



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 419 418** (13) **C1**

(51) МПК  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009141907/15, 16.11.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
16.11.2009

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.11.2009

(45) Опубликовано: 27.05.2011 Бюл. № 15

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: US 4636195 A, 13.01.1987. WO 2001/051003  
A2, 19.07.2001. DE 10053870 A1, 08.05.2002. RU  
2271216 C2, 10.03.2006.

Адрес для переписки:

123995, Москва, ГСП-5, ул. Б. Садовая, 1,  
корп.4, ФГУП "ГНЦ "НИОПИК"

(72) Автор(ы):

Ворожцов Георгий Николаевич (RU),  
Калиниченко Алла Николаевна (RU),  
Каля Олег Леонидович (RU),  
Лужков Юрий Михайлович (RU),  
Мищанин Елена Ивановна (RU),  
Проказова Нина Викторовна (RU),  
Голованова Наталия Кирилловна (RU),  
Грачева Елена Викторовна (RU),  
Самовилова Неля Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное унитарное  
предприятие "Государственный научный  
центр "Научно-исследовательский институт  
органических полупродуктов и красителей"  
(ФГУП "ГНЦ "НИОПИК") (RU)

## (54) СОСТАВ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ СОДЕРЖИМОГО ИЗ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ОТЛОЖЕНИЙ В АРТЕРИЯХ ЧЕЛОВЕКА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к проблеме неинвазивного удаления из магистральных сосудов атеросклеротических отложений. Предложен водный состав, включающий коллагеназу, оксипропилированный β-циклодекстрин, блок-сополимер этилен- и пропиленоксида, диметилсульфоксид и комплексон с карбоксильными группами при следующем соотношении компонентов, мас. %:

оксипропилированный β-циклодекстрин	- 2,0-5,5
блок-сополимер оксида этилена и оксида пропилена	- 0,02-2,0
диметилсульфоксид	- 3,5-10,5
коллагеназа	- 0,002-0,007
комплексон с карбоксильными группами	- до 6,5
вода	- остальное

Предложенный состав позволяет эффективно удалять содержимое атеросклеротических отложений. 1 табл.

RU 2 4 1 9 4 1 8 C 1

RU 2 4 1 9 4 1 8 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2009141907/15, 16.11.2009**

(24) Effective date for property rights:  
**16.11.2009**

Priority:

(22) Date of filing: **16.11.2009**

(45) Date of publication: **27.05.2011 Bull. 15**

Mail address:

**123995, Moskva, GSP-5, ul. B. Sadovaja, 1,  
korp.4, FGUP "GNTs "NIOPIK"**

(72) Inventor(s):

**Vorozhtsov Georgij Nikolaevich (RU),  
Kalinichenko Alla Nikolaevna (RU),  
Kalija Oleg Leonidovich (RU),  
Luzhkov Jurij Mikhajlovich (RU),  
Mishchanin Elena Ivanovna (RU),  
Prokazova Nina Viktorovna (RU),  
Golovanova Natalija Kirillovna (RU),  
Gracheva Elena Viktorovna (RU),  
Samovilova Nelja Nikolaevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe unitarnoe  
predpriatie "Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr  
"Nauchno-issledovatel'skij institut  
organicheskikh poluproduktov i krasitelej" (FGUP  
"GNTs "NIOPIK") (RU)**

**(54) COMPOSITION FOR REMOVAL OF CONTENT FROM ATHEROSCLEROTIC DEPOSITS IN ARTERIES OF HUMANS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular, to problem of non-invasive removal of atherosclerotic deposits from main vessels. Claimed is water solution, which includes collagenase, oxypropylated  $\beta$ -cyclodextrin, block copolymer of ethylene- and propylene- oxide, dimethyl sulfoxide and complexone with carboxyl groups with the

following component ratio, wt %: oxypropylated  $\beta$ -cyclodextrin - 2.0-5.5; block copolymer of ethylene oxide and propylene oxide - 0.02-2.0; dimethyl sulfoxide - 3.5-10.5; collagenase - 0.002-0.007; complexone with carboxyl groups - up to 6.5; water - the remaining part.

EFFECT: composition makes it possible to remove content of atherosclerotic deposits efficiently.

6 ex, 1 tbl

Изобретение относится к медицине, в частности к проблеме неинвазивного удаления из магистральных сосудов атеросклеротических отложений (атеросклеротические бляшки, кальциноз и т.п.), препятствующих нормальному кровообращению и приводящих к острым проявлениям атеросклероза - инфаркту и инсульту.

Одним из возможных путей решения этой проблемы является введение в системный кровоток биосовместимого вещества или смеси веществ, обладающих свойством удалять содержимое атеросклеротических отложений (далее - состав). При этом компоненты состава в последующем удаляются из кровотока либо естественным путем, либо методами экстракорпорального плазмофереза. Альтернативный вариант - временное отключение пораженного сосуда, принудительное промывание этого сосуда составом и, затем, восстановление нормального кровотока.

Успех процедуры будет во многом определяться эффективностью состава в отношении основных компонентов атеросклеротических отложений, а именно: гидроксиапатита кальция, коллагена, и составляющих липидного ядра атеросклеротических бляшек - холестерина, эфиров холестерина и триглицеридов.

В патенте США 4636195, А61В 17/22, 1987 г. (прототип) осуществляют растворение атеросклеротических бляшек, совмещенное с баллонной ангиопластикой.

В прототипе в качестве такого состава предлагается смесь на основе водного буфера, состоящая из фосфолипида (лецитина) и одной из желчных кислот с добавкой коллагеназы.

В патенте не приведены данные по эффективности этого растворителя, ни на моделях, ни на реальных объектах, однако из самых общих соображений ясно, что фосфолипиды являются далеко не лучшим солюбилизирующим агентом для холестерина и его эфиров. В то же время очевидным недостатком прототипа является невозможность с помощью этого состава удалять как гидроксиапатит кальция, так и органические составляющие клеток, присутствующие в атеросклеротических бляшках.

Задачей настоящего изобретения является создание состава, обеспечивающего эффективный перевод в водный раствор всех основных компонентов атеросклеротических отложений.

Для решения этой задачи предложен состав, содержащий кроме коллагеназы (КГЗА) и воды оксипропилированный  $\beta$ -циклодекстрин (ЦДОП), блок-сополимер этилен- и пропиленоксида, диметилсульфоксид (ДМСО) и необязательно содержащий комплексон с карбоксильными группами при следующем соотношении компонентов, мас. %:

оксипропилированный $\beta$ -циклодекстрин	- 2,0-5,5
блок-сополимер этилен- и пропиленоксида	- 0,02-2,0
диметилсульфоксид	- 3,5-10,5
коллагеназа	- 0,002-0,007
комплексон с карбоксильными группами	- 0-6,5
вода	- остальное

Каждый из элементов предлагаемого состава выбран из расчета на то, что в этом составе он будет способствовать решению задачи изобретения.

Для растворения гидроксиапатита кальция предлагается использование комплексона с карбоксильными группами, например динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (далее ЭДТА) - доступного комплексона, известного своей нетоксичностью и применяющегося в медицине для детоксикации при отравлениях соединениями тяжелых металлов.

Циклодекстрины - циклические олигомеры глюкозы, благодаря своей пространственной структуре располагают гидрофобным карманом, пригодным для образования комплексов включения (клатратов) с органическими и неорганическими соединениями по типу «гость-хозяин». Возможно, что при определенных условиях гостем может служить холестерин, его эфиры и триглицериды. Из соображений геометрии кармана, повышенной растворимости в воде и доступности в качестве «хозяина» выбран оксипропиловый эфир  $\beta$ -циклодекстрина со средней молекулярной массой 1540, который благодаря своей абсолютной нетоксичности широко используется в фармацевтической и пищевой промышленности.

В качестве поверхностно-активного компонента для формирования мицеллярных систем выбран блок-сополимер этилен- и пропиленоксида - эмуксол (ЭМС), который уже давно зарекомендовал себя при разработке газотранспортных систем типа «голубой крови» в качестве нетоксичного и, более того, полезного для кровеносной системы агента.

Димексид (диметилсульфоксид), разрешенный в медицине для наружного применения, инстилляций мочевого пузыря и введения в суставы, входит в предлагаемый состав как полярный, смешивающийся с водой растворитель, для растворения органических компонентов атеросклеротических отложений и продуктов их ферментативного лизиса, не поддающихся солюбилизации в воде приведенными выше реагентами.

Несмотря на наличие теоретических предпосылок к использованию вышеперечисленных агентов порознь, абсолютно неочевидными являются их совместимость и эффективность многокомпонентной смеси в решении задачи изобретения.

Нижеприведенные примеры иллюстрируют предлагаемое изобретение в модельных условиях.

Примеры 1-6. В колбу вместимостью 100 см<sup>3</sup> помещают основные компоненты содержимого атеросклеротических отложений (модель) - 0.07 г гидроксиапатита кальция, 0.005 г холестерина и 0.01 г коллагена. Отдельно готовят 50 см<sup>3</sup> состава - водного раствора, содержащего различные количества ЭДТА, ЦДОП, ЭМС и ДМСО. Непосредственно перед использованием в растворитель вводят заданное количество КГЗА. Растворитель вносят в колбу с моделью и смесь инкубируют 2 часа при 38±2°С и постоянном перемешивании. Степень растворения определяют по прозрачности полученного раствора, которую фиксируют визуально как «прозрачный», «слабая муть», «сильная муть» и «осадок». Результаты экспериментов приведены в таблице.

Таблица							
№ примера	ЭДТА, г (%)	ЦДОП, г (%)	ЭМС, г (%)	ДМСО, г (%)	КГЗА, г (%)	Вода, г (%)	Прозрачность раствора
1	2.1 (3.9)	1.6 (3.0)	0.02 (0.04)	5.5 (10.2)	0.002 (0.004)	44.5 (82.9)	прозрачный
2	2.32 (4.3)	1.2 (2.2)	1.0 (1.8)	3.0 (5.5)	0.001 (0.002)	47.0 (86.2)	прозрачный
3	3.48 (6.2)	2.95 (5.3)	0.01 (0.02)	2.0 (3.5)	0.004 (0.007)	48.0 (85.1)	прозрачный
4*	5.0 (8.7)	0.8 (1.4)	1.5 (2.6)	6.5 (11.3)	0.005 (0.009)	43.5 (75.9)	сильная муть
5*	0.7 (1.2)	4.2 (7.0)	5.0 (8.3)	8.0 (13.3)	0.007 (0.01)	42.0 (70.1)	слабая муть
6*	1.8 (2.9)	5.4 (8.9)	3.7 (6.1)	1.0 (1.6)	0.0075 (0.010)	49.0 (80.5)	осадок

\* - Сравнительные примеры

Как видно из таблицы предложенный состав позволяет эффективно растворять содержимое атеросклеротических отложений.

Предложенный состав был испытан на эффективность удаления содержимого

атеросклеротических отложений из постмортального материала (фрагмента аорты человека). Методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии показано, что выдерживание материала в предложенном составе в течение 60 мин при температуре 37°C приводит к удалению до 60% суммы холестерина и его эфиров. Определение содержания кальция в промывной жидкости методом атомно-абсорбционной спектроскопии показало, что из образца интимы аорты, содержащей бляшку, вымывается в среднем в 3.4 раза больше, чем из такого же образца непораженной аорты.

Таким образом, эксперименты на биологическом аутопсийном материале подтверждают данные модельных экспериментов.

#### Формула изобретения

Состав для удаления содержимого из атеросклеротических отложений пораженных артерий человека, включающий коллагеназу и воду, отличающийся тем, что он дополнительно содержит оксипропилированный  $\beta$ -циклодекстрин, блоксополимер оксида этилена и оксида пропилена, диметилсульфоксид и комплексен с карбоксильными группами при следующем соотношении компонентов, мас. %:

оксипропилированный $\beta$ -циклодекстрин	2,0-5,5
блоксополимер оксида этилена и оксида пропилена	0,02-2,0
диметилсульфоксид	3,5-10,5
коллагеназа	0,002-0,007
комплексен с карбоксильными группами	до 6,5
вода	остальное