



УКРАЇНА

(19) UA (11) 17257 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 9/20
A61K 31/64
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) АНТИДІАБЕТИЧНИЙ ЗАСІБ "ГЛІСУЛЬФАЗИД" ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНСУЛІНОНЕЗАЛЕЖНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

1

(21) u200603383
(22) 28.03.2006
(24) 15.09.2006
(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.
(72) Черних Валентин Петрович, Грубник Ігор Михайлович, Пашнєв Петро Дмитрович
(73) Черних Валентин Петрович, Грубник Ігор Михайлович, Пашнєв Петро Дмитрович
(57) Антидіабетичний засіб для лікування інсулінонезалежного цукрового діабету, що містить діючу і допоміжні речовини та виконаний у вигляді таблеток з покриттям, який відрізняється тим, що як діючу речовину містить глісульфазид, а як допоміжні речовини - крохмаль картопляний, полівінілпі-

2

ролідон, кальцію стеарат при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

глісульфазид	74,2-82,0
крохмаль картопляний	6,5-7,2
полівінілпіролідон	4,2-4,6
кальцію стеарат	1,2-1,3,

таблетка покрита оболонкою, що містить Kollicoat MAE 30 DP, поліетиленгліколь 4000, титану діоксид, тальк медичний, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

Kollicoat MAE 30 DP	0,02034
поліетиленгліколь 4000	0,00501
титану діоксид	0,00129
тальк медичний	0,00336.

Корисна модель, що передбачається відноситься до медицини і хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема, до антидіабетичних фармакологічних засобів, а конкретно, до фармакологічного засобу у формі таблеток з оболонкою, що використовуються в профілактиці та лікуванні інсулінонезалежного цукрового діабету.

Інсулінонезалежний цукровий діабет (цукровий діабет типу II) - це загальне найменування ряду захворювань, обумовлених інсулінорезистентністю і відносним дефіцитом інсуліну. Головна задача медикаментозного лікування - зниження інсулінорезистентності і попередження гіперінсулінемії.

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.

Відомий лікарський засіб нікотинамід, 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 нікотинамід проявляєть-

ся його канцерогенний ефект.

Найближчим до заявленого засобу за основою 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 у осіб старших 40 років. Подібно іншим протидіабетичним похідним сульфонілсечовини є стимулятором бета-клітин підшлункової залози (клітин, що виробляють інсулін).

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

В основу корисної моделі поставлено завдання створення нового антидіабетичного засобу у формі таблеток для лікування інсулінонезалежного цукрового діабету, в якому шляхом створення оригінальної композиції з діючої та допоміжних речовин досягається оптимальне поєднання технологічних властивостей лікарської форми з вираженим гіпоглікемічним ефектом і низькою токсичністю засобу, також засіб характеризується вираженою, імунокоригуючою дією та сприяє реге-

(19) UA (11) 17257 (13) U

нерації β -клітин підшлункової залози.

Поставлена задача вирішується таким чином, що антидіабетичний засіб у формі таблеток, який проявляє цукрознижуючу, антидіабетогенну дію, містить як діючу речовину глісульфазид (амідбензолсульфогидразит щавлевої кислоти), а як допоміжні речовини крохмаль картопляний, полівінілпіролідон (ПВП), кальцію стеарат при співвідношенні мас. %:

глісульфазид	74,2-82,0
крохмаль картопляний	6,5-7,2
полівінілпіролідон	4,2-4,6
кальцію стеарат	1,2-1,3

таблетка покрита оболонкою, що містить Kollicoat MAE 30 DP, поліетиленгліколь 4000, титану діоксид, тальк медичний, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

Kollicoat MAE 30 DP	0,02034
поліетиленгліколь 4000	0,00501
титану діоксид	0,00129
тальк медичний	0,00336

Заявлений засіб у формі таблеток проявляє високу цукрознижуючу, антидіабетогенну дію і може бути використаний в якості цукрознижуючого фармакологічного засобу при маніфестних формах цукрового діабету II типу, а також як антидіабетогенний препарат, що попереджує або ослаблює розвиток цукрового діабету.

Діюча речовина глісульфазид згідно біохімічних досліджень [Грубник І.М., Створення нового лікарського препарату глісульфазиду цукрознижуючої дії у формі таблеток з покриттям та його дослідження - 1995г. - 22с. (Україна)] проявляє виражений гіпоглікемічний ефект та сприяє регенерації β -клітин підшлункової залози.

Дослідження таблеток як лікарської форми антидіабетичного засобу "Глісульфазид", що заявляється, підтвердили зазначені види активності та виявили додатково виражену імунотропну дію та сприяння регенерації β -клітин підшлункової залози.

Терапевтичну дозу діючої речовини у складі таблетки визначено експериментальним шляхом у дослідях на тваринах.

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

Крохмаль картопляний відіграє у композиції роль наповнювача і обумовлює додержання вимог за масою, міцністю, розпаданням таблеток "Глісульфазид" та полегшують процес їх виготовлення. Як збільшення, так і зменшення вмісту цього компоненту відносно заявлених співвідношень негативно позначається на фізико-хімічних та фармакологічних властивостях таблеток.

Кальцію стеарат як ковзна речовина при зменшеному вмісті погіршує процес виготовлення таблеток, провокуючи у обладнанні "залипання" маси для таблетування, а збільшення кількості кальцію стеарату не дозволяє одержати таблетки

необхідної міцності.

Подібне призначення має і полівінілпіролідон, що використовується в якості пластифікатора і не лише оптимізує технологічний процес виготовлення таблеток, але й разом з іншими допоміжними речовинами забезпечує одержання стійкої лікарської форми (таблетки) і сприяє збереженню і підсиленню активності діючої речовини.

Для поліпшення засвоєння препарату хворими на таблетки нанесено плівкове кишково-розчинне покриття на еонові поліакрилової дисперсії Kollicoat MAE 30 DP.

Компоненти антидіабетичного засобу, що заявляється, відомі у фармацевтичній практиці, проте саме запропонована композиція з визначеним якісним та кількісним вмістом компонентів не відома з літературних джерел.

Для одержання таблеток антидіабетичного засобу "Глісульфазид" у змішувач завантажують задану кількість крохмалю картопляного, перемішують протягом 5-10 хвилин, додають діючу речовину і перемішують до однорідного стану. Суміш зволожують 10%-ним водним розчином полівінілпіролідону до рівномірного розподілу вологи. Вологу масу гранулюють на грануляторі з розміром отворів 3-4мм. Одержані гранули сушать при температурі 50-60°C до залишкової вологості 3%-4% і піддають сухому гранулюванню з використанням сітки з розміром отворів 2мм та обпудрюванню кальцію стеаратом. Одержану масу таблетують на таблеточному пресі пуансонами двояковипуклої форми діаметром 10 \pm 0,3мм. Одержують таблетки білого кольору, з гладкою, однорідною поверхнею, середньою масою 0,320г \pm 5%.

Таблетки покривають плівкообразуючою системою, що готується на основі поліакрилової дисперсії Kollicoat MAE 30 DP, поліетиленгліколю 4000, титану діоксида, тальку медичного. До потрібної кількості Kollicoat MAE 30 DP, додають воду очищену, помішуючі додають розчин поліетиленгліколю 4000, водні суспензії тальку медичного і діоксиду титану і усе ретельно перемішують. Одержану плівкоутворюючу систему наносять на таблетки в дражеровочних котлах до одержання таблеток масою 0,32г.

Готові таблетки фасують в контурне осередкове у пакування.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. Варіанти складів таблеток наведені у таблиці 1.

Таблетки за варіантами 1 і 2 оптимальні за фізико-хімічними показниками і мають ефективну фармакологічну дію. Вони виконані з різним дозуванням діючої речовини.

Кількісний вміст компонентів допоміжних речовин за варіантами 3 і 4 не відповідає заявленим параметрам. Одержані за цими варіантами таблетки мають відхилення від технологічних і фармакологічних вимог. Низький вміст крохмалю за варіантом 3 підвищує гігроскопічність і прискорює розпадання таблеток, суттєве підвищення вмісту крохмалю картопляного за варіантом 4 погіршує розчинність таблетки. Дуже низький вміст зв'язуючого полівінілпіролідону призводить до недостатньої міцності В обох випадках як наслідок пору-

шення фізичних властивостей таблеток знижується фармакологічна активність та лікувальна дія засобу.

Дослідження цукрознижуючої дії "Глісульфазид"

Приклад 2. Для порівняльного аналізу цукрознижуючої дії "Глісульфазиду" та глібенкламід уведено дослідження на мишах DBA/2J (модель низькодозового стрептозотоцинового діабету). Інсулінонезалежний цукровий діабет (ІНЗЦД) індукували внутрішньочеревним введенням мишам стрептозотину в дозі 50мг/кг маси тіла/день на протязі 5 днів. Після встановлення стабільного глюкозного гомеостазу, миші отримували рег ос одноразово діакамф в дозі 25мг/кг маси тіла та глібенкламід в дозі 5мг/кг маси тіла.

Встановлено, що введення "Глісульфазиду" в максимально ефективній дозі викликало достовірне зниження глікемії через 2год. після введення і яке зберігалось на протязі 8-годинного періоду дослідження (табл. 2). При цьому, інтегральне зниження глікемії, індуковане діакамфом, суттєво не відрізнялось від індукованого глібенкламідом, дослідженим одночасно, також в максимально ефективній дозі.

Дослідження антидіабетогенної дії "Глісульфазиду".

Приклад 3. Порівняльний аналіз антидіабетогенної дії "Глісульфазиду" та нікотинамід уведено на моделі неонатального стрептозотоцинового ІНЗЦД, індукованого у щурів популяції Вістар.

Новонародженим щурят внутрішньочеревно

вводили одноразово стрептозотин, а через 8 днів на стадії вираженої гіперглікемії на протязі 30 днів частина з них отримувала "Глісульфазид" в дозі 25мг/кг, частина - нікотинамід в аналогічній дозі, а третя група отримувала глібенкламід в дозі 5мг/кг маси тіла.

Встановлено (табл. 3), що тривале введення щурят "Глісульфазиду" викликало виражений антидіабетогенний ефект, що підтверджується відсутністю достовірного підвищення базального вмісту глюкози в крові, а також нормальними показниками внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ), проведеного через 8 тижнів після введення стрептозотину. В групі щурів, які отримували нікотинамід, лише у одного щура розвинулась базальна гіперглікемія, однак середні показники базальної глікемії та ВЧТТГ не відрізнялись від контрольних. Необхідно відмітити, що глібенкламід, який в раніше наведеному прикладі проявляв подібний до "Глісульфазиду" цукрознижуючий ефект, за зазначеними показниками не попереджував діабетогенної дії стрептозотину.

Створена фармацевтична композиція у формі таблеток антидіабетичного засобу "Глісульфазид" забезпечує оптимальне поєднання технологічних та фізико-хімічних властивостей діючої та допоміжних речовин. При цьому, допоміжні речовини позитивно впливають на виготовлення і стабільність таблеток, зберігають активність діючої речовини в композиції та крім того, сприяють профілактиці та лікуванню інсулінонезалежного цукрового діабету.

Таблиця 1

Варіанти складів таблеток "Глісульфазид"

Компоненти	Варіант 1	Варіант 2	Варіант 3	Варіант 4
	г	г	г	г
Глісульфазид	74,2	74,2	82,0	82,0
Крохмаль картопляний	11,0	6,5	2,7	7,2
Полівінілгідролідон	4,2	8,7	4,6	0,1
Кальцію стеарат	1,2	1,2	1,3	1,3
Компоненти оболонки	решта	решта	решта	решта

Таблиця 2

Глікемія при одноразовому пероральному введенні сполук мишам DBA/2J з низькодозовим стрептозотоциновим діабетом

Групи	Характер дії	n	Вихідний рівень (ммоль/л)	Після перорального введення сполуки, через:			
				2год.	4год.	6год.	8год.
1	"Глісульфазид" (25мг/кг) зниження %	5	10,1±0,61	7,1±0,50 p<0,05 31,8±2,9	7,0±0,52 p<0,05 36,7±4,3	6,6±0,39 p<0,05 39,4±2,1	7,1±0,31 p<0,05 33,3±3,3
2	Глібенкламід зниження %	5	10,1±0,46	5,5±0,21 p<0,05 38,9±7,1	5,5±2,3 p<0,05 43,4±2,3	5,7±0,54 p<0,05 40,1±2,9	6,1±0,13 p<0,05 39,7±1,8
3	Контрольна група	5	10,3±0,38	9,7±0,35	9,8±0,18	9,8±0,28	9,5±0,27

Примітки:

p - достовірність у порівнянні з вихідним рівнем;

n - кількість тварин.

Таблиця 3

Глікемія під час ВЧТТГ у щурів з неонатально-індукованим стрептозотоциновим діабетом

Групи	Характер дії	n	Вихідний рівень (ммоль/л)	Після внутрішньочеревного введення глюкози через:			
				30хв.	60хв.	120хв.	180хв.
1	Стрептозотонин + плацебо	5	12,5±1,45	19,2±1,61	16,7±1,87	14,8±1,51	12,6±0,87
2	Стрептозотонин + Глісульфазид	6	5,3±0,20	8,9±0,12 p<0,05	6,5±0,22 p<0,05	5,3±0,29	4,9±0,36
3	Стрептозотонин + нікотинамід	7	6,6±1,23	10,4±1,93 p<0,05	10,3±1,95 p<0,05	7,9±1,85	7,5±1,62
4	Стрептозотонин + глібенкламід	5	5,6±0,39 p<0,05	13,5±0,93 p<0,05	12,4±1,21 p<0,05	12,0±0,87 p<0,05	9,1±0,37 p<0,05
5	Інтактний контроль	5	3,2±0,24 p<0,05	6,8±0,28 p<0,05	7,1±0,16 p<0,05	4,6±0,55 p<0,05	3,6±0,25

Примітки:

p - достовірність у порівнянні з вихідним рівнем;

n - кількість тварин.