



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012110908/10, 22.03.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
22.03.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 22.03.2012

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2013 Бюл. № 27

(45) Опубликовано: 27.02.2014 Бюл. № 6

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ANDREEV N.A. et al, Synthesis and study of the biological activity of fragments salmon calcitonin II, 1993, J. Chemistry of Natural Compounds, v.29, i.1, p.107-112.  
ROGACHEVSKII I.V. et al., Synthesis and steric structure of H-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-NH<sub>2</sub> and H-Ala-D-Ala-Lys-Leu-Ala-Thr-NH<sub>2</sub> Peptides, Russian Journal of General Chemistry, 2005, v.75, (см. прод.)

Адрес для переписки:

109316, Москва, ул. Сосинская, 43, стр.1,  
ООО "Экспертный институт  
интеллектуальной собственности"

(72) Автор(ы):

Власов Геннадий Петрович (RU),  
Котин Аркадий Михайлович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной  
ответственностью "Биофармокс" (RU),  
Котин Олег Аркадьевич (RU)

## (54) СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ С НЕНАРКОТИЧЕСКИМ ТИПОМ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии, конкретно к синтетическим пептидам, обладающим ненаркотическим типом анальгетического действия, общей формулы 1

H - XDL - L-Leu - D-His - L-Lys - L-Leu - L-Gln - L-Thr - R2 (I),

где H - водород, XDL - отсутствие аминокислоты или L-Tyr, R2 - OMe или NH<sub>2</sub>,

а также пептиды - ретроинверсии формулы (I), имеющие обратную

последовательность аминокислот с заменой L-формы аминокислот на D-форму и D-формы аминокислот на L-форму, общей формулы 2

H - D-Thr - D-Gln - D-Leu - D-Lys - L-His - D-Leu - XDL1 - R2 (II), где:

H - водород, XDL1 - отсутствие аминокислоты или D-Tyr, R2 - OMe или NH<sub>2</sub>. Заявленное изобретение позволяет получить безопасные лекарственные анальгетические средства с ненаркотическим типом анальгетического действия. 5 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

n.5, p.815-824. AZIRA M., Possible Mechanisms of the Analgesis Action of calcitonin, 2002, Bone v.30, n.5, p.80S-83S. ЕРШОВА О.Б. и др. Возможные перспективы комплексного использования кальцитонина лосося при остеопорозе, 2005.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 508 295** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

**C07K 7/06** (2006.01)

**A61K 38/08** (2006.01)

**A61P 29/02** (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012110908/10, 22.03.2012**

(24) Effective date for property rights:  
**22.03.2012**

Priority:

(22) Date of filing: **22.03.2012**

(43) Application published: **27.09.2013 Bull. 27**

(45) Date of publication: **27.02.2014 Bull. 6**

Mail address:

**109316, Moskva, ul. Sosinskaja, 43, str.1, OOO  
"Ehkspertnyj institut intellektual'noj sobstvennosti"**

(72) Inventor(s):

**Vlasov Gennadij Petrovich (RU),**

**Kotin Arkadij Mikhajlovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju  
"Biofarmoks" (RU),**

**Kotin Oleg Arkad'evich (RU)**

## (54) SYNTHETIC PEPTIDES WITH NON-NARCOTIC TYPE OF ANALGETIC ACTION

(57) Abstract:

FIELD: biotechnologies.

SUBSTANCE: invention refers to a biotechnology industry, and namely to synthetic peptides having a non-narcotic type of analgetic action of a general formula: 1 H - XDL - L-Leu - D-His - L-Lys - L-Leu - L-Gln - L-Thr - R2 (I), where: H - hydrogen, XDL - absence of amino acid or L-Tyr, R2 - OMe or NH<sub>2</sub>, as well as peptides - retroinversions of formula (I), which have reverse sequence of amino acids with replacement of L-shape

of amino acids with D-shape and D-shape of amino acids with L-shape, with the following general formula: 2 H - D-Thr - D-Gln - D-Leu - D-Lys - L-His - D-Leu - XDL1 - R2 (II), where: H - hydrogen, XDL1 - absence of amino acid or D-Tyr, R2 - OMe or NH<sub>2</sub>.

EFFECT: invention allows producing safe analgetic medical preparations with a non-narcotic type of analgetic action.

5 tbl, 2 ex

RU 2 508 295 C2

RU 2 508 295 C2

Настоящее изобретение относится к биохимии, конкретнее к биологически активным пептидам, обладающим ненаркотическим типом анальгетического действия, которые могут найти применение в медицине и фармакологии в качестве обезболивающих анальгетических препаратов.

Известны различные обезболивающие препараты, которые по своей химической природе и механизму действия подразделяются на наркотические (морфин и близкие к нему структуры) и ненаркотические анальгетики (производные салициловой кислоты, пиразолона, анилина и др.). Все вышеперечисленные анальгетики обладают теми или иными недостатками, которые резко сужают возможности их применения в медицине (М.Д. Машковский. Лекарственные средства, Харьков: из-во «Торсинг», 1997, издание 13, с.144-145).

Известны пептидные анальгетики - синтетические аналоги природных энкефалинов и эндорфинов, - опиоидные пептиды (Casy A.F., Parfitt A.C., Opioid analgesics: Chemistry and receptors. New York, Plenum Press, 1986, 445-502; Lierz P., Stefan Punsmann S., 2008). Их основным недостатком является то, что обезболивающая активность сопровождается привыканием и наркотическим действием. Кроме того, наркотические анальгетики эффективны не при всех болевых синдромах (Fallon M. When morphine does not work. Support Care Cancer. 2008 Feb 15).

Также известны пептидные анальгетики, обладающие ненаркотическим типом обезболивания, не вызывающие привыкания и наркотического действия. Их обезболивающее действие развивается через неопиоидные рецепторы и нейромедиаторы. В этой группе препаратов самое широкое распространение получили синтетические и, в последнее время, рекомбинантные кальцитонины, обезболивающее действие которых реализуется через специфические кальцитониновые рецепторы и серотонинэргическую систему мозга (Yasushi Kuraishi /Neuropeptide action of calcitonin-analgesic effect/ in Magazine Kidney and Metabolic Bone Disease, V.14 No03). Наиболее часто используют синтетическую последовательность, соответствующую кальцитонину лосося, как наиболее активному из всех известных кальцитонинов. Кальцитонин лосося - полипептидный гормон, состоящий из 32 остатков аминокислот с молекулярным весом 3454,93 дальтон. Его структура представляет собой альфа-спираль (Andreotti G. et al, 2006). Первичная структура (последовательность аминокислотных остатков) кальцитонина лосося выглядит следующим образом:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Cys	Ser	Asn	Leu	Ser	Thr	Cys	Val	Leu	Glu	Lys	Leu	Ser	Gln	Asp	Leu	His	Lys
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32				
Leu	Gln	Thr	Phe	Pro	Arg	Thr	Asn	Thr	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	-NH <sub>2</sub>			

Кальцитонин лосося обладает длительным обезболивающим действием и существует сейчас в различных лекарственных формах: в виде спрея или капель для интраназального использования, для орального и внутримышечного введения, а также в виде свечей.

Однако полноразмерные кальцитонины обладают рядом принципиальных недостатков, в том числе:

1) Гормональная активность, влияние на кальциевый и фосфорный обмены. В этой связи кальцитонины не могут быть использованы во время беременности и обезболивания родов, так как возможны тератогенные эффекты и отдаленные последствия на потомство.

2) Иммунологическая активность. В силу этого при длительном использовании кальцитонина, как это имеет место при лечении и профилактике остеопороза, образуются нейтрализующие антитела, что снижает эффективность использования

кальцитонина (Levy F et al., Formation of Neutralizing Antibodies During Intranasal Synthetic Salmon Calcitonin Treatment of Pagets Disease. 1988,67,3,541-545).

3) Полноразмерные кальцитонины содержат амилоидообразующую последовательность Gly2-Gln14, общую для многих амилоидообразующих белков (Steven S.-S. Wang<sup>1</sup>, Theresa A. Good<sup>2</sup> and Dawn L. Rymer<sup>3</sup>).

4) Стоимость синтеза полноразмерного кальцитонина и стоимость лечения этим препаратом очень велика. Поэтому кальцитонины относят к орфанным лекарствам, к которым обращаются только тогда, когда нет альтернативных путей лечения, например, при болезни Пейджета (Maresca V. Human calcitonin in the Manangement of osteoporosis: A multicenter Study. - J.Int.Med.Res.,1985, 13, 311-316).

С целью устранения отмеченных недостатков нами был выделен фрагмент кальцитонина лосося, состоящего из 16-21 аминокислот кальцитонина лосося (далее СТ<sub>16-21</sub>), названный «активный центр» кальцитонина (G.P. Vlasov, V.R. Glushenkova, A.M. Kotin et al (1989) "Search of Active Centre of Calcitonin", Chemistry of Peptides and Proteins 4, 89):

16 17 18 19 20 21  
Leu -His-Lys-Leu-Gln-Thr

Было показано, что природный фрагмент кальцитонина лосося - пептид СТ<sub>16-21</sub> обладает высокой анальгетической активностью в формалиновом тесте на крысах, позволяющем выявить ненаркотический тип обезболивания, и при этом не обладает иммунологической активностью, не влияет на кальциевый обмен и не содержит амилоидообразующей последовательности. Сравнение с аналогичными последовательностями (16-21) кальцитонинов человека, свиньи, быка, крысы выявило большую активность, по сравнению с последними. (А.М. Котин, Г.П. Власов и др. (1988) «Поиск «активного центра» и сравнительное изучение полноразмерного кальцитонина и последовательности 16-21 различных кальцитонинов в разных физиологических тестах». Тезисы докладов симпозиума. «Физиология пептидов». Ленинград, 106).

Задача, на решение которой направлено предлагаемое изобретение, состоит в расширении ассортимента эффективных средств, обладающих ненаркотическим типом анальгетического действия и получаемых простым синтезом.

Поставленная задача решается тем, что предложены синтетические пептиды общей формулы 1 [SEQ ID NO:1]

$H - XDL - L-Leu - D-His - L-Lys - L-Leu - L-Gln - L-Thr - R2 \quad (I), \text{ где:}$

H - водород,

XDL - отсутствие аминокислоты или L-Tyr,

R2 -OMe или NH<sub>2</sub>,

или пептиды - ретроинверсии формулы (I), имеющие обратную последовательность аминокислот с заменой L-формы аминокислот на D-форму и D-формы аминокислот на L-форму, общей формулы 2 [SEQ ID NO:2]

$H - D-Thr - D-Gln - D-Leu - D-Lys - L-His - D-Leu - XDL1 - R2 \quad (II), \text{ где:}$

H - водород,

XDL1 - отсутствие аминокислоты или D-Tyr,

R2 - OMe или NH<sub>2</sub>,

в качестве обезболивающих препаратов с ненаркотическим типом анальгетического действия.

Предложенные пептиды обладают обезболивающим действием, в том числе при

системном или интраназальном введении.

Сущность изобретения заключается в том, что экспериментальным путем было установлено, что заявляемые пептиды, имеющие простую структуру, что облегчает их получение химическим путем, обладают высокой обезболивающей активностью, проверенной анальгетическими тестами, проведенными на животных.

Некоторые пептиды общей формулы I, II представлены в таблице 1:

Некоторые последовательности аминокислот для заявленных пептидов, отвечающие общей формуле I или II.								
№ п/п	SEQ ID NO:1							
1	H-L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe	
2	H-L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH <sub>2</sub>	
3	H-L-Tyr-	L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	OMe
4	H-L-Tyr-	L-Leu-	D-His-	L-Lys-	L-Leu-	L-Gln-	L-Thr-	NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:2								
5	H-D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Leu-	OMe	
6	H-D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Leu-	NH <sub>2</sub>	
7	H-D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Leu-	D-Tyr-	OMe
8	H-D-Thr-	D-Gln-	D-Leu-	D-Lys-	L-His-	D-Leu-	D-Tyr-	NH <sub>2</sub>

Все вышеперечисленные пептиды обладали анальгетической активностью. Ниже приведены примеры, подтверждающие это.

Синтез пептидов осуществляли методами пептидной химии, твердофазным методом синтеза с использованием L и D аминокислот.

Пример 1. Синтез пептида H-L-Leu-D-His-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Пептид №2 из Таблицы №1)

Пептид H-L-Leu-D-His-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Thr-NH<sub>2</sub> получали методом автоматического твердофазного синтеза по Fmoc-схеме на полимере Ринка (Rink Amide Resin, 0,6 ммоль амино-групп на 1 г полимера) с использованием DCC/НОВt (N,N'-дициклогексилкарбодиимид/1-гидроксибензотриазол) метода активации аминокислот. Деблокирование производили путем обработки раствором piperidine/DMF (пиперидин/N,N-диметилформамид) (1:4) в течение 7 минут. Защиту групп боковых цепей производили следующими группами: tBu (трет-бутиловый эфир) для тирозина, треонина, Trt (тритил или трифенилметил) для глутамина и для гистидина, Boc (т-бутилоксикарбонил) для лизина. Пептиды отщепляли от полимера и деблокировали смесью TFA/H<sub>2</sub>O/EDT (трифторуксусная кислота/вода/1,2-этандитиол) (90:5:5). Очистку пептидов проводили путем обратнофазовой ВЭЖХ (колонка C18), Элюент - ацетонитрил - вода (0,1М дигидрофосфата калия) в соотношении 6:4. Пептиды были охарактеризованы с помощью масс-спектрометра. Была произведена замена аминокислот в отдельных позициях пептида СТ<sub>16-21</sub> и выяснено, как это влияет на обезболивающие свойства полученных пептидов. Анальгетическую активность вновь синтезированных пептидов проверяли в «формалиновом тесте», позволяющем выявить ненаркотический тип обезболивания (Wheeler-Aceto H., Porrea F., A.Cowan. The rat paw formalin test: comparison of noxious agents. Pain, 40 (1990), 229-238).

Пример 2. Проверка анальгетической активности вновь синтезированных пептидов. Анальгетическую активность вновь синтезированных пептидов проверяли следующим образом. Крысам массой 180-200 г под эфирным наркозом субокципитально при помощи микродозатора в 10 мкл физиологического раствора вводили исследуемый пептид. Контрольным животным сходным образом вводили равное количество физиологического раствора. Через 20 минут в дорзальную поверхность правой задней

лапы вводили 50 мкл раствора формалина в разведении 1:50. Время введения пептида и разведение формалина были отработаны нами ранее. Каждую крысу использовали только один раз. Наиболее четкие поведенческие показатели болевой реакции выражались в поджати, вылизывании, покусывании и потряхивании лапы. При этом, после первой острой реакции на боль, продолжающейся у контрольных животных 6-7 мин, следует период покоя: крыса опускает лапу, исчезает груминг и покусывание. Затем реакция повторяется с не меньшей экспрессией - вторая фаза болевой реакции. Для получения количественных данных визуально фиксировали момент поджатия лапы (начало 1-ой фазы болевой реакции), продолжительность этой реакции, продолжительность покоя и время наступления второй фазы реакции - повторного поджатия лапы, либо ее отсутствие. Пептид вводили за 20 мин до формалина при субокципитальном способе введения пептида и за 30 мин при интраназальном.

I. Были синтезированы в соответствии с Примером 1 пептиды, с заменой природной аминокислоты L-гистидин в 17-м положении пептида СТ<sub>16-21</sub> на D-гистидин и модификацией конечной последовательности пептида добавлением метилового эфира или гидразида, отсутствующих в природном фрагменте кальцитонина. Активность синтезированных синтетических пептидов исследовали в соответствии с методикой, описанной в Примере 2. Результаты приведены в Таблицах 2 и 3, где: СТ<sub>16-21</sub> это L-Leu-L-His-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Thr

Пептид №1 из Таблицы 1 это L-Leu-D-His-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Thr-OMe

Пептид №2 из Таблицы 1 это L-Leu-D-His-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Thr-NH<sub>2</sub>

Таблица 2							
Сравнение анальгетической активности вновь синтезированных пептидов с природным фрагментом кальцитонина СТ <sub>16-21</sub>							
№ п/п	Пептиды	Доза (мкг)	Количество крыс	Задержка наступления болевой реакции (сек)	Уменьшение продолжительности 1-й фазы (сек)	% крыс	
						Без 1-й фазы болевой реакции	Без 2-й фазы болевой реакции
1	СТ <sub>16-21</sub>	1	10	91±12 α<0,01	158±26 α<0,001	-	25
		0,1	8	72±14 α<0,05	110±12 α<0,01	-	-
		0,01	4	20±8	20±4	-	-
2	СТ <sub>16-21</sub>	10	11	19±3 α<0,01	143±21 α<0,01	-	-
		1	13	17±3 α<0,01	153±12 α<0,01	-	-
		0,1	14	7±2 α<0,05	145±12 α<0,01	-	14
		0,01	10	4±3	110±17	-	-
3	Пептид №1 из Таблицы 1	10	16	27±11 α<0,01	167±25 α<0,001	18	25
		1	35	22±5 α<0,01	163±20 α<0,001	5	48
		0,1	21	21±8 α<0,01	167±15 α<0,001	33	10
		0,01	19	14±4 α<0,1	150±20 α<0,01	-	-
4	Пептид №2 из Таблицы 1	10	10	87±23 α<0,01	185±18 α<0,001	-	14
		1	19	91±13 α<0,02	208±28 α<0,001	26	42
		0,1	8	60±9 α<0,01	182±23 α<0,001	12	33
		0,001	6	25±8	37±12	17	-

Таблица 3					
Сравнение анальгетической активности вновь синтезированных пептидов с контролем (физиологический раствор) при дозе 1 мкг на крысу.					
Пептид	Кол-во крыс	Начало болевой реакции (сек)	Продолжительность 1-го пика болевой реакции (сек)	Начало 2-го пика болевой реакции (мин)	Количество крыс, у которых 2-й пик отсутствует
Контроль	22	6 (2)	484 (17)	17 (8)	-
Пептид №1 из Таблицы 1	15	56 (17) α<0,001	296 (41) α<0,001	18 (2) n=8	7

Пептид №2 из Таблицы 1	7	48 (14) $\alpha < 0,001$	236 (21) $\alpha < 0,001$	-	7
---------------------------	---	--------------------------	---------------------------	---	---

Основной вывод, который можно сделать из данных, представленных в Таблицах 2 и 3, следующий:

1. Замена природной аминокислоты L-гистидин в 17-м положении пептида СТ<sub>16-21</sub> на D-гистидин и модификация концевой последовательности пептида добавлением метилового эфира или гидразида, отсутствующих в природном фрагменте кальцитонина, приводит не только к сохранению, но и к возрастанию обезболивающей активности пептида.

II. Были синтезированы в соответствии с Примером 1 пептиды, с заменой природной аминокислоты L-гистидин в 17-м положении пептида СТ<sub>16-21</sub> на D-гистидин, модификацией концевой последовательности пептида добавлением метилового эфира или гидразида, а также с добавлением на N-конце последовательности аминокислоты L-Тур, отсутствующей в природном фрагменте кальцитонина. Активность синтезированных синтетических пептидов исследовали в соответствии с методикой, описанной в Примере 2. Результаты приведены в Таблице 4, где:

СТ<sub>16-21</sub> это L-Leu-L-His-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Thr

Пептид №3 из Таблицы 1 это L-Tyr-L-Leu-D-His-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Thr-OMe

Пептид №4 из Таблицы 1 это L-Tyr-L-Leu-D-His-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Thr-NH<sub>2</sub>

Таблица 4					
Сравнение анальгетической активности вновь синтезированных пептидов с контролем (физиологический раствор) при дозе 1 мкг на крысу.					
Пептид	Количество	Начало болевой реакции (сек)	Продолжительность 1-го пика болевой реакции (сек)	Начало 2-го пика болевой реакции (мин)	Количество животных, у которых 2-й пик реакции отсутствует
Контроль	62	5±2	435±13	18±3	1
СТ <sub>16-21</sub>	28	30±6 $\alpha < 0,001$	284±20 $\alpha < 0,001$	21±2 (n=24)	4
Пептид №3 из Таблицы 1	11	29±15 $\alpha < 0,001$	134±50 $\alpha < 0,001$	19±2 (n=5)	6
Пептид №4 из Таблицы 1	4	27±10 $\alpha < 0,001$	155±35 $\alpha < 0,001$		4

Основной вывод, который можно сделать из данных, представленных в Таблице 4, следующий:

2. Синтезированные пептиды, с заменой природной аминокислоты L-гистидин в 17-м положении пептида СТ<sub>16-21</sub> на D-гистидин, модификацией концевой последовательности пептида добавлением метилового эфира или гидразида, а также с добавлением на N-конце последовательности аминокислоты L-Тур, отсутствующей в природном фрагменте кальцитонина, не только сохраняют обезболивающую активность, но и более эффективны в предотвращении второго пика болевой реакции по сравнению с СТ<sub>16-21</sub>.

III. Были синтезированы в соответствии с Примером 1 пептиды - ретроинверсии пептидов №№1-4 из Таблицы 1, обладающие обратной последовательностью аминокислот с заменой L-форм аминокислот на D-формы и D-форм аминокислот на L-формы. Такие пептиды отличаются высокой устойчивостью к всевозможным пептидазам (Mariotti и др., European Patent EP0393786). В частности, были синтезированы последовательности:

Пептид №5 из Таблицы 1 это D-Thr-D-Gln-D-Leu-D-Lys-L-His-D-Leu-OMe

Пептид №6 из Таблицы 1 это D-Thr-D-Gln-D-Leu-D-Lys-L-His-D-Leu-NH<sub>2</sub>

Пептид №7 из Таблицы 1 это D-Thr-D-Gln-D-Leu-D-Lys-L-His-D-Leu-D-Tyr-OMe

Пептид №8 из Таблицы 1 это D-Thr-D-Gln-D-Leu-D-Lys-L-His-D-Leu-D-Tyr-NH<sub>2</sub>

Активность синтезированных синтетических пептидов сравнивали как с контролем (физиологический раствор), так и с СТ<sub>16-21</sub> в соответствии с методикой, описанной в Примере 2. Результаты приведены в Таблице 5.

Таблица 5						
Сравнение анальгетической активности вновь синтезированных пептидов с природным фрагментом кальцитонина СТ <sub>16-21</sub> и контролем при интраназальном способе введения в цитратно-фосфатном буфере. Пептид вводили за 30 мин до подкожного введения 2% формалина.						
Опыт	Количество крыс	Доза (мкг)	Начало болевой реакции (сек)	Продолжительность 1-го пика болевой реакции (сек)	Начало 2-го пика болевой реакции (мин)	Количество животных, у которых 2-й пик реакции отсутствует
Контроль (цитратно-фосфатный буфер)	6	1	8±1	341±23	15,5±1,5	
Пептид №5 из Таблицы 1	7	10	35±10 $\alpha < 0,05$	228±13 $\alpha < 0,002$	21,2±1, $\alpha < 0,02$	2
	5	1	44±37	310±54	20,5±3,5	
	4	10	20±9	333±9	14,4±1,0	
Пептид №6 из Таблицы 1	5	1	22±6	300±46	17,4±2,9	
	6	0,1	22±6	249±20 $\alpha < 0,02$	16,2±2,6	
	5	10	18±3	314±32	15,0±1,6	1
Пептид №7 из Таблицы 1	6	1	12±2	342±26	12,5±1,6	
	3	0,1	48±18 $\alpha < 0,1$	300±10	21,0±5,3	
	3	10	15±2	315±30	17,0±1,7	
Пептид №8 из Таблицы 1	4	1	14±2	307±25	18,5±1,8	
	3	0,1	52±17 $\alpha < 0,1$	290±10	23,0±8,3	
	8	1	30±6	284±20	21±2	
СТ <sub>16-21</sub>	8	1	30±6	284±20	21±2	

Основной вывод, который можно сделать из данных представленных в Таблице 4, следующий:

3. Пептиды - ретроинверсии №5-8 из Таблицы №1, обладающие обратной последовательностью аминокислот с заменой L-форм аминокислот на D-формы и D-форм аминокислот на L-формы по сравнению с пептидами №1-4 из Таблицы №1, также обладают высокой анальгетической активностью.

Таким образом, техническим результатом предлагаемого изобретения является высокая анальгетическая активность предложенных пептидов, что позволяет рассматривать их в качестве основы для создания безопасных лекарственных анальгетических средств, с ненаркотическим типом анальгетического действия.

#### Формула изобретения

Синтетические пептиды общей формулы 1

H-XDL-L-Leu-D-His-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Thr-R2 (I),

где H - водород,

XDL - отсутствие аминокислоты или L-Tyr,

R2 - OMe или NH<sub>2</sub>,

или пептиды - ретроинверсии формулы (I), имеющие обратную последовательность аминокислот с заменой L-формы аминокислот на D-форму и D-формы аминокислот на L-форму, общей формулы 2

H-D-Thr-D-Gln-D-Leu-D-Lys-L-His-D-Leu-XDL1-R2 (II),

где H - водород,



XDL1 - отсутствие аминокислоты или D-Тур,  
R2 - OMe или NH<sub>2</sub>,  
в качестве обезболивающих препаратов с ненаркотическим типом  
анальгетического действия.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

# **ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ АМИНОКИСЛОТ**

**<110> ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ**

**«БИОФАРМОКС»**

**COMPANY LIMITED «BIOFARMOX»**

**<120> Синтетические пептиды с ненаркотическим типом анальгетического действия**

**<130> будет установлен Патентным ведомством RU**

**<160> Номер SEQ ID NO**

**<210> 1**

**<211> 6**

**<212> Peptide**

**<213> Artificial Sequence**

**<400> 1**

Ala His Lys Leu Gln Thr

**<210> 1**

**<211> 6**

**<212> Peptide variation**

**<213> Artificial Sequence**

**<400> 2**

Leu Ala Lys Leu Gln Thr

**<210> 1**

**<211> 6**

**<212> Peptide variation**

**<213> Artificial Sequence**

**<400> 3**

Ala Ala Lys Leu Gln Thr

**<210> 1**

**<211> 6**

**<212> Peptide variation**

**<213> Artificial Sequence**

**<400> 4**

Leu Ala Lys Leu Ala Thr

**<210> 1**

**<211> 6**

<212> Peptide variation

<213> Artificial Sequence

<400> 5

Ala Ala Lys Leu Ala Thr

<210> 1

<211> 7

<212> Peptide variation

<213> Artificial Sequence

<400> 6

Tyr Leu His Lys Leu Gln Thr

<210> 1

<211> 7

<212> Peptide variation

<213> Artificial Sequence

<400> 7

Tyr Leu Ala Lys Leu Gln Thr

<210> 1

<211> 7

<212> Peptide variation

<213> Artificial Sequence

<400> 8

Tyr Ala Ala Lys Leu Gln Thr

<210> 1

<211> 7

<212> Peptide variation

<213> Artificial Sequence

<400> 9

Tyr Leu His Lys Leu Ala Thr

<210> 1

<211> 7

<212> Peptide variation

<213> Artificial Sequence

<400> 10

Tyr Ala His Lys Leu Ala Thr

<210> 1

<211> 7

<212> Peptide variation

<213> Artificial Sequence

<400> 11

Tyr Leu Ala Lys Leu Ala Thr

<210> 1

<211> 6

<212> Peptide variation

<213> Artificial Sequence

<400> 12

Leu -His-Lys-Leu-Gln-Thr