



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **133831** (13) **U**
(51) МПК (2019.01)
A61K 36/00
A61K 36/73 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2018 11026</p> <p>(22) Дата подання заявки: 08.11.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2019</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2019, Бюл.№ 8</p>	<p>(72) Винахідник(и): Товчига Ольга Володимирівна (UA), Штриголь Сергій Юрійович (UA), Криворучко Олена Вікторівна (UA), Маркін Олександр Миколайович (UA), Баля Олександр Анатолійович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</p>
---	---

(54) ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ЗАСІБ ІЗ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЮ ДІЄЮ З ЛИСТЯ ГОРОБИНИ ЗВИЧАЙНОЇ

(57) Реферат:

Лікувально-профілактичний засіб із гіпоглікемічною дією на основі рослинної сировини, який виконаний у формі густого спиртового екстракту з листя горобини звичайної (*Sorbus aucuparia* L.).

UA 133831 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до засобів рослинного походження з гіпоглікемічною дією.

Цукровий діабет є важливою медико-соціальною проблемою у всьому світі, що обумовлено його значною розповсюдженістю, суттєвим впливом на якість та тривалість життя. Для лікування метаболічного синдрому, початкових проявів інсуліннезалежного цукрового діабету та у поєднанні з іншими препаратами при більш тяжкому перебігу захворювання можливо призначення лікарських препаратів із рослинної сировини [Сучасні аспекти пероральної фармакотерапії цукрового діабету 2 типу. Досягнення НФаУ. Монографія /В.П. Черних, Л.М. Малоштан, Н.І. Горбенко та ін. - Х.: БУРУН і К, 2010. - 208 с.]. Значна кількість пацієнтів віддає перевагу використанню таких препаратів. З огляду на хронічний перебіг метаболічного синдрому та цукрового діабету та необхідність довготривалої корекції обміну речовин фітотерапія може набувати особливого значення, [Jung H.S. Therapeutic phytogetic compounds for obesity and diabetes /H.S. Jung, Y. Lim, E.K. Kim //Int. J. Mol. Sci. -2014. Vol. 15, № 11. -P. 21505-21537], доповнюючи стандартну терапію.

У той же час обмаль фітопрепаратів із стандартизованим складом та чітко доведеною ефективністю та безпечністю. На сьогодні в Україні зареєстровано два монокомпонентних гіпоглікемічних лікарських препарати рослинного походження: стулки плодів квасолі та пагони чорниці [Справочник "КОМПЕНДИУМ 2017 лекарственные препараты" /Под ред. В.Н. Коваленко. - К.: МОРИОН. Режим доступу:

<https://compendium.com.ua/atc/#A>]. Проте чорниці пагони протипоказані при дискінезії жовчовивідних шляхів, яка є широко розповсюдженою [Інструкція для медичного застосування препарату "Чорниці пагони". Затверджено МОЗ України від 2015-05-08 р. № 268. Р.п. № UA/3388/01/01 Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/267978/>]. Стулки плодів квасолі протипоказані при загостреннях хронічного панкреатиту чи хронічного ентероколіту [Інструкція для медичного застосування препарату "Квасолі стулки плодів". Затверджено МОЗ України від 2015-06-24 р. № 373. Р.п. № UA/3313/01/01 Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/267929/>].

Більш того, основним недоліком цих засобів є їх лікарська форма, яка передбачає приготування водної витяжки самим хворим. За таких умов немінуча варіабельність складу, можлива недостатня ефективність внаслідок заниженої дози при порушенні умов екстракції чи кількості вжитої витяжки, що надалі зменшує прихильність до лікування. Переважна більшість хворих не вважає зручним та можливим приготування та вживання настою або відвару протягом тривалого часу, особливо це стосується осіб, які працюють.

Наявні на фармацевтичному ринку збори "Арфазетин" та "Садифіт" [Справочник "КОМПЕНДИУМ 2017 - лекарственные препараты" /Под ред. В.Н. Коваленко. - К.: МОРИОН. Режим доступу:

<https://compendium.com.ua/atc/#A>] також потребують приготування водної витяжки самим хворим, мають комплексний склад, що може призводити до небажаної взаємодії діючих речовин та містять компоненти, які можуть чинити побічну дію відносно ШКТ ("Садифіт" протипоказаний при загостреннях хронічного панкреатиту, може чинити несприятливу дію при загостренні хронічного ентероколіту, дискінезії жовчовивідних шляхів, шлунково-стравохідному рефлюксу [ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату "САДИФІТ збір" Затверджено МОЗ України від 2016-12-30 р. № 1429. Р.п. № UA/6114/01/01 Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/271100/>] та нирок ("Арфазетин" протипоказаний при нефритах та нефрозах [Інструкція для медичного застосування препарату "АРФАЗЕТИН збір". Затверджено МОЗ України від 2016-10-19 р. № 1091. Р.п. № UA/5966/01/01 Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/270954/>].

Відомий цукрознижувальний засіб, який відрізняється тим, що використовують композицію екстрактів із листя стевії та пелюсток троянди [Деклараційний патент 66498 А на винахід, МПК А61Р 3/10 (2006.01), А61К 36/28 (2006.01), А61К 36/738 (2006.01) /Засіб з рослинної сировини, що проявляє гіпоглікемічну дію /В.В. Ромасько, І.П. Ковальов.

№ 2003065814; Заявл. 24.06.2003; Надрук. 17.05.2004. - Бюл. № 5. -5 с.]. Проте цей засіб передбачає використання високовартісної сировини - екстракту стевії, яка не зростає в Україні, а також троянди, яка має культивуватися за дотримання агротехнічних прийомів, прийнятих для отримання лікарської сировини, та використання певних сортів. Тому такий засіб, вочевидь, не буде доступним широким верствам населення.

Відомий засіб із гіпоглікемічною дією - настоянка яглиці звичайної (*Aegoropodium podagraria* L.) [Патент UA 104448 на винахід, МПК А61К 36/23 (2006.01), А61К 135/00, А61Р 3/10 (2006.01) /Застосування 20 % настоянки яглиці звичайної на 70 % спирті етиловому як засобу з гіпоглікемічною дією /О.В. Товчига, С.Ю. Штриголь, С.І. Степанова. - № а 2011 09246; Заявл.

25.07.11; Надрук. 10.02.2014. - Бюл. № 3/2014. - 4 с.]. Проте лікарська форма настоянка має численні обмеження для застосування (дитячий вік, вагітність та лактація; здійснення діяльності, яка вимагає підвищеної уваги; відвикання від алкогольної залежності, одночасний прийом лікарських препаратів з пригнічуванням впливом на ЦНС), тому цей засіб може бути використаний лише після додаткових технологічних етапів із видалення екстрагенту (такі підходи відомі для рослинних засобів седативної дії [Патент UA 97047 на винахід, С2 МПК А61Р 25/20 (2006.01), А61К 36/533 (2006.01), А61К 9/14 (2006.01), А61К 47/26 (2006.01) Лікувально-профілактичний засіб із седативною дією /І.Д. Дмитрієвська, С.А. Данилов, А.М. Комісаренко, Д.І. Дмитрієвський, С.Ю. Штриголь. - № у 2010 13223; заявл. 08.11.2010; опубл. 26.12.2011; Бюл. № 24, 2011. - 4 с.]), які ускладнюють процес отримання засобу.

Задача корисної моделі є створення нового монокомпонентного засобу рослинного походження з достовірною гіпоглікемічною дією, високою безпечністю, з доступної сировини за простою технологією.

Поставлена задача вирішується таким чином, що запропоновано лікувально-профілактичний засіб із гіпоглікемічною дією виконаний у формі густого спиртового екстракту з листя горобини звичайної.

Горобина звичайна (*Sorbus aucuparia* L.) з родини розові (*Rosaceae* Juss.) росте в дикому виді і широко культивується в Україні як цінна плодова, лікарська та декоративна рослина. Листя, кору та квітки рослини використовують у народній медицині. Плоди горобини (*Fructus Sorbi*) є офіційними, вони містять вітаміни, органічні кислоти, вуглеводи, фенольні та інші сполуки, які обумовлюють їх полівітамінну, діуретичну, жовчогінну та послаблюючу дію. З літературних джерел відомо, що плоди горобини в народній медицині застосовують при цукровому діабеті [Криворучко О.В. Горобина //Фармацевтична енциклопедія /Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. -3-тє вид., переробл. і доповн. - К.: МОПІОН, 2016. -1952 с. -С. 430-431].

Відома протизапальна (антиальтеративна) дія водного екстракту з листя горобини звичайної [Пат. 75582 Україна, на кор. мод., МПК А61К 36/73, А61Р 43/00. Застосування водного екстракту з листя горобини звичайної як засобу з антиальтеративною дією /А.В. Кононенко, С.М. Дрогвоз, К.Г. Щокіна, О.В. Криворучко; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. - № у 2012 05317; заявл. 28.04.2012; опубл. 10.12.2012. - Бюл. № 23. 4 с.].

Даних щодо гіпоглікемічної дії препаратів з листя горобини звичайної у доступних джерелах літератури немає.

Авторами вперше було виявлено гіпоглікемічну дію горобини звичайної листя екстракту густого спиртового.

Заявлений засіб отримували екстракцією горобини звичайної листя 50 % етанолом методом мацерації згідно з ДФУ [Державна Фармакопея України: в 3 т. /Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". -2-е вид. Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. - Т. 1. - 1128 с.].

Авторами доведено, що гіпоглікемічна дія притаманна саме горобини звичайної листя екстракту густому спиртовому, одержаному екстракцією сировини 50 % етанолом.

Заявлений засіб одержують простим, доступним способом, який може бути здійснено в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств за допомогою стандартного обладнання.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1

1,0 кг повітряно-сухої сировини, подрібненої до розміру часток 2-3 мм, завантажували в екстрактор і заливали 8 л 50 % етанолу та екстрагували протягом 5 годин при температурі 20-25 °С. Зливали екстракт в приймач. Екстракцію проводили ще двічі за таких самих умов новими порціями екстрагенту по 5 л. Одержані екстракти об'єднували, фільтрували, концентрували за допомогою ротаційного вакуум-випарного апарату та випарювали в вакуум-сушильній шафі до значення втрати в масі при висушуванні 24,7 %. Вихід густого екстракту склав 33,2 % від повітряно-сухої сировини.

Приклад 2

Вивчали вплив заявленого засобу на вміст глюкози в крові інтактних нормоглікемічних тварин (щурів-самок масою 150-180 г). Як препарат порівняння використано офіційний засіб - настій пагонів чорниці. Препарати вводили тваринам, попередньо позбавленим корму протягом 6-8 год., внутрішньошлунково одноразово. Заявлений засіб використано у дозах 100, 250, 500 мг/кг, перед уведенням його суспендували в дистильованій воді. Настій пагонів чорниці використано в дозі 10 мл/кг при співвідношенні сировина:екстрагент 1:10, оскільки саме ця доза

використовується в дослідах на щурах [Пат. RU 2 418 603 C2, МПК А61К 36/45 (2006.01) А61Р 3/10 (2006.01). Применение побегов голубики в качестве средства, проявляющего активизацию поглощения глюкозы ишемизированным мозгом при лечении сахарного диабета II типа /Т.А. Степанова, Г.Я. Мечикова, Н.А. Цимбалист, В.Е. Морозова, В.Е. Погорелый; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Дальневосточный государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". - заявл. 26.07.2007; опубл. 10.02.2009. - Бюл. № 14. - 5 с.]

Об'єм рідини, що вводився щурам, був однаковим і становив 0,5 мл на 100 г маси тіла (настій чорниці випарювали за температури, що не перевищувала 95 °С до об'єму, який відповідає використаному об'єму досліджуваного засобу). Контрольні тварини одержували внутрішньошлунково еквівалентну кількість води. Вміст глюкози у пробах капілярної крові з судин кінчика хвоста визначали за допомогою глюкометра One Touch Ultra Easy (LifeScan, США) до введення препаратів та через 60 хв після їх введення. Із метою визначення впливу досліджуваного засобу на утилізацію глюкози визначали також глікемію через 60 хв після введення розчину глюкози (в дозі 3 г/кг у вигляді 30 % розчину).

Ці досліді проведено відповідно до чинного методичного рекомендаціями [Доклінічні дослідження лікарських засобів /За ред.: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С. 397-398.1, у яких зазначено, що при дослідженні потенційних гіпоглікемічних засобів визначають їх вплив на вміст глюкози в інтактних тварин, натще та в умовах навантаження глюкозою, результати порівнюють із даними синхронного контролю, який одержує розчинник, мінімальна чисельність тварин у групі становить 4.

Отримані дані (рівень глікемії) відповідають видовій фізіологічній нормі для щурів [Западнюк М.П. Лабораторные животные. Использование в эксперименте /М.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария. - Киев: Высшая школа, 1983. - С. 250].

Встановлено, що заявлений засіб не змінював глікемію через 60 хв після введення, проте гіпоглікемічна дія виявлялася в дозах 250 та 500 мг/кг на тлі введення розчину глюкози (табл. 1).

Таблица 1

Вплив заявленого засобу та настою пагонів чорниці за одноразового введення на глікемію в щурів в умовах тесту толерантності до глюкози, % відносно показника контролю; n=4-6

Група	Глікемія через 60 хв після введення натще досліджуваних засобів, % відносно вихідного стану	Глікемія через 120 хв після введення розчину глюкози, % відносно показника синхронного інтактного контролю
Заявлений засіб, 500 мг/кг	96,6	84,6*
Заявлений засіб, 250 мг/кг	101,9	87,3*
Заявлений засіб, 100 мг/кг	100	119
Настій пагонів чорниці, 10 мл/кг	88,9	94,1

Примітка.* - статистично значущі відмінності з показниками контрольних тварин (p<0,05), аналіз здійснено за критерієм Манна-Уїтні.

Регульований характер впливу досліджуваного засобу із наявністю ефекту лише в умовах підвищеного рівня глюкози є позитивною ознакою і вказує на невисокий ризик розвитку гіпоглікемії на його тлі. Настій пагонів чорниці не чинив достовірної дії в умовах досліді, тенденційно виявлялася здатність до зниження базальної глікемії. Ймовірно, що для виразного виявлення ефекту препарату порівняння є потрібним курсове введення.

Приклад 3

Оскільки гіпоглікемічні засоби потенційно здатні чинити побічні ефекти, в т. ч. на обмін речовин, для підтвердження ефективності та безпечності заявленого засобу проведено досліді в умовах його курсового введення в дозі 500 мг/кг (використання вищої дози зумовлено необхідністю оцінити її безпечність). Лабораторних тварин (щури-самки масою 150-180 г) розподілили на 2 групи, що одержували заявлений засіб у дозі 500 мг/кг (n=5) та воду в еквівалентному об'ємі (група контролю, n=5). Заявлений засіб, та воду вводили тваринам внутрішньошлунково один раз на добу щоденно протягом 5 днів. Після введення шостої дози у

тварин, попередньо позбавлених корму протягом 12 год., відбирали проби крові в умовах барбітурового наркозу, отримували плазму крові (антикоагулянт гепарин *in vitro*), у якій вимірювали вміст глюкози глюкозооксидази ім методом, сечовини - за реакцією з діацетилмонооксидом, сечової кислоти - уриказним методом, креатиніну - за реакцією з пікриновою кислотою, тригліцеридів та загального холестеролу - ферментативними методами, холестеролу ЛПВЩ - після висадження ЛПНЩ та ЛПДНЩ 0,5М розчином магнію хлориду в 4 % розчині фосфорно-вольфрамової кислоти [Камышников В.С. Справочник по клинической биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. - Минск: Беларусь, 2002. - Т. 1. - 2002. - 495 с., Т. 2. - 2002. - 463 с.]. Використано стандартні набори НВП "Філісіт-Діагностика" і ТОВ "СпайнЛаб". Розраховано коефіцієнт атерогенності за формулою:

$$K = \frac{XC_{\text{загальний}} - XC_{\text{загальний}} \cdot XC_{\text{ЛПВЩ}}}{XC_{\text{ЛПВЩ}}}$$
де ХС - холестерол.

Таблиця 2

Вплив курсового введення заявленого засобу в дозі 500 мг/кг на біохімічні показники плазми крові, М±m

Показник	Інтактний контроль	Заявлений засіб, 500 мг/кг
1	2	3
Глікемія в наркотизованих тварин, мМ/л	9,12±0,17	7,64±0,20*
Сечовина, мМ/л	3,53±0,22	3,39±0,20
Сечова кислота, мкМ/л	58,4±9,17	71,1±11,0
Креатинін, мкМ/л	50,2±3,52	56,2±4,83
Тригліцериди, мМ/л	0,68±0,11	0,61±0,07
Загальний холестерол, мМ/л	1,79±0,08	2,07±0,14
Холестерол ЛПВЩ, мМ/л	0,90±0,05	1,00±0,05
Коефіцієнт атерогенності	1,00±0,12	1,08±0,11

Примітка.*- статистично значущі відмінності з показниками контрольних тварин (p<0,02), аналіз здійснено за критерієм Манна-Уїтні.

Як видно з даних табл. 2, високодостовірна гіпоглікемічна дія заявленого засобу виявлялася і в умовах барбітурового наркозу. В цих умовах не зареєстровано змін із боку інсулінового каскаду [Effect of thiopental, pentobarbital and diethyl ether on early steps of insulin action in liver and muscle of the intact rat /A.R. Cardoso, C.R. Carvalho, L.A. Velloso et al. //Life Sci. - 2005. -Vol. 76, № 20. -P. 2287-2297], зростання рівня глюкози в крові асоціюють із метаболізмом глікогену печінки до глюкози із її вивільненням до крові на тлі пригнічення аеробних процесів [Иваненко Е.Ф. Биохимия мозга при наркозе /Е.Ф. Иваненко. - М.: Мед., 1979. - С. 44.], а також із можливим підвищенням рівня глюкокортикоїдів на тлі наркозу як стресуючого чинника, при цьому глюкокортикоїди за одноразового пікового зростання посилюють глюконеогенез та ефекти контрінсулярних гормонів [Anesthetic-induced transient hyperglycemia and insulin resistance do not depend on the sympalhoadrenal axis /De Oliveira J.C., Ludemann Camargo R., Barella L.F., Chaves Souto Branco R., Gravena C., Grassioli S. et al. //Minerva Endocrinol. - 2013. -Vol. 38, № 4. -P. 379-388]. Цим процесам здатні протидіяти компоненти заявленого засобу, такі як гідроксикоричні кислоти та флавоноїди [Vinayagam R. Antidiabetic properties of dietary flavonoids: a cellular mechanism review /R. Vinayagam, B. Xu //Nutr. Metab. -2015; 12:60. doi:10.186/s 12986-015-0057-7.], [Hydroxycinnamic acid derivatives: a potential class of natural compounds for the management of lipid metabolism and obesity /M.A. Alam, N. Subhan, H. Hossain et al. //Nutrition & Metabolism. -2016; 13:27. doi:10.1186/s 12986-016-0080-3.].

Важливо, що ефективна доза заявленого засобу не спричиняє негативних ефектів за курсового введення щурам. Як свідчать дані табл. 2, у цих тварин не зареєстровано зсувів азотистого обміну (за критерієм вмісту сечовини в крові [Камышников В.С. Справочник по клинической биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. - Минск: Беларусь, 2002. - Т. 1. - С. 286-289]), функції нирок (за критеріями креатинінемії та вмісту сечовини в крові [Камышников В.С. Справочник по клинической биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. - Минск: Беларусь, 2002. - Т. 1. - С. 286-289, 305-308]), обміну пуринів (за критерієм концентрації сечової кислоти в крові [Камышников В.С. Справочник по клинической биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. - Минск.: "Беларусь", 2002. Т. 1. - С. 326-332]). На тлі заявленого засобу не

відбувалося змін ліпідного обміну за критеріями вмісту тригліцеридів, загального холестеролу та холестеролу ЛПВІЦ у плазмі крові, а також коефіцієнту атерогенності (була наявною тенденція до підвищення рівня антиатерогенного холестеролу ЛПВЩ).

5 Таким чином, горобини звичайної листя екстракт густий спиртовий виявляє достовірну гіпоглікемічну дію, за вираженістю якої перевищує офіційний препарат пагони чорниці. Позитивними ознаками заявленого засобу є монокомпонентний склад, що зменшує ризик взаємодії діючих речовин та виявлення побічних ефектів, а також спрощує технологію отримання, відсутність негативного впливу на метаболічні процеси в ефективній гіпоглікемічній дозі, можливість застосування як із метою лікування, так і з метою профілактики, зручність у використанні. Одержання заявленого засобу здійснюється з доступної сировини за простим способом, який може бути реалізовано за допомогою стандартного обладнання. Його застосування сприятиме розширенню можливостей корекції порушень обміну вуглеводів, які широко розповсюджені як складова "хвороб цивілізації".

15 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Лікувально-профілактичний засіб із гіпоглікемічною дією на основі рослинної сировини, який **відрізняється** тим, що виконаний у формі густого спиртового екстракту з листя горобини звичайної (*Sorbus aucuparia* L.).

20

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601