



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104448** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 36/23** (2006.01)**A61K 135/00** (2006.01)**A61P 3/10** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2011 09246	(72) Винахідник(и):	Товчига Ольга Володимирівна (UA), Штриголь Сергій Юрійович (UA), Степанова Світлана Іванівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	25.07.2011	(73) Власник(и):	НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків-2, 61002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.02.2014	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	UA 75181, C2, 15.03.2006. UA 76891 C2, 15.09.2006. Компендиум 2009 - лекарственные препараты / Под. ред. В.Н. Ковалева, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2009. - с. 126. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Rutaceae-Elaeagnaceae. - Л.: Наука, 1988. - с. 69. Лікарські рослини: Енциклопед. довід. / Відп. ред. А.М. Гродзинський. - К.: Голов, ред. УРЕ, 1990. - с. 487. Товчига О.В. Вивчення гіпоурикемічних, урикозуричних та протизапальних властивостей препаратів <i>Aegopodium podagraria</i> L. // Фармаком. - 2008. - № 2. - с. 77-82. Prior R.M., Lundgaard M.E., Light M.E. et al. Anti- inflammatory activity of <i>Aegopodium podagraria</i> L. // <i>Planta Med.</i> - 2007. - Vol. 73, № 9. - P. 827-828. Ferreira de Moura, Ribeiro C, de Oliveira J.A. et al. Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols // <i>Br. J. Nutr.</i> - 2009.-Vol. 101, № 8. - P. 1178-1184. Товчига О.В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпоурикемічної дії яглиці звичайної (<i>Aegopodium podagraria</i> L.) як основа для створення лікарських засобів. Автореферат дис... канд.фарм.наук. Харків 2009. Anonymous: <i>Ammi majus</i> L. Database for North African Medicinal and Aromatic Plants [он-лайн], 2011 [знайдено 2013-04-23]. Знайдено в Інтернет: <URL: http://www.uicnmed.org/nabp/database/HTM/PDF/p7.pdf
(41) Публікація відомостей про заявку:	11.06.2012, Бюл.№ 11		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.02.2014, Бюл.№ 3		

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 20% НАСТОЙКИ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ НА 70% СПИРТУ ЕТИЛОВОМУ ЯК ЗАСОБУ З ГІПОГЛІКЕМІЧНОЮ ДІЄЮ**(57) Реферат:**

Винахід належить до фармації та медицини, до засобів рослинного походження з гіпоглікемічною дією, а саме до створення монокомпонентного засобу рослинного походження з гіпоглікемічною дією, низькою токсичністю, з доступної сировини за простою технологією. Відповідно до винаходу використовують 20% настойку надземної частини яглиці звичайної

UA 104448 C2

(*Aegorodium podagraria* L.) на 70% спирту етиловому як засобу, що достовірно зменшує вміст глюкози в крові.

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до засобів рослинного походження з гіпоглікемічною дією.

Поширеність цукрового діабету та метаболічного синдрому Невпинно зростає. Цукровий діабет займає важливе місце в структурі смертності населення, а також серед причин порушення працездатності та погіршення якості життя. Асортимент пероральних гіпоглікемічних засобів на сьогодні представлений бігуанідами (метформін), похідними сульфонілсечовини (глібенкламід, гліпізид, гліквідон, гліпазид, глімеіпирид), інгібіторами альфа-глікозидази (акарбоза), тіозолідиндіонами (розіглітазон, піоглітазон), а також репаглінідом та ексенатидом. До недоліків перелічених засобів можна віднести не завжди достатню широту терапевтичної дії, ризик гіпоглікемії, інші побічні ефекти (перш за все з боку шлунково-кишкового тракту, стану печінки "системи кровотворення, а також алергічні реакції), переважно високу вартість [1]. Більш того, деякі широко вживані лікарські препарати (тіазидні діуретики та неселективні β -адреноблокатори), які сприятливо виливають на прогноз при серцево-судинних захворюваннях, здатні чинити негативну дію на обмін вуглеводів [2]. Тому вдосконалення шляхів корекції порушень обміну вуглеводів залишається важливою проблемою.

Актуальним завданням є створення засобів із багатокомпонентним механізмом впливу на патогенез порушень обміну вуглеводів. У цьому аспекті привертають увагу препарати рослинного походження, склад і механізм дії яких є комплексним. У той же час бракує фітопрепаратів із суворо доведеною ефективністю та безпечністю. Єдиним гіпоглікемічним лікарським препаратом рослинного походження, зареєстрованим в Україні, на сьогодні є збір "Арфазетин", до складу якого входять пагони чорниці й стулки плодів квасолі - по 20 %, кореневище з коренями заманихи і плоди шипшини - по 15 %, трава хвощу польового, трава звіробою, квітки ромашки аптечної - по 10 %. Збір "Арфазетин" використовують при цукровому діабеті II типу легкого та середнього ступеня тяжкості [3].

Проте, компоненти цього збору здатні спричиняти низку побічних ефектів, особливо вірогідних за курсового прийому, що його вимагає цукровий діабет. Так, трава хвощу польового може спричинити подразнювальну дію на нирки, протипоказана при нефритах та нефрозах [4]. Біологічно активні речовини трави звіробою характеризуються значним ризиком взаємодії з лікарськими препаратами різних груп у зв'язку зі впливом на систему цитохромів печінки, а також можливістю фотосенсибілізації та диспепсії [3]. Препарати ромашки аптечної мають високу алергонебезпечність [5]. Кореневище з коренями заманихи за основною фармакологічною дією належить до тонізувальних засобів, які внаслідок значної активності потребують обережності при застосуванні, можуть порушувати сон [6].

Відомий цукрознижувальний збір, що не містить вищеперерахованих компонентів та перевищує збір "Арфазетин" за ефективністю в експерименті [7]. Засіб містить плоди розторопші плямистої, траву споришу, кукурудзяні рильця, коріння цикорію, насіння льону звичайного, листя брусниці. Проте цей засіб, як і збір "Арфазетин", містить декілька видів рослинної сировини, що збільшує можливість несприятливої взаємодії діючих речовин. Лікарська форма збору не є зручною для використання пацієнтом і значно зменшує комплайнс, а отже й ефективність лікування. Крім того, приготування витяжки самим хворим неминуче спричиняє варіабельність складу даної витяжки.

Відомий лікувально-профілактичний засіб з урикозуричною дією у формі 20 % настоянки яглиці звичайної на 70 % спирту етиловому. Цей засіб вірогідно збільшує виведення сечової кислоти нирками [8].

Задачею винаходу є створення нового монокомпонентного засобу рослинного походження з достовірною гіпоглікемічною дією, низькою токсичністю, з доступної сировини за простою технологією.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що як лікувально-профілактичний засіб із гіпоглікемічною дією використовують 20 % настоянку яглиці звичайної на 70 % спирту етиловому.

Яглиця звичайна (*Aegorodium podagraria* L.) - багаторічна трав'яниста рослина родини селерові (*Ariaceae*) - є перспективним об'єктом для створення лікувально-профілактичних засобів у зв'язку з хімічним складом [9] та значною сировинною базою в Україні [10]. Рослина віддавна використовується як харчова [10], що свідчить про високий ступінь безпечності.

Відома нефропротекторна дія екстракту яглиці [11]. Настоянка яглиці, крім вищезазначеної урикозуричної дії, здатна зменшувати вміст сечової кислоти в крові на моделі порушень пуринового обміну, виявляти мембранопротекторний ефект на моделі осмотичного гемолізу та протидіяти процесу запалення на моделі карагенінового набряку [12]. Протизапальна активність витяжок із яглиці доведена також *in vitro* [13].

Багатокомпонентний склад яглиці звичайної із наявністю фенольних сполук, компонентів білково-полісахаридного комплексу, вітамінів, макро- та мікроелементів, яким притаманний

сприятливий вплив на обмін речовин, високий ступінь безпечності сировини та сприятливий профіль супутніх видів активності зумовили доцільність вивчення впливу препаратів рослини на обмін вуглеводів.

Інформація щодо впливу препаратів яглиці звичайної на обмін вуглеводів, у т.ч. щодо гіпоглікемічної дії, у літературі відсутня.

Авторами вперше було виявлено гіпоглікемічну дію 20 % настойки яглиці звичайної на 70 % етиловому спирту.

Заявлений засіб отримують методом дробної мацерації 70 % спиртом етиловим у співвідношенні сировина: екстрагент 1:5 за відомою технологією [8]. Авторами доведено, що гіпоглікемічна дія притаманна саме витягці з надземної частини яглиці звичайної, одержаному екстракцією 70 % спиртом етиловим.

Заявлений засіб одержують простим, доступним способом, який може бути здійснено в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств за допомогою стандартного обладнання.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

Вивчали вплив заявленого засобу на вміст глюкози в крові інтактних нормоглікемічних тварин (щурів-самців масою 160-210 г). Як препарат порівняння використано офіційний протидіабетичний збір "Арфазетин". Заявлений засіб та збір "Арфазетин" вводили тваринам внутрішньошлунково протягом 7 днів одноразово щоденно. Заявлений засіб використано у дозах 1 мл/кг та 5 мл/кг. Заявлений засіб перед введенням позбавляли спирту. Збір "Арфазетин" у вигляді настою вводили в дозі 18 мл/кг, що виявляла найвищу ефективність в експерименті на щурах. Контрольні тварини одержували внутрішньошлунково відповідну кількість води. На 8 добу щурам, попередньо позбавленим корму протягом 12 год., вводили останню дозу заявленого засобу та препарату порівняння, через 30-40 хв відбирали проби капілярної крові з судин кінчика хвоста, у яких визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом.

Результати дослідження наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Вплив курсового введення заявленого засобу та арфазетину на вміст глюкози в плазмі крові щурів, $M \pm m$

Показники	Контроль (n=11)	Заявлений засіб, 1 мл/кг (n=9)	Заявлений засіб, 5 мл/кг (n=10)	Настій збору "Арфазетин", 18 мл/кг (n=7)
Вміст глюкози в плазмі крові, мМ/л	4,22±0,18	4,37±0,32	3,81±0,13*	3,90±0,31

Примітка. * - статистично значущі відмінності з показниками контрольних тварин ($p < 0,05$), аналіз здійснено за критерієм W Вілкоксона.

Аналіз даних табл. 1 свідчить, що заявленому засобу притаманна гіпоглікемічна дія. За вираженістю гіпоглікемічної дії заявлений засіб не поступається офіційному зборові "Арфазетину". Останній в умовах дослідження виявляв чітку тенденцію до зниження вмісту глюкози в крові, однак внаслідок міжіндивідуальних розбіжностей відмінності від групи інтактного контролю не досягли статистичної значущості. У той же час, на тлі заявленого засобу в дозі 5 мл/кг вміст глюкози в крові зменшується достовірно. При цьому гіпоглікемічна дія є дозозалежною. Слід зазначити, що заявлений засіб в ефективній дозі 5 мл/кг (як і препарат порівняння) не спричиняє небезпечних грубих зсувів метаболічних процесів, а саме вираженої гіпоглікемії.

Приклад 2

Для більш повної характеристики гіпоглікемічної дії заявленого засобу визначали його ефективність у тесті толерантності до глюкози. Лабораторних тварин (щури-самці масою 160-210 г) розподілили на 4 групи, що одержували відповідно:

1) заявлений засіб, 1 мл/кг (n=7).

2) заявлений засіб, 5 мл/кг (n=6).

3) настій збору "Арфазетин", 18 мл/кг, (n=5).

4) воду (інтактний контроль) (n=6).

Зазначені засоби (заявлений засіб, позбавлений спирту, та збір "Арфазетин" у вигляді настою), а також воду у відповідній кількості (у групі інтактного контролю) вводили тваринам внутрішньошлунково один раз на добу щоденно протягом 9 днів. За 12 год. до початку експерименту щурів позбавляли корму. Через 30-40 хв після введення останньої дози препаратів відбирали вихідні проби крові з судин кінчика хвоста, вводили у шлунок глюкозне навантаження (2 г/кг у вигляді 20 % розчину), за 30, 60, 120 хв повторювали відбір крові [14], у якій визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом. Площу під глікемічними кривими окремих тварин розраховували за "методом трапецій".

Результати дослідження наведено в табл. 2.

Таблица 2

Вплив курсового введення заявленого засобу та арфазетину на вміст глюкози в плазмі крові щурів у навантажувальному тесті, $M \pm m$

Показник		Інтактний контроль	Заявлений засіб, 1 мл/кг	Заявлений засіб, 5 мл/кг	Настій збору "Арфазетин", 18 мл/кг
Вміст глюкози в плазмі крові, мМ/л	Вихідний стан	4,19±0,22	4,34±0,33	3,94±0,15	3,94±0,38
	30 хв	5,46±0,34	6,34±0,75	5,17±0,47	5,64±0,50
	60 хв	5,61±0,20	5,38±0,92	4,99±0,37	5,05±0,35
	120 хв	5,51±0,55	5,05±0,56	4,16±0,37*	4,31±0,28
Площа під глікемічною кривою, мМ×хв/л		644±15,2	649±58,9	563±29,9*	585±13,3*

Примітка. * - статистично значущі відмінності з показниками контрольних тварин ($p < 0,05$), аналіз здійснено за критерієм W Вілкоксона.

Аналіз даних табл. 1 свідчить, що заявлений засіб, як і збір "Арфазетин", достовірно зменшує площу під глікемічними кривими, що підтверджує його цукрознижувальну дію. При цьому в обох засобів вірогідний вплив на утилізацію глюкози, а не на її всмоктування в шлунково-кишковому тракті, оскільки суттєве зменшення рівня глюкози в крові спостерігалось на 60 та 120 хв дослідження. На відміну від збору "Арфазетин", заявлений засіб забезпечував достовірне зменшення вмісту глюкози в крові на 120 хв. Вплив на утилізацію глюкози периферичними тканинами є цінним компонентом механізму дії гіпоглікемічних засобів.

Таким чином, 20 % настойка яглиці звичайної на 70 % спирту етиловому чинить достовірну гіпоглікемічну дію, за вираженістю якої перевищує офіційний збір "Арфазетин". Вона характеризується наступними позитивними ознаками: монокомпонентний склад, що зменшує ризик взаємодії діючих речовин та виявлення побічних ефектів, високий ступінь безпечності вихідної сировини (надземної частини яглиці звичайної): низька токсичність, відсутність негативного впливу на серцево-судинну систему, функцію нирок та печінки, шлунково-кишкового тракту навіть при тривалому прийомі, можливість застосування як із метою лікування, так і з метою профілактики. Настойка одержується з доступної сировини за простим способом, який може бути здійснено в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств за допомогою стандартного обладнання та відзначається зручністю у використанні. Її застосування сприятиме індивідуалізації фармакотерапії та підвищенню її безпеки.

Джерела інформації:

1. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск другий. - К., 2010. - с. 337-344.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2002. - В 2 Т. - Т. 1 - С. 254-257, 478.
3. Компендиум 2009 - лекарственные препараты / Под. ред. В.Н. Ковалева, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2009. - с. 126.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2002. - В 2 Т. - Т. 1 - с. 491.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2002. - В 2 Т. - Т. 1 - с. 634.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2002. - В 2 Т. - Т. 1 - с. 133.
7. Патент № 75181, С2, Україна, з. 2004021149, МПК А61К 36/00 (2006) / Цукрознижувальний лікарський збір. В.П. Черних, Л.В. Яковлева, Г.С. Болоховець, В.С. Кисличенко, О.Ю. Кошова. Заявл. 17.02.2004; Надрук. 15.03.2006; Бюл. № 3. - 6 с.

8. Патент № 76891, C2, Україна, з. а200500030, МПК А61К 36/23 (2006.01), А61К 13/02 (2006.01), А61К 19/05 (2006.01). / Лікувально-профілактичний засіб з урикозуричною дією. О.В. Товчига, С.Ю. Штриголь, С.І. Степанова. Заявл. 04.01.2005; Надрук. 15.09.2006; Бюл. № 9. - 3 с.

9. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Rutaceae-Elaeagnaceae. - Л.: Наука, 1988. - с. 69.

10. Лікарські рослини: Енциклопед. довід. / Відп. ред. А.М. Гродзинський. - К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. - с. 487.

11. Патент № 85892, C2, Україна, з. а200701563, МПК А61К 36/23 (2006.01), А61К 135/00 (2006.01) / Лікувально-профілактичний засіб з нефропротекторною дією. О.В. Товчига, С.Ю. Штриголь, С.І. Степанова. Заявл. 14.02.2007; Надрук. 10.03.2009; Бюл. № 5. - 3 с.

12. Товчига О.В. Вивчення гіпоурикемічних, урикозуричних та протизапальних властивостей препаратів *Aegopodium podagraria* L. // Фармаком. - 2008. - № 2. - С. 77-82.

13. Prior R.M., Lundgaard M.E., Light M.E. et al. Anti-inflammatory activity of *Aegopodium podagraria* L. // *Planta Med.* -2007. - Vol. 73, № 9. - P. 827-828.

14. Ferreira de Moura, Ribeiro C, de Oliveira J.A. et al. Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols // *Br. J. Nutr.* -2009. -Vol. 101, № 8. - P. 1178-1184.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

Застосування 20% настойки яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на 70% спирту етиловому як засобу з гіпоглікемічною дією.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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