



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **14155** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61P 19/00
A61K 6/02
A61K 38/39

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСІБ ДЛЯ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ

1
(21) u200507829
(22) 08.08.2005
(24) 15.05.2006
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.
(72) Левицький Анатолій Павлович, Карий Володимир Іванович, Керницький Роман Васильович, Лепський Владлен Володимирович, Макаренко Ольга Анатоліївна, Карман Аркадій Анатольович, Завадський Віктор Євгенович
(73) ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ, НАУКОВО-ВИРОБНИЧА АСОЦІАЦІЯ "ОДЕСЬКА БІОТЕХНОЛОГІЯ"
(57) Засіб для репаративного остеогенезу, що містить соєві ізофлавонони, лецитин, цинку сульфат,

2
вітамін D₃, аскорбінову кислоту, який **відрізняється** тим, що додатково містить колаген та гідроксіапатит з свинячої кістки з наступним співвідношенням компонентів, мас. %:

колаген із кісток свиней	60-70
гідроксіапатит біологічного походження	10-20
препарат соєвих ізофлавононів	10-15
вітамін D ₃	0,01-0,02
цинку сульфат	2-3
лецитин соняшникового	8-10
кислота аскорбінова	1-2..

Корисна модель відноситься до медицини, конкретно до ортопедії та травматології, а також стоматології і призначений для створення засобу, який може виконувати остеопластичні функції, тобто заповнювати дефекти кісткової тканини та стимулювати її репарацію.

Відомо, що у ролі засобів для репаративного остеогенезу використовуються препарати гідроксіапатиту [Безруков В.М., Григорян А.С. / Гидроксіапатит как субстрат для костной пластики: теоретические и практические аспекты проблемы // Стоматология. - 1996. - С.7-72], колагену [Ломницький І.Я., Ли Л.Н., Зузук Б.М., Федін І.М. Остеогенная активность состава на основе измененной деминерализованной кости человека / Вісник стоматології. - 1995. - №3. - С.169-173] та їх комбінації [Бойматов М.Б., Григорьян А.С., Рудько В.Ф., Хамроев Т., Добриденев А.И. / Применение биогенного композиционного материала на основе гидроксиапатита для устранения внутрикостных полостей // Стоматология. - 1992. - т.71, №3-6. - С.51-53]. Однак, вони мають недостатню активність як стимулятори остеогенезу [Гільгер М. / Клінічне порівняння колагенових мембран: приро-

дний колаген покращує загоєння ран // Новини стоматології. - 2004. - №3(40). - С.88-91].

Відомі засоби, які самостійно не використовуються для репарації кісткових дефектів, однак стимулюють остеогенез і прискорюють регенерацію кісткової тканини. До них відносяться вітамін D [Ануковська Л.Г. Фізіологічна функція вітаміну D₃ і його обмін в організмі у нормі та за деяких патологій / Укр. біохім. ж., 2000, т.72, №4-5. - С.138-146], препарати кальцію [Коваленко В., Галицька А., Клубова А., Борткевич О. / Профилактика и лечение остеопороза при ревматических заболеваниях суставов с использованием препаратов кальция // Ліки України. - 2003. - №1. - С.21-23], гіалуронової кислоти [Radomsky M., Orquest Inc. - Method of promoting bone growth with hyaluronic acid and growth factor: пат. 6221854 США, МПК⁷ A61K31/715 - №09/360543, Заявл. 26.07.99, опубл. 24.04.01. НПК 514/54], цитокінів [Levin R.H. Method of accelerating the healing of bone and cartilage tissue with cytokines: Пат. 5667810 США, МПК⁶ A61K35/72. НПК 424/520], статинів [Gasper S.R., West R.R., Martinez T., Robbins K.G., McKernan P.A., Baidur N., Labroo V.M., Mundy G.R., Steoscreen

(13) **U**

(11) **14155**

(19) **UA**

Inc., ZymoGenetics Cap. - Пат. 6080779 США, МПК⁷ А61К31-335, А61К31-33 - №09/096907. Заявл. 12.06.38, опубл.27.06.00], фітоестрогенів [Левицький А.П., Макаренко О.А., Розуменко О.П., Кірічек О.В., Ходаков І.В., Джафар Малек Галеб / Засіб для стимулювання остеогенезу // Деклараційний патент на винахід №68907 А61Р19/00. Бюл. №8, 16.08.2004], адаптогенів [Кропотов А.В., Колодняк О.Л., Колдаев В.М. Влияние экстракта элеутерококка и иприфлавона на развитие глюкокортикоидного остеопороза: БЭБИМ. - 2002. - т.133, №3. - С.295-297], озонованих розчинів [Толстых А.Л. Способ стимуляции репаративного остеогенеза: Пат. 2147236 Россия, МПК⁷ А61К33/00, А61К33/14 - №97121729/14; Заявл. 15.12.97. Опубл. 10.04.00 Бюл. №10].

Однак, перелічені засоби малоефективні і повинні використовуватись у великих дозах, що значно перевищують фізіологічні норми.

Найближчим до заявляємої корисної моделі є засіб для стимулювання остеогенезу [Левицький А.П., Макаренко О.А., Розуменко О.П., Кірічек О.В., Ходаков І.В., Джафар Малек Галеб / Деклараційний патент на винахід №68907 А61Р19/00. Бюл. №8, 16.08.2004], який вибрано як найближчий аналог. До складу цього засобу входять цитрат кальцію, лецитин, соєві ізофлавонони, сульфат цинку, вітамін D₃ та аскорбінова і лимонна кислота. Порівнюючи з контролем він суттєво підвищував щільність кісткової тканини в умовах експериментального остеопорозу. Тим часом цей засіб не може використовуватись для заповнювання дефектів кісткової тканини, які виникають при переломах, при екстракції зубів, при імплантологічних операціях, оскільки він не містить остеопластичних матеріалів. В основу корисної моделі поставлено завдання удосконалення засобу для стимулювання остеогенезу шляхом введення біополімерів кісткового походження, що дозволить ефективно здійснювати репарацію кісткових дефектів та стимулювати остеогенез.

Поставлене завдання вирішується тим, що у засіб для репаративного остеогенезу, згідно з корисною моделлю додатково вводять колаген та

гідроксіапатит за наступним співвідношенням вказаних компонентів, мас. %:

колаген із кісток свиней	60-70;
гідроксіапатит біологічного походження	10-20;
препарат соєвих ізофлавононів	10-15;
вітамін D ₃	0,01-0,02;
цинку сульфат	2-3;
лецитин соняшникового	8-10;
кислота аскорбінова	1-2.

Колаген із кісток свиней отримують методом кислотної демінералізації, знежирення ацетоном та гексаном і подрібнення. Гідроксіапатит біологічного походження також виробляють із свинячих кісток шляхом лужної депротейнізації та подрібнення на вібромліні до часток менше ніж 10мкм.

У ролі препарату соєвих ізофлавононів використовують препарат ЕКСО (ТУ У 013903778-66-98), але без наповнювача, а також лецитин соняшникового за ТУ У 15.8-13903778-82-2000). Інші компоненти за вимогами Державної Фармакопеї.

Для перевірки репаративних властивостей запропонованого засобу порівнюючи з найближчим аналогом та препаратом, який містить колаген та гідроксіапатит (колапан) було проведено дослід на щурах, у яких штучно робили дефект кістки. Для цього під тіопенталовим наркозом у щурів циліндричним фісурним бором відтворювали дефект кісткової тканини в ділянці тіла нижньої щелепи (діаметр дефекту 0,5мм). Відразу після операції дефект заповнювали матеріалом, виготовленим за заявляємим засобом, або ж композицією, виготовленим за способом найближчого аналога [Левицький А.П., Макаренко О.А., Розуменко О.П., Кірічек О.В., Ходаков І.В., Джафар Малек Галеб / Засіб для стимулювання остеогенезу // Деклараційний патент на винахід №68907 А61Р19/00. Бюл. №8, 16.08.2004] або препаратом колапан.

Через 30 днів щурів піддавали під наркозом евтаназії і досліджували мінеральну щільність ділянки з дефектом, а також ділянки кістки, яка не піддавалась втручанню. Відповідні дані наведено в таблиці.

Таблиця 1

Залежність мінеральної щільності кістки нижньої щелепи щурів від типу остеотропного засобу

№ п/п	Препарат	Мінеральна щільність	p
1	Прототип	2,12±0,05	>0,05
2	Колапан	1,98±0,05	>0,5
3	Заявляємий засіб варіант А	2,18±0,06	>0,05
4	Заявляємий засіб варіант Б	2,26±0,06	<0,05
5	Заявляємий засіб варіант В	2,28±0,05	<0,01
6	Заявляємий засіб варіант Г	2,21±0,06	>0,05
7	Інтактна кістка	2,08±0,05	

Як видно з цих даних, усі варіанти заявляємого засобу показали більшу мінеральну щільність, ніж найближчий аналог.

Три різних варіантів нового засобу (таблиця 2) кращими виявились варіанти Б і В, склад їх було внесено у формулу корисної моделі.

Таблиця 2

Кількісний склад компонентів заявляемого засобу для репаративного остеогенезу (мас. %)

№ п/п	Компоненти	Варіанти			
		А	Б	В	Г
1	Колаген із свинячої кістки	50	60	60	75
2	Гідроксіапатит з свинячої кістки	20	15	13	10
3	Препарат соєвих ізофлавонів	15	15	10	5
4	Вітамін D ₃	0,015	0,015	0,015	0,015
5	Цинку сульфат	2,5	2,5	2,5	2,5
6	Лецитин соняшниковий	11	8	8	6
7	Аскорбінова кислота	1,5	1,5	1,5	1,5