



УКРАЇНА

(19) UA (11) 29740 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 36/00
A61K 9/20

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ГІПОГЛІКЕМІЧНИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ

1

(21) u200710734

(22) 28.09.2007

(24) 25.01.2008

(72) КУЦАНЯН АКОП СУРІКОВИЧ, UA, КОВАЛЬОВ
СЕРПІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA, СИТНІК
ОЛЕКСІЙ ГРИГОРОВИЧ, UA, ДМИТРИЄВСЬКИЙ
ДМИТРО ІВАНОВИЧ, UA, КОВАЛЬОВ
ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ, UA

(73) КУЦАНЯН АКОП СУРІКОВИЧ, UA, КОВАЛЬОВ
СЕРПІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA, СИТНІК
ОЛЕКСІЙ ГРИГОРОВИЧ, UA, ДМИТРИЄВСЬКИЙ

2

ДМИТРО ІВАНОВИЧ, UA, КОВАЛЬОВ
ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ, UA

(56)

(57) Гіпоглікемічний засіб у формі ректальних
супозиторіїв, що містить діючу речовину та
допоміжну речовину, який відрізняється тим, що
як діючу речовину застосовують гліфазин, а як
допоміжну речовину - сплав поліетиленоксидів
1500 та 400, при наступному співвідношенні
компонентів, мас. %:

гліфазин

поліетиленоксиди 1500 та 400

Корисна модель відноситься до медицини і
фармації, а точніше до створення нового
лікарського гіпоглікемічного засобу тривалої дії і
може бути використана для лікування
інсулінозалежного діабету середньої важкості.

Цукровий діабет є дуже розповсюдженою
хворобою, яка характеризується тенденцією до
безперервного зросту, розвитком численних
ускладнень, ранньою інвалідизацією та високою
смертністю. Цукровий діабет (diabetes mellitus) -
хронічне ендокринно-обмінне захворювання,
обумовлене абсолютною або відносною
недостатністю інсуліну (гормону, що виробляється
бета-клітинами підшлункової залози), яке
розвивається в результаті дії різних екзогенно-
ендогенних чинників. Частіше діабет розвивається
на тлі генетичної схильності та характеризується
порушенням процесів утилізації глюкози у вигляді
некомпенсованої гіперглікемії, що приводить до
системних структурно-метаболических порушень.

Центральне місце у патогенезі цукрового
діабету належить органічному або
функціональному ураженню бета-клітин
панкреатичних островків підшлункової залози, що
призводить до недостатності синтезу інсуліну.

Проблема створення засобів з широким
спектром фармакологічної дії для лікування
цукрового діабету актуальна для сучасної
медицини.

В цей час існують три класи антидіабетичних
засобів - гормон інсуліну, сульфаніламід та

бігуаніди [Хим.-фарм. журнал, т. 12, Ш 8, 1978, с.
13-20; Труды Горьковского мед. института, вып.
55, 1974, с. 82-90].

Але кожному з вказаних класів
антидіабетичних засобів притаманні певні
недоліки, що проявляються в першу чергу в таких
побічних явищах, як слабкість, головний біль,
сонливість, нудота, алергічні реакції, а в
запущених випадках - втрата свідомості, судороги,
ослаблення серцевої діяльності.

Відомий лікарський засіб нікотинамід
[Nicotinamide may extend remission phase in insulin-
dependent diabetes/Ph. Vague, B.Vialettes,
V.Lassman-Vague et al. // Lancet. - Vol. 1., 1981, p.
619 - 620], який має ефективну антидіабетогенну
дію і застосовується для індукції ремісії цукрового
діабету. Внаслідок вузької фармакологічної дії
засіб звичайно використовується у комплексній
терапії цукрового діабету у сполученні з іншими
засобами. До того ж, при тривалому використанні
нікотинаміду проявляється його коканцерогенний
ефект.

Крім вказаних антидіабетичних засобів у
вітчизній та зарубіжній медичній практиці
активно досліджується можливість використання
для лікування діабету засобів, що отримані з
рослин, яким властива м'якість дії і практична
відсутність побічних явищ. Лікарські рослини
широко використовуються для лікування цукрового
діабету. Вони здатні забезпечити зниження цукру в

(13) U
(11) 29740
(19) UA

крові, сприяють нормалізації обміну речовин, попереджують тяжкі ускладнення.

Відомий рослинний засіб лікування діабету з розторопши [UA, №29567]. Розторопша допомагає знижувати рівень цукру в крові.

Одним з найбільш відомих рослинних засобів лікування діабету є, наприклад женьшень [Материалы изучения женьшеня и лимонника, Л., т. 3, 1958, с. 88-92]. Женьшень підсилює дію інсуліну, сприяє толерантності організму до вуглеводів і дозволяє зменшувати дозу інсуліну, а також кількість його ін'єкцій.

Відомо й багато інших засобів, які отримують з рослин і які мають гіпоглікемічну активність. Це препарати з жолудів дуба, козлятник або галега лікарняна, листя волоського горіха та деякі інші.

Найближчим до заявленого засобу за основною фармакологічною дією є сульфамідний препарат глібенкламід [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1984. - Т.1. - с 560.], який має виражену цукрознижувачу активність і призначений для лікування цукрового діабету II типу. Подібно іншим протидіабетичним похідним сульфонілсечовини він є стимулятором бетаклітин підшлункової залози (клітин, що виробляють інсулін).

Проте відомий препарат має вузькоспрямовану фармакологічну дію, а при його довготривалому введенні проявляється діабетогенний (пошкоджуючий бета-клітини) ефект. Поряд з гіпоглікемічним (знижувачим рівень цукру у крові) ефектом, глібенкламід знижує рівень холестерину у крові та знижує тромбогенні властивості крові.

Виникла задача розширення асортименту антидіабетичних засобів рослинного походження, які мають необхідний комплекс властивостей, що визначають їх високу лікувальну активність.

В основу корисної моделі поставлено завдання створення нового гіпоглікемічного засобу у формі ректальних супозиторіїв для лікування інсулінозалежного цукрового діабету, в якому шляхом створення оригінальної композиції з діючої речовини та допоміжних речовин досягається оптимальне поєднання технологічних властивостей лікарської форми з вираженням гіпоглікемічним ефектом і низькою токсичністю засобу. Засіб характеризується вираженою імунотропною дією та сприяє регенерації β -клітин підшлункової залози.

Поставлена задача вирішується таким чином, що гіпоглікемічний засіб у формі ректальних супозиторіїв, який проявляє цукрознижувачу, антидіабетогенну дію, містить як діючу речовину - гліфазин, а як допоміжні речовини сплав поліетиленоксиду-1500 та поліетиленоксиду-400, при співвідношенні мас. %:

Гліфазин	0,025-0,150
Поліетиленоксиди 1500 та 400	1,2-4,0

Діюча речовина гліфазин - це субстанція, що отримана з трави квасолі звичайної та золотистої [A.C.№10814, 1983 г.] проявляє виражений гіпоглікемічний ефект та сприяє регенерації β -клітин підшлункової залози.

Вивчення цукрознижувачої активності гліфазину почалось з вивчення активності

основних біологічних речовин, що входять до складу субстанції, а саме флавоноїди, амінокислоти, феноли. Було встановлено, що група флавоноїдів проявляє найбільш високу гіпоглікемічну активність. Амінокислоти також володіють специфічною активністю. Фенольні з'єднання збільшують кількість Ca^{2+} у крові, таким чином сприяють регенерації β -клітин.

Для гліфазину властива мембраностабілізуюча дія, вплив на якісний склад клітинних мембран, за рахунок чого виникає збільшення в них вільних жирних кислот і фосфоліпідів та зменшення кількості тригліцеридів і холестеролестерів.

Експериментальні дослідження показали, що рослинний комплекс є препарат для лікування інсулінозалежного діабету середньої важкості, при тривалому застосуванні не впливає на показники периферичної крові, серцево-судинної системи, функціональної активності печінки та нирок, не має алергізуючої та мутагенної дії, не проявляє тератогену та ембріотоксичну активність. Крім того, гліфазин є активним імунотропним, відноситься до речовин антиоксидантної дії і має протекторну активність.

Субстанція гліфазину високогігроскопічна і може бути використана тільки в лікарській формі, що захищає її від впливу кисня повітря. Автори визначили, що найбільш прийнятна по формі та способу застосування лікарська форма гліфазину - супозиторії.

Гіпоглікемічний засіб у формі ректальних супозиторіїв дозволить виключити ін'єкційне застосування препарату, забезпечити спрощення застосування та зберігання лікувального засобу, виключити ускладнення, які виникають при застосуванні ін'єкційної форми, розширити арсенал гіпоглікемічних засобів тривалої дії, уникнути необхідності дотримання суворого температурного режиму та правил асептики та антисептики, запропонувати хворим з інсулінозалежними станами якісно новий стиль життя.

Терапевтичну дозу діючої речовини у складі засобу визначено експериментальним шляхом у дослідах на тваринах.

Якісний і кількісний вміст допоміжних речовин засобу визначено експериментальним шляхом, їх сукупність обумовлює як фізико-хімічні (технологічні) показники лікарської форми (супозиторіїв) так і ступінь фармакологічної активності засобу, при цьому забезпечується стійкість лікарської форми як фармацевтичної композиції.

Варіанти складів засобу наведені у таблиці 1.

Засіб за варіантом 2 оптимальний за фізико-хімічними показниками і має ефективну фармакологічну дію.

Кількісний вміст компонентів допоміжних речовин за варіантами 1, 3 не відповідає заявленим параметрам. Одержані за цими варіантами супозиторії мають відхилення від технологічних і фармакологічних вимог.

Приклад 1.

Гіпоглікемічну дію супозиторіїв з гліфазином вивчали в експерименті на інтактних і діабетичних щурах.

Для моделювання інсулінозалежного діабету використовували внутрішньочеревинне введення водного розчину аллоксана, як хімічного діабетогена, у дозі 150 мг/кг маси тіла тварин, для руйнування плазматичних мембран бета-клітин з послуючим зниженням секреції інсуліну в підшлунковій залозі.

Препаратом зрівняння для гліфазину був хлорпропамід в терапевтичних дозах, що встановлені фармакопесю.

Всього з інтактними тваринами було посталено 6 серій дослідів на 36 білих щурах. Кожна група по 6 тварин. Перша була інтактним контролем, 2-а, 3-я, 4-а та 5-а групи отримували відповідно по 5,0, 7,0, 10,0 та 15,0мг/кг гліфазину в супозиторіях, 6-та група отримувала хлорпропамід. Аналіз наведених; даних свідчить, що в групі інтактних тварин з уведенням різних доз гліфазину (5,0 і 15,0мг/кг), у всіх випадках, крім групи інтактного контролю був гіпоглікемічний ефект, що залежав від кількості речовини, що вводили. Одержані результати наведені в таблиці 2.

Приклад 2 .

Оцінку специфічної гіпоглікемічної активності гліфазину проводили і на тваринах з аллоксановим діабетом. Супозиторії з гліфазином у дозі 15 мг/кг при алоксановому діабеті виявляли виражену цукрознижуючу активність(таблиця 3).

На протязі усього періоду дослідів підраховували процент загибелі тварин.

Крім того були проведені дослідження на вплив препарату, що вивчається, на організм тварин у відповідь на вуглеводне навантаження. Виявилось, що і в цьому випадку підвищується здатність тварин до зменшення гіперглікемії.

На думку авторів, здатність гліфазину знижувати рівень цукру в крові пояснюється, в першу чергу, його властивостями регулювати обмін речовин і нормалізувати енергетичні процеси в тканинах на клітинному рівні.

Автори на підставі аналізу діючих речовин гліфазину вважають, що механізм його цукрознижуючої дії полягає в наступному:

- діючі активні речовини гліфазину збагачують організм лужними радикалами, а в слаболужному розчині в присутності гідроксиду кальцію глюкоза здатна спонтанно перетворюватись у фруктозу і манозу, для засвоєння яких не потрібен інсулін;

- компоненти гліфазину підсилюють оновлюючу здатність бета-клітин підшлункової залози, що виробляє інсулін, або іншими словами дія обумовлена регенерацією інсулін виробляючих клітин підшлункової залози;

- і, нарешті, гліфазин має здатність регулювати імунітет, що гальмує розвиток цукрового діабету.

Для приготування супозиторіїв діючі речовини змішують добре відомим способом з прийнятною основою, такою, як сплав поліетиленоксидів.

Всі наведені вище докази дозволяють рекомендувати супозиторії з гліфазином до медичного застосування.

Варіанти складів супозиторіїв

Компоненти	Варіант 1	Варіант 2
	г	г
Гліфазин	0,025	
Сплав поліетиленоксидів 1500 та 400	1,2	

Група тварин	n	Вихідні дані	через 15 хв.	через 30 хв.	через 60 хв.
Інтактні тварини	6	4,7+2,9	4,68+3,7	4,56+0,42	4,61+0,43
Доза гліфазину 5 мг/кг	% 6	100 4,15+0,29	-0,4 4,02+0,3	-3,0 4,47+0,22	-2,0 3,92+0,22
Доза гліфазину 7,5 мг/кг	% 6	100 4,12+0,26	-3,1 3,95+0,27	+7,7 3,85+0,31	-5,5 3,45+0,42
Доза гліфазину 10,0 мг/кг	% 6	100 4,08+0,12	-4,1 3,7+0,13	-6,6 4,24+0,39	16,3 3,97+0,38
Доза гліфазину 15,0 мг/кг	% 6	100 4,45+0,39	-9,3 3,88+0,55	+4,0 3,82+0,47	+2,7 3,13+0,14
Хлорпамід per os	% 6	100 4,30+0,30	-12,8 3,96+0,54	-14,0 3,87+0,09	-30,0 3,27+0,20
	%	100	-7,6	-10,1	' -24,0

Термін дослідження після введення гліфазину

Умови експерименту	Вихідні дані	1	2	3	4	5
Інтактний контроль n=1	3,20+ -0,15	3,20+ -0,15	3,3+ -0,13	3,20+ -0,15	3,20+ -0,13	3,1+ -0,17
Алоксановий діабет n=10	12,7+ -1,28	13,3+ -1,03	12,7+ -1,7	13,2+ -1,21	14,3+ -1,37	13,6+ -1,4
Алоксановий діабет+супозиторії з гліфазином 15 мг/кг n=10	12,9+ -0,78	12,4+ -0,51	10,8+ -0,48	10,7+ -0,37	10,6+ -0,48	9,1+ -0,63
% зниження	100,0	-4,0	-16,3	-17,1	-17,9	-29,5