



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40419 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/00
A61P 3/10 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ АНТИДІАБЕТИЧНОЇ ДІЇ

1

2

(21) u200812340

(22) 20.10.2008

(24) 10.04.2009

(46) 10.04.2009, Бюл.№ 7, 2009 р.

(72) МЕРЗЛІКІН СЕРПІЙ ІВАНОВИЧ, UA, ПО-
ДГАЙНИЙ ДМИТРО ГРИГОРОВИЧ, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ, UA, МЕРЗЛІКІН СЕРПІЙ ІВАНОВИЧ,
UA

(57) Фармацевтична композиція антидіабетичної
дії у твердій лікарській формі для перорального
застосування, що містить 1,1-диметилбігуаніду

гідрохлорид у сполученні з фармацевтично прий-
нятими формоутворюючими допоміжними речови-
нами, яка **відрізняється** тим, що додатково міс-
тить (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-
триметилциклопентанкарбонову кислоту при на-
ступному співвідношенні компонентів (мас. %):

(±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2- триметилциклопентанкарбонова кис- лота	25-30
1,1-диметилбігуаніду гідрохлорид	50-60
фармацевтично прийнятні формоут- ворюючі допоміжні речовини	решта.

Корисна модель відноситься до фармації та
медицини, а конкретно до фармацевтичних компо-
зицій антидіабетичної дії для перорального засто-
сування у лікуванні цукрового діабету 2 типу та
проявів метаболічного синдрому.

Цукровий діабет (ЦД) називають глобальною
медико-соціальною проблемою сучасності у зв'яз-
ку з епідеміологічним характером його поширення.
В 2000 році у світі налічувалось близько 150 млн.
чоловік, що страждають цим захворюванням, чис-
ло яких за прогнозами ВООЗ до 2025 року зросте
до 300 мільйонів [1].

В останні роки переглянута існуюча тактика
корекції гіперглікемії у хворих на ЦД 2 типу. Вста-
новлено, що підвищення концентрації глюкози в
плазмі крові хворих на ЦД 2 типу пояснюється
двома патогенетичними механізмами: прогресую-
чим зниженням секреції інсуліну та інсулінорези-
стентністю - зниженням чутливості тканин до дії
інсуліну, що обумовлено порушенням метаболіч-
них процесів у різних органах і, насамперед, у пе-
чінці, підшлунковій залозі та м'язах.

Численні дослідження також встановили наяв-
ність тісного зв'язку між резистентністю до інсуліну
та дефіцитом його секреції, у відповідності з чим,
обидва дефекти підсилюють один одного, особли-
во у випадку вираженої гіперглікемії. Підвищений
рівень глюкози в крові сам по собі індукує подаль-
ше погіршення як секреції, так і дії інсуліну (глюко-
зотоксичність) [2]. У зв'язку з цим, успішна терапія,
що спрямована на зниження гіперглікемії та досяг-

нення нормоглікемії, буде впливати одночасно на
два метаболічних дефекти.

Також відомо, що інсулінорезистентність є
ключовою ланкою у розвитку проявів метаболічно-
го синдрому (МС) таких як: гіперінсулінемія, пору-
шена толерантність до глюкози, гіпертригліцери-
демія, гіпертензія та ін. Діагноз МС може бути
поставлений хворому вже при наявності трьох із
дванадцяти його проявів. Поширеність МС в Аме-
риці становить одну п'яту, а на Європейському
континенті - одну шосту від усього населення [3].

Терапія ЦД 2 типу та проявів МС на практиці є
складним завданням, що у цей час вирішується за
допомогою гіпокалорійної дієти, фізичних наван-
тажень та пероральних антидіабетичних препара-
тів, у тому числі комбінованих, що містять декілька
активних речовин.

Серед існуючого переліку антидіабетичних
препаратів аналогом заявленого засобу є відомий
засіб метформін, що містить як діючу речовину
1,1-диметилбігуаніду гідрохлорид. Метформін
знижує підвищений рівень глюкози в крові за раху-
нок зменшення глюконеогенезу в печінці та всмок-
тування глюкози в шлунково-кишковому тракті
(ШКТ), що робить можливим зниження інсуліноре-
зистентності та усуває гіперінсулінемію [4].

Однак, позитивний вплив метформіну на ЦД 2
типу та прояви МС супроводжується підвищеним
ризиком лактоцидозу, побічними ефектами з боку
ШКТ, обмеженням у застосуванні в осіб з нирко-

(13) U

(11) 40419

(19) UA

вою недостатністю й порушеною функцією печінки [5].

Відомий також антидіабетичний засіб діакамф, що проявляє цукрознижуючу та антиоксидантну дію та містить як діючу речовину (\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-

триметилциклопентанкарбонову кислоту [6]. Разом з тим, аналіз джерел інформації не виявив даних про гіполіпідемічну дію та позитивний вплив діакамфу на підвищення чутливості тканин до інсуліну.

Найближчим аналогом до заявленого засобу серед комбінованих антидіабетичних препаратів, що містять дві діючі речовини та застосовуються для лікування ЦД 2 типу та проявів МС, є глібомет. Як діючі речовини глібомет містить субстанції антидіабетичних засобів метформіну та глібенкламиду у сполученні з фармацевтично прийнятними формуючими допоміжними речовинами [7].

Враховуючи вищезазначені недоліки метформіну та низку побічних дій глібенкламиду таких, як розвиток абсолютної інсулінової недостатності та вторинної сульфоніламідорезистентності [8], застосування глібомету в медичній практиці для лікування ЦД 2 типу та проявів МС також має певні обмеження для пацієнтів з нирковою недостатністю та порушеною функцією печінки.

Аналіз патентних та літературних джерел не виявив складу фармацевтичної композиції, аналогічного засобу, що заявляється.

У зв'язку з вищенаведеним, для оцінки фармакологічних властивостей запропонованої фармацевтичної композиції глібомет обрано як препарат порівняння.

Задачею корисної моделі є створення фармацевтичної композиції антидіабетичної дії з двома діючими речовинами, у якій завдяки уведенню до її складу такої діючої речовини, як (\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-

триметилциклопентанкарбонова кислота забезпечується зниження терапевтичної дози іншої діючої речовини - 1,1-диметилбігуаніду гідрохлориду і, як наслідок, зменшення побічних дій останнього та одночасний вплив запропонованої фармацевтичної композиції на декілька патогенетичних ланок ЦД 2 типу та проявів МС, що в остаточному підсумку дозволить підвищити ефективність медикаментозної терапії й скоротити витрати на лікування хворих.

Поставлена задача вирішується таким чином, що заявлена фармацевтична композиція антидіабетичної дії у твердій лікарській формі для перорального застосування, що містить 1,1-диметилбігуаніду гідрохлорид у сполученні з фармацевтично прийнятними формуючими допоміжними речовинами, яка відрізняється тим, що додатково містить (\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонову кислоту при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

(\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота	- 25-30;
1,1-диметилбігуаніду гідрохлорид	- 50-60;
фармацевтично прийнятні	- решта.

формууючі допоміжні речовини

Як варіант, корисною моделлю передбачено виконання заявленої фармацевтичної композиції у формі таблеток наступного складу (мас. %):

(\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилцикло-пентанкарбонова кислота	- 26,67;
1,1-диметилбігуаніду гідрохлорид	- 53,33;
крохмаль	- 6,66;
натрій-карбоксиметилцелюлоза	- 5,0;
натрій-кроскармелоза	- 3,34;
полівінілпіролідон	- 4,0;
магнію стеарат	- 1,0.

Також, як варіант, корисною моделлю передбачено виконання заявленої фармацевтичної композиції у формі желатинових капсул з наступним вмістом (мас. %):

(\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилцикло-пентанкарбонова кислота	- 25,0;
1,1-диметилбігуаніду гідрохлорид	- 50,0;
лактоза	- 24,0;
магнію стеарат	- 1,0;

Заявлена фармацевтична композиція проявляє цукрознижуючий та гіполіпідемічний ефекти, знижує інсулінорезистентність та відновлює функціональну здатність панкреатичних β -клітин і може бути застосована як лікарський засіб для лікування ЦД 2 типу та проявів МС.

Проведені авторами численні дослідження фармацевтичної композиції за даною корисною моделлю підтвердили зазначені вище її фармакологічні властивості.

Доцільність застосування (\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти, як активної речовини фармацевтичної композиції, що заявляється, обумовлена її цукрознижуючою, антидіабетогенною та антиоксидантною властивостями у поєднанні з низькою токсичністю [9].

Вибір 1,1-диметилбігуаніду гідрохлориду, як другої активної речовини фармацевтичної композиції, що заявляється, обумовлений здатністю вказаної сполуки позитивно впливати на такі прояви МС, як інсулінорезистентність, гіпертригліцеридемія, гіперінсулінемія та ін.

Фармацевтично прийнятні формуючі допоміжні речовини заявленої фармацевтичної композиції вибирають з переліку речовин, які щонайменше не вступають у взаємодію з діючими речовинами, сприяють їх найповнішому засвоєнню організмом, у кращому випадку потенціюють дію активних речовин, і при цьому забезпечують утворення лікарської форми, яка відповідає сучасним вимогам і є технологічною у виробництві.

Корисною моделлю передбачено, що фармацевтично прийнятні формуючі допоміжні речовини являють собою наповнювачі, зв'язуючі, ковзні, розпушуючі та інші речовини, що використовують для приготування пероральних лікарських форм таких, як таблетки та желатинові капсули.

Якісний та кількісний вміст фармацевтично прийнятних формуючих допоміжних речовин, що входять до складу варіантів запропонова-

ної фармацевтичної композиції виконаної у формі таблеток та желатинових капсул визначено експериментальним шляхом.

У складі заявленої фармацевтичної композиції як фармацевтично прийнятні формоутворюючі допоміжні речовини - наповнювачі можуть бути використані целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, модифікований крохмаль, лактоза, маніт, сорбіт, неорганічні солі, такі як карбонат кальцію, кислий фосфат кальцію, у кількості приблизно 0-25мас. % і, переважно, 5-20мас. % загального вмісту заявленої фармацевтичної композиції.

Для додавання до наповнювачів або замість них може бути використано одне або більше зв'язуючих речовин у кількості приблизно 0-25мас. % і, переважно, 0,5-10мас. % загального вмісту заявленої фармацевтичної композиції. Приклади таких зв'язуючих, які придатні для застосування за даною корисною моделлю, включають полівінілпіролідон (молекулярна маса в межах приблизно 5000-80000 і, переважно, близько 40000), цукор, гідрокси-пропілметилцелюлозу, декстрин, етилцелюлозу, альгінат натрію, поліметакрилат, мальтодекстрин, рідку глюкозу, алюмосилікат магнію, гідроксипілі-целюлозу, арабійську камідь і т.п., а також сполуки на основі воску у вигляді тонкого порошку (менше 500 мікрон), такого як пальмовий віск (віск карнауби), парафін, спермацет, поліетилен або мікрокристалічний віск.

Фармацевтична композиція за корисною моделлю включає одну або більше ковзних речовин, таких як стеарат магнію, стеаринова кислота, пальмітинова кислота, стеарат кальцію, тальк близько 0,5-2мас. % загального вмісту заявленої фармацевтичної композиції.

Як розпушувачі можуть бути використані альпінова кислота, натрій-карбоксиметилцелюлоза, колоїдний двоокис кремнію, натрій-кроскармелоза, декстрин, алюмосилікат магнію, альпінат натрію й т.п., близько 0,5-3мас. % загального вмісту заявленої фармацевтичної композиції.

Проведені авторами численні дослідження встановили, що найбільш ефективними лікарськими формами для заявленої фармацевтичної композиції є таблетки та желатинові капсули для перорального застосування.

Для виготовлення зазначених лікарських форм фармацевтичної композиції за корисною моделлю застосовують методи та устаткування, відомі фахівцям у даній галузі.

Корисна модель ілюструється такими прикладами.

Приклад 1.

У місткість змішувача завантажували 0,3996кг крохмалю, 0,300кг натрій-карбоксиметилцелюлози та перемішували 5хв. Надалі до суміші додають 1,6002кг (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти й 3,1998кг 1,1-диметилбігуаніду гідрохлориду та продовжували перемішувати протягом 10хв. До одержаної суміші додавали 0,240кг 10% водного розчину полівінілпіролідону та перемішували до повного розподілу води.

Вологе гранулювання одержаної маси проводили на грануляторі з розміром отворів 1,5мм.

Одержаний гранулят висушували у сушильній шафі при 60°C до вологості 3-4%, обпудрювали 0,20004кг натрій-кроскармелози та надалі піддавали сухому гранулюванню через сітку з розміром отворів 1,0мм з подальшим обпудрюванням одержаного грануляту 0,060кг магнію стеарату.

Таблетування грануляту проводили на таблетковому пресі, який придатний для одержання даної лікарської форми. Одержували 10000 таблеток середньої маси 600 мг з таким складом (мас. %):

(±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилцикло-пентанкарбонова кислота	- 26,67;
1,1-диметилбігуаніду гідрохлорид	- 53,33;
крохмаль	- 6,66;
натрій-карбоксиметилцелюлоза	- 5,0;
натрій-кроскармелоза	- 3,34;
полівінілпіролідон	- 4,0;
магнію стеарат	- 1,0.

Одержані за вказаною технологією таблетки заявленої фармацевтичної композиції відповідають встановленим вимогам за технологічними показниками та мають ефективну фармакологічну дію.

Приклад 2.

У місткість змішувача завантажували 2,4кг лактози, 2,5кг (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти й 5,0кг 1,1-диметилбігуаніду гідрохлориду та перемішували суміш протягом 10хв.

Вологе гранулювання одержаної маси проводили на грануляторі з розміром отворів 1,0мм. Одержаний гранулят висушували у сушильній шафі при 60°C до вологості 3-4% та надалі піддавали сухому гранулюванню через сітку з розміром отворів 0,5мм з подальшим опудрюванням одержаного грануляту 0,1кг магнію стеарату.

Капсулювання грануляту проводили на апараті, який придатний для одержання желатинових капсул. Одержували 10000 капсул середньої маси 1000мг з таким складом (мас. %):

(±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилцикло-пентанкарбонова кислота	- 25,0;
1,1-диметилбігуаніду гідрохлорид	- 50,0;
лактоза	- 24,0;
магнію стеарат	- 1,0.

Одержані за вказаною технологією капсули відповідають встановленим вимогам за технологічними показниками та мають ефективну фармакологічну дію.

Приклад 3. Дослідження впливу фармацевтичної композиції, що заявляється, на показники глюкозного гомеостазу у щурів з МС.

Дослідження проведене на 20 статевозрілих щурах самцях лінії Вістар. Модель МС індукували хронічним введенням фруктози (200мг/л з питною водою протягом 6 тижнів) [10]. Прийнято вважати, що висока концентрація фруктози може порушувати ранні етапи трансдукції інсулінового сигналу, а саме процеси фосфорилування інсулінового рецептору й інсулін-рецепторного субстрату (IRS-1) [11]. Заявлену фармацевтичну композицію та препарат-порівняння глібомет вводили тваринам перорально за допомогою зонду в дозах 75мг/кг маси

тіла тварини у вигляді водної суспензії із Твіном-80 протягом 4 тижнів, починаючи з 3-го тижня експерименту. Контрольній групі тварин відповідно за аналогічною схемою 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) (3 г/кг маси тіла тварини). Площу під глікемічними кривими (AUC - area under curve) при проведенні ВЧТТГ розраховували за допомогою комп'ютерної програми «Mathlab». Базальну інсулінемію визначали радіоімунологічним методом «подвійних антитіл» за допомогою наборів «ри-о-ИНС-ПГ-¹²⁵I». Коефіцієнт чутливості до інсуліну

розраховували за допомогою короткого інсулінового тесту [12]. Статистичний аналіз одержаних результатів проводили за методами варіаційної статистики за допомогою стандартних пакетів програм Ехеї (версія 7), Biostat i Statistica (Stat. Soft. Inc., USA). Порівняння двох груп з нормальним розподілом здійснювали із застосуванням параметричного класичного t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок і модифікованого t-критерію Ст'юдента з розділювальними оцінками дисперсій. Розбіжність результатів вважали статистично достовірними при $p < 0,05$. Утримання та використання лабораторних тварин відповідало «Загальноетичним принципам експериментів на тваринах».

Таблиця 1

Вплив заявленої фармацевтичної композиції на показники глюкозного гомеостазу у щурів з метаболічним синдромом, ($\bar{X} \pm S_x$) (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 + глі-бомет (75 мг/кг)	6,00±0,31 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	120,28±14,05 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	30,51±3,94 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$	1064,07±49,78 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,02$
Фруктоза + заявлена фармацевтична композиція (75 мг/кг)	5,25±0,26 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	123,15±6,2 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$	32,52±3,82 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,02$ $P_3 > 0,05$	851,12±35,05 $P_1 < 0,02$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$

Примітки: P_1 - відхилення ймовірно щодо групи «Інтактний контроль»; P_2 - відхилення ймовірно щодо групи «Фруктоза + плацебо»; P_3 - відхилення ймовірно щодо групи «Фруктоза + глібомет».

За результатами досліджень встановлено (табл. 1), що заявлена фармацевтична композиція, терапевтична доза якої містить у 1,3 рази нижчу кількість 1,1-диметилбігуаніду гідрохлориду у порівнянні з глібометом, не поступається останньому за показниками зниження інсулінорезистентності (зниження рівня інсулінемії та підвищення коефіцієнту чутливості тканин до інсуліну) та за показниками AUC у 1,25 рази перевищує глібомет за здатністю відновлювати толерантність до глюкози.

Приклад 4. Дослідження впливу заявленої фармацевтичної композиції на показники ліпідного обміну у щурів з МС.

Дослідження проведене на 20 статевозрілих щурах самцях лінії Вістар. Модель МС індукували хронічним уведенням фруктози (200 мг/л з питною водою протягом 6-ти тижнів) [10]. Заявлену фармацевтичну композицію та препарат-порівняння глібомет вводили тваринам в умовах і дозах, наведених у прикладі 3. Розвиток у експериментальних тварин МС та порушення ліпідного обміну, обумовлених введенням фруктози, оцінювали за показниками неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) і тригліцеридів. Концентрацію НЕЖК у сироватці крові визначали фотоколориметрично [13], а рівень тригліцеридів - спектрофотометрично [14].

Таблиця 2

Вплив заявленої фармацевтичної композиції на показники ліпідного обміну у щурів з метаболічним синдромом, ($X \pm S_x$), (n=5)

Група тварин, доза	Тригліцериди, ммоль/л	НЕЖК, ммоль/л	Загальний холестерин, ммоль/л
1	2	3	4
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 + глібомет (75 мг/кг)	0,587±0,161 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	1,15±0,20 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$	1,603±0,247 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
Фруктоза + заявлена фармацевтична композиція (75 мг/кг)	0,403±0,067 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,02$ $P_3 > 0,05$	0,99±0,23 $P_1 < 0,02$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,02$	1,221±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 + глібомет».

За результатами досліджень встановлено (табл. 2), що заявлена фармацевтична композиція, терапевтична доза якої містить у 1,3 рази нижчу кількість 1,1-диметилбігуаніду гідрохлориду у порівнянні з глібометом, виявляє виражену гіполіпідемічну дію. При цьому, не поступається останньому за показниками зниження НЕЖК та у 1,4 рази перевищує глібомет за показником зниження рівня тригліцеридів.

Приклад 5. Дослідження впливу заявленої фармацевтичної композиції на вуглеводний обмін в умовах гіперглікемії, а також здатності до відновлення функції панкреатичних Р-клітин.

Дослідження проведено на 20 кролях самців породи «Шиншила» з дитизоновим діабетом, що індукували внутрішньочеревинним введенням ди-

тизону експериментальним тваринам у дозі 35 мг/кг маси тіла [15]. Заявлену фармацевтичну композицію та препарат-порівняння глібомет вводили діабетичним кролям перорально щодня в дозах 75 мг/кг маси тіла протягом 2-х місяців. Стан глюкозного гомеостазу у експериментальних групах тварин оцінювали щомісячно за динамікою базальної глікемії, а також за показниками інсулінемії, концентрації фруктозаміну [16], ВВТТГ (500 мг/кг маси тіла), АУС при проведенні тесту ВВТТГ, відповідно до методик, зазначених у Прикладі 3. Коефіцієнт ФБК (функція (3-клітин) розраховували за допомогою алгоритму "НОМА" (Homeostatic Model Assessment) [17]. Результати досліджень наведені в таблицях 3 та 4.

Таблиця 3

Показники динаміки базальної глікемії у кролів з дитизоновим діабетом протягом 2-х місяців введення речовин, ($X \pm S_x$), (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 + глібомет (75мг/кг)	14,78±1,57 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	9,09±0,84 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,02$	8,56±1,99 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
Дитизон + заявлена фармацевтична композиція (75мг/кг)	14,38±1,22 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	9,89±1,05 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	3,60±0,05 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$

Примітки: P_1 - вірогідність змін у порівнянні із групою «Інтактний контроль», P_2 - вірогідність змін у порівнянні із групою «Дитизон + плацебо», P_3 - вірогідність змін у порівнянні із групою «Дитизон + глібомет».

Таблиця 4

Показники глюкозного гомеостазу у кролів з дитизоновим діабетом 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 ФБК	AUC, ммоль/л/хв	Концентрація фруктоз-аміну, ммоль/л
Інтактний контроль	4,54±0,16	182,4±18,3	543,86±82,87	281,8±13,5	4,44±0,03
Дитизон + плацебо	16,13±2,56 P ₁ <0,02	92,8±4,6 P ₁ <0,01	22,76±5,26 P ₁ <0,001	1051±115,4 P ₁ <0,001	6,87±0,45 P ₁ <0,001
Дитизон + глібомет (75 мг/кг)	8,56±1,99 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	121,1±19,5 P ₁ <0,05 P ₂ >0,05	80,47±12,23 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	528,6±35,6 P ₁ <0,02 P ₂ <0,05	4,80±0,29 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001
Дитизон + заявлена фармацевтична композиція (75 мг/кг)	3,60±0,05 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05	178,5±18,6 P ₁ >0,05 P ₂ <0,02 P ₃ >0,05	599,10±72,3 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001	305,1±42,6 P ₁ >0,05 P ₂ <0,02 P ₃ <0,01	4,39±0,08 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 + глібомет».

За результатами досліджень встановлено, що заявлена фармацевтична композиція, терапевтична доза якої містить у 1,3 рази нижчу кількість 1,1-диметилбігуаніду гідрохлориду у порівнянні з глібометом, у 1,5 рази перевищує останній за цукро-знижувачим ефектом (табл. 3) та на відміну від глібомету відновлює функціональну здатність панкреатичних β-клітин (у 7,4 рази більш високий коефіцієнт ФБК) (табл. 4), що підтверджено відновленням показника тесту толерантності до глюкози (у 3,5 рази більш низький показник AUC).

Таким чином встановлено, що фармацевтична композиція за корисною моделлю, терапевтична доза якої містить у 1,3 рази нижчу кількість 1,1-диметилбігуаніду гідрохлориду у порівнянні з глібометом, виявляє у 1,5 рази вищий цукрознижувачий ефект, у 1,25 рази ефективніше відновлює показник толерантності до глюкози, у 1,4 рази більше знижує рівень тригліцеридів ніж глібомет, не поступається останньому за показниками зниження інсуліно-резистентності та НЕЖК і, на відміну від препарату-порівняння, відновлює функціональну здатність панкреатичних β-клітин (у 7,4 рази більш високий коефіцієнт функції β-клітин).

При цьому, завдяки уведенню до складу заявленої фармацевтичної композиції (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти забезпечується зниження побічних дій 1,1-диметилбігуаніду гідрохлориду за рахунок зниження його терапевтичної дози та одночасний вплив фармацевтичної композиції на декілька патогенетичних ланок ЦД 2 типу та проявів МС таких, як інсуліно-резистентність, порушення функціональної здатності панкреатичних β-клітин, толерантності до глюкози та вуглеводного обміну, підвищення рівнів тригліцеридів та НЕЖК, що в остаточному підсумку дозволить підвищити ефек-

тивність медикаментозної терапії та скоротити витрати на лікування хворих.

Джерела інформації:

1. Zimmet P., Albery K.G., M.M. Shaw J. Global and societal implications of the diabetic epidemic // Nature. - 2001. - Vol. 441. - P. 782-787.
2. Kahn S.E. The relative contribution of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes // Diabetologia. - 2003. - Vol. 46, #1. - P. 3-20.
3. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA. - 2002. - Vol. 287. - P. 356-359.
4. De Fronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus // N Engl J Med. - 1996. - Vol. 334. - P. 269-270.
5. Misbin R.I., Green L., Stadel B.V. et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin // New Engl J Med. - 1998. - Vol. 338. - P. 265-266.
6. Декл. патент UA № 45335 А. Опубл. 15.04.02. - Бюл. № 4.
7. Пат. EP 20000972122. Pharmaceutical composition comprising a combination of metformin and glibenclamide. // Опубл. 03.26.2008.
8. Gottesburen H., Gerdes H., Littman K.P. et al. Severe hypoglycemia after glibenclamide // Lancet. - 1970. - Vol. 2. - P. 576.
9. Пат. 2205826 (2000). Російська Федерація // Опубл. 10.06.03. - Бюл. № 16.
10. 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.
11. 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.

12. The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with euglycaemic clamp / A. Akinmoku, P. Selby, K. Ramaiya et al. // Diabet. Med. - 1992. - Vol. 9, # 5. - P. 432-437.

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

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

15. 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.

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.