



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **103188**

(13) **U**

(51) МПК

**A61P 1/04** (2006.01)

**C07D 209/10** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2015 04723</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Кузнєцова Галина Миколаївна (UA), Линчак Оксана Валеріївна (UA), Рибальченко Володимир Корнійович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>15.05.2015</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.12.2015</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.12.2015, Бюл.№ 23</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА, вул. Володимирська, 60, м. Київ, 01601 (UA)</b>
	<b>(74)</b> Представник: <b>Солнцев В'ячеслав Сергійович</b>

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ 1-(4-СІ-БЕНЗИЛ)-3-СІ-4-(CF<sub>3</sub>-ФЕНІЛАМІНО)-1Н-ПІРОЛ-2,5-ДІОНУ ЯК ЗАСОБУ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ**

**(57)** Реферат:

Застосування 1-(4-СІ-бензил)-3-СІ-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1Н-пірол-2,5-діону як засобу лікування виразкового коліту.

**UA 103188 U**



Корисна модель належить до галузі біології і медицини і стосується застосування 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону у терапії виразкового коліту.

Виразковий коліт є поширеним захворюванням шлунково-кишкового тракту, хронічна форма якого підвищує ризик розвитку колоректального раку у 2-8 разів. Засобами лікування виразкового коліту є препарати на основі 5-аміносаліцилової кислоти (5-аміносаліцилова кислота, сульфасалазин, салофальк), які застосовуються при легких формах запальних захворювань кишечника, для підтримки ремісії, у комплексній терапії з глюкокортикоїдами місцево. Проте вони мають наступні недоліки [1]: малоефективні при важких та середньої тяжкості формах захворювання; мають високу частоту побічних ефектів (до 55 %); спричиняють порушення функцій органів травлення (нудота, блювота, діарея, анорексія, біль у животі, виразка шлунка, порушення функції печінки, гепатит, панкреатит); спричиняють порушення кровотворення (агранулоцитоз, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія); можуть викликати алергічні реакції.

При важких та гормонорезистентних і гормонозалежних формах виразкового коліту застосовують імунодепресанти (азатіоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин). Недоліками цих аналогів є [3]: необхідність тривалого застосування для отримання ефекту; порушення функцій органів травлення (нудота, блювота, анорексія, панкреатит, гепатит, холестази); порушення кровотворення; токсичне ураження нирок; опортуністичні інфекції через пригнічення імунітету.

Для лікування середньої та важкої форми виразкового коліту застосовують глюкокортикоїди (гідрокортизон, преднізолон) місцево (свічки, клізми) або внутрішньовенно, який приймається за найближчий аналог [2]. Недоліками цих засобів є: ризик виникнення гормональної залежності при тривалому застосуванні; пригнічення імунітету; порушення обміну речовин. При цьому ризик та тяжкість побічних ефектів зростають при тривалому прийомі препаратів.

Відомо, що похідне піролу 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон (далі MI-1) є конкурентним інгібітором тирозинкіназ, має антипроліферативні та проапоптичні властивості щодо трансформованих клітин [4], протипухлинну активність при хімічно індукваному раку товстої кишки щурів, має антиоксидантні властивості, є безпечним для органів травлення, виділення, репродукції та кровотворення при хронічному введенні [5-7].

В основу корисної моделі поставлена задача розробки способу лікування виразкового коліту, що є ефективним при середній та важкій формах виразкового коліту і при цьому безпечним при тривалому застосуванні, тобто не викликає гормональної залежності, не впливає на обмін речовин, не пригнічує кровотворення, не є гепато- і нефротоксичним, не подразнює слизові оболонки шлунково-кишкового тракту.

Суть корисної моделі полягає в тому, що вперше пропонується застосування 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону як засобу лікування виразкового коліту. Показано, що дана сполука за підбраної дози та технології введення в живий організм зменшує макро- та мікроскопічні прояви виразкового коліту на 82 % на моделі *in vivo*, сприяє відновленню цілісності слизової оболонки товстої кишки та нормалізації її окисно-відновного статусу. Технічний результат полягає в тому, що MI-1 на 29 % ефективніше зменшує макро- та мікроскопічні прояви коліту, на 53 % ефективніше відновлює окисно-відновний статус слизової оболонки товстої кишки - практично до рівня здорових тварин.

Приклад реалізації.

Експериментальний коліт у щурів самців лінії Wistar з середньою масою 210-230 г моделювали 2-кратним ректальним введенням 1 мл 4 % розчину оцтової кислоти з інтервалом в 1 тиждень. Через 2 тижні від початку експерименту спостерігали ознаки виразкового коліту на макро- (6 балів за 10 бальною шкалою) та мікрорівнях (5 балів за 11-бальною шкалою); порушення окисно-відновного статусу слизової оболонки товстої кишки; зростання навантаження на печінку (Табл. 1), що відповідає клінічній картині виразкового коліту середньої тяжкості. MI-1 у дозі 2,7 мг/кг [5-7] вводили щоденно інтрагастрально, розчиненим у соняшниковій олії (всього 0,1 мл): Як препарат порівняння використовували преднізолон - препарат базової терапії при виразковому коліті середньої тяжкості - у вигляді розчину для ін'єкції, який вводили у дозі 0,7 мг/кг щоденно внутрішньоочеревинно розведеним у фізіологічному розчині згідно з рекомендаціями до клінічного застосування при виразковому коліті. Перше введення сполук здійснювали через 2 години після першого введення оцтової кислоти.

MI-1 зменшує ступінь запалення слизової оболонки товстої кишки на 82 %: зменшує гіперемію, усуває виразки та нашарування на слизовій оболонці товстої кишки, усуває десквамацію поверхневого епітелію та значно зменшує діapedезні крововиливи у слизовій оболонці. Напроти, за умов дії преднізолону гіперемія слизової оболонки зберігається, також

маж місце спазм кишкової стінки. Тобто MI-1 на 29 % ефективніше за преднізолон усуває запалення слизової оболонки кишки.

Таблиця 1

Показники стану слизової оболонки товстої кишки щурів при дії MI-1 та преднізолону за умов виразкового коліту.

	контроль	коліт	коліт+преднізолон	коліт+MI-1
Пошкодження слизової оболонки на макрорівні	0 (відсутні)	6 (виразки, гіперемія, фібриноїдні та некротичні нашарування на ділянках понад 2 см уздовж товстої кишки)	2 (одна виразка без гіперемії та набряку кишкової стінки, або гіперемія без утворення виразок)	1 (локальна гіперемія, виразки відсутні)
Інтенсивність запального процесу				
Порушення цілісності слизової оболонки	0	1	0	0
Гіперемія та лейкоцитарна інфільтрація	0	3	1	1
Потовщення м'язової оболонки	0	0	1	0
Наявність крипт-абсцесів	0	1	0	0
Зменшення кількості келихоподібних клітин	0	0	0	0
Стан слизової оболонки (сумарна кількість балів)	0	11	4	2
АлАТ, мкмольпірувату/год.*мл	1,9±0,19	2,4±0,16 <sup>a</sup>	2,1±0,32	1,48±0,11 <sup>a</sup>
АсАТ, мкмольпірувату/год.*мл	2,54±0,27	2,34±0,19	2,54±0,3	2,18±0,23
Коефіцієнт де Рітиса	1,34	0,98	1,21	1,47
Супероксиддисмутаза, у.о./мг білка	316,21±27,54	190,02±16,87 <sup>a</sup>	298,23±23,65 <sup>b</sup>	278,34±35,78 <sup>b</sup>
Каталаза, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мг білка.хв	556,24±31,13	614,42±30,24	567,34±24,65	543,13±24,88
Малоновий діальдегід, ммоль/г білка	190,73±10,84	360,12±24,56 <sup>a</sup>	288,56±19,56 <sup>a, b</sup>	235,98±14,55 <sup>a,b,c</sup>
Карбонільні групи білків, ммоль/г білка	180,35±24,19	288,45±34,78 <sup>a</sup>	256, 87±36,97 <sup>a</sup>	205,37±23,65 <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> p≤0,05 порівняне з контролем;

<sup>b</sup> p≤0,05 порівняне з групою коліту;

<sup>c</sup> p≤0,05 порівняне з групою коліт+преднізолон.

- 5 Крім того, MI-1 сприяє нормалізації окисно-відновного балансу слизової оболонки - знижує рівні продуктів перекисного окиснення ліпідів: малонового діальдегіду - на 34 %, що ефективніше за преднізолон на 72 %, карбонільних груп білків - на 29 %, що в 1,6 рази ефективніше за дію преднізолону; підвищує рівень активності супероксиддисмутази - на 46 %, що на 19 % менше, ніж ефект преднізолону, та знижує рівень активності каталази на 11 %, що на рівні ефекту преднізолону. Також MI-1 сприяє зменшенню навантаження на печінку (наближає до норми коефіцієнт де Рітиса), як і преднізолон.
- 10

Таким чином, встановлено, що MI-1 зменшує макро- та мікроскопічні прояви коліту, сприяє відновленню цілісності покривного епітелію слизової оболонки товстої кишки щурів до рівня здорових тварин, відновлює окисно-відновний статус слизової оболонки практично до рівня

здорових тварин, зменшує навантаження на печінку як і преднізолон. Технічний результат полягає в тому, що MI-1 на 29 % ефективніше зменшує макро- та мікроскопічні прояви коліту, на 53 % ефективніше відновлює окисно-відновний статус слизової оболонки товстої кишки - практично до рівня здорових тварин.

5

Джерела інформації:

1. Cottone M., Renna S., Modesto I., Orlando A. Is 5-ASA still the treatment of choice for ulcerative colitis? // Curr. Drug Targets. - 2011. - V.12, #10. - P. 1396-405.

10 2. Копейкин В.Н. Механизмы формирования и система оптимизации лечения неспецифического язвенного колита у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук, М., 1996. - 38 с.

3. Bamba S., Tsujikawa T., Sasaki M., et.al. Immunomodulators and immunosuppressants for Japanese patients with ulcerative colitis. // ISRN Gastroenterol. - 2011. - V.2011. - P. 194324.

15 4. Дубініна Г.Г. Антипроліферативна дія нових похідних 1-(4-R-бензил)-3-R1-4-(R2-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону / Г.Г. Дубініна, С.М. Головач, В.О. Козловський [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2007. - Т.5, № 1. - С. 39-49.

5. Яблонська СВ., Філінська О.М., Островська Г.В., Рибальченко В.К. Оцінка гепатотоксичності нового похідного малеїміду з цитостатичною активністю і його вплив на пероксидне окислення та антиоксидантну систему печінки // Укр. біохім. журн. - 2009. - Т.81, № 5. - С. 83-92.

20 6. Кузнецова Г.М., Линчак О.В., Данилов М.О., Котляр І.П., Рибальченко В.К. Вплив похідних дигідропіролу та малеїміду на стан печінки і товстого кишечника щурів у нормі та за умов розвитку колоректального раку // Український біохімічний журнал. - 2013. - Т. 85, № 3. - С. 62-72.

25 7. Byelinska I.V., Rybalcheko V.K. Ostrovska G.V., Dyagil I.S. Hematological effect of protein kinase inhibitor maleimide derivative (1-(4-Cl-benzyl)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-phenylamino)-1h-pyrrole-2,5-dione) // Journal of Pre-Clinical and Clinical Research. - 2010. - V. 4, N 1.- P. 32-35.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30 Застосування 1-(4-Cl-бензил)-3-Cl-4-(CF<sub>3</sub>-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону як засобу лікування виразкового коліту.

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

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