Республика Таджикистан

(19) **TJ** (11) **1227**
(51) **МПК: A61K39/395; A61P3/10**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

(12) Описание изобретения

К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

1

(21) 2101530
(22) 12.04.2021
(46) Бюл. 178, 2021
(71)(73) Сафарзода Р.Ш. (TJ)
(72) Сафарзода Р.Ш. (TJ); Халифаев Д.Р. (TJ); Павлова Л.А. (TJ)

(54) **СОСТАВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

(56) 1. Глибенкламид.https://yandex.ru/health/apteki/product/35287?utm_campaign=yandexsearchster&utm_content=wizarddrugs&utm_medium=search&utm_ source=yandex.

2. Препарат ИНУЛИН ФОРТЕ ЭВАЛАР.https://www.medcentre.com.-ua/medikamenty/inulin-forte-evalar.html.

3. Видал.ру [Электронный ресурс].- Режим доступа: Компендиум.ком.юа [Электронный ресурс].- Режим доступа: ttps://www.vidal. ru/drugs-/dolgolet_38378

2

4. Халифаев Д. Р. Создание лекарственных форм на основе бентонитовых глин и эфирных масел: дисс. д-ра фарм наук/ Д. Р. Халифаев. – г. Душанбе, 2004 – 175 с.

(57) Изобретение относится к фармации, а именно к технологии получения капсул, обладающих гипогликемическим действием, и может найти применение в фармацевтической промышленности.

Разработанный состав для лечения сахарного диабета в форме капсул содержит фармацевтический активный ингредиент - сухой экстракт клубней топинамбур (75 %) и вспомогательные вещества – лактоза (12,8 %); микрокристаллическая целлюлоза (7,2 %); кроскармеллоза натрия (3,0 %), монтмориллонит (1,0 %); коллоидный диоксид кремния (1,0 %).

Изобретение относится к фармации, а именно к технологии получения капсул, обладающих гипогликемическим действием, и может найти применение в фармацевтической промышленности.

Известен состав таблетки глибенкламида 5мг, серия 48008, производства БЕРЛИН-ХЕМИ АГ (Меннарини Групп) – Германия, используемый при сахарном диабете. Это лекарственное средство стимулирует секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы, увеличивает высвобождение инсулина, действует главным образом во время второй стадии секреции инсулина, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину и степень его связывания с клетками-мишенями и оказывает гиполипидемическое действие, снижает тромбогенные свойства крови. [1].

Однако Глибенкламид является синтетическим препаратом, который имеет аллергические реакции и другие побочные эффекты, а также имеет высокую себестоимость.

Известен в форме таблеток «ИНУЛИН ФОРТЕ ЭВАЛАР 500мг», в составе которого содержатся сухой порошок клубней топинамбура -350 мг и отруби пшеничные (150 мг). Этот препарат используется для лечения больных страдающих сахарным диабетом, и людей, придерживающихся низкокалорийной диеты. [2]. Данный препарат содержит растительные полисахариды, и рекомендуется при низкокалорийной диете и больным сахарным диабетом, благодаря тому, что он хорошо регулирует углеводный обмен, способствует нормализации сахара в крови, выработке инсулина, снижает чувство голода и способствует образованию фруктозы, усваиваемой организмом без инсулина. Одновременно Инулин Форте участвует в обмене жиров, положительно влияет на кишечную флору, препятствует жировой дистрофии печени, улучшает липидный обмен организма, ускоряет его очищение от шлаков и вредных веществ.

Препарат Инулин Форте обладает способностью улучшать липидный обмен, положительно влиять на кишечную флору, ускорять очищение организма от вредных веществ и шлаков. Незаменимые аминокислоты в составе Инулина Форте, такие как лейцин и изолейцин, способствуют выработке инсулина и нормализуют сахар в крови; а метионин, аргинин, треонин принимают участие в обмене липидов, препятствуют появлению жировой дистрофии в печени; в свою очередь фенилаланин и триптофан имеют свойство подавлять аппетит. Пшеничные отруби являются диетическим продуктом, источником пищевых волокон, микроэлементов (P, Mg, Fe, и др.), витаминов B2, B1, P, PP, E и др.

В качестве прототипа выбран препарат «Долголет-500мг», в составе которого содержится активный ингредиент-топинамбур сушенный (порошок) и вспомогательное вещество - стеарат кальция (антикомкователь). Данное лекарственное средство рекомендовано в качестве средства, регулирующего углеводный обмен, нормализующего кишечную микрофлору, повышающего иммунозащитные силы организма, дополнительного источника инулина и минеральных веществ [3].

Указанные препараты получают простым методом измельчения высушенного топинамбура, который имеет большое количество сопутствующих веществ уменьшающие концентрацию основных действующих веществ-полисахаридов. Метод получения является энерго-затратным и многостадийным. Важно обратить внимание на то, что использовано только одно вспомогательное вещество-обеспечивающее сыпучесть, это при том, что препарат имеет форму таблетки. Отсутствие влагоотнимающего вещества уменьшает срок хранения препарата, так как измельчённый порошок топинамбура имеет гигроскопический характер.

Задачей изобретения является разработка состава капсул, где фармацевтическим активным ингредиентом является сухой экстракт клубней топинамбура, устранение указанных недостатков путем подбора оптимального состава и соотношения компонентов, которые полностью отвечают требованиям, предъявляемым к гипогликемическим лекарственным средствам, а также получение нетоксичного и без побочных эффектов лекарственного средства с широким спектром фармакологического эффекта.

Поставленная задача решается таким образом, что разработанный состав для лечения диабетических заболеваний в форме капсул содержит фармацевтический активный ингредиент и вспомогательные вещества, фармацевтический активный ингредиент содержит сухой экстракт клубней топинамбура и вспомогательные вещества - лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, монтмориллонит и коллоидный диоксид кремния при следующем соотношении компонентов, (в весовых %):

Топинамбур сухой экстракт	75
Лактоза	12.8
Микрокристаллическая целлюлоза	7.2
Кроскармеллоза натрия	3
Монтмориллонит	1
Коллоидный диоксид кремния	1

В заявленном составе капсулы сухой экстракт клубней топинамбура в сочетании с вспомогательными веществами проявляет выраженный гипогликемический эффект. Количество сухого экстракта клубней топинамбура (75 %) установлено экспериментальным путем. Дальнейшее увеличение концентрации не влечёт за собой усиление фармакологического эффекта.

Коллоидный диоксид кремния за счет больших значений удельной площади поверхности - 300 $м^2/г$, используется, как носитель для жидких и пастообразных субстанций, масел, переводит жидкие и пастообразные субстанции в сыпучие порошки. Является адсорбентом, влагопоглотителем, Введение вещества обеспечивает хорошую текучесть, как в свободном, так и в связанном жидкостью состоянии;

Кроскармеллоза натрия (торговое название – Acrocell) - белое или слегка сероватое порошкообразное вещество. Быстрый дезинтегрант для таблеток, капсул и гранул в фармацевтических

препаратах. Кроскармеллоза способствует быстрому растворению и улучшает биодоступность

Микрокристаллическую целлюлозу, имеющей гранулы сферической формы, со средним размером около 50 мкм. Структура микрокристаллическую целлюлозу позволяет использовать его в качестве носителя жидкости, в качестве адсорбента в процессе влажной грануляции. Он обладает высокой сыпучестью при отсутствии пылеобразования, в фармацевтической технологии применяется в процессах, в которых используются вещества, чувствительные к влаге. При использовании этого продукта увеличивается биодоступность современных активных фармацевтических субстанций;

Лактоза (DFE Pharma, Германия) USP, Ph. Eur применяется для улучшения свойств фармацевтических порошков - уменьшает пылеобразование и расслоение порошка, улучшает сыпучесть смеси вспомогательного и активного веществ;

Монтмориллонит, ФС TJ-0005-02 (Таджикистан) монтмориллонитовые минералы, состоят из 1 единицы глинозема (внутри кристаллической решетки), связанной с 2 единицами кремнезема. Монтмориллонит отличается непрочным сочленением смежных слоев связями — O ... O — и весьма высокой емкостью обмена. Монтмориллонит обладает способностью поглощать воду, значительно увеличиваясь, при этом, в объеме. Удельная площадь поверхности этого минерала - 350 $м^2$/г, , обеспечивает хорошую текучесть и сорбционные способности;

Минерал монтмориллонит, благодаря своим разрыхляющим свойствам, способствует высвобождению активного фармацевтического ингредиента из состава капсул, тем самым улучшая ее терапевтические свойства. Монтмориллонит (Файзободского, Шаартузского и Исфаринского месторождений) - природный минеральной комплекс, который содержит около 70 основных микроэлементов (в том числе кремний, кальций, магний, железо, натрий, калий, медь, цинк и т.д.). МТ проявляют выраженную адсорбирующую, радиопротекторную, цитопротекторную и антиоксидантную активности [3].

Лекарственное средство получают следующим образом:

Процесс гранулирования сухого экстракта из клубней топинамбура проводят на универсальном смесителе со сменными рабочими резервуарами Glat TMG, (Швейцария). Выбор скоростей вращения ротора и чоппера ведут в следующих рабочих диапазонах: скорость ротора 200-500 об/мин, скорость чоппера 300-2700 об/мин, загрузка -300,0 г.

Предварительно взвешенные сухой экстракт топинамбура и вспомогательные вещества, за исключением Aeroperl 300 pharma, засыпают в чашу смесителя вместимостью 1 л (рабочий объем от 0,25 л до 0,75 л), герметически закрывают крышку аппарата. Устанавливают режим смешивания порошка: скорость чоппера, скорость мешалки, время смешивания.

Заявленные весовые соотношения определены по содержанию компонентов в составе капсул массой 600 мг (0,6 г.).

В промышленных условиях подтверждено, что заявленной массы придает оптимальные гранулы соответствующие требованием стандарта.

Массу в смесителе подвергают влажной грануляции и копулируют на автоматическую капсульную машину GN-28 размером капсулы №0. Средняя масса таблеток 600 мг (0,6 г.).

В изобретении предлагается масса таблеток 0,6 г при отклонении от средней массы ±5%, что соответствует пределу, разрешенному Государственной Фармакопеей.

Предлагаемый состав капсулированной формы лекарственного средства с действующим веществом сухого экстракта клубней топинамбура, произрастающего в Таджикистане отличается улучшенными технологическими свойствами гранулируемой массы и полностью соответствует требованиям Государственной Фармакопеи. Внешний вид капсул: капсула твердая желатиновая, прозрачного цвета, продолговатой формы. Показатели качества капсул: Средняя масса содержимой капсулы 0,600 ± 5%; растворение (не менее 75%); отклонение в массе отдельных таблеток (не более ±5%); распадаемость (не более 15 мин); стабильность при хранении в течение двух лет.

Показания для применения заявленного лекарственного средства:

- гипогликемическое действие;

- комплексная терапия и профилактика диабета;

-регулирующий углеводный обмен, нормализующего кишечную микрофлору, повышающего иммунозащитные силы организма, дополнительного источника инулина и минеральных веществ.

Гипогликемическая активность исследуемых капсул с содержанием сухого экстракта клубней топинамбура, произрастающего в Таджикистане, проводили в условиях *in vitro* при оральном тесте толерантности к глюкозе. Данный метод основан на определении имеющихся нарушений толерантности к глюкозе, у больных сахарным диабета, а также состояний, являющихся преддиабетом (латентным сахарным диабетом).

В качестве объекта исследования использовали сухой экстракт клубней топинамбура (СЭКТ) в виде 1% свежеприготовленного раствора;

-таблеток «ИНУЛИН ФОРТЕ ЭВАЛАР» (производитель компания ЗАО ЭВАЛАР (Россия), серия Рег. №: 77.99.11.3.У.11940.12.09), в виде 1% свежеприготовленный раствор.

-таблеток «Долголет» (производитель: ОАО ДИОД (Россия), серия Рег. №: 77.99.23.3.У.6027), в виде 1% свежеприготовленный раствор.

-таблетки Глибенкламида 5 мг серия 48008, производства БЕРЛИН-ХЕМИ АГ (Меннарини Групп) – Германия;

- 48 интактных белых крыс обеих полов, массой 200-250г;

Показателем гипогликемического действия является, снижения уровня сахара в крови. Результаты исследования сахароснижающего свойства сухого экстракта клубней топинамбура приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Влияние сухого экстракта клубней топинамбура (СЭКТ) на оральный тест толерантности к глюкозе по сравнению с глибенкламидом

	исходный		**через 30мин**		**через 60мин**		**через 90мин**	
Контрольный	4,8	4,6ммол/л	8,6	8,6ммол/л 82-91%	11,4	11,3ммол/л 141-147%	6,0	6,1ммол/л 24-28%
	4,6		8,4		11,3		5,9	
	4,5		8,7		11,4		5,8	
	4,4		8,5		11,1		5,7	
	4,6		8,6		11,2		5,8	
	4,8		8,7		11,3		5,8	
	4,5		8,5		11,3		5,6	
	4,6		8,8		11,4		5,7	
Таблетки Инулин форте эвалар (контрольный)	4,5	4,6ммол/л	7,8	7,9 ммол/л (73-83%)	9,8	10,0 ммол/л (113 -124%)	4,9	5,3ммол/л 6-17%
	4,5		7,8		9,9		5,2	
	4,6		7,9		9,8		5,1	
	4,7		7,8		9,9		5,0	
	4,5		7,9		10,3		5,3	
	4,7		8,0		10,2		5,1	
	4,5		7,8		10,1		5,2	
	4,8		8,0		10,3		5,4	
Таблетки Долголет (контрольный)	4,5	4,6ммол/л	8,2	8,6 ммол/л (78-87%)	10,1	10,3 ммол/л (119 -131%)	5,1	5,5 ммол/л 8-20%
	4,5		8,6		10,2		5,2	
	4,6		8,5		10,3		5,1	
	4,7		8,7		10,5		5,0	
	4,5		8,5		10,6		5,2	
	4,7		8,6		10,4		5,1	
	4,5		8,8		10,3		5,1	
	4,8		8,9		10,6		5,0	
Таблетки Глибенкламид (контрольный)	4,7	4,7ммол/л	7,1	7,0ммол/л 47 -54%	9,0	9,2ммол/л 91-104%	5,1	4,9ммол/л 2 -10%
	5.0		7,0		9,2		5,0	
	4,8		6,9		9,1		5,1	
	4,5		7,0		9,3		4,9	
	4,6		6,8		9,1		5,0	
	4,5		7,1		9,4		4,8	
	4,9		7,0		9,2		5,2	
	4,6		7,1		9,3		5,1	
Капсула СЭКТ	4,5	4,6ммол/л	7,5	7,6ммол/л (63-73%)	9,6	9,5ммол/л (102 -113%)	5,1	5,1ммол/л 4-15%
	4,5		7,6		9,5		5,2	
	4,6		7,5		9,3		5,1	
	4,7		7,7		9,5		5,0	
	4,5		7,5		9,6		5,2	
	4,7		7,6		9,4		5,1	
	4,5		7,8		9,5		5,1	
	4,8		7,6		9,6		5,3	

Наиболее выраженное гипогликемическое действие оказал препарат глибенкламид в дозе 5мг/кг, где на 60-ой минуте эксперимента прирост гликемии был на 50%, ниже, чем у контрольных объектов. Предварительное внутрижелудочное введение сухого экстракта клубней топинамбура (СЭКТ) в дозе 50мг/кг на 30-ой минуте опыта содержание глюкозы крови было 63-73% на 60-ой минуте опыта максимальный пик гипергликемии на 102-113% был выше исходной величины и на 39,13% меньше показателей контрольных крыс. Таблетки Долголет и Инулин форте в дозе 50мг/кг на 60-ой минуте в пике гликемии на 119 -131% и 113 -124% были выше исходной величины и на 16,41% и 23,36% меньше показателей контрольных крыс. По своему сахароснижающему действию СЭКТ в дозе 50мг/кг превосходит на 11,3 % таблетки Инулин форте и на 18,4 %, таблетки Долголету, а на 9,87% уступает синтетическому препарату глибенкламиду в дозе 5мг/кг.

Преимущества заявленного состава по сравнению с аналогами растительных препаратов составляет 11,3 % и 18,4 % соответственно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Состав для лечения диабетических заболеваний, содержащий активный ингредиент - топинамбур и вспомогательные вещества, **отличающийся тем, что** в качестве вспомогательных веществ содержит лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, монтмориллонит, коллоидный диоксид кремния при следующем соотношении ингредиентов, мас. в %:

топинамбур сухой экстракт	- 75
лактоза	- 12.8
микрокристаллическая целлюлоза	- 7.2
кроскармеллоза натрия	- 3
монтмориллонит	- 1
коллоидный диоксид кремния	- 1

Компьютерный набор: Нигораи А.

Заказ Тираж Подписное
Национальный патентно-информационный центр РТ 734042, г. Душанбе, ул. Айни, 14а