



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40098 (13) U

(51) МПК (2009)

C07D 235/00

A61K 9/00

A61P 3/10 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) АНТИДІАБЕТИЧНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПРОЯВІВ СИНДРОМУ ІНСУЛІНО-РЕЗИСТЕНТНОСТІ

(21) u200812341

(22) 20.10.2008

(24) 25.03.2009

(46) 25.03.2009, Бюл. № 6, 2009 р.

(72) МЕРЗЛІКІН СЕРПІЙ ІВАНОВИЧ, UA, ЧЕРНИХ
ВАЛЕНТИН ПЕТРОВИЧ, UA, ПОДГАЙНИЙ ДМИТРО
ГРИГОРОВИЧ, UA(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ, UA, МЕРЗЛІКІН СЕРПІЙ ІВАНОВИЧ,
UA(57) Антидіабетичний засіб у формі таблеток, що
містить як активну речовину (±)-цис-3-(2'-
бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбо-нову кислоту та допоміжні речовини, зокрема полі-
вінілпіролідон та лактозу, який відрізняється тим,
що додатково містить натрійкарбоксиметилцелю-
лозу, натрієвроскармелозу та магнію стеарат при
наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

(±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-

1,2,2-триметилциклопен-

танкарбонова кислота

50,0-70,0

лактоза

25,0-30,0

натрійкарбоксиметилцелюлоза

3,5-5,0

натрієвроскармелоза

1,5-2,5

полівінілпіролідон

1,5-2,5

магнію стеарат

0,5-2,0.

Корисна модель відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до антидіабетичних фармакологічних засобів, а саме до антидіабетичного засобу у вигляді таблеток для лікування та профілактики проявів синдрому інсулінорезистентності.

Останнім часом проблема синдрому інсулінорезистентності (ІР) викликає особливий інтерес у провідних вчених світу, адже на їх думку саме інсулінорезистентність є причиною розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу, атеросклерозу, ожиріння, хвороби Альцгеймера, ішемічної та гіпертонічної хвороб тощо. За експертними висновками ВООЗ розповсюдженість синдрому ІР складає до 20% у населення та 70% у пацієнтів на ЦД 2 типу. Своєчасна корекція його проявів надає можливість профілактики зазначених захворювань. Тому, виділення даної патології як окремого захворювання, має велике клінічне значення [1-3].

У світлі теорії синдрому ІР він складається з таких проявів: інсулінорезистентність (зниження інсулінозалежної утилізації глюкози тканинами), гіперінсулінемія (компенсаторний механізм), порушення толерантності до глюкози, пізніше - порушення вуглеводного обміну (гіперглікемія натще >5,5 ммоль/л), абдомінальний тип ожиріння (індекс маси тіла >25 кг/м у жінок і >27 кг/м у чоловіків), гіпертригліцеридемія (>2,2 ммоль/л), низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (<1 ммоль/л), артеріальна гіпертензія (>140/90 мм.рт.ст.), ішемічна хвороба серця, мікро-

альбумінурія, гіперурікемія (>0,383 ммоль/л), зниження фібринолітичної активності крові, гіперлептинемія та резистентність до лептину. Для поставлення діагнозу синдрому ІР достатньо вже трьох з вищенаведених проявів [4].

Зважаючи на провідну роль інсулінорезистентності в патогенезі синдрому ІР, його терапія здебільшого направлена на підвищення чутливості тканин до інсуліну, а тактика лікування ЦД 2 типу, обумовленого розвитком інсулінорезистентності, ще й на відновлення фізіологічної здатності панкреатичних β-клітин.

В період дебюту захворювання, ще до формування стійкого зниження секреторної функції β-клітин, особливо при надмірній вазі тіла або ожирінні, препаратами вибору є засоби, що знижують інсулінорезистентність тканин, а саме антидіабетичні препарати з антигіперглікемічною дією, наприклад, похідні бігуаніду.

Аналогом заявленого засобу за фармакологічними властивостями є антидіабетичний препарат метформін [5]. Активна субстанція метформіну, на відміну від діючої речовини запропонованого антидіабетичного засобу, має іншу хімічну будову та є похідним бігуаніду. Метформін підвищує чутливість тканин до інсуліну та призначається для лікування проявів синдрому ІР.

Разом з тим, позитивний вплив метформіну на розвиток інсулінорезистентності супроводжується підвищеним ризиком лактоцидозу, побічними ефектами з боку кишково-шлункового тракту, що об-

(19) UA (11) 40098 (13) U

межує його клінічне використання, особливо у осіб з нирковою недостатністю та порушеною функцією печінки. Проведений аналіз інформаційних та патентних джерел не виявив впливу метформіну щодо відновлення функціональної здатності панкреатичних β -клітин.

Найближчим аналогом заявленого засобу за складом є антидіабетичний засіб "Діакамф" у вигляді таблеток, який проявляє цукрознижуючу, антидіабетогенну та антиоксидантну дію і містить як діючу речовину (\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонову кислоту у кількості 62,5мас.% у сполученні з допоміжними речовинами: цукор молочний - 22,25мас.%, крохмаль картопляний - 12,25мас.%, полівінілпіролідон - 2,0мас.% та кальцію стеарат - 1,0мас.%. Зазначений засіб "Діакамф" використовують як цукрознижуючий фармакологічний засіб при маніфестних формах ЦД 2 типу [6].

Недоліком антидіабетичного засобу "Діакамф" є недосконалий склад фармацевтичної композиції, обумовлений вмістом допоміжних речовин, які:

- не забезпечують одержання таблеток відповідно до сучасних вимог;
- не забезпечують належну біодоступність діючої речовини;
- в цілому гальмують виявлення інших позитивних фармакологічних властивостей діючої речовини, наприклад, по відношенню до проявів синдрому ІР.

Проведений аналіз інформаційних та патентних джерел не виявив позитивного впливу антидіабетичного засобу "Діакамф" та його відомої активної речовини [7, 8] щодо лікування проявів синдрому ІР, а також відновлення функціональної здатності панкреатичних β -клітин.

У зв'язку з вищезазначеним для оцінки фармакологічних властивостей заявленого засобу метформін обрано як препарат порівняння.

Задачею даної корисної моделі є створення антидіабетичного засобу у вигляді таблеток, у якому за рахунок збалансованого складу допоміжних речовин забезпечується одержання таблеток згідно сучасних вимог та підвищення біодоступності його активної речовини, завдяки чому досягається позитивний вплив заявленого засобу щодо проявів синдрому ІР, що в остаточному підсумку дозволить підвищити лікувальний ефект пацієнтів зі зменшенням витрат на медикаментозну терапію.

Поставлена задача вирішується таким чином, що антидіабетичний засіб у вигляді таблеток із вмістом (\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти як активної речовини у сполученні з допоміжними речовинами, зокрема полівінілпіролідон та лактозою згідно з корисною моделлю додатково містить натрій-карбоксиметилцелюлозу, натрій-кроскармелозу та магнію стеарат при такому співвідношенні компонентів (мас. %):

(\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота	50,0-70,0
лактоза	25,0-30,0
натрійкарбоксиметилцелюлоза	3,5-5,0
натрійкроскармелоза	1,5-2,5

полівінілпіролідон	1,5-2,5
магнію стеарат	0,5-2,0.

Антидіабетичний засіб за даною корисною моделлю у вигляді таблеток з удосконаленим складом допоміжних речовин виявляє антигіперглікемічну (за відсутності розвитку гіпоглікемічних станів) та гіполіпідемічну дію, підвищує чутливість тканин до інсуліну, відновлює функціональну здатність панкреатичних β -клітин та може бути використаний як лікарський засіб для лікування проявів синдрому ІР таких, як інсулінорезистентність, порушені толерантність до глюкози та вуглеводний обмін, гіпертригліцеридемія, знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, підвищені рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності та неестерифікованих жирних кислот.

Проведені авторами численні дослідження антидіабетичного засобу за даною корисною моделлю підтвердили зазначені вище його фармакологічні властивості.

Якісний та кількісний вміст допоміжних речовин у лікарській формі антидіабетичного засобу за даною корисною моделлю визначено експериментальним шляхом. Їх сукупність обумовлює підвищення біодоступності активної речовини, розширення спектру фармакологічних властивостей заявленого засобу та одержання лікарської форми (таблетки), яка за технологічними показниками відповідає встановленим вимогам.

Лактоза та натрійкарбоксиметилцелюлоза відіграють у фармацевтичній композиції роль наповнювачів, які забезпечують міцність таблеток заявленого антидіабетичного засобу та полегшують процес їх виготовлення.

Полівінілпіролідон у фармацевтичній композиції заявленого антидіабетичного засобу виконує роль пластифікатора та разом з іншими допоміжними речовинами забезпечує стійкість таблеток до руйнування.

Магнію стеарат необхідний заявленому антидіабетичному засобу як ковзна речовина, що запобігає залипанню таблеткової маси у пресінструменті.

Введення натрієвкроскармелози як розпушуючої речовини до складу фармацевтичної композиції заявленого антидіабетичного засобу значно підвищує біодоступність активної речовини, що в цілому сприяє проявленню її нових фармакологічних властивостей: гіполіпідемічної дії, підвищення чутливості тканин до інсуліну та відновлення функціональної здатності панкреатичних β -клітин.

Активна речовина антидіабетичного засобу за даною корисною моделлю, а також допоміжні речовини, що містяться у лікарській формі, відомі у фармацевтичній практиці, проте саме запропонований склад лікарської форми антидіабетичного засобу не відомий з джерел інформації.

Корисна модель ілюструється нижченаведеними прикладами.

Приклад 1

Одержання заявленого антидіабетичного засобу у вигляді таблеток.

У місткість змішувача завантажують 1,332кг лактози, 0,204кг натрійкарбоксиметилцелюлози та перемішують 5 хвилин. Надалі до суміші додають

3,0кг (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти та продовжують перемішування протягом 10 хвилин. До одержаної суміші додають 0,096кг 10% водного розчину полівінілпіролідону та перемішують до її повного рівномірного зволоження.

Вологе гранулювання одержаної маси проводять на грануляторі з розміром отворів 1,0-1,5мм. Одержаний гранулят сушать у сушильній шафі при 60°C до вологості 3-4%, обпудрюють 0,096кг натрієкроскармелозою та надалі піддають сухому гранулюванню через сітку з розміром отворів 1мм з подальшим обпудрюванням одержаного грануляту 0,072кг магнію стеаратом.

Таблетування грануляту проводять на таблетковому пресі, який придатний для одержання даної лікарської форми. Одержують 12000 таблеток заявленого антидіабетичного засобу середньої маси 400мг або 24000 таблеток вказаного засобу середньої маси 200мг наступного складу (мас. %):

(±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота	62,5
лактоза	27,75
натрієкроскармелоза	4,25
натрієкроскармелоза	2,0
полівінілпіролідон	2,0
магнію стеарат	1,5.

Одержані за вказаною технологією таблетки заявленого антидіабетичного засобу відповідають встановленим вимогам за технологічними показниками та мають ефективну фармакологічну дію.

Приклад 2

Дослідження фармакологічних властивостей заявленого антидіабетичного засобу.

А. Дослідження впливу заявленого антидіабетичного засобу на показники глюкозного гомеостазу у щурів з індукованою фруктозою ІР. Дослідження проведені на 20 статевозрілих щурах самцях лінії Вістар. ІР індукували хронічним введенням фруктози (200мг/л з питною водою протягом 6 тижнів) [9]. Прийнято вважати, що висока концентрація фруктози може порушувати ранні

етапи трансдукції інсулінового сигналу, а саме процеси фосфорилювання інсулінового рецептора й інсулін-рецепторного субстрату (IRS-1) [10]. Таблетки заявленого антидіабетичного засобу вводили тваринам перорально за допомогою зонду в дозі 25мг на кг маси тіла тварини у вигляді водної суспензії із Твіном-80, протягом 4 тижнів, починаючи з 3-го тижня експерименту. Аналогічним чином вводили препарат-порівняння метформін у дозі 50мг на кг маси тіла тварини.

Контрольній групі тварин відповідно до аналогічної схеми вводили плацебо - 3-5% тонкодисперсну водну емульсію Твіну-80. Стан глюкозного гомеостазу піддослідних тварин оцінювали за показниками глікемії, інсулінемії й внутрішньочеревинного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3г на кг маси тіла тварини). Площа під глікемічними кривими (AUC - area under curve) при проведенні ВЧТТГ розраховували за допомогою комп'ютерної програми "Mathlab". Базальну інсулінемію визначали радіоіммунологічним методом "подвійних антитіл" за допомогою наборів "рио-ИНС-ПГ-125І". Коефіцієнт чутливості до інсуліну розраховували за допомогою короткого інсулінового тесту [10]. Статистичний аналіз одержаних результатів проводили за методами варіаційної статистики за допомогою стандартних пакетів програм Exel (версія 7), Biostat і Statistica (Stat. Soft. Inc., USA). Порівняння двох груп з нормальним розподілом здійснювали із застосуванням параметричного класичного t-критерію Стюдента для незалежних вибірок і модифікованого t-критерію Стюдента з розділювальними оцінками дисперсій. Розбіжність результатів уважали статистично достовірною при $p < 0,05$. Утримання і використання лабораторних тварин відповідало "Загальноетичним принципам експериментів на тваринах".

Позитивний вплив антидіабетичного засобу за даною корисною моделлю щодо зниження інсулінорезистентності підтверджено зниженням показника гіперінсулінемії та поліпшенням толерантності до глюкози (зниження AUC при проведенні ВЧТТГ) у суб'єктів з ІР (табл.1).

Таблиця 1

Вплив заявленого антидіабетичного засобу на показники глюкозного гомеостазу у щурів з індукованим фруктозою ІР, ($X \pm S_x$)($n=5$)

Група тварин, доза	Базальна глікемія, ммоль/л	Базальна інсулінемія, ммоль/л	Коефіцієнт чутливості до інсуліну	AUC, ммоль/л/хв
Інтактний контроль	5,51±0,13	75,40±8,34	40,61±4,49	847,92±25,13
Фруктоза + плацебо	6,08±0,38 $P_1 > 0,05$	152,31±7,13 $P_1 < 0,001$	14,58±2,22 $P_1 < 0,001$	1403,04±109,03 $P_1 < 0,001$
Фруктоза + метформін (50мг/кг)	6,02±0,31 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	120,29±14,05 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	32,92±3,94 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$	1065,07±49,78 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,02$
Фруктоза + антидіабетичний засіб (25мг/кг)	5,16±0,21 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	125,35±6,4 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$	31,50±3,94 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,02$ $P_3 > 0,05$	1031,37±51,88 $P_1 < 0,02$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$

Примітки: P_1 - відхилення ймовірно щодо групи "Інтактний контроль";

P_2 - відхилення ймовірно щодо групи "Фруктоза + плацебо";

P_3 - відхилення ймовірно щодо групи "Фруктоза + метформін".

Перевагою заявленого антидіабетичного засобу перед метформіном щодо зниження інсуліно-резистентності є більш низька - в 2 рази доза антидіабетичного засобу, що забезпечує досягнення терапевтичного ефекту (25мг/кг - для антидіабетичного засобу та 50мг/кг - для метформіну).

Б. Дослідження впливу заявленого антидіабетичного засобу на показники ліпідного обміну у щурів з індукованою фруктозою ІР. Дослідження проведене на 20 статевозрілих щурах самцях лінії Вістар. ІР індукували хронічним введенням фруктози (200мг/л з питною водою протягом 6 тижнів).

Антидіабетичний засіб та метформін вводили тваринам в умовах і дозах, наведених вище (Приклад 2А). Розвиток у експериментальних тварин проявів синдрому ІР й порушення ліпідного обміну, обумовлених введенням фруктози, оцінювали за показниками неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) і тригліцеридів. Концентрацію НЕЖК у сироватці крові визначали фотоколориметрично [11], а рівень тригліцеридів - спектрофотометрично [12]. Результати проведених досліджень представлені в табл.2.

Таблиця 2

Вплив заявленого антидіабетичного засобу на показники ліпідного обміну у щурів з індукованим фруктозою ІР, ($X \pm S_x$), (n=5)

Група тварин, доза	Тригліцериди, ммоль/л	НЕЖК, ммоль/л	Загальний холестерин, ммоль/л
Інтактний контроль	0,539±0,051	0,63±0,09	1,015±0,118
Фруктоза + плацебо	0,934±0,164 $P_1 > 0,05$	4,10±0,39 $P_1 < 0,001$	1,381±0,286 $P_1 < 0,001$
Фруктоза + метформін (50мг/кг)	0,593±0,115 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	1,01±0,13 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$	1,576±0,238 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
Фруктоза + антидіабетичний засіб (25мг/кг)	0,406±0,067 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,02$ $P_3 > 0,05$	0,99±0,23 $P_1 < 0,02$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,02$	1,223±0,144 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$

Примітки: P_1 - відхилення ймовірно щодо групи "Інтактний контроль";

P_2 - відхилення ймовірно щодо групи "Фруктоза + плацебо";

P_3 - відхилення ймовірно щодо групи "Фруктоза + метформін".

Одержані результати свідчать, що запропонований антидіабетичний засіб у дозі в 2 рази нижчій має певні переваги перед метформіном за гіполіпемічною дією, а саме не поступається препарату порівняння за показником НЕЖК, у 1,4 рази перевищує останній за ефективністю зниження рівня тригліцеридів та у 1,3 рази - за ефективністю зниження загального холестерину.

В. Дослідження впливу запропонованого антидіабетичного засобу на показники ліпідного обміну у кролів з індукованим ЦД 2 типу. Дослідження проведене на 20 статевозрілих кролях самцях породи "Шиншилла". ЦД 2 типу індукували внутрішньочеревинним введенням дитизону експериментальним тваринам у дозі 35мг на кг маси тіла [13].

Запропонований антидіабетичний засіб вводили кролям перорально щодня у дозі 25мг на кг маси тіла протягом 2-х місяців у вигляді водної суспензії із Твіном-80, а препарат-порівняння метформін - у дозі 50мг на кг маси тіла за аналогічною схемою. Концентрацію холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) визначали ферментативним методом за допомогою стандартних наборів фірми "Boeringer-Mannheim Gmb diagnostica" (Німеччина). Холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) і атерогенний індекс розраховували за відповідними формулами Friedewald W.T. [14] і Герасимовій Е.Н. [15]. Результати проведених досліджень представлені в табл.3.

Таблиця 3

Показники ліпідного обміну в сироватці крові кролів з ЦД 2 типу, ($X \pm S_x$), (n=5)

Група тварин, доза	ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	Атерогенний індекс
1	2	3	4
Інтактний контроль	0,61±0,02	1,97±0,12	3,12±0,11
Дитизон + плацебо	0,30±0,02 $P_1 < 0,001$	3,04±0,15 $P_1 < 0,001$	10,13±0,91 $P_1 < 0,001$
Дитизон + метформін (50мг/кг)	0,41±0,04 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	2,89±0,18 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$	6,88±0,44 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$

Продовження таблиці 3

1	2	3	4
Дитизон + антидіабетичний засіб (25мг/кг)	0,50±0,04 P ₁ <0,05 P ₂ <0,001 P ₃ >0,05	2,17±0,13 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001 P ₃ <0,02	4,30±0,52 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001 P ₃ <0,02

Примітки: P₁ - вірогідність змін у порівнянні із групою "Інтактний контроль";P₂ - вірогідність змін у порівнянні із групою "Дитизон + плацебо";P₃ - вірогідність змін у порівнянні із групою "Дитизон + метформін".

Одержані результати свідчать, що запропонований антидіабетичний засіб у дозі в 2 рази нижчій має певні переваги перед метформіном за антиатерогенною дією, а саме у 1,25 рази ефективніше підвищує знижений рівень ХС-ЛПВЩ, у 1,3 рази ефективніше знижує підвищений рівень ХС-ЛПНЩ та у 1,6 рази має більш низький показник атерогенного індексу.

Г. Дослідження впливу запропонованого антидіабетичного засобу на вуглеводний обмін, а також щодо відновлення функціональної здатності панкреатичних β-клітин в умовах гіперглікемії. Дослідження проведене на 20 кролях самця породи "Шиншила" з гіперглікемією, що індукували внутрішньочеревинним введенням дитизону експериментальним тваринам в дозі 35мг на кг маси тіла [13]. Антидіабетичний засіб вводили діабетичним кролям перорально щодня в дозі 25мг на кг маси тіла протягом 2-х місяців, а препарат-порівняння метформін - у дозі 50мг на кг маси тіла за аналогічною схемою. Стан глюкозного гомеостазу в експериментальних групах тварин оцінювали щомісячно за динамікою базальної глікемії, а також за

показниками інсулінемії, концентрації фруктозаміну [16], ВВТТГ (500мг/кг маси тіла), АUC при проведенні тесту ВВТТГ, відповідно до методик, зазначених у Прикладі 2А. Коефіцієнти ФБК (функція β-клітин) розраховували за допомогою алгоритму "НОМА" (Homeostatic Model Assessment) [17]. Базальну інсулінемію визначали радіоімунологічним методом "подвійних антитіл" за допомогою наборів "рио-ИНС-ПГ-¹²⁵I".

Позитивний вплив запропонованого антидіабетичного засобу щодо відновлення функціональної здатності панкреатичних β-клітин у суб'єктів з гіперглікемією підтверджене тим (табл.4), що показник базальної глікемії у групі тварин, яким вводили дитизон і заявлений антидіабетичний засіб у дозі 25мг на кг маси тіла протягом 2-х місяців експерименту, по закінченню даного періоду відповідає показнику нормоглікемії, тоді як показник базальної глікемії у групі тварин, яким вводили дитизон і метформін у дозі 50мг на кг маси тіла не досягає нормоглікемії і його значення більш ніж в 2 рази вище.

Таблиця 4

Показники динаміки базальної глікемії у діабетичних кролів з протягом 2-х місяців уведення речовин, (X±S_x), (n=5)

Група тварин, доза	Базальна глікемія, ммоль/л		
	Вихідний рівень	Через 1 місяць	Через 2 місяці
Інтактний контроль	4,54±0,16	4,62±0,17	4,39±0,21
Дитизон + плацебо	14,31±1,57 P ₁ <0,001	13,68±1,29 P ₁ <0,001	16,13±2,56 P ₁ <0,001
Дитизон + метформін (50мг/кг)	14,76±1,57 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05	9,19±0,84 P ₁ <0,001 P ₂ <0,02	8,59±1,99 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
Дитизон + антидіабетичний засіб (25мг/кг)	14,40±1,22 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05	9,92±1,04 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05 P ₂ >0,05	3,36±0,03 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05

Примітки: P₁ - вірогідність змін у порівнянні із групою "Інтактний контроль";P₂ - вірогідність змін у порівнянні із групою "Дитизон + плацебо";P₃ - вірогідність змін у порівнянні із групою "Дитизон + метформін".

Переваги запропонованого антидіабетичного засобу перед метформіном також очевидні при порівнянні показників базальної інсулінемії, коефіцієнта функції панкреатичних β-клітин і значень АUC при проведенні навантажувального тесту із глюкозою, встановлених в експериментальних

групах тварин після 2-х місячного введення речовин (табл.5). Так, у групі експериментальних тварин, яким вводили дитизон і заявлений антидіабетичний засіб досягнутий більш високий показник корекції інсулінової недостатності (в 1,4 рази більш високий рівень базальної інсулінемії), в 7,5 рази -

більш високий коефіцієнт функції β -клітин, а також досягнуто відновлення показника тесту толерантності до вуглеводів (в 1,8 рази більш низьке зна-

чення AUC під час ВВТТГ) у порівнянні з аналогічними показниками в експериментальній групі тварин, яким вводили дитизон і метформін.

Таблиця 5

Показники глікозного гомеостазу у діабетичних кролів після 2-х місячного введення речовин, ($\bar{X} \pm S_x$), (n=5)

Група тварин, доза	Базальна глікемія, ммоль/л	Базальна інсулінемія, ммоль/л	Коефіцієнт функції β -клітин	AUC, ммоль/л/хв	Концентрація фруктоз-аміну, ммоль/л
Інтактний контроль	4,54 \pm 0,16	182,4 \pm 18,3	543,86 \pm 82,87	281,8 \pm 13,5	4,44 \pm 0,13
Дитизон + плацебо	16,13 \pm 2,56 P ₁ <0,02	92,8 \pm 4,6 P ₁ <0,01	22,76 \pm 5,26 P ₁ <0,001	1051 \pm 115,4 P ₁ <0,001	6,87 \pm 0,45 P ₁ <0,001
Дитизон + метформін (50мг/кг)	8,56 \pm 1,99 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	121,1 \pm 19,5 P ₁ <0,05 P ₂ >0,05	80,47 \pm 12,23 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	528,6 \pm 35,6 P ₁ <0,02 P ₂ <0,05	4,10 \pm 0,28 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001
Дитизон + антидіабетичний засіб (25мг/кг)	3,30 \pm 0,03 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05	168,5 \pm 18,1 P ₁ >0,05 P ₂ <0,02 P ₃ >0,05	599,10 \pm 72,3 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001	295,1 \pm 31,6 P ₁ >0,05 P ₂ <0,02 P ₃ <0,01	4,85 \pm 0,38 P ₁ >0,05 P ₂ <0,05 P ₃ >0,05

Примітки: P₁ - відхилення ймовірно щодо групи "Інтактний контроль";

P₂ - відхилення ймовірно щодо групи "Дитизон + плацебо";

P₃ - відхилення ймовірно щодо групи "Дитизон + метформін".

Таким чином встановлено, що заявлений антидіабетичний засіб у дозі в 2 рази нижчій у порівнянні з метформіном (25мг/кг для заявленого антидіабетичного засобу та 50мг/кг для метформіну) у суб'єктів з проявами синдрому IP виявляє співвідносний позитивний вплив на зниження інсуліно-резистентності за показниками зниження гіперінсулінемії та НЕЖК та на відміну від препарату-порівняння відновлює показник толерантності до глюкози, а також у 1,4 рази ефективніше знижує рівень тригліцеридів, у 1,3 рази - рівень загального холестерину, у 1,3 рази - рівень ХС-ЛПНІД, у 1,25 рази ефективніше підвищує рівень ХС-ЛПВЩ, у 1,6 рази має нижчий показник атерогенного індексу, у 7,5 рази - більш високий коефіцієнт функції β -клітин та у 2 рази виявляє вищий антигіперглікемічний ефект.

Результати дослідів є підставою для висновку, що заявлений антидіабетичний засіб виявляє антигіперглікемічну (сприяє досягненню глікемічного контролю без розвитків гіперглікемії) антиатерогенну та гіполіпідемічну дії, підвищує чутливість тканин до інсуліну, відновлює функціональну здатність панкреатичних β -клітин та має певні переваги як лікарський засіб перед препаратом-порівняння метформіном у лікуванні таких проявів синдрому IP, як інсулінорезистентність, порушені толерантність до глюкози та вуглеводний обмін, гіпертригліцеридемія, знижений рівень ХС-ЛПВЩ, підвищені рівні ХС-ЛПНІД та НЕЖК.

Удосконалений склад запропонованого антидіабетичного засобу забезпечує одержання його лікарської форми згідно сучасних вимог, а також підвищення ефективності лікування хворих зі зменшенням витрат на медикаментозну терапію.

Джерела інформації.

1. Zimmet P., Shaw J., Alberti K.G. Preventing Type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // Diabetic Medicine. - 2003. - Vol.20, #3. - P.693-702.

2. Abate N. Obesity and cardiovascular disease. Pathogenic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications // J. Diabetes Complications. - 2000. - N 14. - P.154-174.

3. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X // Кардиология. - 1998. - №6. - С.71-81.

4. Reaven G.M. Banting Lecture 1998. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. - 1998. - Vol.37. - P.1595-1607.

5. Dunn F.L., Peters D.H. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in noninsulindependent diabetes mellitus // Drugs. - 1996. - Vol.49(5). - P.721-749.

6. Деклар. патент UA №45735 А. Антидіабетичний засіб "Діакамф", який проявляє цукрознижуючу, антидіабетогенну та антиоксидантну дію / 15.04.2002. - Бюл. №4.

7. Патент RU №2205826. (±)-цис-3-(2'-бензимидазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновая кислота, проявляющая сахароснижающее и антидиабетогенное действие / 10.06.2003. - Бюл. №16.

8. Декл. патент UA №65046 А. Спосіб одержання цис-3-(2'-бензимидазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти / 15.03.2004. - Бюл. №3.

9. Levi B., Werman M. Long term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats // S. Nutrition. - 1998. - Vol.128. - P.1442 - 1449.

10. Bezerra R.M., Ueno M., Silva M.S. et al. A high fructose diet affects the early steps of insulin action in muscle and liver of rats // *S. Nutrition*. - 2000. - Vol. 130, #10. - P.1531-1535.

11. Dumcombe W.C. The colorimetric micro-determination of long-chain fatty acids / *Biochem. J.* - 1963. - Vol.188, #1. - P.7-10.

12. Fletcher M.J. Estimation of the triacylglycerols in the serum // *Clin. Chim. Acta.* - 1968. Vol.22. - P.393.

13. Okamoto H. Regulation of proinsulin synthesis in pancreatic islets and a new aspect to insulin-dependent diabetes // *Molec. cell. Biochem.* - 1981. - Vol.3. - P.43-61.

14. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density

lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* - 1972. - Vol.18, #6. - P.499-502.

15. Герасимова Е.Н. Дислиппротеидемия и гормоны в плазме крови чоловіків 40-59 років // *Дислиппротеидемии и ішемічна хвороба серця*. - М.: Медицина, 1980. - С.83-102.

16. Jonson R.N., Metcalf P.A., Baker J.R. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index diabetic control // *Clin. Chim. Acta.* - 1982. - Vol.127. - P.87-95.

17. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski et al. // *Diabetologia*. - 1985. - Vol.28. - P.412-419.