



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 89726

(13) U

(51) МПК

A61P 5/50 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

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

(21) Номер заявки: **u 2013 14600**

(22) Дата подання заявки: **13.12.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.04.2014**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.04.2014, Бюл.№ 8**

(72) Винахідник(и):

**Калапко Олена Миколаївна (UA),  
Папонов Борис Володимирович (UA),  
Львов Сергій Віталєвич (RU),  
Штриголь Сергій Юрійович (UA)**

(73) Власник(и):

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

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ N,N'-(ЕТАН-1,2-ДІІЛ)БІС(ХІНОЛІН-2-КАРБОКСАМІДУ) ЯК ЗАСОБУ З ГІПОГЛІКЕМІЧНОЮ ДІЄЮ**

**(57) Реферат:**

Застосування N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) як засобу з гіпоглікемічною дією.

UA 89726 U



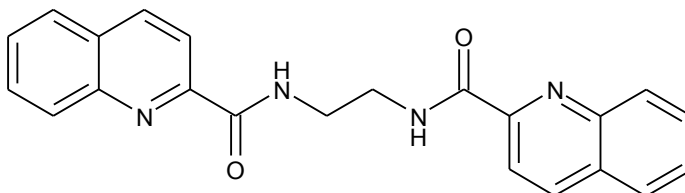
Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до синтетичних засобів із гіпоглікемічною дією.

Поширеність цукрового діабету, в тому числі 2 типу, постійно зростає. Це захворювання посідає важливе місце в структурі смертності населення та серед причин порушення працездатності та погіршення якості життя. Асортимент пероральних цукрознижувальних засобів на сьогодні представлений бігуанідами (метформін), похідними сульфонілсечовини (глібенкламід, глімепірид та ін.), інгібіторами альфа-глюкозидази (акарбоза), тіозалідиндіонами (розіглітазон), репаглінідом та ексенатидом. Перелічені засоби мають низку недоліків, до яких можна віднести не завжди достатню широту терапевтичної дії, ризик гіпоглікемії, побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (насамперед печінки), алергійні реакції. Тому пошук нових гіпоглікемічних засобів слід вважати важливою проблемою сучасної фармації та медицини.

У сучасному лікуванні цукрового діабету 2 типу застосовується препарат групи бігуанідів метформін [1]. Його використовують для монотерапії або в комбінації з похідними сульфонілсечовини, а іноді й при цукровому діабеті 1 типу (сумісно з інсуліном). Проте метформіну притаманні такі побічні ефекти як диспепсія (нудота, зниження апетиту, метеоризм, діарея, металевий присмак у роті), порушення функції печінки, лактатоацидоз, мегалобластна анемія та алергічні реакції (еритема, свербіж, шкірні висипання [1].

В основу корисної моделі поставлена задача розширення арсеналу засобів з гіпоглікемічною дією за рахунок застосування відомої хімічної сполуки за новим призначенням - для зниження підвищеного вмісту глюкози в крові, що сприяє можливості індивідуалізації фармакотерапії цукрового діабету.

Поставлена задача вирішується таким чином, що як лікувальний засіб з гіпоглікемічною дією використовують N, N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксамід). Ця сполука формули



in vitro має протипухлинні властивості шляхом посилення апоптозу та активації каспази-3 [2]. Інформація щодо впливу N, N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) на обмін вуглеводів, в т. ч. щодо гіпоглікемічної дії, у літературі відсутня.

Авторами вперше було виявлено гіпоглікемічну дію N, N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду). Корисна модель ілюструється прикладом.

Приклад. Досліджено вплив заявленого засобу на вміст глюкози в крові гіперглікемічних тварин (щурів-самців масою 200-220 г) з алоксановою моделлю цукрового діабету. Для моделювання цукрового діабету щурам після 24-годинної деривації їжі вводили алоксан моногідрат (Sigma, США) одноразово підшкірно в дозі 150 мг/кг у вигляді 5 % розчину в ацетатному буфері, рН 4,5 [3]. Контрольним інтактним тваринам замість алоксану вводили еквівалентний об'єм ізотонічного розчину натрію хлориду. Через 10 діб, коли вміст глюкози в крові тварин, яким вводили алоксан, перевищував 11 ммоль/л (глікемію контролювали в пробах крові, які брали з кінчика хвоста, глюкозооксидазним методом за допомогою стандартних наборів "Реагент"), щурів розділили на такі групи:

1. Інтактний контроль (n=10) - щурам вводили внутрішньочеревинно ізотонічний розчин натрію хлориду.

2. Тварини групи модельної патології із алоксановим цукровим діабетом (n=7), яким також вводили внутрішньочеревинно ізотонічний розчин натрію хлориду.

3. Тварини з алоксановим цукровим діабетом (n=5), яким вводили внутрішньочеревинно суспензію N, N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду), стабілізовану Твіном-80, у дозі 1,5 мг/кг.

4. Тварини з алоксановим цукровим діабетом (n=5), яким вводили внутрішньочеревинно розчин препарату порівняння метформіну, доза 100 мг/кг.

5. Тварини з алоксановим цукровим діабетом (n=5), яким вводили внутрішньочеревинно суспензію N, N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду), стабілізовану Твіном-80, у дозі 1,5 мг/кг, та через 20 хв. розчин субстанції метформіну в дозі 100 мг/кг, що дозволяло оцінити характер взаємодії цих препаратів.

При виборі дози метформіну керувались даними літератури [4].

Напередодні вивчення впливу досліджуваних препаратів на вміст глюкози в крові тварин на 12 год. залишали без їжі. До введення досліджуваних речовин та через 1,5 год. після введення

брали проби крові з кінчика хвоста, в яких фотоколориметрично визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом.

Кількісні дані піддавали статистичній обробці з використанням критерію t Ст'юдента для визначення міжгрупових відмінностей та парного критерію Т Вілкоксона для визначення внутрішньогрупових відмінностей динаміки вмісту глюкози в крові [5]. Результати наведено в таблиці.

Таблиця

Вплив N, N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду), метформіну та їх комбінації на вміст глюкози в крові щурів з алоксановою моделлю цукрового діабету,  $M \pm m$

№ п/п	Умови досліджу, група тварин	N	Глюкоза крові, ммоль/л		
			вихідний	через 1,5 год.	зміни, %
1	Інтактний контроль	10	4,22±0,33		
2	Моделюна патологія (алоксановий діабет)	7	20,35±2,59*	19,52±3,31*	-4,08
3	Алоксановий діабет + N, N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксамід), 1,5 мг/кг	5	19,35±3,71*	8,29±2,70 <sup>^</sup>	-57,2
4	Алоксановий діабет + метформін, 100 мг/кг	5	20,28±4,12*	12,75±2,64 <sup>^</sup> *	-37,1
5	Алоксановий діабет + N, N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксамід) (1,5 мг/кг) + метформін, 100 мг/кг	5	18,51±2,05*	6,04±2,26 <sup>^</sup>	-67,4

Примітка. Статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ): \* - з показником інтактного контролю, <sup>^</sup> - з вихідним показником тієї ж групи, # - з показником групи модельної патології через 1,5 год. після введення препарату.

Як свідчить аналіз даних таблиці, в усіх групах щурів із моделлю цукрового діабету вихідний рівень глюкози в крові коливався в середньому від 18,51 ммоль/л до 20,35 ммоль/л, що достовірно (в 4,4-4,8 рази) перевищує показник здорових інтактних тварин. У групі щурів модельної патології через 1,5 год. після взяття вихідної проби крові мала місце невірогідна тенденція до зниження глікемії у середньому на 4,08 %, що знаходиться в межах похибки методу визначення. На тлі N, N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) глікемія знизилася в середньому на 57,2 % відносно вихідного значення та була вірогідно нижчою, ніж у групі модельної патології ( $p < 0,05$ ), проте не сягнула статистично значущих відмінностей з показником інтактних тварин. Гіпоглікемічний ефект метформіну був слабшим (вміст глюкози знизився на 37,1 % відносно вихідного, що не сягнуло статистично значущих відмінностей із синхронним показником групи модельної патології, і залишився вірогідно підвищеним відносно показника інтактних щурів). Найефективнішим виявився гіпоглікемічний ефект сумісного застосування N, N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) та метформіну: вміст глюкози в крові зменшився в середньому на 67,4 % відносно вихідного та не мав вірогідних відмінностей від показника інтактних тварин.

Таким чином, доведено, що застосування N, N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) у низькій дозі 1,5 мг/кг в умовах моделі цукрового діабету чинить достовірну гіпоглікемічну дію, за якою перевищує метформін у дозі 100 мг/кг. Застосування N, N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) посилює гіпоглікемічний ефект метформіну, що свідчить про можливість підвищення, у випадку необхідності, ефективності цукрознижувальної терапії за рахунок комбінації N, N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) з відомим протидіабетичним препаратом метформіном. Застосування N, N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) як гіпоглікемічного засобу сприятиме індивідуалізації фармакотерапії хворих на цукровий діабет.

Джерела інформації:

1. Компендиум 2011 - лекарственные препараты / Под ред. В.И. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2011. - С. 1010-1011.

2. Synthesis and biological evaluation of heteroaryldiamines as cytotoxic agents, apoptosis inducers and caspase-3 activators / M. Echeverria, B. Mendivil, L. Cordeu et al. // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. - 2006. - Vol.339. - P. 182-192.

3. Dave K.R. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat / K.R. Dave, S.S. Katyare // J. of Endocrinology. - 2002. - Vol. 175, № 1. - P. 241-250.

4. Cheng J.T, Huang C.C, Liu I.M, Tzeng T.F, Chang C.J. Novel mechanism for plasma glucose-lowering action of metformin in streptozotocin-induced diabetic rats // Diabetes. - 2006. - Vol. 55. - P. 819-825.

5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ОАО "Издательство "Медицина", 2005. - С. 763-772.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) як засобу з гіпоглікемічною дією.

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

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