



(51) МПК
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011122374/15, 02.06.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 02.06.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 02.06.2011

(45) Опубликовано: 27.05.2012 Бюл. № 15

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Балаболкин М.И. **Диабетология**. - М.: Медицина, 2000, стр.534-583. RU 2203050 C2, 27.04.2003. RU 2284829 C2, 10.10.2006. Kannappan S. et all. **Insulin sensitizing action of fenugreek seed polyphenols, quercetin & metformin in a rat model //Indian J. Med. Res.** - 2009 Apr, 129(4): 401-8.

Адрес для переписки:

125502, Москва, ул. Лавочкина, 50-1-24, Н.Л. Цетовичу, рег.№ 455

(72) Автор(ы):

**Лешков Сергей Юрьевич (RU),
 Вихриева Нина Сергеевна (RU),
 Кречетов Сергей Петрович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Лешков Сергей Юрьевич (RU),
 Вихриева Нина Сергеевна (RU)**

(54) КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, в частности к комбинации для лечения сахарного диабета. Комбинация для лечения диабета, включающая, по меньшей мере, одно противодиабетическое средство и природное фенольное соединение или смесь таких соединений, способных к разобщению окислительного фосфорилирования.

Фармацевтическая композиция для лечения диабета, включающая комбинацию и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтический набор для лечения диабета, включающий комбинацию. Способ

комплексной терапии диабета, включающий назначение пациенту комбинации. Применение природных фенольных соединений, способных к разобщению окислительного фосфорилирования, или их смеси при лечении диабета противодиабетическими препаратами в качестве средства, подавляющего развитие ацидоза. Вышеописанная комбинация эффективна для лечения диабета, снижает возможность появления побочных эффектов от применения сахароснижающих препаратов, в частности риск развития лактатного ацидоза. 5 н. и 17 з.п. ф-лы, 3 табл., 12 пр.

RU 2 451 506 C1

RU 2 451 506 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 451 506** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2011122374/15, 02.06.2011**

(24) Effective date for property rights:
02.06.2011

Priority:

(22) Date of filing: **02.06.2011**

(45) Date of publication: **27.05.2012 Bull. 15**

Mail address:

**125502, Moskva, ul. Lavochkina, 50-1-24, N.L.
Tsetovichu, reg.№ 455**

(72) Inventor(s):

**Leshkov Sergej Jur'evich (RU),
Vikhrieva Nina Sergeevna (RU),
Krechetov Sergej Petrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Leshkov Sergej Jur'evich (RU),
Vikhrieva Nina Sergeevna (RU)**

(54) **COMBINATION FOR TREATMENT OF DIABETES AND COMPLICATIONS THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to pharmaceutical industry, particularly - to composition for diabetes treatment. The diabetes treatment combination includes at least one antidiabetic medication and a natural phenol compound or mixture of such compounds capable of oxidative phosphorylation interruption. The pharmaceutical composition for diabetes treatment includes the combination and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical set for diabetes treatment includes the combination. The

complex diabetes therapy method involves prescription of the combination to the patient. Natural phenol compounds capable of oxidative phosphorylation interruption of such compounds mixture are used for diabetes treatment with antidiabetic preparations as the acidosis suppressing medication.

EFFECT: above combination is effective for diabetes treatment, reduces the possibility occurrence of side effects of antihyperglycemic preparations applications, in particular - lactate acidosis risk.

22 cl, 3 tbl, 12 ex

R U 2 4 5 1 5 0 6 C 1

R U 2 4 5 1 5 0 6 C 1

Настоящее изобретение относится к области фармацевтической промышленности и касается, прежде всего, средств для лечения сахарного диабета.

Сахарный диабет продолжает оставаться значительной проблемой для национальных служб здравоохранения практически во всех стран мира. За последние 30-40 лет отмечается значительный подъем распространенности и заболеваемости сахарным диабетом во всем мире и особенно в промышленно-развитых странах, где 6-10% населения страдают диабетом и его распространенность имеет четкую тенденцию к увеличению, в первую очередь, в возрастных группах старше 40 лет.

Как известно, основными задачами, которые требуется решить при лечении диабета, являются ослабление симптомов диабета, улучшение качества жизни и предупреждение как острых (гиперосмотическая кома и кетоацидоз), так и хронических осложнений, например диабетической невропатии, диабетической нефропатии и преждевременного атеросклероза (Diabetes Control and Complications Trial Research Group; N. Engl. J. Med., 329, 977-986 (1993)).

Хроническая гипергликемия - является не только главным проявлением диабета, составляющим основу для постановки диагноза, но и представляет собой важнейший патогенетический фактор развития практически всех осложнений: микро- и макроангиопатий, невропатии, нефропатии и др.

Длительная гипергликемия приводит к повышенной стимуляции бета-клеток поджелудочной железы, что ведет к истощению их функциональных возможностей, способствуя тем самым прогрессированию заболевания.

Целью лечения сахарного диабета является достижение компенсации углеводного обмена на протяжении длительного времени, т.е. наличия показателей содержания глюкозы в плазме крови, которые практически не отличаются от таковых, наблюдаемых у здорового человека на протяжении суток. Лечение сахарного диабета начинают с назначения диеты и дозированной физической нагрузки, но для достижения целевых показателей состояния углеводного обмена при этом требуются значительные усилия со стороны больного, которыми, как правило, больные сахарным диабетом обладают в незначительной степени. Поэтому основное место в лечении сахарного диабета отводится медикаментозной терапии.

При этом медикаментозная сахароснижающая терапия не только уменьшает показатели гликемии и тем самым устраняет клинические проявления болезни, обусловленные гипергликемией. Она также разрывает «порочный круг», образованный увеличивающейся инсулиновой недостаточностью вследствие истощения синтезирующих инсулин клеток и усиливающейся гипергликемией при растущей инсулиновой недостаточности. Описанное положительное действие сахароснижающих средств при инсулиновой недостаточности в большей степени относится к диабету 2 типа и к начальным стадиям диабета 1 типа.

В настоящее время для лечения диабета 2 типа используются пероральные сахароснижающие препараты следующих групп:

- снижающие усвоение углеводов и всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте (ингибиторы альфа-глюкозидазы, гуарем, акарбоза, меглитол и др.);
- увеличивающие продукцию инсулина поджелудочной железой (производные сульфонилмочевины, глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон и глимепирид);
- стимулирующие секрецию инсулина по постпрандиальному типу (глиниды, инкретинмиметики, ингибиторы дпп-4, аналоги амилина и глюкагоноподобного пептида 1);

- стимулирующие поглощение глюкозы клетками и тормозящие ее выход из клеток (бигуаниды, в настоящее время - метформин);

- препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину или сенситайзеры тиазолидиндионы (глитазоны) - пиоглитазон, росиглитазон;

5 - инсулин.

Ингибиторы α -глюкозидаз (акарбоза) снижают абсорбцию глюкозы в кишечнике и обычно эффективны на ранних этапах заболевания. Побочные эффекты применения связаны с проявлениями метеоризма и диареи. У большей части пациентов возникает необходимость отмены препарата в течение 3 лет от начала лечения.

10 Производные сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Наиболее употребимыми в настоящее время являются гликлазид, глибенкламид, глипизид, гликвидон. Лечение производными сульфонилмочевины противопоказано при сахарном диабете 1 типа или вторичном (панкреатическом) сахарном диабете, беременности и лактации, хирургических вмешательствах, тяжелых инфекциях, травмах, аллергии на препараты сульфонилмочевины или сходные с ними препараты в анамнезе, наличии риска тяжелых гипогликемии.

20 Глиниды (меглитиниды) отличаются быстрым началом и короткой продолжительностью действия, что позволяет, с одной стороны, эффективно контролировать постпрандиальную гипергликемию, с другой стороны, не увеличивает риск возникновения гипогликемии.

25 Препаратами, предназначенными специально для влияния на уровень постпрандиальной глюкозы, являются инкретинмиметики, ингибиторы ДПП-4, аналоги амилина и глюкагоноподобного пептида 1. Эти препараты восполняют имеющуюся недостаточность в секреции гормонов поджелудочной железы и пищеварительного тракта, оказывая влияние на секрецию инсулина и глюкагона, чувство насыщения и опорожнение желудка. Они характеризуются высоким быстродействием и непродолжительным сахароснижающим эффектом, поэтому их применение не сопровождается какими-либо заметными нежелательными явлениями, обусловленными влиянием на обмен глюкозы. Быстрое и непродолжительное действие ограничивает использование указанных препаратов только в качестве 30 постпрандиальных сахароснижающих средств.

35 Группа таблетированных сахароснижающих препаратов бигуанидов в настоящее время представлена, главным образом, метформином. Бигуаниды не усиливают секрецию инсулина. Их сахароснижающее действие проявляется лишь в том случае, 40 если в крови имеется достаточное количество инсулина. Бигуаниды усиливают его действие на периферические ткани, уменьшая инсулинорезистентность. Бигуаниды повышают захват глюкозы мышцами и жировой тканью. Они снижают продукцию глюкозы печенью, всасывание глюкозы в кишечнике, усиливают ее утилизацию, снижают аппетит. Их назначение противопоказано при нарушениях функции почек, гипоксических состояниях любой этиологии (сердечно-сосудистая недостаточность, 45 заболевания легких, анемия, инфекционные заболевания), острых осложнениях сахарного диабета, злоупотреблении алкоголем, лактатацидозе в анамнезе. Среди побочных эффектов метформина следует отметить диспепсические явления при применении высоких доз препарата. Как отражение способности препарата усиливать анаэробный гликолиз и угнетать глюконеогенез в печени известны случаи развития лактатацидоза.

50 Применение сахароснижающих сульфаниламидных препаратов и бигуанидов

вызывает побочные действия в виде желудочно-кишечных расстройств, кожных аллергических реакций, гипогликемических состояний вследствие близости терапевтической и токсической доз этих препаратов.

5 Тиазолидиондионы влияют на гликемический контроль, снижая инсулинорезистентность периферических тканей и особенно жировой ткани, а также сокращают продукцию глюкозы печенью. Препараты этой группы не вызывают развития гипогликемии, однако могут способствовать прибавке веса. Эти препараты противопоказаны пациентам с явлениями сердечной недостаточности и проявлениями

10 препролиферативной и пролиферативной стадии диабетической ретинопатии.

При неэффективности сахароснижающей монотерапии требуемый эффект достигается иногда путем комбинирования сахароснижающих препаратов. Возможны следующие комбинации пероральных сахароснижающих препаратов: препараты

15 сульфонилмочевины и тиазолидиндионы, метформин и меглитиниды, метформин и тиазолидиндионы, препараты сульфонилмочевины и ингибиторы α -глюкозидазы. Если контроль гликемии не достигается комбинацией пероральных сахароснижающих препаратов, то назначается комбинированная терапия бигуанидами и инсулином или монотерапия инсулином.

20 Сульфонилмочевинные препараты и метформин влияют на компенсацию углеводного обмена, но механизмы их сахароснижающего действия различны. Именно эти аспекты позволяют использовать их в качестве комбинированной терапии.

Пероральный сахароснижающий препарат комбинированного действия - Глибомет

25 состоит из 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина. Содержащейся в препарате глибенкламид стимулирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, а метформин снижает инсулиновую резистентность преимущественно в печени, что сопровождается ингибированием глюконеогенеза, уменьшением скорости

30 образования глюкозы в печени и ее поступлением в центральное кровообращение. Использование комбинации препаратов повышает сахароснижающий эффект, но сохраняет угрозу лактацидоза, сопровождающий применение метформина.

Известна комбинация для лечения нарушений метаболизма, прежде всего диабета и

35 заболеваний, связанных с диабетом, включающая натеглинид и антидиабетический глитазон в фармацевтически приемлемом носителе. Глитазон представляет собой пиоглитазон, розиглитазон или троглитазон (RU №2280447, 15.09.2000).

Комбинация может быть выполнена в виде объединенного препарата или фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может содержать в

40 качестве третьего антидиабетического агента - метформин в фармацевтическом носителе. Совместное применение натеглинида с другим антидиабетическим агентом обеспечивает синергическое терапевтическое действие в отношении диабета типа 2, а также увеличение продолжительности действия лекарственного средства, в результате чего откладывается на более поздний срок возможное применение инсулина.

45 Недостатком описанных комбинаций является использование в них глитазонов и метформина, способствующих развитию лактацидоза.

Известно лекарственное средство для лечения сахарного диабета, содержащее комбинацию экзенатида и даларгина в эффективных количествах (RU 2413528,

50 18.01.2007). Данная комбинация представляет собой объединенный препарат и обеспечивает эффективное лечение сахарного диабета за счет потенцирования гипогликемического и гипохолестеринемического действия экзенатида. Недостатком предлагаемой комбинации является предпочтительное использование инъекционного

способа введения.

Известны лекарственное средство для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета типа 2, содержащее комбинацию метформина и глибенкламида в эффективных дозах, а также способ лечения инсулиннезависимого диабета или гипергликемии, при этом входящий в состав комбинации для орального введения глибенкламид имеет площадь поверхности порошка частиц от 1,7 до 2,2 м²/г (RU №2286788, 12.07.1999).

Изобретение обеспечивает биодоступность глибенкламида в составе комбинированных с метформином лекарственных форм, сопоставимую с биодоступностью моносоставов глибенкламида. Однако использование в предлагаемом лекарственном средстве метформина приводит к необходимости учета повышенной вероятности развития лактацидоза при его использовании.

Таким образом, используемые в настоящее время сахароснижающие лекарственные средства для перорального применения решают задачу уменьшения содержания сахара в крови по разным механизмам и поэтому эффективны только при определенных условиях. Нечеткое проявление симптомов основного и сопутствующих заболеваний, определяющих наличие противопоказаний у некоторых подгрупп пациентов, приводит к нежелательным побочным эффектам. Одним из наиболее значимых противопоказаний является предрасположенность к лактатному ацидозу.

Уменьшение содержания глюкозы в крови при употреблении подавляющего большинства используемых с этой целью препаратов (производные сульфаниламочевина, глиниды, бигуаниды, тиазолидиндионы, инсулин) и практически всех известных комбинаций их характеризуется выраженным накоплением глюкозы в клетках тканей организма. Избыток глюкозы, возникающий внутри клеток, приводит к повышенному образованию продуктов гликолиза, дальнейшее превращения которых при недостаточной интенсивности их использования в окислительном энергетическом метаболизме и приводят к ряду нежелательных побочных эффектов, наиболее опасным из которых является лактатный ацидоз.

Избыточное накопление в организме молочной кислоты и последующий лактатный ацидоз наиболее явно наблюдаются в качестве побочного эффекта при применении бигуанидов. Этот же метаболический сдвиг лежит в основе ограничения на применение сахароснижающих средств (производные сульфаниламочевина, тиазолидинды, глиниды) при наличии у пациента признаков лактацидоза и кетоацидоза. Кроме того, высокий уровень продуктов гликолиза ведет к активации синтеза жирных кислот, лежащей в основе увеличения веса, наблюдаемого при использовании ряда сахароснижающих препаратов (производные сульфаниламочевина, тиазолидинды, глиниды).

Как уже отмечалось, описанный недостаток сахароснижающих средств не устраняется и при использовании их в комбинации друг с другом.

Таким образом, весьма актуальной является разработка противодиабетических препаратов, применение которых будет сопровождаться меньшим накоплением в клетках продуктов гликолиза. Это позволит снизить вероятностью развития нежелательных побочных эффектов.

Как известно, метаболизм образующейся при гликолизе пировиноградной кислоты связан с ее окислением в цикле Кребса с образованием восстановленных кофакторов дополнительно к синтезированным в ходе гликолиза. Основное потребление указанных факторов происходит при синтезе АТФ в цепи окислительного фосфорилирования в митохондриях. В условиях повышенного образования

пировиноградной кислоты естественное потребление АТФ оказывается недостаточным для эффективного оттока восстановленных кофакторов. Это и приводит к образованию из пировиноградной кислоты избыточных количеств молочной кислоты в клетках с повышенным содержанием глюкозы. Для увеличения расхода восстановленных кофакторов других продуктов гликолиза на практике при лечении диабета используют более высокие уровни физических нагрузок для создания повышенного фонового потребления АТФ в зависимых от энергии процессах.

В то же время задача повышения расхода восстановленных кофакторов могла бы быть решена использованием в составе пртиводиабетических средств компонентов, обеспечивающих повышение расхода восстановленных кофакторов во внутриклеточных процессах.

В этой связи авторы обратили внимание на ряд веществ, способных к разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях, которое приводит к повышенному использованию восстановленных кофакторов для восстановления кислорода до воды в цепи митохондриальных цитохромов без образования АТФ, то есть вхолостую.

Последующие исследования авторов показали, что для подавления развития ацидоза, связанного с накоплением продуктов гликолиза при лечении сахароснижающими препаратами, могут быть с успехом использованы природные фенольные соединения, способные к разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Существуют предложения по использованию способных к разобщению окислительного фосфорилирования природных фенольных соединений и содержащих их продуктов для усиления термогенеза в жировой ткани с целью лечения нарушений липидного обмена (US 20100215782). Однако авторам неизвестно использование природных фенольных соединений для разобщения окислительного фосфорилирования с целью подавления развития ацидоза, связанного с накоплением продуктов гликолиза при лечении сахароснижающими препаратами.

Кроме того, как показали исследования авторов, дополнительное введение в организм аскорбиновой кислоты вместе с природными фенольными соединениями усиливает вышеуказанный эффект за счет поддержания последних в фенольной форме. Это дает возможность получить устойчивый эффект разобщения из-за способности восстановленных кофакторов НАДИ (НАДФН) напрямую или с участием аскорбиновой кислоты и ее производных, восстанавливать природные фенольные соединения.

Таким образом, формирование в клетках организма описанных окислительно-восстановительных циклов с участием природных полифенольных соединений создает дополнительный путь расхода избытка восстановленных кофакторов.

А использование аскорбиновой кислоты и ее производных улучшает биодоступность природных фенольных соединений.

Необходимо отметить, что известно использование фармацевтической композиции, содержащей экстракт зеленой ягоды кофе, для лечения и профилактики заболеваний, связанных с нарушением антиоксидантной защиты (RU 2378003, 06.06.2008).

Эффект применения данной композиции выражается в снижении в крови уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина, холестерина и триглицеридов.

Известен способ лечения у пациента диабета или нарушений, обусловленных диабетом, путем введения пациенту композиции, содержащей ягоду кофе (US 2009017597).

Эффект применения данной композиции при лечении диабета и нарушений, связываемых с диабетом у пациентов, описывается как стабилизация в крови уровней сахара, гликозилированного гемоглобина А1С, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, или как нормализация уровня сахара в крови.

Во всех перечисленных случаях целевым является получение прямого лечебного эффекта при диабете за счет антиоксидантного действия композиции.

Все известные источники не описывают, не подразумевают и не предвосхищают открытого авторами эффекта использования природных фенольных соединений для разобщения окислительного фосфорилирования с целью подавления развития ацидоза, связанного с накоплением продуктов гликолиза при лечении сахароснижающими препаратами при диабете.

Наиболее близкими к предлагаемому изобретению являются фармацевтические композиции, содержащие противодиабетические средства, в частности метформин, и способы лечения диабета, включающие назначение пациенту противодиабетических лекарственных средств. (Балаболкин М.И. Диабетология. М., Медицина, 2000; Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа. Основы патогенеза и терапии. М., 2003).

Однако, как уже отмечалось ранее, уменьшение содержания глюкозы в крови при употреблении подавляющего большинства используемых с этой целью противодиабетических препаратов (производные сульфонилмочевины, глиниды, бигуаниды, тиазолидиндионы, инсулин) и практически всех известных комбинаций их характеризуется выраженным накоплением глюкозы в клетках тканей организма. Избыток глюкозы, возникающий внутри клеток, приводит к повышенному образованию продуктов гликолиза, дальнейшие превращения которых при недостаточной интенсивности их использования в окислительном энергетическом метаболизме ведет к ряду нежелательных побочных эффектов, наиболее опасным из которых является лактатный ацидоз.

Задачей настоящего изобретения является создание комбинированного средства для лечения диабета, снижающего возможность появления побочных эффектов от применения сахароснижающих препаратов за счет ускорения утилизации продуктов гликолиза и снижения образования молочной кислоты и возможность использования такого средства в комплексной терапии диабета.

Технический эффект изобретения состоит в снижении риска развития лактатного ацидоза при использовании известных сахароснижающих средств.

Существо изобретения состоит в использовании комбинаций известных сахароснижающих средств с природными фенольными соединениями, способными к разобщению окислительного фосфорилирования, и дополнительно с аскорбиновой кислотой, улучшающей биодоступность природных фенольных соединений, поддерживая их в активной фенольной форме.

Для решения указанной задачи авторами предложена комбинация для лечения диабета, включающая, по меньшей мере, одно противодиабетическое средство и природное фенольное соединение или смесь таких соединений.

Предпочтительно, что комбинация содержит природное фенольное соединение или смесь таких соединений в количестве не менее 2%.

Предпочтительно, что в комбинации противодиабетическое средство выбирают из группы, включающей бигуаниды, тиазолидиндионы или их композиции.

Предпочтительно, что для использования в комбинации природное фенольное соединение, способное к разобщению окислительного фосфорилирования, выбирают из группы, включающей хлорогеновую кислоту, или эпигаллокатехин-3-галлат, или

эпикатехин-3-галлат, или эллаговую кислоту, или кверцетин, или дегидрокверцетин, или физетин, или куркумин, или ресвератрол, или капсаицин, или фенилэтиловый эфир кофейной кислоты.

5 Такие соединения входят в состав экстрактов зеленой ягоды кофе, зеленого чая, граната, акации катеху, куркумы, горца японского, жгучего перца, прополиса, а также ряда других продуктов растительного или животного происхождения. Указанные природные фенольные соединения могут быть выделены из содержащих их продуктов известными способами или получены синтетически, или использованы в виде

10 обогащенных экстрактов. Как показали исследования авторов, эффективное количество природных фенольных соединений (разовая доза) составляет 10-200 мг.

Предпочтительно, что в качестве смеси природных фенольных соединений комбинация содержит растительный экстракт.

15 Предпочтительно, что в качестве противодиабетического средства комбинация содержит метформин, а в качестве растительного экстракта - экстракт ягоды кофе.

Предпочтительно, что в качестве противодиабетического средства комбинация содержит метформин, а в качестве растительного экстракта - экстракт зеленой ягоды кофе.

20 Предпочтительно, что комбинация дополнительно содержит аскорбиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемые производные в количестве не менее 25% от количества экстракта зеленой ягоды кофе.

Авторами предложена также фармацевтическая композиция для лечения диабета и его осложнений, представляющая собой объединенный препарат и включающая

25 комбинацию, по меньшей мере, из одного противодиабетического средства и природного фенольного соединения или смеси таких соединений и фармацевтически приемлемого носителя.

При этом предпочтительным является вариант, когда в качестве

30 противодиабетического средства она содержит в терапевтически эффективных количествах метформин, экстракт зеленой ягоды кофе и аскорбиновую кислоту.

При этом количества по массе метформина, экстракта зеленой ягоды кофе и аскорбиновой кислоты предпочтительно находятся в соотношении от 100:20:10 до 100:40:30.

35 При этом композиция может быть выполнена в виде порошка, гранул, таблетки, драже, капсул, карамели, суспензии, эмульсии, солюбилизата и содержать вспомогательные вещества, в частности наполнители (диоксид кремния, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия и др.), связующие

40 вещества (поливинилпирролидон, сополимер винилпирролидона и винилацетата и др.), таблетирующие добавки (магния стеарат и др.), эмульгаторы (оксиэтилированное гидрированное касторовое масло, лецитин и др.), солюбилизаторы (полисорбаты, полоксамеры и др.), пролонгаторы (глицериды бегеновой кислоты, гидроксипропилметилцеллюлоза и др.), корригенты (фруктоза, лактоза, сорбит и др.).

45 Противодиабетические средства в составе композиции используют в дозах, рекомендуемых для их самостоятельного применения. Частота приема заявляемой композиции совпадает с частотой приема входящих в ее состав противодиабетических средств. Длительность приема - до исчезновения у пациента признаков лактатного

50 ацидоза, но не менее двух недель. Предпочтительным является продолжение приема пациентом заявляемой композиции после восстановления значений рН и содержания лактата в крови, поскольку это способствует снижению риска повторного развития у него лактатного ацидоза.

Авторами предложен также фармацевтический набор, эффективный в отношении лечения диабета, включающий комбинацию, по меньшей мере, из одного противодиабетического средства и природного фенольного соединения или смеси таких соединений.

5 Такой набор представляет собой отдельно изготовленные препарат противодиабетических средств и препарат средств, содержащих природные фенольные соединения или их смеси. В состав таких средств может входить аскорбиновая кислота или ее фармацевтически приемлемые производные.

10 Препарат противодиабетического средства может содержать, например, метформин гидрохлорид и вспомогательные вещества (гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, повидон, магния стеарат) и представлять собой таблетированную форму.

15 Средство, содержащее природное фенольное соединение, может содержать, например, экстракт зеленых ягод кофе (50-55% полифенолов), аскорбиновую кислоту и в качестве вспомогательного вещества - микрокристаллическую целлюлозу. Такой состав может быть размещен в твердой желатиновой капсуле.

20 Таблетки и капсулы могут быть упакованы в блистеры или флаконы с соответствующей маркировкой и помещены в общую коробку из расчета одинакового количества таблеток и капсул.

В зависимости от состава на прием могут назначаться одна, две и три таблетки и капсулы.

25 Также предложен способ комплексной терапии диабета, включающий назначение пациенту комбинации, состоящей, по меньшей мере, из одного противодиабетического средства и природного фенольного соединения или смеси таких соединений.

При этом в качестве комбинации может быть использована фармацевтическая композиция.

30 Фармацевтическая композиция применяется в ходе лечения сахарного диабета при появлении у пациента признаков лактатного ацидоза или в начале лечения сахарного диабета, при наличии в анамнезе пациента указаний на предрасположенность к ацидозу. Композиция назначается в количестве, соответствующем терапевтически эффективной дозе входящего в ее состав противодиабетического сахароснижающего средства, с разделением суточной дозы на 2-3 приема. Это соответствует приему 2-3 капсул или таблеток, содержащих заявляемую композицию, 2-3 раза в день во время или после еды. Пациент принимает композицию до исчезновения у него признаков ацидоза, но не менее двух недель. После восстановления нормальных значений рН крови и содержания в ней лактата возможен переход на лечение с использованием препарата, содержащего только противодиабетическое сахароснижающее средство без добавления природных фенольных соединений согласно заявляемому изобретению. Однако предпочтительным является продолжение приема пациентом заявляемой комбинации, поскольку это способствует снижению риска развития у него 45 лактатного ацидоза.

В предлагаемом способе комплексной терапии диабета заявляемая комбинация может использоваться в виде фармацевтического набора.

50 Фармацевтический набор по настоящему изобретению применяется при наличии у пациента показаний, описанных для применения заявляемой комбинации в виде фармацевтической композиции. Как и в случае фармацевтической композиции, количество принимаемой комбинации в виде фармацевтического набора определяется терапевтически эффективной дозой входящего в его состав противодиабетического

сахароснижающего средства. Комбинацию назначают по 1 или 2 набора на прием 2-3 раза в день во время или после еды. Прием фармацевтического набора осуществляют до исчезновения у пациента признаков ацидоза, но не менее двух недель. В тоже время предпочтительным является продолжение приема заявляемого набора в ходе

5 дальнейшего лечения сахарного диабета. В этот период в зависимости от данных клинико-лабораторного обследования к набору может добавляться по одному его компоненту соответствующего вида на прием для усиления сахароснижающего эффекта или противоацидозного эффекта.

10 Заявитель защищает также применение природных фенольных соединений или их смеси при лечении диабета с использованием сахароснижающих препаратов в качестве средства, подавляющего развитие лактатного ацидоза.

Следующие примеры демонстрируют применение и эффективность изобретения, не ограничивая его по существу.

15 **Пример 1.**

Комбинация для лечения диабета по настоящему изобретению, в виде фармацевтической композиции, представляющей собой твердую желатиновую капсулу.

20 Капсула содержит смесь 250 мг метформина гидрохлорида, 125 мг экстракта зеленых ягод кофе (50-55% полифенолов) и 25 мг микрокристаллической целлюлозы.

Комбинацию назначают по две-три капсулы на прием.

Пример 2.

Комбинация для лечения диабета по настоящему изобретению, в виде фармацевтической композиции, представляющей собой твердую желатиновую капсулу.

25 Капсула содержит смесь 250 мг метформина гидрохлорида, 60 мг экстракта зеленых ягод кофе (50-55% полифенолов), 36,5 мг аскорбиновой кислоты и 3,5 мг диоксида кремния.

Комбинацию назначают по две-три капсулы на прием.

30 **Пример 3.**

Комбинация для лечения диабета по настоящему изобретению, в виде фармацевтической композиции, представляющей собой твердую желатиновую капсулу.

35 Капсула содержит смесь 250 мг метформина гидрохлорида, 1 мг росиглитазона малеата, 50 мг хлорогеновой кислоты, 74 мг аскорбиновой кислоты и 25 мг микрокристаллической целлюлозы.

Комбинацию назначают по две-три капсулы на прием.

Пример 4.

40 Комбинация для лечения диабета по настоящему изобретению, в виде фармацевтической композиции, представляющая собой таблетку.

Таблетка содержит 250 мг метформина гидрохлорида, 60 мг хлорогеновой кислоты, и вспомогательные вещества (микрокристаллическая целлюлоза, натрия кроскармеллоза, поливинилпирролидон, магния стеарата, гидроксиметилпропилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, двуокись титана).

45 Таблетку изготавливают способом, включающим получение гранул влажным гранулированием смеси метформина и хлорогеновой кислоты с добавлением связующего вещества, последующее смешивание гранул с разбавителем и таблетирование добавкой, таблетирование смеси и покрытие полученных таблеток пленкой гидрофильного полимера.

50 Комбинацию назначают по две-три таблетки на прием.

Пример 5.

Комбинация для лечения диабета по настоящему изобретению, в виде

фармацевтической композиции, представляющая собой таблетку.

5 Таблетка содержит 250 мг метформина гидрохлорида, 1,25 мг глуконкламида, 30 мг хлорогеновой кислоты, 40 мг аскорбиновой кислоты и вспомогательные вещества (микрористаллическая целлюлоза, натрия кроскармеллоза, поливинилпирролидон, магния стеарата, гидроксиметилпропилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, двуокись титана).

10 Таблетку изготавливают способом, включающим получение гранул влажным гранулированием смеси метформина, глуконкламида, хлорогеновой и аскорбиновой кислот с добавлением связующего вещества, последующее смешивание гранул с разбавителем и таблетировающей добавкой, таблетирование смеси и покрытие полученных таблеток пленкой гидрофильного полимера.

Комбинацию назначают по две-три таблетки на прием.

15 Пример 6.

15 Комбинация для лечения диабета по настоящему изобретению в виде фармацевтического набора из отдельно изготовленных таблетки, содержащей противодиабетические сахаропонижающие средства, и таблетки, содержащей природное фенольное соединение.

20 Таблетка, содержащая сахаропонижающие средства, включает 500 мг метформина гидрохлорида, 15 мг пиоглитазона гидрохлорида и вспомогательные вещества (микрористаллическая целлюлоза, натрия кроскармеллоза, поливинилпирролидон, магния стеарата, гидроксиметилпропилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, двуокись титана, тальк)

25 Таблетку получают способом, включающим изготовление гранул влажным гранулированием смеси метформина и пиоглитазона с добавлением связующего вещества, последующее смешивание гранул с разбавителем и таблетировающей добавкой, таблетирование смеси и покрытие полученных таблеток пленкой гидрофильного полимера.

30 Таблетка, содержащая полифенольное соединение, включает 100 мг хлорогеновой кислоты и вспомогательные вещества (гидроксипропилметилцеллюлоза, микрористаллическая целлюлоза; повидон, магния стеарат).

35 Таблетку получают способом, включающим изготовление гранул влажным гранулированием смеси хлорогеновой кислоты и связующего вещества, последующее смешивание гранул с разбавителем и таблетировающей добавкой, таблетирование смеси с получением таблеток.

40 Таблетки, содержащие сахаропонижающие средства и природное фенольное соединение, упаковывают в блистеры или флаконы с разной маркировкой и помещают в общую коробку из расчета одинакового количества таблеток каждого вида.

Комбинацию назначают по одной или две таблетки каждого вида на прием.

45 Пример 7.

45 Комбинация для лечения диабета по настоящему изобретению в виде фармацевтического набора из отдельно изготовленных таблетки противодиабетического средства и капсулы, содержащей смесь природного фенольного соединения с аскорбиновой кислотой.

50 Таблетка содержит 500 мг метформина гидрохлорида и вспомогательные вещества (гидроксипропилметилцеллюлоза, микрористаллическая целлюлоза; повидон, магния стеарат).

Таблетку получают способом, включающим изготовление гранул влажным

гранулированием смеси метформина с добавлением связующего вещества, последующее смешивание гранул с разбавителем и таблетировающей добавкой, таблетирование смеси с получением таблеток.

Капсула содержит смесь 100 мг экстракта зеленых ягод кофе (50-55% полифенолов), 75 мг аскорбиновой кислоты и 25 мг микрокристаллической целлюлозы.

Таблетки и капсулы упакованы в блистеры или флаконы с соответствующей маркировкой и помещены в общую коробку из расчета одинакового количества таблеток и капсул.

Комбинацию назначают по одному (1 таблетка и 1 капсула) или два (2 таблетки и 2 капсулы) набора на прием.

Пример 8.

Комбинация для лечения диабета по настоящему изобретению в виде фармацевтического набора из отдельно изготовленных таблетки, содержащей противодиабетические сахаропонижающие средства, и таблетки, содержащей смесь природного фенольного соединения с аскорбиновой кислотой.

Таблетка, содержащая сахаропонижающие средства, включает 500 мг метформина гидрохлорида, 5 мг глибенкламида и вспомогательные веществ (натрия кроскармеллоза, магния стеарат, крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, повидон, лактозы моногидрат).

Таблетку получают способом, включающим изготовление гранул влажным гранулированием смеси метформина и глибенкламида с добавлением связующего вещества, последующее смешивание гранул с разбавителем и таблетировающей добавкой, таблетирование смеси с получением таблеток.

Таблетка для длительного высвобождения активных веществ, содержащая 200 мг экстракта зеленой ягоды кофе, 50 мг аскорбиновой кислоты и вспомогательные вещества (компритол 888 АТО, коллидона VA64, коллидон 17PF, стеарат магния).

Таблетку получают способом прямого прессования таблеточных масс в виде гранулятов, полученных измельчением из брикетов прямого прессования смеси действующих веществ, и вспомогательных компонентов.

Таблетки, содержащие сахаропонижающие средства и смесь природного фенольного соединения с аскорбиновой кислотой, упаковывают в блистеры или флаконы с разной маркировкой и помещают в общую коробку из расчета одинакового количества таблеток каждого вида.

Комбинацию назначают по одной или две таблетки каждого вида на прием.

Пример 9.

Комбинация для лечения диабета по настоящему изобретению в виде фармацевтического набора из отдельно изготовленных таблетки противодиабетического средства и мягкой желатиновой капсулы, содержащей суспензию смеси природного фенольного соединения с аскорбиновой кислотой.

Таблетка метформина по примеру 7.

Мягкая желатиновая капсула содержит суспензию смеси 75 мг экстракта зеленых ягод кофе (50-55% полифенолов) и 50 мг аскорбиновой кислоты в 150 мг полисорбата 80 (твина 80).

Суспензию для заполнения капсул получают в виде однородной пастообразной массы, постепенно добавляя предварительно приготовленную смесь экстракта зеленой ягоды кофе с аскорбиновой кислотой к полисорбату 80 при постоянном перемешивании в вакуумном реакторе.

Таблетки и капсулы упаковываются в блистеры или флаконы с соответствующей

маркировкой и помещаются в общую коробку из расчета одинакового количества таблеток и капсул.

Пример 10.

5 Подавление природными фенольными соединениями, обладающими разобщающим действием на окислительное фосфорилирование в митохондриях, снижение
внутриклеточного рН, вызываемого в клетках перевиваемой линии MDCK (клетки
почки собаки), осуществляли добавлением в культуральную среду метформина и
росиглитазона.

10 Клеточную культуру MDCK выращивали в среде DMEM с добавлением 10%
телячьей сыворотки при 37°C и 5% CO₂ (рН 7,4). После образования сплошного
монослоя, клетки переводили в суспензию, используя раствор трипсин-EDTA. Когда
клетки полностью отделялись для приостановки дальнейшего действия EDTA-
15 трипсина в культуральный флакон вносили фетальную сыворотку и среду DMEM в
соотношении 1:1. Клетки дважды отмывали средой DMEM. После последней отмывки
в культуральных пробирках готовили образцы суспензии клеток с концентрацией 1·10⁶
кл/мл в среде Кребса-Хенселейта, содержащей 10 мМ d-глюкозы, с добавлением
одного из сахаропонижающих веществ: метформина гидрохлорида (5 мМ) или
20 росиглитазона малеата (25 мМ), и одного природного фенольного соединения (50 мМ).

Суспензию инкубировали 60 минут при 37°C, перемешивая каждые 10 минут
встряхиванием пробирок. По окончанию инкубации клетки осаждали
центрифугированием и ресуспензировали в среде Кребса-Хенселейта, содержащей 10
25 мМ d-глюкозы и 5 мМ рН-чувствительного красителя - ацетоксиметилового эфира 2',7'-
бис(2-карбоксиэтил)-5(6)-карбокси-флуоресцеина (BCECF-AM). Полученную
суспензию инкубировали 25 минут при 37°C для поглощения красителя клетками.
Затем суспензию трижды отмывали средой Кребса-Хенселейта, в которой HEPES был
заменен на бикарбонат. Полученные клетки суспензировали в том же буфере с
30 концентрацией 1·10⁶ кл/мл и вносили в микрокювету, для флуоресцентных измерений,
термостатируемую при 37°C. Измерения флуоресценции проводили на
спектрофлуориметре Perkin Elmer LS 5 с регистрацией флуоресценции при 530 нм и
возбуждении при двух длинах волн: 490 нм (чувствительная к рН флуоресценция) и 440
35 нм (изобестическая точка). Отношение флуоресценции при 490 нм к 440 нм
использовалось для расчета внутриклеточного рН по калибровочной зависимости,
получаемой с использованием суспензии клеток 1·10⁶ кл/мл в среде Кребса-Хенселейта
с разными рН (от 6,5 до 7,5), содержащей Н⁺/К⁺ионофор нигерицин (10 мкг/мл).

40 Влияние природных фенольных соединений, обладающих разобщающим действием
на окислительное фосфорилирование в митохондриях, на изменения
внутриклеточного рН, вызываемые в клетках перевиваемой линии MDCK
добавлением в культуральную среду метформина и росиглитазона показано в
таблице 1.

45 Полученные результаты (таблица 1) демонстрируют способность природных
фенольных соединений, обладающих разобщающим действием на окислительное
фосфорилирование, препятствовать снижению внутриклеточного рН, вызываемому в
клетках перевиваемой линии MDCK добавлением в культуральную среду
сахароснижающих средств из групп бигуанидов (метформин) и тиазолидинодионов
50 (росиглитазон).

Пример 11.

Демонстрация подавления развития лактатного ацидоза у крыс, вызываемого
внутривенным введением больших доз метформина, внутрижелудочным введением

растворов и дисперсий природных фенольных соединений, обладающих разобщающим действием на окислительное фосфорилирование в митохондриях, и аскорбиновой кислоты.

5 В экспериментах использовали крыс линии Sprague Dawley в возрасте 8 месяцев и массой тела 250-280 г. Животных содержали при цикле освещения/темноты по 12 часов в условиях свободного доступа к воде и корму для грызунов. За 12 часов до начала эксперимента животных лишали доступа к пище, сохранив свободный доступ к воде. Метформин вводили внутривенно в хвостовую вену в дозе 250 мг/кг в виде 2,5% раствора в физиологическом растворе четырехкратно с интервалом в 1 час. 10 Опытным животным за полчаса перед первым введением метформина перорально вводили раствор или суспензию природных фенольных соединений в воде или водном растворе аскорбиновой кислоты. Доза природных фенольных соединений составляла 5 мг/кг, а аскорбиновой кислоты 2,5 мг/кг. Контрольные группы были 15 представлены интактными животными, животными, получавшими только метформин, а также животными, получавшими метформин и раствор аскорбиновой кислоты без природных фенольных соединений.

Через час после последней инъекции метформина у животных брали кровь 20 (около 0,5 мл) из подъязычной вены в пробирки без антикоагулянта и оставляли на 30 минут при комнатной температуре для образования кровяного сгустка. Сыворотку отделяли центрифугированием в течение 15 минут при 2000 g и 0,25 мл помещали в микроцентрифужные пробирки на 1,5 мл. Для депротенинизирования к полученной сыворотке добавляли 0,25 мл холодного 0,5 М раствора метафосфорной кислоты, 25 перемешивали и оставляли на 5 минут на льду. Денатурированный белок осаждали центрифугированием в течение 5 минут при 10000 g и 4°C. Супернатант (0,4 мл) 30 отбирали в новые микроцентрифужные пробирки, нейтрализовали кислоту добавлением 25 μ л 5 М раствора карбоната калия и отделяли осадок центрифугированием течение 5 минут при 10000 g и 4°C. Отобранный супернатант сразу использовали для определения содержания лактата по флуориметрической методике с использованием стандартного набора реактивов, адаптированной для использования в микрокюветах на спектрофлуориметре Perkin Elmer LS 5.

35 Влияние природных фенольных соединений, обладающих разобщающим действием на окислительное фосфорилирование в митохондриях, на развитие лактатного ацидоза, вызываемого метформином у крыс показано в таблице 2.

Полученные результаты (таблица 2) демонстрируют способность природных фенольных соединений, обладающих разобщающим действием на окислительное фосфорилирование в митохондриях, подавлять накопление молочной кислоты и 40 развитие лактатного ацидоза, в частности, вызываемого введением больших доз сахаропонижающего препарата метформина. Введение указанных фенольных соединений вместе с аскорбиновой кислотой способствует усилению регистрируемого противацидозного эффекта, что подтверждает преимущество совместного 45 использования этих веществ в изобретении.

Пример 12.

Клинический случай со снятием признаков лактацидоза у пациента при переходе от приема монопрепарата метформина на прием комбинации в виде таблетки метформина и капсулы, содержащей экстракт зеленой ягоды кофе и аскорбиновую кислоту. 50

Больному В., 47 лет, с впервые выставленным диагнозом диабета 2 типа. При постановке диагноза была назначена сахароснижающая терапия в виде приема

монопрепарата метформина, начиная с 500 мг в сутки. В течение 7 дней не наблюдалось нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, и доза метформина была увеличена до 500 мг×2 в сутки. Проведенное через неделю после этого назначения клиничко-лабораторное обследование выявило у пациента признаки слабого лактатного ацидоза (см. таблицу 3), выражающегося в небольшом превышении верхней границы нормы по содержанию лактата в крови и снижении рН крови ниже нижней границы. Тенденция к развитию ацидоза у пациента была связана с печеночной недостаточностью, обусловленной перенесенным ранее гепатитом. С учетом выявленных биохимических сдвигов пациент был переведен на ежедневный прием двух комбинаций из таблетки сахаропонижающего средства и капсулы, содержащей смесь природного фенольного соединения с аскорбиновой кислотой по примеру 7 в течение двух недель. Проведенное после этого обследование выявило нормализацию содержания лактата и значения рН крови. Значения указанных показателей в пределах нормы сохранились после добавления к ежедневному приему двух комбинаций по примеру 7 дополнительной таблетки 500 мг монопрепарата метформина (суммарно 500 мг×3 в сутки) в течение четырех недель и последующего перехода на прием монопрепарата метформина 500 мг×3 в сутки в течение последующих четырех недель. Однако, учитывая отсутствие у больного тенденции к дальнейшему уменьшению содержания лактата и повышению рН на фоне сохраняющейся печеночной недостаточности, было сочтено целесообразным использовать для дальнейшего лечения назначение из двух комбинаций по примеру 7 и дополнительной таблетки 500 мг монопрепарата метформина (суммарно метформина 500 мг×3 в сутки) в качестве поддерживающей терапии. Проведенное через четыре недели клиничко-лабораторное обследование пациента показало дальнейшее улучшение биохимических показателей крови, характеризующих углеводный обмен, что демонстрирует положительный терапевтический эффект использования комбинации пероральных сахаропонижающих средства с природными фенольными соединениями и аскорбиновой кислотой при лечении сахарного диабета второго типа при склонности пациента к развитию ацидоза.

Динамика биохимических клиничко-лабораторных показателей крови, характеризующих углеводный обмен, у больного В. при лечении с использованием комбинации пероральных сахаропонижающих средства с природными фенольными соединениями и аскорбиновой кислотой показана в таблице 3.

Таблица 1		
Исследуемый разобшитель	Внутриклеточное рН при добавлении в культуральную среду	
	метформина	росиглитазона
без разобшителя	7,06±0,04	6,89±0,07
ДНФ, 100 мМ	7,28±0,04*	7,17±0,05
хлорогеновая кислота	7,35±0,05*	7,35±0,03*
эпигаллокатехин-3-галлат	7,24±0,07	7,22±0,06*
эпикатехин-3-галлат	7,29±0,02*	7,45±0,08*
эллаговая кислота	7,18±0,07	7,04±0,05
кверцетин	7,20±0,06	7,27±0,03*
физетин	7,33±0,03*	7,38±0,06*
куркумин	7,29±0,08	7,23±0,09
ресвератрол	7,26±0,03*	7,39±0,05*
капсаицин	7,17±0,06	7,29±0,06*
фенилэтиловый эфир кофейной кислоты	7,16±0,03	7,11±0,08
Примечания		
1. Измерения проводились в трех параллельных пробах. Данные представлены в виде среднее ± ошибка среднего.		

2. Внутриклеточное рН в клетках при инкубации в культуральной среде, не содержащей сахароснижающих веществ и веществ, обладающих способностью к разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях, составило $7,43 \pm 0,06$. Регистрируемое снижение внутриклеточного рН при добавлении в инкубационную среду только сахароснижающих средств соответствует $P < 0,05$ по t-критерию Стьюдента.

3. * - $P < 0,05$ при сравнении со значениями рН в пробах без разобщителя по t-критерию Стьюдента.

5

Таблица 2

Группа животных	Содержание лактата в сыворотке крови, мМ	
	без употребления аскорбиновой кислоты	при употреблении аскорбиновой кислоты
Введение только метформина	$6,54 \pm 0,27$	$6,61 \pm 0,23$
Введение метформина и природного фенольного		
хлорогеновая кислота	$3,44 \pm 0,41^*$	$2,18 \pm 0,45^*$
эпигаллокатехин-3-галлат	$5,22 \pm 0,35$	$3,94 \pm 0,22^*$
эпикатехин-3-галлат	$4,11 \pm 0,29^*$	$2,82 \pm 0,21^{***}$
эллаговая кислота	$5,29 \pm 0,35$	$3,51 \pm 0,33^{***}$
кверцетин	$5,39 \pm 0,26$	$4,15 \pm 0,32^*$
физетин	$3,64 \pm 0,29^*$	$2,24 \pm 0,18^{***}$
куркумин	$4,11 \pm 0,18^*$	$2,07 \pm 0,21^{***}$
ресвератрол	$4,66 \pm 0,24^*$	$4,20 \pm 0,42^*$
капсаицин	$5,40 \pm 0,27$	$3,41 \pm 0,32^{***}$
фенилэтиловый эфир кофейной кислоты	$5,32 \pm 0,32$	$4,44 \pm 0,23^*$

Примечания

1. В группы входило по 3 животных. Данные представлены в виде среднее \pm ошибка среднего.

2. Содержание лактата в сыворотке крови интактных животных $1,64 \pm 0,19$ мМ. Регистрируемое повышение содержания лактата, вызываемое введением метформина, соответствует $P < 0,05$ по t-критерию Стьюдента.

3. * - $P < 0,05$ при сравнении с группой без введения природного фенольного соединения по t-критерию Стьюдента. ** - $P < 0,05$ при сравнении с группой без употребления аскорбиновой кислоты.

Таблица 3

Клинико-лабораторный показатель	Значения клинико-лабораторных показателей					
	при постановке диагноза	на 14 день лечения только метформином	после 14 дней лечения с использованием комбинации по примеру 2	после 28 дней лечения с использованием комбинации по примеру 2 и дополнительной дозы метформина	после 28 дней лечения только метформином	после 28 дней лечения с использованием комбинации и дополнительной дозы метформина
Содержание глюкозы в крови натощак, мМ	8,72	7,08	6,58	6,41	6,37	6,34
Содержание HbA _{1c} , %	7,9	7,7	7,3	7,2	7,0	6,8
Содержание лактата, мМ	1,65	2,49	1,71	1,67	1,69	1,65
рН крови	7,36	7,31	7,38	7,41	7,39	7,42

Примечание
Дозировки комбинации и метформина описаны в тексте заявки

Формула изобретения

1. Комбинация для лечения диабета, включающая, по меньшей мере, одно противодиабетическое средство и природное фенольное соединение или смесь таких соединений, способных к разобщению окислительного фосфорилирования.

2. Комбинация по п.1, отличающаяся тем, что содержит природное фенольное соединение или смесь таких соединений в количестве не менее 2%.

3. Комбинация по п.1, отличающаяся тем, что противодиабетическое средство выбирают из группы, включающей бигуаниды, тиазолидиндионы или их композиции.

4. Комбинация по п.1, отличающаяся тем, что природное фенольное соединение выбирают из группы, включающей хлорогеновую кислоту, или эпигаллокатехин-3-галлат, или эпикатехин-3-галлат, или эллаговую кислоту, или кверцетин, или дегидрокверцетин, или физетин, или куркумин, или ресвератрол, или капсаицин, или фенилэтиловый эфир кофейной кислоты.

5. Комбинация по п.1, отличающаяся тем, что в качестве смеси природных

фенольных соединений она содержит растительный экстракт.

6. Комбинация по п.5, отличающаяся тем, что в качестве противодиабетического средства она содержит метформин, а в качестве растительного экстракта - экстракт ягоды кофе.

5 7. Комбинация по п.5, отличающаяся тем, что в качестве противодиабетического средства она содержит метформин, а в качестве растительного экстракта - экстракт зеленой ягоды кофе.

8. Комбинация по п.7, отличающаяся тем, что дополнительно содержит
10 аскорбиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемые производные в количестве не менее 25% от количества экстракта зеленой ягоды кофе.

9. Фармацевтическая композиция для лечения диабета, включающая комбинацию по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, отличающаяся тем, что она содержит в
15 терапевтически эффективных количествах метформин, экстракт зеленой ягоды кофе и аскорбиновую кислоту.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, отличающаяся тем, что количества по
20 массе метформина, экстракта зеленой ягоды кофе и аскорбиновой кислоты находятся в соотношении от 100:20:10 до 100:40:30.

12. Фармацевтическая композиция по п.9, отличающаяся тем, что выполнена в виде порошка, гранул, таблетки, драже, капсул, карамели, суспензии, эмульсии, солюбилизата.

13. Фармацевтический набор для лечения диабета, включающий комбинацию по п.1.

25 14. Фармацевтический набор по п.13, отличающийся тем, что он содержит в терапевтически эффективных количествах метформин, экстракт зеленой ягоды кофе и аскорбиновую кислоту.

15. Фармацевтический набор по п.14, отличающийся тем, что количества по массе
30 метформина, экстракта зеленой ягоды кофе и аскорбиновой кислоты находятся в соотношении от 100:20:10 до 100:40:30.

16. Фармацевтический набор по п.13, отличающийся тем, что представляет собой порошок, гранулы, таблетки, драже, капсулы, карамели, суспензии, эмульсии, солюбилизаты.

35 17. Способ комплексной терапии диабета, включающий назначение пациенту комбинации по п.1.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что комбинация по п.1 представляет собой фармацевтическую композицию.

40 19. Способ по п.18, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию назначают при появлении у пациента признаков лактатного ацидоза и применяют по 2-3 капсулы, таблетки или единицы любой другой лекарственной формы, содержащей заявляемую композицию, 2-3 раза в день во время или после еды.

20. Способ по п.17, отличающийся тем, что комбинация по п.1 представляет собой
45 фармацевтический набор.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что фармацевтический набор назначают при появлении у пациента признаков лактатного ацидоза и применяют по 1 или 2 набора на прием 2-3 раза в день во время или после еды.

50 22. Применение природных фенольных соединений, способных к разобщению окислительного фосфорилирования, или их смеси при лечении диабета противодиабетическими препаратами в качестве средства, подавляющего развитие ацидоза.