



УКРАЇНА

(19) UA (11) 45735 (13) A

(51) 6 C07D235/16, A61K9/20

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) АНТИДІАБЕТИЧНИЙ ЗАСІБ "ДІАКАМФ", ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ ЦУКРОЗНИЖУЮЧУ, АНТИДІАБЕТОГЕННУ ТА АНТИОКСИДАНТНУ ДІЮ**

1

2

(21) 2001064232

(22) 19 06 2001

(24) 15 04 2002

(46) 15 04 2002, Бюл. № 4, 2002 р.

(72) Мерзлікін Сергій Іванович, Черних Валентин Петрович, Полторак Вікторія Віталіївна, Гладких Олександр Іванович, Чуєшов Владислав Іванович, Пашнев Петро Дмитрович

(73) НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ, Мерзлікін Сергій Іванович

(57) Антидіабетичний засіб, який проявляє цукрознижуючу, антидіабетогенну та антиоксидантну дію та містить діючу і допоміжні речовини, який відрізняється тим, що як діючу речовину містить

(±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбову кислоту, а як допоміжні речовини - цукор молочний, крохмаль картопляний, полівинілпіролідон, кальцію стеарат при співвідношенні компонентів мас %

(±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбо-

нова кислота	62,5
цукор молочний	22,25
крохмаль картопляний	12,25
полівинілпіролідон	2,0
кальцію стеарат	1,0

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема, до антидіабетичних фармакологічних засобів, а конкретно, до фармакологічного засобу у формі таблеток з цукрознижуючою, антидіабетогенною та антиоксидантною дією.

Проблема створення засобів з широким спектром фармакологічної дії для лікування цукрового діабету актуальна для сучасної медицини. Відомий лікарський засіб нікотинамід [3], 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 проявляє його коканцерогенний ефект [4, 8, 9].

Відомий також вітамін Е [1] як один з найактивніших антиоксидантних засобів, що застосовується при лікуванні різних хвороб, в тому числі - цукрового діабету. Експериментально встановлено, що гіперлікемія супроводжується підвищеною активністю перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Застосування антиоксидантів призводить до нормалізації ПОЛ, а також до зниження рівня глюкози в крові [5].

Найближчим до заявленого засобу за основ-

ною фармакологічною дією є сульфамідний препарат глібенкламід [2], який має виражену цукрознижуючу активність і призначений для лікування цукрового діабету II типу у осіб старших 40 років.

Проте відомий препарат має вузькоспрямовану фармакологічну дію, а при його довготривалому введенні проявляється діабетогенний (пошкоджуючий панкреатинні бета-клітини) ефект [6, 7].

Задачею винаходу є створення нового антидіабетичного засобу у формі таблеток з цукрознижуючою, антидіабетогенною та антиоксидантною дією, в якому шляхом створення оригінальної композиції з діючої та допоміжних речовин досягається оптимальне поєднання технологічних властивостей лікарської форми з вираженим терапевтичним ефектом і низькою токсичністю засобу.

Поставлена задача вирішується таким чином, що антидіабетичний засіб, який проявляє цукрознижуючу, антидіабетогенну та антиоксидантну дію, містить як діючу речовину (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-

триметилциклопентанкарбову кислоту, а як допоміжні речовини цукор молочний, крохмаль картопляний, полівинілпіролідон, кальцію стеарат при співвідношенні мас %

(13) A

(11) 45735

(19) UA

(±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-  
1,2,2-

триметилциклопентанкарбонова

кислота 62,5

цукор молочний 22,25

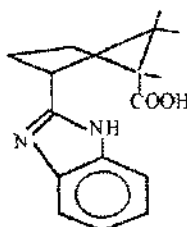
крохмаль картопляний 12,25

полівінілпіролідон 2,0

кальцію стеарат 1,0

Заявлений засіб у формі таблеток проявляє високу цукрознижуючу, антидіабетогенну та антиоксидантну 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 інсулінової недостатності на ранніх стадіях захворювання та антиоксидантний засіб

Діюча речовина (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота загальної формули



Згідно поданої авторами заявки на винахід № 2000010283 від 18.01.2000 (Україна) проявляє цукрознижуючу та антидіабетогенну дію

Дослідження таблеток як лікарської форми антидіабетичного засобу "Діакамф", що заявляється, підтвердили зазначені види активності та виявили додатково виражену антиоксидантну дію "Діакамфу", підсилену створеною композицією з діючої та допоміжних речовин

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

Діюча речовина і таблетки антидіабетичного засобу "Діакамф" успішно пройшли I фазу і знаходяться на II фазі клінічних досліджень (дозвіл на II фазу – пр. № 12 засідання Фармакологічного комітету МОЗ України від 29.05.96р.)

Якісний і кількісний вміст допоміжних речовин антидіабетичного засобу "Діакамф" 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

Цукор молочний і крохмаль картопляний відіграють у композиції роль наповнювачів і обумовлюють додержання вимог за масою, міцністю, розпаданням таблеток "Діакамфу" та полегшують процес їх виготовлення. Як збільшення, так і зменшення вмісту цих компонентів відносно заявлених співвідношень негативно позначається на фі-

зико-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

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 "Діакамф" у змішувач завантажують задану кількість цукру молочного і крохмалю картопляного, перемішують протягом 5 – 10 хвилин, додають діючу речовину і перемішують до однорідного стану. Суміш зволожують 10%-ним водним розчином полівінілпіролідону. Вологу масу гранулюють на грануляторі з розміром отворів 1,0 – 1,5 мм. Одержані гранули сушать при температурі 60°C до залишкової вологості 3% – 4% і піддають сухому гранулюванню та обпудрюванню кальцію стеаратом. Одержану масу таблетують на таблеточному пресі. Одержують таблетки білого кольору, плоскоциліндричної форми з фаскою, з гладкою, однорідною поверхнею, середньою масою 0,4г ± 5% або 0,2г ± 5%

Винахід ілюструється прикладами

Приклад 1. Одержання таблеток антидіабетичного засобу "Діакамф"

У місткість змішувача завантажують 0,9250 кг цукру молочного та 0,5090 кг крохмалю картопляного і перемішують протягом 5 хвилин. Далі до суміші додають 2,600 кг (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-

триметилциклопентанкарбонової кислоти, продовжують перемішування протягом 5 – 10 хвилин, після чого додають для зволоження суміші 0,8 кг 10%-ного розчину полівінілпіролідону і перемішують 5 – 7 хвилин до рівномірного розподілу вологи. Вологе гранулювання одержаної маси проводять на грануляторі з розміром отворів 1,0 – 1,5 мм, вологий гранулят сушать у сушильній шафі при t 60°C до вологості 3 – 4% і піддають сухому гранулюванню через сітку з розміром отворів 1 мм з подальшим обпудрюванням 0,0416 кг кальцію стеаратом

Таблетування проводять на таблеточному пресі. Одержують 10000 таблеток "Діакамфу" середньою масою 0,4г або 20000 таблеток "Діакамфу" середньою масою 0,2г. Варіанти складів таблеток наведені у таблиці 1

Варіанти складів таблеток "Діакамфу"

Компоненти	Варіант 1		Варіант 2		Варіант 3		Варіант 4	
	г	%	г	%	г	%	г	%
(±)-Цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота	0,250	62,5	0,125	62,5	0,250	62,5	0,125	62,5
Цукор молочний	0,089	22,25	0,0445	22,25	0,120	30,0	0,005	2,5
Крохмаль картопляний	0,049	12,25	0,0245	12,25	0,018	4,5	0,068	34,0
Полівінілпідролідон	0,008	2,0	0,004	2,0	0,008	2,0	0,001	0,5
Кальцію стеарат	0,004	1,0	0,002	1,0	0,004	1,0	0,001	0,5
Маса таблетки	0,400	100	0,200	100	0,400	100	0,200	100

Таблетки за варіантами 1 і 2 оптимальні за фізико-хімічними показниками і мають ефективну фармакологічну дію. Вони виконані з різним дозуванням діючої речовини (0,250 і 0,125), але з аналогічним вмістом компонентів (%)

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. Високий вміст цукру молочного за варіантом 3 підвищує гігроскопічність і прискорює розпадання таблеток, суттєве підвищення вмісту крохмалю картопляного за варіантом 4 обумовлює підвищення міцності та погіршує розчинність таблетки. В обох випадках як наслідок порушення фізичних властивостей таблеток знижується фармакологічна активність та лікувальна дія засобу.

Дослідження цукрознижувачої дії "Діакамфу"

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

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

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			
				2 год	4 год	6 год	8 год
1	"Діакамф" (25 мг/кг) зниження %	5	10,1 ± 0,61	7,1 ± 0,50 p < 0,0531,8 ± 2,9	7,0 ± 0,52 p < 0,0536,7 ± 4,3	6,6 ± 0,39 p < 0,0539,4 ± 2,1	7,1 ± 0,31 p < 0,0533,3 ± 3,3
2	Глібенкламід зниження %	5	10,1 ± 0,46	5,5 ± 0,21 p < 0,0538,9 ± 7,1	5,5 ± 2,3 p < 0,0543,4 ± 2,3	5,7 ± 0,54 p < 0,0540,1 ± 2,9	6,1 ± 0,13 p < 0,0539,7 ± 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,

% – цукрознижувачий ефект у відсотках до вихідного рівня, прийнятого за 100%

Дослідження антидіабетогенної дії "Діакамфу"

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

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

Встановлено (табл. 3), що тривале введення щурятм "Діакамфу" 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 "Діакамфу" цукрознижувачий ефект, за зазначеними показниками не попереджував діабетогенної дії стрептозотину.

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	Стрептозотин + плацебо	5	12,5 ± 1,45	19,2 ± 1,61	16,7 ± 1,87	14,8 ± 1,51	12,6 ± 0,87
2	Стрептозотин + Діакамф	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 ± 0,38
3	Стрептозотин + 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	Стрептозотин + глібенкламід	5	5,6 ± 0,39	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	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

Дослідження антиоксидантної дії "Діакамфу"

Приклад 4 Антиоксидантну активність "Діакамфу" вивчали на 40 білих статевозрілих щурах популяції Вістар масою 140 – 160г. Гострий токсичний гепатит визивали шляхом дворазового підкожного введення 50% – масляного розчину тетрапорметану з розрахунку 0,1мл на 100г маси тіла тварини. "Діакамф" в дозах 5, 10 та 25мг/кг вводили у вигляді 3 – 5% –ної тонкої водної суспензії,

стабілізованої твіном–80, внутрічревно за 2год до і через 2год після введення тетрапорметану. Препаратом порівняння служив вітамін Е в дозах 10, 25 та 50мг/кг, який вводили тваринам в аналогічних умовах. Про вплив досліджуваних речовин на стан ПОЛ визначали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) в гомогенатах печінки.

Встановлено (табл. 4), що "Діакамф" в усіх досліджених дозах достовірно проявляє антиоксидантну дію.

Таблиця 4

Вплив "Діакамфу" на перекисне окислення ліпідів у щурів з тетрапорметановим гепатитом

Групи	Характер дії	n	Доза, мг/кг	Антиоксидантна дія		ED <sub>50</sub>	
				Вміст МДА в гомогенатах печінки, ммоль/л	Активність, %	мг/кг	По відношенню к вітаміну Е
1	Гепатит + "Діакамф"	10	51025	32,9 ± 1,24*65,0 ± 1,23*116,3 ± 4,18**	9,919,148,6	25,5 ± 1,7	1,9
2	Гепатит + Вітамін Е	10	102550	30,5 ± 0,76*76,1 ± 1,07*115,0 ± 5,31*	10,025,551,8		
3	Гепатит	10		135,7 ± 6,11			
4	Інтактні щури	10		95,8 ± 3,22			

Примітки \* – достовірність у порівнянні з моделлю гепатиту,

\*\* – достовірність у порівнянні з гепатитом + вітамін Е,

n – кількість тварин

Дослідження речовин в декількох дозах дозволило розрахувати для них показник ED<sub>50</sub>. Як видно з цих даних ефективність "Діакамфу" (ED<sub>50</sub> = 25,5 ± 1,7мг/кг) з урахуванням введених доз в 1,9 рази вище, ніж у препарату порівняння – вітаміну Е (ED<sub>50</sub> = 49,3 ± 2,1мг/кг).

Таким чином встановлено, що "Діакамф" у мишей з ІНЗЦД, індукованого стрептозотиним, при одноразовому введенні проявляє порівняну з глібенкламідом цукрознижувачу дію. При хронічному введенні щурам з неонатально-індукованим ІНЗЦД "Діакамф" виявив чітко виражений антидіа-

бетогенний ефект, що на відміну від глібенкламідів не індукує патологічних структурних змін в підшпунковій залозі, не затримує спонтанну реверсію інтолерантності до глюкози та попереджує розвиток інсулінової недостатності. Крім того, "Діакамф" з урахуванням введених доз проявляє в 1,9 рази більш високу антиоксидантну активність, ніж препарат порівняння вітамін Е.

Створена фармацевтична композиція у формі таблеток антидіабетичного засобу "Діакамф" забезпечує оптимальне поєднання технологічних та фізико-хімічних властивостей діючої та допоміжних речовин. При цьому, допоміжні речовини пози-

тивно впливають на виготовлення і стабільність таблеток, зберігають активність діючої речовини в композиції та крім того, сприяють виявленню антиоксидантної дії створеної композиції

#### ЛІТЕРАТУРА

- 1 Машковский М Д Лекарственные средства – М Медицина, 1988 – Т 2 – с 37
- 2 Машковский М Д Лекарственные средства – М Медицина, 1984 – Т 1 – с 560
- 3 Nicotinamide may extend remission phase in insulin-depedent diabetes/Ph Vague, B Vialettes, V Lassman–Vague et al // Lancet – Vol 1 – p 619 – 620
- 4 Preventive and therapeutic effects of large-dose nicotinamide injection on diabetes associated with insulitis – an observation on non obese diabetic (NOD) / K Yamada, K Nonaka, T Hanafusa et al // Diabetes – 1982 – Vol II 31 – p 749 – 753
- 5 М И Балаболкин Диабетология – М Медицина – 2000 – 672 с

6 Полторак В В, Гладких А И, Блох К О и др Влияние глибенкламида на спонтанную эволюцию генетически детерминированного сахарного диабета у мышей линии C57DI/KsJY db/db / Фармакология и токсикология – 1991 Т 54 – №1 – с 34 – 37

7 А с 1439658 СССР Способ моделирования сахарного диабета / Поторак В В, Бриндак О И, Блох К О и др // Открытия – 1988 2 №43 – с 244

8 Dixit P K, Bauer J E Stadies on rats with islet beta-cell tumors induced by nicotinamide and streptozotocin // Proc Soc Exp Biol Med – 1976 – Vol 152 – p 232 – 236

9 Morphometric analysis of the endocrine cell composition of rat pancreas following treatment with streptozotocin and nicotinamide / J E Michels, L E Baner, D Johnson et al / Experimental and Molecular Patology – 1986 – Vol 44 – №3 p 247 – 258

---

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

---

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71