



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50734 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 38/20

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 (АРІЛ-1) ЯК ЗАСОБУ АНТИАМНЕСТИЧНОЇ, ПРОТИСУДОМНОЇ ТА АНКсіОЛІТИЧНОЇ ДІЇ

1

2

(21) u200912498

(22) 03.12.2009

(24) 25.06.2010

(46) 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.

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

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Застосування антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) як засобу антиамнестичної, протисудомної та анксіолітичної дії.

Корисна модель відноситься до фармації і медицини, а саме, до засобів з антиамнестичною, протисудомною та анксіолітичною дією, зокрема, антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1, який може бути використаний при створенні лікарських засобів для лікування порушень пам'яті, епілепсії та судомних нападів різного походження, а також неврозів та інших наслідків стресу.

Характерними складовими існування людства в третьому тисячолітті є складні соціально-економічні умови, прискорення темпу життя, величезні об'єми інформації, постійна психоемоційна напруга, невпевненість у майбутньому [1, 2]. На тлі хронічних психоемоційних стресів розвиваються неврози та неврозоподібні стани, які часто супроводжуються загальними погіршеннями функції ЦНС, зокрема пам'яті, що вимагає комплексного підходу до лікування [3].

На цей час у медичній практиці для корекції та лікування таких станів широко використовується ноотропний засіб пірацетам покращує пластичний та енергетичний обмін, оптимізує гемодинаміку в головному мозку [4]. Але вживання пірацетаму може призвести до збудження центральної нервової системи, підвищеної дратівливості, порушень сну, диспепсичних явищ, порушень функцій печінки, алергічних реакцій; він здатний також загострювати перебіг коронарної недостатності та збільшувати масу тіла. Він протипоказаний до

застосовування у хворих на гостру ниркову недостатність, у дітей до 1 року [5].

Відомий препарат бензодіазепінового ряду діазепам володіє вираженою анксіолітичною та протисудомною дією, є еталонним препаратом групи для лікування неврозів та нейрогенних захворювань, ефективно зменшує напругу, страх, тривожність, неспокій, безсоння; поряд з цим широко застосовується при епілепсії, а також у разі судомних нападів різного походження, є універсальним протисудомним засобом для використання в педіатричній практиці, оскільки не пригнічує дихання [6].

Але вживання діазепаму може призвести до пригнічення центральної нервової системи, в'ялості, сонливості, загальмованості, м'язової слабкості, порушенню координації рухів, зниження психічних та фізичних реакцій, погіршенню пам'яті, зниженню потенції, і, що найважливіше, до розвитку лікарської залежності та наркоманії [7].

Завданням корисної моделі є розширення арсеналу антиамнестичних, протисудомних та анксіолітичних засобів для покращення якості лікування порушень пам'яті, епілепсії, судомних нападів та неврозів.

Поставлене завдання вирішується шляхом застосування антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) в якості засобу антиамнестичної, протисудомної та анксіолітичної дії.

(19) UA (11) 50734 (13) U

Антиамнестична, протисудомна та анксіолітична дія АРІЛ-1 не відома з джерел інформації. Авторами вперше було виявлено цей новий вид фармакологічної активності АРІЛ-1 експериментальним шляхом.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1

В якості об'єкта дослідження використано антагоніст рецепторів (АРІЛ-1), отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

Вивчення антиамнестичної дії АРІЛ-1 проводили у порівнянні з прототипом пірацетам за загальноживим тестом «Умовний рефлекс пасивного уникнення» (УРПУ) на білих мишах-самцях масою 15-20г на моделі порушення пам'яті, що викликана внутрішньоочеревинним введенням скополаміну в дозі 1,5мг/кг протягом 3 діб [8]. Контрольні миші отримували відповідну кількість води для ін'єкцій.

Лабораторних тварин розподілили на 6 груп відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Інтактний контроль, n=24.
2. Контрольна патологія (модель амнезії) - скополамін, 1,5мг/кг внутрішньоочеревинно, n=16.

3. Пірацетам (200мг/кг внутрішньом'язово) + скополамін, n=6.

4. АРІЛ-1, 5мг/кг + скополамін, n=10.

5. АРІЛ-1, 15мг/кг + скополамін, n=9.

Мишей групи інтактного контролю навчали УРПУ без амнезуючого впливу скополаміну. Порушення пам'яті моделювали за допомогою скополаміну через 30 хвилин після останнього введення АРІЛ-1 у різних дозах або пірацетаму. Далі тварин розміщували на освітленій платформі приладу для вивчення УРПУ та реєстрували латентний період безумовного рефлексу входу до темної камери, де у мишей вироблювали УРПУ шляхом впливу електричного струму 0,5-0,6мА через електродну підлогу. Через 24 години повторно визначали латентний період входу тварин до небезпечної темної камери. Мишей, які не відвідували її протягом 3 хвилин, вважали такими, що досягають критерію навченості, приймаючи латентний період за 180 секунд.

В якості показників антиамнестичної дії обрано збільшення латентного періоду входу до темної камери та кількість мишей, що досягають критерію навченості через 24 години після амнезуючого впливу скополаміну. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив АРІЛ-1 та пірацетаму на пам'ять за тестом УРПУ

№ п/п	Група, кількість тварин	Латентний період входу до темної камери, с		Кількість мишей, що досягли критерію навченості	Антиамнестична активність, %
		вихідний	через 24 години		
1	Інтактний контроль, n=24	13,8±1,4	157,1±5,8	19**	-
2	Скополамін, 1,5мг/кг (контрольна патологія), n=16	9,8±2,0	48,1±12,7*	1*	-
3	Пірацетам, 200мг/кг + скополамін, n=6	15,8±5,5	89,0±30,0*	1*	58,2
4	АРІЛ-1, 15мг/кг + скополамін, n=10	5,1±1,4*	125,6±17,0**	6**/•	71,1
5	АРІЛ-1, 5мг/кг + скополамін, n=9	7,9±2,5*	129,8±19,9**	5**/•	75,0

Примітка: * - достовірно по відношенню до інтактної групи (p≤0,05);

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

• - достовірно по відношенню до пірацетаму (p≤0,05).

Пірацетам чинив антиамнестичну дію, яка виражалася у достовірному збільшенні латентного періоду входу до темної камери в середньому в 5,6 рази відносно вихідного стану та у 1,8 рази відносно відповідного показника групи контрольної патології, 1 тварина досягла критерію навченості, що складає 16,7%. Антиамнестична активність пірацетаму становила 58%.

При застосуванні АРІЛ-1 в дозі 15мг/кг зафіксований більш виражений ефект - латентний період достовірно збільшився в середньому в 24,6 рази відносно вихідного стану та в 2,6 рази відносно показника групи контрольної патології. АРІЛ-1 в дозі 5мг/кг сприяв збільшенню латентного періоду входу в темну камеру в 16,4 рази відносно вихідного стану та в 2,7 рази перевищував показник групи контрольної патології.

В групах тварин, лікованих АРІЛ-1 в дозах 5 та 15мг/кг кількість мишей, які досягли критерію навченості, становила 55,6% та 60% відповідно. Цей показник достовірно переважає аналогічний показник в групі тварин, які отримували препарат порівняння. Антиамнестична активність субстанції АРІЛ-1 в обох дозах дорівнювалась 71,1-75%, що перевищує дію пірацетаму в 1,3 рази. Перевагою заявленої сполуки порівняно з прототипом за амнестичною дією є істотно більша активність, адже виражений антиамнестичний ефект вона виявляє у дозі в 20 разів меншій за діючу дозу пірацетаму.

Приклад 2

В якості об'єкта дослідження використано антагоніст рецепторів (АРІЛ-1), отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

Вивчення протисудомної дії АРІЛ-1 проводили у співставленні з препаратом порівняння діазепамом на білих мишах самцях масою 15-22г на моделі коразолових судом, яку відтворювали внутрішньоочеревинним введенням коразолу в дозі 90 мг/кг.

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

1. Контрольна патологія (модель коразолових судом) - коразол, 90мг/кг внутрішньоочеревинно, n=7.

2. АРІЛ-1, 15мг/кг (підшкірно) + коразол, n=8.

3. Коразол, 90мг/кг внутрішньоочеревинно n=27.

4. Діазепам (0,1мг/кг внутрішньоочеревинно) + коразол, n=27.

В якості показників протисудомної дії обрано латентний період та тривалість клоніко-судомного приступу в хвилих, тяжкість судом в балах, кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу, середню кількість тварин з клонічними та тонічними судомами, а також летальність в %. У разі обліку результатів у вигляді середня±стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Ст'юдента, у разі реєстрації результатів в альтернативній формі - за кутовим перетворенням Фішера.

Результати дослідження наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив АРІЛ-1 та діазепаму на перебіг коразолових судом у мишей

Показник	АРІЛ-1, 15мг/кг		Діазепам, 100 мг/кг	
	Контроль (n=7)	Дослід (n=8)	Контроль (n=27)	Дослід (n=8)
Латентний період клонікотонічних судом, хв.	2,8±0,3	9,1±3,4	3,9±0,3	8,2±1,6*
Тяжкість судом, бали	5,6±0,3	3,8±0,5*	5,8±0,1	4,4±0,6*
Кількість клонікотонічних судом на 1 мишу	6,1±1,7	3,3±1,1	4,0±0,4	2,5±0,6*
Кількість тварин з клонічними судомами, %	100	75*	100	88*
Кількість тварин з тонічними судомами, %	100	75*/**	93	50*
Тривалість судомного періоду, хв.	15,8±7,8	15,3±3,6	21,1±2,9	12,6±4,8
Час загибелі, хв.	18,6±7,9	20,2±3,9	25,0±3,4	20,8±8,4
Летальність, %	100	37,5*	93	38*

Примітка:

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

** - достовірно по відношенню до діазепаму (p≤0,05).

Аналіз даних таблиці 2 свідчить, що в групі тварин, які отримували діазепам, тривалість латентного періоду судомних нападів достовірно збільшився в 2,1 рази, зменшилася тривалість судомного періоду в 1,7 рази, час загибелі тварин знизився в 1,2 рази. Спостерігалось зниження тяжкості (в 1,3 рази) та кількості клонічних та тонічних судомних нападів на 1 тварину (в 1,6 рази). Клонічні напади зафіксовані у 88% мишей, тонічні - у 50%, що достовірно в 1,5 рази нижче, ніж аналогічний показник в групі мишей, які отримували АРІЛ-1. Показник летальності в групах мишей, що отримували АРІЛ-1 та діазепам співпадають (37,5-38%).

При застосуванні АРІЛ-1 в дозі 15мг/кг латентний період судомних нападів вірогідно збільшувався у середньому в 3,3 рази, тяжкість судом знижувалася у 1,5 рази та у 1,8 рази зменшувалася кількість судом на 1 тварину відносно показника групи контрольної патології.

Таким чином, антагоніст рецептора інтерлейкіну-1 чинить виражений протисудомний ефект, за яким не поступається препарату порівняння діазепаму, але значно переважає його за безпечністю і може бути рекомендований для застосування

АРІЛ-1 в якості ефективного засобу протисудомної дії для лікування хворих з судомними нападами та епілепсією.

Приклад 3

У якості об'єкта дослідження використано антагоніст рецепторів (АРІЛ-1), отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

Дослідження по встановленню анксиолітичної активності АРІЛ-1 проводили за тестами «Стрижня, який обертається», «Піднесеного хрестоподібного лабіриту» та «Відкритого поля» на інтактних білих мишах-самцях масою 15-22г [9].

Вплив АРІЛ-1 на тривожність піддослідних тварин досліджували за тестом піднесеного хрестоподібного лабіриту. Лабораторних тварин розподілили на 5 груп відповідно до препарату, що вони одержували, та його доз:

1. Інтактний контроль.

2. АРІЛ-1, 5мг/кг.

3. АРІЛ-1, 15мг/кг.

4. Інтактний контроль для діазепаму.

5. Діазепам, 10мг/кг.

За критерії оцінки анксиолітичної активності вибрані наступні показники: час латентного періоду входу до темної камери, час загального пере-

бування у світлих та темних відсіках, кількість переходів із відсіка до відсіка, кількість болюсів та уринацій.

Паралельно досліджували вплив АРІЛ-1 на м'язовий тонус та координацію рухів за тестом «Стрижень, що обертається», оскільки діазепам при застосуванні проявляє виражену міорелаксуючу дію. Критерієм оцінки впливу на м'язів тонус та координацію рухів вибрано кількість мишей, що за певні проміжки часу впали зі стандартного стрижня, що обертається зі швидкістю 10об/хв.

АРІЛ-1 вводили підшкірно у вигляді ін'єкційного розчину в дозах 5мг/кг та 15мг/кг. Препарат порівняння діазепам вводили внутрішньом'язово у дозі 10мг/кг. Контрольні тварини отримували відповідну кількість дистильованої води.

Результати дослідження наведені в таблицях 3-4.

Аналіз наведених в таблиці 3 результатів дослідження свідчить, що введення АРІЛ-1 в обох дозах сприяло помірному збільшенню латентного періоду входу тварин до темного відсіку в 2,2-3 рази, часу перебування у світлих рукавах лабіринту в 1,4-1,6 рази, але при цьому не викликало суттєвих змін показників емоційності, тобто АРІЛ-1 поряд з анксиолітичною, протитривожною дією не викликає пригнічення ЦНС та не виявляє седативного впливу. Діазепам значно збільшує латентний період входу тварин до темного відсіку в 15,8 рази та час перебування у світлих рукавах лабіринту в 1,6 рази, але при цьому достовірно знижує показники емоційності (кількість переходів, фекальних болюсів та уринацій). Тобто хоча АРІЛ-1 в обох випадках поступається діазепаму за проти тривожною дією, але на відміну від останнього проявляє селективну анксиолітичну дію без пригнічення ЦНС.

Таблиця 3

Вплив АРІЛ-1 та діазепаму на поведінку мишей у тесті «Піднесеного хрестоподібного лабіринту» та на м'язовий тонус та координацію рухів за тестом «Стрижень, що обертається»

Показники	АРІЛ-1			Діазепам (10мг/кг)	
	Контроль (n=16)	5мг/кг (n=16)	15мг/кг (n=16)	контроль (n=12)	дослід (n=13)
Латентний період входу до темного відсіку, с	9,8±6,3	22,1±3,5	29,0±6,4*	5,8±2,5	97,5±10,1*
Загальний час перебування у світлих відсіках, с	60,2±12,7	94,6±9,4*	83,5±10,8	82,9±24,0	215±34,0*
Час перебування у темних відсіках, с	240,4±12,7	205,4±9,6* (-15%)	212,4±10,8 (-12%)	216±23,0	86,9±33,8* (-60%)
Кількість переходів	1,9±0,6	1,9±0,4	3,3±0,6	10,2±2,7	2,3±0,4*
Кількість фекальних болюсів та уринацій	1,2±0,3	1,8±0,3	1,1±0,2	1,4±0,4	0,3±0,1*
Кількість мишей, які випали зі стрижня, що обертається (абс. %)					
Час утримання на стрижні	n=10	n=10	n=10	n=7	n=7
До 30 с	8/80%	7/70%	8/80%	1/14%	5/71%**
До 1 хв	2/20%	3/30%	2/20%	2/28%	5/71%
До 2 хв	0	1/10%	0	2/28%	5/71%
До 5 хв	0	0	0	3/43%	7/100%**
До 10 хв	0	0	0	4/57%	7/100%**

Примітка: * - достовірно по відношенню до контрольної патології ($p \leq 0,05$),

** - достовірно по відношенню до групи вихідного контролю ($p \leq 0,01$).

За результатами тесту «Стрижень, що обертається» АРІЛ-1 не виявляє вираженого негативного впливу на м'язовий тонус та координацію рухів на відміну від діазепаму, який навіть при одноразовому введенні викликає достовірне зниження тонусу скелетних м'язів та погіршення координації рухів піддослідних тварин.

Для подальшої оцінки спектра психотропної активності АРІЛ-1 вивчали поведінку тварин в тесті відкритого поля, що дозволяло оцінити локомоторну активність, дослідницьку активність, вегетативне супроводження емоційних реакцій під впливом досліджуваної речовини [8]. Результати дослідження наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Вплив АРІЛ-1 на поведінку мишей в тесті «Відкритого поля»

Показники	Інтактний контроль (n=16)	АРІЛ-1	
		5 мг/кг (n=10)	15 мг/кг (n=16)
Кількість:			
- перетнутих квадратів	46,9±3,8	47,4±3,4	59,2±4,1*
- вертикальних вставань	9,1±1,1	13,6±1,0*	14,4±2,1*
Кількість обстежених відвіров	25,7±1,8	25,7±1,6	26,0±1,5
Емоційні та вегетативні реакції:			
- грумінг	1,3±0,2	0,4±0,2*	0,6±0,1
- полюси	0,6±0,1	0,8±0,3	0,9±0,2
- уринації	0,2±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1
- сума показників	2,1±0,3	4,9±0,6	1,6±0,4
Сума всіх активностей	83,8±4,4	88,0±5,0	101,2±6,5*

Примітка: * - достовірно по відношенню до інтактного контролю ($p \leq 0,05$).

Аналіз даних таблиці 4 свідчить, що АРІЛ-1 в дозах 5мг/кг та 15мг/кг сприяє достовірному підвищенню локомоторної активності, не пригнічує дослідницької поведінки та не викликає змін інших показників емоційного стану інтактних тварин. АРІЛ-1 в дозі 15мг/кг достовірно підвищує суму всіх активностей в 1,2 рази, тобто сприяє психомоторній активації. Отже, дію АРІЛ-1 можна вважати достатньо анкіоселективною.

Таким чином, антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 може бути рекомендований для застосування в якості ефективного засобу антиамнестичної, протисудомної та анкіолітичної дії, який може бути рекомендований для використання при створенні лікарських засобів для лікування порушень пам'яті, епілепсії та судомних нападів різного походження, а також неврозів та інших наслідків стресу.

Джерела інформації

1. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р., Сидорова И.В. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее //Новости медицины и фармации. - 2004. - №14 (155). - С.10.

2. Масштаб неврологических и психиатрических проблем в последнем десятилетии XX века и тенденции их будущего развития в свете статистическо-эпидемиологических данных ВОЗ //Журн. неврол. и психиатр. - 1999. - №1. - С.56-63.

3. Вознесенская Т.Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий //Практикующему неврологу. - 2007. - №2 (12). - С.43-49.

4. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериги Н.Н. Пирацетам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) //Психиатрия и психофармакотерапия. - 2000. - Т.2, №6. - С.178-184.

5. Компендіум 2007 - лікарські препарати /За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. - К.: МОРИОН, 2007. - Т.1. - С.Л. - 1002-1003.

6. Компендіум 2007 - лікарські препарати /За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. - К.: МОРИОН, 2007. - Т.2. - С.С.-65 - С.-66.

7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2т. - Т.1. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. - С.111-113.

8. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ /Т.А. Воронина, Р.У. Островская //Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - Москва: Ремедиум, 2005. - С.153-158.

9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод, рек. /за ред. членкор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001. - С.352-361.