

О. М. Чікіткіна, І. В. Ковалевська, Н. М. Кононенко, В. В. Чікіткіна

Експериментальне обґрунтування вибору дози та носія субстанції кверцетину в складі нового протидіабетичного засобу «Глікверину»

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: протидіабетичні засоби, кверцетин, поліетилендіоксид-6000, неусилін, протизапальна та антигіперглікемічна дії

Цукровий діабет (ЦД) належить до найрозповсюдженіших захворювань, які супроводжуються розвитком вторинних хронічних ускладнень, що призводять до ранньої втрати працездатності та високої смертності. За даними ВООЗ у розвинутих країнах розповсюдженість ЦД складає 5–7 % від загальної популяції [1], в Україні кількість зареєстрованих хворих на діабет перевищує 1,8 млн осіб, у яких переважає ЦД 2 типу (90–95 %) [2]. ЦД характеризується тяжкими судинними ускладненнями: мікроангіопатіями (нефропатія, ретинопатія та нейропатія) і макроангіопатіями (мозковий інсульт, інфаркт міокарда, гангрена нижніх кінцівок), що зумовлює актуальність пошуку нових підходів до лікування ЦД, спрямованих не лише на усунення гіперглікемії, а й на профілактику та уповільнення розвитку ускладнень. Доведено, що монотерапія ЦД 2 типу одним із пероральних цукрознижувальних препаратів має позитивні результати лише в перші 5–6 років захворювання, у подальшому виникає необхідність призначення комбінованої терапії препаратами з різних груп, які доповнюють один одного за механізмами дії [3]. Тому одним із перспективних напрямів є розробка комбінованих препаратів з різними механізмами гіпоглікемічної та профілактичної дії щодо вторинних ускладнень. До переваг комбінованих лікарських засобів належать наявність більш вираженого цукрознижувального ефекту та зменшення побічних реакцій

за рахунок зниження дози кожного компонента. Головною проблемою при розробці комбінованих препаратів є вибір складових компонентів, які б чинили необхідну терапевтичну дію та відповідали сучасним вимогам до нових протидіабетичних засобів. На цей час існує декілька комбінацій цукрознижувальних препаратів, які поєднують секретогоги та сенситайзери, найчастіше, глібенкламід і метформін (глюкованс, глібомет, дуотрол). Проте ці засоби поряд з високою ефективністю мають низку протипоказань та побічних реакцій. Тому актуальним залишається створення безпечних комбінованих засобів, що діють на більшість патогенетичних ланок ЦД.

У цьому аспекті в Національному фармацевтичному університеті сумісними зусиллями вчених кафедр патологічної фізіології та заводської технології ліків розроблено новий комбінований протидіабетичний засіб глікверин на основі інгібітора α -глюкозидаз воглібозу та антиоксиданта кверцетину. Вибір воглібозу заснований на його здатності зменшувати всмоктування вуглеводів у кишечнику й, таким чином, регулювати рівень постпрандіальної гіперглікемії [4, 5]. Фармакологічні ефекти кверцетину пов'язані з його вираженими протизапальними та антиоксидантними властивостями [6, 7]. Дотепер накопичені дані щодо здатності кверцетину послаблювати більшість симптомів метаболічного синдрому, передусім, зменшувати інсулінорезистентність, гіперглікемію, дисліпідемію, пригнічувати оксидативний стрес та знижувати активність кишечної мальтази, подібно дії акарбози [8–10]. Незважаючи на широкий спектр фармакологічної дії кверцетину, розробка нових лікарських форм на

його основі обмежена недостатньою розчинністю. Тому для створення пероральної лікарської форми глікверину було необхідно вибрати носій кверцетину, який би покращив його розчинність для збільшення біодоступності та отримання більш вираженого фармакологічного ефекту.

Мета дослідження – експериментальне обґрунтування вибору ефективної дози кверцетину та носіїв для створення лікарської форми глікверину.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 120 білих нелінійних щурах обох статей масою 180–200 г. Утримання та маніпуляції з щурами проведені з дотриманням правил «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) [11].

Одним з напрямів збільшення біодоступності є використання твердих дисперсій (ТД) діючих речовин. Тверді дисперсії використовуються для оптимізації вивільнення та посилення фармакологічної ефективності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) за рахунок модифікації швидкості вивільнення, пролонгації дії, направленої транспорту АФІ до органу мішені, зменшення побічних реакцій, токсичності та подразнювального ефекту за рахунок зменшення дози. Застосування ТД з використанням полімерів заслуговує особливої уваги внаслідок біоадгезивних властивостей полімерів. При попаданні на слизові оболонки та шкіру макромолекули високомолекулярних речовин адсорбуються на їхній поверхні й, як правило, збільшують проникність клітинних мембран (у низьких концентраціях), що забезпечує активний трансмуккозний транспорт АФІ. Як носій було обрано поліетилендіоксид-6000 (ПЕО). Присутність ПЕО призводить до збільшення змочування, знижує кристалічність АФІ, сприяє утворюванню поліморфа та ін. ТД були отримані рідиннофазним способом шляхом сплавлення спиртового розчину кверцетину з ПЕО з наступним випаровуванням розчинника (І серія). Інша серія була виготовлена шляхом нагрівання спиртового розчину кверце-

тину з ПЕО до 75 °С та з додаванням неусиліну (ІІ серія). Неусилін, наданий ТОВ «Вітек Індастріал» (м. Одеса), застосовується як адсорбент для погано розчинних субстанцій з великою питомою поверхнею, збільшує біодоступність погано розчинних АФІ.

Для вивчення біодоступності лікарського засобу можуть бути використані різні експериментальні підходи, один з них – оцінка фармакологічної ефективності засобу. Для цього в даному дослідженні обрали легко відтворювану модель карагенінового набряку в щурів для дослідження протизапальної дії ТД кверцетину. Показником збільшення біодоступності кверцетину вважали посилення його протизапальної активності. Проведено 2 серії експерименту, у яких тварин було розподілено на такі групи по 6 у кожній: 1 – позитивний контроль, 2–6 – тварини, яким внутрішньошлунково вводили ТД кверцетину (НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозах 10, 25, 50, 75 та 100 мг/кг без неусиліну (І серія) або з неусиліном (ІІ серія), 7 – тварини, яким внутрішньошлунково вводили референс-препарат таблетки «Ортофен-Здоров'я» (діюча речовина – диклофенак натрію) у дозі 8 мг/кг.

Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково за 30 хв до введення флогогенного агента. Контрольним групам вводили воду. Через 30 хв під апоневроз задньої лапи щура субплантарно вводили 0,1 мл 1 % розчину карагеніну. Об'єм стопи вимірювали за допомогою механічного онкометра в динаміці: через 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0 та 6,0 год після введення карагеніну [12]. Оцінку протизапальної дії кверцетину на різних носіях проводили за інтегральним показником площі під кривими «приріст об'єму лапи (у. о)/год» ($AUC_{anti-inflam}$). Активність кверцетину виражали в % та розраховували за формулою:

$$A = 100 - \frac{P_d}{P_k} \cdot 100 \%,$$

де: А – протизапальна активність; P_d – приріст об'єму лапи в дослідній групі; P_k – приріст об'єму лапи в контрольній групі.

На наступному етапі визначали ефективну дозу ТД кверцетину з неусиліном за антигіперглікемічною дією під час проведення орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) у 3-місячних щурів (180–200 г) за умови інсулінорезистентності, викликаной підшкірними ін'єкціями дексаметазону (0,125 мл/кг, протягом 13 днів) [13]. Групи тварин: інтактний контроль; контрольна патологія; 4 групи щурів, які отримували ТД кверцетину з неусиліном у дозах 50, 75 і 100 мг/кг та препарат порівняння метформін у дозі 50 мг/кг («Гедеон Ріхтер», Німеччина). Кверцетин та метформін вводили одноразово внутрішньошлунково за 1 год до перорального введення глюкози (3 г/кг). Рівень глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою наборів хімреактивів ВАТ НВП «Філісит-Діагностика» (м. Дніпропетровськ) через 30, 60 та 120 хв після навантаження. Глікемічну реакцію кверцетину при проведенні ОТТГ оцінювали за інтегральним показником глікемії – площею під глікемічними кривими (glycemic area under curve, AUC_{glu} (ммоль/л·хв)).

Отримані експериментальні дані обробляли за допомогою стандартного пакета статистичних програм «Statistica 6,0», відмінності вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$. Площу під кривими розраховували за допомогою пакета статистичних програм «MedCalc, v. 9.3.7.0».

Результати та їх обговорення. За результатами, наведеними в таблиці, введення кверцетину на різних основах у діапазоні доз 10–100 мг/кг сприяло зниженню набряку лапи щурів, викликаного карагеніном, не в однаковому ступені. Найвиразніше зменшення набряку спостерігали під впливом кверцетину на основі ПЕО та неусиліну в дозах 50, 75 і 100 мг/кг, про що свідчить достовірне зниження $AUC_{anti-inflam}$ порівняно з тваринами позитивного контролю. Проте більш виразне зниження $AUC_{anti-inflam}$ спостерігали в групах тварин, які отримували кверцетин на основі неусиліну в дозах 50, 75 і 100 мг/кг: протизапальна активність у цих групах склала 47, 42 і 43 % відповідно проти 32–33 % у групах тварин, яким вводили кверцетин на основі ПЕО (таблиця).

Таблиця

Протизапальна активність кверцетину з основами поліетилендіоксиду-6000 та неусиліну на моделі карагенінового набряку в щурів

Група тварин	$AUC_{anti-inflam}$ у. о/год	Протизапальна активність, %
<i>I серія</i>		
Позитивний контроль	174,96 ± 3,16	–
Кверцетин + поліетилендіоксид-6000, 10 мг/кг	171,79 ± 7,37 [§]	2
Кверцетин + поліетилендіоксид-6000, 25 мг/кг	148,96 ± 12,71 [§]	15
Кверцетин + поліетилендіоксид-6000, 50 мг/кг	118,96 ± 7,94 ^{*/§}	32
Кверцетин + поліетилендіоксид-6000, 75 мг/кг	121,96 ± 4,44 ^{*/§}	30
Кверцетин + поліетилендіоксид-6000, 100 мг/кг	118,08 ± 6,56 ^{*/§}	33
Ортофен, 8 мг/кг	61,71 ± 3,38 [*]	65
<i>II серія</i>		
Позитивний контроль	185,00 ± 7,81	–
Кверцетин + неусилін, 10 мг/кг	185,62 ± 7,92	–
Кверцетин + неусилін, 25 мг/кг	155,29 ± 9,07 ^{*/§}	16
Кверцетин + неусилін, 50 мг/кг	97,33 ± 2,97 ^{*/§/#}	47
Кверцетин + неусилін, 75 мг/кг	108,08 ± 4,78 ^{*/§}	42
Кверцетин + неусилін, 100 мг/кг	106,08 ± 7,09 ^{*/§}	43
Ортофен, 8 мг/кг	62,58 ± 8,94 [*]	66

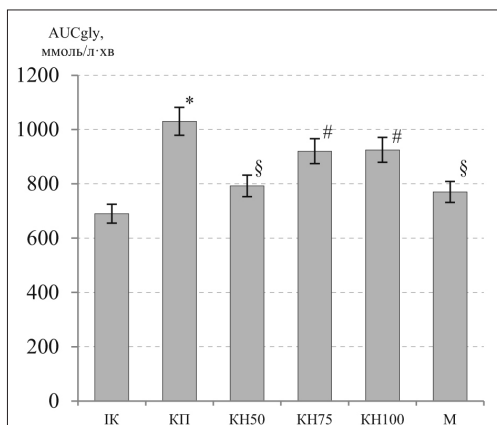
Примітка. *Відмінності достовірні щодо групи позитивного контролю, $p < 0,05$; [§]відмінності достовірні щодо групи ортофену, $p < 0,05$; [#]відмінності достовірні щодо групи «Кверцетин + поліетилендіоксид-6000, 75 мг/кг», $p < 0,05$.

Крім того, під впливом кверцетину на основі неусиліну в дозі 50 мг/кг значення $AUC_{\text{anti-inflam}}$ були достовірно нижчими за аналогічний показник у групі тварин, яким водили кверцетин на основі ПЕО у дозі 75 мг/кг та виявляли виразну тенденцію до зниження порівняно зі значеннями $AUC_{\text{anti-inflam}}$ у групах тварин, яким водили кверцетин на основі ПЕО у дозі 50 і 100 мг/кг.

Таким чином, найбільшу протизапальну активність на моделі карагенінового набряку виявляє кверцетин з неусиліном у дозах 50–100 мг/кг. Як було наведено вище, неусилін посилює розчинність та пролонгує період вивільнення кверцетину, що сприяє збільшенню біодоступності засобу і, як наслідок, підвищенню його протизапальної активності, зумовленої поєднанням антиоксидантної, мембраностабілізуючої, а на моделі карагенінового набряку – антициклооксигеназної дій [14].

Метою наступного етапу стало визначення найефективнішої дози кверцетину з неусиліном за антигіперглікемічною дією за умови ОТТГ у щурів з інсулінорезистентністю, викликану дексаметазоном. За результатами проведеного дослідження (рисунок) встановлено, що найбільшу антигіперглікемічну дію виявив кверцетин з неусиліном у дозі 50 мг/кг, який статистично достовірно знижував рівень інтегральної глікемії під час тесту толерантності до глюкози на 23 % порівняно з групою тварин контрольної патології. Під впливом кверцетину в дозах 75 і 100 мг/кг також спостерігали зниження рівня глікемії, але зареєстровані зміни були менше вираженими, ніж під дією кверцетину в дозі 50 мг/кг та не достовірними внаслідок великої дисперсії внутрішньогрупових даних (рисунок).

Аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що завдяки збільшенню біодоступності кверцетину з додаванням неусиліну в дозі 50 мг/кг встановлений антигіперглікемічний ефект, який розвинувся за короткий проміжок часу (на 30 хв) і зберігався до



ІК – інтактний контроль
 КР – контрольна патологія
 КН50, КН75, КН100 – групи тварин, яким вводили кверцетин з неусиліном у дозах 50 мг/кг, 75 мг/кг, 100 мг/кг відповідно
 М – група тварин, яким вводили метформін у дозі 50 мг/кг

Рисунок. Антигіперглікемічна дія кверцетину з неусиліном на моделі інсулінорезистентності в щурів із порушеною толерантністю до глюкози

*Примітка. Кількість тварин у кожній групі = 6; *відмінності достовірні щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$; \$відмінності достовірні щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$; #відмінності достовірні щодо групи метформіну, $p < 0,05$.*

кінця тесту. При застосуванні кверцетину в дозах 75 та 100 мг/кг рівень глюкози в крові тварин вірогідно знижувався пізніше (на 120 хв), а значення AUC_{glu} залишалися достовірно вищими за значення інтактного контролю, що свідчить про нераціональність підвищення дози кверцетину понад 50 мг/кг. Слід зазначити, що за ступенем вираженості антигіперглікемічної дії кверцетин у дозі 50 мг/кг не поступався метформіну, хоча й не перевершував його, що не суперечить даним інших авторів про його протидіабетичні властивості [15].

Таким чином, для подальших досліджень обрано дозу 50 мг/кг – як мінімальну дозу, що чинить максимальний ефект.

Висновки

1. На моделі карагенінового набряку досліджено протизапальну активність

кверцетину і встановлено, що тверда дисперсія з неусиліном підвищує його біодоступність, що обумовлює доцільність її використання при створенні нового комбінованого протидіабетичного засобу «Глікверин».

2. На моделі інсулінорезистентності в щурів визначено мінімальну ефективну дозу твердої дисперсії кверцетину з неусиліном – 50 мг/кг, яку включено до складу таблеток під умовною назвою «Глікверин».

1. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 / D. R. Whiting, L. Guariguata, C. Weil [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – V. 94, № 3. – P. 311–321.
2. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / О. С. Ларін, В. І. Паньків, М. І. Селіваненко, О. О. Грачова // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2011. – № 3 (35). – С. 10–19.
3. Kimmel B. Oral Agents for Type 2 Diabetes: An Update / B. Kimmel, E.M. Inzucchi // *Clin. Diabetes.* – 2005. – V. 23 (2). – P. 64–76.
4. Dabhi A. S. Voglibose: an alpha glucosidase inhibitor / A. S. Dabhi, N. R. Bhatt, M. J. Shah // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2013. – V. 7 (12). – P. 3023–3027.
5. An alpha-glucosidase inhibitor, voglibose, reduces oxidative stress markers and soluble intercellular adhesion molecule 1 in obese type 2 diabetic patients / N. Satoh, A. Shimatsu, K. Yamada [et al.] // *Metabolism.* – 2006. – № 55 (6). – P. 786–793.
6. Anti-inflammatory activity of quercetin and isoquercitrin in experimental murine allergic asthma / A. P. Rogerio, A. Kanashiro, C. Fontanari [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2007. – № 56. – P. 402–408.
7. Asgary S. Protective effect of flavonoids against red blood cell hemolysis by free radicals / S. Asgary, G. H. Naderi, N. Askari // *Exp. Clin. Cardiol.* – 2005. – № 10 (2). – P. 88–90.
8. Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice / S. M. Jeong, M. J. Kang, H. N. Choi [et al.] // *Nutr. Res. Pract.* – 2012. – № 6 (3). – P. 201–207.
9. Quercetin attenuates fasting and postprandial hyperglycemia in animal models of diabetes mellitus / J. H. Kim, M. J. Kang, H. N. Choi [et al.] // *Nutr. Res. Pract.* – 2011. – № 5 (2). – P. 107–111.
10. Боріков О. Ю. Вплив кверцетину на метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності за умов дефіциту естрогенів / О. Ю. Боріков, Н. І. Горбенко // *Проблеми ендокринної патології.* – 2009. – № 2. – С. 65–70.
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – 53 p.
12. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / Дроговоз С. М., Зупанець І. А., Мохорт М. А. [та ін.] // *Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації*: за ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 292–306.
13. Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів / Полторак В. В., Горбенко Н. І. // *Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації*: за ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 396–408.
14. The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase 2 and reactive C protein, and down regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells / V. Garcia Mediavilla, I. Crespo, P.S. Collado [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – V. 28, № 2–3. – P. 221–229.
15. Ahrens M. J. Effect of emulin on blood glucose in type 2 diabetics / M. J. Ahrens, D. L. Thompson // *J. Med. Food.* – 2013. – V. 16, № 3. – P. 211–215.

О. М. Чікіткіна, І. В. Ковалевська, Н. М. Кононенко, В. В. Чікіткіна

Експериментальне обґрунтування вибору дози та носія субстанції кверцетину в складі нового протидіабетичного засобу «Глікверин»

Хронічний перебіг цукрового діабету, велика кількість тяжких ускладнень, які призводять до інвалідизації та збільшують смертність, обумовлюють актуальність пошуку нових підходів до його лікування. До перспективних напрямів відноситься розробка комбінованих препаратів з різними механізмами антигіперглікемічної та профілактичної дій щодо вторинних ускладнень. З цієї метою в Національному фармацевтичному університеті розроблено новий комбінований протидіабетичний засіб «Глікверин», який містить інгібітор α -глюкозидаз voglibose та антиоксидант кверцетин. Для покращання розчинності та збільшення біодоступності кверцетину в лікарській формі як експериментальні носії було вибрано поліетилендіоксид-6000 та поліетилендіоксид-6000 з додаванням неусиліну.

Мета дослідження – експериментальне обґрунтування вибору ефективної дози кверцетину за умов використання різних носіїв. Біодоступність визначали за протизапальною активністю на моделі карагенінового набряку лапи в щурів та за антигіперглікемічною дією на моделі порушення толерантності до глюкози, викликаної дексаметазоном.

Більш виразне зниження $AUC_{\text{anti-inflam}}$ спостерігали в групах тварин, які отримували кверцетин на основі неусиліну в дозах 50, 75 і 100 мг/кг: протизапальна активність у цих групах склала 47, 42 і 43 % відповідно проти 32–33% в групах тварин, яким вводили кверцетин на основі поліетилендіоксиду 6000. Крім того, під впливом кверцетину на основі неусиліну в дозі 50 мг/кг значення $AUC_{\text{anti-inflam}}$ були достовірно найнижчими. Отже, основа неусилін посилює розчинність та пролонгує період вивільнення кверцетину, що сприяє збільшенню біодоступності засобу. На моделі переддіабету, викликаного дексаметазоном, встановлено, що найбільшу антигіперглікемічну дію виявив кверцетин з неусиліном в дозі 50 мг/кг, який статистично достовірно знижував рівень інтегральної глікемії під час тесту толерантності до глюкози на 23 % порівняно з групою тварин контрольної патології. За ступенем вираженості антигіперглікемічної дії кверцетин у дозі 50 мг/кг не поступався метформіну. Таким чином, для подальших досліджень обрано дозу 50 мг/кг – як мінімальну дозу, що чинить максимальний ефект.

Ключові слова: протидіабетичні засоби, кверцетин, поліетилендіоксид-6000, неусилін, протизапальна та антигіперглікемічна дії

О. М. Чикиткина, И. В. Ковалевская, Н. Н. Кононенко, В. В. Чикиткина
Экспериментальное обоснование выбора дозы и носителя субстанции кверцетина в составе нового противодиабетического средства «Гликверин»

Хроническое течение сахарного диабета, большое количество тяжелых осложнений, которые приводят к инвалидизации и увеличивают смертность, обуславливают актуальность поиска новых подходов к его лечению. К перспективным направлениям относится разработка комбинированных препаратов с различными механизмами антигипергликемического и профилактического действия относительно вторичных осложнений. С этой целью в Национальном фармацевтическом университете разработано новое комбинированное противодиабетическое средство «Гликверин», которое содержит ингибитор α -глюкозидаз воглибоз и антиоксидант кверцетин. Для улучшения растворимости и увеличения биодоступности кверцетина в лекарственной форме в качестве экспериментальных носителей были выбраны полиэтилендиоксид-6000 и полиэтилендиоксид-6000 с добавлением неусилина.

Цель исследования – экспериментальное обоснование выбора эффективной дозы кверцетина с различными носителями. Биодоступность определяли по противовоспалительной активности на модели каррагенинового отека лапы у крыс, а также по антигипергликемическому действию на модели нарушения толерантности к глюкозе, вызванной дексаметазоном.

Ниболее выраженное снижение $AUC_{\text{anti-inflam}}$ наблюдали в группах животных, которые получали кверцетин на основе неусилина в дозах 50, 75 и 100 мг/кг: противовоспалительная активность в этих группах составила 47, 42 и 43% соответственно по сравнению с 32–33 % в группах животных, которым вводили кверцетин на основе полиэтилендиоксида-6000. Кроме того, под влиянием кверцетина на основе неусилина в дозе 50 мг/кг значения $AUC_{\text{anti-inflam}}$ были достоверно самыми низкими.

Таким образом, основа неусилин усиливает растворимость и пролонгирует период высвобождения кверцетина, что способствует увеличению биодоступности средства. На модели преддиабета, вызванного дексаметазоном, установлено, что наиболее выраженное антигипергликемическое действие проявлял кверцетин с неусилином в дозе 50 мг/кг, который статистически достоверно снижал уровень интегральной гликемии во время теста толерантности к глюкозе на 23 % по сравнению с группой животных контрольной патологии. По степени выраженности антигипергликемического действия кверцетин в дозе 50 мг/кг не уступал метформину. Таким образом, для дальнейших исследований выбрана доза 50 мг/кг – как минимальная, оказывающая максимальный эффект.

Ключевые слова: противодиабетические средства, кверцетин, полиэтилендиоксид, неусилин, противовоспалительное и антигипергликемическое действия

О. М. Chikitkina, I. V. Kovalevskaya, N. N. Kononenko, V. V. Chikitkina
Experimental substantiation of dose selection and carrier for quercetin substance in the new antidiabetic agent Glikverin

Chronic course of diabetes, a large number of serious complications that lead to disability and increased mortality, determine the relevance of the search for new approaches to its treatment. Promising areas include the development of combined drugs with different mechanisms of antihyperglycemic and preventive actions regarding secondary complications. For this purpose the National University of Pharmacy has developed a new pharmaceutical combined antidiabetic agent Glikverin, which contains α -glucosidase inhibitor voglibose and antioxidant quercetin. To improve the solubility and increase bioavailability of quercetin in the dosage form as pilot carriers were selected polyethylene dioxide 6000 and polyethylene dioxide 6000 with addition of neusilin.

The purpose of this study was experimental substantiation of effective dose selection of quercetin using different carriers. Bioavailability was studied by anti-inflammatory activity on the model of carrageenan

paw edema in rats, and also by hyperglycemic effect on the model of impaired glucose tolerance induced by dexamethasone.

The most marked reduction $AUC_{\text{anti-inflam}}$ was observed in groups of animals that received quercetin based on neusilin at the doses of 50, 75 and 100 mg / kg: the anti-inflammatory activity in these groups was 47, 42 and 43%, respectively, compared to 32–33 % in groups of animals which were administered quercetin on the basis of PEO. In addition, $AUC_{\text{anti-inflam}}$ value was the lowest under the influence of quercetin based on neusilin in dose 50 mg/kg. Thus, basis of neusilin enhances solubility and prolongs the release period of quercetin, that means increasing of the bioavailability. On the model of pre-diabetes caused by dexamethasone, was found that the most pronounced antihyperglycemic effect quercetin showed with neusilin at a dose of 50 mg/kg, which is statistically significant reduced level of integrated glycaemia by 23 %. On the severity of antihyperglycemic action quercetin at a dose of 50 mg/kg did not concede to metformin. Thus for further studies the dose of 50 mg/kg was selected as a minimum, providing maximum effect.

Key words: antidiabetic drugs, quercetin, polyethylene dioxide, neusilin, anti-inflammatory and anti-hyperglycemic effect

Надійшла: 12.06.2014 р.

Контактна особа: Чікіткіна Валентина Василівна, кандидат біологічних наук, доцент, кафедра патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет. Тел.: +38 057 706 30 66.
Електронна пошта: chikitkina.valentina@mail.ru