УКРАЇНА

(19) UA (11) 103041 (13) U

(51) МПК (2015.01)
*A61K 38/20* (2006.01)
**A61P 43/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

**(21)** Номер заявки: **u 2015 06469**

**(22)** Дата подання заявки: **30.06.2015**

**(24)** Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.11.2015**

**(46)** Публікація відомостей про видачу патенту: **25.11.2015, Бюл.№ 22**

**(72)** Винахідник(и):
**Крижановська Ірина Борисівна (UA),**
**Штриголь Сергій Юрійович (UA),**
**Іщєнко Алєксандр Мітрофановіч (RU)**

**(73)** Власник(и):
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

## (54) ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 ЯК ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

**(57)** Реферат:

Застосування антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 як засобу для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота.

UA 103041 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до протизапальних засобів, що можуть бути використані для лікування запальних процесів слизової оболонки порожнини рота (СОПР).

Значна розповсюдженість запальних захворювань СОПР є однією з медико-соціальних проблем сучасності [1, 2]. Не зважаючи на постійне розширення арсеналу протизапальних лікарських засобів за рахунок нових препаратів, здатних впливати на різні етапи розвитку запального каскаду [3, 4], на сьогодні не існує ідеального препарату для лікування запальних захворювань СОПР.

Найчастіше для лікування запальних захворювань СОПР використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які мають низку побічних ефектів [3, 4]. Відсутність еталонного протизапального препарату та рутинне призначення супроводжуючих препаратів (імунокоригувальних, загоювальних, компенсуючих побічні ефекти НПЗЗ тощо) пояснює недостатню ефективність та безпечність терапії, призводить до небажаної поліпрагмазії. Також неможливо ефективно впливати на етіологічний фактор виникнення запалення СОПР у хворих на автоімунні та імуноалергічні захворювання (пухирчатка, червоний вовчак, червоний плескатий лишай, пемфігоїд та ін.), кількість яких постійно зростає [5]. У зв'язку з цим є нагальна потреба у створенні та використанні препаратів, спрямованих на захист клітин СОПР проти дії чинника запалення, тобто залучення до схеми протизапальної терапії препарату з антицитокіновими властивостями. Крім цього, використання препаратів з політропними фармакологічними ефектами, які відповідають патогенезу запального процесу та поєднуються з імунокоригувальною дією, є природною альтернативою поліпрагмазії [3, 4].

Відомим НПЗЗ для лікування запальних захворювань СОПР є диклофенак натрію. Він має виражену протизапальну, знеболювальну, жарознижувальну дію, але чинить нефро- та гепатотоксичний ефект, ульцерогенний ефект, порушення кровотворення, головний біль тощо [3, 4].

В основу корисної моделі поставлена задача розширення арсеналу протизапальних засобів для оптимізації можливостей лікування запальних захворювань СОПР.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1Ra) як протизапального засобу для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота.

Використання IL-1Ra при запальних захворюваннях СОПР не відоме з джерел інформації. Нова область застосування IL-1Ra пропонується авторами вперше.

Корисна модель ілюструється таким прикладом.

Як об'єкт дослідження використано антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1Ra), отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ особливо чистих препаратів.

Вивчення ефективності IL-1Ra проводили у зіставленні з препаратом порівняння диклофенаком натрію у дозі 8 мг/кг на білих щурах-самках масою 130-200 г на моделі гострого хімічного ураження слизової оболонки порожнини рота, для відтворення якого піддослідним тваринам наносили на слизову оболонку нижньої губи краплю 10 % розчину гідроксиду натрію.

Лабораторних тварин розподілили на чотири групи:

1. Інтактний контроль, n=6.
2. Контрольна патологія (хімічна травма), n=6.
3. Диклофенак натрію, 8 мг/кг внутрішньом'язово + гостра хімічна травма, n=6.
4. IL-1Ra, 3 мг/кг підшкірно + гостра хімічна травма, n=6.

Вибір дози диклофенаку натрію (8 мг/кг) ґрунтується на методичних рекомендаціях і являє собою $ЕД_{50}$ за протизапальною активністю [6]. Вибір дози IL-1Ra (3 мг/кг) ґрунтується на рекомендаціях [7, 8].

Протизапальну дію та безпечність IL-1Ra та референс-препарату оцінювали за ступенем розвитку місцевого ураження (некроз при макроскопічному огляді та при дослідженні методом світлової мікроскопії, забарвлення гематоксилін-еозин), динамікою температури і маси тіла, показниками клінічного (кількість еритроцитів, лейкоцитів, уміст гемоглобіну та ШОЕ) та біохімічного (загальний білок, альбуміни, глобуліни, активність АлАТ, АсАТ і каталаза, ТБК-реактанти) аналізів крові, побічними ефектами (мелена). Спостереження тривало 7 днів. Температуру тіла вимірювали у прямій кишці термометром FT-15. Кількісні дані обробляли статистично за критерієм t Стьюдента (міжгрупові відмінності при обліку у вигляді середнього та його стандартної помилки) та кутовим перетворенням Фішера (міжгрупові відмінності при обліку в альтернативній формі - наявність/відсутність певної ознаки), а також за парним критерієм Вілкоксона (внутрішньогрупові відмінності в динаміці).

Результати дослідження наведено в таблицях 1-4.

Таблиця 1

Вплив IL-1Ra та диклофенаку натрію на кількість тварин з ознаками некрозу при хімічному ураженні СОПР

| Групи тварин | Кількість тварин з некрозом | |
|---|---|---|
| | макроскопічно | мікроскопічно |
| Інтактний контроль | 0 | 0 |
| Контрольна патологія | 0 | 5 (83,3 %)* |
| Диклофенак натрію, 8 мг/кг | 2 (33,3 %)* | 2 (33,3 %)* |
| IL-1Ra, 3 мг/кг | 0 | 2 (33,3 %)* |

Примітка. * - статистично значущі відмінності відносно групи інтактного контролю (p<0,05)

Аналіз результатів досліду, наведених в таблиці 1, свідчить, що у тварин групи контрольної патології у 83,3 % випадків спостерігали лише мікроскопічні ознаки некрозу СОПР. Під впливом диклофенаку натрію у щурів були наявні як макроскопічні (33,3 %, p<0,05 відносно інтактного контролю та контрольної патології), так і мікроскопічні (33,3 %, p<0,05 відносно контрольної патології) ознаки некрозу СОПР. На тлі антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 макроскопічних ознак некрозу не було, мікроскопічні були наявні у 33,3 % тварин, тобто зустрічались у 2,5 разу рідше, ніж у групі контрольної патології (p<0,05).

Таблиця 2

Вплив IL-1Ra та диклофенаку натрію на температуру тіла при хімічному ураженні СОПР у щурів

| Групи тварин | Температура, t °C | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 доба | 3 доба | 4 доба | кінцева |
| Інтактний контроль | 37,15±0,24 | 36,88±0,37 | 37,65±0,27 | 38,01±0,23 |
| Контрольна патологія | 38,31±0,12* | 37,75±0,13* | 37,85±0,23 | 37,71±0,27 |
| Диклофенак натрію, 8 мг/кг | 37,41±0,37# | 36,98±0,21# | 36,26±0,28*# | 36,85±0,21* |
| IL-1Ra, 3 мг/кг | 37,95±0,37 | 37,51±0,22 | 37,90±0,35 | 38,0±0,26 |

Примітка. Статистично значущі відмінності (p<0,05) у відповідний термін спостереження: * - відносно групи інтактного контролю, # - відносно контрольної патології

Результати у таблиці 2 демонструють типову температурну реакцію тварин групи контрольної патології на хімічне ураження СОПР. Пропасниця у цій групі тривала 3 доби, протягом яких температура тіла статистично значуще перевищувала таку в групі інтактного контролю.

Диклофенак натрію достовірно знижував температуру тіла порівняно з контрольною патологією, а наприкінці експерименту - навіть порівняно з інтактним контролем. На тлі IL-1Ra температура тіла протягом усього періоду спостереження не мала статистично значущих відмінностей від показника інтактного контролю.

Таблиця 3

Вплив експериментальної терапії IL-1Ra та диклофенаком натрію на біохімічні (сироватка крові) та гематологічні показники

| Показники | Інтактний контроль | Контрольна патологія | Диклофенак натрію | IL-1Ra |
|---|---|---|---|---|
| Загальний білок, г/л | 67,80±2,56 | 68,15±2,21 | 52,26±3,21*# | 66,03±3,45^ |
| АлАТ, ммоль/л | 0,42±0,03 | 0,47±0,10 | 0,53±0,04* | 0,59±0,08 |
| АсАТ, ммоль/л | 1,02±0,03 | 0,98±0,03 | 1,31±0,05*# | 0,98±0,04^ |
| Каталаза, мккат/л | 21,94±2,43 | 18,20±2,08 | 7,30±2,00*# | 23,60±2,06^ |
| ТБК-реактанти, мкмоль /л | 0,46±0,03 | 0,41±0,04 | 0,82±0,09*# | 0,29±0,03#^ |
| Еритроцити, $10^{12}$/л | 4,61±0,04 | 4,56±0,06 | 3,52±0,17*# | 3,98±0,10*#^ |
| Гемоглобін, г/л | 138,8±2,44 | 130,1±4,56 | 83,35±6,31*# | 118,5±6,36*^ |
| Лейкоцити, $10^{9}$/л | 15,29±1,44 | 19,91±1,96 | 13,54±1,85# | 14,50±1,88# |
| ШОЕ, мм/год. | 1,83±0,28 | 3,25±0,51* | 8,80±2,61* | 6,83±1,90* |

Примітка. Статистично значущі відмінності (p<0,05): * - відносно групи інтактного контролю, # - відносно контрольної патології, ^ - відносно групи диклофенаку натрію

Суттєвих змін біохімічних показників у групі контрольної патології не спостерігалось, у загальному аналізі крові мала місце тенденція до лейкоцитозу та статистично значуще підвищення ШОЕ.

Під впливом диклофенаку натрію спостерігали статистично значущу гіпопротеїнемію, що, очевидно, віддзеркалює ураження печінки, зростання активності АлАТ і АсАТ, що свідчить про посилення цитолізу, зниження активності каталази на тлі зростання вмісту ТБК-реактантів (маркери послаблення антиоксидантного захисту та активації пероксидного окиснення ліпідів), анемію, збільшену ШОЕ. Ці зміни свідчать про зменшення запального процесу (відсутність лейкоцитозу) та про розвиток побічних ефектів (сукупність біохімічних показників, анемія).

Під впливом антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 усі біохімічні показники не відрізнялись від таких у групі інтактного контролю. Мало місце зниження кількості еритроцитів і вмісту гемоглобіну, які знаходились у межах фізіологічної норми.

Таблиця 4

Вплив експериментальної терапії IL-1Ra та диклофенаком натрію на динаміку маси тіла, наявність діареї та летальність

| Групи | Маса тіла, г | | Кількість тварин зі зниженням маси | | Діарея | Детальність |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | вихідна | кінцева | Понад 15 г | Понад 25 г | | |
| Інтактний контроль | 160,0±7,85 | 166,6±9,63 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Контрольна патологія | 154,1±6,50 | 162,5±7,15 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Диклофенак натрію | 168,3±5,27 | 131,2±7,18*& | 3*# (50 %) | 2*# (33,3 %) | 3*# (50,0 %) | 2*# (33,3 %) |
| IL-1Ra | 157,5±5,12 | 158,3±6,66^ | 0^ | 0^ | 0^ | 0^ |

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p<0,05$): * - відносно групи інтактного контролю, # - відносно контрольної патології, ^ - відносно показника групи диклофенаку натрію, & - відносно вихідного показника всередині групи

Результати, що їх наведено в таблиці 4, свідчать про відсутність негативної динаміки маси тіла, діареї та летальності у групі контрольної патології. Аналіз цих результатів підтверджує наявність тяжких побічних ефектів лікування гострого запалення СОПР диклофенаком натрію, а саме втрату маси тіла та діарею, а також високу летальність експериментальних тварин (33,3 %, $p<0,05$). При використанні IL-1Ra такі побічні ефекти та летальність відсутні.

Таким чином, результати експериментального дослідження обґрунтовують доцільність використання антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1Ra) для лікування запальних процесів СОПР, оскільки він виявляє ефективність та безпечність порівняно з традиційними протизапальними препаратами.

Джерела інформації:

1. Клітинська О.В., Мочалов Ю.О., Пупена Н.В. Сучасні погляди на вплив окремих представників мікрофлори на розвиток стоматологічних захворювань та уражень шлунково-кишкового тракту // Young Scientist. - 2014. - № 11. - С. 217-218.

2. Киричек Л.Т., Кальчук Р.О. Стресс-протекторы в коррекции воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта // Международный медицинский журнал. - 2012. - № 1. - С. 101-104.

3. Компендіум 2014 - лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка. - К.: МОРІОН, 2014. - Л-531 - Л-541.

4. Машковский М.Д. Лек. средства. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: РИА "Новая волна", 2006. - С. 170-171.

5. Y. Hnidyk, E. Paltov, I. Vilnova, V. Voronenko, Yu. Kryvko Peculiarities of mucosal tunic microstructural organization of the rat's lip and mouse angle within norm // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2013. - № 3. - С. 48.

6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод, рек. / Ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанов. - К.: Здоров'я, 2001. - С. 292-306.

7. Щокіна К.Г. Імунотропні властивості рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 // Український біофармацевтичний журнал. - 2010. - № 3. - С. 18-23.

8. Щёкина Е.Г. Роль цитокинов в развитии воспалительных заболеваний / Щёкина Е.Г., Коваленко Е.Н. // Український біофармацевтичний журнал. - 2008. - Т. 1, № 1. - С. 25-27.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 як засобу для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601