



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016130448, 08.01.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
08.01.2014 GB 1400292.7

(43) Дата публикации заявки: 16.02.2018 Бюл. № 05

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 08.08.2016(86) Заявка РСТ:
GB 2015/050024 (08.01.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/104544 (16.07.2015)

Адрес для переписки:

191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов
и партнёры"

(71) Заявитель(и):

ХЭМОСТЕТИКС ЛИМИТЕД (GB)

(72) Автор(ы):

ЗБОЖЕНЬ Рената (GB)(54) **ПЕПТИДНЫЕ ДЕНДРИМЕРЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ФИБРИНОГЕН-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ПЕПТИДЫ**

(57) Формула изобретения

1. Пептидный дендример, содержащий разветвленное ядро и совокупность фибриноген-связывающих пептидов, отдельно ковалентно присоединенных к разветвленному ядру, причем разветвленное ядро содержит:

от двух до десяти многофункциональных аминокислотных остатков, причем каждый фибриноген-связывающий пептид отдельно ковалентно присоединен к многофункциональному аминокислотному остатку разветвленного ядра;

совокупность многофункциональных аминокислотных остатков, причем один или более фибриноген-связывающих пептидов отдельно ковалентно присоединены к каждому из по меньшей мере двух соседних многофункциональных аминокислотных остатков разветвленного ядра;

совокупность многофункциональных аминокислотных остатков, причем два или более фибриноген-связывающих пептидов отдельно ковалентно присоединены к по меньшей мере одному из многофункциональных аминокислотных остатков разветвленного ядра;

совокупность многофункциональных аминокислотных остатков, причем два или более многофункциональных аминокислотных остатков ковалентно присоединены через боковую цепь соседнего многофункционального аминокислотного остатка; или

один многофункциональный аминокислотный остаток, а фибриноген-связывающий пептид отдельно ковалентно присоединен к каждой функциональной группе

многофункционального аминокислотного остатка;

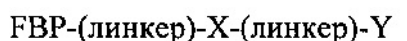
причем многофункциональные аминокислотные остатки включают три- или тетрафункциональные аминокислотные остатки или три- и тетрафункциональные аминокислотные остатки, или один многофункциональный аминокислотный остаток представляет собой три- или тетрафункциональный аминокислотный остаток.

2. Пептидный дендример по п. 1, отличающийся тем, что разветвленное ядро содержит совокупность последовательных многофункциональных аминокислотных остатков.

3. Пептидный дендример по п. 1, отличающийся тем, что разветвленное ядро содержит до десяти многофункциональных аминокислотных остатков.

4. Пептидный дендример по п. 2, отличающийся тем, что многофункциональный аминокислотный остаток или совокупность многофункциональных аминокислотных остатков включают остатки лизина, орнитина, аргинина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина или цистеина.

5. Пептидный дендример по п. 1, общей формулы (I):



(I)

где FBP представляет собой фибриноген-связывающий пептид;

-(линкер)- представляет собой необязательный линкер, предпочтительно непептидный линкер;

X представляет собой трифункциональный аминокислотный остаток, предпочтительно остаток лизина, орнитина, аргинина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина или цистеина;

Y представляет собой -FBP или -NH₂;

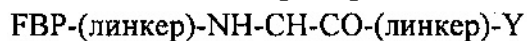
Z представляет собой -(линкер)-FBP в случае, если Y представляет собой -FBP, или $[-X_n\text{-(линкер)-FBP}]_a\text{-(линкер)-FBP}$ в случае, если Y представляет собой -NH₂, или $[-X_n\text{-(линкер)-FBP}]_a\text{-(линкер)-FBP}$ в случае, если Y представляет собой -FBP;

где:

X_n представляет собой трифункциональный аминокислотный остаток, предпочтительно остаток лизина, орнитина, аргинина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина или цистеина; и

a равен 1-10, предпочтительно 1-3.

6. Пептидный дендример по п. 1, общей формулы (II):



(II)

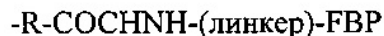
где FBP представляет собой фибриноген-связывающий пептид;

-(линкер)- представляет собой необязательный линкер, предпочтительно содержащий -NH(CH₂)₅CO-;

Y представляет собой -FBP или -NH₂;

Z представляет собой:

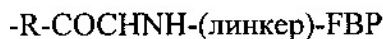
-R-(линкер)-FBP в случае, если Y представляет собой -FBP, или



или

|

R-(линкер)-FVP в случае, если Y представляет собой -NH₂;



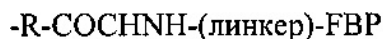
или

|

R-COCHNH-(линкер)-FVP

|

R-(линкер)-FVP в случае, если Y представляет собой -NH₂;



или

|

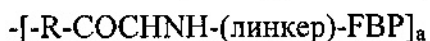
R-COCHNH-(линкер)-FVP

|

R-COCHNH-(линкер)-FVP

|

R-(линкер)-FVP в случае, если Y представляет собой -NH₂;



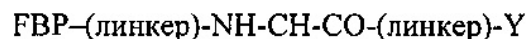
|

R-(линкер)-FVP в случае, если Y представляет собой -FVP, и a равен 1-

10, предпочтительно 1-3,

где R представляет собой -(CH₂)₄NH-, -(CH₂)₃NH- или -(CH₂)₃NHNCNHNH.

7. Пептидный дендример по п. 1, общей формулы (III):



|

Z

(III)

где FVP представляет собой фибриноген-связывающий пептид;

-(линкер)- представляет собой необязательный линкер, предпочтительно содержащий -NH(CH₂)₅CO-;

Y представляет собой -FVP или -NH₂;

Z представляет собой:

-(CH₂)₄NH-линкер)-FVP в случае, если Y представляет собой -FVP; или



|

(CH₂)₄NH-(линкер)-FVP в случае, если Y представляет собой - или

NH₂;



|

(CH₂)₄NHCOCHNH-(линкер)-FVP

|

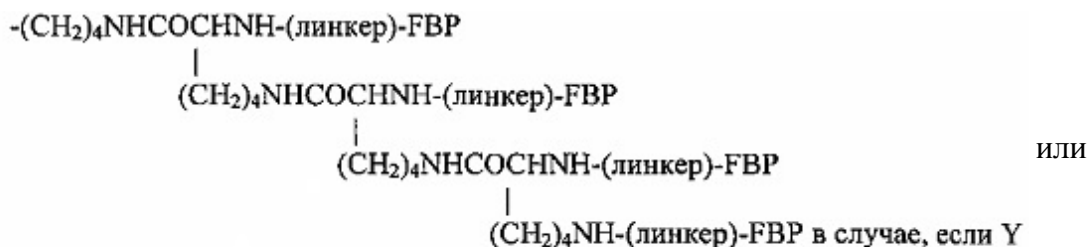
(CH₂)₄NH-(линкер)-FVP в случае, если Y представляет

или

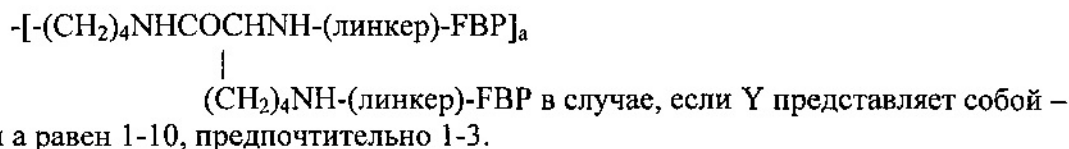
собой -NH₂;

A 8 4 4 0 3 1 6 1 0 2 R U

R U 2 0 1 6 1 3 0 4 8 A



представляет собой -NH₂;



8. Пептидный дендример по п. 1, отличающийся тем, что фибриноген-связывающие пептиды предпочтительно связываются с рецептором «а» фибриногена по сравнению с рецептором «b» фибриногена.

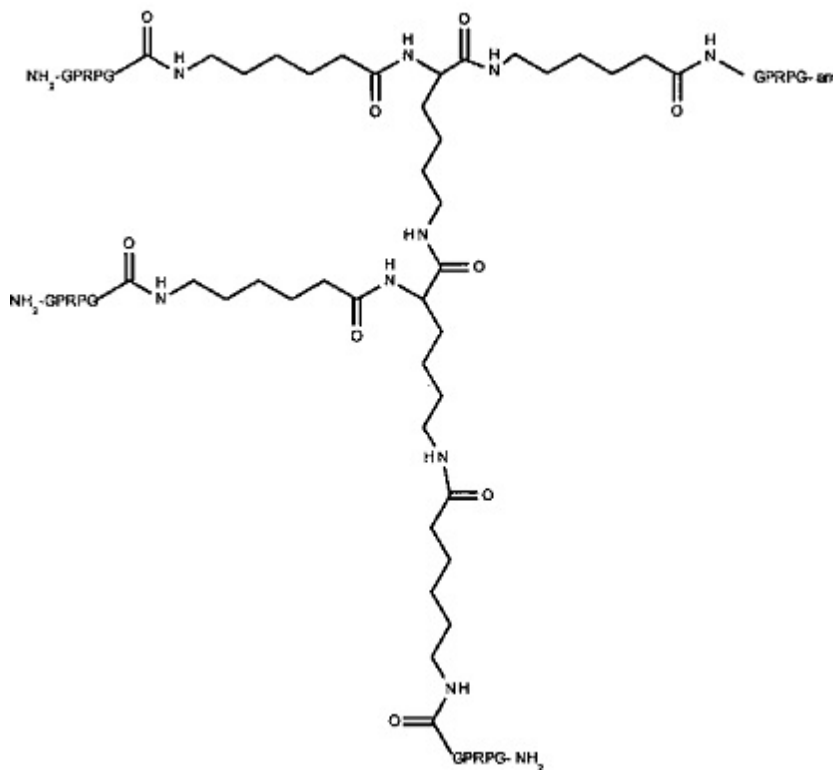
9. Пептидный дендример по п. 1, отличающийся тем, что фибриноген-связывающие пептиды предпочтительно связываются с рецептором «b» фибриногена по сравнению с рецептором «а» фибриногена.

10. Пептидный дендример по п. 1, отличающийся тем, что каждый фибриноген-связывающий пептид присоединен к разветвленному ядру с помощью непептидного линкера.

11. Пептидный дендример по п. 10, отличающийся тем, что линкер представляет собой неразветвленный линкер, предпочтительно неразветвленную алкильную группу.

12. Пептидный дендример по п. 11, отличающийся тем, что линкер содержит -NH(CH₂)_nCO- где n равен 1-10.

13. Пептидный дендример по п. 1, который не содержит:



14. Пептидный дендример по п. 1, содержащий фибриноген-связывающие пептиды с различными последовательностями.

15. Агент, который содержит совокупность носителей, при этом каждый носитель содержит совокупность фибриноген-связывающих пептидов, присоединенных к

носителю, а фибриноген-связывающие пептиды, присоединенные к носителям, включают фибриноген-связывающие пептиды с различными последовательностями.

16. Агент по п. 15, отличающийся тем, что совокупность носителей включает первую совокупность носителей и вторую совокупность носителей, причем фибриноген-связывающие пептиды, присоединенные к первой совокупности носителей имеют последовательность, отличную от последовательности фибриноген-связывающих пептидов, присоединенных ко второй совокупности носителей.

17. Агент по п. 15, отличающийся тем, что каждый носитель содержит присоединенные к нему фибриноген-связывающие пептиды с различными последовательностями.

18. Пептидный дендример по п. 14 или агент по п. 15, отличающийся тем, что фибриноген-связывающие пептиды с различными последовательностями имеют различную селективность к связыванию с рецептором «а» по сравнению с рецептором «b» фибриногена.

19. Пептидный дендример по п. 14 или агент по п. 15, отличающийся тем, что фибриноген-связывающие пептиды с различными последовательностями включают первый фибриноген-связывающий пептид, который предпочтительно связывается с рецептором «а» по сравнению с рецептором «b» фибриногена, и второй фибриноген-связывающий пептид, который связывается с рецептором «а» фибриногена по сравнению с рецептором «b» фибриногена с большей селективностью, чем первый фибриноген-связывающий пептид.

20. Пептидный дендример или агент по п. 19, отличающийся тем, что первый фибриноген-связывающий пептид содержит аминокислотную последовательность GPRP- (SEQ ID NO: 1) на своем амино-конце.

21. Пептидный дендример или агент по п. 19, отличающийся тем, что второй фибриноген-связывающий пептид содержит аминокислотную последовательность - APFPRPG (SEQ ID NO: 14) на своем карбоксильном конце.

22. Пептидный дендример по п. 14 или агент по п. 15, отличающийся тем, что фибриноген-связывающие пептиды с различными последовательностями включают первый фибриноген-связывающий пептид, который предпочтительно связывается с рецептором «а» фибриногена по сравнению с рецептором «b» фибриногена, и второй фибриноген-связывающий пептид, который предпочтительно связывается с рецептором «b» фибриногена по сравнению с рецептором «а» фибриногена.

23. Пептидный дендример или агент по п. 22, отличающийся тем, что первый фибриноген-связывающий пептид содержит аминокислотную последовательность GPRP- (SEQ ID NO: 1) на своем амино-конце.

24. Пептидный дендример или агент по п. 22, отличающийся тем, что второй фибриноген-связывающий пептид содержит аминокислотную последовательность GHRP- (SEQ ID NO: 10), предпочтительно аминокислотную последовательность GHRPY- (SEQ ID NO: 11) на своем амино-конце.

25. Композиция, содержащая пептидный дендример по п. 1 и пептидный конъюгат, содержащий два или более фибриноген-связывающих пептидов.

26. Композиция по п. 25, отличающаяся тем, что пептидный конъюгат представляет собой пептидный дендример по п. 1.

27. Композиция по п. 25, отличающаяся тем, что фибриноген-связывающие пептиды пептидного дендримера предпочтительно связываются с рецептором «а» фибриногена по сравнению с рецептором «b» фибриногена, а фибриноген-связывающие пептиды пептидного конъюгата предпочтительно связываются с рецептором «b» фибриногена по сравнению с рецептором «а» фибриногена.

28. Композиция по п. 25, отличающаяся тем, что фибриноген-связывающие пептиды пептидного дендримера предпочтительно связываются с рецептором «b» фибриногена

по сравнению с рецептором «а» фибриногена, а фибриноген-связывающие пептиды пептидного конъюгата предпочтительно связываются с рецептором «а» фибриногена по сравнению с рецептором «b» фибриногена.

29. Фармацевтическая композиция, которая содержит пептидный дендример по п. 1, агент по п. 15 или композицию по п. 25 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

30. Фармацевтическая композиция по п. 29, которая представляет собой готовый к использованию кровоостанавливающий состав, в котором фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель включают гидратированный желатин.

31. Пептидный дендример по п. 1, агент по п. 15 или композиция по п. 25, которые являются стерильными.

32. Способ стерилизации пептидного дендримера по п. 1, агента по п. 15 или композиции по п. 25, который включает воздействие на пептидный дендример или композицию гамма-излучения в дозе предпочтительно до 30 кГр.

33. Способ полимеризации фибриногена, который включает приведение в контакт фибриногена с пептидным дендримером по п. 1, с агентом по п. 15 или с композицией по п. 25.

34. Набор для получения гидрогеля, который содержит пептидный дендример по п. 1, агент по п. 15 или композицию по п. 25 и отдельно фибриноген.

35. Гидрогель, содержащий сополимер пептидного дендримера по п. 1, агента по п. 15 или композиции по п. 25 и фибриногена.

36. Способ остановки кровотечения или лечения раны, который включает нанесение пептидного дендримера по п. 1, агента по п. 15 или композиции по п. 25 на участок кровотечения или на рану.

37. Способ по п. 36, который включает нанесение фибриногена и пептидного дендримера, фибриногена и агента или фибриногена и композиции на участок кровотечения или на рану.

38. Пептидный дендример по п. 1, агент по п. 15 или композиция по п. 25 для использования в качестве лекарственного препарата.

39. Пептидный дендример по п. 1, агент по п. 15 или композиция по п. 25 для использования при остановке кровотечения или при лечении раны.

40. Использование пептидного дендримера по п. 1, агента по п. 15 или композиции по п. 25 для производства лекарственного препарата, используемого при остановке кровотечения или при лечении раны.