



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **27043** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
**A61K 31/593**  
**A61K 31/355**  
**A61K 33/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ВІТАМІННО-МІНЕРАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПОРОЗУ "КАЛЬМІВІД-М"

1

2

(21) u200706951

(22) 20.06.2007

(24) 10.10.2007

(72) АПУХОВСЬКА ЛАРИСА ІВАНІВНА, UA,  
БЕЗУСЯК АНТОНІНА ІВАНІВНА, UA,  
ВАСИЛЕВСЬКА ВАЛЕНТИНА МИКОЛАЇВНА, UA,  
ВОЛКОВ ГЕОРГІЙ ЛЕОНІДОВИЧ, UA,  
КАЛАШНИКОВ АНДРІЙ ВАЛЕРІЙОВИЧ, UA,  
КОМІСАРЕНКО СЕРГІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, UA,  
КОЛИБО ДЕНИС ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA  
(73) ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМ. О.В. ПАЛЛАДІНА  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, UA

(56)

(57) 1. Вітамінно-мінеральний препарат для лікування остеопорозу, що містить вітамін D<sub>3</sub>, мінеральні добавки кальцію, фосфору, цинку, міді та марганцю, який відрізняється тим, що додатково містить вітамін Е.

2. Вітамінно-мінеральний препарат за п. 1, який відрізняється тим, що співвідношення компонентів з розрахунку на разову дозу препарату 500 мг складають:

вітамін D <sub>3</sub>	500-2000 МО
вітамін Е	5-15 мг

кальцій	100-200 мг
фосфор	40-90 мг
цинк	5-12 мг
мідь	1-2,5 мг
марганець	0,5-1,2 мг
наповнювач	решта.

3. Вітамінно-мінеральний препарат за п. 2, який відрізняється тим, що вітамін D<sub>3</sub> міститься у комплексі зі стабілізатором або консервантом.

4. Вітамінно-мінеральний препарат за п. 3, який відрізняється тим, що як стабілізатор містить білок.

5. Вітамінно-мінеральний препарат за п. 4, який відрізняється тим, що як білок містить казеїн або альбумін, або глобулін.

6. Вітамінно-мінеральний препарат за п. 3, який відрізняється тим, що як консервант містить бензойну кислоту або бутильований гідроксіанізол, або бутильований гідрокситолуол, або діоксид сірки.

7. Вітамінно-мінеральний препарат за п. 2, який відрізняється тим, що як наповнювач містить глюкозу або целюлозу, або цукор.

Корисна модель належить до лікарських препаратів, що містять органічні та неорганічні активні інгредієнти, та може бути використана у фармакології та медицині для лікування остеопорозу, а також профілактики захворювань, пов'язаних з розрідженням кісткової тканини.

Це поширене в світі захворювання пов'язано з хронічною недостатністю кальцію в організмі. Відомо, що вирішальну роль у засвоєнні кальцію організмом людини грає вітамін D<sub>3</sub>. Рекомендована добова доза вітаміну D<sub>3</sub> знаходиться у межах від 400 до 800 Міжнародних одиниць (МО), але літературні дані останніх років свідчать, що ці дози вітаміну є недостатніми для лікування захворювань кісткової тканини. Проведені експериментальні дослідження приводять до висновків про доцільність використання для лікування остеопорозу

збалансованих доз вітаміну D<sub>3</sub> з мінеральними компонентами: кальцієм, фосфором, цинком, міддю, марганцем, які є важливими регуляторами структурної функціональної активності клітин кісткової тканини.

Відомий вітамінно-мінеральний препарат для лікування остеопорозу «Кальмівід» (1), який містить вітамін D<sub>3</sub> у комплексі з казеїном, мінеральні добавки кальцію, фосфору, цинку, міді та марганцю, причому співвідношення компонентів з розрахунку на разову дозу препарату 500 мг складають: вітамін D<sub>3</sub> - 1000-2000 МО; кальцій - 100-200 мг; фосфор - 40-90 мг; цинк - 5-12 мг; мідь 1,1-2,2 мг; марганець 0,6-1,2 мг; наповнювач - решта.

Недоліком відомого засобу, вибраного у якості прототипу через найбільшу його близькість за суттєвими ознаками, є недостатня ефективність

(13) **U**

(11) **27043**

(19) **UA**

лікувальної дії препарату на структурно-функціональний стан кісткової тканини.

Задачею, що покладена в основу розробки цього препарату для лікування та профілактики остеопорозу, є посилення біохімічних процесів в організмі, пов'язаних з мінеральним обміном та поліпшення структурно-функціонального стану кісткової тканини.

Задача, яка поставлена, вирішується тим, що у вітамінно-мінеральному препараті для лікування остеопорозу, що містить вітамін D<sub>3</sub>, мінеральні добавки кальцію, фосфору, цинку, міді та марганцю, відповідно до пропонованого рішення препарат містить вітамін Е. Співвідношення компонентів з розрахунку на разову дозу препарату 500 мг складають: вітамін D<sub>3</sub> - 500-2000 МО; вітамін Е - 5-15 мг; кальцій - 100-200 мг; фосфор - 40-90 мг; цинк - 5-12 мг; мідь 1-2,5 мг; марганець 0,5-1,2 мг; наповнювач - решта.

Задача вирішується також і тим, що вітамін D<sub>3</sub> у препараті міститься у комплексі зі стабілізатором або консервантом, як стабілізатор препарат містить білок, причому як білок він може містити казеїн або альбумін або глобулін, а як консервант він містить бензойну кислоту або бутильований гідроксіанізол або бутильований гідрокситолуол або діоксид сірки.

З літературних даних відомо, що вітамін Е - основний антиоксидант, який забезпечує оптимальні умови функціонування мембранних рецепторів, систем мембранного транспорту та мембранних ферментних структур. Останні включають ланцюги переносу електронів, що визначають енергозабезпеченість клітин і синтез АТФ, та ферменти монооксигеназної системи, які забезпечують з одного боку, біосинтез важливих ендогенних сполук (кортикоїдних та статевих гормонів, поліненасичених жирних кислот, вітамінів групи А, D тощо), біотрансформацію холестеролу в жовчні кислоти тощо, а з іншого боку - детоксикацію ксенобіотиків. Не менш важливе значення мають токоферолі у захисті від окислення SH-груп білків.

В той же час молекулярні механізми впливу вітаміну Е на обмін речовин з'ясовані в значно меншій мірі, ніж його вплив на антиоксидантні процеси. Виявлена при різних патологіях менша терапевтична дія інших антиоксидантів, ніж вітаміну Е посередньо свідчить про його специфічну дію на метаболізм, не пов'язану з його антиоксидантними властивостями. Це підтверджує факт щодо синергізму дії вітамінів D<sub>3</sub> та Е у налагоджуванні мінерального обміну та стану кісткової тканини внаслідок регуляторної ролі вітаміну Е в організмі через його вплив на транспорт вітаміну D<sub>3</sub> у гепатоцити та активність вітаміну D<sub>3</sub>-гідроксилазних ферментів. Ці фактори обґрунтовують більшу забезпеченість організму біологічно активними метаболітами вітаміну D<sub>3</sub> і, як наслідок, підвищену ефективність регуляції вищезазначених процесів.

Проведені заявником дослідження (2) підтвердили, що однією з причин неефективної профілактичної та лікувальної дії вітаміну D<sub>3</sub> є дефіцит вітаміну Е. При недостатності

токоферолів (вітаміну Е) розвивається кальціноз м'язової системи на фоні гіпокальціємії та зниження активного транспорту кальцію. Можна припустити, що поєднана недостатність вітамінів D<sub>3</sub> та Е посилює негативні біохімічні процеси в організмі. Експериментально виявлено, що додаткове введення до препарату, який містить вітамін D<sub>3</sub>, мінеральних добавок кальцію, фосфору, цинку, міді та марганцю у поєднанні з вітаміном Е призводить до перерозподілу фракцій кальцію у сироватці крові у бік збільшення фізіологічно активної іонізованої форми. Важливим показником мінерального обміну в організмі є також активність лужної фосфатази. Вплив вітаміну Е на активність лужної фосфатази може проявлятися через регуляцію активності вітаміну D<sub>3</sub>-гідроксилазних ферментів, оскільки активні метаболіти вітаміну D<sub>3</sub> регулюють синтез цього ферменту, або шляхом модифікації властивостей мембран у зоні локалізації ферменту. Лужна фосфатаза - це гетерогенний фермент, який представлено окремими ізоферментами, які локалізовані у специфічних органах. В організмі людини біосинтез ізоферментів кодують три гени: перший - печінковий, кістковий та нирковий, другий - кишковий, третій - плацентарний. Лужна фосфатаза та її кістковий ізофермент є маркерами формування кістки, ступеня прогресування хвороби та ефективності лікування. Підвищення активності цього ферменту у сироватці крові при остеопорозі пов'язано з підвищенням кількості остеобластів чи розпадом кісткової тканини. Вітамін Е, який є суттєвою ознакою у препараті, що заявляється, регулює активність загальної лужної фосфатази за рахунок зниження активності кісткового ізоферменту та виходу кишкового ізоферменту з еритроцитів у кров, що супроводжується зростанням його вмісту в клітинах та більшою ефективністю нормалізації фосфорного обміну в організмі. Виявлено, що більш високі дози вітаміну Е (більше 15 мг на 500 мг разової дози препарату) негативно впливають на вищезазначені процеси, тобто фізіологічні межі доз вітаміну Е активізують, а більш високі дози інгібують біологічну роль вітаміну D<sub>3</sub> у регуляції мінерального обміну в різних тканинах та впливу на стан кісткової тканини. Дані біохімічних досліджень підтверджено результатами остеометрії і мікроскопії кісткової тканини. Визначено, що введення до складу препарату вітаміну Е суттєво поліпшує структурно-функціональний стан кісткової тканини, структуру та функцію епіфізарного хряща.

Переважають кількісні значення інгредієнтів, що входять до складу препарату «Кальмівід М» складають: вітамін D<sub>3</sub> - 500-2000 МО; вітамін Е - 5-15 мг; кальцій - 100-200 мг; фосфор - 40-90 мг; цинк - 5-12 мг; мідь 1-2,5 мг; марганець 0,5-1,2 мг. Аніонами для зазначених вище мінеральних компонентів можуть служити фосфат, хлорид, сульфат, нітрат тощо.

Дія мінеральних компонентів відома з прототипу, а їх кількісний склад суттєво не відрізняється.

Для підвищення терміну зберігання вітаміну D<sub>3</sub>, та запобігання утворенню продуктів його окислення в найбільш прийнятному варіанті вітамін D<sub>3</sub> використаний у комплексі зі стабілізатором, наприклад білком, причому у якості білка можуть бути використані казеїн або альбумін або глобулін. З аналогічною метою вітамін D<sub>3</sub> може бути використаний у комплексі з консервантом, наприклад, бензойною кислотою, бутильованим гідроксианізолом, бутильованим гідрокситолуолом, діоксидом сірки тощо. Вітамін D<sub>3</sub>, може бути застосований також в інших фармацевтичних формах (наприклад, відехол - комплекс з холестерином, D<sub>3</sub> CSW тощо, або у формі активних метаболітів вітаміну D<sub>3</sub>. Вітамін E також може бути використаний у комплексі з білком або інших фармацевтичних формах.

Препарат може містити відомі для спеціалістів фармацевтично припустимі наповнювачі, наприклад, глюкозу, целюлозу, цукор тощо.

Вітамінно-мінеральний препарат готують таким чином. В подрібнені біологічно активні мінеральні речовини кальцію та фосфору додають інші мінеральні компоненти (солі цинку, міді, марганцю) у вигляді сухої форми або їх водних розчинів, в отриману суміш додають 10-15 % розчин полівінілпіролідону (ПВП) у співвідношенні (m/v) 100:(30-50). Вологу масу гранулюють, висушують до остаточної вологості не більше 8 %, після чого гранулят змішують з вітамінними компонентами: D<sub>3</sub> та E у пропорції: сольовий гранулят : вітамін D<sub>3</sub> : вітамін E (m : m : m)=100:(0,005-0,01):(1-1,5).

Маса разової форми складає 500-600 мг. При необхідності до складу препарату додають наповнювачі.

Препарат може бути виготовлений у вигляді твердої форми (таблетки, капсули, пастилки, жувальної таблетки), сипучого порошку або рідини, що являє собою емульсію чи суспензію. Рідинна форма препарату може містити відповідні розчинники, консерванти, емульгатори, розріджувачі, підсолоджуючі компоненти, харчові барвники та ароматизатори.

Вітамінно-мінеральний препарат для лікування остеопорозу «Кальмівід М» виготовлений в лабораторних умовах, а ефективність його дії підтверджена за результатами досліджень на експериментальних тваринах.

Джерела інформації:

1. Деклараційний патент на винахід № 48909, кл. A61K 31/39, A61K 33/00, публ. 15.08.2002 р.

2. «Вплив вітаміну B<sub>3</sub> та різних доз вітаміну E на мінеральний обмін, структурну організацію кісткової тканини та ріст довгих кісток». Журнал «Вісник ортопедії, травматології та протезування» № 1 (44), 2005 р.