



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96634 (13) C2
(51) МПК (2011.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61P 3/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 (АРІЛ-1) ЯК ЗАСОБУ З ГІПОУРИКЕМІЧНОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) а200913353

(22) 22.12.2009

(24) 25.11.2011

(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.

(72) ЩОКІНА КАТЕРИНА ГЕННАДІЇВНА, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, ІЩЕНКО АЛЕКСАНДР МІТРОФАНОВІЧ, RU, ТОВЧИГА ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout // Arthritis Res Ther. 2007;9(2):R28

McGonagle D, Tan AL, Shankaranarayana S, Madden J, Emery P, McDermott MF Management of treatment resistant inflammation of acute on chronic tophaceous gout with anakinra // Ann Rheum Dis. 2007 Dec;66(12):1683-4

Gratton SB, Scalapino KJ, Fye KH Case of anakinra as a steroid-sparing agent for gout inflammation // Arthritis Rheum. 2009 Sep 15;61(9):1268-70

Pillinger MH, Rosenthal P, Abeles AM Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment // Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007;65(3):215-21

(57) Застосування антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 як засобу гіпоурикемічної дії.

Винахід належить до фармації і медицини, а саме до засобів з гіпоурикемічною дією, зокрема антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1, і може бути використаний при лікуванні подагри.

Подагра – хронічне захворювання, пов'язане з порушенням обміну сечової кислоти, яке клінічно проявляється рецидивним артритом, утворенням тофусів, ураженням внутрішніх органів, є одним з найбільш відомих та поширених захворювань групи мікрокристалічних артритів. За останні роки поширеність подагри значно збільшилася, що пов'язано як зі збільшенням вживання алкоголю, продуктів, багатих пуринами, так і з підвищенням рівня виявлення захворювання. Значна частка належить так званій вторинній подагрі, яка розвивається на фоні прийому лікарських засобів, таких як діуретики, ацетилсаліцилова кислота у низьких дозах, цитотоксичні, протитуберкульозні препарати, ніотинова кислота тощо [1].

Протиподагрична терапія спрямована на усунення гострого нападу та систематичне лікування порушення пуринового обміну. Для повної ефективності лікування подагри є позитивним. Отже, для досягнення лікувально-профілактичного ефекту та економічності лікування актуальним і доцільним є створення нових лікарських засобів з гіпоурикемічною дією, які не мають вираженої побічної дії [2].

Еталонний антиподагричний препарат алопуринол має урикодепресивну активність, пригнічує фермент ксантиноксидазу, який бере участь у перетворенні гіпоксантину на ксантин та ксантину на сечову кислоту, що приводить до зменшення утворення уратів, зниження їх концентрації у тканинах, крові, суглобах та нирках [3].

Але вживання алопуринолу може призвести до загострення захворювання на початку лікування, а також можливе виникнення диспепсичних явищ, еозинофілії, алергічних реакцій, гіпертермії. Даний препарат протипоказаний до застосування у хворих на ниркову недостатність та при вагітності [4].

Задачею винаходу є створення нового лікарського засобу для оптимізації можливостей лікування подагри шляхом застосування антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 як засобу гіпоурикемічної дії.

Поставлена задача досягається шляхом застосування антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) якості засобу гіпоурикемічної дії, який може бути ефективно використаний для лікування подагри.

Гіпоурикемічна дія АРІЛ-1 не відома з джерел інформації. Новий вид фармакологічної властивості АРІЛ-1 виявлено авторами вперше експериментальним шляхом.

(13) C2

(11) 96634

(19) UA

Винахід ілюструється прикладом.

Приклад 1.

Як об'єкт дослідження використано антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1), отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

Вивчення гіпоурикемічної дії АРІЛ-1 проводили у співставленні з препаратом порівняння алопуринолом у дозі 10 мг/кг, що використовується в експериментальній практиці, на білих щурах - самцях масою 170-200 г на моделі гіперурикемії, яку викликали шляхом внутрішньоочеревинного введення оксонату калію в дозі 250 мг/кг [5].

Лабораторних тварин розподілили на 4 групи відповідно до препарату, що вони одержували:

1. Контрольна патологія (модельна гіперурикемія) для АРІЛ-1 - оксонат калію, 250 мг/кг, n=5.

2. АРІЛ-1, 3 мг/кг (підшкірно) + оксонат калію, 250 мг/кг, n=5.

3. Контрольна патологія (модельна гіперурикемія) для алопуринолу - оксонат калію, 250 мг/кг, n=8.

4. Алопуринол, 10 мг/кг + оксонат калію, 250 мг/кг (курсове введення), n=7.

Гіпоурикемічну дію АРІЛ-1 оцінювали за наступними показниками: рівень сечової кислоти в крові та сечі, діурез за 2 години та екскреція сечової кислоти. Для з'ясування стану видільної функції нирок визначали також екскрецію креатиніну.

Результати дослідження наведені в таблиці.

Аналіз наведених в таблиці результатів досліджує свідчить, що АРІЛ-1 протидіяв розвитку оксонат-індукованої гіперурикемії. Концентрація сечової кислоти в крові піддослідних тварин була достовірно менша, ніж в групі контрольної патології (урикемія в групі контрольної патології зростає в 11 разів, тоді як на тлі АРІЛ-1 - у 3,8 разу). Це підтверджує гіпоурикемічну активність АРІЛ-1.

Екскреція сечової кислоти в групі щурів, що отримували АРІЛ-1, збільшилась в 2,5 разу, що достовірно вище аналогічного показника в групі контрольної патології. А отже, АРІЛ-1 проявляє також і урикозуричну активність.

В групі тварин, які одержували АРІЛ-1 у порівнянні з вихідним станом спостерігалось збільшення діурезу в 1,4 разу, підвищення екскреції креатиніну в 1,8 разу, що свідчить про позитивний вплив заявленого засобу на стан нирок.

Таблиця

Вплив АРІЛ-1 та алопуринолу на концентрацію сечової кислоти в крові, ниркову екскрецію сечової кислоти та креатиніну в умовах гіперурикемії, спричиненої оксонатом калію в щурів

Показник	Контрольна патологія (калію оксонат), n=5		АРІЛ-1 (3 мг/кг), n=5		Контрольна патологія (калію оксонат), n=8		Алопуринол (10 мг/кг), n=7	
	Вихідний стан	Після введення калію оксонату	Вихідний стан	Після введення калію оксонату	Вихідний стан	Після введення калію оксонату	Вихідний стан	Після введення калію оксонату
Вміст сечової кислоти в плазмі крові, мМ/л	0,035±0,01	0,303±0,03	0,038±0,008	0,214±0,01*	0,078±0,008	0,078±0,008	0,064±0,007	0,177±0,023*
Збільшення урикемії, %	1100±255		379±108		256±50		181±34	
Діурез, мл/100 г за 2 год.	1,88±0,25	1,75±0,3	2,47±0,19	3,83±0,56*	1,80±0,46	2,28±0,38	2,31±0,26	2,27±0,27
Екскреція сечової кислоти, мкМ/100 г за 2 год.	0,93±0,18	1,69±0,3	0,93±0,07	2,25±0,14**/**	0,89±0,10	9,43±1,78*	0,84±0,10	6,40±1,16*
Збільшення екскреції сечової кислоти, %	152±33		246±16		1040±271		737±191	
Екскреція креатиніну, мкМ/100 г за 2 год.	3,13±0,49	2,07±0,31	2,33±0,24	4,26±0,57**/**	1,90±0,23	2,12±0,35	2,73±0,28	1,89±0,26*

Примітка:

* - достовірно по відношенню до групи контрольної патології (p < 0,05);

** - достовірно по відношенню до алопуринолу (p < 0,05).

Таким чином, антагоніст рецептора інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) чинить виражену протиподагричну дію, яка, на відміну від препарату порівняння алопуринолу, складається з гіпоурикемічного та урикозуричного ефектів, і може бути рекомендований для застосування як ефективного засобу для лікування подагри.

Джерела інформації:

1. Harris M.D., Siegel L.B., Alloway J.A. Gout and hyperuricemia // *Am.Fam.Physician.* -1999. - № 15. - P.925-934.

2. Товчига О.В. Вивчення гіпоурикемічних, урикозуричних та протизапальних властивостей

препаратів *Aeropodium podagraria* L. / О.В. Товчига // *Фармаком.* -2008. - №2. - С. 77-82.

3. Компендіум 2007 - лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. -К.: МОПІОН, 2007. -Т.1. - С.Л-57.

4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* -15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: РИА "Новая волна": Издатель Умеренков, 2008. -С. 514-515.

5. Mai Thanh, Thi Ngulen, Surech Awale et al. Hypouricemic Effects of Acacetin and 4,5-O-Dicaffeoylquinic acid Methyl on Serum Uric Acid Levels in Potassium Oxonate-Pretreated Rats // *Biol. Pharm. Bull.* -2005. -№12 (28). -P.2231-2234.