



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 75181

(13) C2

(51) МПК (2006)
A61K 36/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗБІР

1

2

(21) 2004021149

(22) 17.02.2004

(24) 15.03.2006

(46) 15.03.2006, Бюл. № 3, 2006 р.

(72) Черних Валентин Петрович, Яковлева Лариса
Василівна, Болоховець Ганна Сергіївна, Кисличен-
ко Вікторія Сергіївна, Кошова Олена Юріївна(73) НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕ-
МІЯ УКРАЇНИ

(56) RU C1 2000802 15.10.93

US B2 6576270 10.06.03

RU C1 2161039 27.12.00

(57) Цукрознижувальний лікарський збір, який міс-
тить траву споришу, насіння льону, лист брусниці,
цикорій, який **відрізняється** тим, що додатково
містить плоди розторопші плямистої, кукурудзяні
рильця, а також коріння цикорію при наступному
співвідношенні компонентів, ваг.ч.:

| | |
|----------------------------|----------|
| плоди розторопші плямистої | 2,5-3,5 |
| трава споришу | 2,5-3,5 |
| кукурудзяні рильця | 2,5-3,5 |
| коріння цикорію | 2,5-3,5 |
| насіння льону звичайного | 1,5-2,5 |
| лист брусниці | 0,5-1,5. |

Винахід відноситься до фармації та медицини, а саме до лікарських препаратів рослинного походження, і може бути використаний для лікування легких форм діабету другого типу самостійно на фоні дієти та у комплексному лікуванні діабету середньої тяжкості, а також для профілактики мікро - та макроангіопатій.

Цукровий діабет є однією з актуальних медико - соціальних проблем, яка стоїть на сьомому місці серед основних причин смертності населення в більшості країн світу.

На сьогоднішній день основними засобами для лікування цукрового діабету є препарати природного та синтетичного походження: інсулін, сульфаніламідні цукрознижувачі препарати (глібенкламід, глюкобай, гліклазид, амарил), бігуаніди (метформін, сіофор), інгібітори абсорбції глюкози в кишечнику (акарбоза, воглібоза, міглітол), похідні меглітініда (репаглінід), тіазоліндіони. [1]

У комплексному лікуванні діабету та для профілактики і лікування мікро - і макроангіопатій використовують також лікарські рослини, досвід застосування яких у народній медицині для зниження цукру в крові має багатовікові традиції.

Завдяки багатому хімічному складу лікарські рослини проявляють широкий спектр фармакологічних властивостей від антиоксидантних, протизапальних, гепатопротекторних до антимікробних і гормоноподібних. Препарати на основі лікарських рослин, як правило діють м'якше, що дозволяє

уникнути, наприклад, гіпоглікемії, яка може виникнути при лікуванні похідними сульфаміламідів. Крім того, поряд з лікувальною дією, лікарські рослини забезпечують організм необхідними природними речовинами: вітамінами, клітковиною, пектинами, органічними кислотами, ефірними оліями, мікро - і макроелементами тощо. Найбільш ефективним є сумісне застосування комбінації лікарських рослин, тому що лікувальний ефект багатьох з них виявляється у сукупності з іншими. При спільному застосуванні часто спостерігається синергизм і потенціювання дії біологічно активних речовин, що містяться у лікарських рослинах.

Для корекції станів предіабету і прихованого діабету, лікування легких і середніх форм цукрового діабету, а також для попередження розвитку мікро - і макроангіопатій доцільне використання лікарських засобів рослинного походження, як самостійно так і в комплексі з іншими антидіабетичними засобами.

На сьогодні в Україні зареєстровано єдиний антидіабетичний рослинний збір "Арфазетин" [2], який застосовують при лікуванні цукрового діабету легкої і середньої тяжкості, до складу якого входять пагони чорники і стулки плодів квасолі - по 20%, коріння аралії маньчжурської (або кореневище з коренями заманіхи) і плоди шипшини - по 15%, трава хвощу польового, трава звіробою, квітки ромашки аптечної - по 10 %.

(13) C2

(11) 75181

(19) UA

Проте, пагони чорники, коріння аралії маньчжурської (або кореневище з коренями заманіхи) та звіробій відносяться до сильнодіючих рослин, тривале вживання яких небажане. Крім того, тривале вживання аралії не рекомендується при цукровому діабеті, ускладненому ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю та артеріальною гіпертензією.

Відомий також фітозбір, який використовують при цукровому діабеті [3]. Збір містить стулки квасолі, траву приворотню звичайного - по 5 частин, листя брусниці, насіння льону, траву хвощу, траву цикорію - по 4 частини, корені кульбаби, кореневища пирію, листя кропиви, траву квітучої суніці, траву споришу - по 3 частини, листя первоцвіту, траву звіробою - по 2 частини, листя м'яти перцевої - 1 частина. До недоліків відомого збору можна віднести його багатокомпонентність. У цьому випадку складно передбачити можливу взаємодію компонентів, до того ж вміст звіробою як сильнодіючої лікарської рослини перешкоджає тривалому вживанню збору.

Задачею винаходу є створення нового цукрознижуючого лікарського збору, коли шляхом вико-

ристання сукупності лікарських рослин, біологічно активна дія яких спрямована на різнобічні порушення метаболічних процесів, що відбуваються при цукровому діабеті, одержують ефективний природний цукрознижуючий засіб.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у цукрознижуючому зборі, який містить траву споришу, насіння льону, лист брусниці та цикорій, винаходом передбачено, що збір додатково містить плоди розторопші плямистої та кукурудзяні рильця, а також коріння цикорію при наступному співвідношенні компонентів, мас:

| | |
|----------------------------|---------|
| плоди розторопші плямистої | 2,5-3,5 |
| траву споришу | 2,5-3,5 |
| кукурудзяні рильця | 2,5-3,5 |
| коріння цикорію | 2,5-3,5 |
| насіння льону | 1,5-2,5 |
| лист брусниці | 0,5-1,5 |

Згідно з зареєстрованими в Україні лікарськими рослинами, сировиною, та препаратами з них, компоненти заявленого збору мають різну фармакологічну дію [3].

Таблиця 1

Лікарські рослини, сировина і препарати з них

| Назва 1 | Фармакологічна дія 2 | Номер реєстрації 3 |
|----------------------------|--|-------------------------|
| Плоди розторопші плямистої | Гепатопротекторна, жовчогінна, протизапальна, тробоцитопоетична | 85/308/6 |
| Трава споришу | Анальгетична, в'язуча, гемостатична, гіпотезивна, діуретична, протизапальна, протигемороїдальна, протимікробна, така, що виводить мілке каміння з нирок та знижує утворення уратів | 91/57/10 |
| Кукурудзяні рильця | Гемостатична, діуретична, жовчогінна, така, що виводить мілке каміння з нирок | 70/729/52 67/554/266 |
| Цикорій (трава) | А-вітамінна, жовчогінна, сокогінна | 85/308/14 |
| Насіння льону | обволікаюча | 71/946/15 |
| Лист брусниці | Діуретична, протимікробна | 71/145/42 |

Таким чином, жодна з лікарських рослин, що входять до збору, не має офіційно цукрознижуючої дії, проте їх використання у заявленій сукупності забезпечує виражений цукрознижуючий ефект лікарського збору.

З іншого боку існують данні про використання у народній медицині окремих компонентів заявленого збору (крім розторопші плямистої) у зборах для лікування цукрового діабету [4].

Якісний і кількісний склад заявленого збору визначений експериментальним шляхом і не відомий з інформаційних джерел. Оптимальним є цукрознижуючий лікарський збір наступного складу, мас.:

| | |
|----------------------------|---|
| плоди розторопші плямистої | 3 |
| траву споришу | 3 |
| кукурудзяні рильця | 3 |
| коріння цикорію | 3 |
| насіння льону | 2 |
| лист брусниці | 1 |

Заявлений збір одержують шляхом змішування подрібнених сухих лікарських рослин у заданій пропорції.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Експериментальне вивчення цукрознижуючої дії заявленого лікарського збору вивчалось на щурах з нормоглікемічним станом. Як препарат порівняння було обрано офіційний антидіабетичний збір "Арфазетин". Цукрознижуючий лікарський збір і збір "Арфазетин" вводили у дозі 6,0 мл/кг протягом 20-ти днів. На 21-й день експериментальним тваринам внутрішньоочеревинно вводили розчин глюкози у дозі 2,5 г/кг. Рівень цукру в крові визначали до навантаження глюкозою та через 15, 45 і 60 хвилин після, глюкозооксидазним методом на аналізаторі глюкози "Ексан-Г". Кров на аналіз збирали з хвостової вени щурів натще. Одержані результати представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Цукрознижуюча дія заявленого лікарського збору та препарату порівняння на нормоглікемічних тваринах при 20-тиденному введенні

| Умови досліджу | Рівень цукру у крові дослідних тварин, ммоль/л | | |
|------------------------------------|--|--|---------------------------|
| | Контрольна група тварин | Заявлений цукрознижуючий збір, 6 мл/кг | Збір "Арфазетин", 6 мл/кг |
| Вихідні данні | 3,22±0,26 | 2,77±0,13 | 3,25±0,13 |
| 15хв. спостереження, активність, % | 10,56±0,70 | 6,44±0,33*39% | 5,59±0,49*47% |
| 45хв. спостереження | 4,00±0,52 | 4,07±0,33 | 4,11±0,31 |
| 60хв. спостереження | 2,96±0,16 | 3,22±0,43 | 3,30±0,15 |

Примітка:

* - відхилення вірогідне по відношенню до контрольної групи тварин, $P \leq 0,05$;

Як видно з наведених даних, заявлений збір проявляє виражену цукрознижуючу дію на рівні препарату порівняння збору "Арфазетин". Цукрознижуюча активність заявленого збору на момент найбільшого підйому цукру у крові дослідних тварин (15 хвилина спостереження) склала 39 %.

Приклад 2. Динаміку цукрознижуючої активності заявленого лікарського збору вивчали на моделі алоксанового діабету у щурів. Алоксан вво-

дили дослідним тваринам у дозі 150 мг/кг одноразово внутрішньоочеревинно. Заявлений збір вводили на тлі максимального розвитку патології на 7-му добу після введення алоксану двічі на день у дозі 6,0мл/кг. Тваринам контрольної патології замість препарату вводили дистильовану воду. Рівень глюкози визначали глюкозооксидазним методом на аналізаторі глюкози "Ексан-Г" натще.

Таблиця 3

Динаміка цукрознижуючої дії заявленого лікарського цукрозижуючого збору

| Динаміка цукрознижуючої дії, ммоль/л | Групи тварин | |
|--------------------------------------|----------------------|--|
| | Контрольна патологія | Заявлений цукрознижуючий збір, 6,0 мл/кг |
| Базальна глікемія | 17,34±0,86 | 16,05±1,42 |
| Через 1 год. Активність, % | 20,70±1,22 | 13,88±1,25* 33% |
| Через 2 год. Активність, % | 17,30±0,79 | 10,34±1,11* 40,5% |
| Через 3 год. Активність, % | 20,18±1,26 | 11,15±1,57* 44,7% |
| Через 6 год. Активність, % | 15,87±0,45 | 10,47±1,10* 34% |
| Через 24 год. Активність, % | 18,05±0,79 | 15,70±0,95 |

Примітка: * - відхилення вірогідне по відношенню до контрольної групи тварин, $P \leq 0,05$;

У досліді встановлено цукрознижуючу активність заявленого збору в середньому близько 38 %. Максимальне зниження рівня глюкози спостерігали на 2-3 годину експерименту (табл. 3).

Приклад 3.

Експериментальне вивчення впливу заявленого цукрознижуючого лікарського збору на розвиток інсулінорезистентності у щурів вивчали на моделі цукрового діабету, індукованого дексаметазоном.

Дослідні тварини були поділені на 4 групи: інтактний контроль, контрольна патологія і групи, яких лікували відповідно заявленим цукрознижуючим лікарським збором та препаратом порівняння -

збором "Арфазетин". Дексаметазон вводили у дозі 0,125 мг/кг протягом 14-ті днів. Заявлений цукрознижуючий збір і збір "Арфазетин" вводили водночас з ін'єкціями дексаметазона у дозі 6,0 мл/кг. Про розвиток інсулінорезистентності судили за результатами внутрішньо очеревиного тесту толерантності до глюкози, який проводили по закінченні введення препаратів і дексаметазона. Потім дослідних тварин декапітували під ефірним наркозом, збирали кров та печінку для біохімічного дослідження. Отримані результати наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

| Умови досліджу | Рівень цукру у крові дослідних тварин, ммоль/л | | | |
|-------------------------------------|--|----------------------|--|--------------------------|
| | Інтактний контроль | Контрольна патологія | Заявлений цукрознижуючий збір, 6 мл/кг | Збір "Арфазетин" 6 мл/кг |
| Вихідні дані | 4,24±0,17 | 5,63±0,41** | 4,61±0,27* | 4,16±0,16* |
| 15 хв. спостереження, активність, % | 10,31±0,86 | 13,68±0,84** | 9,29±0,64* 32 % | 8,82±0,72* 35,5 % |
| 45 хв. спостереження, активність, % | 6,83±0,78 | 9,30±0,82** | 7,92±0,63 15 % | 6,28±0,51* 32 % |
| 60 хв. спостереження | 4,27±0,23 | 6,8±0,40** | 5,35±0,30* | 4,94±0,24* |

Примітки:

* - відхилення вірогідне по відношенню до інтактного контролю, $P \leq 0,05$;

** - відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології, $P \leq 0,05$;

Дані проведеного тесту толерантності до глюкози (таблиця 4) свідчать, що в наслідок двотижневого введення дексаметазону у тварин контрольної патології спостерігається явне порушення утилізації глюкози периферичними тканинами-мішенями: рівень цукру у крові тварин цієї групи залишається достовірно вищим протягом всього терміну спостереження. В той же час введення заявленого збору протягом двох тижнів запобігає розвитку інсулінорезистентності та перешкоджає підвищенню базальної глікемії. Динаміка зниження глюкози у крові дослідних тварин під впливом заявленого збору відповідає динаміці зниження глюкози у групі інтактних тварин. На фоні максимального розвитку гіперглікемії у відповідь на навантаження вуглеводами (15 хвилина спостереження), заявлений лікарський збір виявив виражену цукрознижуючу дію в порівнянні з тваринами групи контрольної патології, при цьому цукрознижуюча активність заявленого збору складає 32 % і відповідає ефекту препарату порівняння збору "Арфазетин" (35,5 %).

Таким чином, на підставі проведеного дослідження можна зробити висновок, що заявлений цукрознижуючий лікарський збір запобігає розвит-

ку інсулінорезистентності та перешкоджає підвищенню базальної глікемії за рахунок покращення утилізації глюкози периферичними тканинами та органами-мішенями, підтвердженням чого свідчать також і дані біохімічних досліджень представлених у таблиці 5.

Приклад 4. В останній час існують переконливі докази участі оксидативного стресу у розвитку інсулінорезистентності. Оксидативний стрес знижує чутливість периферичних тканин до інсуліну, сприяє роз'єднанню окиснювального фосфорилування, пригнічує синтез білка і нуклеїнових кислот, інгібує активність деяких ферментів, що супроводжується порушенням обміну речовини і в першу чергу вуглеводного та ліпідного обміну речовин.

На моделі інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном, оцінювали біохімічні показники стану вуглеводного (за вмістом глікогену у печінці щурів) та ліпідного (за вмістом загальних ліпідів у сироватці крові) обміну речовин, а також досліджували рівень продуктів переокиснювання ліпідів (ПОЛ) у сироватці крові та гомогенаті печінки - продуктів реагуючих з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активних продуктів) і відновленого глутатиону (G-SH).

Таблиця 5

Біохімічні показники щурів, яким вводили гіпоглікемічний фітозбір протягом 14 днів на фоні патології (n=7)

| Показники | Групи тварин | | | |
|--------------------------------|--------------------|----------------------|--|--------------------------|
| | Інтактний контроль | Контрольна патологія | Заявлений цукрознижуючий збір, 6 мл/кг | Збір "Арфазетин" 6 мл/кг |
| В сироватці крові | | | | |
| Загальні ліпіди, г/л | 2,93±0,33** | 4,84±0,51* | 2,35±0,24** | 2,59±0,28** |
| ТБК-активні продукти, мкмоль/л | 0,304±0,026 | 0,541±0,09* | 0,297±0,025** | 0,386±0,041** |
| В гомогенаті печінки | | | | |
| Глікоген, мг/г | 63,3±12,02 | 40,0±10,80 | 110,0±28,87** | 64,0±19,90 |
| ТБК-активні продукти, мкмоль/г | 58,33±10,12* | 88,21±8,80* | 66,58±5,34** | 70,99±15,69 |
| G-SH, ум. од. | 0,069±0,01** | 0,031±0,004* | 0,055±0,007** | 0,046±0,008 |

Примітки:

* - відхилення вірогідне по відношенню до інтактного контролю, $P \leq 0,05$;

** - відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології, $P \leq 0,05$;

З даних, наведених в таблиці 5, видно, що внаслідок лікування заявленим лікарським збором відбувалися позитивні зміни показників вуглеводного та ліпідного обміну. Під впливом заявленого збору спостерігали нормалізацію рівня загальних ліпідів в сироватці крові та глікогену в гомогенаті печінки дослідних тварин. Слід відмітити більш стимулюючу спроможність заявленого збору щодо відновлення глікогенсинтетичної функції печінки дослідних тварин.

Заявлений лікарський збір проявляє більш виражену антиоксидантну активність ніж препарат порівняння збір "Арфазетин". Дослідження стану антиоксидантної системи показало, що вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові та в тканині печінки знизився до рівня інтактних тварин. На відміну препарату порівняння під впливом заявленого лікарського збору спостерігали нормалізацію пула відновленого глутатіону.

Аналогічні зміни рівня вивчених показників виявлені у тварин, яким вводили збір "Арфазетин". Однак на відміну від заявленого збору збір "Арфазетин" не виявив вираженої антиоксидантної дії.

Приклад 5. В патогенезі цукрового діабету та його судинних ускладнень має місце запалення. Здатність заявленого збору перешкоджати порушенню мембранних клітин в наслідок підсилення процесів ПОЛ яка виявлена попередньо, а також відомі протизапальні властивості окремих складових заявленого цукрознижуючого збору обумовила доцільність дослідження його протизапальних властивостей. Протизапальні властивості заявленого цукрознижуючого збору вивчали на моделі антиексудативного набряку, яке викликали введенням 1 % розчину карагенину щурам субплантарно у задню лапу у дози 0,1 мл/тварину. В якості препарату порівняння використовували збір "Арфазетин".

Заявлений цукрознижуючий лікарський збір і збір "Арфазетин" вводили протягом 20-ти днів внутрішньошлунково у дозі 6,0 мл/кг до ін'єкції караге-

нина. Про розвиток набряку судили по різниці об'ємів лап з набряком та без (ΔV) в динаміці. Протизапальну активність оцінювали за антиексудативною дією препаратів, яку розраховували по формулі:

$$(\Delta V_{\text{конт}} - \Delta V_{\text{дослід}}) / \Delta V_{\text{конт}}$$

$\Delta V_{\text{конт}}$ - різниця об'ємів лап з набряком та без у контрольній групі;

$\Delta V_{\text{дослід}}$ - різниця об'ємів лап з набряком та без тварин у дослідній групі.

Результати експерименту представлені в таблиці 6.

Отримані результати показали, що заявлений збір проявляє виражену антиексудативну активність, яка вірогідно перевершує препарат порівняння збір "Арфазетин". Максимум протизапальної дії заявленого збору і препарату порівняння збору "Арфазетин" приходить на 1-6 години розвитку запалення.

Аналіз результатів таблиці 6 свідчить, що протизапальна активність фітозбору вірогідно перевищує дану активність препарату порівняння антидіа-бетичного збору "Арфазетин" в два рази. Протизапальна активність цукрознижуючого збору склала в середньому – 52 %, збору "Арфазетин" – 25 %.

Таким чином, заявлений цукрознижуючий збір має виражений цукрознижуючий ефект внаслідок широкого спектру фармакологічної дії, що охоплює різні механізми патогенезу цукрового діабету, покращує чутливість тканин-мішеней до інсуліну, нормалізує обмінні процеси речовин, внаслідок чого значно покращується стан тварин з експериментальним діабетом. За антиоксидантною та протизапальною дією заявлений цукрознижуючий лікарський збір значно переважає препарат порівняння - збір "Арфазетин".

Таблиця 6

Протизапальна активність заявленого лікарського збору порівняні із збором "Арфазетин"

| № п/п | Умови дослід | Динаміка протизапальної активності ΔV , ум. од. | | | | | |
|-------|---|---|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | Через 1 год. | Через 1,5 год. | Через 2 год. | Через 4 год. | Через 6 год. | Через 24 год. |
| 1 | Заявлений цукрознижуючий збір, 6,0мл/кг | 3,64±0,92* 52,5% | 5,50±0,76*5 4,2 % | 6,00±0,26**/57,1 % | 9,00±0,45**/0,6 % | 5,83±1,45**/6,8 % | 3,00±0,50* 72,0 % |
| 2 | Збір "Арфазетин", 6,0мл/кг | 5,33±1,093 0,5% | 8,50±1,38* 29,2% | 10,14±1,99* 27,6 % | 13,17±1,99 13,2 % | 10,17±1,25 24,7 % | 4,17±1,14* 62,0 % |
| | Контрольна патологія | 7,67±0,99 | 12,00±0,73 | 14,00±1,06 | 15,17±0,98 | 13,50±1,18 | 11,00±1,32 |

Примітка:

* - відхилення вірогідне по відношенню до контрольної групи тварин, $P \leq 0,05$;

Засіб одержується за простою технологією, яка реалізується на стандартному промисловому обладнанні; існує достатня вітчизняна сировинна база для виробництва.

Джерела інформації

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина. 1994г. - 4.1.- С. 551- 563.

2. Лекарственные препараты Украины 1999-2000. В трех томах. X: «Прапор», изд-во УкрФА, 1999, т.2, с.439-440.

11

3. Самура Б.А., Черных В.Ф., Банний И.П., Литвиненко М.М., Самура Б.Б., Киреев И.В., Довженок И.А. Фитотерапия в клинике внутренних болезней. Х: «Золотые страницы», изд-во НФаУ, 2003, с.229, с.321-351..

75181

12

4. В.Н.Хворостинка, О.И.Москаленко, Л.В.Журавлева, В.Н.Савченко. - Фитотерапия сахарного диабета. Харьков: «Прапор», 1995, 256 с.