



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **88242**

(13) **U**

(51) МПК

A61P 3/10 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 10427**

(22) Дата подання заявки: **27.08.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.03.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **11.03.2014, Бюл.№ 5**

(72) Винахідник(и):

**Бухтіярова Ірина Петрівна (UA),
Дроговоз Світлана Мефодіївна (UA),
Іщенко Олександр Митрофанович (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ РАЛЕЙКІНУ (АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1) ЯК ЗАСОБУ
ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ**

(57) Реферат:

Застосування ралейкіну (антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1) як засобу гіпоглікемічної дії.

U
88242
UA

Корисна модель належить до фармації і медицини, а саме до засобів з гіпоглікемічною дією, і може бути використана для лікування цукрового діабету (ЦД) I типу (інсулінзалежного).

ЦД - хронічне ендокринно-обмінне захворювання, обумовлене дією ендегенних (генетичних) та екзогенних факторів, з абсолютною чи відносною недостатністю інсуліну, що веде до порушення всіх видів обміну речовин [1]. У структурі ендокринних захворювань ЦД посідає друге місце після патології щитоподібної залози. За даними Міжнародної федерації діабету 2011 року кількість хворих на ЦД у світі досягла 366 млн., а в 2030 році становитиме 552 млн. [2]. Поширеність ЦД в популяції, у середньому, становить 1-8,6 %. У 2011 році ЦД став причиною 4,6 млн. смертей у світі. У 2012 році в Україні зареєстровано понад 1 млн. хворих на ЦД (близько 2 % від усього населення країни), з них 10-15 % припадає на ЦД I типу [3]. Таким чином, на даний час одна людина з десяти у світі страждає на явну чи приховану форму ЦД. Тому оптимізація терапії ЦД є однією з актуальних медичних та соціальних проблем сучасності.

ЦД I типу розвивається в результаті недостатньої секреції (виділення) інсуліну підшлунковою залозою та характеризується хронічним підвищенням рівня цукру в крові. ЦД I типу є невиліковною хворобою. Найбільш ефективним методом терапії ЦД I типу є постійні підшкірні ін'єкції інсуліну протягом усього життя. Існує досить багато сучасних препаратів інсуліну (людські та тваринні, напівсинтетичні та біосинтетичні) [4].

Але відомо, що застосування інсулінотерапії може супроводжуватися значною кількістю ускладнень, що особливо небезпечно за умов довготривалої терапії. До основних побічних реакцій належать гіпоглікемічні стани, інсулінові ліподистрофії, алергічні реакції, інсулінові набряки, ожиріння, інсулінорезистентність, хронічне передозування інсуліну (синдром Сомоджі), гіперемія, свербіж у місці ін'єкції тощо [5]. В комплексній терапії ЦД I типу також використовують пероральні гіпоглікемічні засоби, наприклад метформін [6]. Останній входить до формуляра ліків в Україні, рекомендованих для терапії ЦД.

Велику кількість світових і вітчизняних досліджень присвячено розробці нових способів лікування ЦД з урахуванням його патогенетичних механізмів. Одним з перспективних напрямків оптимізації терапії ЦД є антицитокінова терапія.

За даними сучасних досліджень важливу роль у патогенезі ЦД обох типів відіграють прозапальні цитокіни, а саме: інтерлейкін-1 (ІЛ-1). Відомо, що ІЛ-1 пригнічує стимульовану глюкозою секрецію інсуліну та порушує нормальну структуру острівців Лангерганса, що призводить до зниження виживаності β -клітин та індукує їх апоптоз. Вищезазначене пов'язане з тим, що саме β -клітини мають найбільшу щільність рецепторів ІЛ-1. Тому препарати, які здатні гальмувати синтез та активність ІЛ-1, підвищувати виживаність та нормалізувати функціональну активність β -клітин підшлункової залози є перспективними антидіабетичними засобами [7, 8]. У переліку антидіабетичних засобів, що входять до формуляру ліків України, препарати з даним механізмом дії відсутні.

Задачею корисної моделі є розширення арсеналу антидіабетичних засобів для оптимізації можливостей лікування ЦД I типу.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (ралейкіну) як антидіабетичного засобу.

Гіпоглікемічна дія ралейкіну не відома з джерел інформації. Новий вид фармакологічної властивості ралейкіну виявлено авторами вперше експериментальним шляхом.

Корисна модель ілюструється наступним прикладом.

Приклад 1

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

Вивчення гіпоглікемічної дії ралейкіну проводили у співставленні з препаратами порівняння інсуліном (фармасулін Н виробництва БАТ "Фармак", р-н д/і 100 ОД/мл) та метформіном (діаформін виробництва БАТ "Фармак", табл. 0,5 г) на білих щурах самцях на моделі стрептозоцинового діабету, яку відтворювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозоцину ("Sigma", США) в дозі 70 мг/кг. Дану модель було вибрано за умов доброї відтворюваності та інформативності [9].

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

1. Інтактний контроль, n=6.
2. Контрольна патологія (модель стрептозоцинового діабету) - стрептозоцин, 70 мг/кг, n=7.
3. Ралейкін, 3 мг/кг (підшкірно) + стрептозоцин, n=6.
4. Ралейкін, 7 мг/кг (підшкірно) + стрептозоцин, n=6.
5. Ралейкін, 10 мг/кг (підшкірно) + стрептозоцин, n=6.
6. Інсулін, 0,5 ОД/кг [10] (підшкірно) + стрептозоцин, n=6.
7. Метформін, 30 мг/кг [11] (внутрішньошлунково) + стрептозоцин, n=6.

Дози ралейкіну було вибрано за даними попередніх досліджень [12]. Досліджувані препарати вводили в лікувальному режимі через 48 годин після відтворення модельної патології протягом 3 діб 1 раз на добу.

5 Як показники гіпоглікемічної дії вибрано зниження глікемії в динаміці та площі під глікемічною кривою (ПГК). Ці показники є основними та найбільш інформативними показниками гіпоглікемічної дії [9].

Вміст глюкози в крові оцінювали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози "Ексан-Г" (Литва), ПГК обчислювали за допомогою комп'ютерної програми "Mathlab" [9].

10 У разі обліку результатів у вигляді середня \pm стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Стюдента. Результати дослідження наведені в таблиці.

Таблиця

Гіпоглікемічна активність ралейкіну в умовах
високодозового стрептозоцинового діабету в щурів

Група тварин	Доза мг/кг	Вихідний рівень, ммоль/л	Динаміка базальної глікемії після введення препарату через (ммоль/л)			ПГК ммоль/л• хв.
			1 доба	2 доби	3 доби	
Інтактний контроль (n=6)	-	3,6 \pm 0,3	4,1 \pm 0,2	3,5 \pm 0,5	3,4 \pm 0,4	626,4 \pm 58,1
Контрольна патологія (n=7)	-	15,2 \pm 0,7*	15,4 \pm 0,4*	16,1 \pm 0,6*	15,9 \pm 0,7*	1241,7 \pm 71,3*
Ралейкін	3 (n=6)	15,6 \pm 0,3*	15,0 \pm 0,5*#	13,9 \pm 0,4*/**#	12,1 \pm 0,3*/**#	1167,6 \pm 70,2*#
	7 (n=6)	15,4 \pm 0,5*	11,9 \pm 0,6*/**#	9,8 \pm 0,7 */**#&	7,9 \pm 0,6*/**#	825,8 \pm 63,0*/**#&
	10 (n=6)	16,2 \pm 0,6*	12,2 \pm 0,7*/**#	11,7 \pm 0,6*/**#	8,5 \pm 0,9*/**#&	1078,4 \pm 52,5*/**#
Інсулін (n=6)	0,5 ОД/кг	16,0 \pm 0,4*	8,1 \pm 0,9/**	5,6 \pm 0,5/**	4,1 \pm 0,3**	697,3 \pm 45,8**
Метформін (n=6)	30	14,9 \pm 0,9*	13,7 \pm 1,1*#	12,8 \pm 0,8*/**#	10,1 \pm 0,5*/**#	1112,5 \pm 58,1*/**#

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * - до групи інтактного контролю; ** - до групи контрольної патології, # - до інсуліну, & - до метформіну; n - кількість тварин у групі.

15 Аналіз наведених в таблиці 1 результатів дослідження свідчить, що введення стрептозоцину призвело до розвитку абсолютної інсулінової недостатності у тварин внаслідок його прямого токсичного впливу на панкреатичні β -клітини [5]. Тобто під впливом стрептозоцину в щурів розвивається гострий некроз β -клітин та зниження секреції інсуліну. Це підтверджує виразна гіперглікемія, яка спостерігалась через 48 годин у всіх групах експериментальних тварин (табл. 1). У тварин групи контрольної патології рівень базальної гіперглікемії протягом наступних трьох діб не знижувався, що свідчить про відсутність спонтанної ремісії за умов використаної моделі діабету.

20 Одноразове введення ралейкіну в дозі 3 мг/кг не викликало достовірного зниження глікемії, але на другу та третю добу під впливом препарату спостерігалось достовірне зниження глікемії в 1,2 та 1,3 разу порівняно з аналогічним показником групи контрольної патології. Достовірного зменшення ПГК в даній групі щурів не спостерігалось.

30 Застосування ралейкіну в дозах 7 та 10 мг/кг сприяло достовірному зниженню глікемії на першу добу - в середньому в 1,3 разу, на другу - в 1,6 та 1,4 разу відповідно, на третю - в 2 та 1,8 разу відповідно, та достовірному зменшенню ПГК в 1,5 та 1,2 разу відповідно, але не викликало зниження рівня глікемії до показників інтактних тварин. За нормоглікемічною дією (впливом на базальну глікемію та ПГК) досліджуваний препарат в усіх дозах поступався референс-препарату інсуліну, але ралейкін в дозі 7 мг/кг на другу та третю добу застосування та за впливом на ПГК достовірно перевищував нормоглікемічну дію метформіну.

35 Таким чином, в умовах абсолютної інсулінової недостатності антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 ралейкін в дозі 7 мг/кг чинить гіпоглікемічну дію, за якою переважає дію референс-препарату метформіну. Тобто ралейкін є перспективним препаратом для застосування в комплексній терапії ЦД I типу як альтернатива метформіну.

Джерела інформації:

1. Дедов И.И. Сахарный диабет. Руководство для врачей / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. - М. - 2003. - С. 151-175.
2. Анциферов М.Б. Постоянная подкожная инфузия инсулина: эффективный метод
5 контроля сахарного диабета типа 1 / М.Б. Анциферов, О.М. Котешкова, С.А. Клейменова // Фарматека: медицинский журнал. Руководства и рекомендации для семейных и терапевтов. - 2010. - № 16. - С. 38-45.
3. Смирнова О.М. Перспективы лечения и профилактики сахарного диабета I типа // Сахарный диабет. - 2000. - № 2. - С. 13-16.
4. Аметов А.С. Современный взгляд на инсулинотерапию у больных сахарным диабетом /
10 А.С. Аметов, Е.В. Карпова // Фарматека: медицинский журнал. Руководства и рекомендации для семейных и терапевтов. - 2009. - № 17. - С. 73-78.
5. Компендіум 2007 - лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. - К.: МОРІОН, 2007. - Т. 2. - С. С-186-С-187.
6. Волчегорский И.А. Инсулинопотенцирующее действие антиоксидантов при
15 экспериментальном сахарном диабете / И.А. Волчегорский, Л.М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко // Проблемы эндокринологии: Двухмесячный научно-практический журнал. - 2010. - Т. 56, № 2. - С. 27-35.
7. Никонова Т.В. Перспективы антигенспецифической иммунотерапии при сахарном диабете
20 1 типа / Т.В. Никонова, Ю.В. Алексеева // Сахарный диабет. - 2012. - № 4. - С. 28-32.
8. Симбирцев А.С. Медицинские препараты на основе белков семейства интер-лейкина-1 / А.С. Симбирцев // В кн.: Справочник по иммунотерапии для практического врача. - СПб: Изд-во "Диалог", 2002. - С. 152-165.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод, рек. / за ред. член-кор. АМН України
25 О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001. - 528 с.
10. Николаев С.Л. Исследование метаболизма инсулина в эритроцитах крыс в норме и при экспериментальном диабете: Дис.....канд. биол. наук: 03.00.04-биохимия, Санкт-Петербург, 2000. - 181 с.
11. Шумейко О.Г. Експериментальне обґрунтування застосування екстракту з мідії
30 чорноморської (*Mytilus galloprovincialis* Lam.) у комплексній терапії цукрового діабету: Дис.....канд. мед. наук: 14.01.14 - ендокринологія, Х., 2009. - 153 с.
12. Щокіна К.Г. Органотропні ефекти рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (експериментальне дослідження): Дис.....докт. фарм. наук: 14.03.05 - фармакологія, Х., 2011. - 440 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування ралейкіну (антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1) як засобу гіпоглікемічної дії.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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