



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111280** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 35/64** (2015.01)**A61K 31/592** (2006.01)**A61K 31/593** (2006.01)**A61P 19/10** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2014 12409	(72) Винахідник(и):	Струков Вілорій Івановіч (RU), Джонс Ольга (US), Крутяков Євгеній Ніколаєвіч (RU), Єлістратов Константін Геннадьєвіч (RU)
(22) Дата подання заявки:	21.08.2012	(73) Власник(и):	ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ПАРАФАРМ", ул. Свердлова, 4, г. Пенза, 440026, Российская Федерация (RU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.04.2016	(74) Представник:	Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2012115653	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	RU 2412616 C1, 27.02.2011 Кальций-Д3 Никомед форте. 29.12.2006 [он-лайн] [Знайдено 2012-12-26] Знайдено із Інтернет: <URL: http://www.poisklekarstv.ru/lekcat/2533_kaltsiyd3-nikomed-forte.html >. Кальций, витамин Д и его метаболиты в лечении остеопороза. 01.02.2010 [он-лайн] [Найдено 2012-12- 26] Знайдено із Інтернет: URL: http://www.scientificmedicine.ru/revmatolog/Kalcijvitamin-D >. Елистратов Д.Г. История мирового открытия в лечении остеопороза из Пензы. Медико- фармацевтический вестник PROvita, февраль 2012, №1 (14), с. 6-7
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	19.04.2012		
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	RU		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.02.2015, Бюл.№ 4		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.04.2016, Бюл.№ 7		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/RU2012/000689, 21.08.2012		

(54) ПРЕПАРАТ ТА СПОСІБ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПОРОЗУ ТА ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК**(57) Реферат:**

Винахід належить до способу профілактики і лікування остеопорозу та переломів кісток, що характеризується прийомом трупного розплоду в кількості від 10 мг до 1000 мг на добу, вітаміну або вітамінів групи D, і/або їх активних метаболітів в кількості від 50 МО до 100 0000 МО на добу, сполук кальцію в кількості від 25 мг до 3000 мг на добу, а також до препарату, що складається з трупного розплоду в кількості від 10 мг до 1000 мг, вітаміну або вітамінів групи

UA 111280 C2

D, і/або їх активних метаболітів в кількості від 50 МО до 100 0000 МО, сполук кальцію в кількості від 25 мг до 3000 мг та може бути виконаний у порошкоподібному, таблетованому або капсульованому вигляді.

Винахід відноситься до медицини, зокрема до засобів для лікувально-профілактичного впливу при станах, пов'язаних з різними формами остеопорозу.

З рівня техніки відомо, що у зв'язку з відкриттям вітамінів групи D, а в подальшому гормональних форм вітаміну D, акцент в лікуванні остеопенії, остеопорозу, остеомалії змістився на цю групу препаратів (холекальциферол, ергокальциферол, відехол, вігантол, Ван-альфа, кальцитріол і ін.) Для посилення всмоктування кальцію стали комбінувати препарати кальцію з вітаміном D. У даний час широко використовуються такі ліки, як "Кальцій D3 Нікомед", "Кальцимін Адванс", "Кальцимін", "Цитрокал", "Альфадол кальцію" і ін. Недолік цих засобів: Препарати кальцію і вітаміну D потенціюють дію один одного, тому існує великий ризик надлишкової мінералізації різних тканин і органів аж до кальцинозу, тобто необоротних змін у організмі хворого. При безконтрольному вживанні препарати кальцію можуть викликати ятрогенну патологію, кальцифіцировать дрібні і крупні судини, утворювати камені у нирках і ін. органах.

З рівня техніки відомо, що у збереженні нормальної мінеральної щільності кісток, як у молодих, так і у літніх людей, важливу роль грають чоловічі і жіночі статеві гормони. Їх низький рівень у організмі є однією з важливих причин остеопорозу. Була спроба лікувати остеопороз екзогенною замісною терапією цими гормонами. Проте вона виявилася невдалою: тестостерон – найсильніший допінг, викликає фармакологічну кастрацію, а жіночі гормони збільшують ризик онкопатології.

Остеопороз – метаболічне захворювання скелета, яке характеризується зменшенням маси кістки в одиниці об'єму і порушенням мікроархітектури кісткової тканини, що призводить до зменшення кількості кальцію у кістках і високого ризику переломів будь-яких кісток, у тому числі шийки стегна.

Найбільш близьким аналогом до пропонованого нами винаходу є біологічно активна добавка до їжі для профілактики захворювань остеопорозом (препарат "Остеомед", що складається з кальцію, трутневого розплоду у різних пропорціях, патент на винахід №2412616, A23L1/30, 2009).

При проведенні випробування "Остеомеду" на 36 пацієнтках з постменопаузальним остеопорозом протягом 12 місяців виявлені наступні недоліки "Остеомеду":

1. Для здобуття позитивного ефекту потрібні тривалі терміни лікування.

2. У 75 % пацієнток порожнинні утворення зменшилися, а у 25 % пацієнток порожнинні утворення залишилися без змін.

Для усунення даних недоліків нами пропонується наступний засіб:

– вітамін або вітаміни групи D (і/або їх активні метаболіти) від 50 МО до 1 000 000 МО на добу;

– трутневий розплід від 10 мг до 1000 мг на добу;

– одне з прийнятих з'єднань кальцію від 25 мг до 3000 мг на добу

при наступному співвідношенні інгредієнтів:

Заявлений засіб може бути виконаний у таблетованому, порошкоподібному або капсульованому вигляді і розбитий на один або декілька прийомів у добовій дозі.

Технічний результат полягає в усуненні або зменшенні дисбалансу у мінералізації різних розділів кісткової тканини. Вживання заявленого засобу підсилює механізм рівномірного відновлення мінеральної щільності кісток, вживання трутневого розплоду спільно з вітаміном D направлено на додаткове посилення ремоделювання уражених ділянок кісткової тканини і утриманню кісткової тканини за рахунок підтримки рівня андрогенів.

Даний результат досягається за допомогою того, що в способі профілактики і лікування остеопорозу і переломів кісток, що включає прийом трутневого розплоду від 10 мг до 1000 мг на добу, вітаміну або вітамінів групи D, і/або їх активних метаболітів від 50 МО до 1000 000 МО на добу, з'єднання кальцію від 25 мг до 3000 мг на добу; і препараті для профілактики і лікування остеопорозу і переломів кісток, що складається з трутневого розплоду від 10 мг до 1000 мг, вітаміна або вітамінів групи D, і/або їх активних метаболітів від 50 МО до 1000 000 МО, з'єднання кальцію від 25 мг до 3000 мг, згідно з винаходом, трутневий розплід, вітамін або вітаміни групи D, і/або їх активні метаболіти, з'єднання кальцію потрапляють до організму одночасно протягом доби, у порошкоподібному, таблетованому або капсульованому вигляді.

Спосіб профілактики і лікування остеопорозу і переломів кісток здійснюється таким чином.

Проведені нами дослідження показали, що спільне вживання вітаміну D, кальцію, трутневого розплоду дозволяє підвищити швидкість закриття порожнинних утворень і відповідно підвищити ефективність лікування остеопорозу на 40 %, що можна підтвердити рядом доказових прикладів з використанням статистичних методів.

Для дослідження ми взяли заявлений препарат для профілактики і лікування остеопорозу і переломів кісток у таблетованому вигляді у наступному складі (у 1 таблетці міститься):

Вітамін D3 – 500 МО

Трутневий розплід – 100 мг

5 Цитрат кальцію – 0,5 г.

Приклад 1. Нами проведено вивчення порівняльної ефективності "Остеомеда" і заявленого нами препарату у 56 пацієнток з постменопаузальним остеопорозом. В залежності від способу лікування 56 жінок у віці від 47 до 72 років з постменопаузальним (первинним) остеопорозом були виділені у дві порівнянні за віком і тяжкістю захворювання групи:

10 1 група (27 жінок) – отримували Остеомед по 5 таблеток щодня (2 вранці, 3 на ніч).

2 група (29 жінок) – отримували СПЛО по 5 таблеток (2 вранці і 3 на ніч).

Обидва препарати давалися курсами по 3 місяці з подальшою місячною перервою. Всім пацієнтам до призначення засобів і через кожні 3 місяці терапії визначали мінеральну щільність кісток і динаміку розмірів порожнин у кістках рентгеноабсорбційним методом на апараті DTX-100 (Данія) до завершення курсу лікування. Лише апарати цього типу дозволяють одночасно визначати мінеральну щільність кісткової тканини, порожнинні утворення у кістках, надлишок відкладення солей в м'якій тканині і їх динаміку. Результати дослідження мінеральної щільності і динаміки розмірів порожнинних утворень у групах через 6 місяців терапії представлені у Таблиці 1.

20

Таблиця 1.

Порівняльна ефективність лікування постменопаузального

остеопорозу у залежності від вибраного препарату через 6 місяців терапії

Група	n – число людей	Динаміка порожнинних утворень (M±m%)		
		позитивн абс.ч./ %	без змін абс.ч./ %	Негативн абс.ч./ %
1 (Остеомед)	27 /100 %	12/ 44±10 % у тому числі у 2 закриття 7±5 %	9/33±9	6/22±8
2 (заявлений препарат)	29/100 %	20/69±9 у т. ч. закриття у 9/ 31±9 %	6/21±8	3/10±6

З приведеної таблиці видно, що швидкість закриття порожнинних утворень в СПЛО вище, ніж в "Остеомеді".

25 Приклад 2. В якості приклада ефективності заявленого засобу лікування остеопорозу СПЛО в порівнянні з препаратом "Кальцій D3 Нікомед" наводимо наступне спостереження.

Жінка Н.О.Д., 59 років, у зв'язку з остеопорозом протягом року отримувала "Кальцій D3 Нікомед" без позитивної динаміки. При остеометрії визначаються порожнинні утворення (Фіг. 1 до лікування), у зв'язку з цим громадянин Н.О.Д. був призначений заявлений препарат, через 10 місяців лікування порожнини закрилися (Фіг. 2, протоколи дослідження №1667 і №1977).

30 Фіг. 1 – Порожнинні утворення до початку лікування заявленим засобом.

Фіг. 2 – Через 10 міс. лікування порожнин немає, поліпшення кісткової структури і мінералізації.

Приклад 3. Закриття порожнин з використанням заявленого засобу для лікування остеопорозу.

35 Пацієнтка Т.А.М., 72 роки. Зріст – 165 см, вага – 74 кг, менопауза – 21 рік. Протягом року отримувала "Кальцій D3 Нікомед" без позитивної динаміки. Протокол остеометричного дослідження №1189, до лікування – По T-score: – 3,9 СВ; –3,7; – 4,1 СВ. У трабекулярних відділах кісток мають порожнинні утворення. Діагноз: Первинний остеопороз з ризиками падіння і кісткових переломів.

40 На Фіг. 3 - остеоденситограма до лікування, у трабекулярних відділах променевої і ліктьової кісток до лікування є порожнинні утворення.

На Фіг. 4 - після проведеного курсу лікування СПЛО (протокол дослідження №1668) – після 10-місячного лікування, порожнини не визначаються за рахунок відновлення кісткової структури.

45 Широта діапазону заявленого препарату пояснюється індивідуальними особливостями пацієнта: його віком, способом харчування, способом життя, расовою приналежністю, країною мешкання, статтю, спадковими і перенесеними захворюваннями. Лікар, оцінюючи дані критерії,

підбирає індивідуальну пропорцію складових частин заявленого засобу і коректує її, виходячи з динаміки закриття порожнинних утворень. Вага пацієнта впливає на дозування препарату. Худі жінки з білою шкірою частіше схильні до остеопорозу, ніж смугляві і повні. У повних жінок жирова тканина виробляє естроген, який перешкоджає утворенню остеопорозу. У повних жінок

5 остеопороз діагностується рідко. Тому чим повніше жінка, тим менше дозування.

Пояснення кордонів діапазону:

1) Вітамін або вітаміни групи D (і/або їх активні метаболіти) від 50 МО до 100 000 МО на добу. Нижня межа пояснюється ефективною дозою, а верхня межа – токсичністю.

2) Трутневий розплід від 10 мг до 1000 мг на добу. Нижня межа пояснюється ефективною дозою, а верхня межа – доцільністю вживання з точки зору пропорції: ефективність/дорожчання продукту.

3) З'єднання кальцію від 25 мг до 3000 мг на добу. Нижня межа пояснюється ефективною дозою, а верхня межа – токсичністю.

Хоча компоненти, що входять до складу заявленого засобу, відомі у народній і традиційній медицині, але їх поєднання у одному продукті з рівня техніки не відоме, а саме виявлений синергетичний ефект дозволяє вирішити проблему збалансованої мінералізації кістки як у трабекулярних відділах, так і кортикальних відділах кісток, вирішити поставлену задачу і досягти заявлений технічний результат, а саме усунути або зменшити дисбаланс у мінералізації різних розділів кісткової тканини.

Введення вітаміну D пояснюється тим, що трутневий розплід насичений вітамінами, але у малих дозах, яких не можна замінити, зокрема і вітаміном D3. Тому його концентрація вкрай недостатня для лікування остеопорозу.

Введення трутневого розпліду необхідне у якості донатора статевих гормонів: естрадіолу, прогестерону, тестостерону, що надають позитивний вплив на мінералізацію кісток. Трутневий розплід служить субстратом для синтезу власних статевих гормонів (естрадіолу, тестостерону), що надають стимулюючу дію на репродуктивні функції чоловіків і жінок. Насичений гормонами корисних комах (трутнів бджіл), розплід стимулює і центральні механізми регуляції репродуктивних органів і виключає необхідність замісної терапії. Лише комплекс зазначених препаратів дозволяє поліпшити всмоктування Ca і відкладення його у ділянки кісток з низькою мінералізацією, так звані порожнинні утворення. Це підтверджується результатами рентгеноабсорбційної остеометрії. Вживання заявленого засобу підсилює механізм заповнення кальцію в організмі, оскільки вживання з'єднань кальцію з вітаміном D направлене на додаткове надходження Ca, а одночасне вживання трутневого розпліду сприяє його утриманню за рахунок підтримки рівня андрогенів. Спільне вживання вітаміну D з кальцієм і трутневим розплідом дозволить досягти найбільшої ефективності терапії остеопорозу, зменшити частоту побічних ускладнень у вигляді кальцинатів і каменеутворення у нирках.

Динаміку ефективності заявленого засобу в порівнянні з прототипом можна продемонструвати на наступних прикладах.

Приклад №1. Хвора Ф., 64 роки, постменопаузальний остеопороз, на момент огляду мала значні порожнини.

На Фіг. 5 – Порожнини на знімку виділені помаранчевим кольором.

На Фіг. 6 – Після 6 місяців лікування заявленим засобом порожнини значно зменшилися.

На Фіг. 7 – Через 9 місяців лікування порожнини скоротилися ще більше.

При лікуванні прототипом у хворих менший ефект лікування досягався за триваліший проміжок часу, що свідчить про значну перевагу заявленого засобу перед прототипом. Дані слова можна продемонструвати на прикладі лікування хворої Т. 62 роки, постменопаузальний остеопороз.

Фіг. 8 – Знімок до моменту лікування прототипом.

Фіг. 9 – Зменшення порожнинних утворень через 9 місяців лікування прототипом у хворої Т.

Приклад №2. Хвора АА, 70 років, постменопаузальний остеопороз.

Фіг. 10 – До лікування є значні порожнинні утворення.

Фіг. 11 – Після 9 місяців лікування заявленим засобом порожнинні утворення закрилися.

При лікуванні прототипом спостерігається значно гірша динаміка закриття порожнинних утворень:

На Фіг. 12 – Порожнинні утворення, постменопаузальний остеопороз. Хвора А.Н.Т., 70 років.

Фіг. 13 – Після 9 місяців лікування прототипом порожнинні утворення зменшилися, але не закрилися.

Даний приклад також підкреслює більш високу швидкість закриття порожнинних утворень в заявленому засобі перед прототипом, а значить його велику ефективність. Тому, призначаючи

даний заявлений засіб лікар має можливість впливати на швидкість закриття порожнинних утворень.

Слід зазначити такий факт, що чим більше дозування заявленого засобу, тим сильніше швидкість закриття порожнинних утворень на початковому етапі, а надалі швидкість падає незалежно від дозування. При призначенні великих дозувань лікар завжди повинен мати на увазі небезпеку виникнення гіперкальціємічних станів і токсичності вітаміну D і призначати їх строго за свідченнями.

Вважаємо доцільно при ряді захворювань застосовувати дозування вітаміну D (або його активних метаболітів) в дозі 1 000 000 МО одноразово раз на місяць, а подальше лікування проводити засобом, що складається зі з'єднання кальцію і трутневого розплоду.

Приклад впливу великих доз заявленого засобу на швидкість закриття порожнинних утворень:

Хвора Т., 72 роки. Застосовувала заявлений засіб у складі: Вітамін D3 – 500 МО + Трутневий розплід 100 мг + Цитрат кальцію 0,5 г по 5 таблеток (2 вранці і 3 на ніч). Швидкість закриття порожнинних утворень представлена через кожних 2 місяці дослідження (див. Фіг. 14-17).

Фіг. 18 – Закриття порожнин через 10 місяців.

Хвора Б., 72 роки. Застосовувала заявлений засіб у вигляді порошку у складі добової дози: Вітамін D3 – 50000 МО + Трутневий розплід 1000 мг + Цитрат кальцію 3 г. Швидкість закриття порожнинних утворень представлена через кожних 2 місяці дослідження (Фіг. 19 і 20).

Фіг. 21 – через 6 місяців порожнини закрилися.

Застосовувати заявлений засіб жінкам у постменопаузальному періоді слід постійно з невеликими перервами (не більше 1 місяця). Тривалі перерви ведуть до зворотного утворення порожнин.

При призначенні заявленого засобу дозування вхідних до нього складових частин лікар підбирає індивідуально, виходячи зі стану захворювання пацієнта і негативного впливу вітаміну D і великих доз кальцію на організм в цілому. Оцінку стану пацієнта пропонується здійснювати за допомогою апаратів денситометрії – вимірюючи порожнинні утворення кожні 6-9 місяців і вносячи корективи до складу застосованого заявленого засобу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб профілактики і лікування остеопорозу і переломів кісток, що включає прийом трутневого розплоду від 10 мг до 1000 мг на добу, вітаміну або вітамінів групи D і/або їх активних метаболітів від 50 МО до 1000 000 МО на добу і сполук кальцію від 25 мг до 3000 мг на добу.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що трутневий розплід, вітамін або вітаміни групи D і/або їх активні метаболіти, сполука кальцію потрапляють до організму одночасно протягом доби.

3. Препарат для профілактики і лікування остеопорозу і переломів кісток, що складається з трутневого розплоду від 10 мг до 1000 мг, вітаміну або вітамінів групи D і/або їх активних метаболітів від 50 МО до 100 000 МО, сполук кальцію від 25 мг до 3000 мг.

4. Препарат за п. 3, який **відрізняється** тим, що виконаний у порошкоподібному, таблетованому або капсульованому вигляді.



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

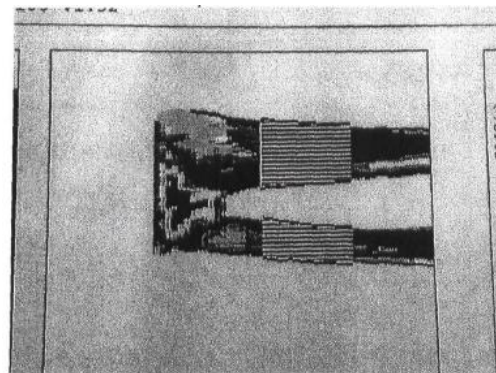
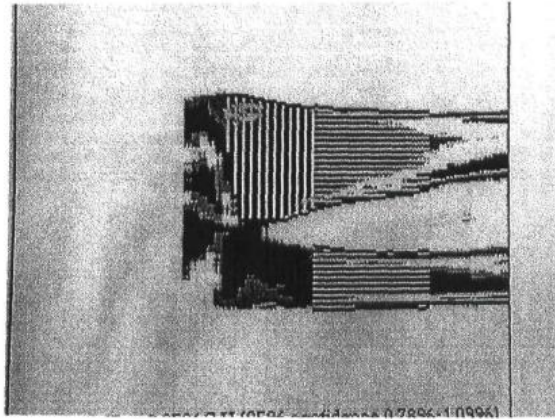
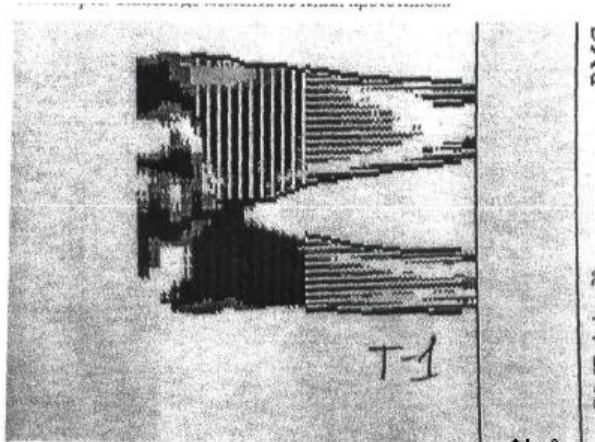


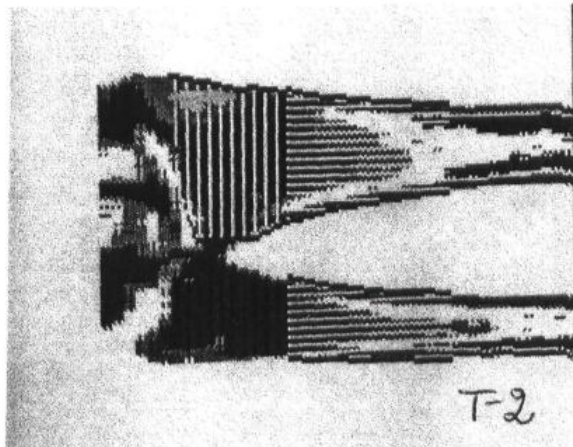
Fig. 5



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

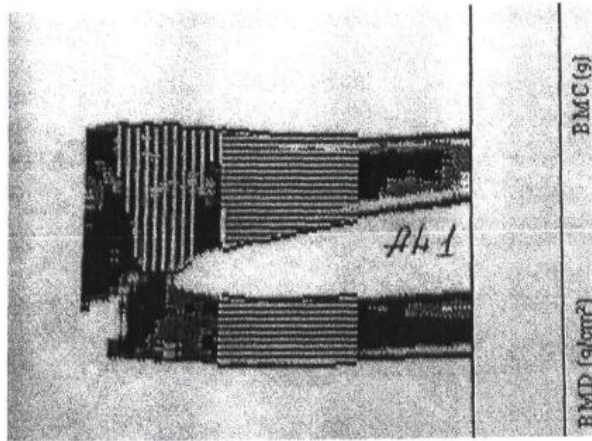


Fig. 10

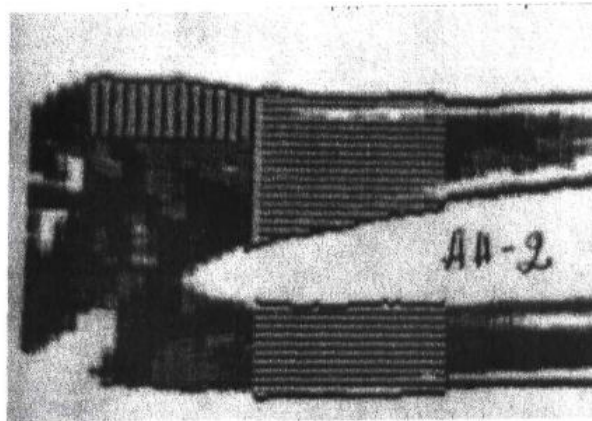


Fig. 11

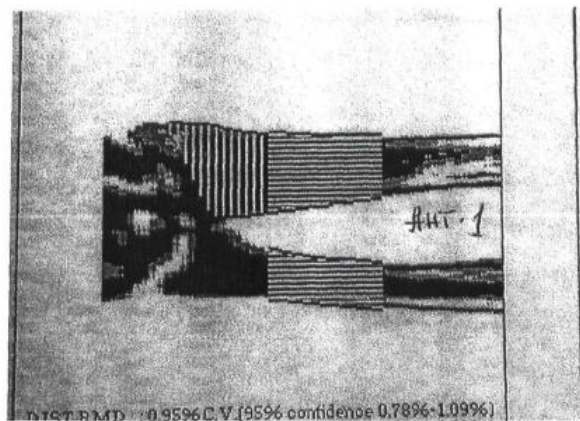


Fig. 12

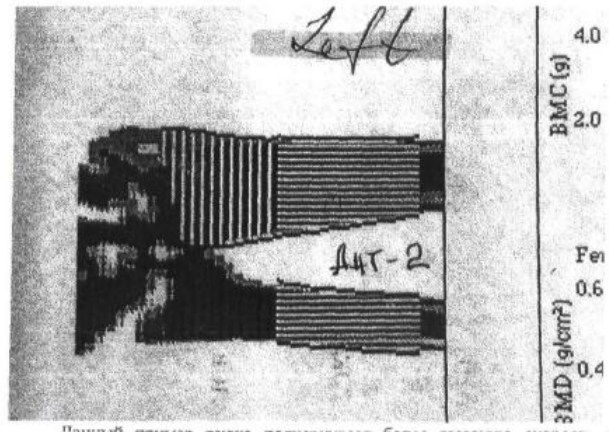


Fig. 13

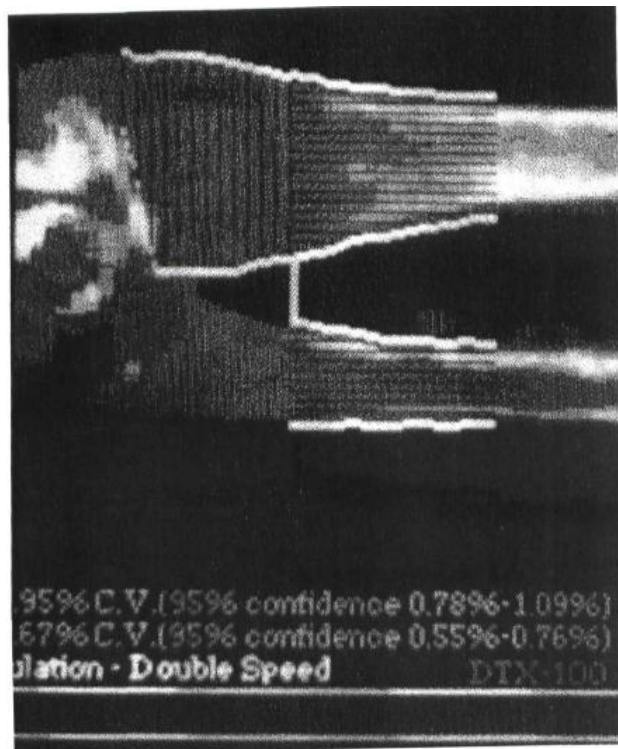


Fig. 14

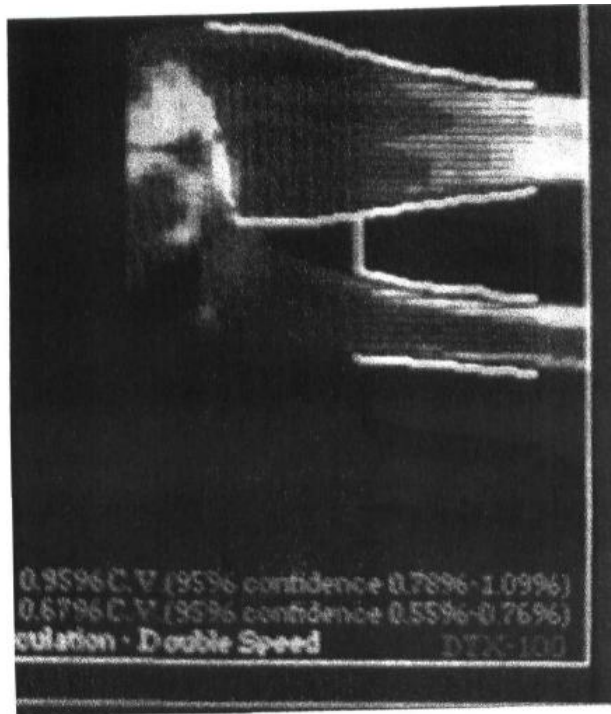


Fig. 15

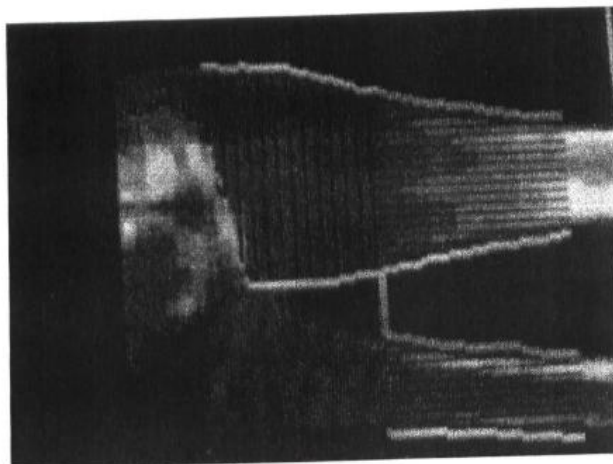


Fig. 16

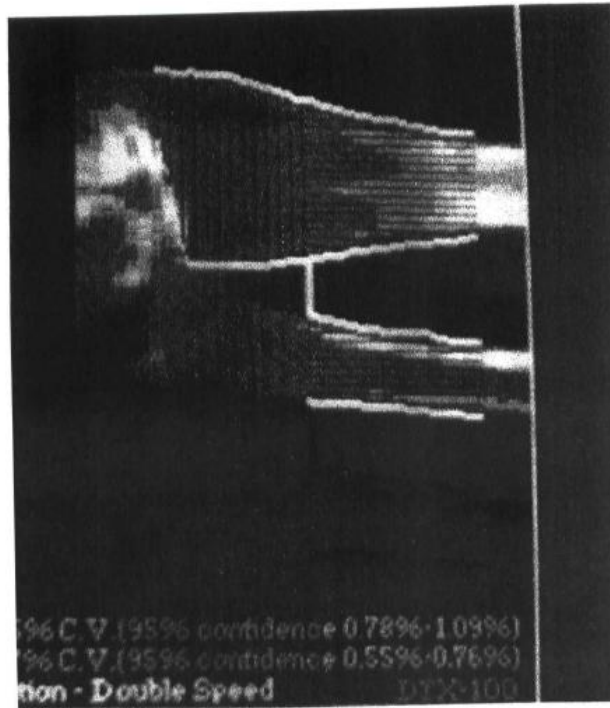


Fig. 17

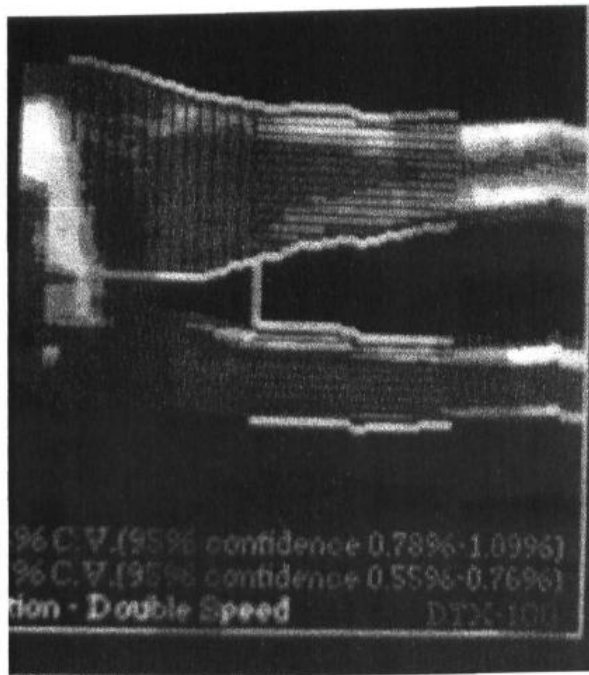
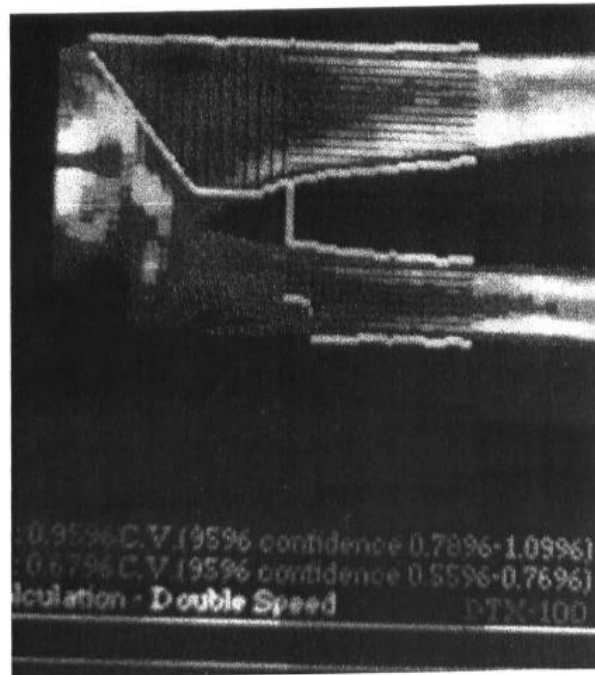
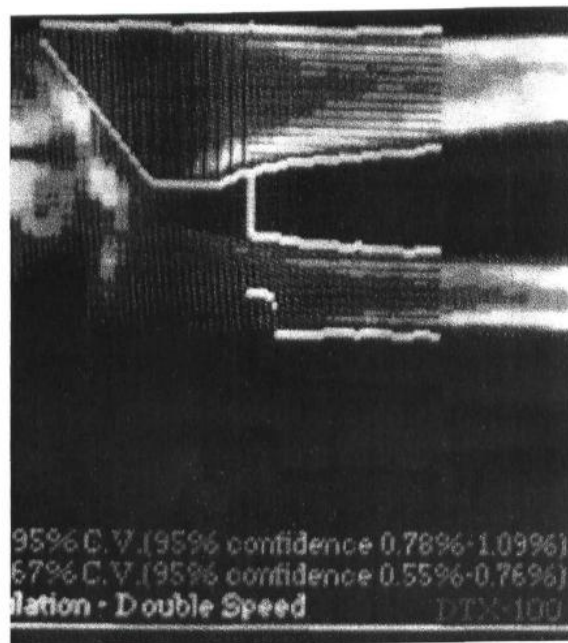


Fig. 18



Фир. 19



Фир. 20

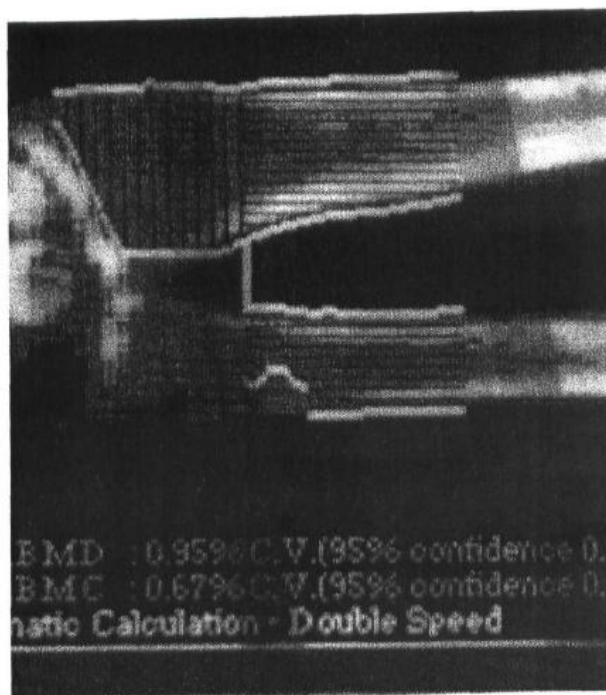


Fig. 21

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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