



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110444** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
A61K 35/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2014 11840**
(22) Дата подання заявки: **03.11.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.12.2015**
(41) Публікація відомостей про заяву: **27.04.2015, Бюл.№ 8**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.12.2015, Бюл.№ 24**

- (72) Винахідник(и):
**Клеванова Вікторія Сергіївна (UA),
Тржецинський Сергій Дмитрович (UA)**
- (73) Власник(и):
**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,**
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035
(UA),
Клеванова Вікторія Сергіївна,
вул. Каховська, 28, смт Кушугум,
Запорізький р-н, Запорізька обл., 70450
(UA),
Тржецинський Сергій Дмитрович,
вул. Грязнова, 75, кв. 1, м. Запоріжжя,
69002 (UA)
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
UA 89735 U, 25.04.2014
Nathan D. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. - 2009. -Vol.32. -P. 1-11.
CN 1251771 A, 03.05.2000
UA 89175 U, 10.04.2014
UA 51473 A, 15.11.2002
Каминский А. В. Метформин - основа для медикаментозного лечения сахарного диабета 2-го типа / А. В. Каминский // Международный эндокринологический журнал.- 2010.- №2 (26).- С. 32-36.

(54) ПРОТИДІАБЕТИЧНИЙ ЗАСІБ

(57) Реферат:

Винахід належить до протидіабетичного засобу з рослинної сировини у формі відвару, виготовленого з підземних органів чорноголовника родовикового.

UA 110444 C2

Винахід належить до медицини та фармації, а саме до фармакогнозії, фармакології та ендокринології, і може бути використаний для лікування або профілактики цукрового діабету 2 типу.

5 Цукровий діабет є одним з найпоширеніших тяжких захворювань сьогодення. Кількість хворих збільшується з кожним роком з переважанням хворих саме на інсуліннезалежний діабет (цукровий діабет 2 типу).

10 Концепція розвитку цукрового діабету 2 типу заснована на наявності двох фундаментальних патофізіологічних дефектів: інсулінорезистентності та дисфункції β -клітин підшлункової залози. При цьому обидва феномени існують, обумовлюючи та обтяжуючи один одного, і випереджають маніфестацію захворювання на багато років [1].

За сучасними уявленнями, інсулінорезистентність є глибинним патофізіологічним дефектом, що запускає каскад патологічних реакцій і що призводить до формування цілого комплексу порушень та захворювань [2].

15 Для всіх хворих на цукровий діабет 2-го типу найефективнішим препаратом є метформін. Це відображено в міжнародному стандарті з лікування гіперглікемії - консенсусі Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації вивчення діабету (АДА/ЕАІД) [3], який був підтриманий всіма провідними експертами та організаціями [4].

20 Важливою ланкою в механізмі дії метформіну є зменшення вираженості інсулінорезистентності та стимуляція засвоєння глюкози м'язовими клітинами [4]. Однак серед недоліків метформіну слід відзначити його побічні ефекти, які обумовлені розвитком лактацидозу та шлунково-кишкових розладів [5].

25 Найбільш близьким за технічною суттю та результатом, що досягається, є засіб з рослинної сировини, що проявляє гіпоглікемічну дію (Патент України № 89735, МПК А61К 36/40, А61Р 3/10. Лікувально-профілактичний засіб із гіпоглікемічною дією з листя кизилу // Промислова власність. - 2014.- бюл. 8).

Спільними суттєвими ознаками прототипу і винаходу, є такі:

засіб виготовлений з рослинної сировини;

засіб має гіпоглікемічну дію.

30 Але прототип не має здатності знижувати інсулінорезистентність та відновлювати толерантність до глюкози, являє собою спирто-водний екстракт, що ускладнює та здорожує його отримання.

35 В основу винаходу поставлено задачу розширення арсеналу протидіабетичних засобів з рослинної сировини шляхом використання чорноголовника родовикового, що підвищить гіпоглікемічний ефект та надасть засобу властивості зменшувати резистентність до інсуліну та відновлювати толерантність до глюкози.

Поставлена задача вирішується тим, що у протидіабетичному засобі з рослинної сировини, що проявляє гіпоглікемічну дію, новим є те, що він є відваром і виготовлений з підземних органів чорноголовника родовикового.

40 Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому.

Отриманий відвар з підземних органів чорноголовника родовикового має вищий гіпоглікемічний ефект. Відвар має властивість зменшувати резистентність до інсуліну, відновлювати толерантність до глюкози та покращувати вуглеводневий обмін в умовах інсуліннезалежного діабету.

45 Технологічна схема приготування відвару простіша, та є не такою затратною, в порівнянні з отриманням спиртоводних екстрактів. Відвар, як водна витяжка з лікарської рослинної сировини, є індиферентною та доступною лікарською формою. Як розчинник, вода має переваги перед спиртом, так як розчиняє безліч лікарських речовин, не осаджує білки та ферменти, не є легкозаймистою рідиною та сумісна з окисниками.

50 Рослина, з якої виготовлений відвар, широко поширена по всій території України, не примхлива та легко піддається культивуванню.

Відвар готують згідно з правилами Фармакопеї XI таким чином. 10,0 г подрібненої до 3 мм рослинної сировини поміщають в попередньо прогріту фарфорову інфундирку, заливають розрахованою кількістю води кімнатної температури, закривають кришкою і нагрівають на киплячій водяній бані протягом 30 хвилин при періодичному помішуванні. Після закінчення зазначеного вище часу інфундирку знімають з водяної бані і охолоджують при кімнатній температурі 10 хвилин, після чого проціджують в мірний циліндр за допомогою прес-цідилки через подвійний шар марлі і ватний тампон в горлі лійки, віджимають залишок рослинного матеріалу і додають воду через той же рослинний матеріал до 100 мл. Отриманий відвар являє собою легкорухливу рідину, світло-коричневого забарвлення з терпко-гіркуватим запахом.

Винахід пояснюється прикладами.

Приклад 1.

Оцінку гіпоглікемічної дії відвару коренів чорноголовника родовикового проводили на моделі дексаметазонового діабету.

5 Експериментальні дослідження проводились на білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 200-220 г, які утримувалися в стандартних умовах віварію з доступом до води *ad libitum*.

10 Окрім групи тварин, що отримувала відвар підземних органів чорноголовника родовикового, також були група діабетичних тварин, які отримують за аналогічною схемою плацебо (діабетичний контроль), група інтактних тварин (інтактний контроль) та група діабетичних тварин, яким вводили референс-препарат.

Відвар чорноголовника родовикового (ВЧР) вводився перорально в дозі 10 мл/кг. Група діабетичного контролю одержувала еквівалентну кількість води дистильованої як плацебо.

15 Моделювання інсулінорезистентності проводили за допомогою надмірних доз глюкокортикоїдів. Протягом 15 діб, в один і той же час, тваринам щодня внутрішньом'язово вводили розчин дексаметазону (KRKA) у дозі 0,1 мг/кг для індукції інсуліннезалежного стероїдного діабету [6].

20 Як референс-препарат був використаний гліклазид, свіжоприготовлену суспензію якого вводили перорально в дозі 50 мг/кг. Оскільки у гризунів на відміну від людини та м'ясоїдних тварин (собаки, кішки) всмоктування препаратів сульфонілсечовини гальмується через незначну кількість лугів у кишечнику, гліклазид, як похідне сульфонілсечовини, вводили з додаванням лугу, який утворює з вищезазначеним похідними добре розчинні солі, що сприяє їх швидкому всмоктуванню.

25 Виражена гіпоглікемічна дія, була підтверджена при проведенні орального тесту толерантності до глюкози. Так, площа під глікемічною кривою у тварин діабетичного контролю майже в два рази перевищувала відповідну площу у щурів інтактного контролю. У свою чергу, площа під глікемічною кривою у тварин, які отримували ВЧР та референс-препарат достовірно не відрізнялися від такої площі у щурів інтактного контролю (табл. 1).

30 У результаті проведення короткого інсулінового тесту встановлено, що у тварин інтактного контролю рівень глюкози через 30 хв. після введення інсуліну знижувався у середньому на 60,2 %, в той час, як у тварин діабетичного контролю цей показник склав 37,5 %, що підтверджує розвиток інсулінорезистентності. У тварин, що отримували ВЧР та референс-препарат, процентний показник зниження глюкози при проведенні інсулінової проби достовірно відрізнявся від такого в групі діабетичного контролю та склав 54,2 % та 47,1 % відповідно, що

35 добре свідчить про здатність ВЧР на рівні з гліклазидом стримувати розвиток інсулінорезистентності (табл. 1).
В групі інтактного контролю, через 90 хвилин після введення розчину адреналіну гідрохлориду, рівень глюкози підвищився на 143,8 %. Після введення розчину адреналіну гідрохлориду групі діабетичного контролю, було зареєстровано різке підвищення рівня глюкози в крові на 278,7 %, що свідчить про значне збільшення чутливості до стимулюючої дії адреналіну на процеси глюконеогенезу в умовах індукованої інсулінорезистентності. У групі, що одержувала ВЧР, відбулось підняття рівня глюкози на 142,6 %, що на 136,1 % менше показника контрольної групи та достовірно відрізняється від останнього. У групі, що отримувала референс-препарат реакція на адреналін була найменш вираженою, так як рівень глюкози

45 через 90 хвилин зріс всього на 97,6 %, що свідчить про гальмування чутливості до дії адреналіну на процеси глюконеогенезу під впливом препарату (табл. 1).
Отримані результати свідчать, що застосування ВЧР порушує формування патологічних змін вуглеводного обміну в умовах інсуліннезалежного діабету. Зниження ступеня резистентності клітин до інсуліну та толерантності до глюкози під впливом ВЧР наближаються

50 до таких, як при застосуванні гліклазиду.

Таблиця 1

Вплив ВЧР на показники глюкозного гомеостазу у щурів з дексаметазоновим діабетом, ($X \pm S_x$),
n=7

Група	Площа під глікемічною кривою під час ОТТГ, ммоль/лхв	Зниження рівня глюкози крові під час короткого інсулінового тесту, %	Площа під глікемічною кривою під час адреналінової гіперглікемії, ммоль/л-хв
Інтактний контроль	372,7±45,3 ^{###}	60,2±1,9 ^{###}	675,0±37,5 ^{###}
Діабетичний контроль	668,9±30,4 ^{**}	37,6±1,3 ^{**}	1109,9±70,5 ^{**}
Діабет+ ВЧР	319,9±7,3 ^{###}	55,1±1,5 ^{###}	627,2±16,8 ^{###}
Діабет+Референс-препарат	376,0±24,9 ^{###}	47,3±2,7 [#]	387,1±69,5 ^{###}

Примітки: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ - статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками групи "інтактний контроль"; # - $p < 0,05$, ### - $p < 0,01$ - статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками групи "діабетичний контроль".

Приклад 2.

Заявлені активності відвару вивчали також на моделі дієти з підвищеним вмістом жирів.

Для моделювання інсулінорезистентності, протягом 12 тижнів тварини утримувались на високожировій дієті, в якій співвідношення білків, жирів та вуглеводів склало 6,5:52,5:41,0 % від загальної калорійності. Тварини інтактного контролю утримувались на стандартній дієті, в якій співвідношення білків, жирів та вуглеводів складало 15,7:2,83:81,5 % від загальної калорійності їжі. Після 56 днів дієти, протягом останніх 28 днів, щодня проводилося пероральне введення ВЧР та референс-препарату. Як референс-препарат використали похідне бігуанідів - метформін в дозі 150 мг/кг.

Підтвердженням розвитку інсулінорезистентності за умов високожирової дієти, було значне зменшення показника процентного зниження рівня глюкози під час проведення короткого інсулінового тесту у щурів діабетичного контролю. Так, рівень глюкози у тварин інтактного контролю через 30 хв. після введення інсуліну знижувався на 66,7 %, а у тварин діабетичного контролю - на 42 %. Пероральне застосування ВЧР, подібно до референс-препарату ефективно стримувало розвиток інсулінорезистентності за умов високожирової дієти, про що свідчать результати короткого інсулінового тесту. У групі, яка отримувала ВЧР, відбулось зниження рівня глюкози під впливом інсуліну на 57,7 %, а в групі, що отримувала референс-препарат (метформін) на 57,9 %. Отримані дані з достовірною вірогідністю відрізняються від показника діабетичного контролю та свідчать про здатність покращувати чутливість до інсуліну на тлі високожирового екзогенного навантаження (табл. 2).

Утримання тварин на дієті з підвищеним вмістом жирів призводило до формування інсулінорезистентності та інтолерантності до глюкози, що підтверджено в оральному тесті толерантності до глюкози.

Від початку проведення оральному тесті толерантності до глюкози в групі діабетичного контролю, на відміну від групи інтактного контролю, відбулося різке зростання концентрації глюкози крові, що підтверджує наявність зниженої чутливості β -клітин підшлункової залози до глюкози.

Оцінку глікемічної реакції при проведенні тесту толерантності до вуглеводів здійснювали при порівнянні площі під кривими. Так, було встановлено, що площа під глікемічною кривою в групі діабетичного контролю була в рази більшою за аналогічну площу групи інтактного контролю, що з достовірною вірогідністю підтверджує формування інсулінорезистентності та інтолерантності до глюкози в групі діабетичного контролю (табл. 2).

Пероральне введення тваринам ВЧР та референс-препарату стримувало розвиток досліджуваних порушень у вуглеводневому обміні, що достовірно підтверджено при порівнянні площ під глікемічними кривими. Розрахована площа під глікемічною кривою у тварин, які отримували ВЧР та метформін, достовірно відрізнялася від в групі діабетичного контролю і наближалася до значення у групі інтактного контролю (табл. 2).

Рівень базальної глікемії через 28 днів від початку введення ВЧР в умовах високожирової дієти був меншим на 20,65 % в порівнянні діабетичним контролем, що підтверджує ефективність застосування ВЧР, як гіпоглікемічного засобу.

Таблиця 2

Вплив ВЧР на показники глюкозного гомеостазу у щурів за умов високожирової дієти, ($X \pm S_x$), n=6

Група	Базальний рівень глікемії на 56 день експерименту, ммоль/л	Площа під кривою під час ОТТГ, ммоль/л•хв	Зниження рівня глюкози крові під час короткого інсулінового тесту, %
Інтактний контроль	6,2±0,16	276,6±13,0 [#]	66,5±3,2 ^{##}
Діабетичний контроль	6,5±0,13	377,7±38,5 [*]	42,1±3,3 ^{**}
Діабет+ВЧР	5,2±0,21 ^{**}	228,0±18,4 ^{##}	57,7±1,8 ^{##}
Діабет+Референс-препарат	5,1±0,17 ^{**}	247,8±30,2 ^{##}	57,9±0,9 ^{##}

Примітки: * - p<0,05, ** - p<0,01 - статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками інтактного контролю; # - p<0,05, ## - p<0,01 - статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками діабетичного контролю.

Виявлені властивості відвару чорноголовника родовикового, обґрунтовують доцільність та перспективність його використання як засобу для профілактики та лікування цукрового діабету 2 типу на основі рослинної сировини.

Список використаної літератури.

1. Демидова Т. Ю. Коррекция инсулинорезистентности обеспечивает многофакторную стратегию управления сахарного диабета 2 типа / Т. Ю. Демидова, Е.Н. Ерохина // Русский медицинский журнал.- 2007.-№11.-с. 87-89.

2. Маньковский Б.Н. Инсулинорезистентность: механизмы формирования и возможные пути коррекции / Б.Н. Маньковский // Рациональная фармакотерапия.- 2007.- №1.- с. 56-59.

3. Nathan D. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. - 2009. -Vol.32. -P. 1-11.

4. Каминский А. В. Метформин - основа для медикаментозного лечения сахарного диабета 2-го типа / А. В. Каминский // Международный эндокринологический журнал.- 2010.- №2 (26).- с. 32-36.

5. Cusi K. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus / K. Cusi, F. Consoli, R.A. DeFronzo // J Clin Endocrinol Metab.- 1996.- № 81.- P. 4059-4067.

6. Доклинические исследования лекарственных средств: метод, рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. - К., 2002. - С. 78-95.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Протидіабетичний засіб з рослинної сировини, що проявляє гіпоглікемічну дію, який **відрізняється** тим, що він є відваром і виготовлений з підземних органів чорноголовника родовикового.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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