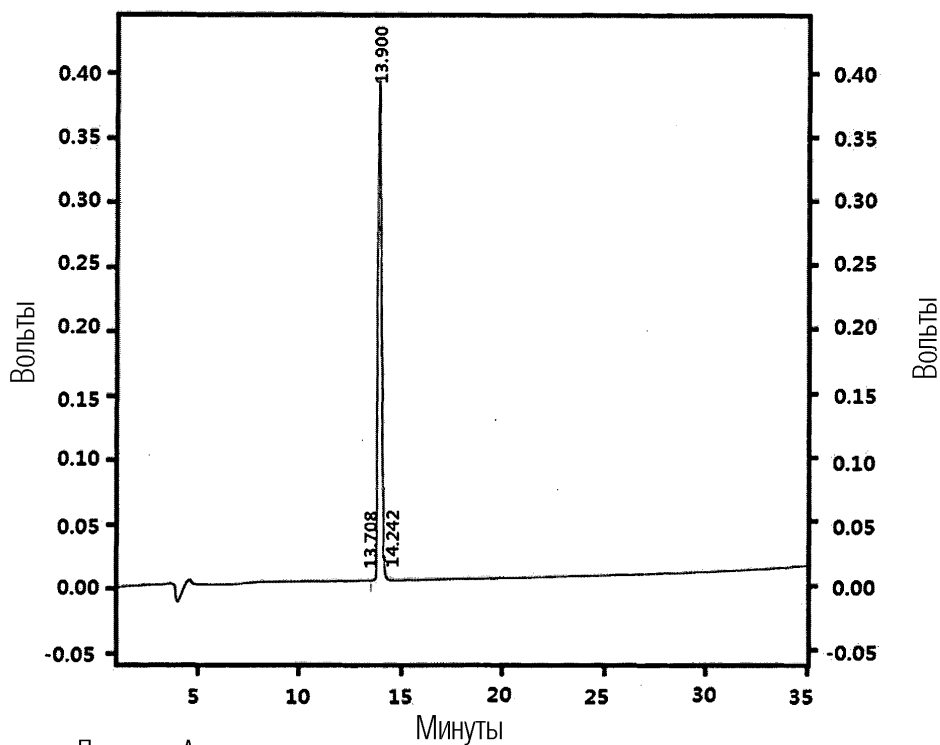
Детектор А (230 нм)				
Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %	
1	12.600	3628	0.074	
2	12.800	4859852	99.167	
3	13.150	23016	0.470	
4	15.308	14170	0.289	
Всего		4900666	100.000	

19/133

ФИГ. 19

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL
Идентификационный
номер образца: K161404 (YDE-016)

Репорт: площадь пика в %



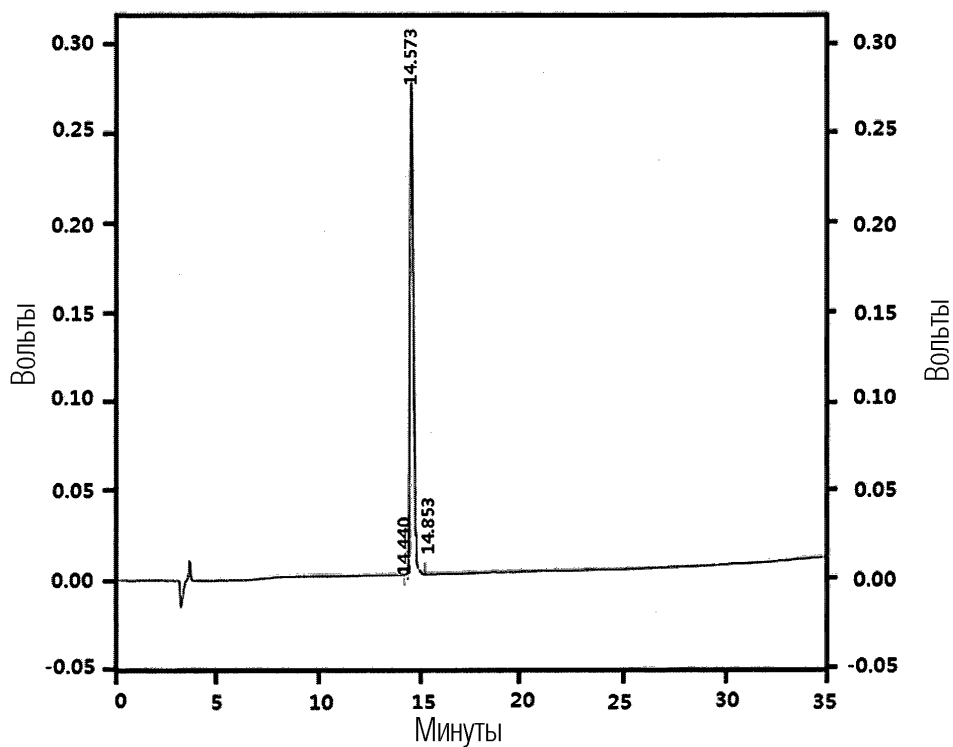
Детектор А (230 нм)		Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
		1	13.708	6002	0.126
		2	13.900	4752700	99.407
		3	14.242	22362	0.468
Всего				4781064	100.000

20/133

ФИГ. 20

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K161405 (YDE-017)

Репорт: площадь пика в %



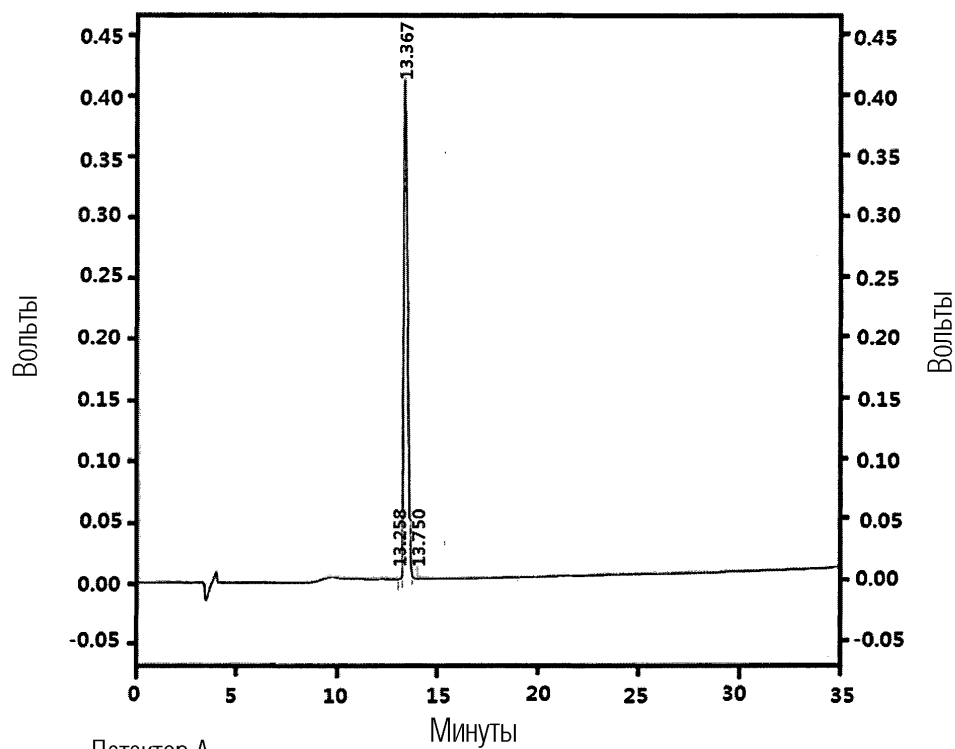
Детектор А (230 нм)				
Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %	
1	14.440	5413	0.163	
2	14.573	3259531	98.058	
3	14.853	59145	1.779	
Всего		3324089	100.000	

21/133

ФИГ. 21

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K161406 (YDE-018)

Репорт: площадь пика в %

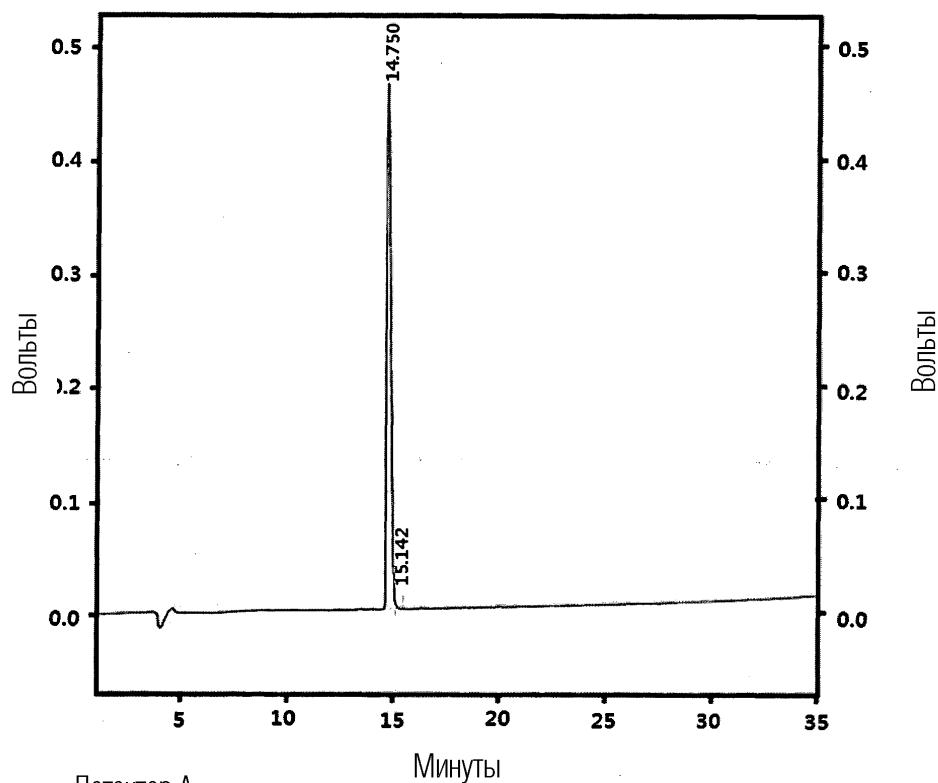


Детектор А (230 нм)				
Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %	
1	13.258	4690	0.089	
2	13.367	5263105	99.679	
3	13.750	12277	0.233	
Всего		5280072	100.000	

22/133

ФИГ. 22

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL
 Идентификационный номер образца: K161407 (YDE-019)
 Репорт: площадь пика в %



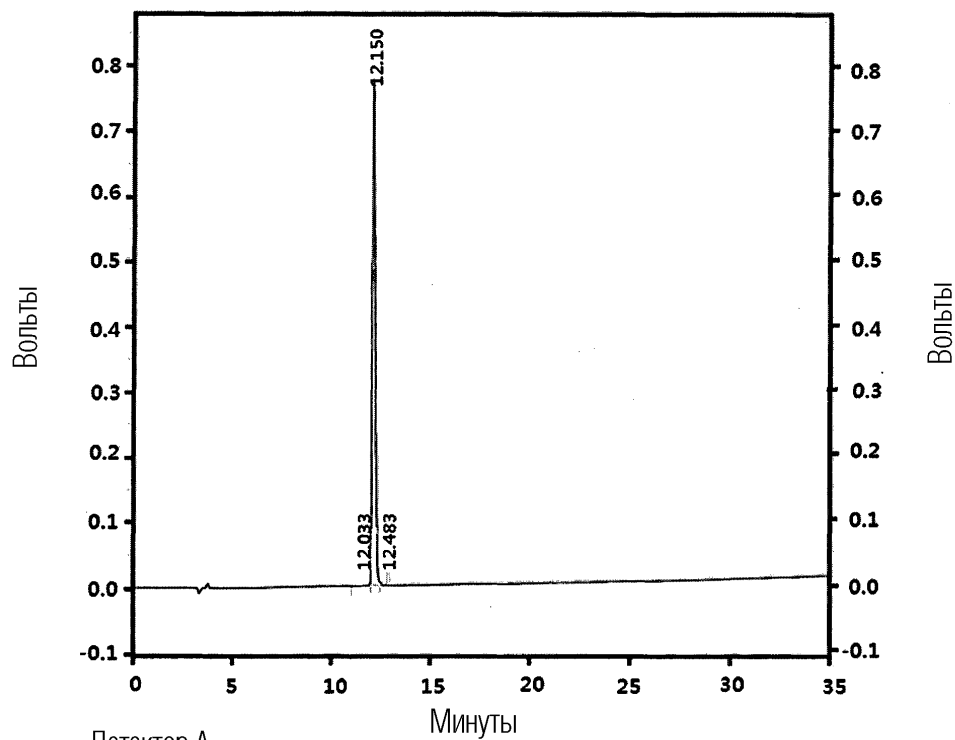
Детектор А (230 нм)	Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
	1	14.750	6335299	99.670
	2	15.142	20958	0.330
Всего			6356257	100.000

23/133

ФИГ. 23

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K161408 (YDE-020)

Репорт: площадь пика в %



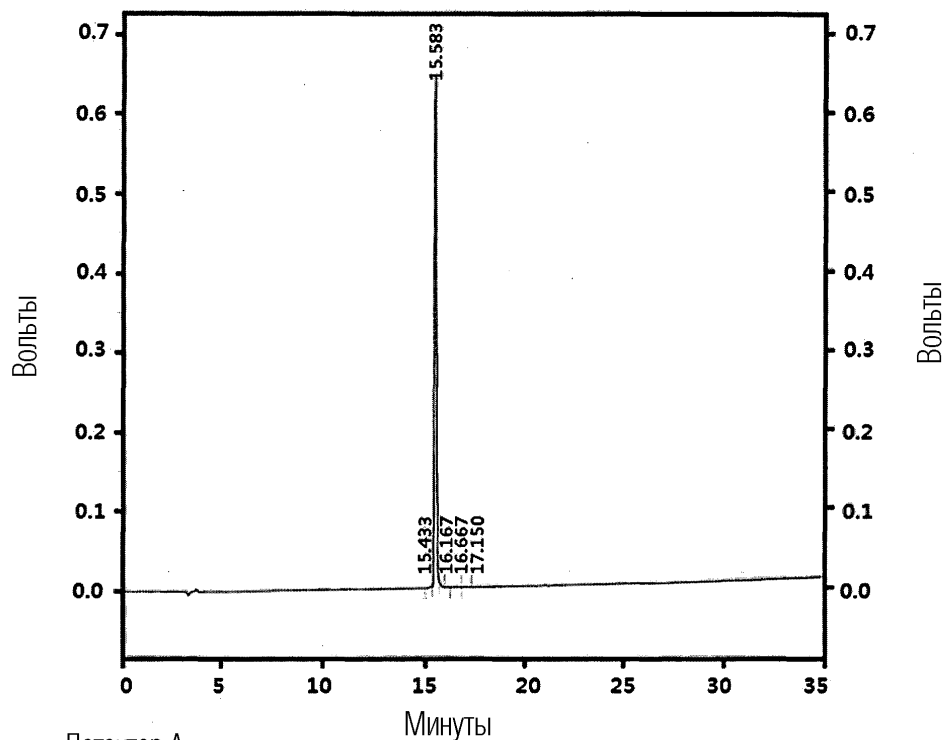
Детектор А (230 нм)				
Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %	
1	12.033	23465	0.300	
2	12.150	7757581	99.214	
3	12.483	38002	0.486	
Всего		7819048	100.000	

24/133

ФИГ. 24

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K161409 (YDE-021)

Репорт: площадь пика в %



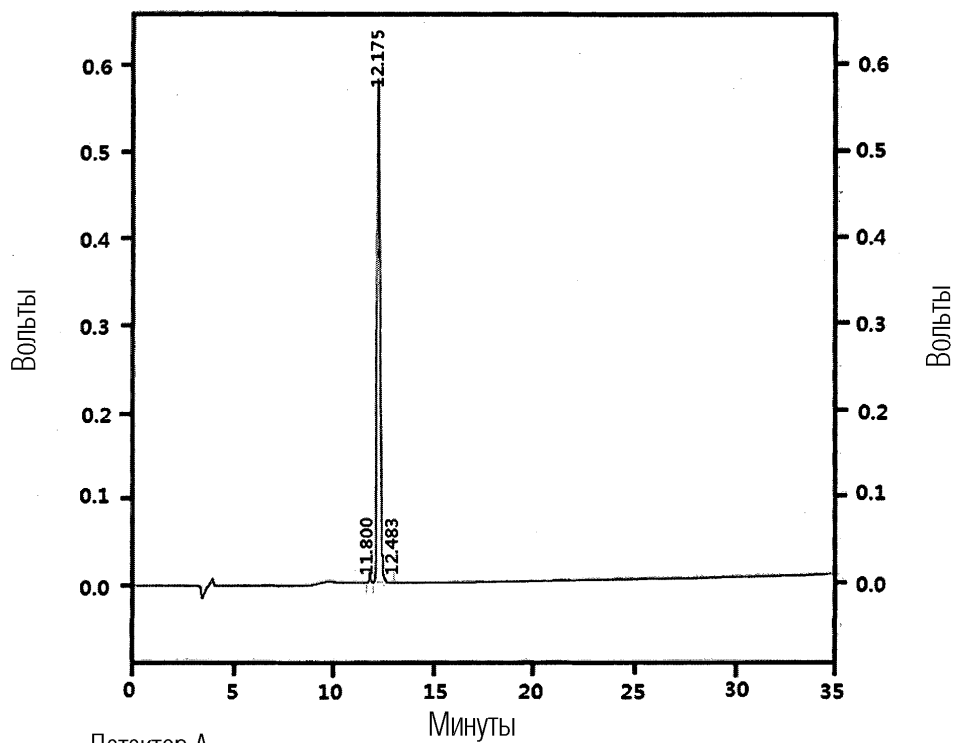
Детектор А (230 нм)				
Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %	
1	15.433	12207	0.250	
2	15.583	4793036	98.162	
3	16.167	61475	1.259	
4	16.667	8052	0.165	
5	17.150	8010	0.164	
Всего		4882780	100.000	

25/133

ФИГ. 25

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K161410 (YDE-022)

Репорт: площадь пика в %



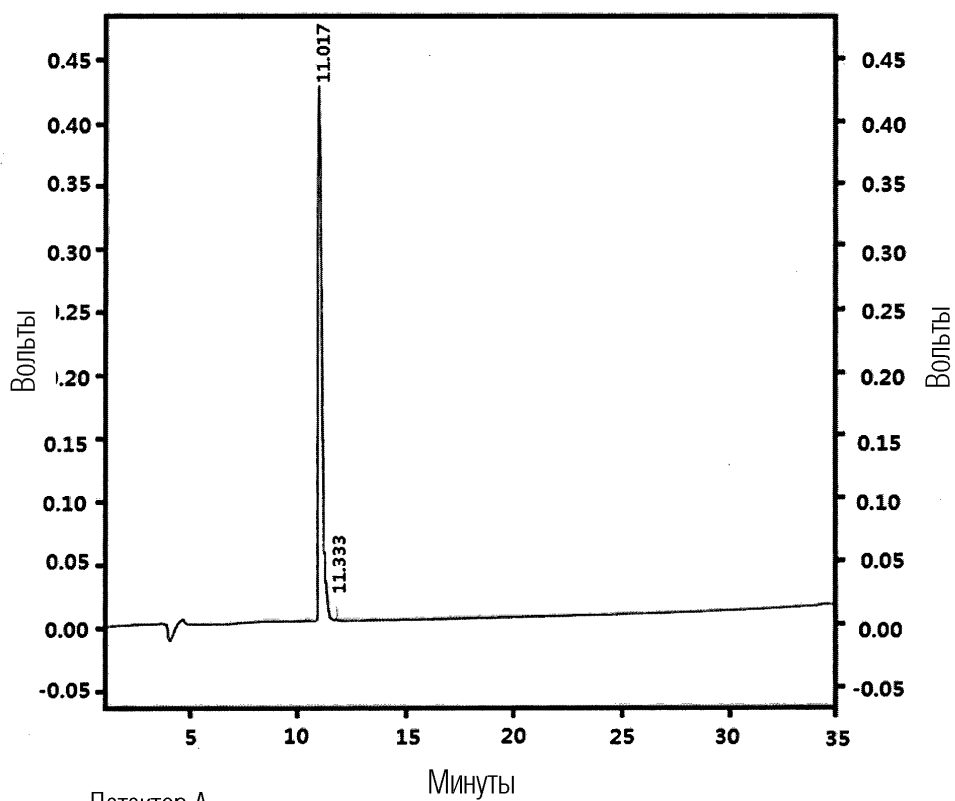
Детектор А (230 нм)	Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
	1	11.800	67819	1.041
	2	12.175	6405639	98.306
	3	12.483	42551	0.653
Всего			6516009	100.000

26/133

ФИГ. 26

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL
Идентификационный
номер образца: K161411 (YDE-023)

Репорт: площадь пика в %



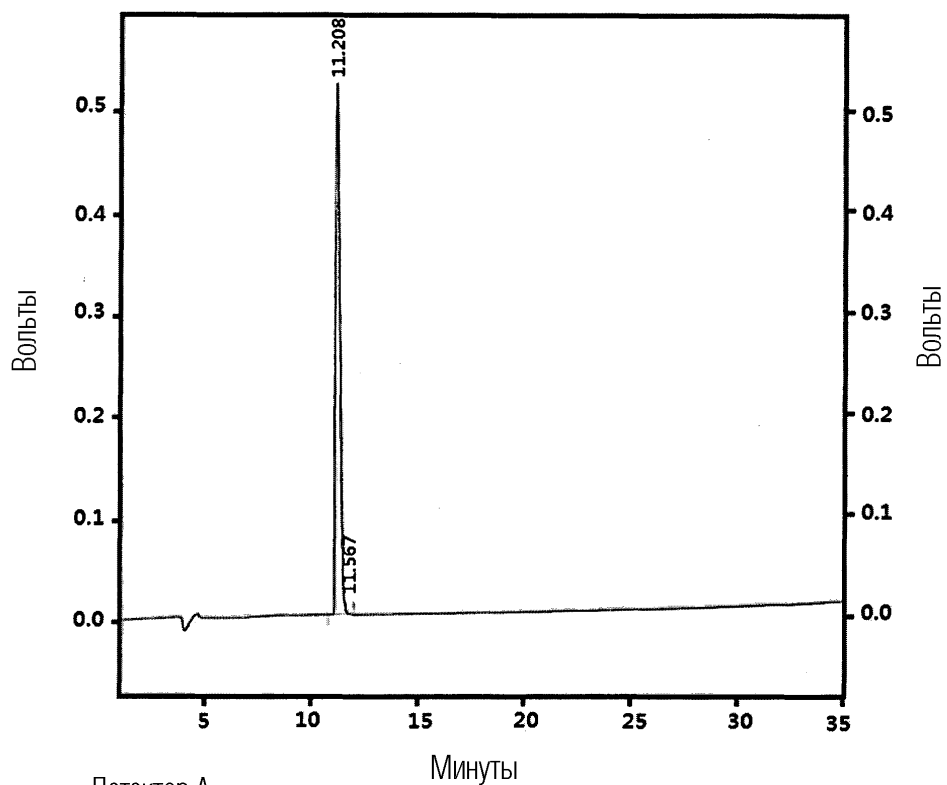
Детектор А (230 нм)	Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
	1	11.017	5051126	96.145
	2	11.333	202520	3.855
Всего			5253646	100.000

27/133

ФИГ. 27

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL
Идентификационный
номер образца: K161412 (YDE-024)

Репорт: площадь пика в %



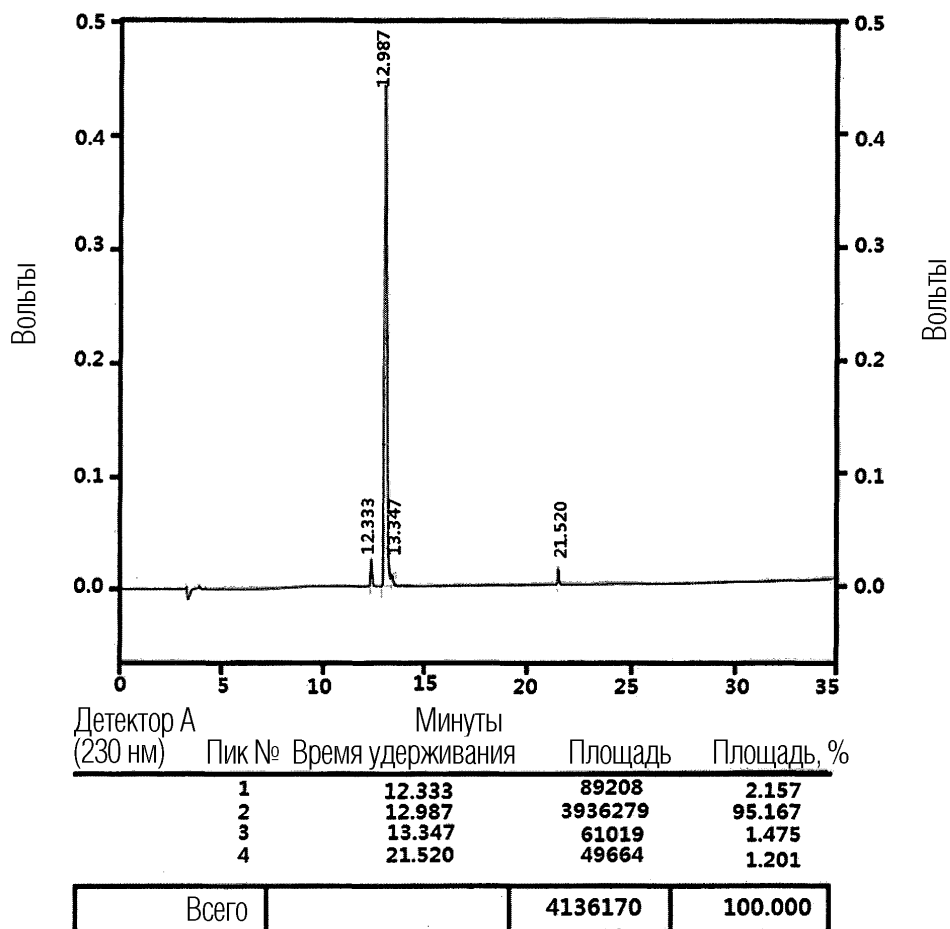
Детектор А (230 нм)		Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
		1	11.208	7214585	98.998
		2	11.567	73036	1.002
Всего				7287621	100.000

28/133

ФИГ. 28

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K161413 (YDE-025)

Репорт: площадь пика в %



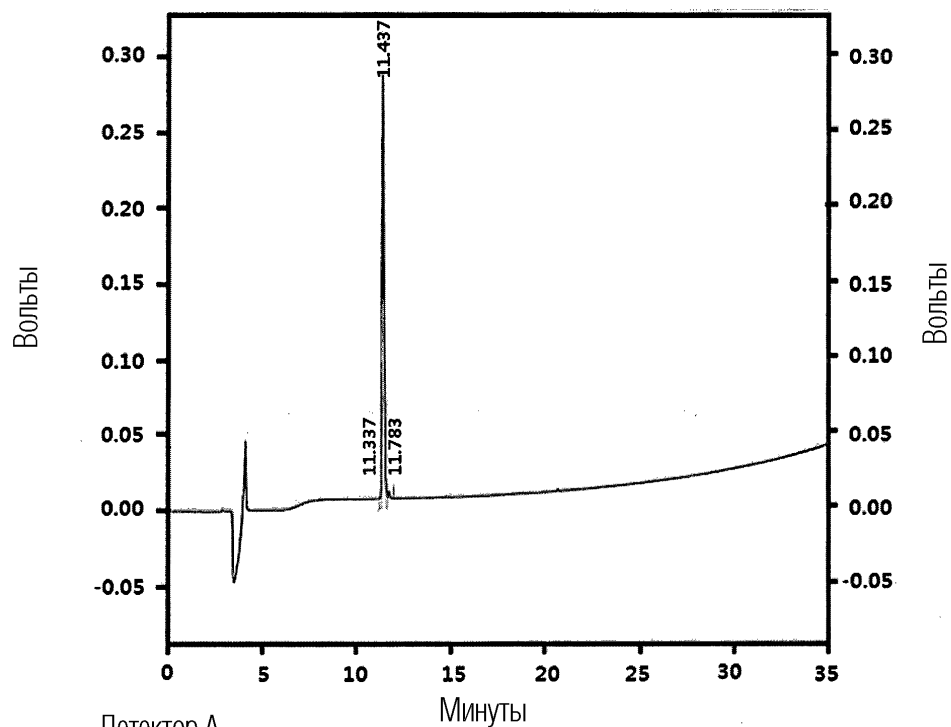
29/133

ФИГ. 29

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 new 10AVP
Идентификационный
номер образца: K161414 (YDE-026)

Репорт: площадь
пика в %

Стр.1



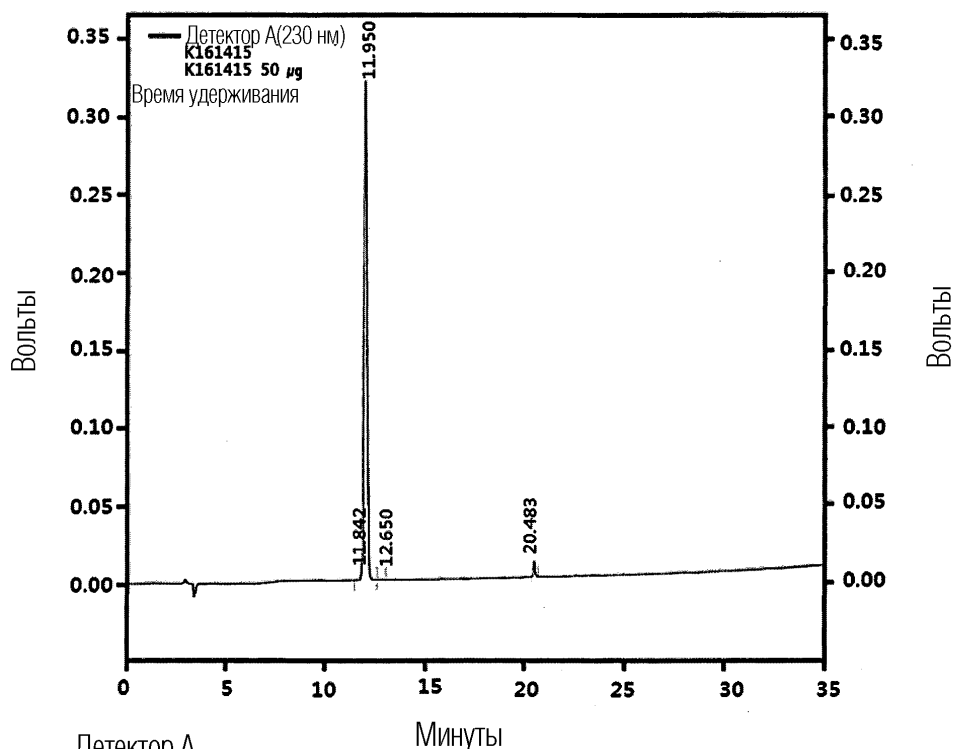
Детектор А
(230 нм)

Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	11.337	1455	0.068
2	11.437	2109578	98.675
3	11.783	26862	1.256
Всего		2137895	100.000

30/133

ФИГ. 30

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 Manual (AUTO Sampler) Репорт: площадь пика в %
 Идентификационный
 номер образца: K161415 (YDE-027)



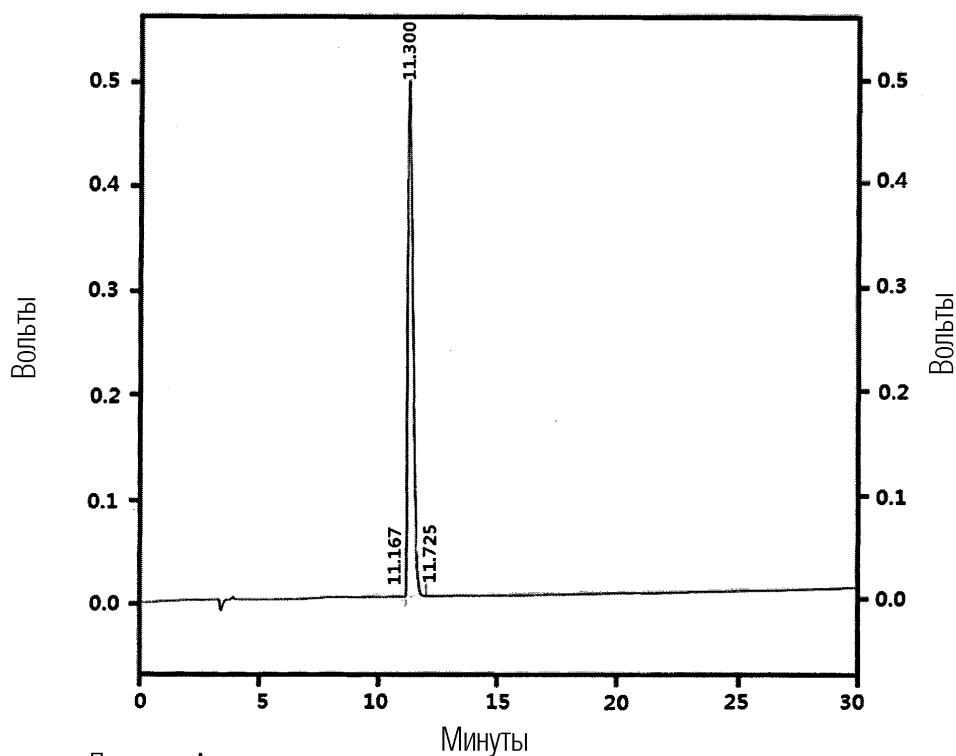
Детектор A (230 нм)	Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
	1	11.842	41052	1.200
	2	11.950	3316998	96.933
	3	12.650	4962	0.145
	4	20.483	58920	1.722
Всего			3421932	100.000

31/133

ФИГ. 31

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL
Идентификационный
номер образца: K161416 (YDE-028)

Репорт: площадь пика в %



Детектор А (230 нм)				
Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %	
1	11.167	150	0.002	
2	11.300	7430217	99.528	
3	11.725	35093	0.470	
Всего		7465460	100.000	

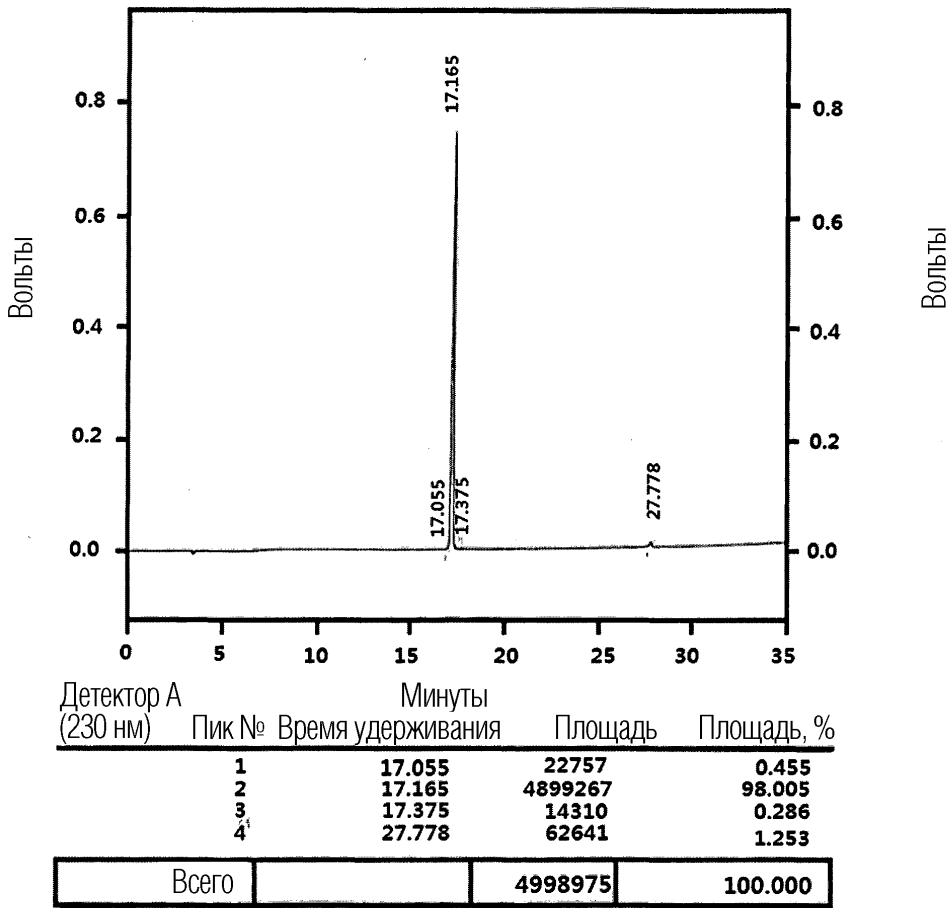
32/133

ФИГ. 32

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 new 10AVP
Идентификационный
номер образца: K170461 (YDE-029)

Репорт: площадь
пика в %

Стр.1

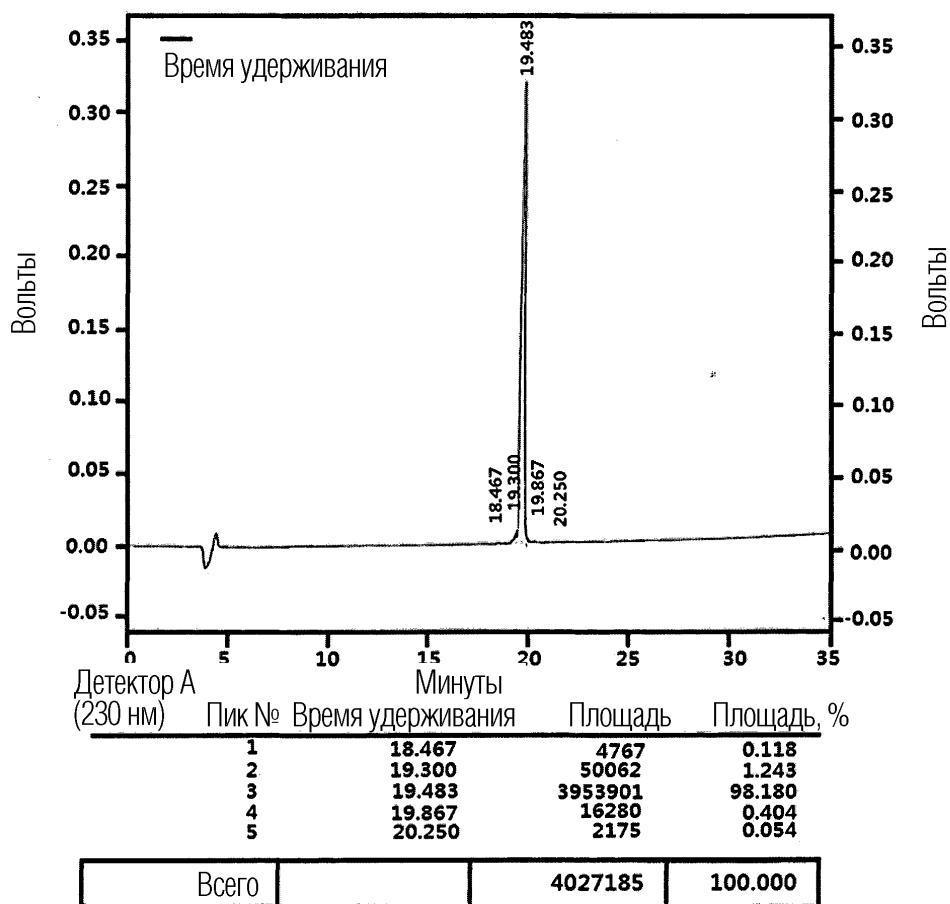


33/133

ФИГ. 33

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K170462 (YDE-030)

Репорт: площадь пика в %

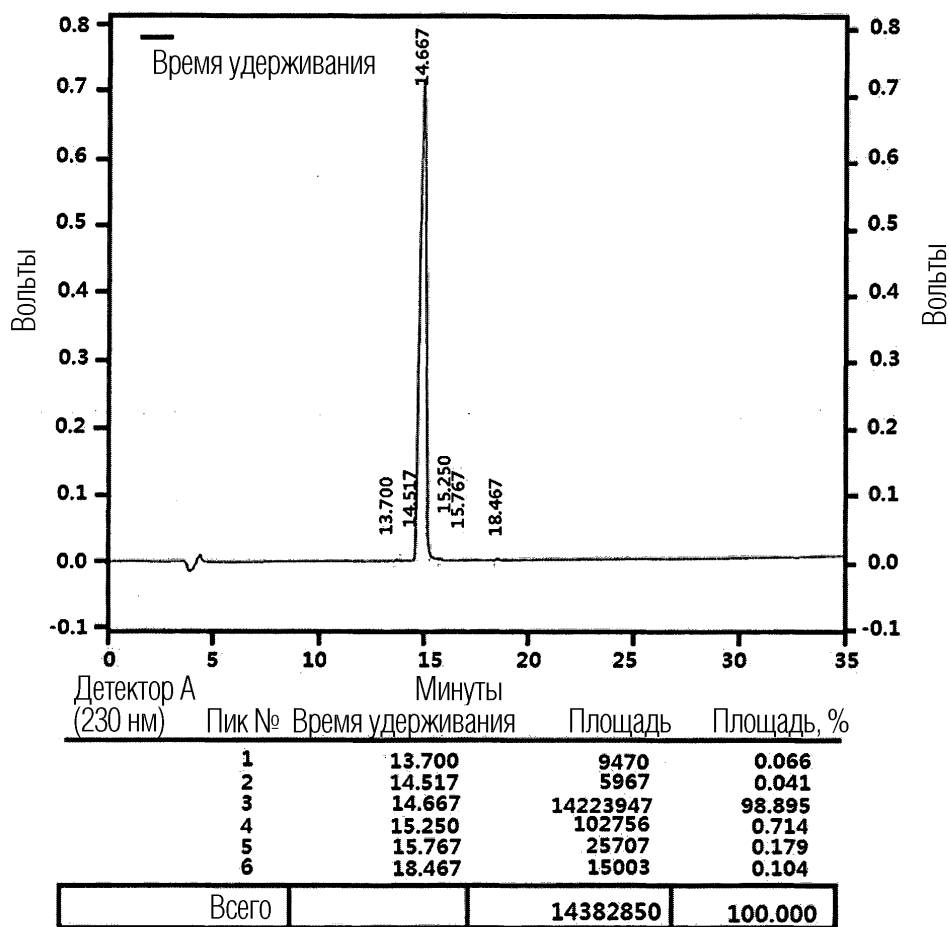


34/133

ФИГ. 34

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K170463 (YDE-031)

Репорт: площадь пика в %

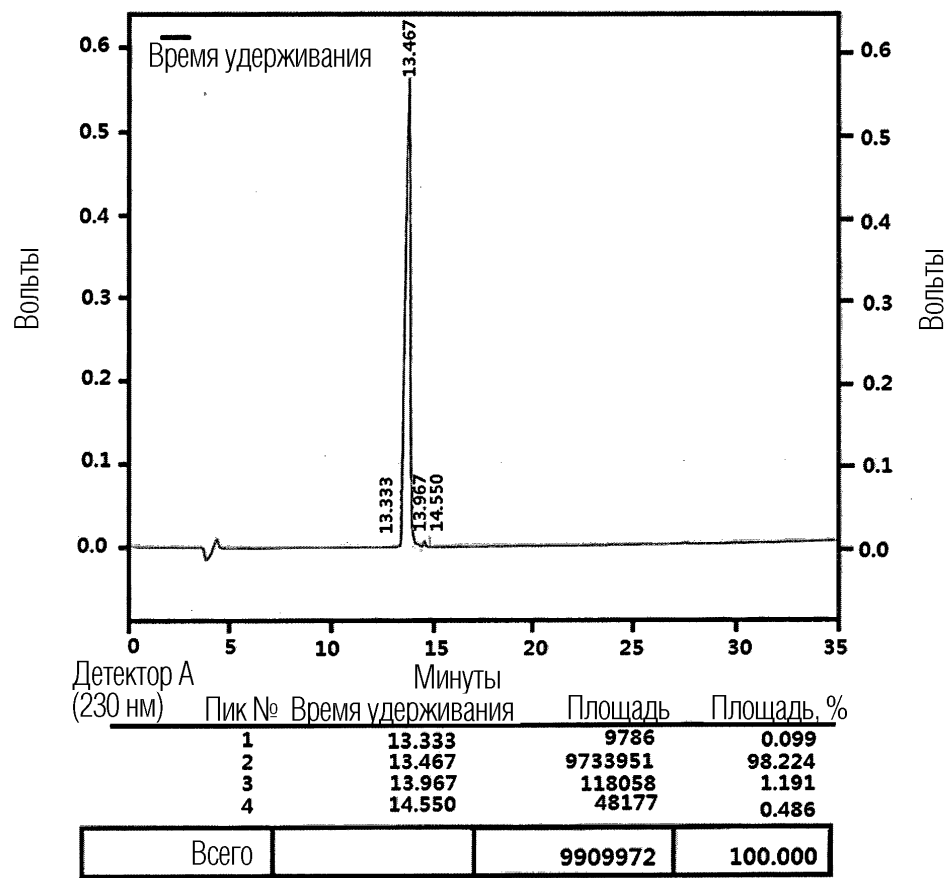


35/133

ФИГ. 35

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K170464 (YDE-032)

Репорт: площадь пика в %



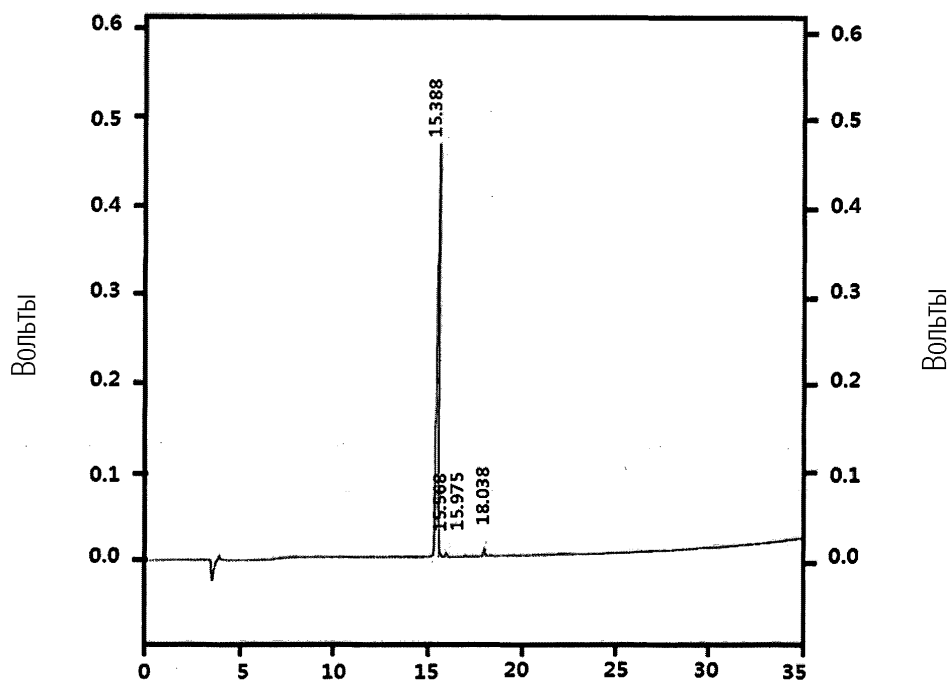
36/133

ФИГ. 36

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 new 10AVP
Идентификационный
номер образца: K170465 (YDE-033)

Репорт: площадь
пика в %

Стр.1



Детектор А (230 нм)	Пик №	Минуты Время удерживания	Площадь	Площадь, %
	1	15.388	3503595	97.229
	2	15.568	36015	0.999
	3	15.975	25007	0.694
	4	18.038	38811	1.077
Всего			3603428	100.000

37/133

ФИГ. 37

SHIMADZU
LabSolutions

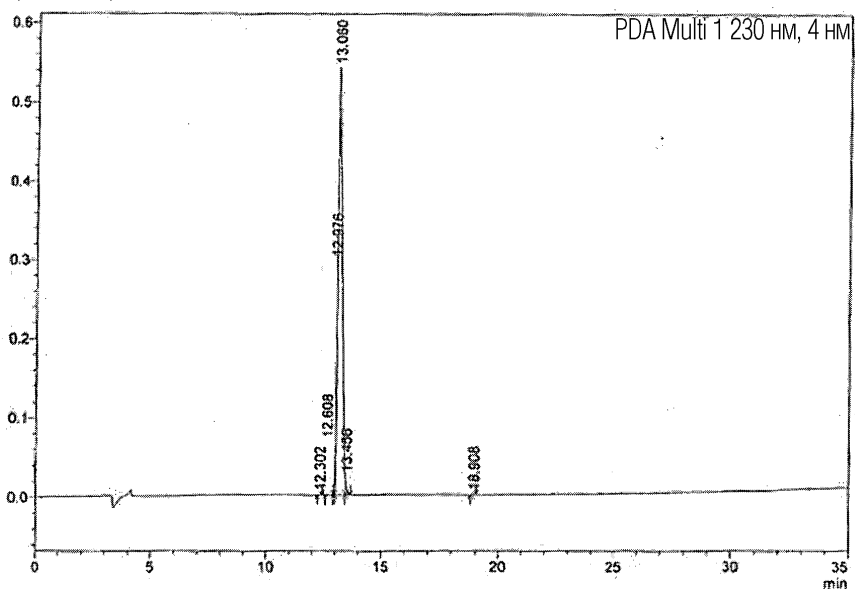
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца :K170467 (YDE-034)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch1 230 nm

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	12.302	3679	0.049
2	12.608	6351	0.084
3	12.976	21634	0.287
4	13.060	7431450	98.685
5	13.456	62871	0.835
6	18.908	4490	0.060
Всего		7530474	100.000

38/133

ФИГ. 38



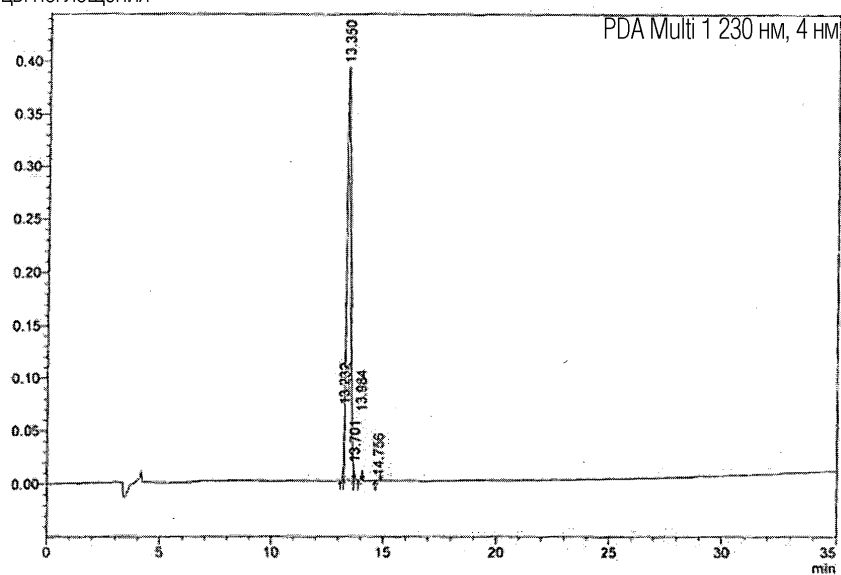
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца :K170468 (YDE-035)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 nm

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	13.232	12349	0.252
2	13.350	4845696	98.818
3	13.701	38529	0.786
4	13.984	2572	0.052
5	14.756	4526	0.092
Всего		4903673	100.000

39/133

ФИГ. 39

SHIMADZU
LabSolutions

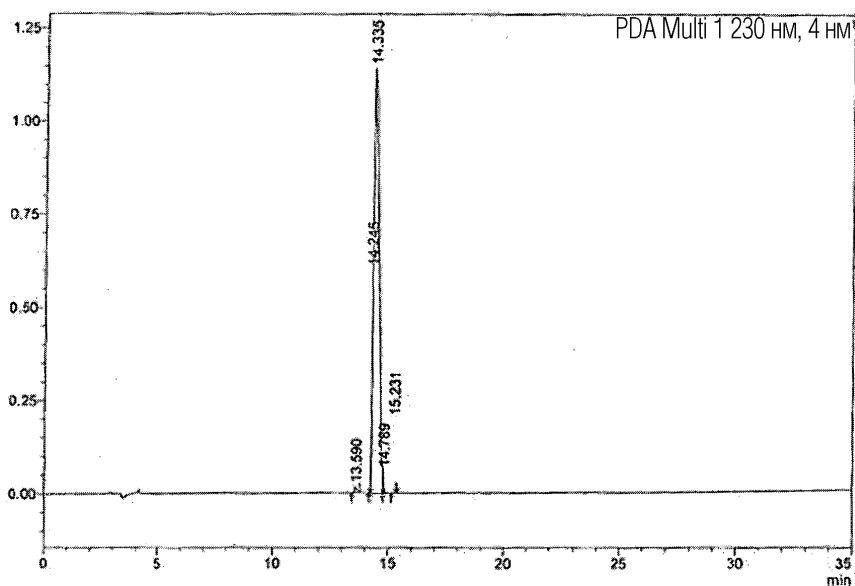
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца :K170469 (YDE-036)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch.1 230 nm

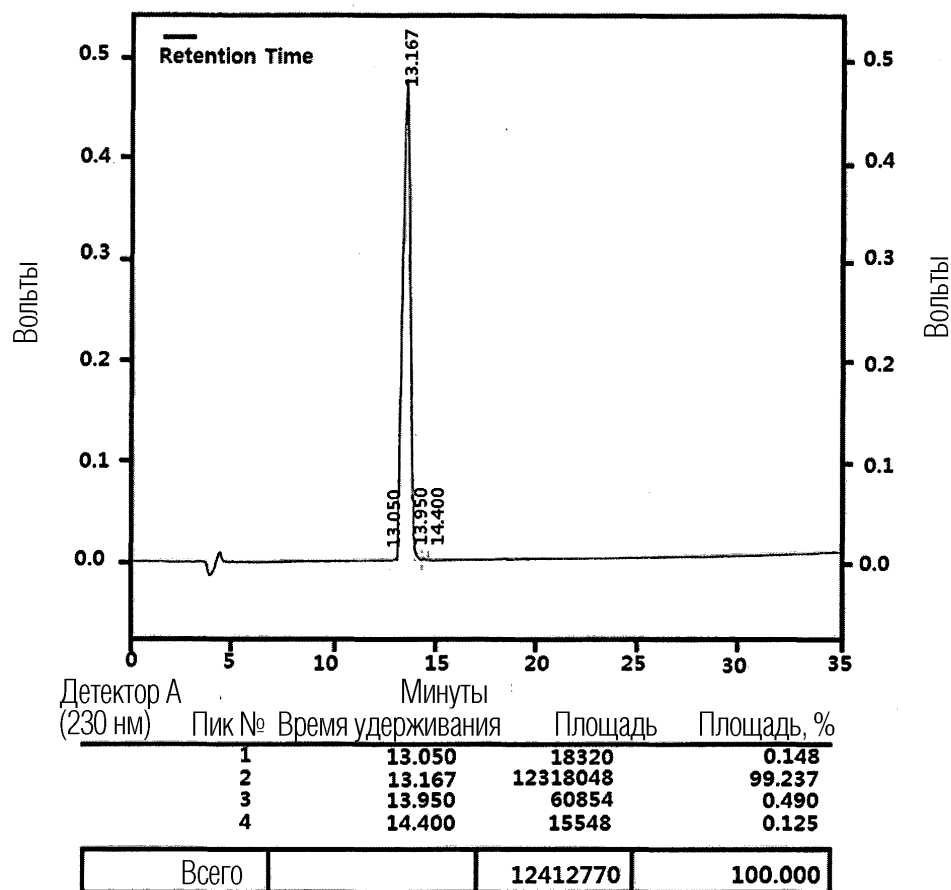
№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	13.590	95741	0.502
2	14.245	21037	0.110
3	14.335	18844050	98.765
4	14.789	113179	0.593
5	15.231	5631	0.030
Всего		19079638	100.000

40/133

ФИГ. 40

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K170470 (YDE-037)

Репорт: площадь пика в %



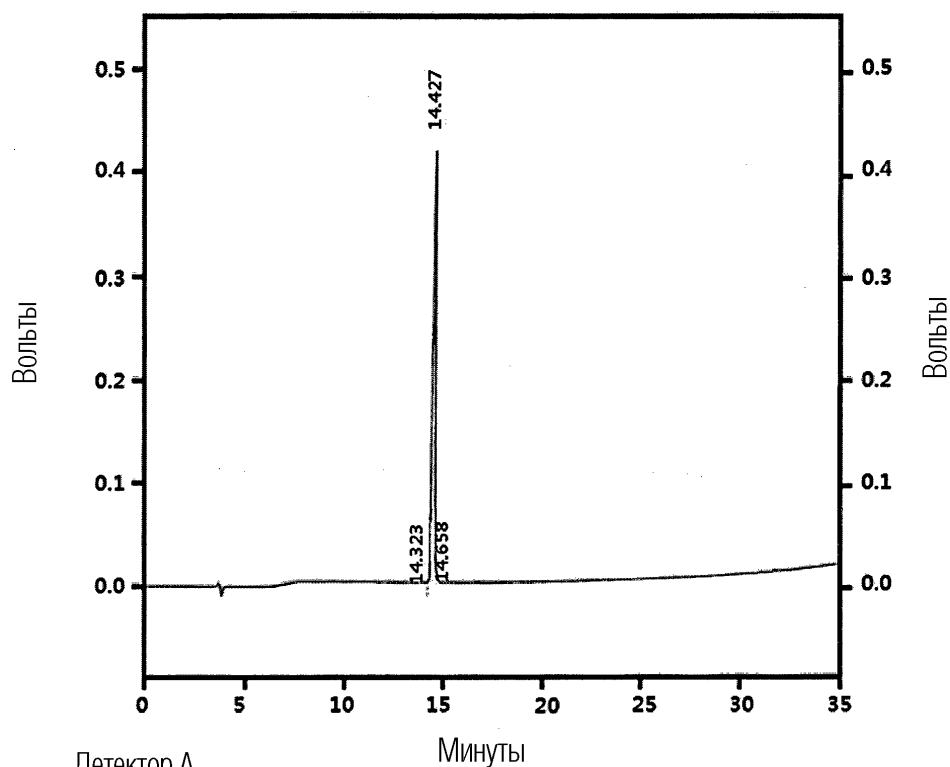
41/133

ФИГ. 41

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 new 10AVP
Идентификационный
номер образца: K170471 (YDE-038)

Репорт: площадь
пика в %

Стр.1



Детектор А (230 нм)	Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
	1	14.323	7412	0.197
	2	14.427	3716173	98.767
	3	14.658	38987	1.036
Всего			3762572	100.000

42/133

ФИГ. 42



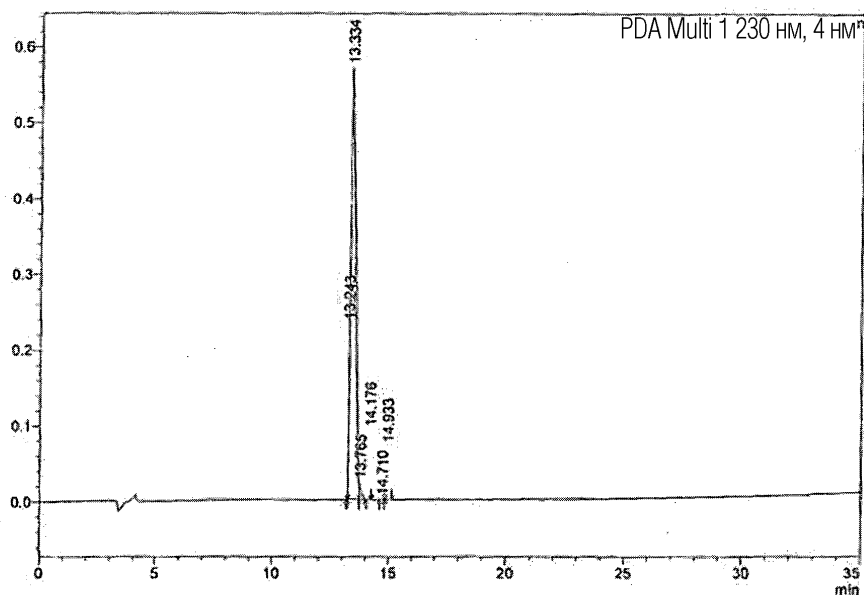
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца :K170484 (YDE-039)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch.1 230 nm

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	13.243	10337	0.120
2	13.334	8471164	98.101
3	13.765	141934	1.644
4	14.176	1883	0.022
5	14.710	3097	0.036
6	14.933	6746	0.078
Всего		8635161	100.000

43/133

ФИГ. 43



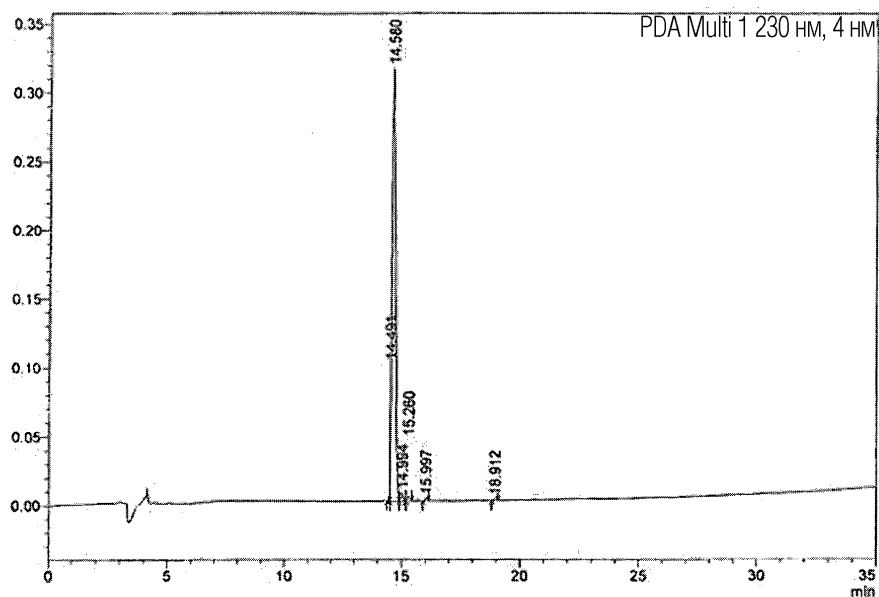
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца : K170485 (YDE-040)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 nm

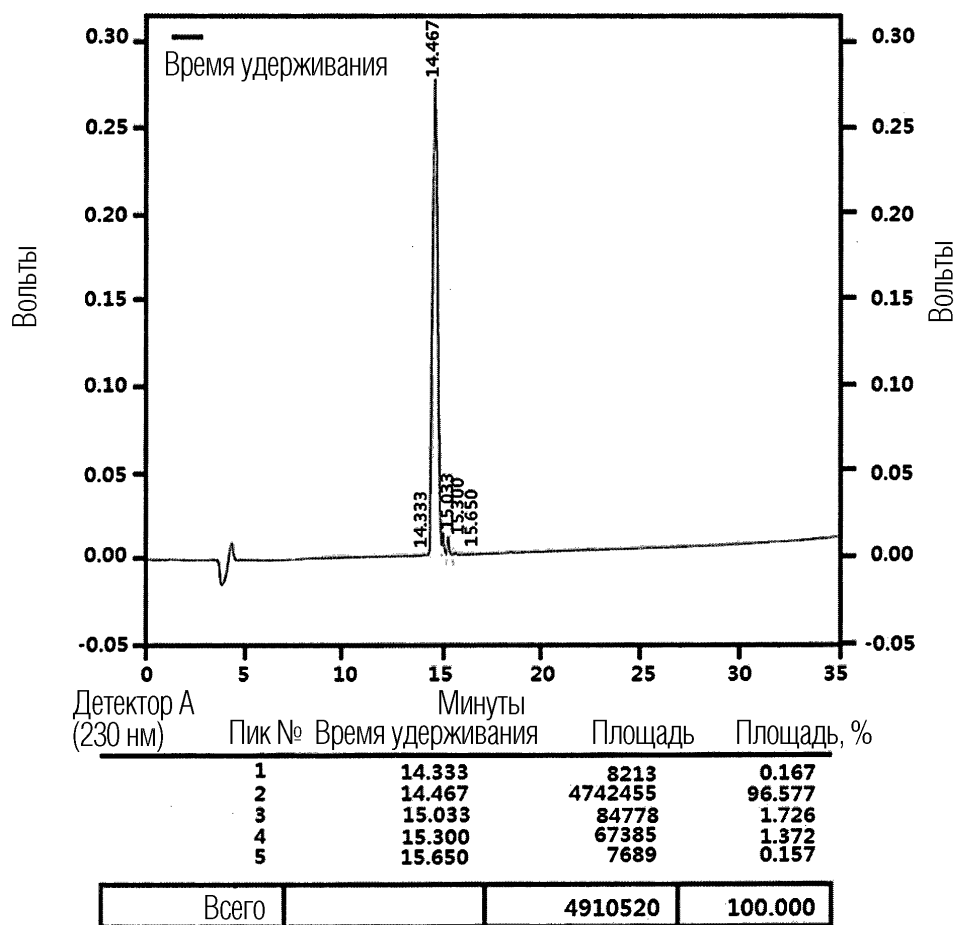
№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	14.491	8575	0.266
2	14.580	3145995	97.580
3	14.994	43744	1.357
4	15.260	10666	0.331
5	15.997	9068	0.281
6	18.912	5968	0.185
Всего		3224014	100.000

44/133

ФИГ. 44

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K170466 (YDE-041)

Репорт: площадь пика в %



45/133

ФИГ. 45

SHIMADZU
LabSolutions

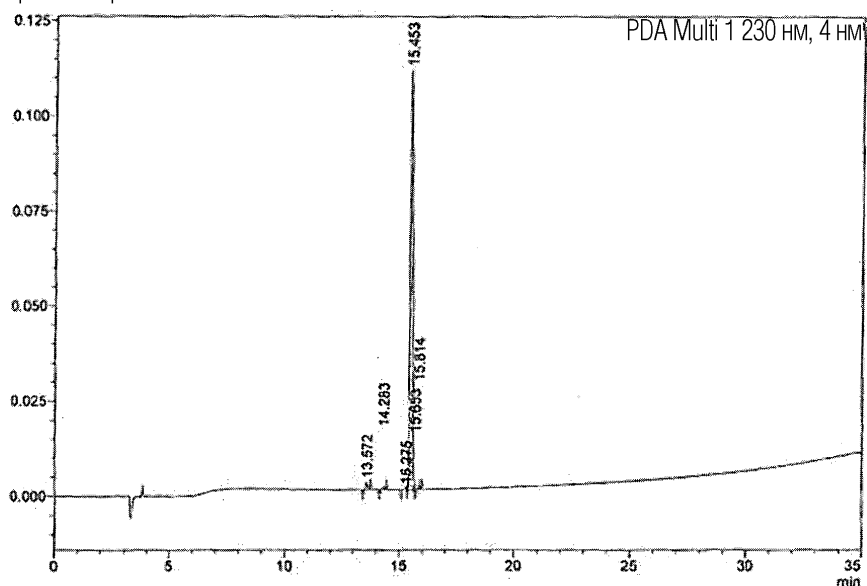
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца :K170696 (YDE-042)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 nm

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	13.572	10672	1.287
2	14.283	3251	0.392
3	15.275	1984	0.239
4	15.453	808105	97.476
5	15.653	3981	0.480
6	15.814	1036	0.125
Всего		829028	100.000

46/133

ФИГ. 46



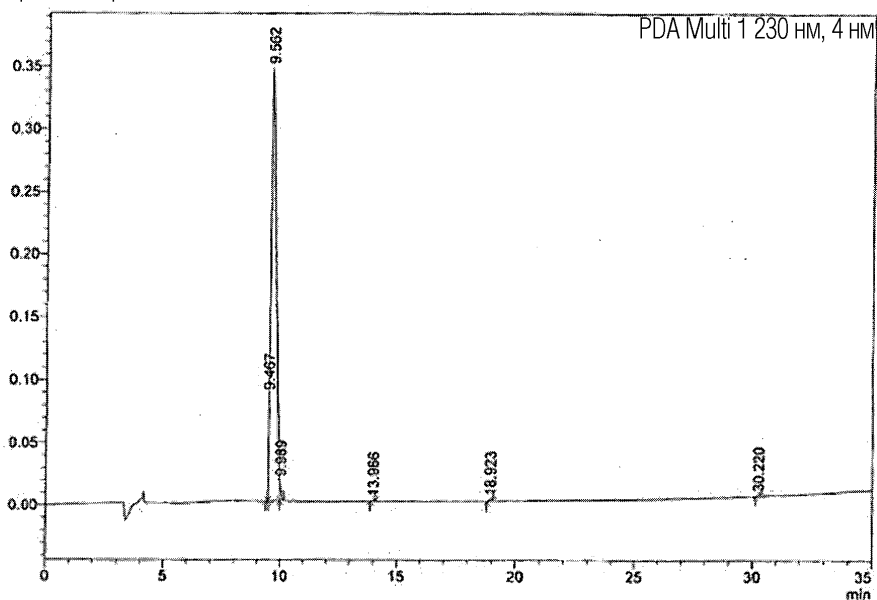
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца :K170695 (YDE-043)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 nm

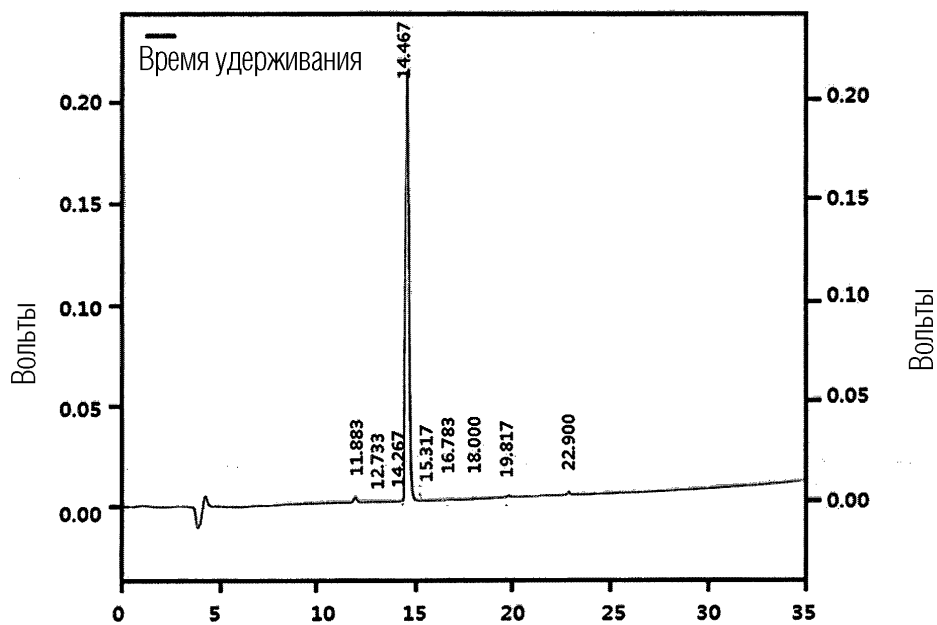
№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	9.467	2371	0.045
2	9.562	5211379	98.719
3	9.989	47144	0.893
4	13.986	4274	0.081
5	18.923	8330	0.158
6	30.220	5506	0.104
Всего		5279004	100.000

47/133

ФИГ. 47

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K171020 (YDE-044)

Репорт: площадь пика в %



Детектор А (230 нм)	Пик №	Время удерживания Минуты	Площадь	Площадь, %
	1	11.883	27993	1.012
	2	12.733	1286	0.047
	3	14.267	2811	0.102
	4	14.467	2704866	97.828
	5	15.317	10992	0.398
	6	16.783	4363	0.158
	7	18.000	887	0.032
	8	19.817	3279	0.119
	9	22.900	8453	0.306
Всего			2764930	100.000

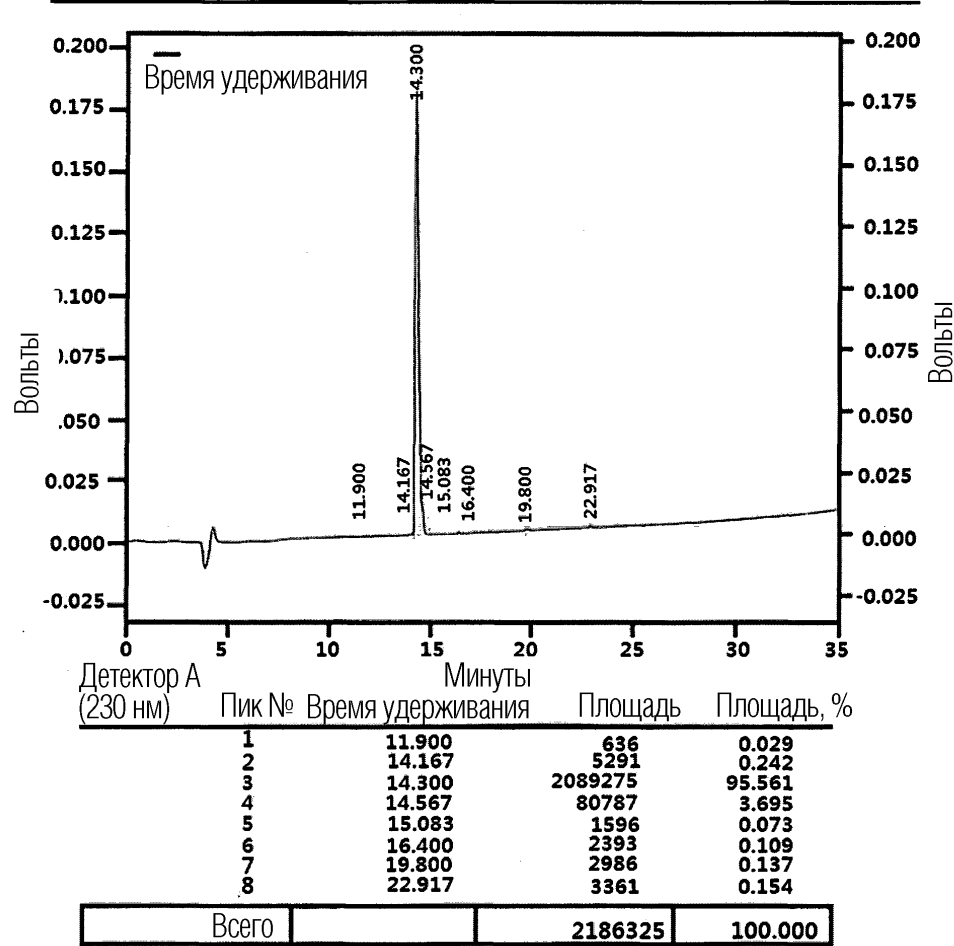
48/133

ФИГ. 48

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Идентификационный
номер образца: K171021 (YDE-045)

Репорт: площадь пика в %



49/133

ФИГ. 49



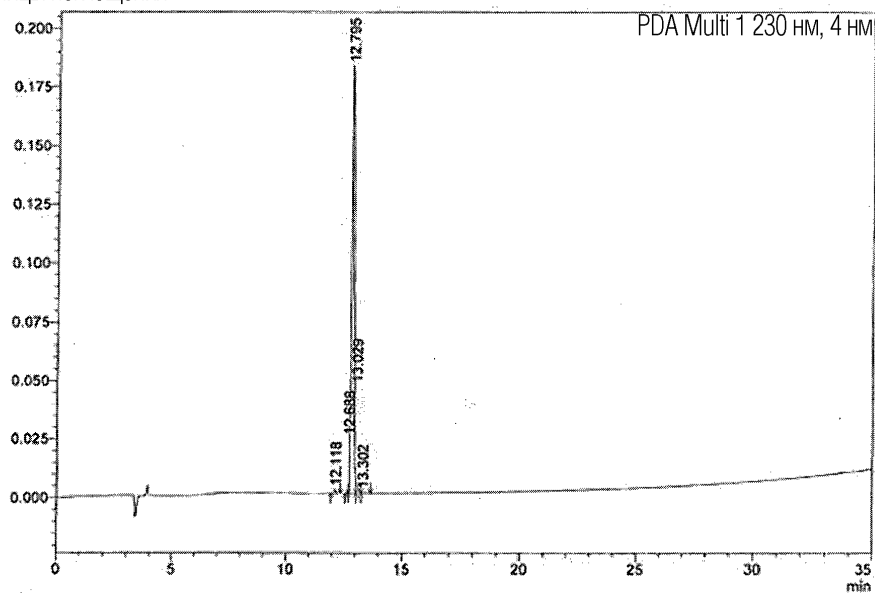
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца: K171849 (YDE-047)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 nm

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	12.118	8416	0.566
2	12.688	3751	0.252
3	12.795	1449638	97.513
4	13.029	22365	1.504
5	13.302	2443	0.164
Всего		1486612	100.000

50/133

ФИГ. 50



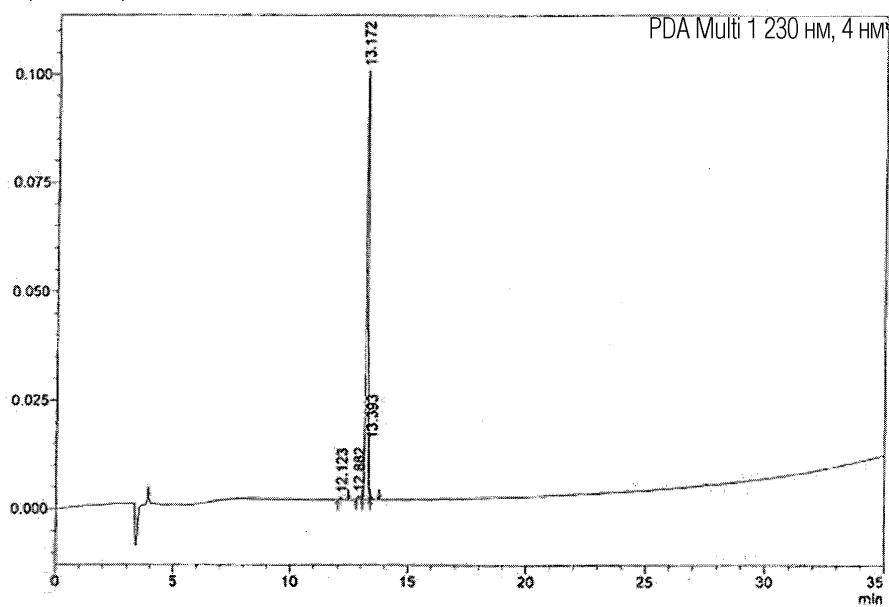
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца : K171850 (YDE-048)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 nm

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	12.123	3743	0.600
2	12.882	7696	1.234
3	13.172	606751	97.254
4	13.393	5695	0.913
Всего		623885	100.000

51/133

ФИГ. 51



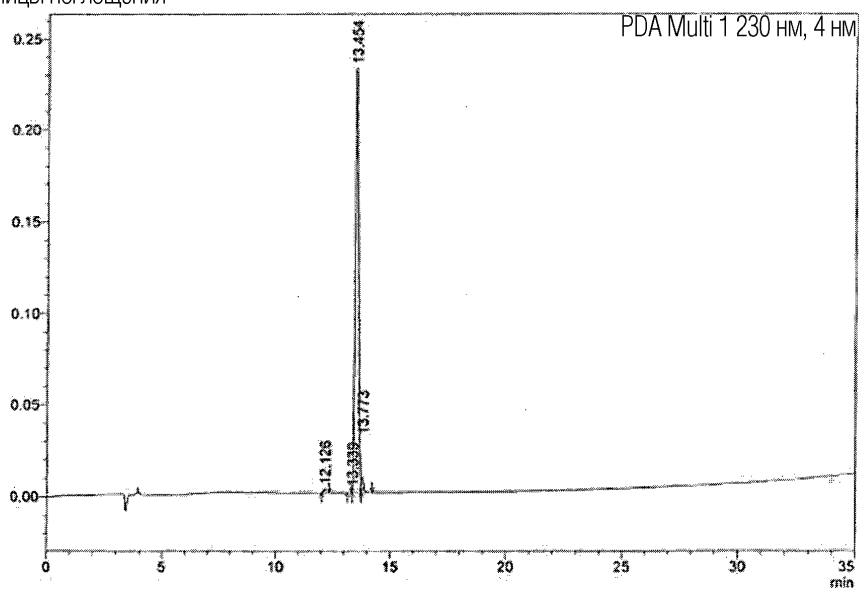
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца :K171851 (YDE-049)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 nm

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	12.126	12891	0.539
2	13.339	1756	0.073
3	13.454	2318972	96.924
4	13.773	58958	2.464
Всего		2392577	100.000

52/133

ФИГ. 52



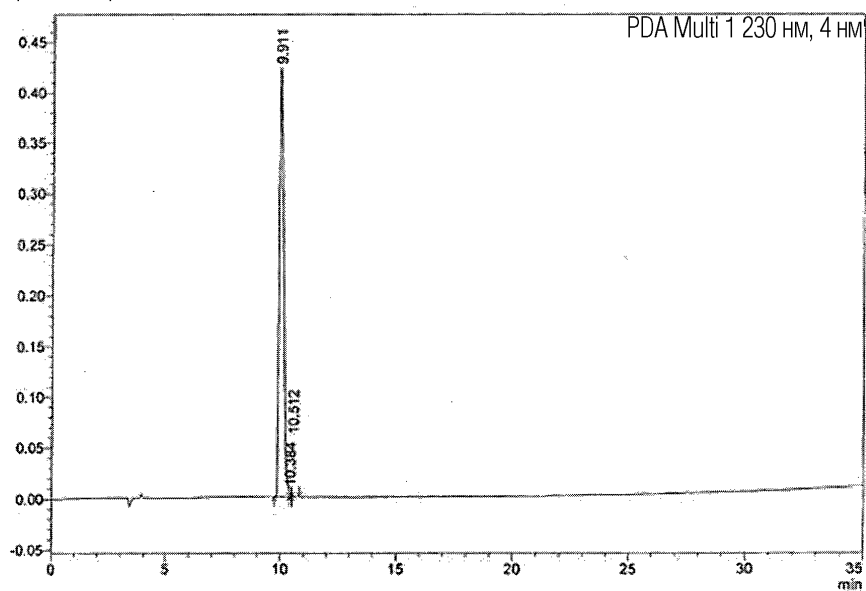
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца: K171852 (YDE-050)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 nm

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	9.911	5450324	99.329
2	10.384	20990	0.383
3	10.512	15843	0.289
Всего		5487158	100.000

53/133

ФИГ. 53

SHIMADZU
LabSolutions

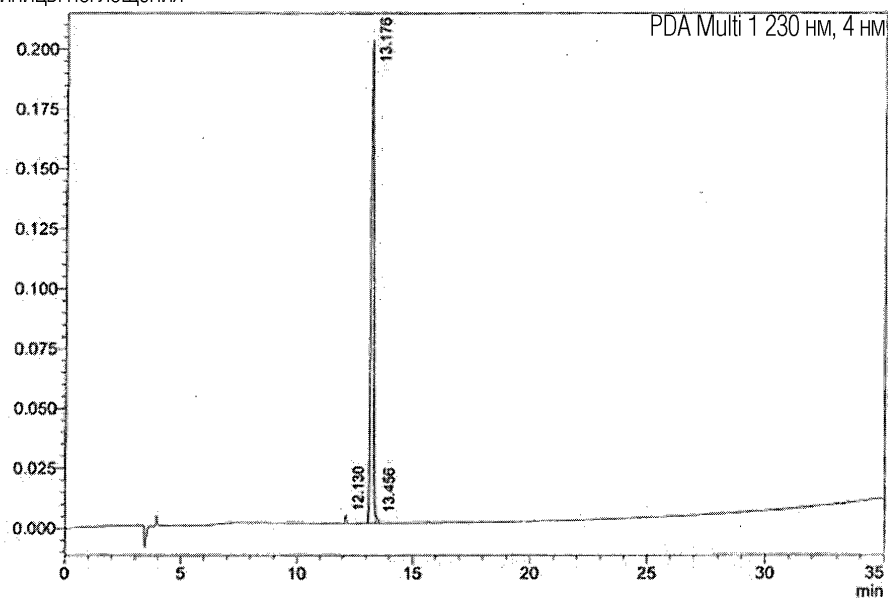
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца : K171853 (YDE-051)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 нм

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	12.130	18605	1.120
2	13.176	1627394	98.011
3	13.456	14421	0.869
Всего		1660420	100.000

54/133

ФИГ. 54

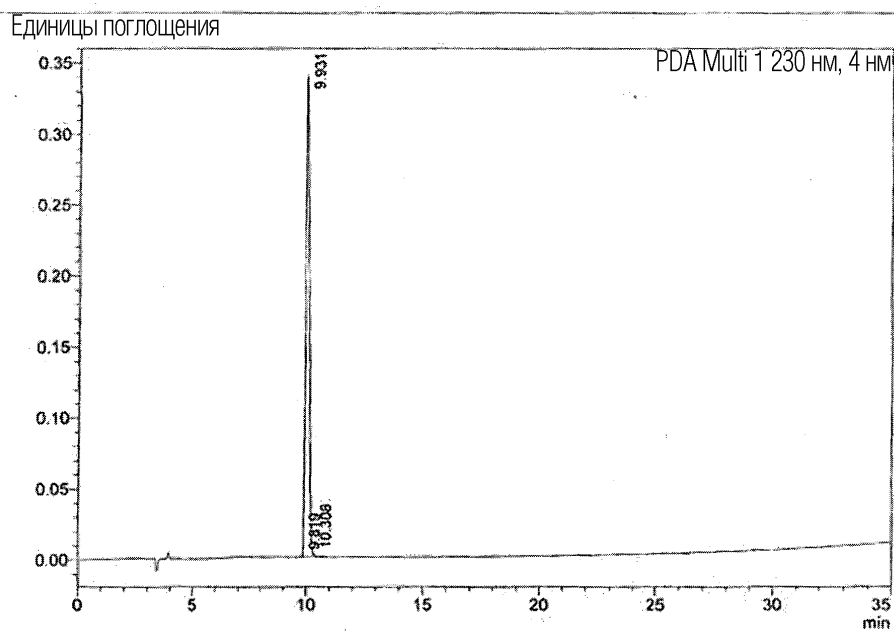


Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца: K171854 (YDE-052)

<Хроматограмма>



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 nm

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	9.819	2280	0.065
2	9.931	3486152	99.456
3	10.308	16804	0.479
Всего		3505236	100.000

55/133

ФИГ. 55

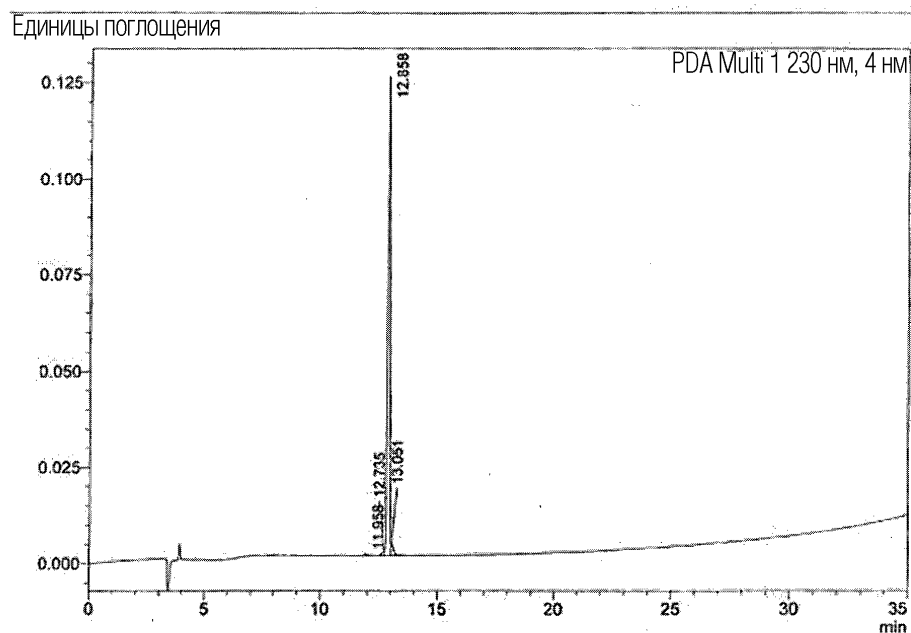
 SHIMADZU
LabSolutions

Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца: K171855 (YDE-053)

<Хроматограмма>



<Таблица пиков>

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	11.958	3827	0.441
2	12.735	7134	0.822
3	12.858	836814	96.428
4	13.051	20034	2.309
Всего		867809	100.000

56/133

ФИГ. 56

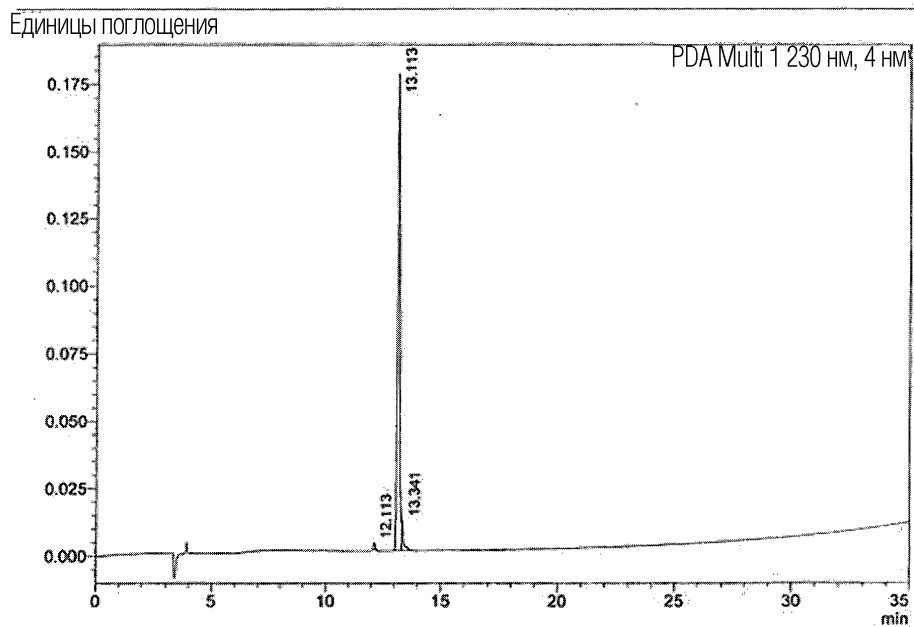


Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца : K171856 (YDE-054)

<Хроматограмма>



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 нм

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	12.113	9831	0.724
2	13.113	1291332	95.112
3	13.341	56534	4.164
Всего		1357696	100.000

57/133

ФИГ. 57

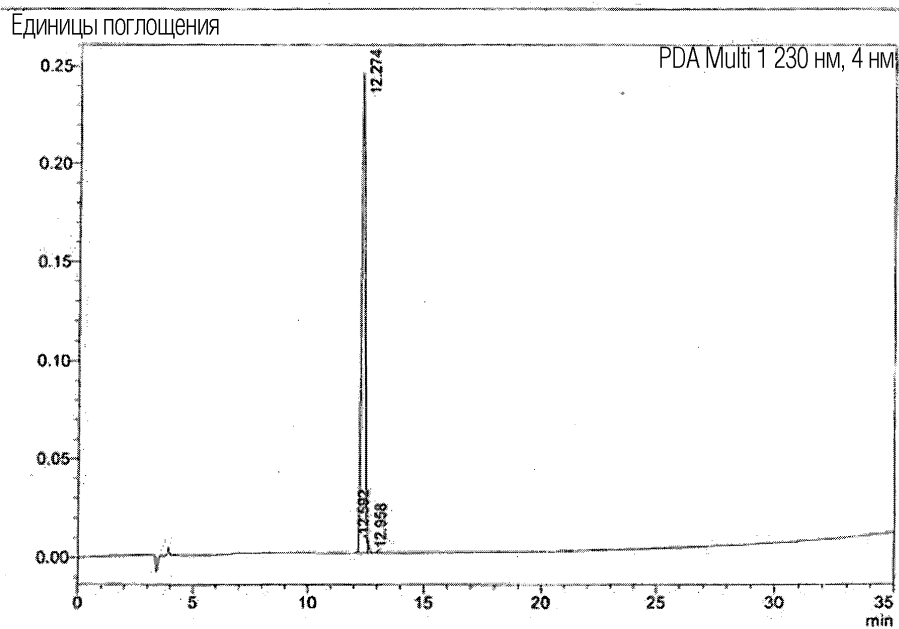


Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца: K171857 (YDE-055)

<Хроматограмма>



<Таблица пиков>

PDA Ch.1 230 нм			
№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	12.274	2627179	98.689
2	12.592	31720	1.192
3	12.958	3175	0.119
Всего		2662073	100.000

58/133

ФИГ. 58

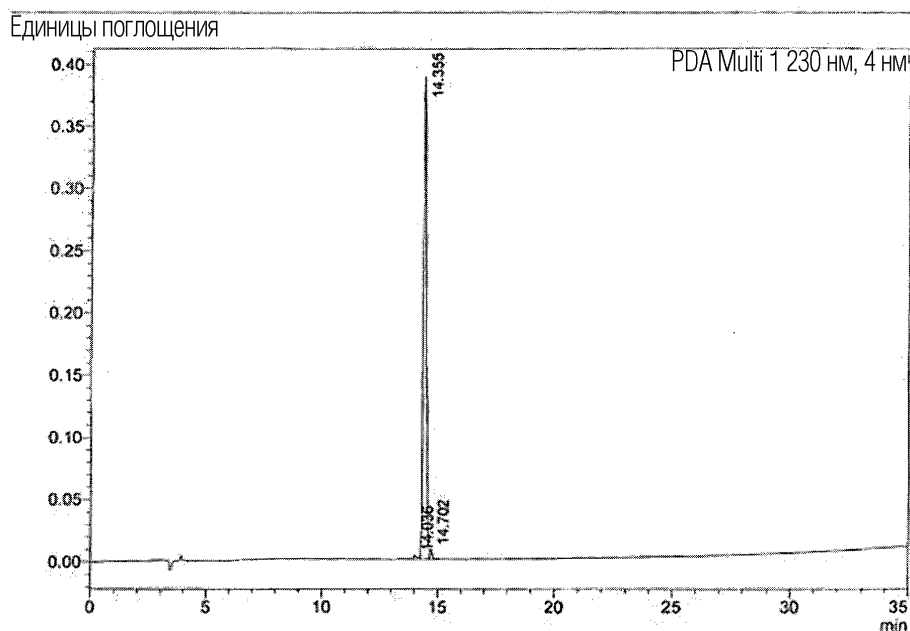
SHIMADZU
LabSolutions

Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца : K17185B (YDE-056)

<Хроматограмма>



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 nm

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	14.036	36272	0.999
2	14.355	3537845	97.433
3	14.702	56951	1.568
Всего		3631068	100.000

59/133

ФИГ. 59



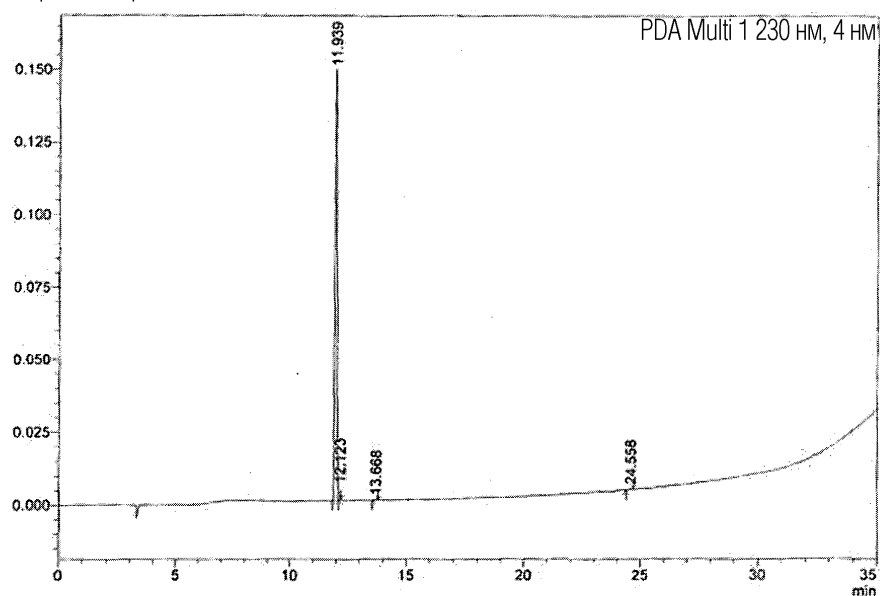
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца :K171869 (YDE-057)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 nm

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	11.939	945100	98.813
2	12.123	6524	0.682
3	13.668	2176	0.227
4	24.558	2651	0.277
Всего		956452	100.000

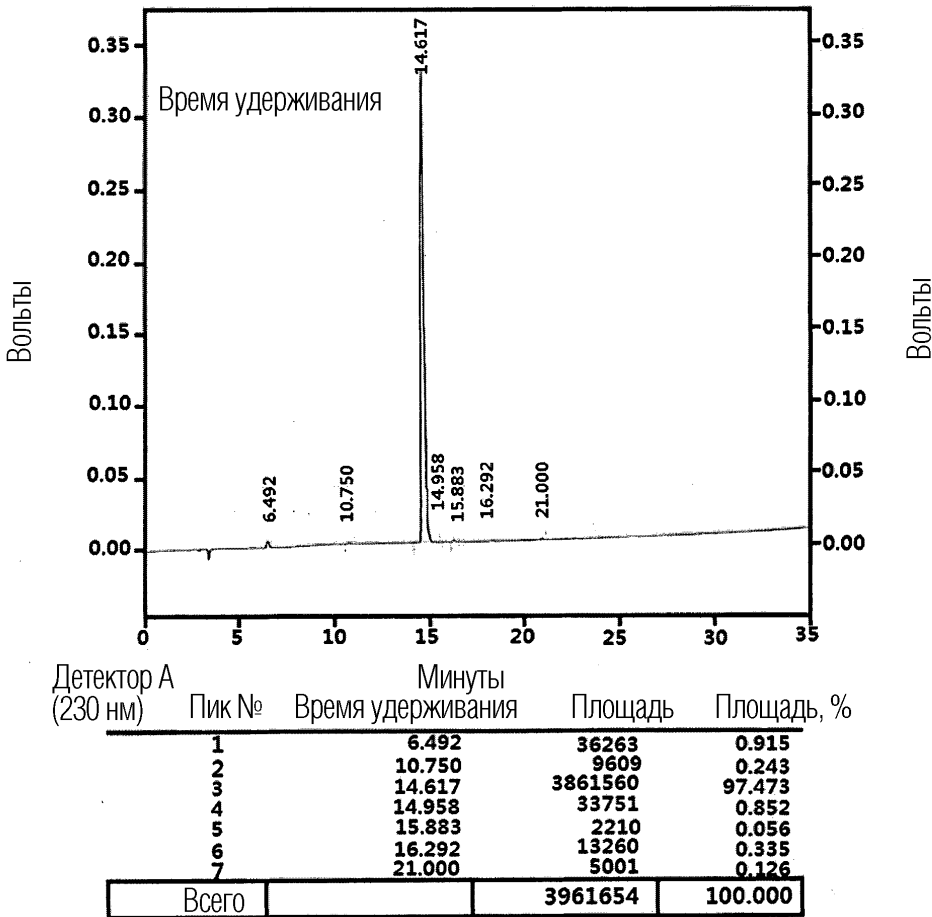
60/133

ФИГ. 60

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep

Идентификационный
номер образца: K171870 (YDE-058)

Репорт: площадь пика в %



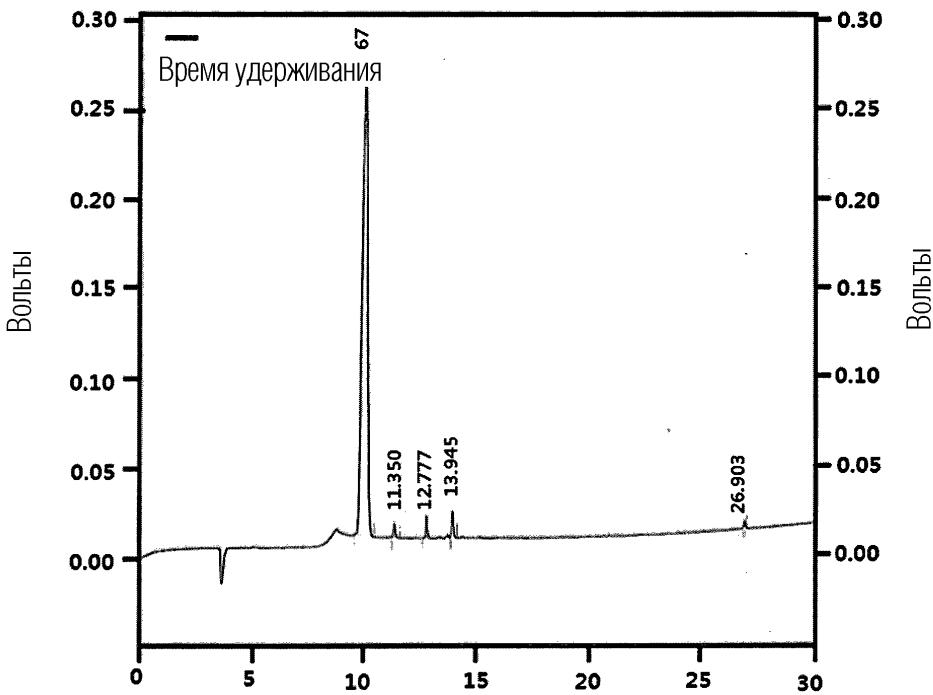
61/133

ФИГ. 61

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 new 10AVP
Идентификационный
номер образца: K171871 (YDE-059)

Репорт: площадь
пика в %

Стр.1



Детектор А (230 нм)		Минуты		
Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %	
1	9.967	4241746	95.874	
2	11.350	40399	0.913	
3	12.777	52325	1.183	
4	13.945	74918	1.693	
5	26.903	14911	0.337	
Всего		4424299	100.000	

62/133

ФИГ. 62



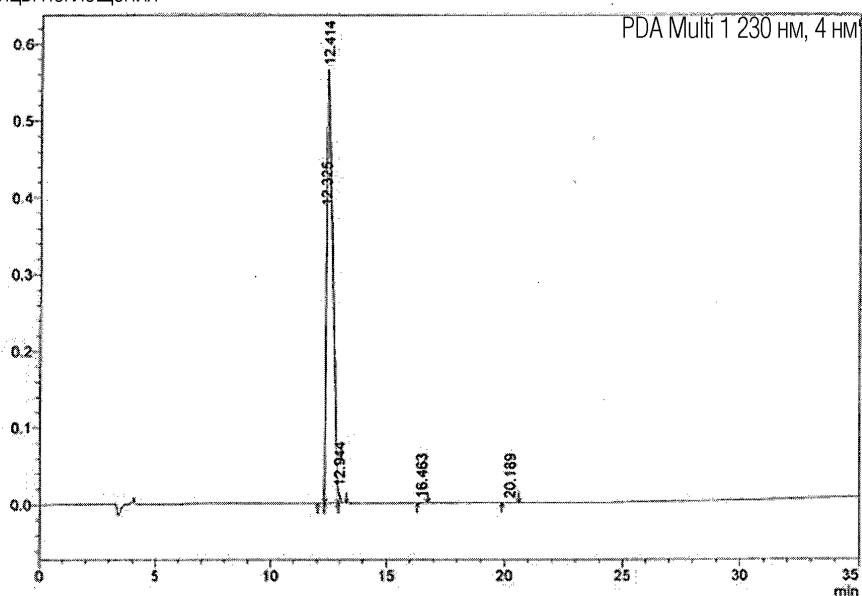
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца : K171872 (YDE-060)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 nm

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	12.325	21419	0.202
2	12.414	10477432	98.960
3	12.944	77001	0.727
4	16.463	6326	0.060
5	20.189	5396	0.051
Всего		10587574	100.000

63/133

ФИГ. 63

 SHIMADZU
LabSolutions

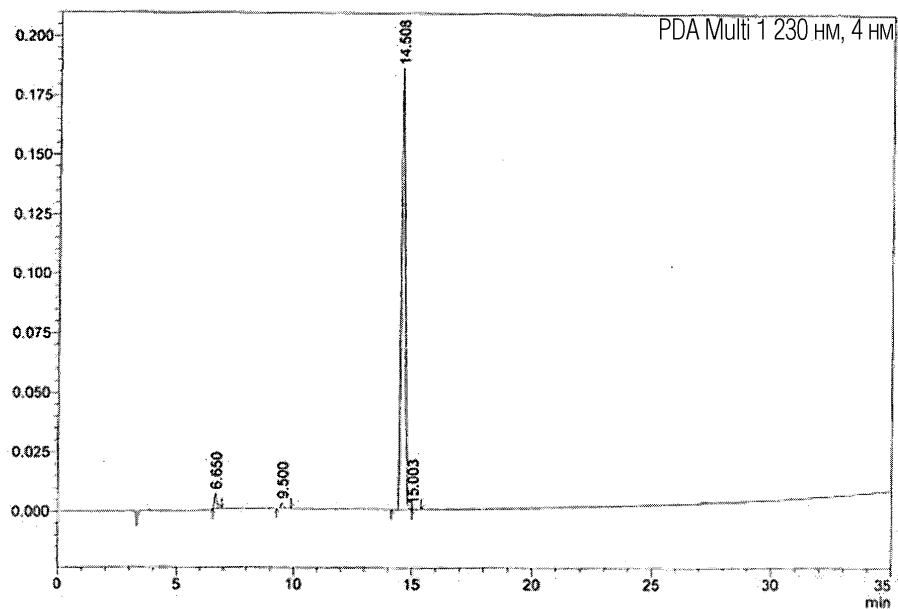
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца :K171987(YDE-064)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 nm

№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь %
1	6.650	45425	2.187
2	9.500	15738	0.758
3	14.508	2014246	96.975
4	15.003	1669	0.080
Всего		2077077	100.000

64/133

ФИГ. 64



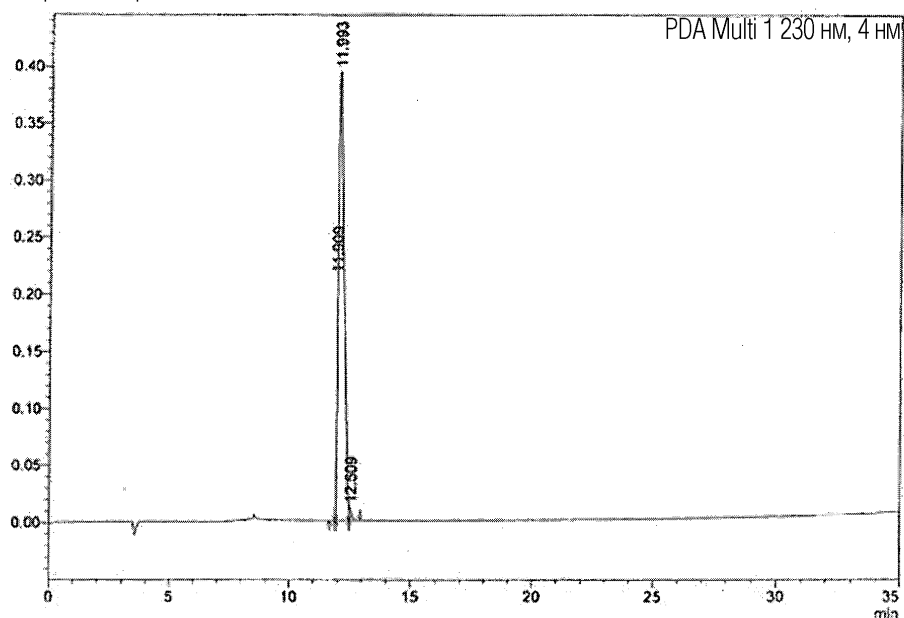
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца: K171989 (YDE-066)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 nm

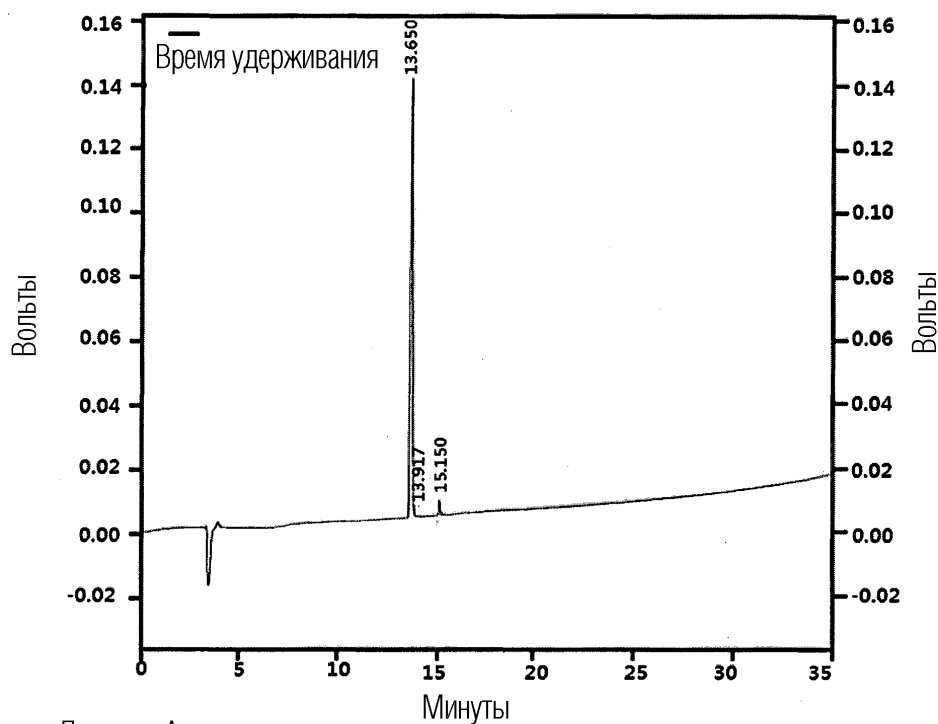
№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	11.909	1016	0.016
2	11.993	6411284	98.801
3	12.509	76758	1.183
Всего		6489058	100.000

65/133

ФИГ. 65

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K180115 (YDE-072)

Репорт: площадь пика в %



Детектор А
(230 нм)

Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	13.650	1120198	97.732
2	13.917	1749	0.153
3	15.150	24243	2.115
Всего		1146190	100.000

66/133

ФИГ. 66



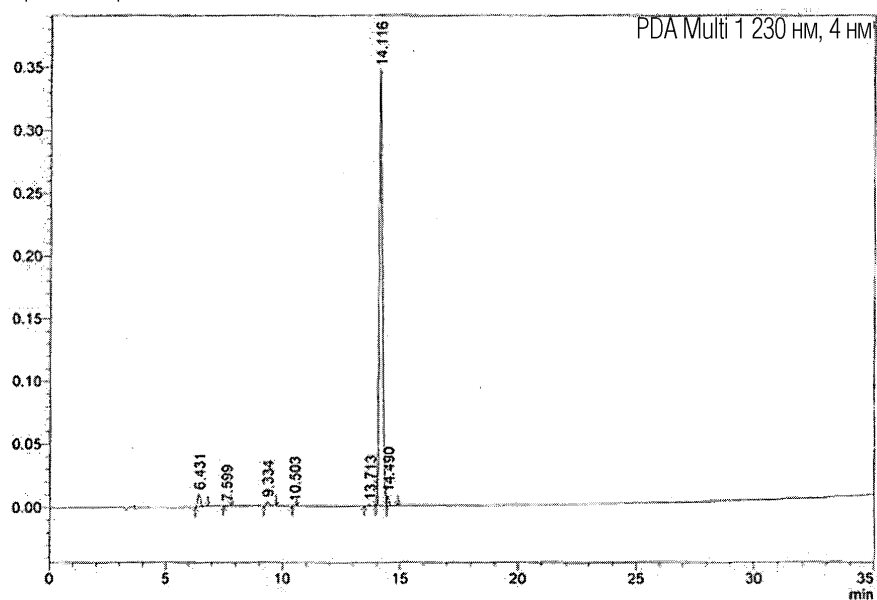
Результаты анализа

<Информация об образце>

Название образца :K180116 (YDE-073)

<Хроматограмма>

Единицы поглощения



<Таблица пиков>

PDA Ch 1 230 nm

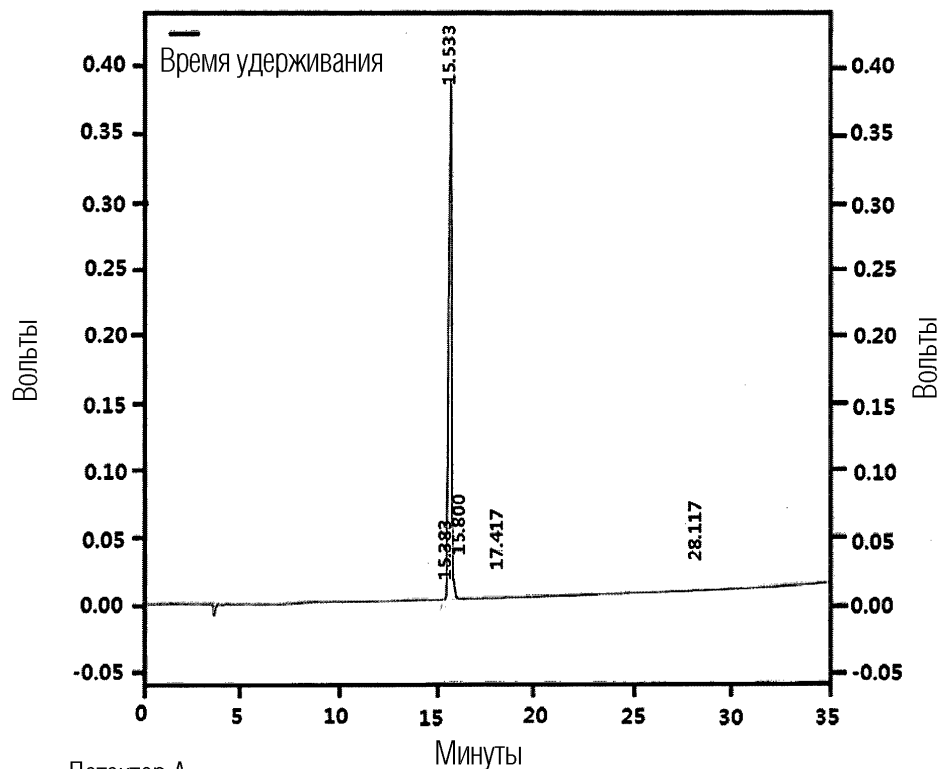
№ пика	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	6.431	84808	2.497
2	7.599	2612	0.077
3	9.334	26801	0.789
4	10.503	2243	0.066
5	13.713	11180	0.329
6	14.116	3228240	95.033
7	14.490	41081	1.209
Всего		3396964	100.000

67/133

ФИГ. 67

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный номер образца: K180117 (YDE-074)

Репорт: площадь пика в %



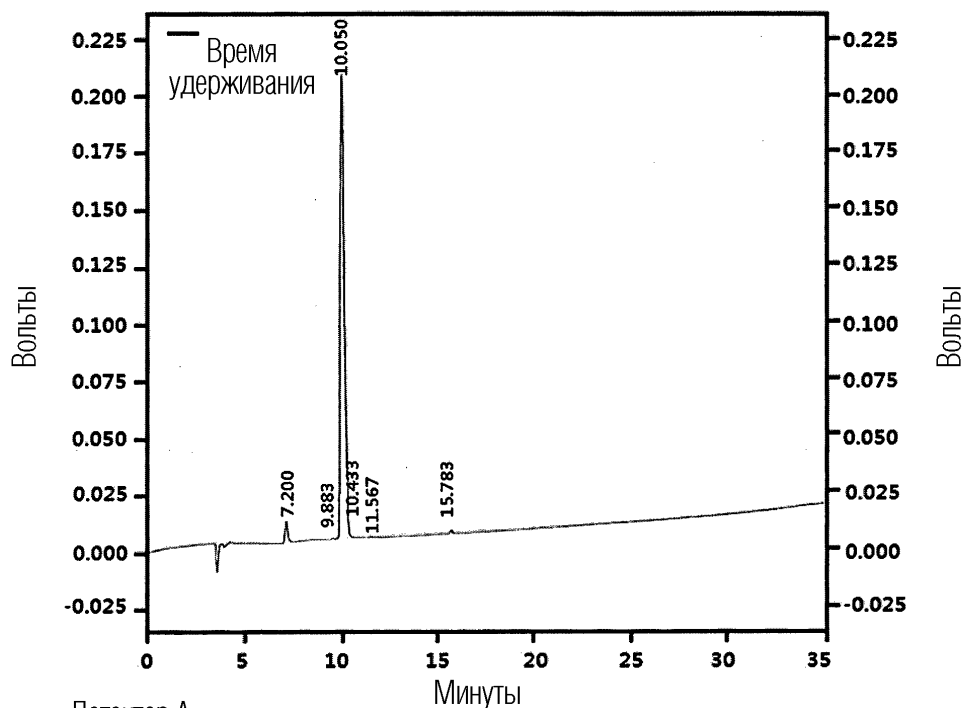
Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
1	15.383	1715	0.042
2	15.533	3991816	97.947
3	15.800	78057	1.915
4	17.417	1505	0.037
5	28.117	2389	0.059
Всего		4075482	100.000

68/133

ФИГ. 68

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A_prep
Идентификационный
номер образца: K180118 (YDE-075)

Репорт: площадь пика в %



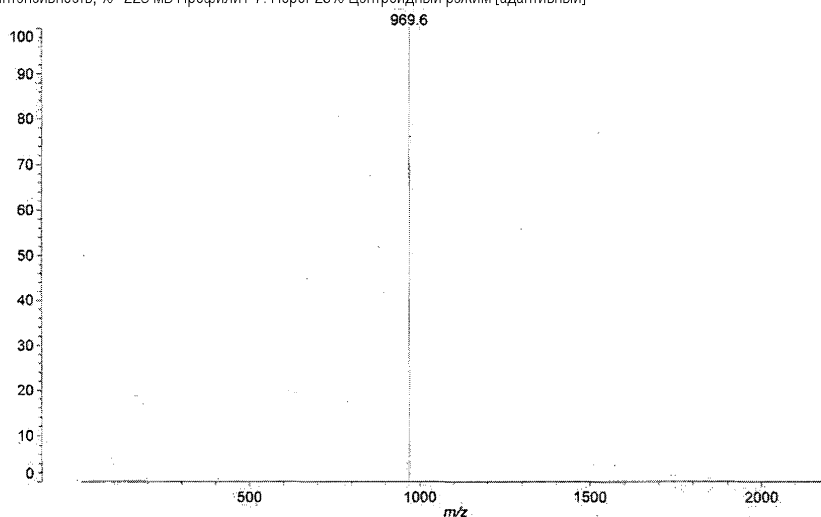
Детектор А (230 нм)	Пик №	Время удерживания	Площадь	Площадь, %
	1	7.200	87289	2.762
	2	9.883	1976	0.063
	3	10.050	3045468	96.361
	4	10.433	11869	0.376
	5	11.567	3797	0.120
	6	15.783	10067	0.319
Всего			3160466	100.000

69/133

ФИГ. 69

Anygen
K161389

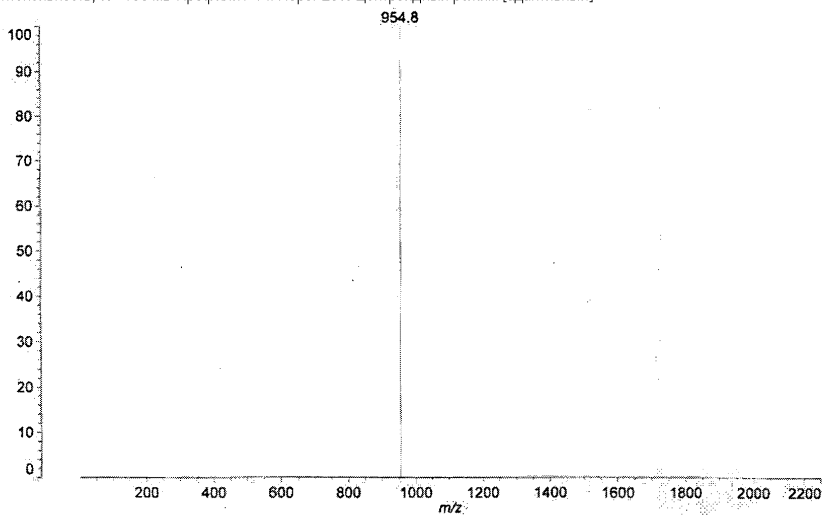
Дата: < Без названия > L9[c] 26 Сент 2016 12:56 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 29, P.Ext. @ 1000 (bin56)
Интенсивность, % 223 мВ Профили1-7: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



ФИГ. 70

Anygen
K161390

Дата: < Без названия > K9[c] 26 Сент 2016 12:56 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 29, P.Ext. @ 1000 (bin56)
Интенсивность, % 196 мВ Профили1-14: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]

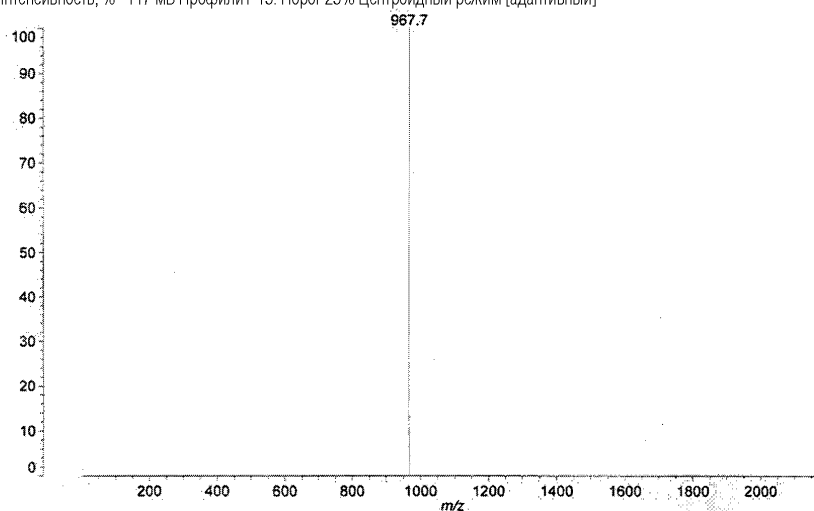


70/133

ФИГ. 71

Anygen
K161391

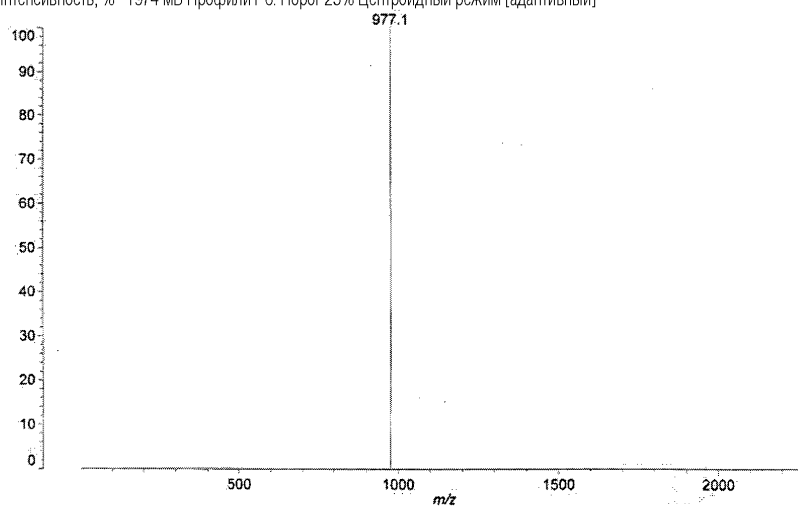
Дата: < Без названия > E13[c] 26 Сент 2016 10:13 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 30, P.Ext. @ 1000 (bin56)
Интенсивность, % 117 мВ Профили1-15: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



ФИГ. 72

Anygen
K161392

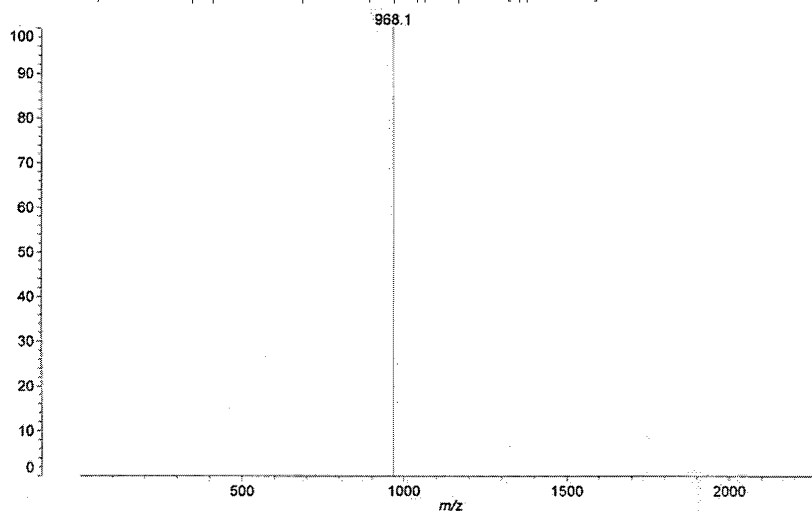
Дата: < Без названия > F13[c] 26 Сент 2016 10:15 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 30, P.Ext. @ 1000 (bin56)
Интенсивность, % 1974 мВ Профили1-6: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



71/133

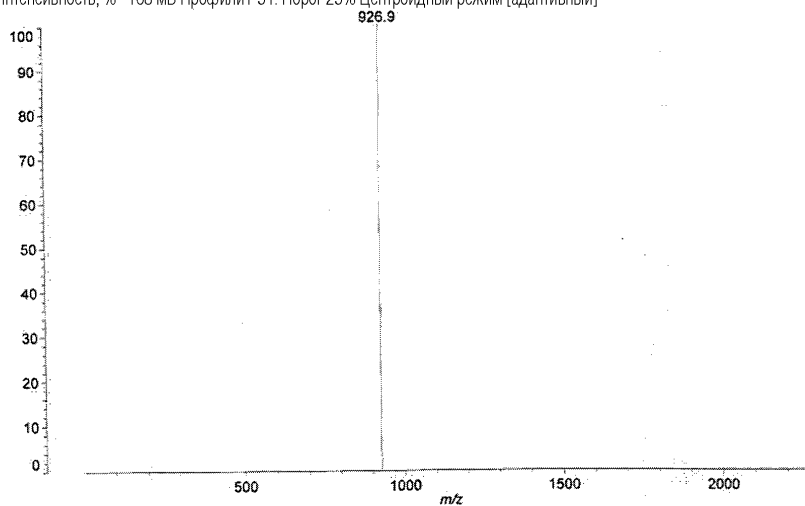
ФИГ. 73

Anygen
K161393
Дата: K161393-0002 G13[c] 27 Сент 2016 10:15 Калиб: 400-4000 24 Июня 2015 9:11
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 30, P.Ext. @ 1000 (bin56)
Интенсивность, % 147 мВ Профили1-24: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



ФИГ. 74

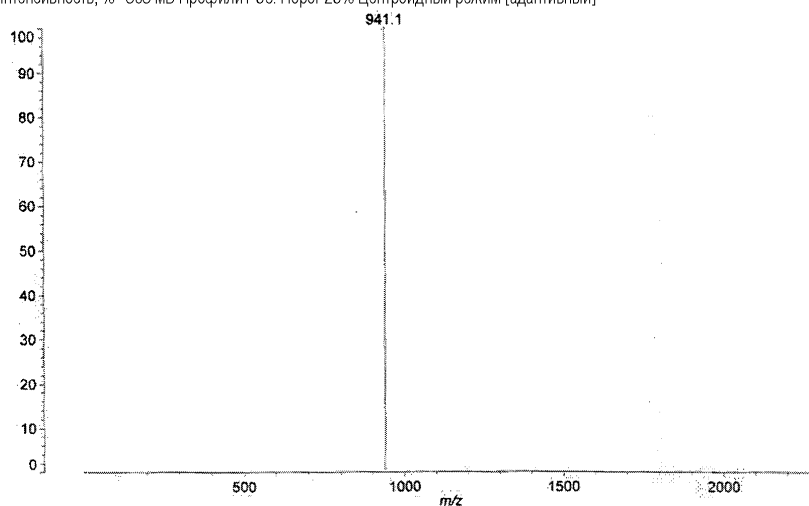
Anygen
K161394
Дата: K161394-0002 H13[c] 27 Сент 2016 10:15 Калиб: 400-4000 24 Июня 2015 9:11
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 39, P.Ext. @ 1000 (bin56)
Интенсивность, % 168 мВ Профили1-51: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



72/133

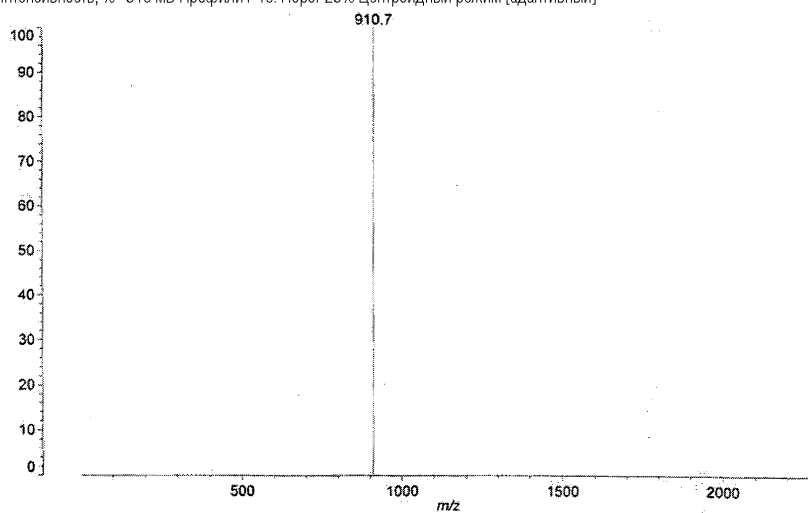
ФИГ. 75

Anygen
K161395
Дата: K 161395-0002 J13[c] 27 Сент 2016 10:16 Калиб: 400-4000 24 Июня 2015 9:11
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 39, P.Ext. @ 1000 (bin56)
Интенсивность, % 303 мВ Профили1-56: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



ФИГ. 76

Anygen
K161396
Дата: K 161396-0002 J13[c] 27 Сент 2016 10:17 Калиб: 400-4000 24 Июня 2015 9:11
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 39, P.Ext. @ 1000 (bin56)
Интенсивность, % 510 мВ Профили1-10: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]

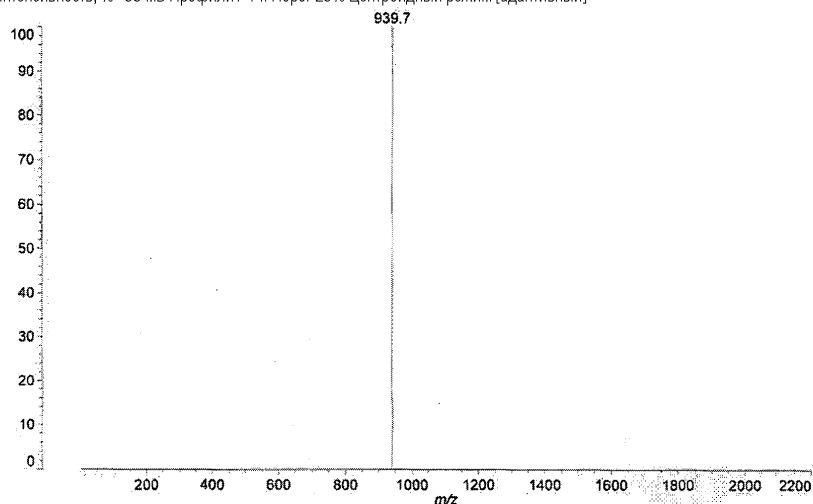


73/133

ФИГ. 77

Anygen
K161397

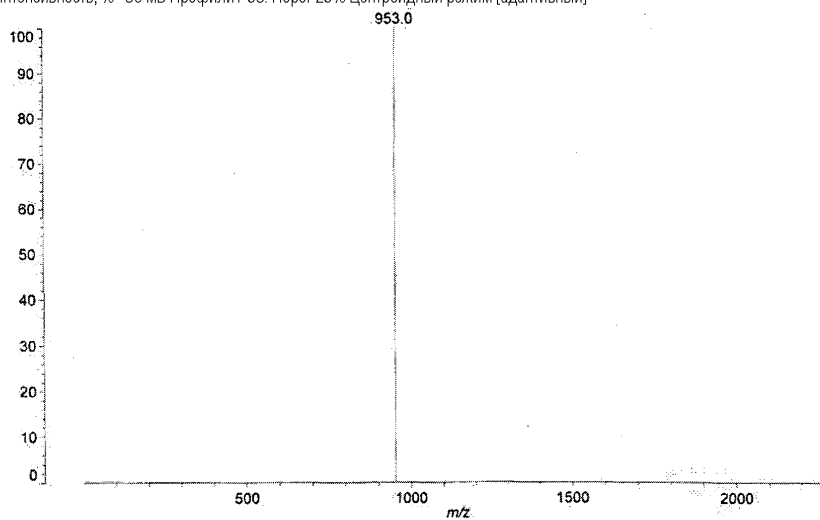
Дата: < Без названия> J9[c] 26 Сент 2016 12:56 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 29, P.Ext. @ 1000 (bin56)
Интенсивность, % 55 мВ Профили1-14: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



ФИГ. 78

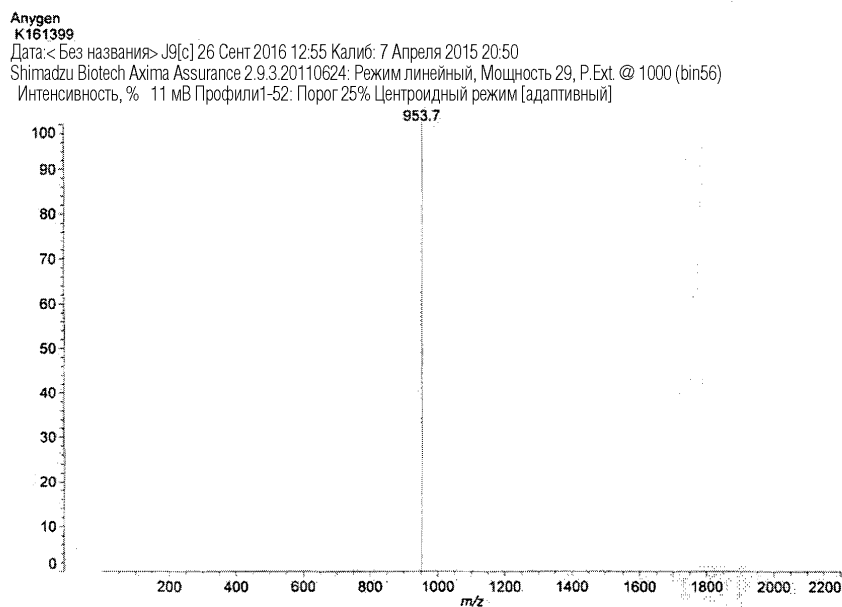
Anygen
K161398

Дата: K 161398-0001 K13[c] 27 Сент 2016 10:18 Калиб: 400-4000 24 Июня 2015 9:11
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 31, P.Ext. @ 1000 (bin56)
Интенсивность, % 30 мВ Профили1-53: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]

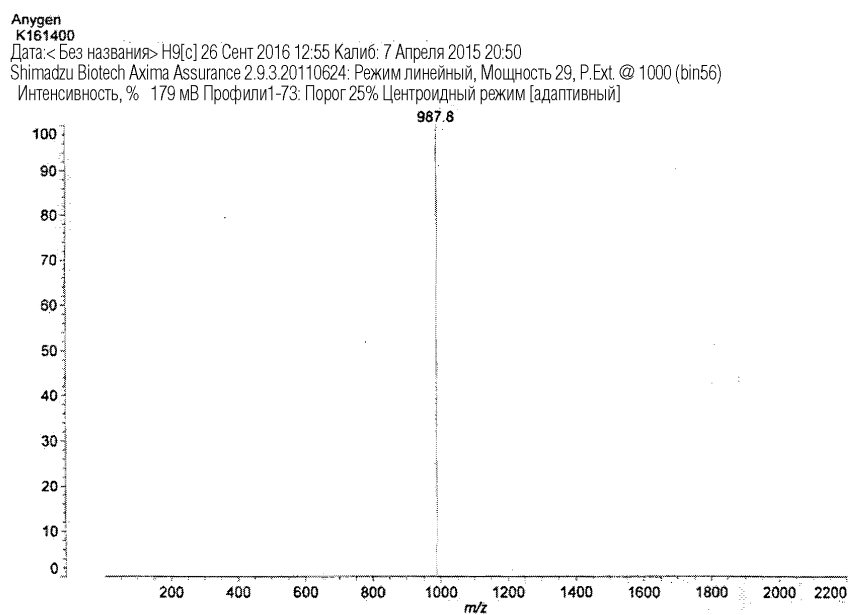


74/133

ФИГ. 79

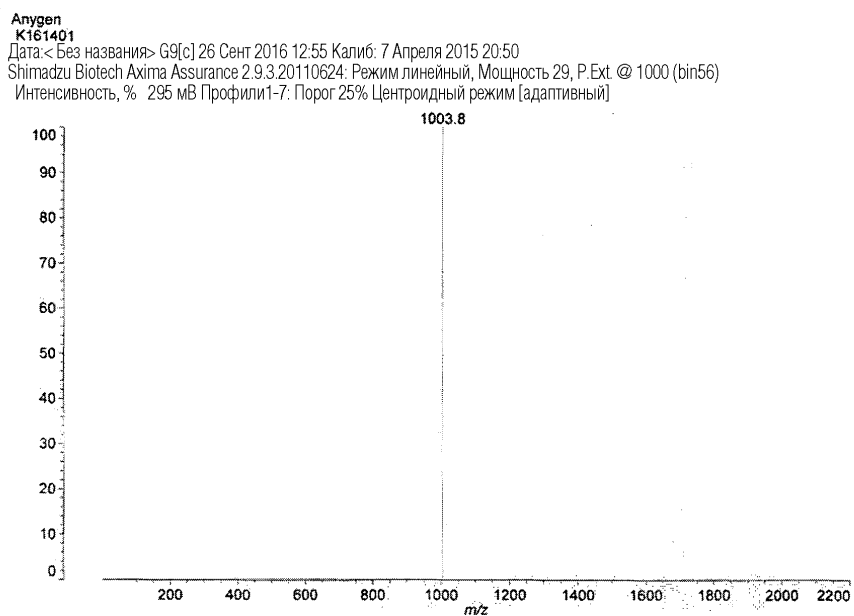


ФИГ. 80

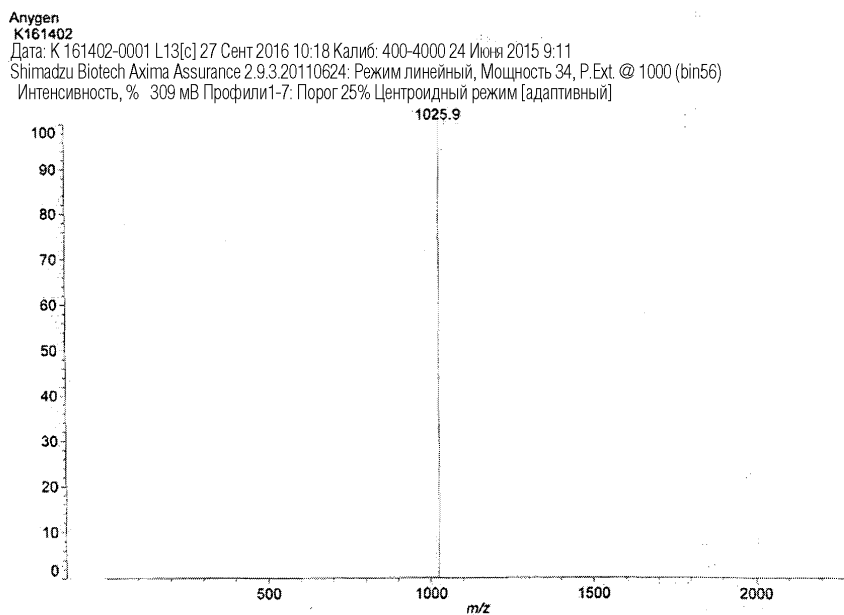


75/133

ФИГ. 81



ФИГ. 82



76/133

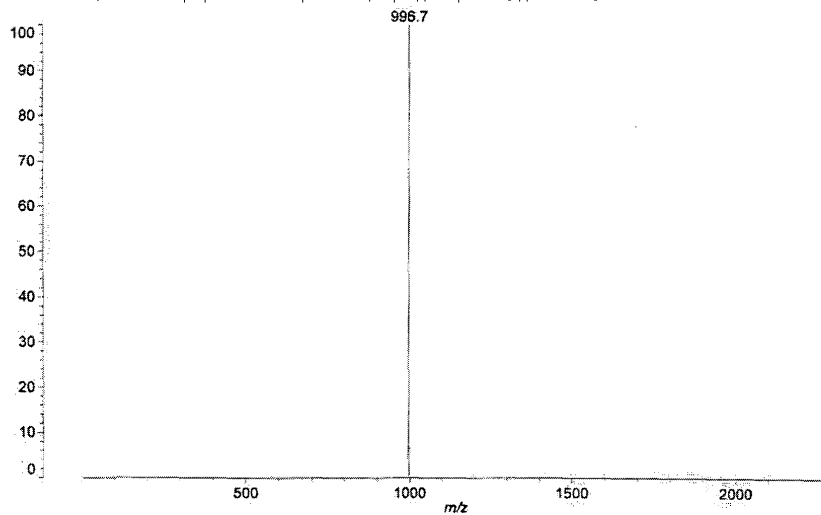
ФИГ. 83

Anygen
K161403

Дата: < Без названия > M13[c] 27 Сент 2016 10:18 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 34, P.Ext. @ 1000 (bin56)

Интенсивность, % 19 мВ Профили1-101: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



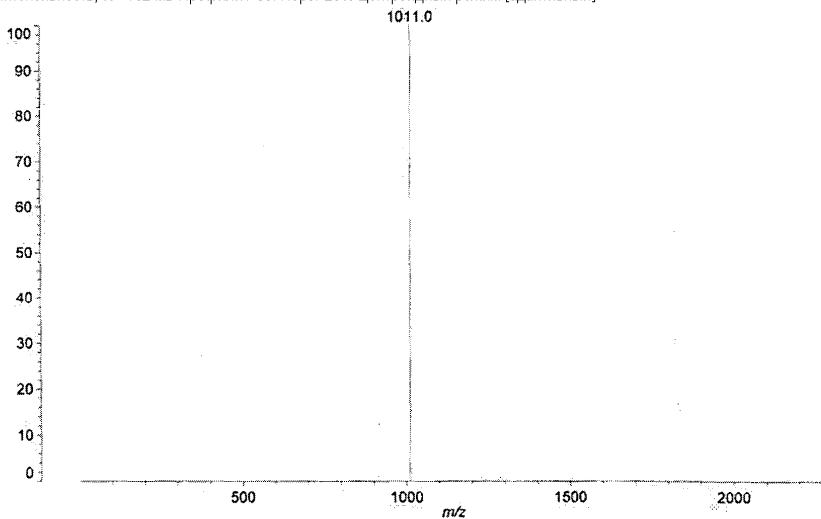
ФИГ. 84

Anygen
K161404

Дата: K 161404-0001 N13[c] 27 Сент 2016 10:19 Калиб: 400-4000 24 Июня 2015 9:11

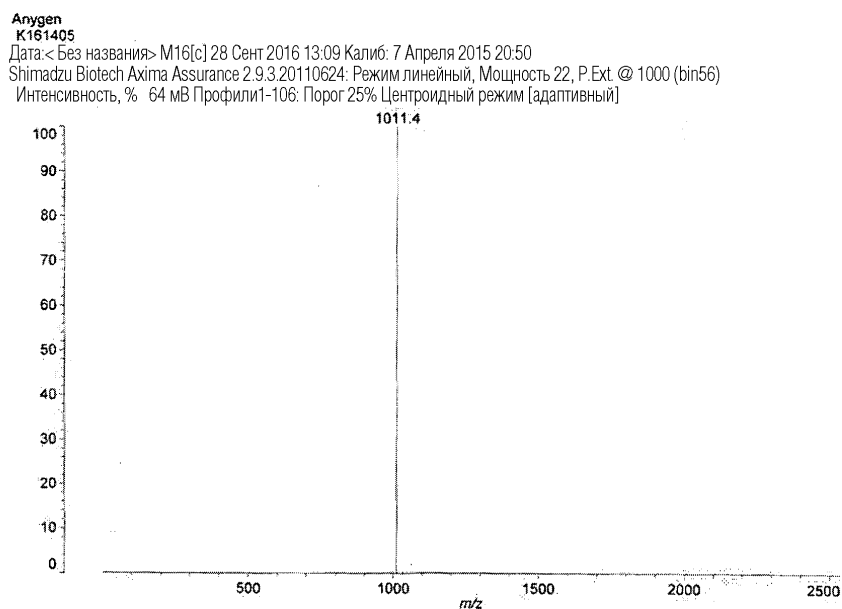
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 34, P.Ext. @ 1000 (bin56)

Интенсивность, % 162 мВ Профили1-85: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]

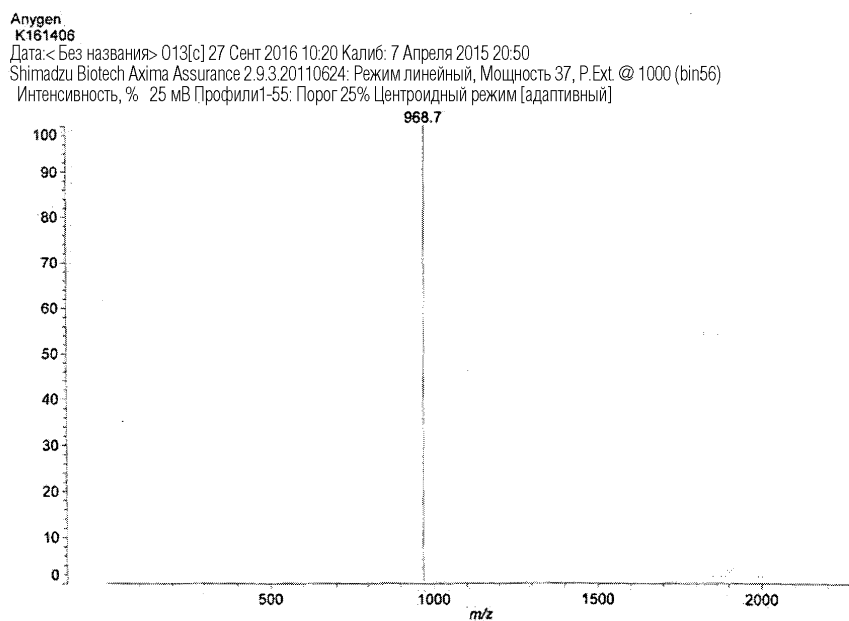


77/133

ФИГ. 85



ФИГ. 86



78/133

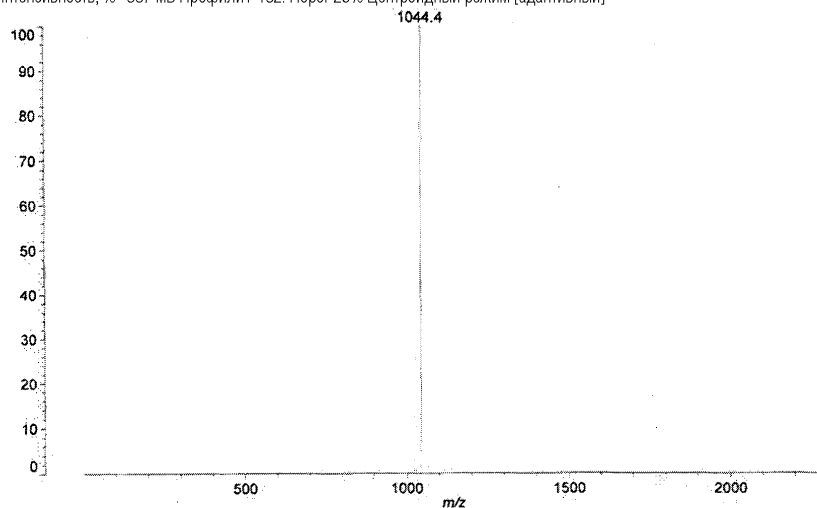
ФИГ. 87

Anygen
K161407

Дата: < без названия > P13[c] 27 Сент 2016 10:20 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 37, P.Ext. @ 1000 (bin56)

Интенсивность, % 337 мВ Профили1-132: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



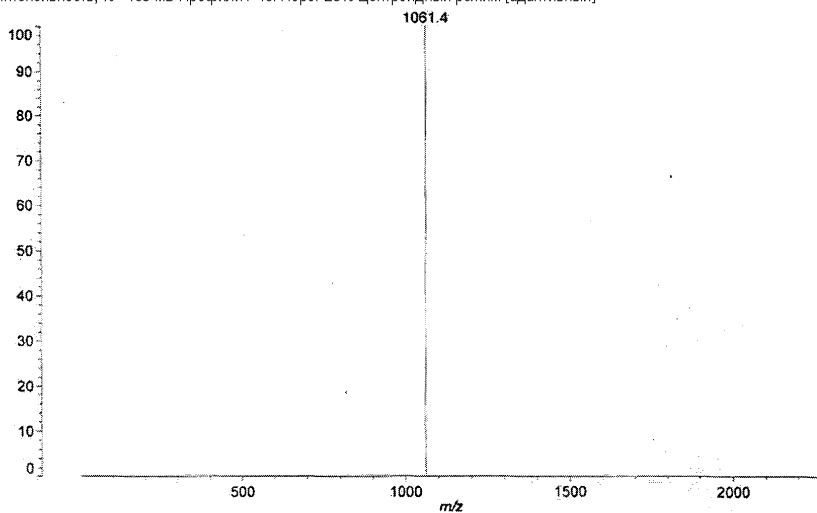
ФИГ. 88

Anygen
K161408

Дата: < без названия > 07[c] 26 Сент 2016 12:48 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 33, P.Ext. @ 1000 (bin56)

Интенсивность, % 405 мВ Профили1-40: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



79/133

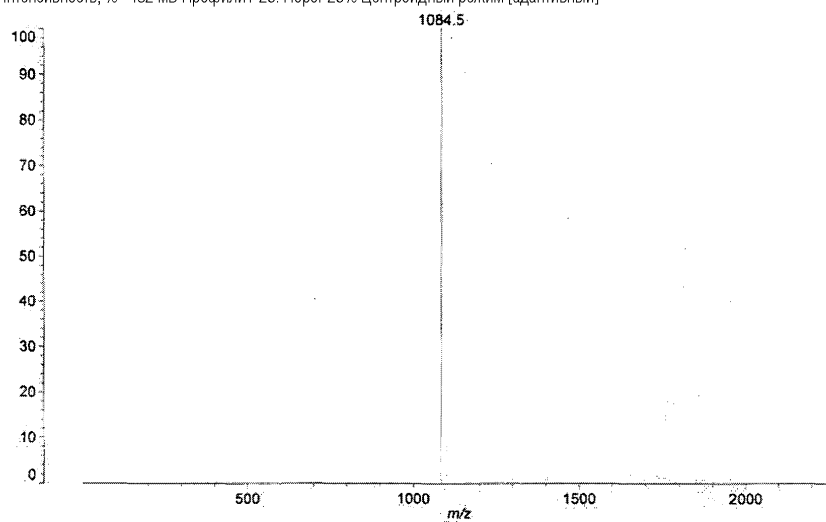
ФИГ. 89

Anygen
K161409

Дата: < Без названия > N7[c] 26 Сент 2016 12:48 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 33, P.Ext. @ 1000 (bin56)

Интенсивность, % 432 мВ Профили1-25: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



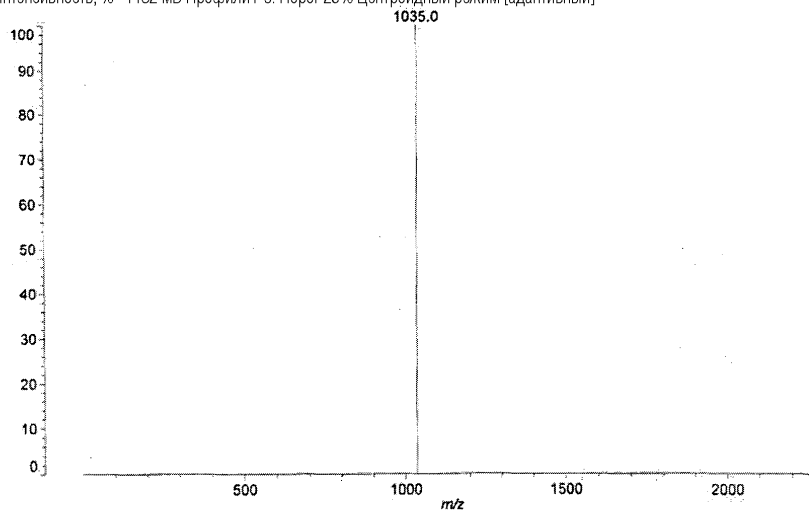
ФИГ. 90

Anygen
K161410

Дата: < Без названия > E14[c] 27 Сент 2016 10:21 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 37, P.Ext. @ 1000 (bin56)

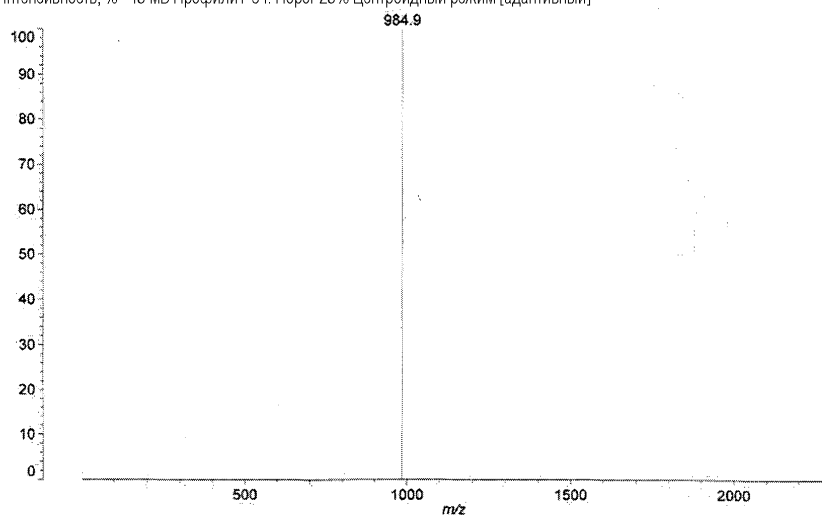
Интенсивность, % 1132 мВ Профили1-9: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



80/133

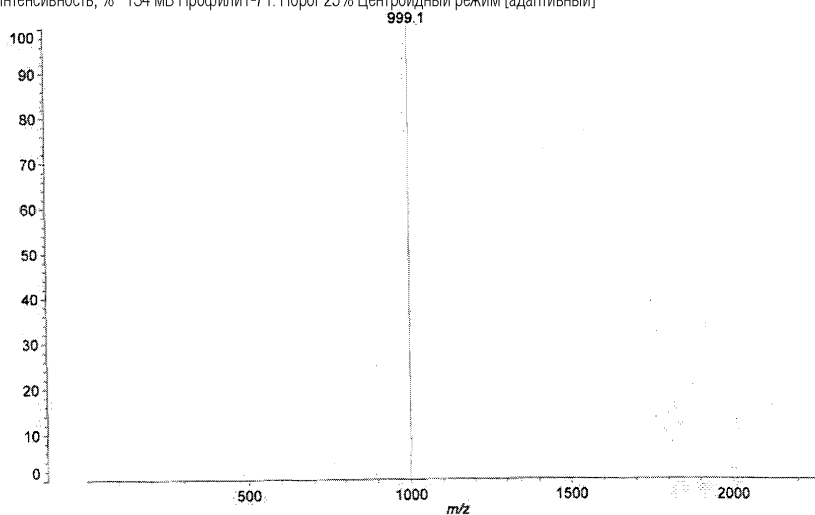
ФИГ. 91

Anygen
K161411
Дата: < Без названия > F14[c] 27 Сент 2016 10:22 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 37, P.Ext. @ 1000 (bin56)
Интенсивность, % 45 мВ Профили1-64: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



ФИГ. 92

Anygen
K161412
Дата: < Без названия > G14[c] 27 Сент 2016 10:22 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 37, P.Ext. @ 1000 (bin56)
Интенсивность, % 134 мВ Профили1-71: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]

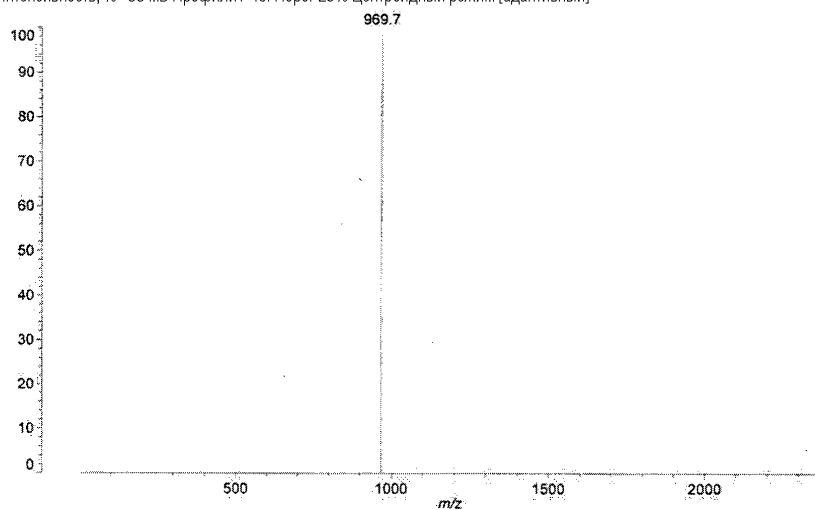


81/133

ФИГ. 93

Anygen
K161413

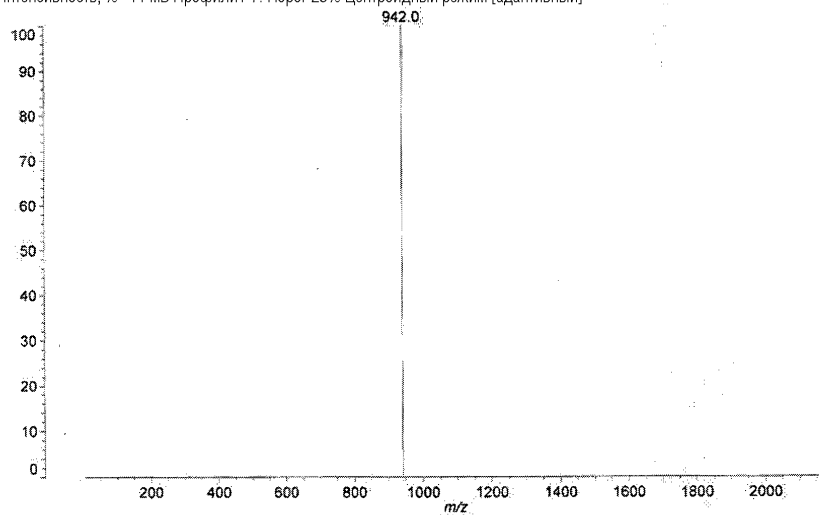
Дата: < Без названия > I21[c] 27 Октября 2016 14:40 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 35, P.Ext. @ 1000 (bin56)
Интенсивность, % 33 мВ Профили1-46: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



ФИГ. 94

Anygen
K161414

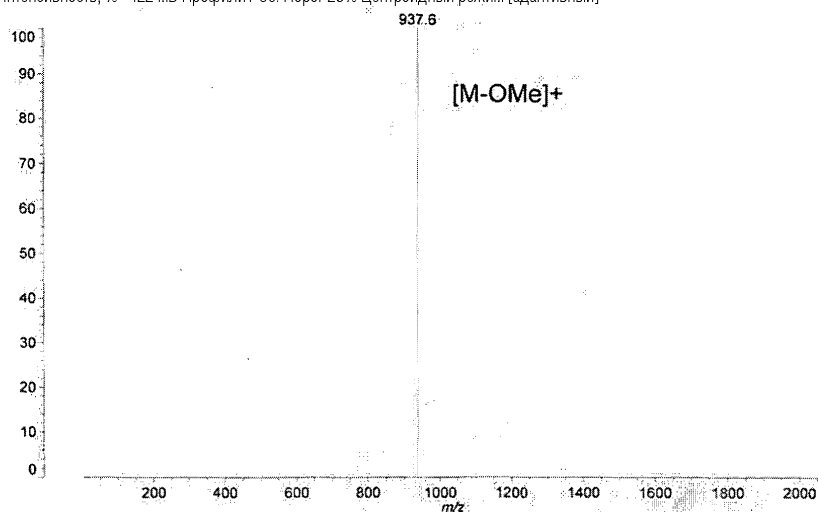
Дата: < Без названия > M18[c] 27 Октября 2016 14:10 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 37, P.Ext. @ 2000 (bin64)
Интенсивность, % 11 мВ Профили1-7: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



82/133

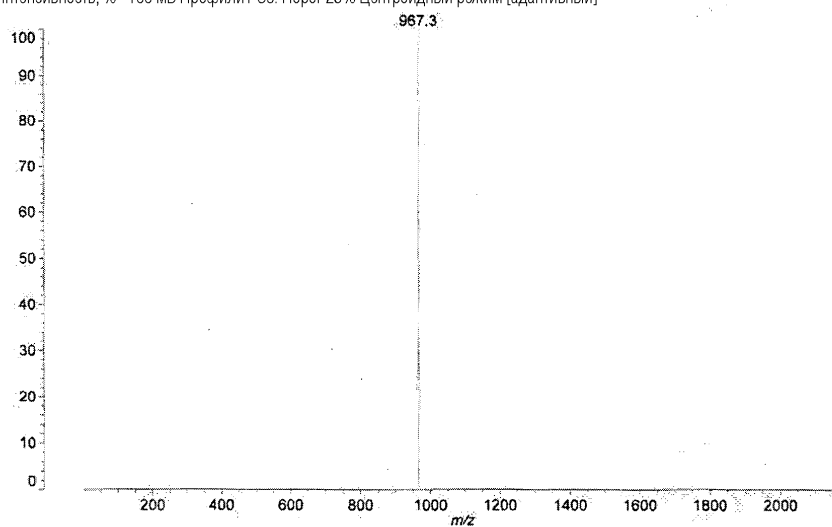
ФИГ. 95

Anygen
K161415
Дата: < Без названия> A20[c] 3 Ноября 2016 15:16 Калиб: 25 Октября 2016 15:11
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 22, P.Ext. @ 1000 (bin56)
Интенсивность, % 422 мВ Профили1-90: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



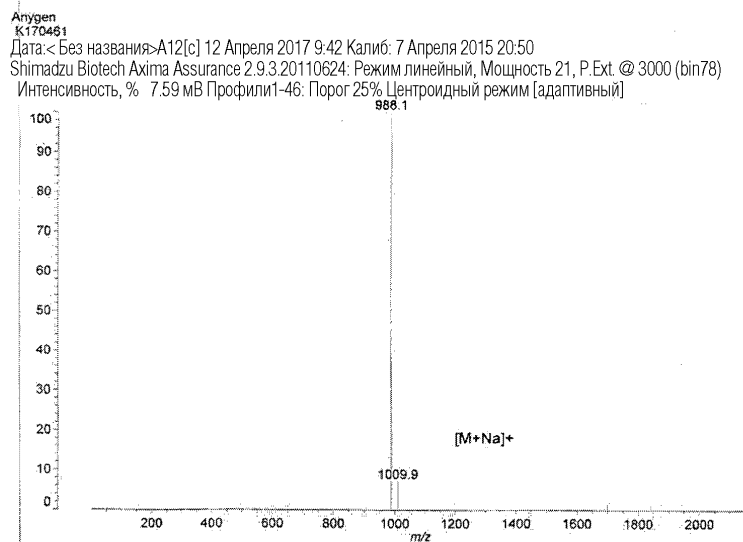
ФИГ. 96

Anygen
K161416
Дата: < Без названия> T18[c] 27 Октября 2016 14:10 Калиб: 400-4000 24 Июня 2016 9:11
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 32, P.Ext. @ 2000 (bin64)
Интенсивность, % 166 мВ Профили1-39: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]

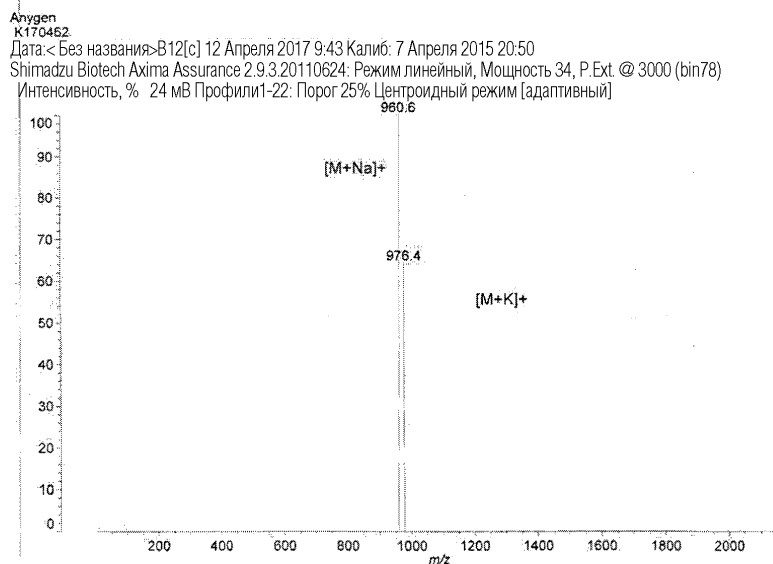


83/133

ФИГ. 97

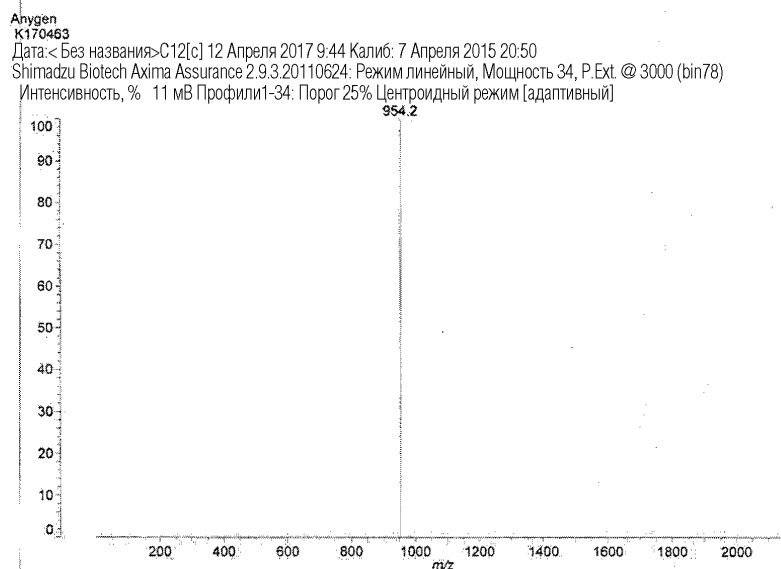


ФИГ. 98

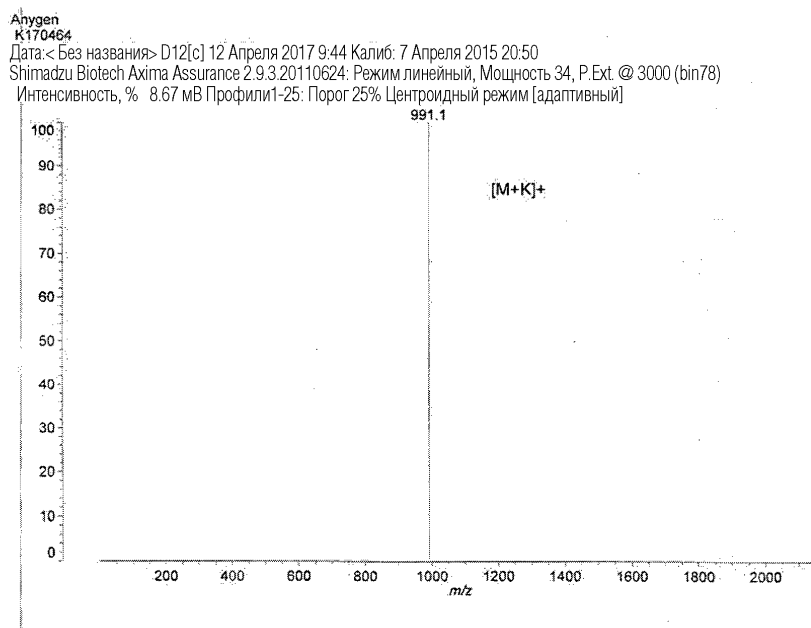


84/133

ФИГ. 99

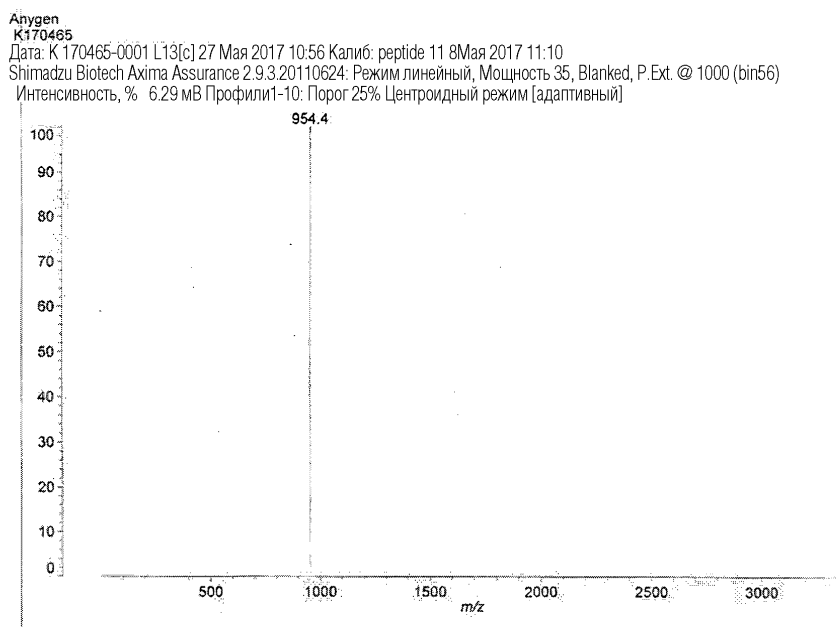


ФИГ. 100

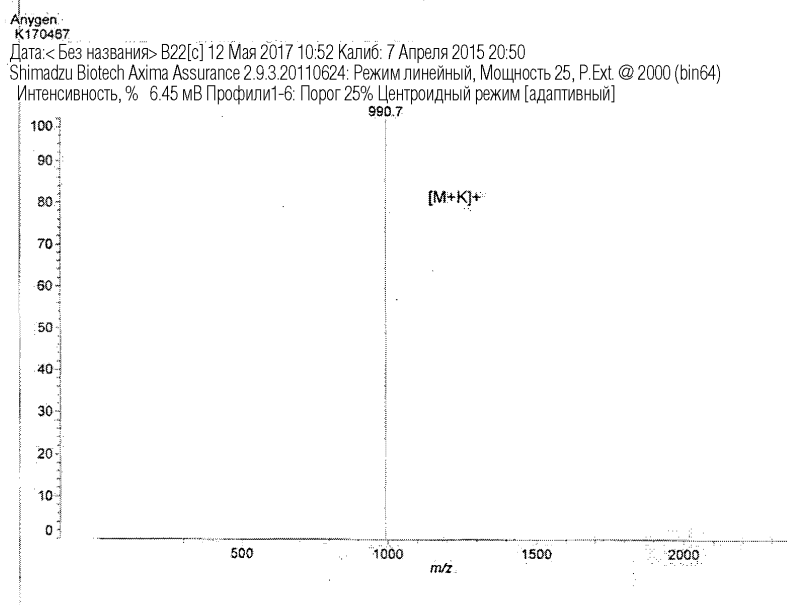


85/133

ФИГ. 101

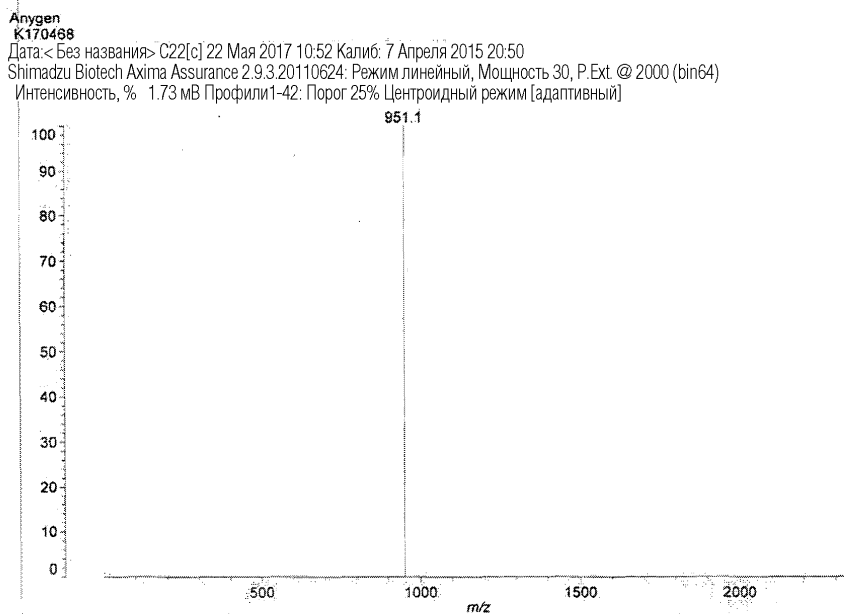


ФИГ. 102

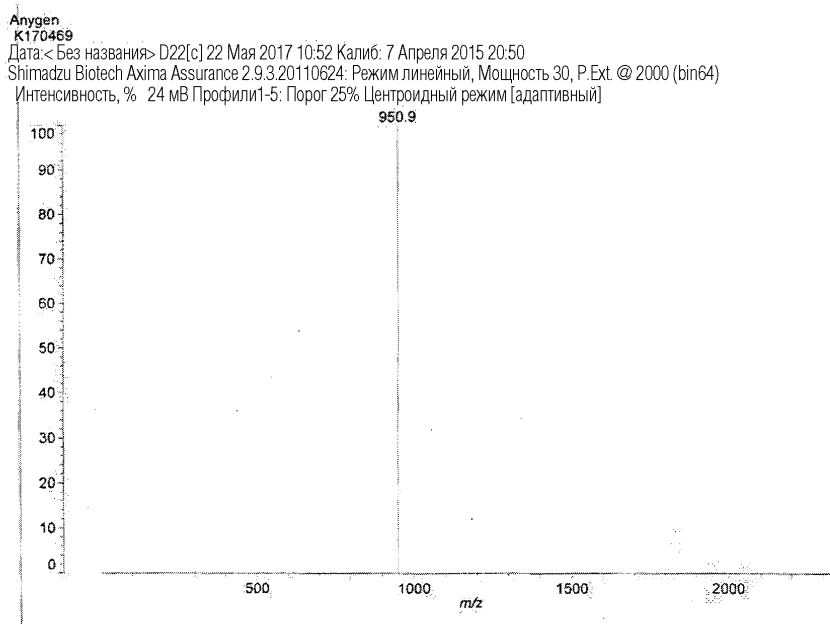


86/133

ФИГ. 103

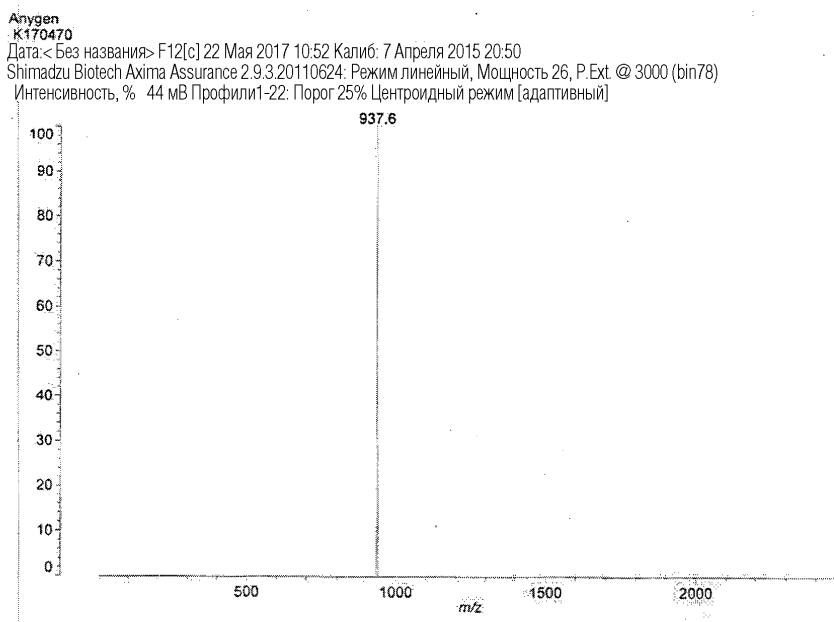


ФИГ. 104

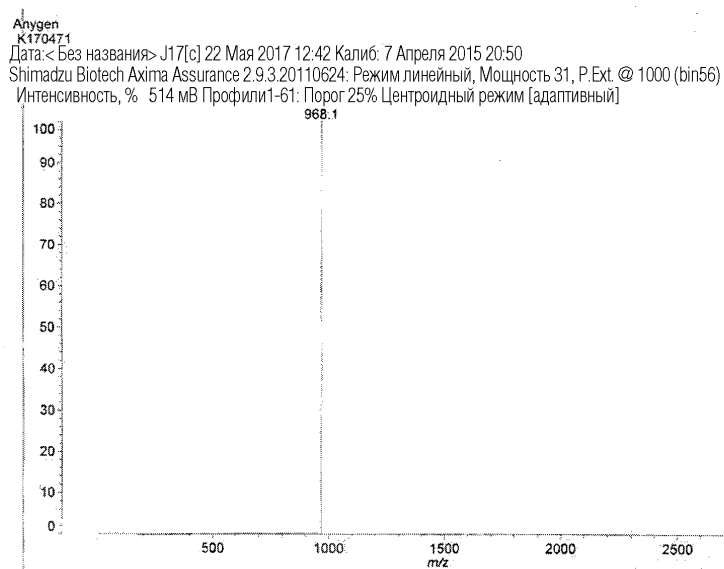


87/133

ФИГ. 105

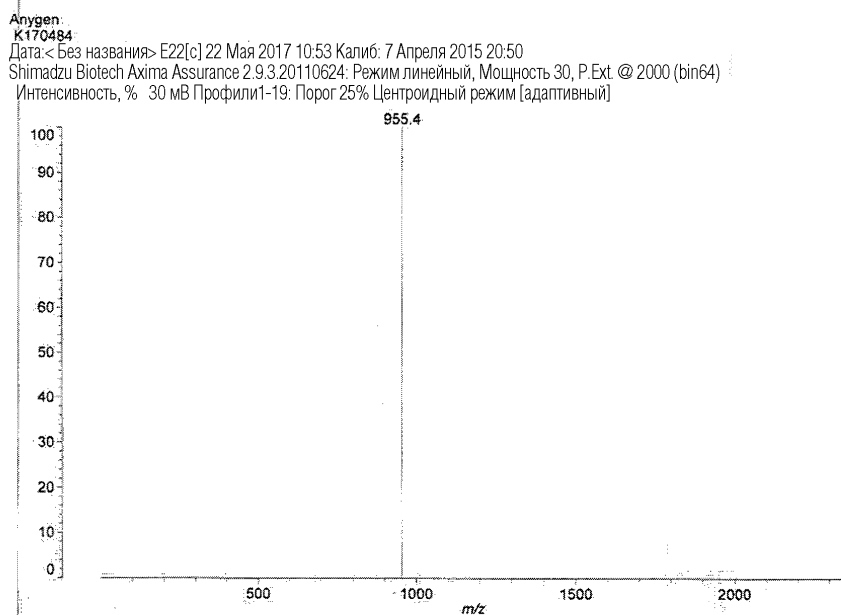


ФИГ. 106

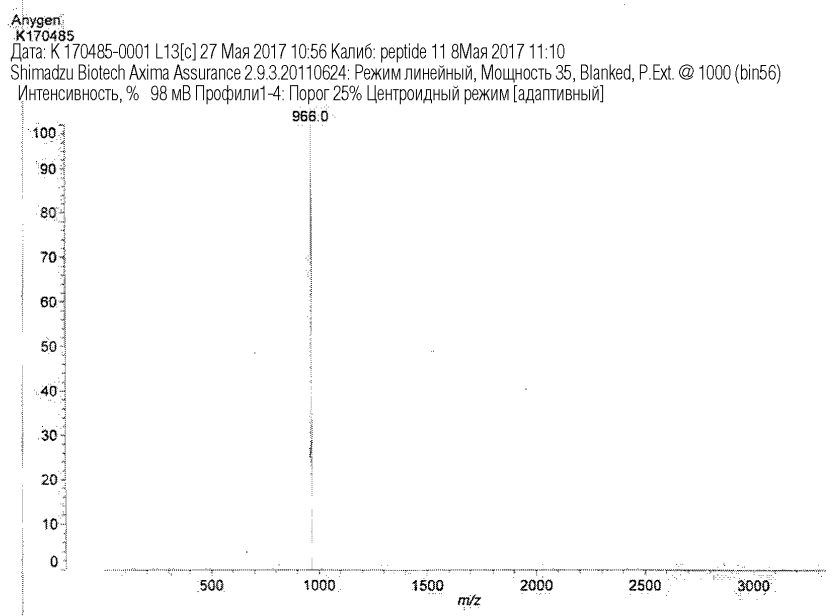


88/133

ФИГ. 107

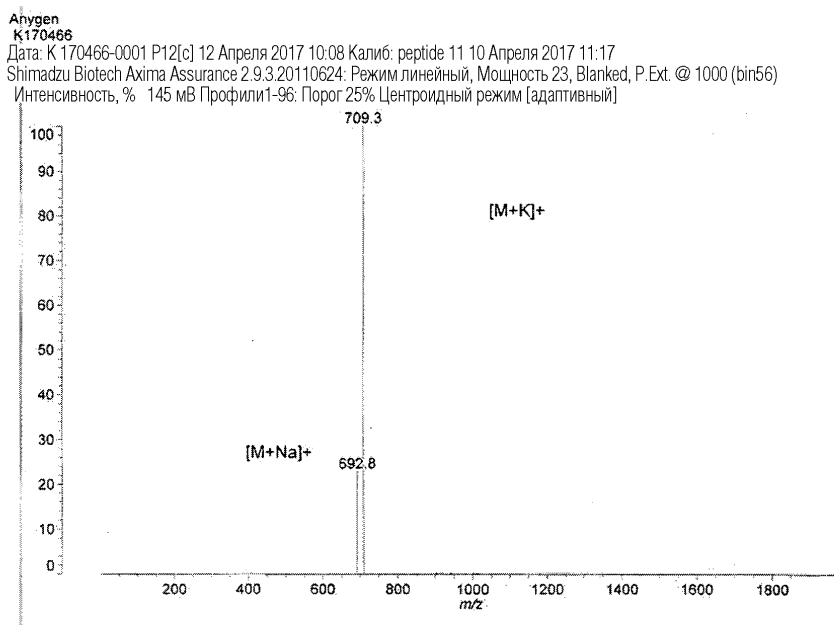


ФИГ. 108

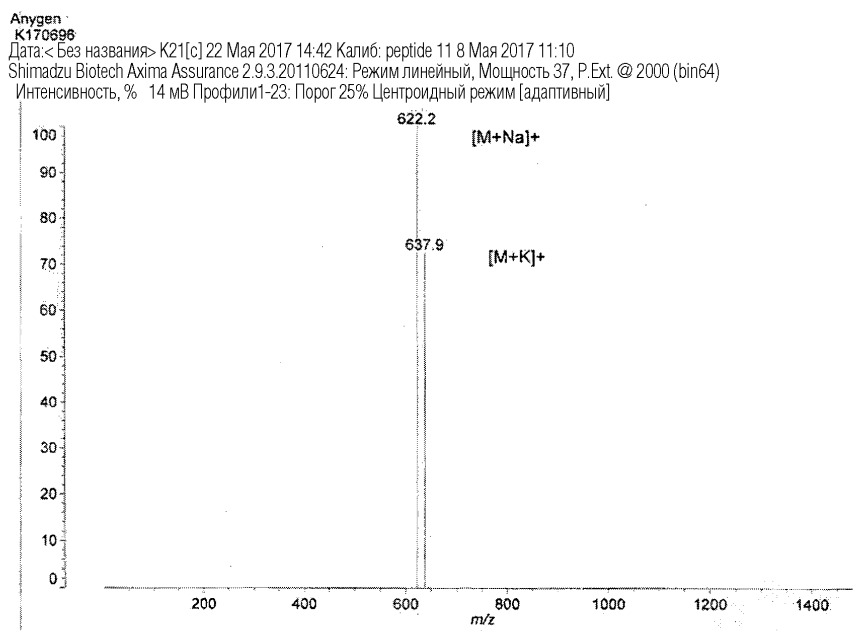


89/133

ФИГ. 109

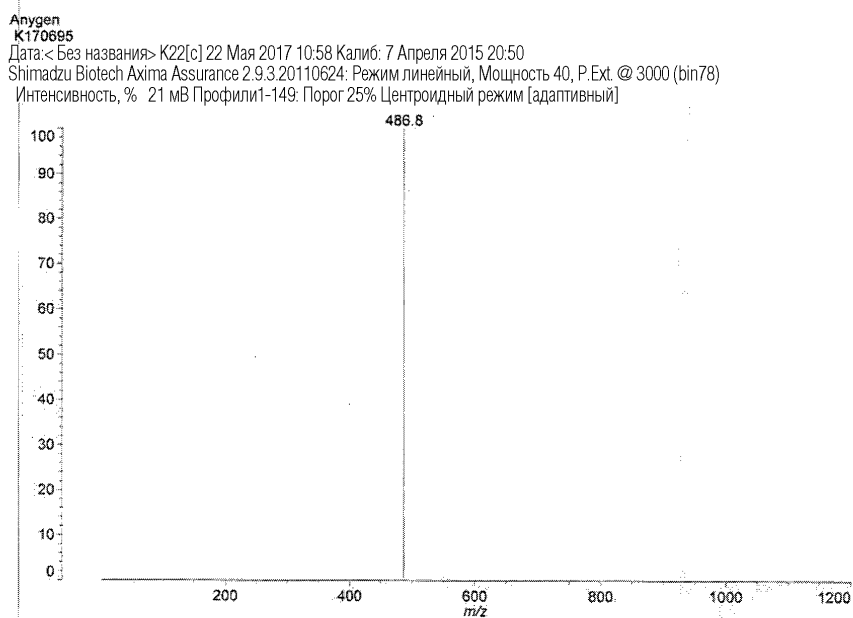


ФИГ. 110

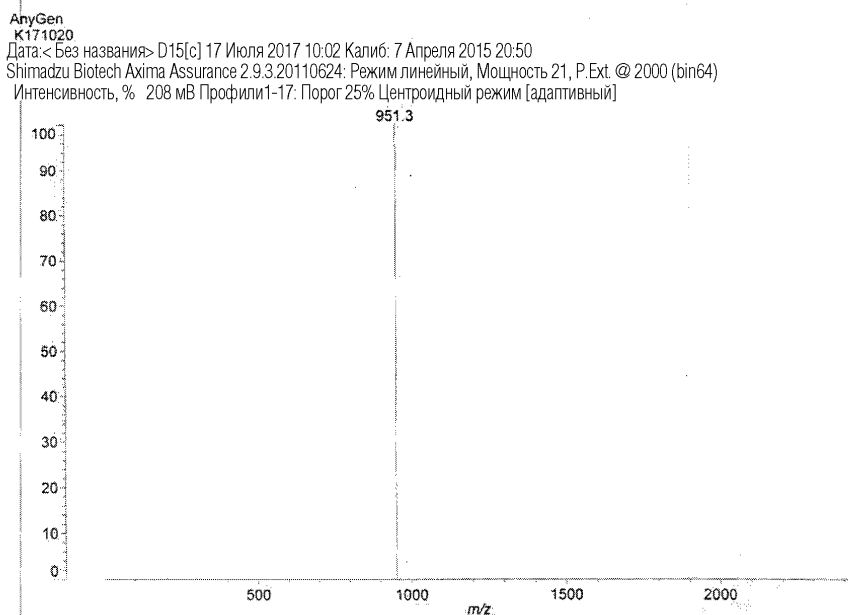


90/133

ФИГ. 111



ФИГ. 112



91/133

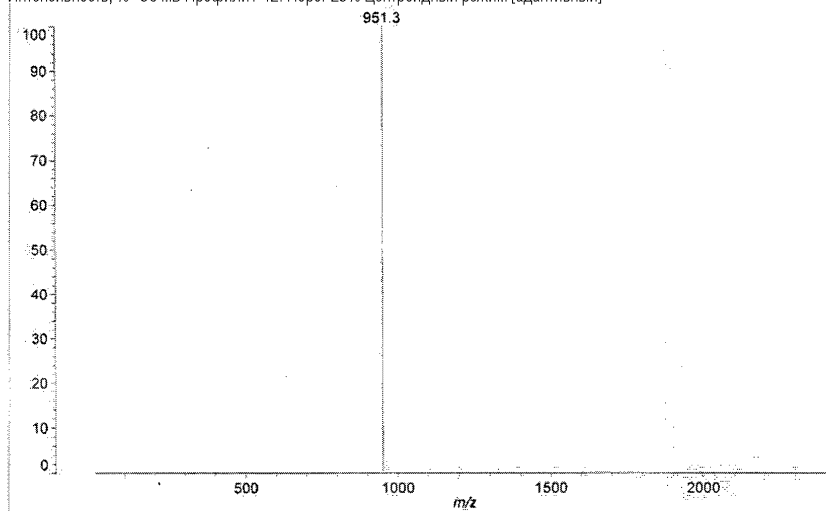
ФИГ. 113

AnyGen
K171021

Дата: < Без названия > E15[c] 17 Июля 2017 10:02 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 21, P.Ext. @ 2000 (bin64)

Интенсивность, % 56 мВ Профили1-12: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



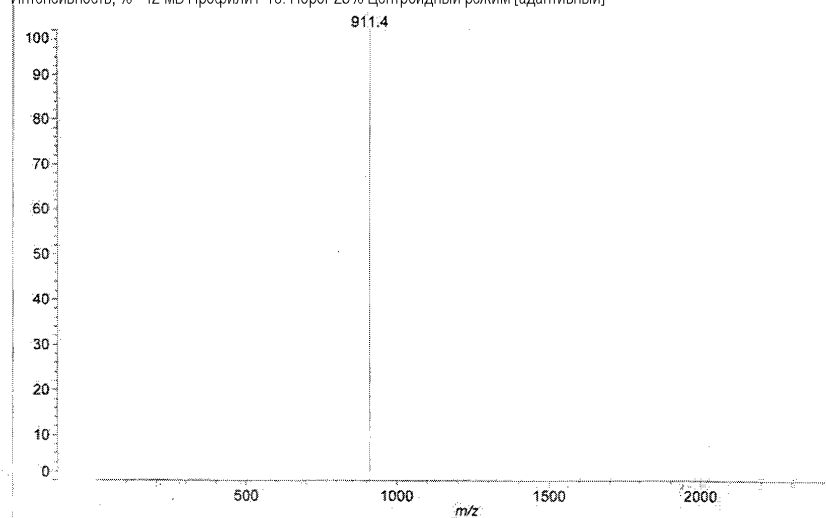
ФИГ. 114

ANYGEN
K171849

Дата: < Без названия > J15[c] 13 Ноября 2017 12:42 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 27, P.Ext. @ 4000 (bin90)

Интенсивность, % 42 мВ Профили1-10: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



92/133

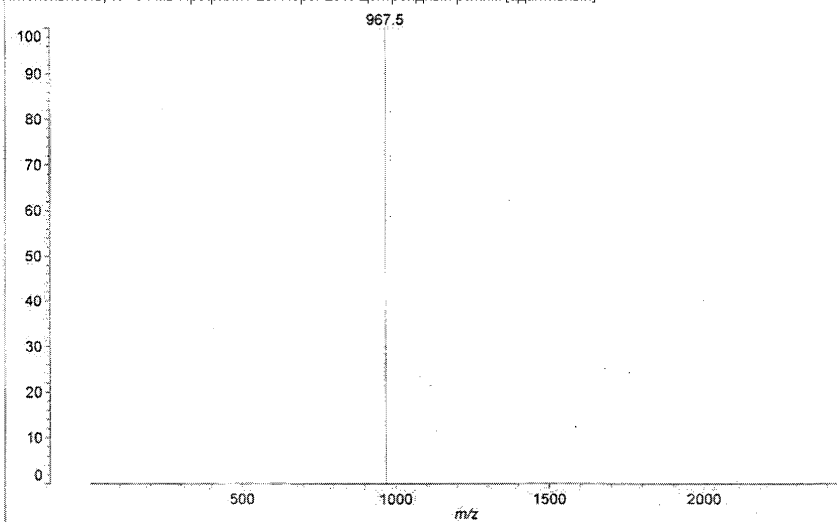
ФИГ. 115

ANYGEN
K171850

Дата: < Без названия > K15[c] 13 Ноября 2017 12:43 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 27, P.Ext. @ 4000 (bin90)

Интенсивность, % 64 мВ Профили1-23: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



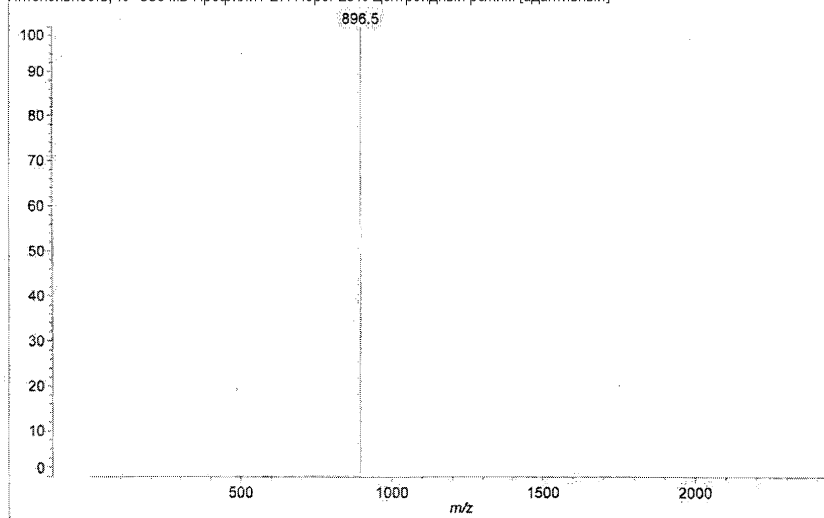
ФИГ. 116

ANYGEN
K171851

Дата: < Без названия > L15[c] 13 Ноября 2017 12:43 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

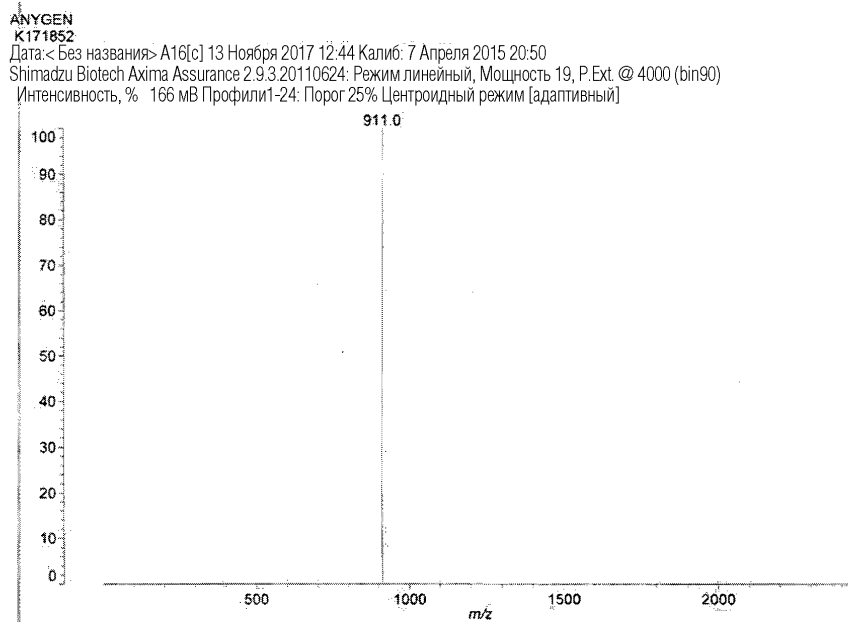
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 19, P.Ext. @ 4000 (bin90)

Интенсивность, % 330 мВ Профили1-27: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]

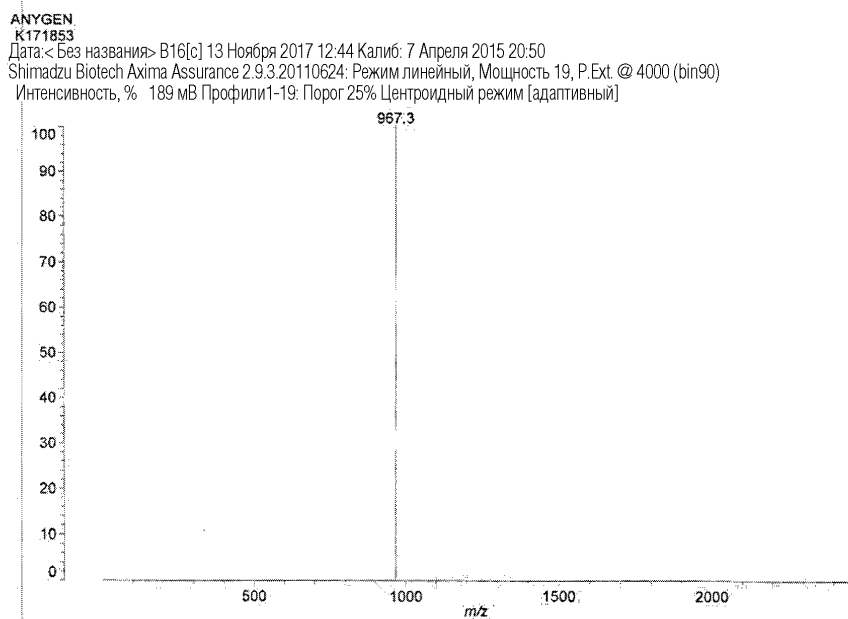


93/133

ФИГ. 117



ФИГ. 118



94/133

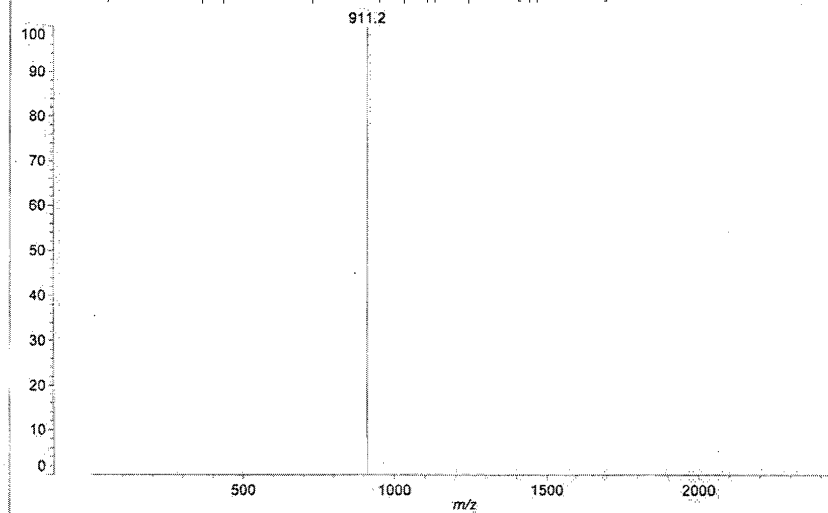
ФИГ. 119

ANYGEN
K171854

Дата: < Без названия> C16[c] 13 Ноября 2017 12:44 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 19, P.Ext. @ 4000 (bin90)

Интенсивность, % 580 мВ Профили1-17: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



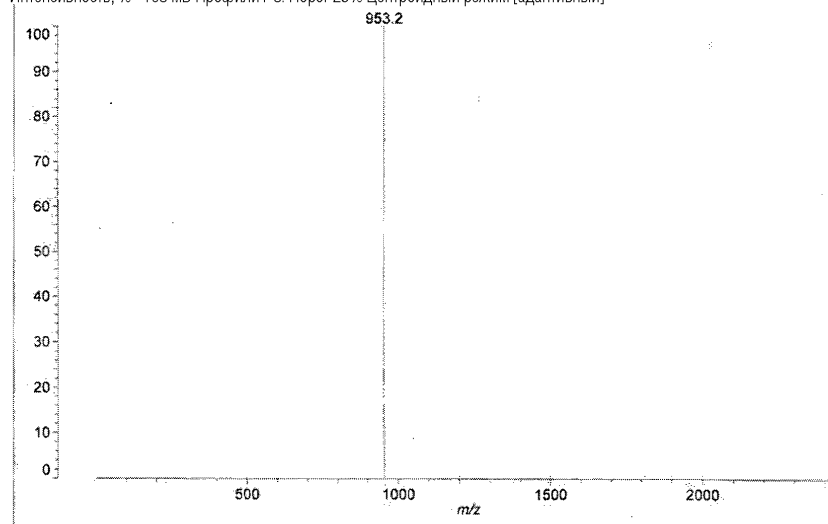
ФИГ. 120

ANYGEN
K171855

Дата: < Без названия> D16[c] 13 Ноября 2017 12:45 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

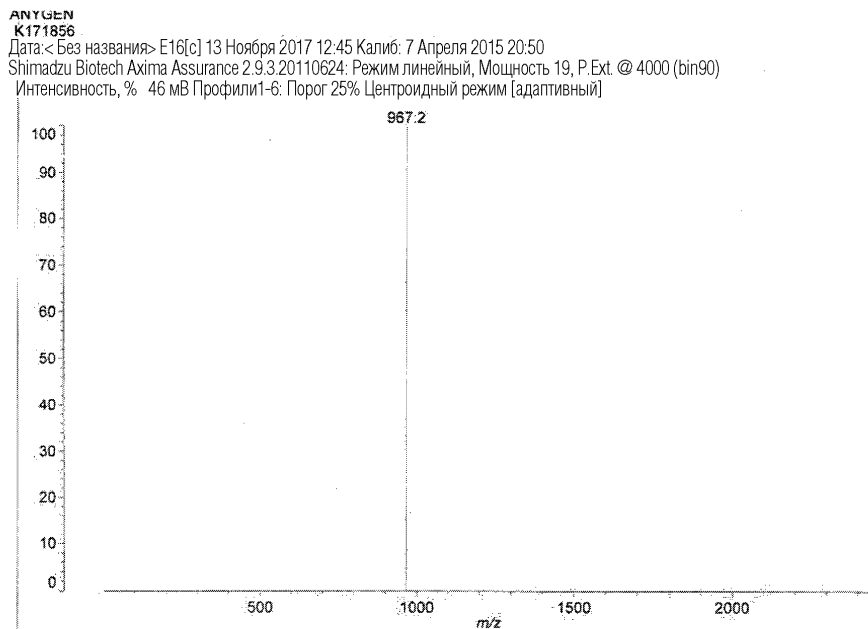
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 19, P.Ext. @ 4000 (bin90)

Интенсивность, % 108 мВ Профили1-8: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]

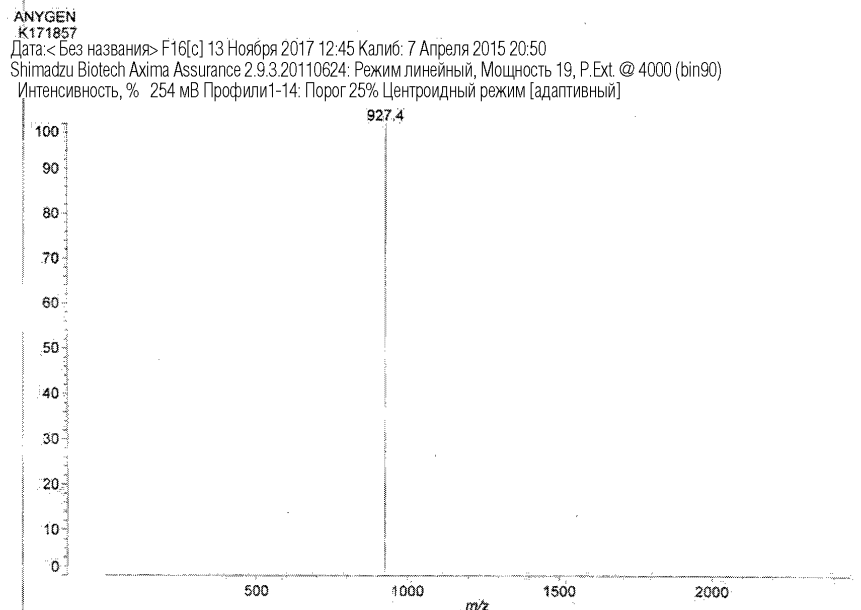


95/133

ФИГ. 121



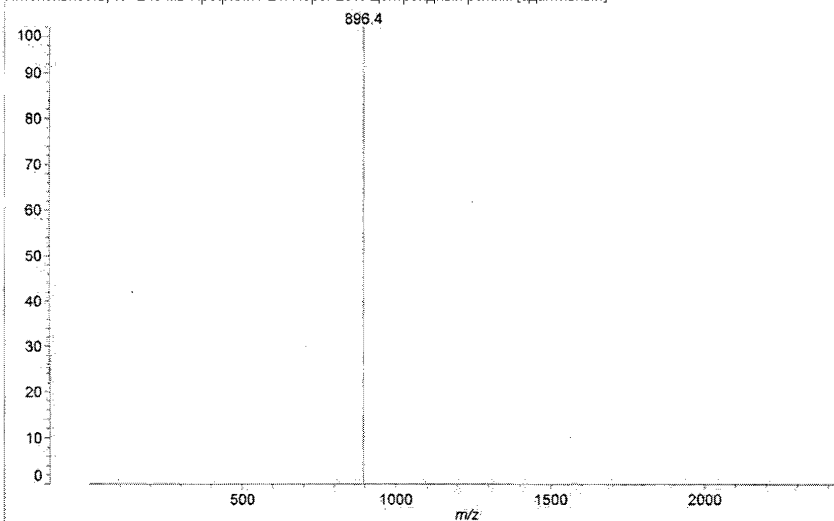
ФИГ. 122



96/133

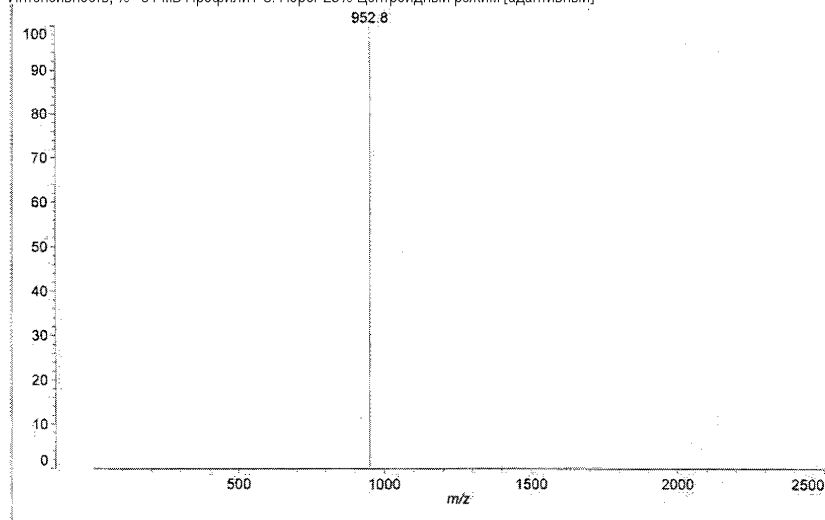
ФИГ. 123

ANYGEN
K171858
Дата: < Без названия> G16[c] 13 Ноября 2017 12:46 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 19, P.Ext. @ 4000 (bin90)
Интенсивность, % 245 мВ Профили1-21: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



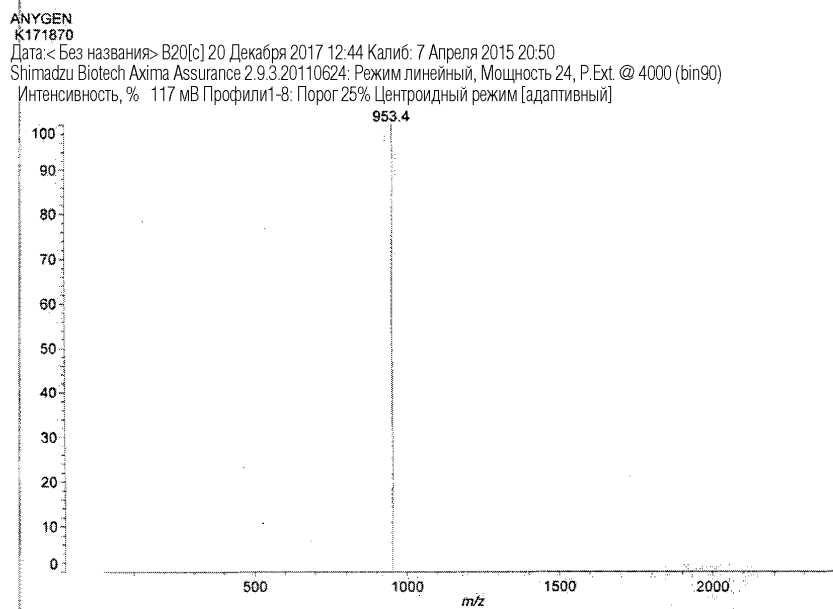
ФИГ. 124

ANYGEN
K171869
Дата: < Без названия> A20[c] 13 Декабря 2017 13:34 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 19, P.Ext. @ 4000 (bin90)
Интенсивность, % 91 мВ Профили1-8: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]

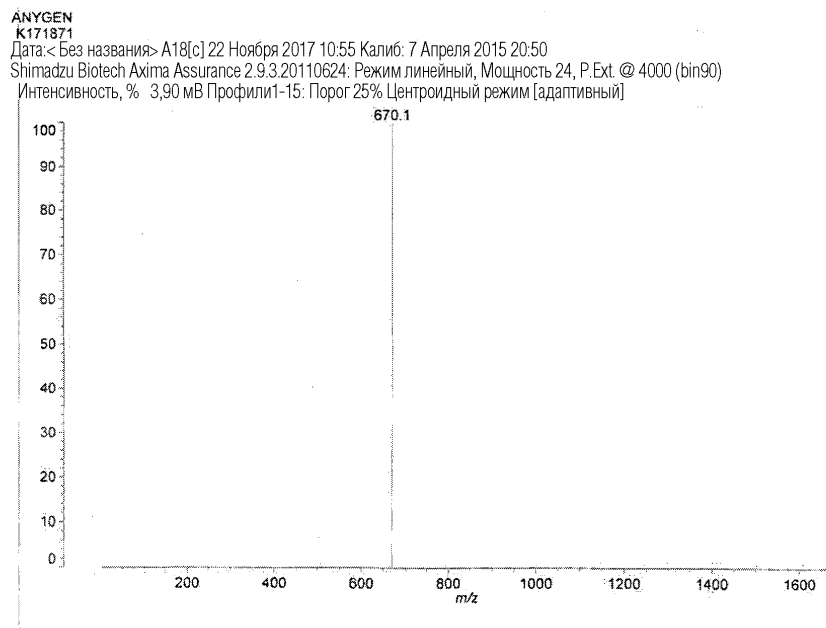


97/133

ФИГ. 125



ФИГ. 126



98/133

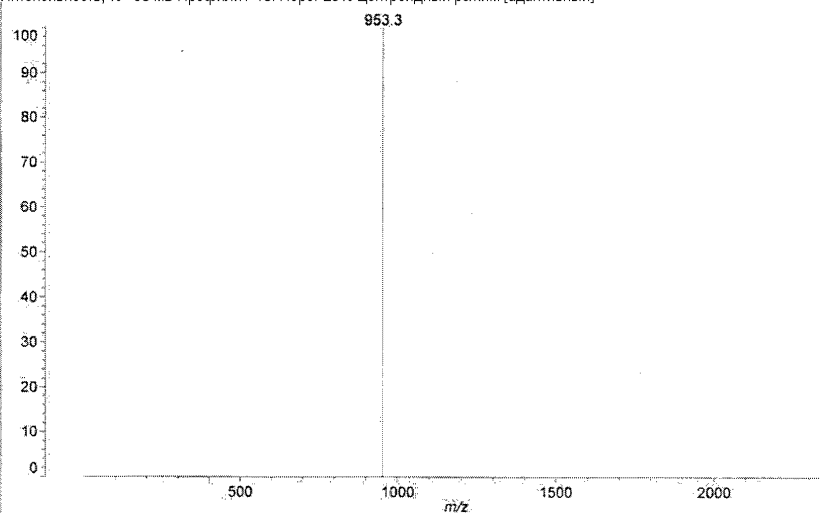
ФИГ. 127

ANYGEN
K171872

Дата: <Без названия> L20[c] 21 Ноября 2017 13:01 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 24, P.Ext. @ 4000 (bin90)

Интенсивность, % 68 мВ Профили1-18: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



ФИГ. 128

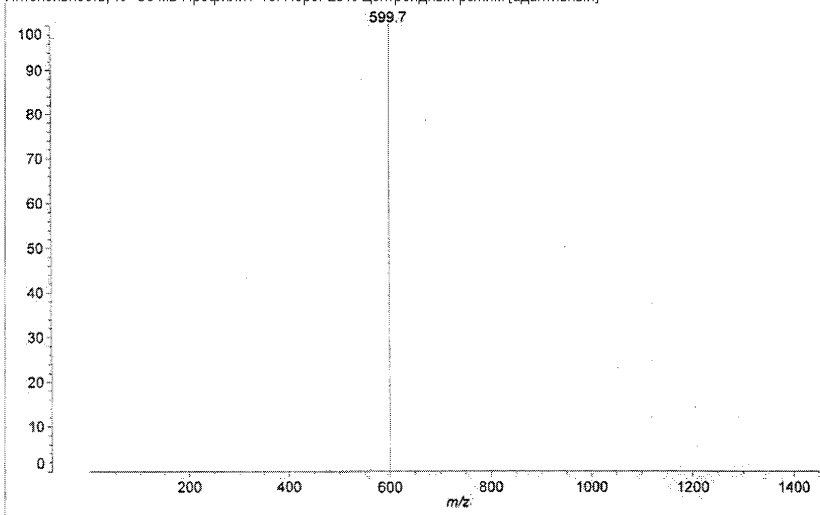
ANYGEN

K171987

Дата: <Без названия> E20[c] 20 Декабря 2017 12:45 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 24, P.Ext. @ 4000 (bin90)

Интенсивность, % 30 мВ Профили1-10: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



99/133

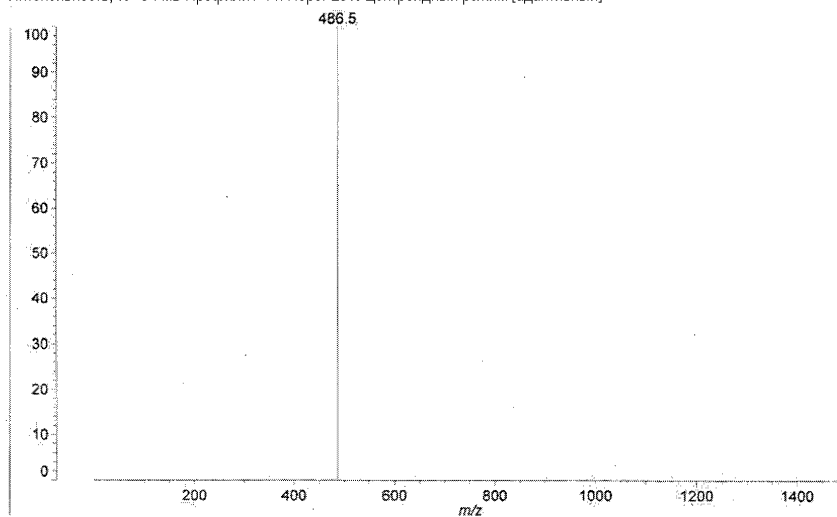
ФИГ. 129

ANYGEN
K171989

Дата: < Без названия > J21[c] 20 Декабря 2017 12:47 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 30, P.Ext. @ 4000 (bin90)

Интенсивность, % 54 мВ Профили1-11: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



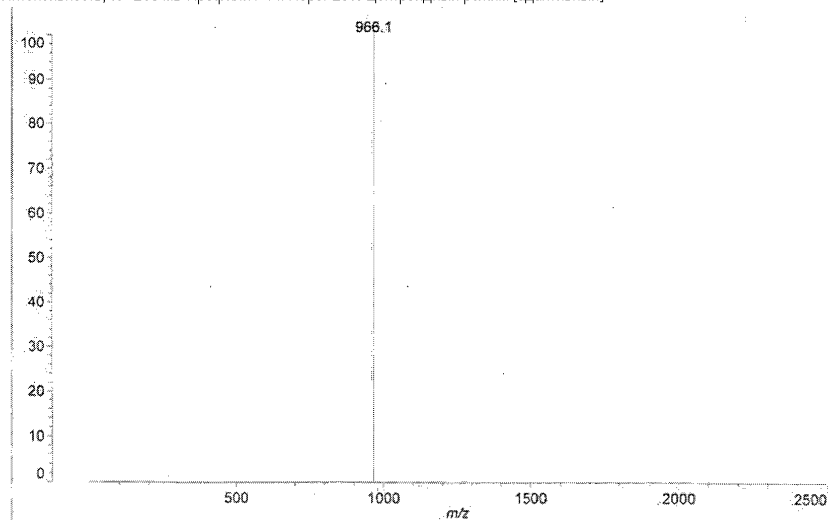
ФИГ. 130

K180115

Дата: < Без названия > E1[c] 8 Февраля 2018 13:39 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный_neg, Мощность 30, P.Ext. @ 4000 (bin90)

Интенсивность, % 208 мВ Профили1-14: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



100/133

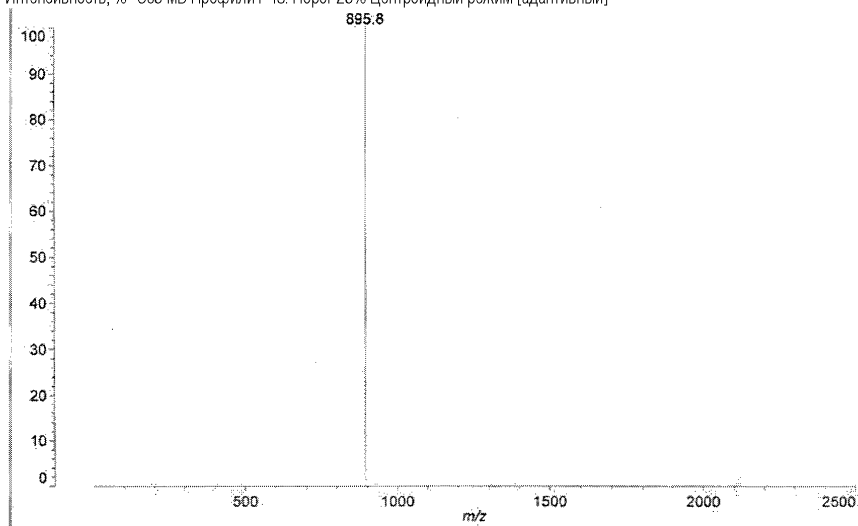
ФИГ. 131

ANYGEN
K180116

Дата: < Без названия > L7[c] 5 Февраля 2018 10:30 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный, Мощность 20, P.Ext. @ 3000 (bin78)

Интенсивность, % 305 мВ Профили1-48: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



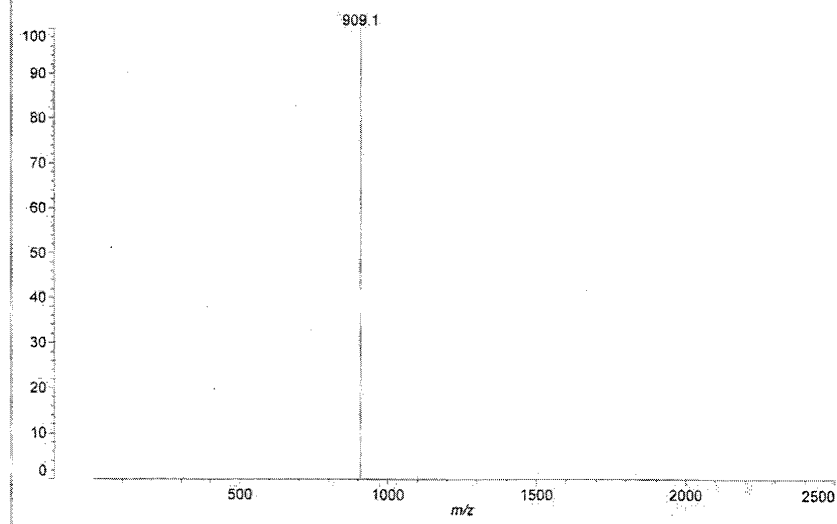
ФИГ. 132

K180117

Дата: < Без названия > F1[c] 8 Февраля 2018 13:40 Калиб: 7 Апреля 2015 20:50

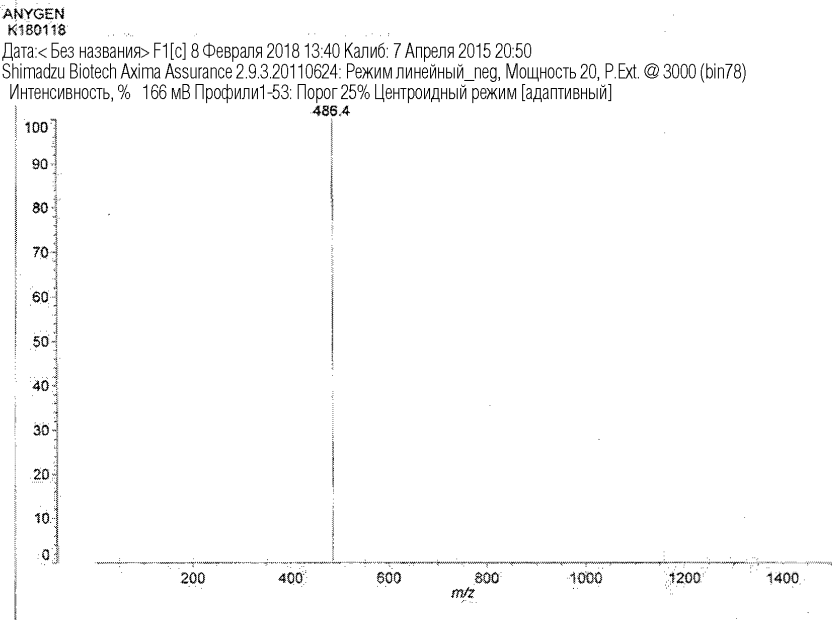
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Режим линейный_peg, Мощность 40, P.Ext. @ 8000 (bin128)

Интенсивность, % 186 мВ Профили1-58: Порог 25% Центроидный режим [адаптивный]



101/133

ФИГ. 133



ФИГ. 134



102/133

ФИГ. 135

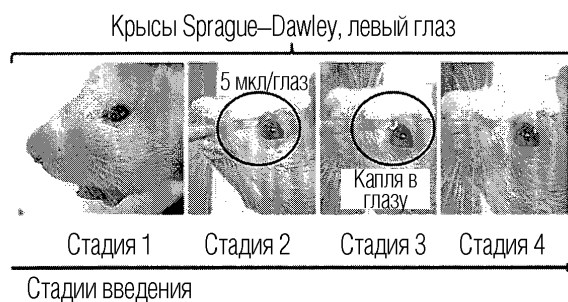
Параметры Группы	Масса тела			Прирост массы тела [B=A]
	на момент ELGE-операции*	на момент первого закапывания в глаза тестируемого вещества [A]	Через 24 ч после последнего введения [B]	
Control				
Sham	213.63±21.04	305.50±33.53	340.50±38.46	35.00±11.19
ELGE	215.50±16.10	302.63±20.42	339.13±20.01	36.50±9.97
Reference				
DS	220.50±8.70	304.50±13.11	340.63±10.20	36.13±5.38
Test materials (0.3% solutions)				
YY-102	211.88±12.89	302.00±20.70	337.75±25.95	35.75±6.84
YDE-01	212.63±11.30	302.25±24.57	341.00±24.98	38.75±9.50
YDE-02	210.38±10.89	302.00±15.96	338.00±22.39	36.00±12.29
YDE-03	212.50±14.84	301.00±20.63	339.38±22.93	38.38±7.74
YDE-04	217.50±16.25	302.50±19.66	338.50±21.44	36.00±10.97
YDE-05	212.50±16.75	303.50±17.77	341.50±17.53	38.00±3.12
YDE-06	212.38±19.00	306.38±25.21	345.13±21.06	38.75±6.14
YDE-07	219.13±4.73	310.50±9.99	349.88±12.28	39.38±4.53
YDE-08	213.38±13.99	307.00±13.73	345.63±17.87	38.63±7.01
YDE-09	215.63±13.69	304.25±18.58	341.38±25.47	37.13±10.34
YDE-10	216.00±12.99	305.25±13.82	343.63±16.36	38.38±6.44
YDE-11	219.88±13.42	309.13±20.36	347.00±27.91	37.88±13.66
YDE-12	222.13±9.98	311.00±15.57	349.88±21.70	38.88±9.08
YDE-13	217.63±4.69	305.13±7.66	343.25±11.44	38.13±7.20
YDE-14	216.75±15.53	301.25±20.11	339.75±26.99	38.50±9.94
YDE-15	214.88±14.74	302.13±16.57	340.00±16.44	37.88±12.69
YDE-16	213.50±18.31	299.50±16.42	337.38±20.50	37.88±7.57
YDE-17	214.63±11.81	306.63±17.54	346.25±19.26	39.63±10.51
YDE-18	213.88±13.24	307.88±13.27	347.38±23.02	39.50±14.68
YDE-19	218.88±11.29	307.25±12.85	345.38±21.71	38.13±9.83
YDE-20	217.88±9.61	300.75±16.79	339.25±15.68	38.50±5.71
YDE-21	216.38±15.31	301.38±20.89	340.13±21.53	38.75±8.14
YDE-22	219.38±10.85	304.13±14.56	343.50±21.37	39.38±9.30
YDE-23	219.00±12.54	308.25±15.64	346.00±15.26	37.75±6.94
YDE-24	212.13±18.41	298.38±25.85	334.00±31.75	35.63±10.29
YDE-25	213.13±13.39	303.63±21.87	342.50±19.82	38.88±5.84
YDE-26	213.63±14.71	305.75±23.07	343.25±29.09	37.50±9.38
YDE-27	214.75±13.73	306.63±25.44	345.38±26.40	38.75±10.02
YDE-28	212.75±13.36	297.63±21.12	336.38±22.02	38.75±7.63

103/133

ФИГ. 136

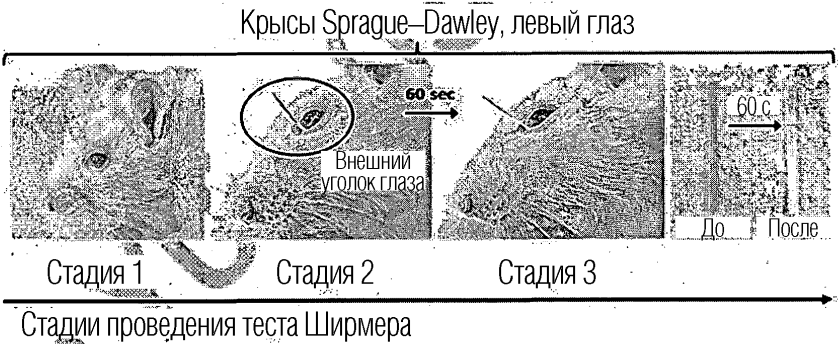
Параметры Группы	Масса тела на момент ELGE-операции*	На момент первого закапывания в глаза тестируемого вещества [A]	Через 24 ч после последнего введения [B]	Прирост массы тела [B=A]
Ложная контрольная группа	242.38±7.73	320.25±9.91	363.38±27.21	43.13±19.71
ELGE-контрольная группа	243.88±3.83	329.25±18.90	367.50±19.89	38.25±11.40
Эталонная DS-группа	246.63±15.68	330.50±23.33	369.63±37.46	39.13±25.56
YY-101	241.25±4.37	318.88±10.91	356.25±18.16	37.38±7.82
YY-102	242.38±11.46	318.75±15.20	361.25±23.56	42.50±9.41
Тестируемое соединение (0,3%-й раствор)				
YDE-029	242.25±16.63	327.38±18.75	373.75±28.50	46.38±12.49
YDE-030	243.25±10.26	315.88±14.96	355.50±29.68	39.63±16.61
YDE-031	241.00±15.82	316.75±27.58	359.00±39.87	42.25±14.96
YDE-032	242.75±9.32	324.25±14.59	365.38±16.16	41.13±10.12
YDE-033	243.50±11.96	327.50±17.57	377.13±26.59	49.63±16.27
YDE-034	243.88±8.68	322.63±17.15	361.63±19.08	39.00±4.99
YDE-035	240.88±11.29	321.00±22.17	358.50±29.18	37.50±20.36
YDE-036	242.25±14.01	329.38±21.07	378.38±24.20	49.00±10.81
YDE-037	244.50±10.94	324.88±17.36	369.13±21.43	44.25±8.83
YDE-039	242.88±7.14	325.25±15.51	363.25±28.35	38.00±15.41
YDE-040	241.13±13.39	319.25±14.10	357.00±27.93	37.75±19.37
YDE-041	244.75±14.49	322.88±22.47	366.13±37.43	43.25±16.97
YDE-042	239.13±8.29	323.38±8.28	372.38±19.46	49.00±13.54
YDE-043	246.25±7.92	324.00±14.31	361.25±19.20	37.25±13.63

ФИГ. 137

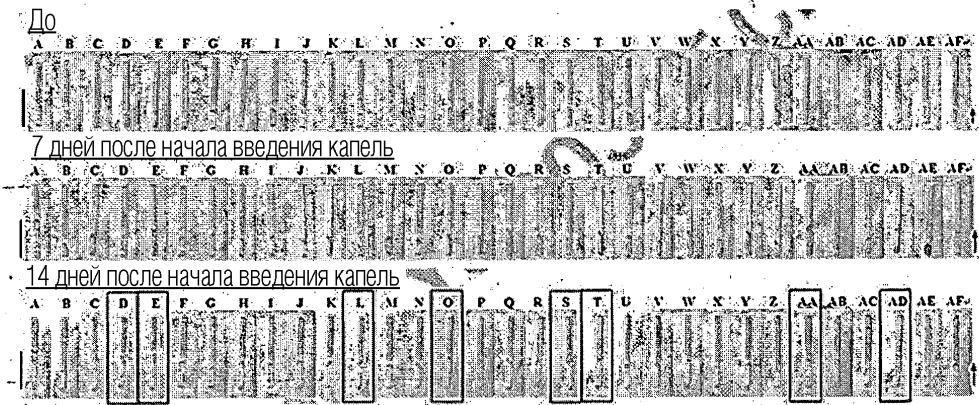


104/133

ФИГ. 138



ФИГ. 139



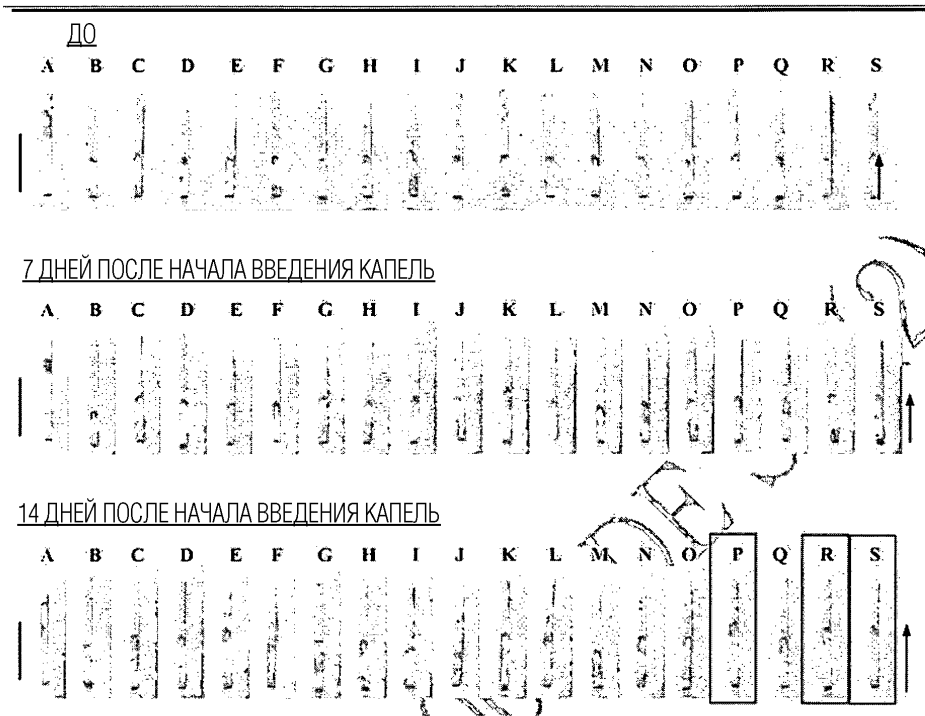
105/133

ФИГ. 140

Параметры Группы	Объем слезы (мм) после начала введения тестируемых соединений в форме глазных капель		
	-1 день	7 дней	14 дней
Ложная			
контрольная группа	8.34±0.73	8.56±0.76	8.63±0.93
ELGE-контрольная группа	3.54±0.78 ^a	2.65±0.85 ^a	3.27±1.06 ^a
Эталонная DS-группа	3.53±0.66 ^a	4.10±1.07 ^{ad}	4.80±0.94 ^{ad}
Тестируемое соединение (0,3%-й раствор)			
YY-102	3.58±0.93 ^a	4.59±1.43 ^{ac}	5.77±1.99 ^{ac}
YDE-01	3.55±0.93 ^a	4.88±1.62 ^{ac}	5.92±2.19 ^{ac}
YDE-02	3.59±0.75 ^a	3.84±1.16 ^a	5.01±1.67 ^{ad}
YDE-03	3.56±0.74 ^a	4.13±1.76 ^{ad}	4.88±1.57 ^{ad}
YDE-04	3.57±0.55 ^a	3.42±1.06 ^a	5.19±1.84 ^{ad}
YDE-05	3.56±0.86 ^a	3.85±0.93 ^a	5.08±1.91 ^{ad}
YDE-06	3.56±0.65 ^a	3.44±1.69 ^a	5.35±1.68 ^{ad}
YDE-07	3.53±0.68 ^a	3.91±1.28 ^a	5.45±1.26 ^{ad}
YDE-08	3.54±0.82 ^a	4.57±1.25 ^{ac}	6.10±2.36 ^{ac}
YDE-09	3.56±0.78 ^a	3.76±1.21 ^a	4.54±1.11 ^a
YDE-10	3.52±0.61 ^a	3.42±1.31 ^a	4.35±1.36 ^a
YDE-11	3.56±0.88 ^a	4.22±1.45 ^{ad}	6.16±2.16 ^{ac}
YDE-12	3.55±0.71 ^a	3.68±0.99 ^a	5.67±1.86 ^{ac}
YDE-13	3.55±0.49 ^a	5.27±1.50 ^{ac}	5.49±1.92 ^{ac}
YDE-14	3.55±0.66 ^a	3.81±1.21 ^a	5.62±1.85 ^{ac}
YDE-15	3.54±0.73 ^a	4.03±2.19 ^{ad}	6.65±2.13 ^{bc}
YDE-16	3.56±0.93 ^a	4.59±1.13 ^{ac}	5.98±2.27 ^{ac}
YDE-17	3.54±0.91 ^a	4.00±1.22 ^{ad}	4.89±1.50 ^a
YDE-18	3.58±0.68 ^a	3.75±1.54 ^a	4.99±1.60 ^{ad}
YDE-19	3.58±0.63 ^a	4.84±1.39 ^{ac}	4.52±1.07 ^a
YDE-20	3.56±0.86 ^a	3.41±1.47 ^a	4.20±1.35 ^a
YDE-21	3.55±0.72 ^a	4.08±1.33 ^{ad}	4.90±1.13 ^a
YDE-22	3.50±0.75 ^a	3.19±0.67 ^a	4.10±0.95 ^a
YDE-23	3.51±0.72 ^a	5.32±2.30 ^{ac}	5.78±2.23 ^{ac}
YDE-24	3.53±0.63 ^a	3.85±1.30 ^a	5.72±1.36 ^{ac}
YDE-25	3.56±0.75 ^a	3.21±0.72 ^a	4.72±2.19 ^a
YDE-26	3.57±0.57 ^a	4.32±1.47 ^{ad}	6.01±1.83 ^{ac}
YDE-27	3.57±0.64 ^a	2.82±0.86 ^a	3.95±1.52 ^a
YDE-28	3.56±0.91 ^a	4.04±0.99 ^{ad}	4.73±1.18 ^a

106/133

ФИГ. 141



107/133

ФИГ. 142

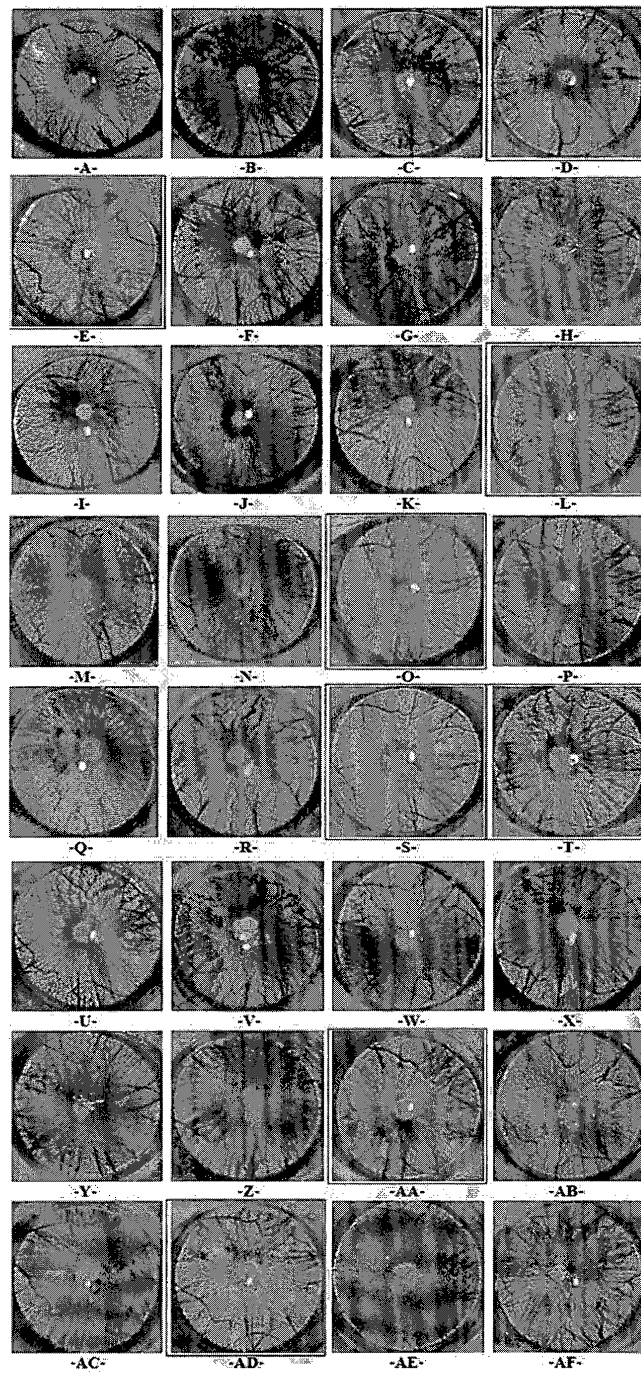
Параметры Группы	Объем слезы (мм) после начала введения тестируемых соединений в форме глазных капель		
	-1 день	7 дней	14 дней
Ложная контрольная группа	10.90±1.69	10.38±1.08	10.28±0.69
ELGE-контрольная группа	4.81±1.09 ^a	4.37±0.83 ^b	4.70±0.65 ^b
Эталонная DS-группа	4.74±1.30 ^a	5.72±1.28 ^{be}	6.56±1.15 ^{bd}
YY-101	4.86±1.08 ^a	5.36±0.68 ^{be}	6.25±0.68 ^{bd}
YY-102	4.94±0.71 ^a	5.77±1.01 ^{be}	6.60±0.64 ^{bd}
Тестируемое соединение (0,3%-й раствор)			
YDE-029	4.72±1.05 ^a	5.33±1.43 ^b	6.03±1.71 ^b
YDE-030	4.93±1.15 ^a	5.69±1.79 ^b	6.65±2.17 ^b
YDE-031	4.70±0.69 ^a	5.63±1.97 ^b	5.91±0.85 ^{be}
YDE-032	4.94±1.04 ^a	5.58±0.80 ^{be}	5.03±0.93 ^b
YDE-033	4.77±1.32 ^a	4.99±1.20 ^b	4.54±1.16 ^b
YDE-034	4.88±1.07 ^a	6.16±1.01 ^{bd}	6.43±1.86 ^b
YDE-035	4.92±1.18 ^a	4.96±0.96 ^b	6.25±0.79 ^{bd}
YDE-036	4.83±1.07 ^a	4.95±1.05 ^b	5.13±1.03 ^b
YDE-037	4.68±0.83 ^a	4.98±0.66 ^b	5.80±0.96 ^{be}
YDE-039	4.81±1.27 ^a	6.04±1.01 ^{bd}	6.44±1.96 ^{be}
YDE-040	4.77±0.91 ^a	5.77±1.05 ^{be}	8.63±1.53 ^{cd}
YDE-041	4.87±1.19 ^a	5.01±1.26 ^b	6.25±2.15 ^b
YDE-042	4.83±0.84 ^a	6.30±1.08 ^{bd}	7.97±1.48 ^{bd}
YDE-043	4.86±0.81 ^a	5.90±1.06 ^{bd}	8.16±1.42 ^{bd}

ФИГ. 143



108/133

ФИГ. 144



109/133

ФИГ. 145

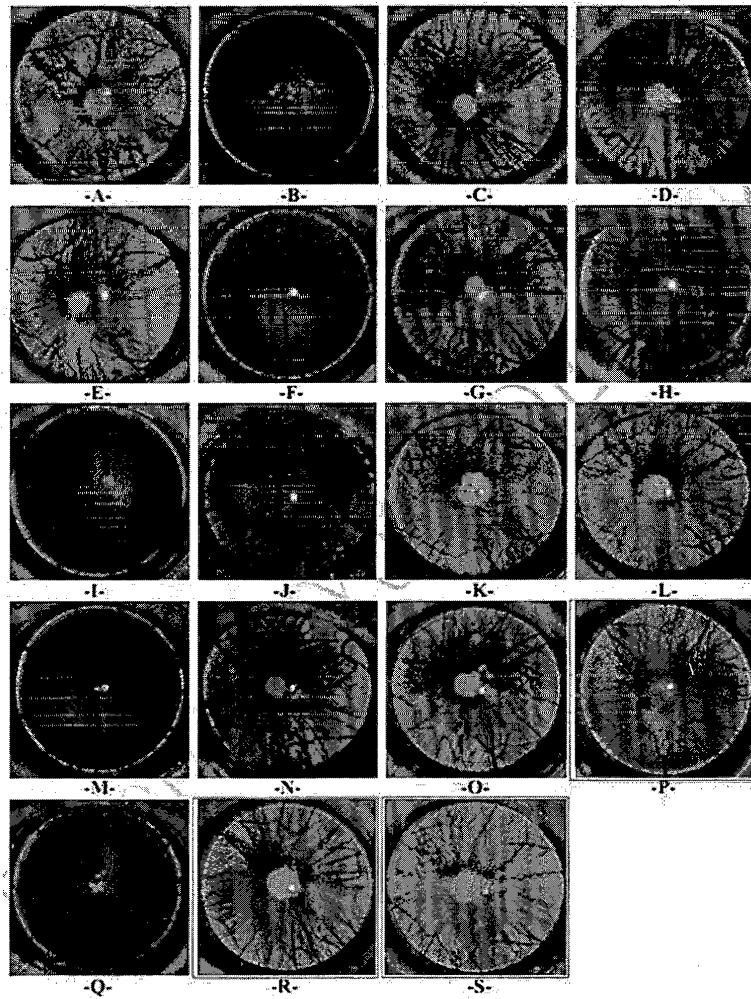
Параметры, Группы	Окрашенная флуоресцеином область роговицы (%)
Ложная контрольная группа	2.62 ± 1.71
ELGE-контрольная группа	57.34 ± 12.83^a

Эталонная DS-группа 35.40 ± 13.32^a
 Тестируемое соединение (0,3%-й раствор)

YY-102	27.48 ± 14.37^a
YDE-01	25.49 ± 11.62^a
YDE-02	38.26 ± 11.25^a
YDE-03	40.45 ± 6.46^a
YDE-04	35.05 ± 11.74^a
YDE-05	37.98 ± 11.53^a
YDE-06	33.23 ± 13.26^a
YDE-07	32.79 ± 10.77^a
YDE-08	20.32 ± 11.87^a
YDE-09	41.50 ± 7.86^a
YDE-10	49.29 ± 12.06^a
YDE-11	18.11 ± 11.61^a
YDE-12	31.01 ± 11.38^a
YDE-13	32.24 ± 7.84^a
YDE-14	31.15 ± 10.87^a
YDE-15	15.95 ± 6.48^{bc}
YDE-16	24.57 ± 10.34^a
YDE-17	39.76 ± 7.42^a
YDE-18	38.19 ± 10.96^a
YDE-19	40.39 ± 12.57^a
YDE-20	47.84 ± 13.47^a
YDE-21	37.00 ± 10.49^a
YDE-22	47.82 ± 10.01^a
YDE-23	26.51 ± 8.18^a
YDE-24	30.63 ± 10.41^a
YDE-25	47.10 ± 11.45^a
YDE-26	22.63 ± 11.23^a
YDE-27	50.24 ± 11.94^a
YDE-28	41.17 ± 10.25^a

110/133

ФИГ. 146



111/133

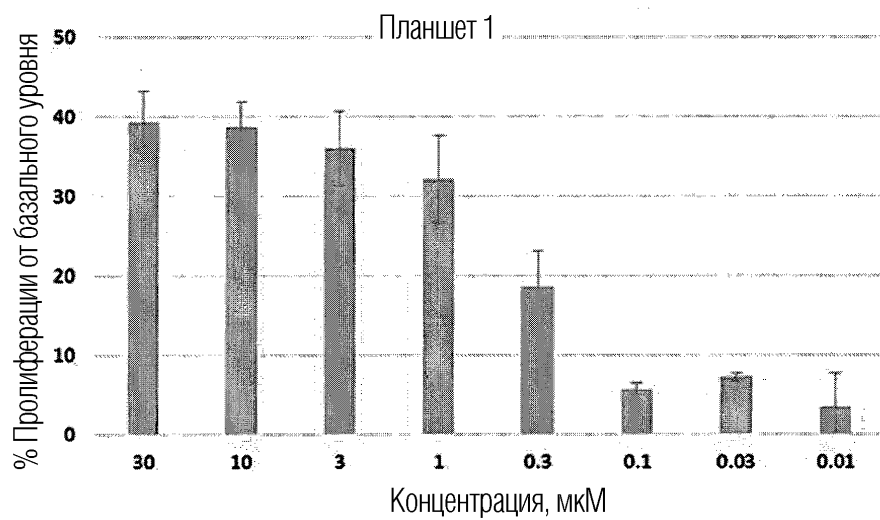
ФИГ. 147

Параметры Группы	Окрашенная флуоресцеином область роговицы (%)
Ложная контрольная группа	1.53 ± 0.65
ELGE–контрольная группа	66.71 ± 10.02^b
Эталонная DS–группа	30.03 ± 10.97^{bd}
YY-101	33.80 ± 11.11^{bd}
YY-102	27.89 ± 7.10^{bd}
Тестируемое соединение (0,3%-й раствор)	
YDE-029	63.45 ± 11.57^b
YDE-030	30.60 ± 13.61^{bd}
YDE-031	33.35 ± 11.01^{bd}
YDE-032	58.90 ± 19.81^b
YDE-033	60.55 ± 21.22^b
YDE-034	32.17 ± 12.94^{bd}
YDE-035	27.62 ± 6.51^{bd}
YDE-036	57.87 ± 22.91^b
YDE-037	36.30 ± 9.75^{bd}
YDE-039	29.94 ± 11.40^{bd}
YDE-040	18.33 ± 9.41^{bd}
YDE-041	46.38 ± 26.65^b
YDE-042	20.72 ± 11.37^{bd}
YDE-043	19.04 ± 7.36^{bd}

112/133

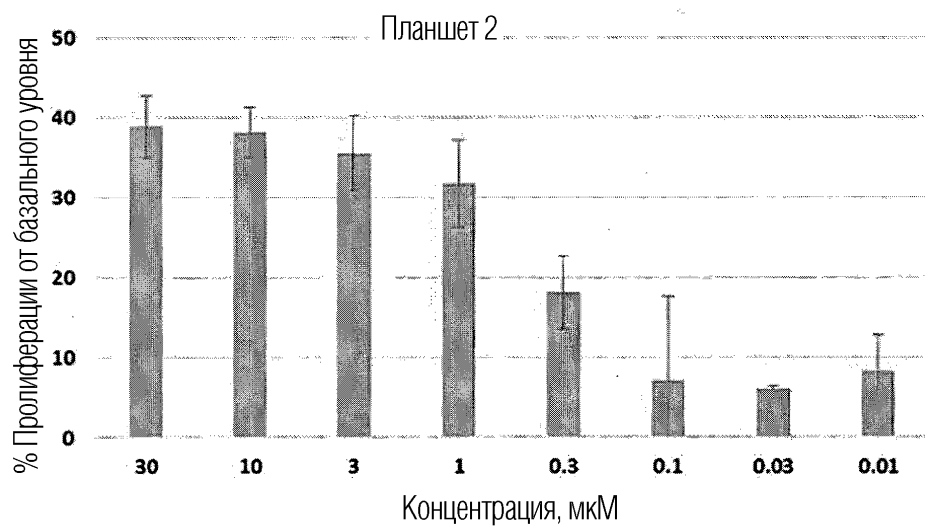
ФИГ. 148

Дозозависимый ответ на hEGF (48 ч)



ФИГ. 149

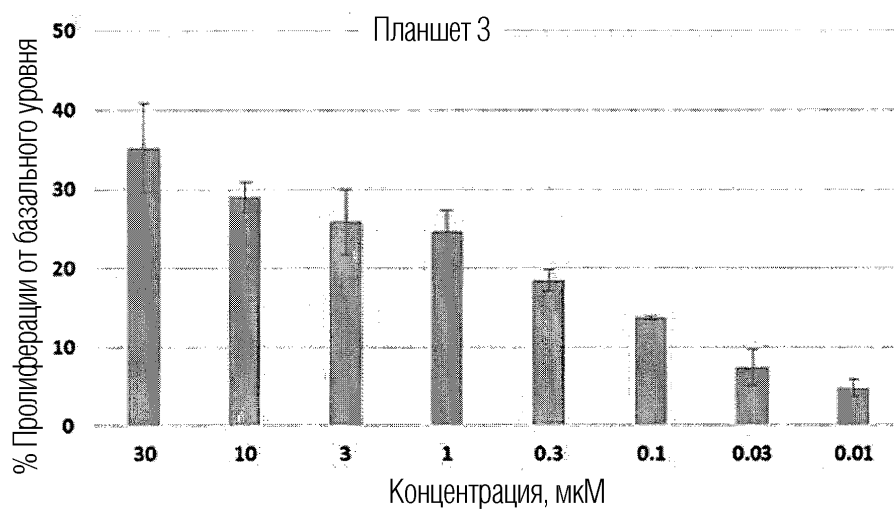
Дозозависимый ответ на hEGF (48 ч)



113/133

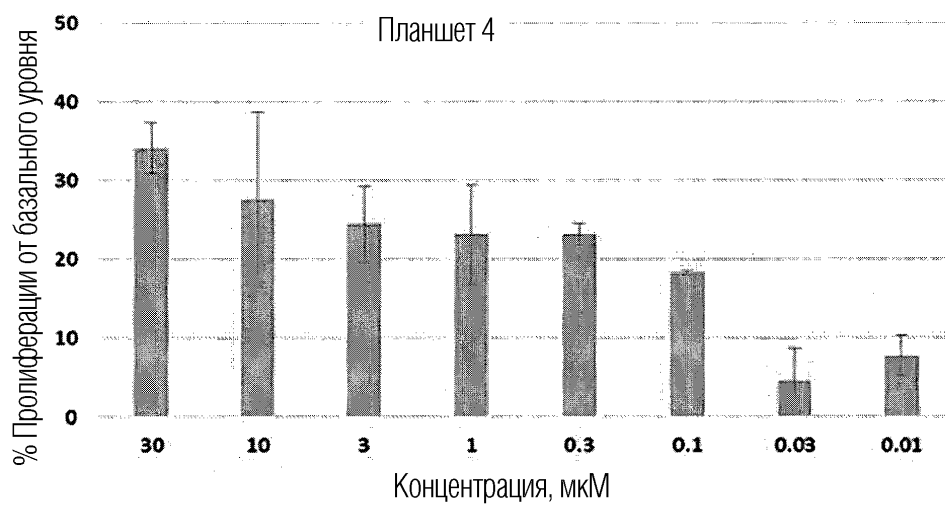
ФИГ. 150

Дозозависимый ответ на hEGF (48 ч)



ФИГ. 151

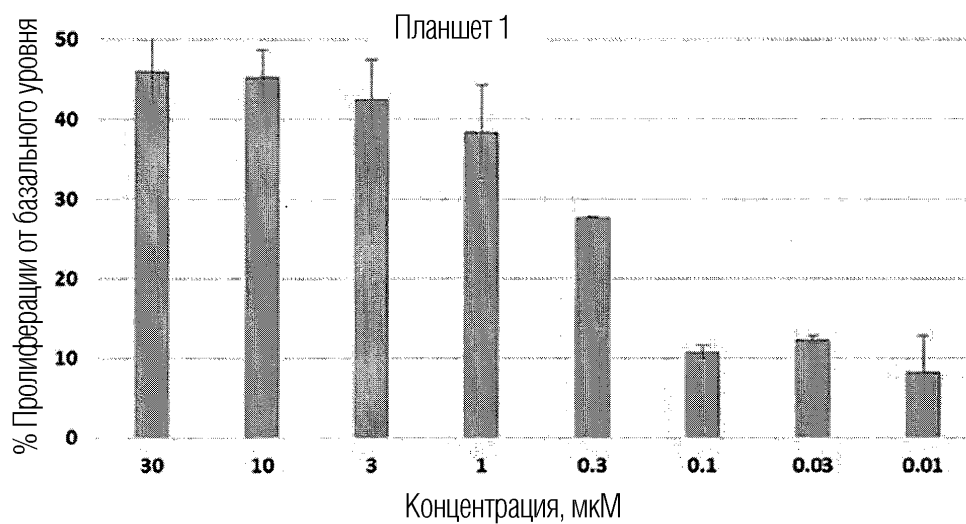
Дозозависимый ответ на hEGF (48 ч)



114/133

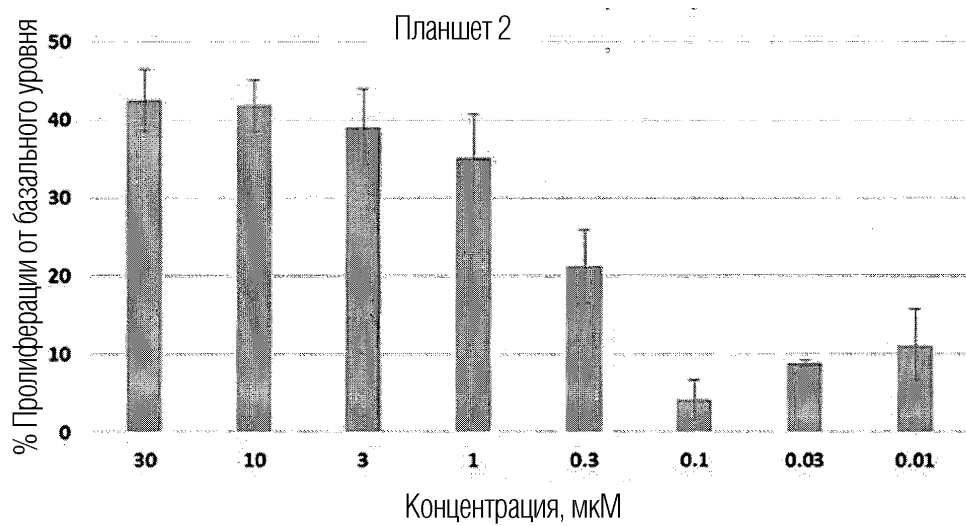
ФИГ. 152

Дозозависимый ответ на hEGF (72 ч)



ФИГ. 153

Дозозависимый ответ на hEGF (72 ч)

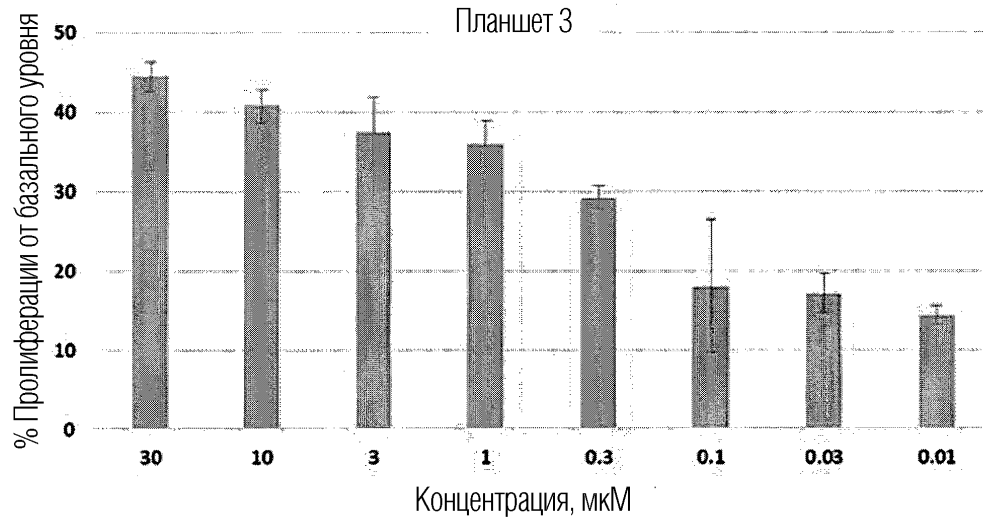


115/133

ФИГ. 154

Дозозависимый ответ на hEGF (72 ч)

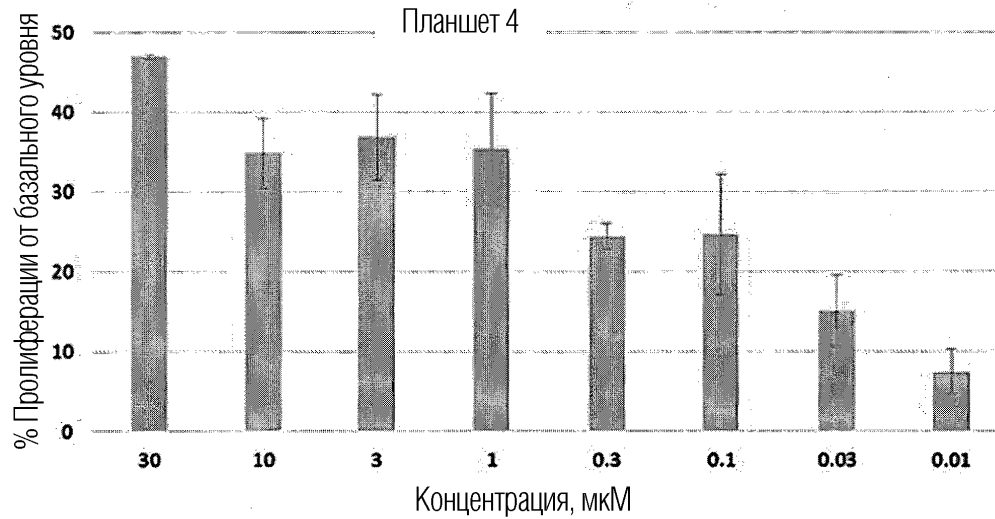
Планшет 3



ФИГ. 155

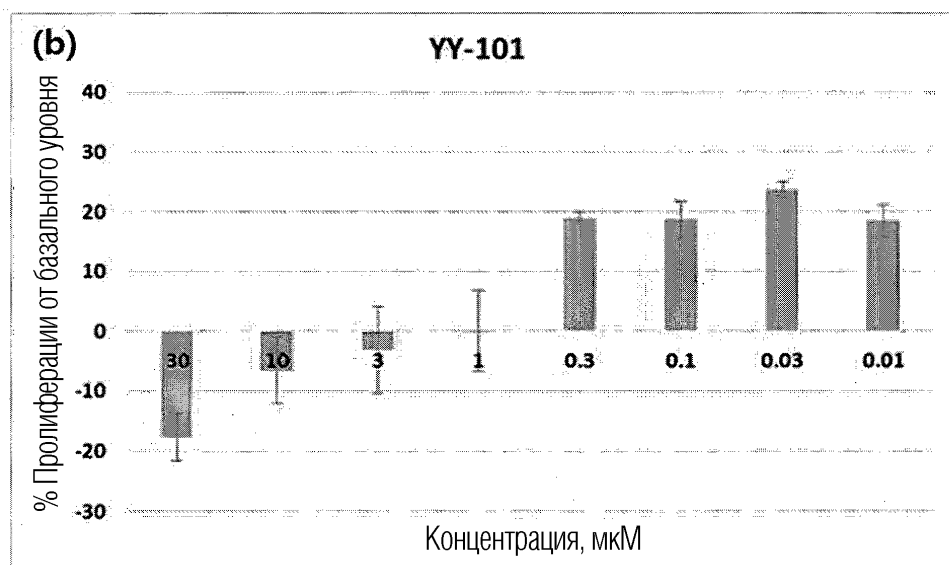
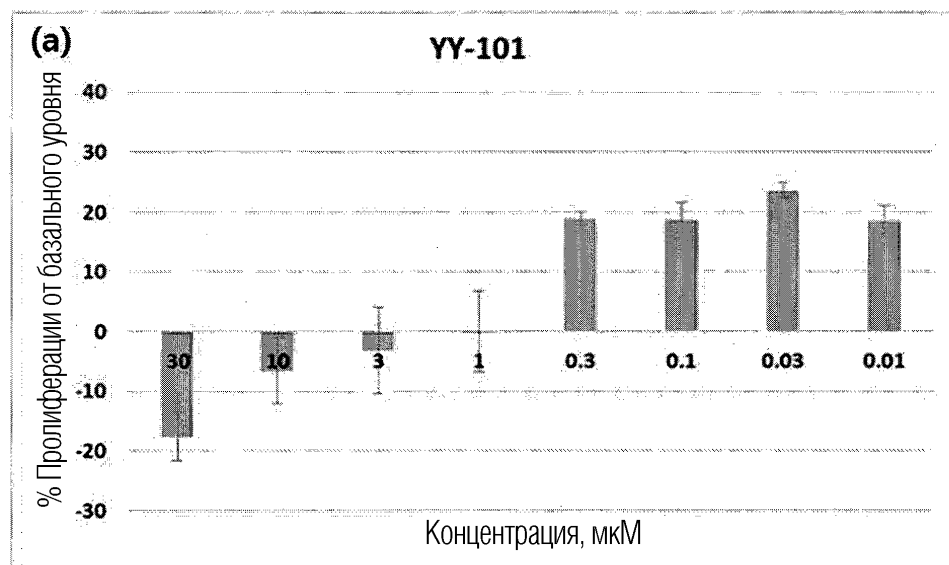
Дозозависимый ответ на hEGF (72 ч)

Планшет 4



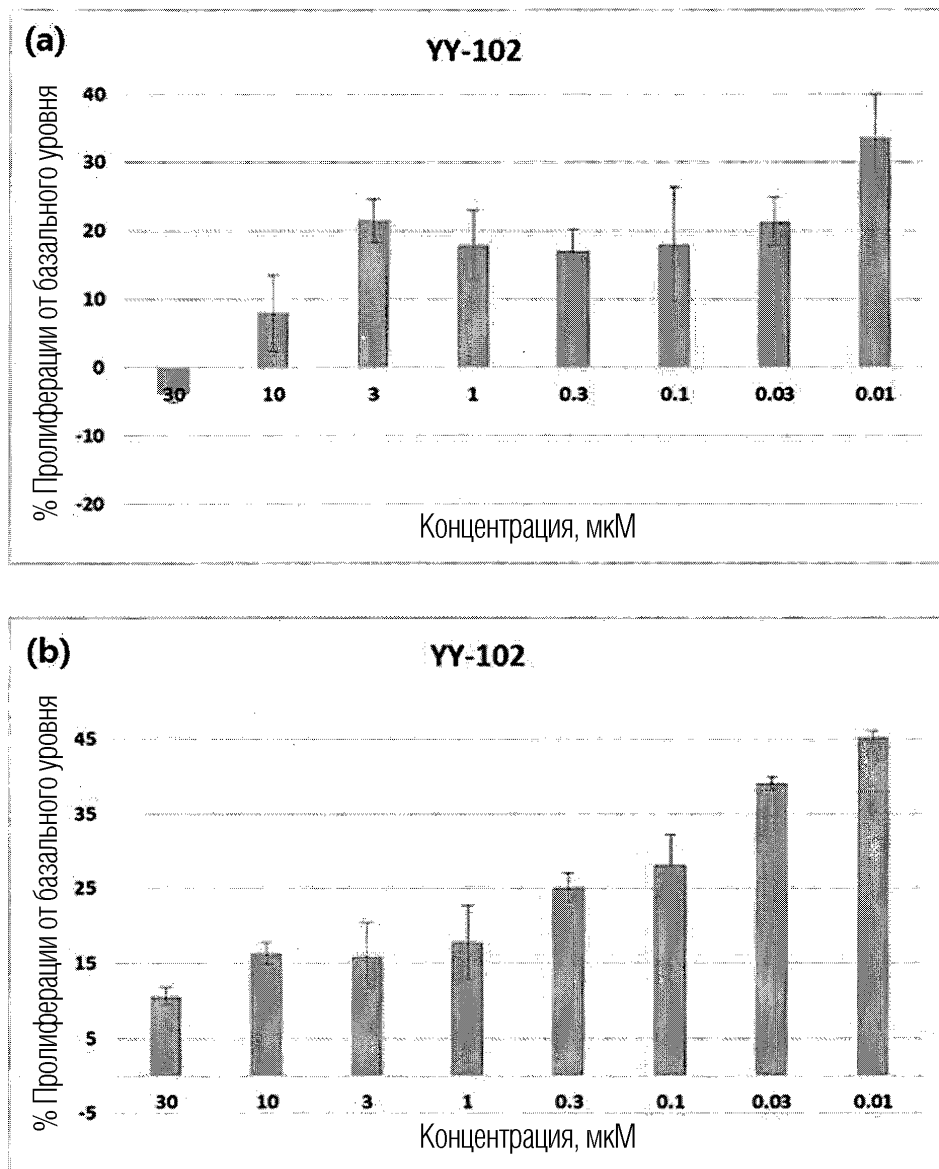
116/133

ФИГ. 156



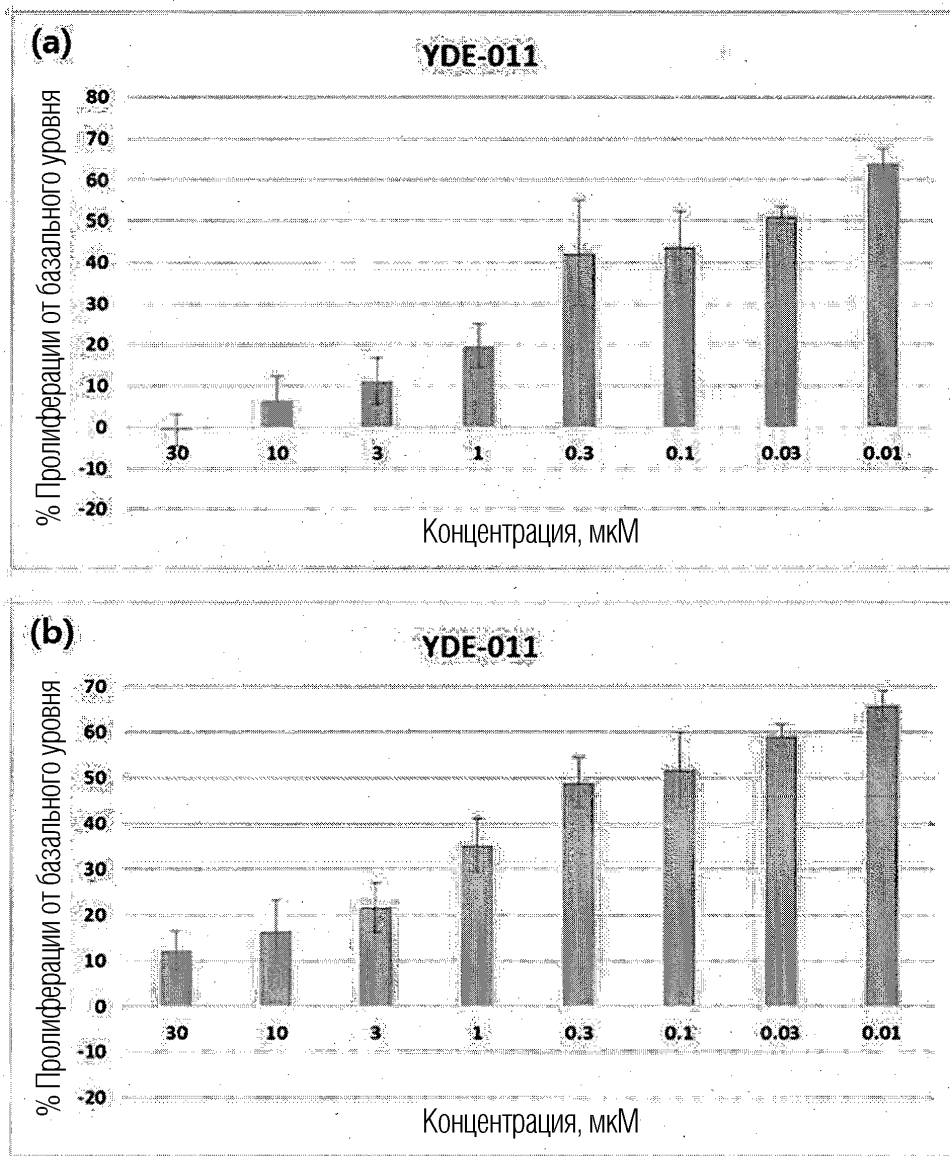
117/133

ФИГ. 157



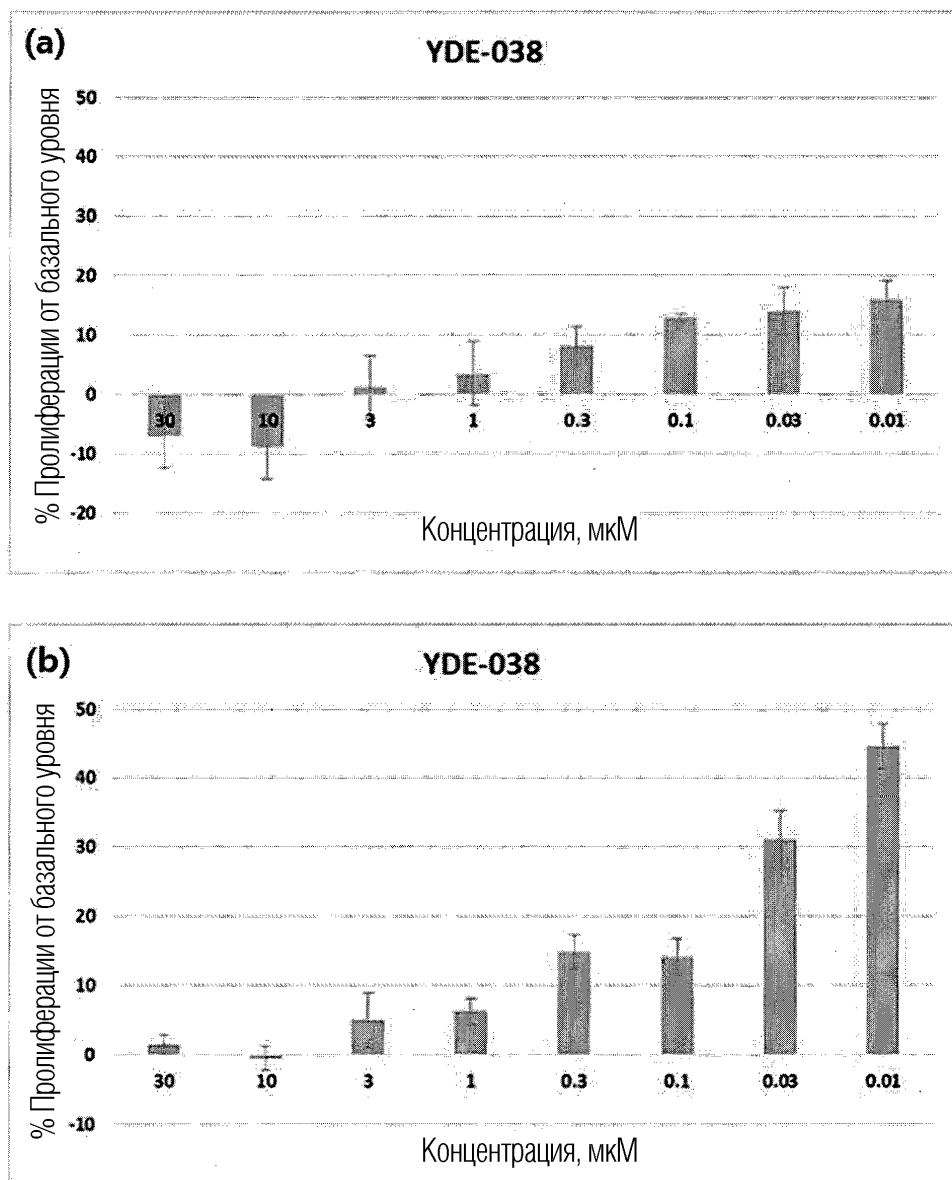
118/133

ФИГ. 158



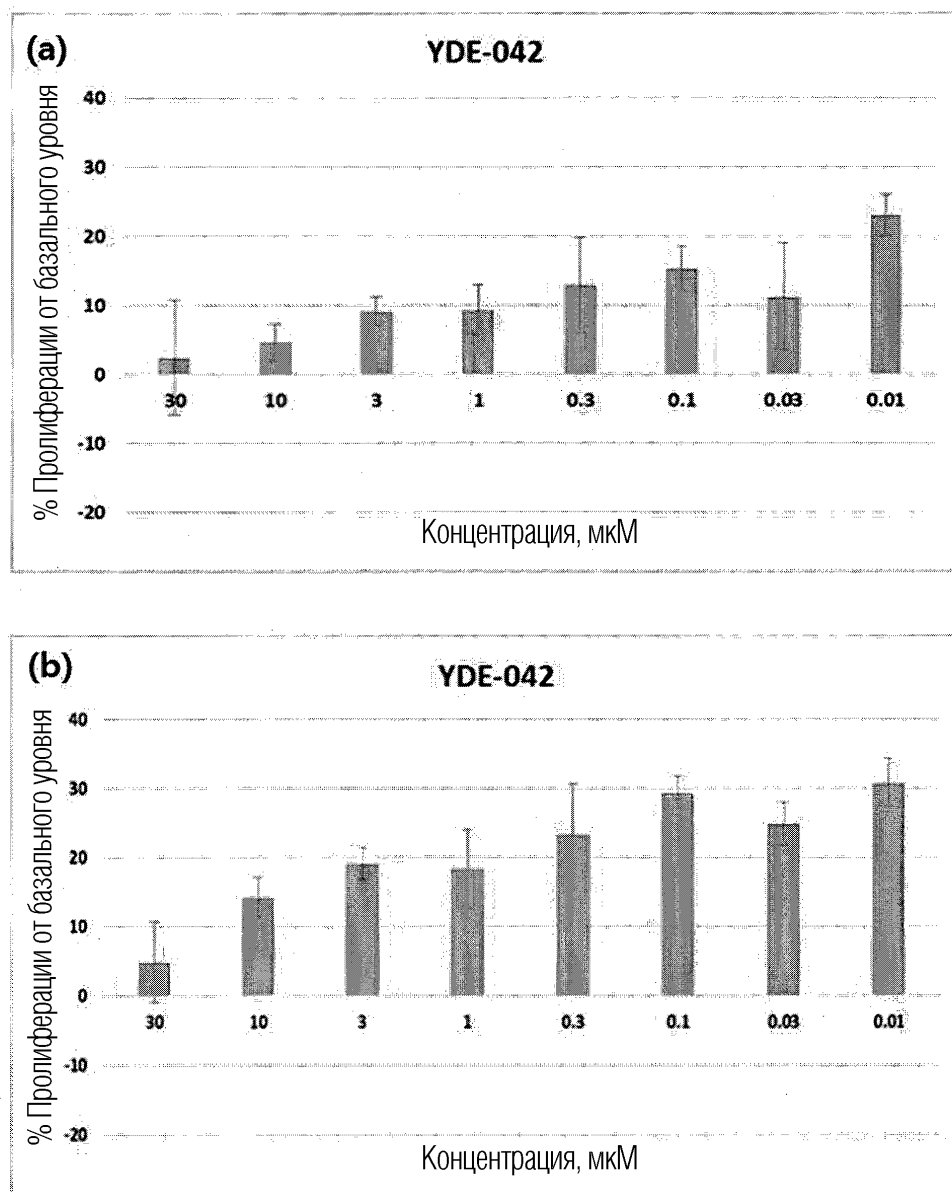
119/133

ФИГ. 159



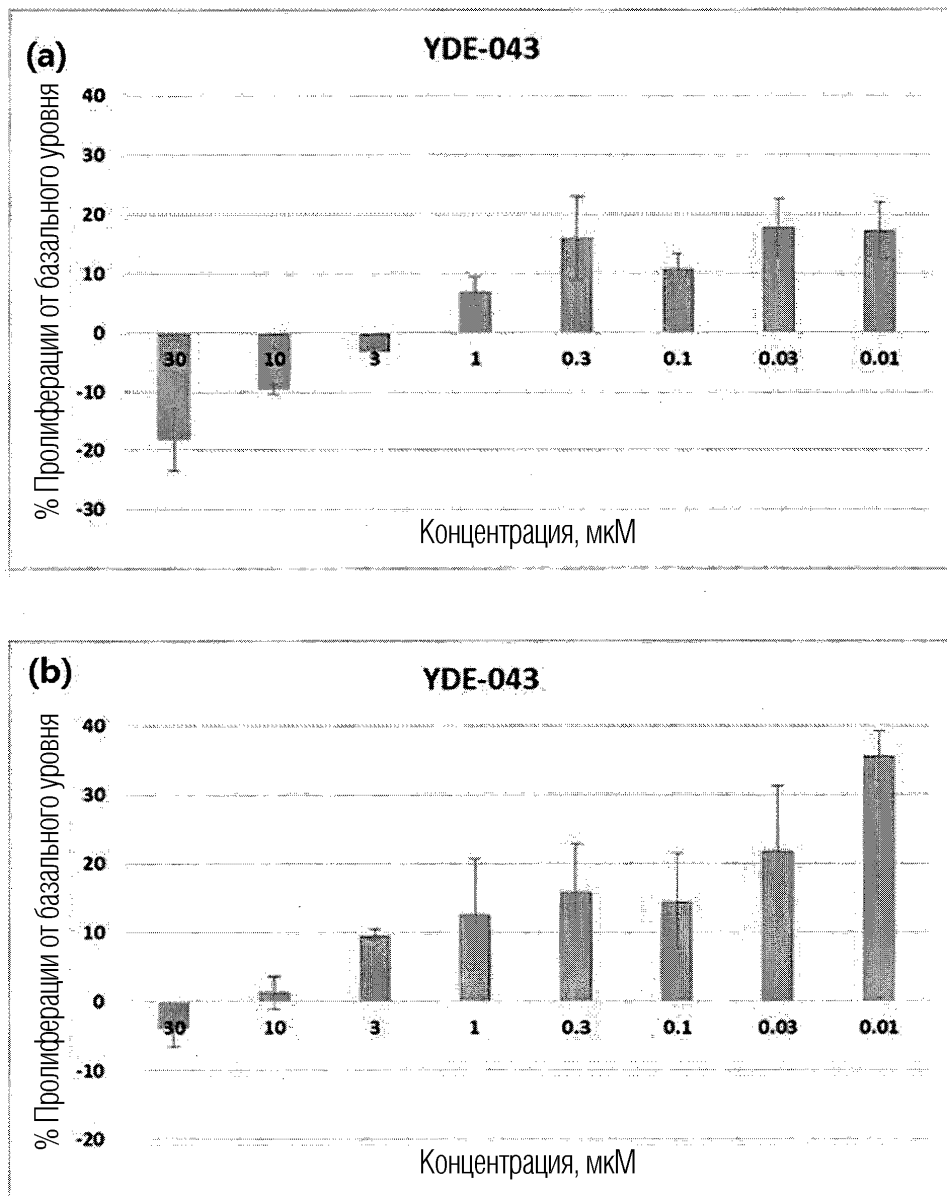
120/133

ФИГ. 160



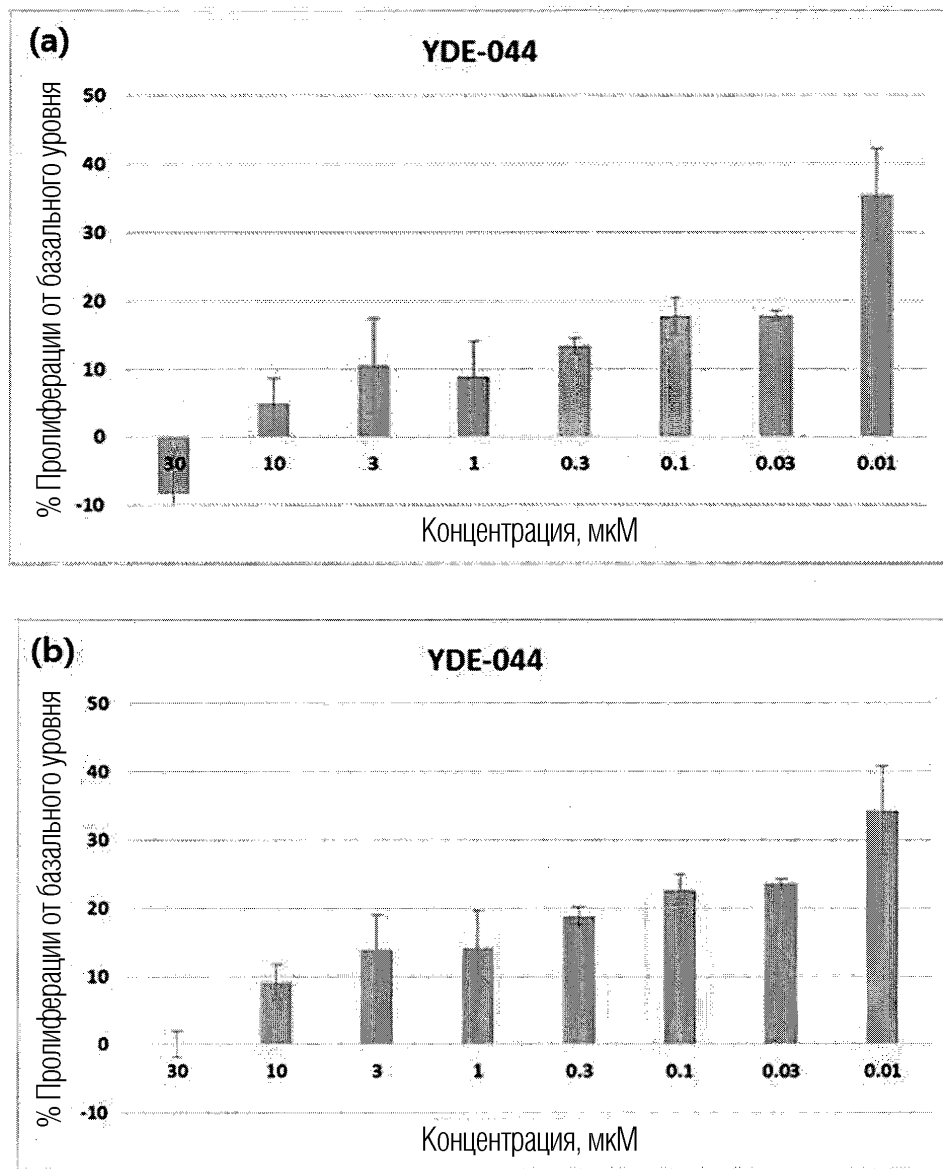
121/133

ФИГ. 161



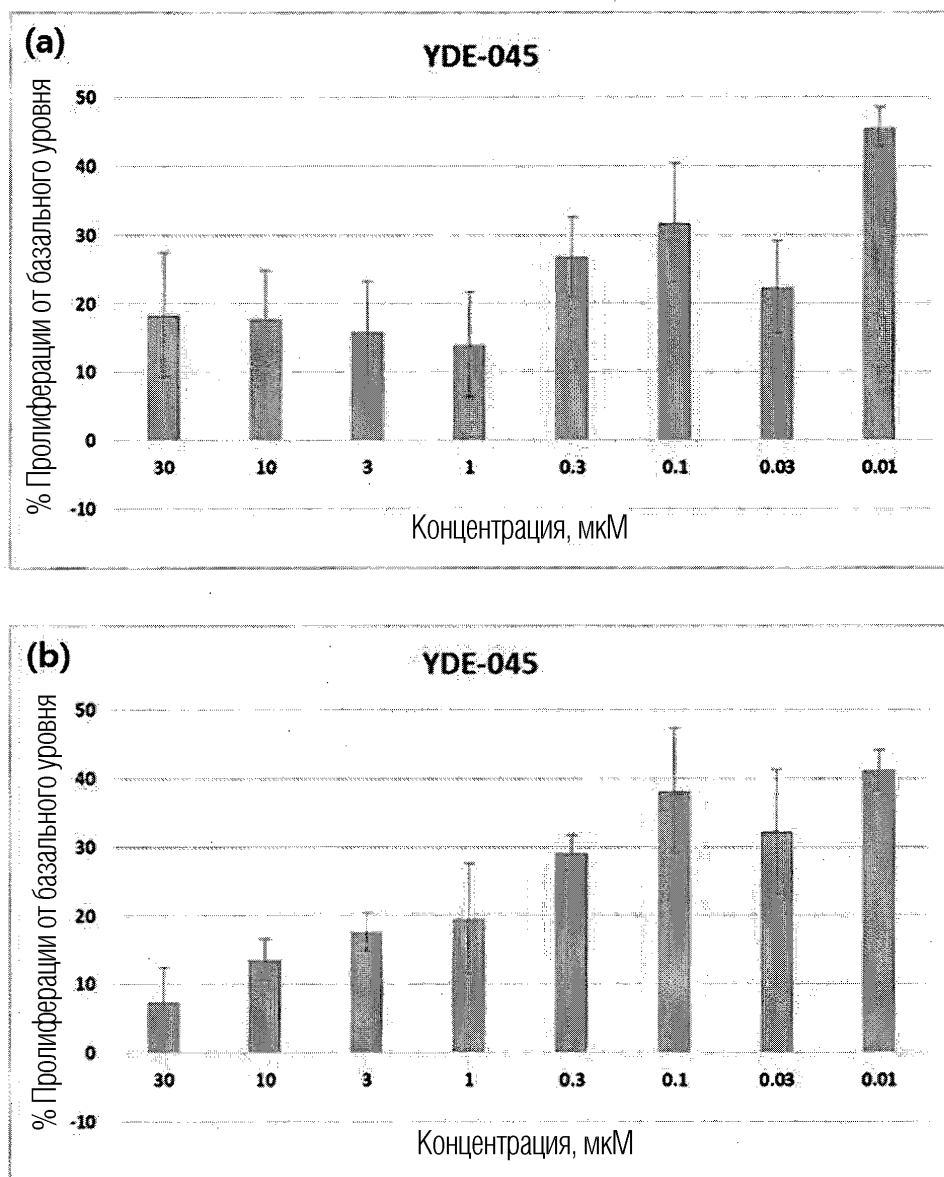
122/133

ФИГ. 162



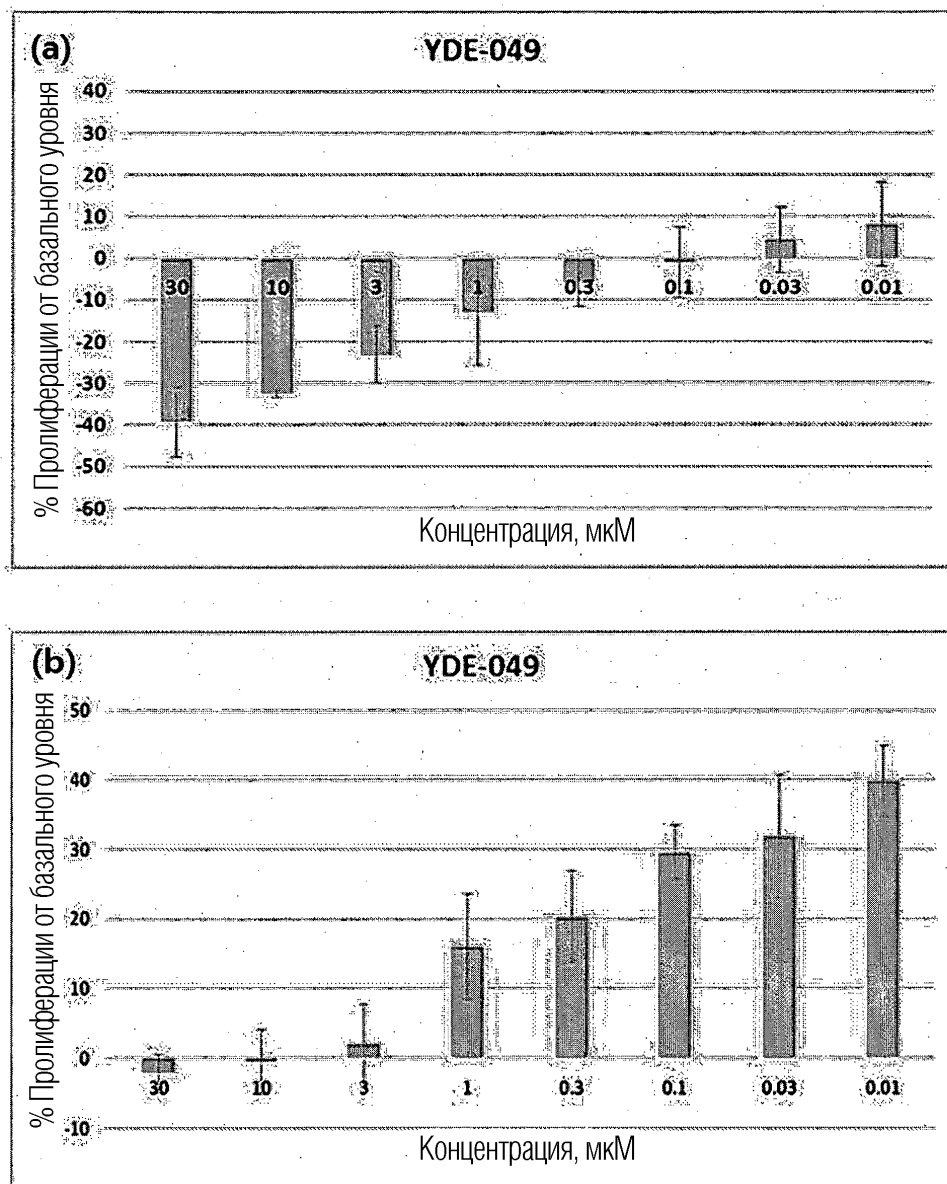
123/133

ФИГ. 163



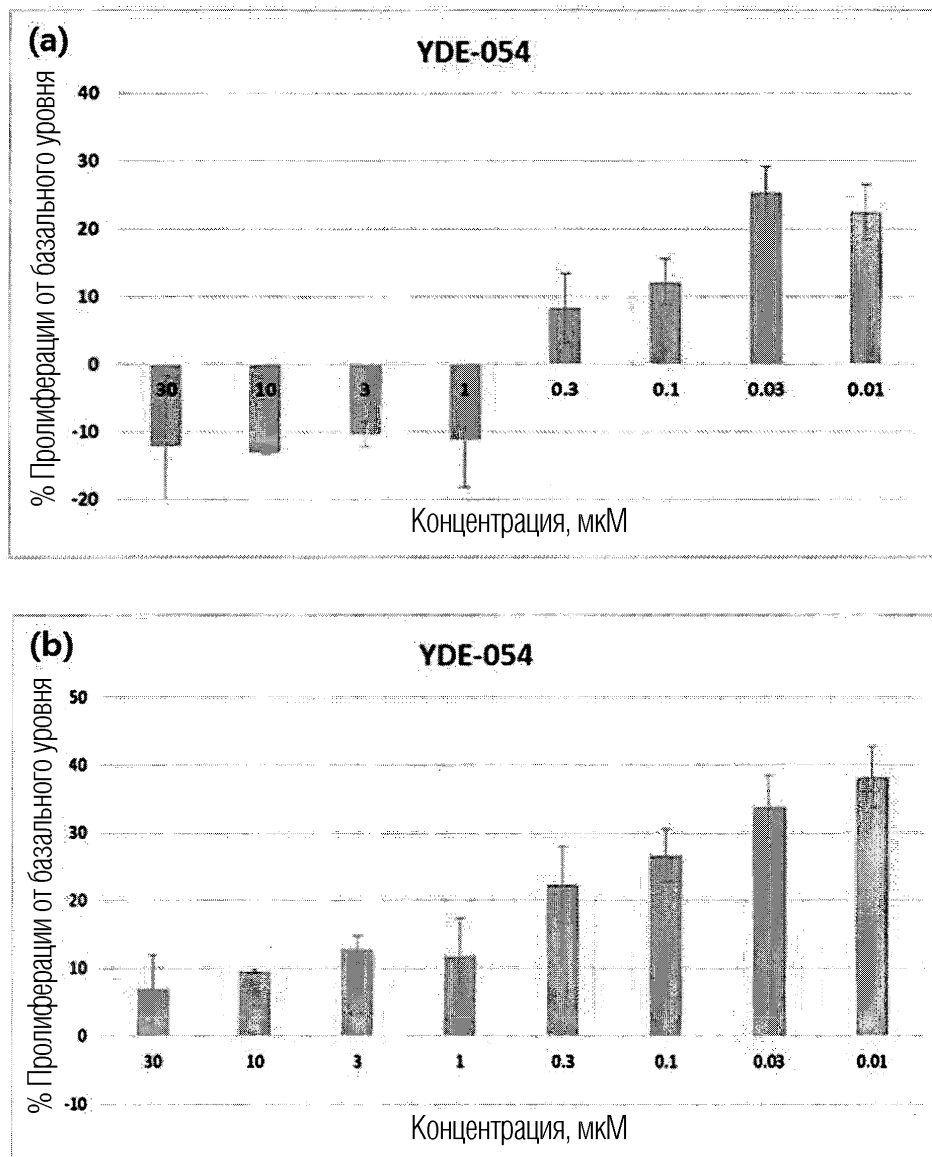
124/133

ФИГ. 164



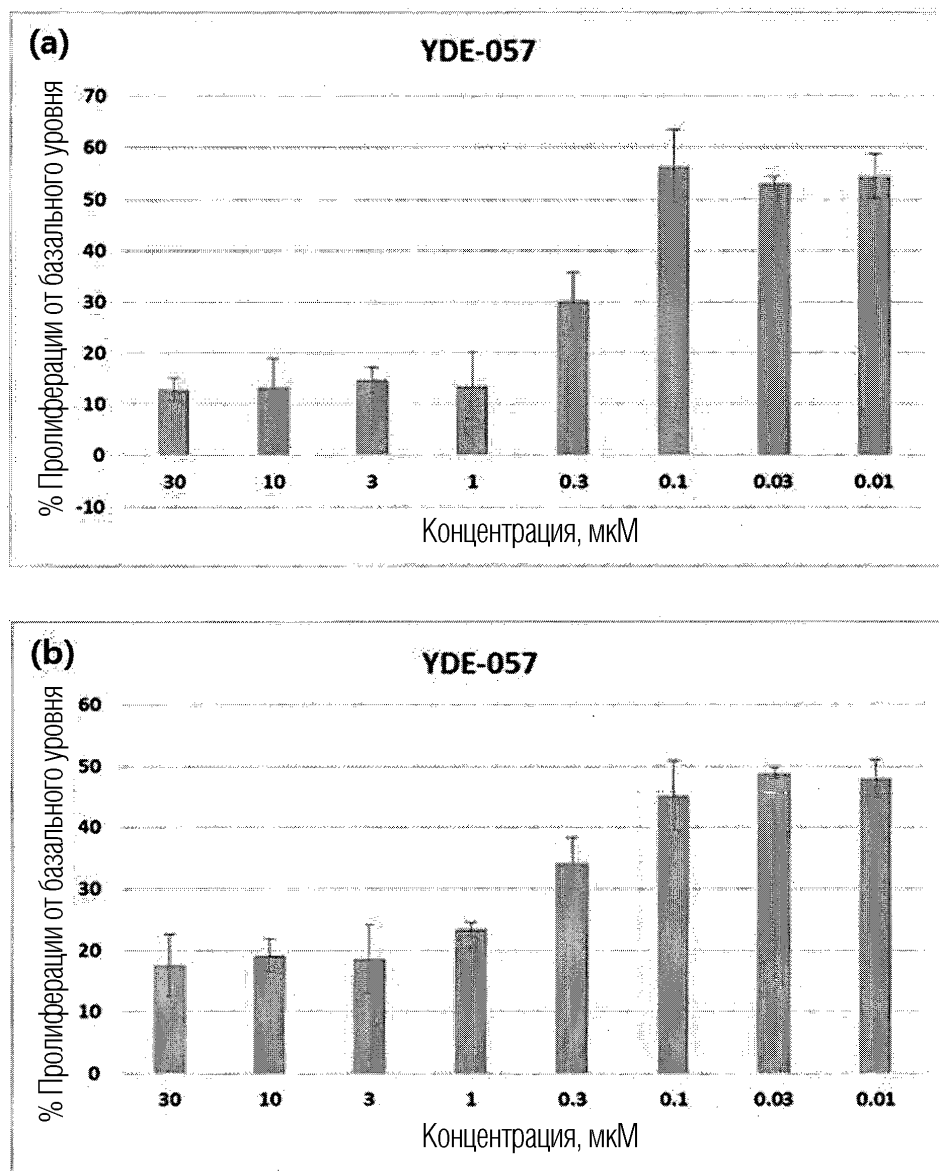
125/133

ФИГ. 165



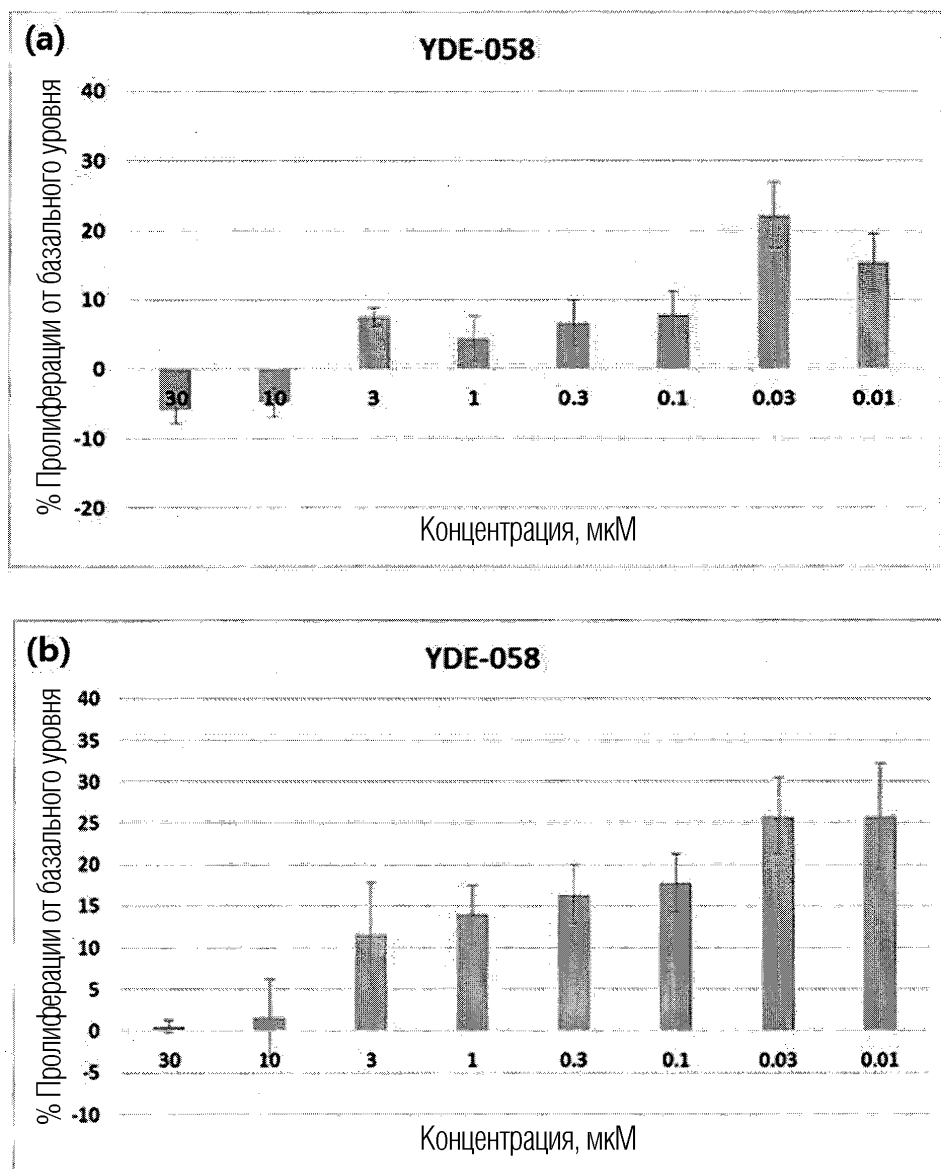
126/133

ФИГ. 166



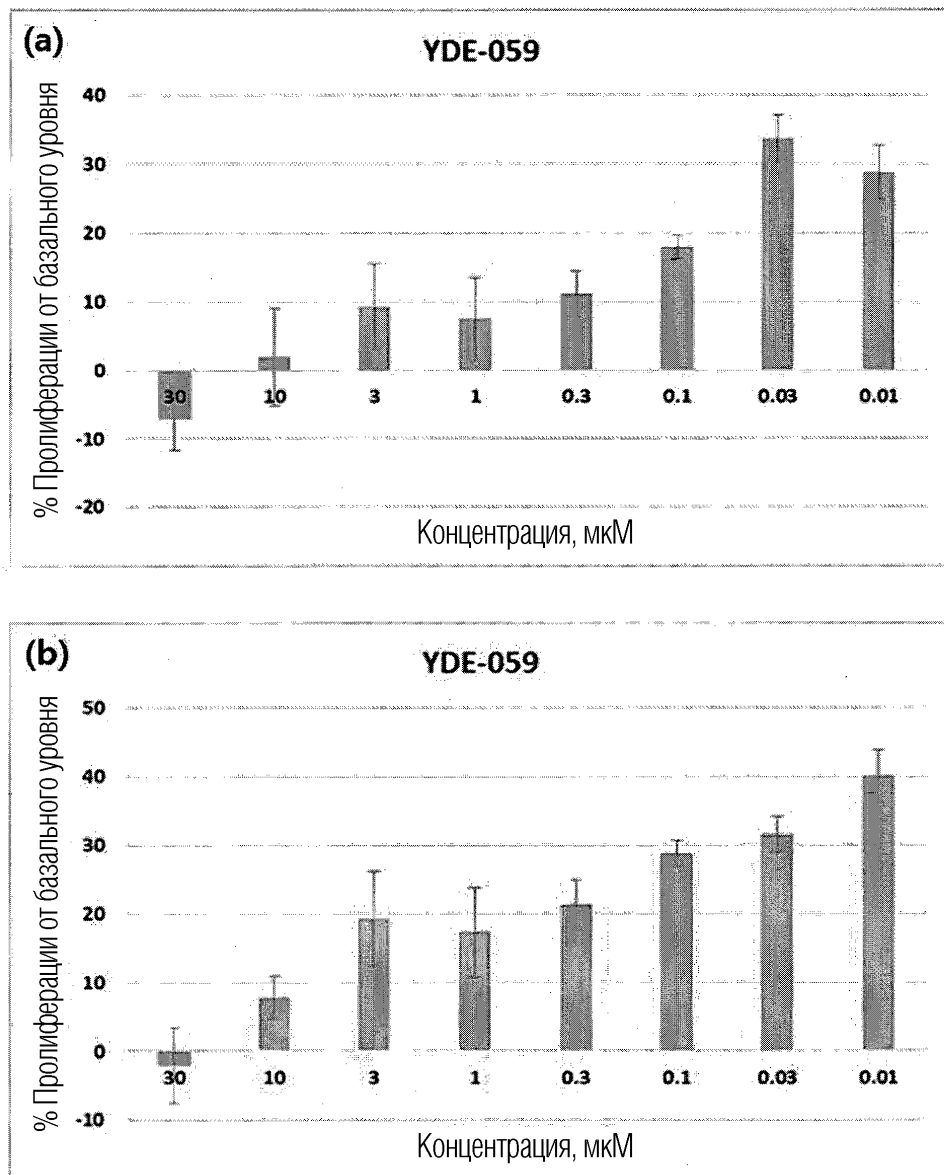
127/133

ФИГ. 167



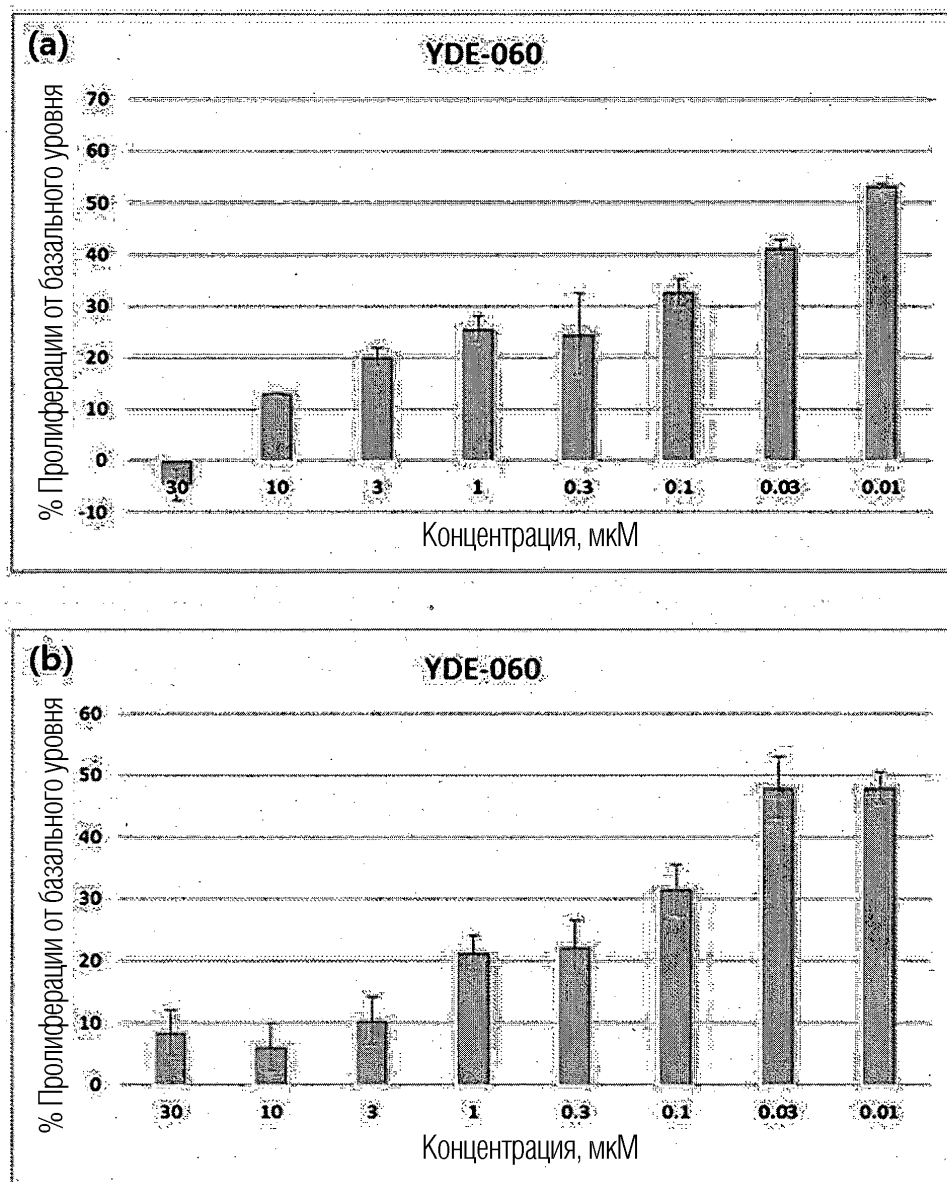
128/133

ФИГ. 168



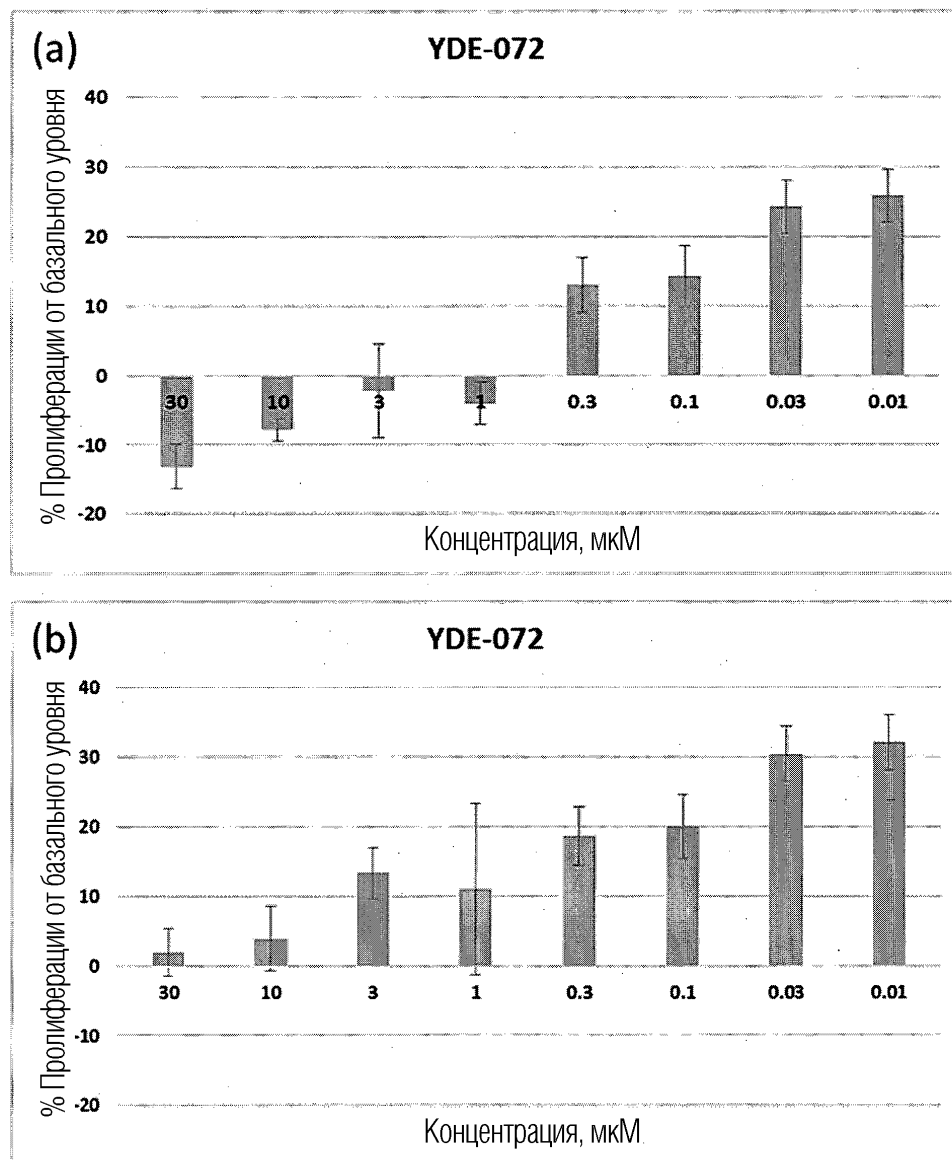
129/133

ФИГ. 169



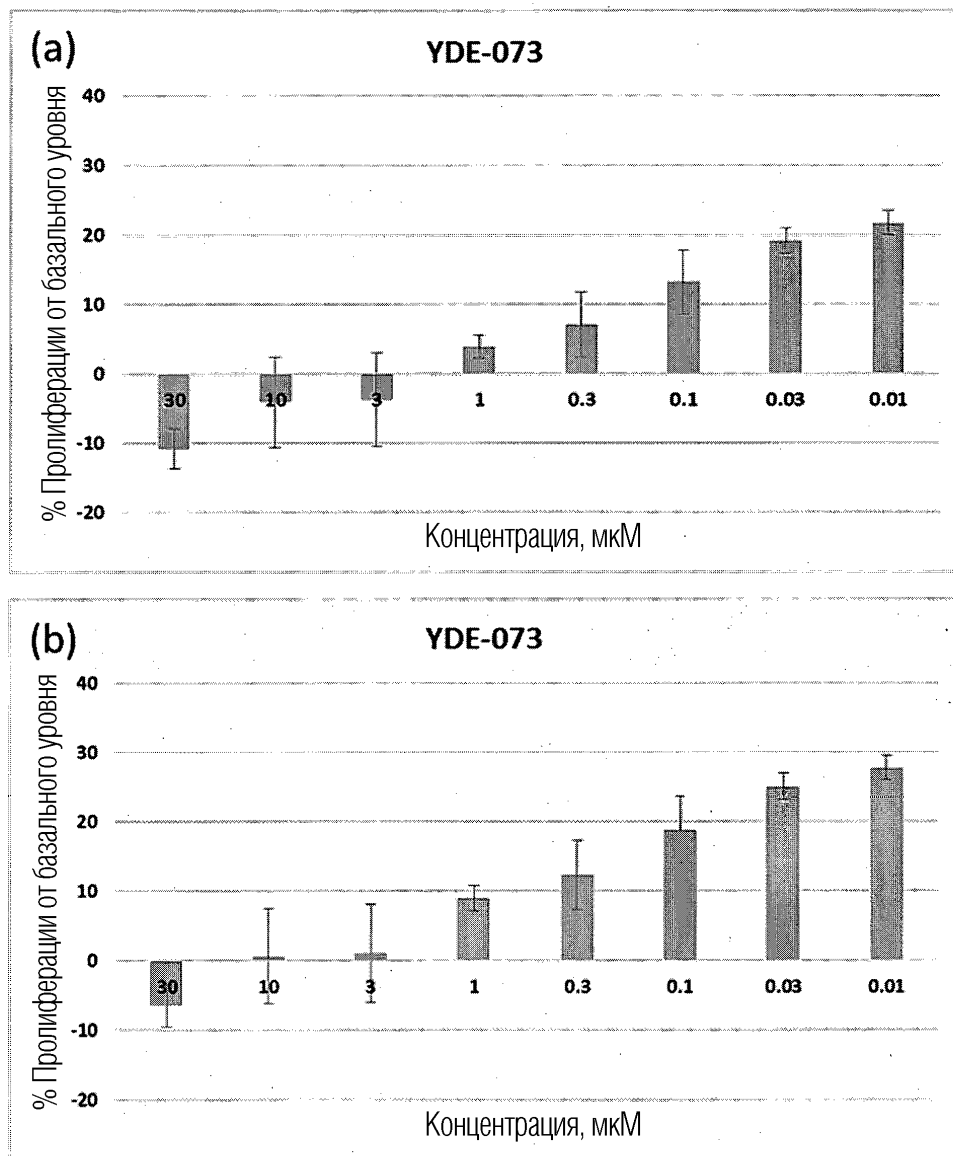
130/133

ФИГ. 170



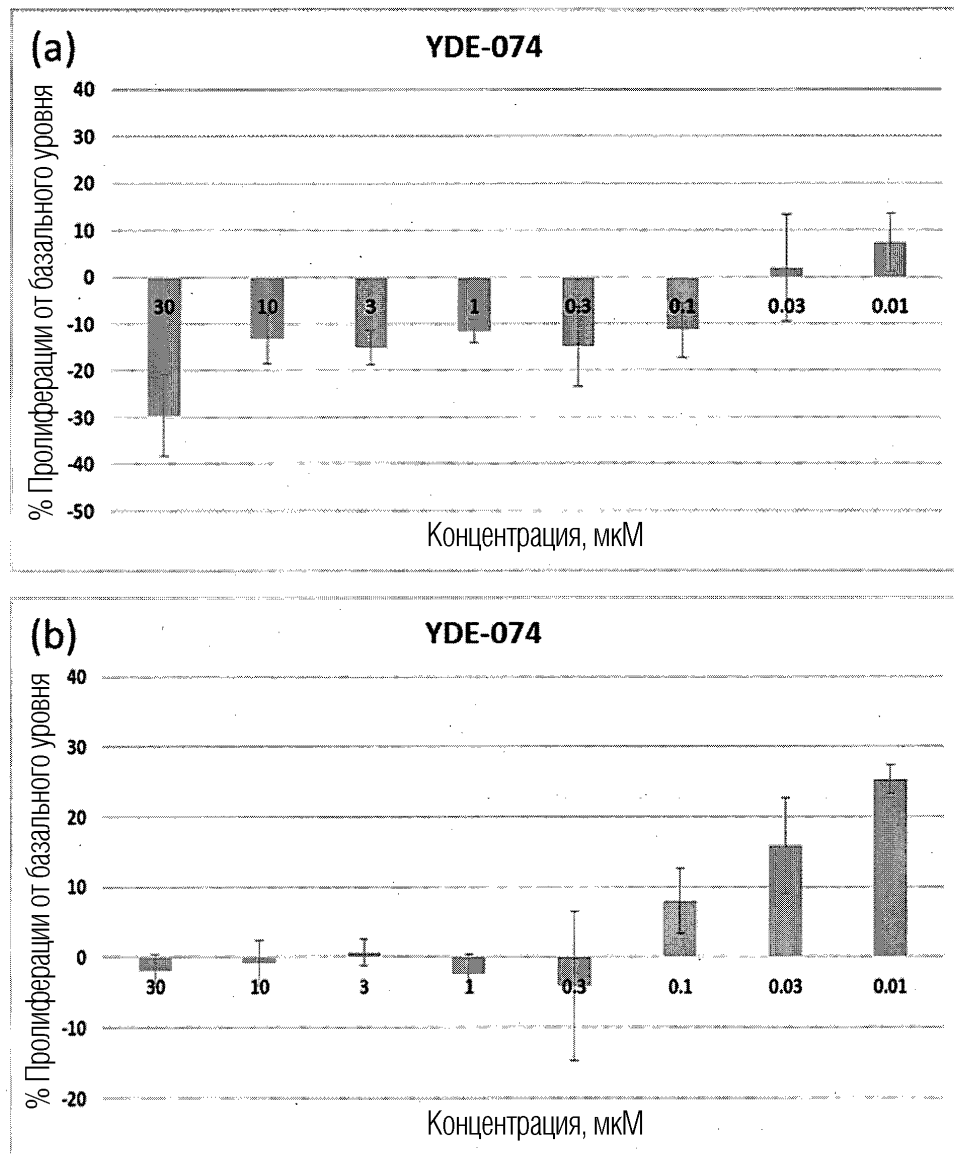
131/133

ФИГ. 171



132/133

ФИГ. 172



133/133

ФИГ. 173

