



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 48909

(13) A

(51) 6 A61K31/59,33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

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

1

2

(21) 2002042829

(22) 09 04 2002

(24) 15 08 2002

(46) 15 08 2002, Бюл. № 8, 2002 р.

(72) Апуховська Лариса Іванівна, Волков Георгій
Леонідович, Безусяк Антоніна Іванівна, Василевсь-
ка Валентина Миколаївна, Калашников Андрій Ва-
лерійович(73) ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМЕНІ О.В. ПАЛЛАДІНА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ(57) Вітамінно-мінеральний препарат для
лікування остеопорозу, який містить вітамін D₃,
мінеральні добавки кальцію, цинку, міді та марган-цю, який відрізняється тим, що вітамін D₃
міститься у комплексі з казеїном, а препарат до-
датково містить мінеральні добавки фосфору при
такому співвідношенні компонентів (на разову дозу
препарату 500 мг)

вітамін D ₃	1000 - 2000 МО
казеїн	10 - 20 мг
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

Винахід відноситься до медицини, зокрема до лікувально-профілактичних препаратів, і може бути використаний у фармацевтичній промисловості, а також в лікувальних закладах для лікування остеопорозу та захворювань кісткової тканини, пов'язаних з порушенням мінерального обміну.

Остеопороз - найбільш поширене метаболічне захворювання скелету, яке, на думку експертів ВООЗ, займає третє місце в рейтингу основних медико-соціальних проблем сучасності і характеризується зменшенням кісткової маси, її щільності, з підвищенням крихкості кісток та збільшенням ризику їх переломів. Відомо, що вітамін D₃ регулює проліферацію та диференціацію клітин кісткової тканини, синтез специфічних білків, ферментів та мінеральний обмін в тканині, тому його роль є важливою у підтримці нормального метаболізму кісткової тканини для оптимального протікання процесів остеогенезу. Важливу роль в організмі виконує кальцій, який є регулятором багатьох процесів. Зокрема при його недостатності підтримання потрібного рівня в крові досягається за рахунок кісткової тканини, внаслідок чого зменшується її маса, вміст мінеральних речовин в ній, що призводить до зниження остеобластичної активності, відповідної за утворення нової кісткової маси та її мінералізації. Порушення біодоступності кальцію визначається багатьма факторами, в першу чергу це інгібування його транспорту у кишечнику та обмін у кістковій тканині. Усі ці процеси регулюються активними метаболітами вітаміну D₃. Важливу роль в організмі (у тому числі і у функціональній

активності кісткової маси) відіграє також фосфор. При цьому дуже важливе підтримання співвідношення кальцію і фосфору, дисбаланс якого призводить до зміни щільності кісткової тканини внаслідок порушення її мінералізації. Кальцій та фосфор регулюють активність вітаміну D₃-гідроксилазних ферментів, створюючи найбільш оптимальні умови забезпечення організму необхідною кількістю активних метаболітів, внаслідок чого активуються усі процеси, які регулюються вітаміном D₃. Підтримується функціональна активність органів та систем, укріплюється імунітет, що підвищує життєздатність організму. Нормалізується обмін речовин - не тільки мінеральний, а і ліпідний, білковий, нормалізується активність багатьох ферментних систем.

Відомий вітамінно-мінеральний препарат для лікування остеопорозу "КАЛЬЦІНОВА" ("CALCINOVA"), виробник фірма KRKA, Словенія, 1 таблетка (1,8г) якого містить 1000мг кальцію, 77мг фосфору, а також 1000МО вітаміну D₃. Крім того, таблетка додатково містить вітаміну B₆ - 0,4мг, вітаміну C - 15МО, вітаміну A - 100МО. Комбінація кальцію з фосфором і вітаміном D₃ сприятливо діє на організм людини при остеопорозі, прискорює мінералізацію кісток у випадку тривалої іммобілізації в період розвитку скелету та зубів (Див Довідник ВІДАЛЬ (VIDAL), видавництво АстраФарм-Сервіс, Москва, 1995 р., стор. 498). Недоліком відомого засобу є нестабільність молекули вітаміну D₃, що знижує його ефективність та можливі алергічні дії окисних продуктів вітаміну D₃. Внаслідок

(13) A

(11) 48909

(19) UA

док негативного впливу детергентів шлунково-кишкового тракту на вітамін D₃ відбувається також руйнування цього вітаміну, що в значній мірі зменшує його ефективність. Окрім того, співвідношення діючих інгредієнтів у препараті не є оптимальним, внаслідок чого при тривалому його використанні можливі виявлення таких негативних явищ, як гіперкальціємія, інгібування обміну речовин тощо.

Відомий також вітамінно-мінеральний препарат для лікування остеопорозу, разова доза якого містить 200МО вітаміну D₃, мінеральні добавки кальцію - 600мг, цинку - 7,5мг, міді - 1,0мг та марганцю - 1,8мг. Крім того, даний препарат містить мінеральні добавки магнію - 40мг та бора - 0,25мг (Див. патент України на винахід № 27971, кл. А 61 31/59, А 61 К 33/00, А 23 L 1/30, публ. 16.10.2000р.)

З нашої точки зору цей препарат, який вибраний за прототип, має декілька недоліків.

По-перше у разовій формі даного препарату використовуються великі дози кальцію, що призводить до інгібування активного транспорту кальцію в ентероцитах. Відомо, що при високій концентрації кальцію у кишечнику його транспорт відбувається міжклітинним парацелюлярним шляхом, який не є основним. За цих умов у крові та у клітинах органів, де відбувається синтез гормонально-активних форм вітаміну D₃, підвищується концентрація кальцію, який інгібує утворення активних форм вітаміну D₃ (1,25[OH]₂D₃), що регулюють синтез кальцій зв'язуючих білків, які відповідають за транспорт кальцію у цитозолі ентероцитів та синтез і активність Ca²⁺-АТФ-ази, ферменту, який відповідає за транспорт кальцію через базопатеральну мембрану у кров. Тобто інгібується основний шлях транспорту кальцію у кишечнику, що супроводжується гіпокальціємією. Внаслідок цього розвивається вторинний гіперпаратиреоз, що призводить до резорбції мінеральних компонентів із кісткової тканини. Тобто вибудовується ланцюжок порушення обміну, який призводить до посилення захворювання кісткової тканини: зниження активності 1α-гідроксилази у нирках → інгібування кишкової абсорбції кальцію → розвиток вторинного гіперпаратиреозу → посилення резорбції кісткової тканини. Згідно даних останніх років більш високий рівень кальцію в організмі відмічається при використанні більш низьких доз кальцію у препараті. За умов, коли рівень доз кальцію у препараті вибраний оптимальним, відмічається позитивний баланс кальцію в організмі.

По-друге у препараті в якості вітаміну D₃ використовується водорозчинний вітамін D₃ - активна форма, яка швидко окислюється з утворенням токсичних речовин. Оскільки ця форма не має високого терміну зберігання, то у цьому препараті необхідне використання консервантів, які, згідно з даними літератури, є токсичними для організму.

Задачею, що покладена в основу цього винаходу, є створення вітамінно-мінерального препарату для лікування остеопорозу більш високої ефективності, тривалості зберігання, який водночас не дає негативних побічних явищ при довготривалому використанні.

Поставлена задача досягається тим, що у вітамінно-мінеральному препараті для лікування остеопорозу, що включає вітамін D₃, мінеральні добавки кальцію, цинку, міді та марганцю, відповідно до винаходу вітамін D₃ міститься у комплексі з казеїном, а препарат додатково містить мінеральні добавки фосфору при такому співвідношенні компонентів (на 500мг препарату): вітамін D₃ 1000 - 2000МО, казеїн 10 - 20мг, кальцій 100 - 200мг, фосфор 40 - 90мг, цинк 8 - 12мг, мідь 1,1 - 2,2мг, марганець 0,6 - 1,2мг, наповнювач - решта.

Введення до складу препарату вітаміну D₃ у вигляді білкового комплексу (з казеїном) значно підвищує термін зберігання вітаміну D₃ та запобігає утворенню продуктів його окислення, які є токсичними для організму, раціональний вибір взаємозв'язаних мінеральних компонентів та їх дозування в межах, що відповідають оптимальному фізіологічному впливу на організм людини створює умови для підсилення лікувальної дії препарату. Використання вітаміну D₃ у комплексі з казеїном дає змогу значно знизити вплив детергентів шлунково-кишкового тракту на вітамін, тобто не відбувається його розклад, внаслідок чого значно вищий процент вітаміну усмоктується у кров.

Основною причиною, яка лежить у основі механізму розвитку остеопорозу, є недостатність вітаміну D₃ в організмі, що пов'язано з недостатністю постачання вітаміну D₃ в організм або з порушенням його обміну, внаслідок захворювання печінки, нирок, де відбувається їх гідроксилювання, або інгібування активності вітаміну D-гідроксилазних ферментів при використанні лікарських препаратів, порушенням гормонального обміну тощо. За цих умов інгібується активність кісткового ізоферменту лужної фосфатази, який відповідає за відщеплення фосфору із органічних сполук, тобто знижується біодоступність фосфору, що призводить до гіпофосфатемії. В той же час фосфор - це біологічно активна речовина. До 85% фосфору, який міститься в організмі людини, входить до складу кісткової тканини, утворюючи кристали гідроксиапатиту - головної структури мінерального компоненту кісткової тканини. Крім того, він є необхідним для синтезу фосфоліпідів (складових компонентів клітинних мембран), 2,3-ДФГ, які відповідають за транспорт кисню, входить до складу нуклеїнових кислот, фосфопротенів, АТФ, який складає основу біоенергетики клітин. Тобто введення фосфору до складу препарату є суттєвим і підвищує його лікувальну ефективність. Крім того, у препараті використовується оптимальне співвідношення Ca/P, що виключає утворення низькорозчинних солей цих компонентів (фосфатів кальцію). Важливу роль у підтриманні функціональної активності кісткової тканини відіграють мікроелементи, особливо мідь, цинк та марганець. Мідь каталізує активність ряду ферментів в остеогенних клітинах, тим самим впливаючи на їх диференціацію. Недостатність цього елемента в кістковій тканині призводить до патологічних змін: знижується товщина компактного шару кісткової тканини, зменшується кількість остеонів. Крім того, мідь регулює активність супероксиддисмутази та каталази, тому при її нестачі знижується первинна система захисту від вільних радикалів. Цинк активізує лужну фос-

фатазу та мінеральний обмін у кістковій тканині - при його недостатності в організмі процеси росту кісткової тканини порушуються. Марганець є регулятором активності ферментних систем в організмі, синтезу мукополісахаридів, визрівання колагенових фібрил, а його нестача призводить до деформації та розм'якшення кісток і суглобів, порушення процесу ендохондріального скостеніння. Найкращі умови транспорту мінеральних компонентів та їх засвоєності кістковою тканиною визначаються співвідношенням кальцій/фосфор, як (1,5 - 4,0) 1 [найбільш оптимальні пропорції кальцію до фосфору (2,2 - 2,6) 1]. Тому всі ці ознаки загального обсягу патентних домагань є суттєвими.

Використання великих доз кальцію для лікування остеопорозу не має сенсу, оскільки порушення балансу кальцію в організмі у першу чергу визначається зниженням його біодоступності, яка пов'язана з умовами життя, гормональними порушеннями, призначенням ліків, які порушують обмін вітаміну D в організмі і приводять до D-гіповітамінозу. Відомо, що всмоктування кальцію у кишечнику підвищується при його зниженні у раціоні, що, можливо, опосередковано через синтез гормонально активних форм вітаміну D₃, так як активність вітаміну D₃-гідроксилаз регулюється рівнем внутрішньоклітинного кальцію. З метою підбору оптимального рівня кальцію у препараті для лікування остеопорозу заявником були проведені дослідження щодо визначення впливу різних доз кальцію на його обмін в організмі при введенні добових доз протягом 21 діб. Одержані дані наведені у табл. 1.

Як видно з наведених результатів, при введенні щоденної дози 60мг кальцію протягом 21 діб його вміст у сироватці крові знижується на 40%. При введенні 20мг кальцію на добу зниження його рівня у сироватці крові складає 12%, при введенні 10мг - рівень кальцію в організмі не змінюється. Позитивний баланс мінерального обміну відзначається при сумісному введенні низьких доз кальцію і вітаміну D₃. За цих умов за даними гістохімічного аналізу у тварин, що отримували високі дози кальцію спостерігалися зміни структурно-функціональної організації епіфізарного хряща та процесів хондрогенезу і ендохондріального скостеніння. Зональна будова епіфізарного хряща не визначалась, майже повністю була відсутня зона проліферації, зникла зона копонок хрящових клітин.

Ці зміни більш виразні у проксимальній зоні росту стегнової кістки.

Позитивний стан кісткової тканини відмічався у групі, якої вводили малі дози кальцію сумісно з вітаміном D₃, який характеризується збільшенням товщини діафіза стегнової кістки, шару її компактної речовини та активізацією хондро- та остеогенезу в зонах росту. Враховуючи дані літератури про вплив кальцію на активність вітаміну D₃-гідроксилазних ферментів, які регулюють синтез активних метаболітів вітаміну D₃, можна припустити, що

причиною цих змін є зниження їх рівня в організмі (див. табл. 2).

Вміст активних метаболітів вітаміну D₃ при введенні рег. ос. 60мг кальцію.

Як видно із наведених даних, додаткове введення кальцію призводить до зниження рівня діоксихолекальциферолів.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження обґрунтовують доцільність використання для лікування остеопорозу збалансованих рівнів вітаміну D₃ з кальцієм, фосфором, цинком, міддю, марганцем, які є важливими регуляторами структурної функціональної активності клітин кісткової тканини.

Кількісний склад вітамінно-мінерального препарату для лікування остеопорозу наведений у табл. 3.

Діючі мінеральні компоненти, що введені до складу препарату, являють собою фармацевтичне припустимі солі (тобто компоненти, які придатні для введення людині і не володіють небажаними побічними ефектами, наприклад, CaCO₃, NaH₂PO₄ x 2H₂O (або Na₂HPO₄), ZnSO₄ x 7H₂O, CuSO₄ x 5H₂O, MnSO₄ x 5H₂O (або MnSO₄). Діючі інгредієнти мінеральних речовин можуть бути представлені у вигляді інших фармацевтичних припустимих солей або окисних сполук.

Разова форма випуску для перорального введення може бути представлена у вигляді капсули, таблетки, або сипучого порошку. Для захисту інгредієнтів препарату від впливу вологи, кисню, світла та для маскування небажаного смаку тверда разова форма може мати покриття, а також може бути покрити поліруючими речовинами.

Вітамінно-мінеральний препарат виготовляють так:

Білковий комплекс вітаміну D₃ отримують відомим способом, наприклад, згідно з патентом України № 828 "Спосіб одержання вітаміну D₃ білкового препарату "Відеін", дата публікації 15.12.93р.

В подрібнені біологічно-активні мінеральні речовини додають наповнювач, наприклад, глюкозу у співвідношенні відповідно (мас.) 12,7 1, або мікрокристалічну целюлозу 8,5 1, після чого в отриману суміш додають 15% розчин полівінілпіролідону (ПВП) у співвідношенні (m/v) 100 (20 - 35). Вологу масу гранулюють, висушують до остаточної вологості не більше 8%, після чого одержаний таким чином гранулят змішують з вітамінно-білковим комплексом у пропорції відповідно (98 - 99) (2 - 1).

У переважному варіанті маса разової форми складає 0,5грамів. У разі необхідності до потрібної маси разової форми додають фармацевтичне припустимі наповнювачі, наприклад, глюкоза, целюлоза, цукор тощо.

Препарат, що заявляється був виготовлений у лабораторних умовах. Його висока клінічна ефективність була підтверджена на моделі експериментальних тварин. Серійний випуск заявленого вітамінно-мінерального препарату планується здійснювати під назвою "КАЛЬМІВІД".

Добова доза кальцію	Вміст кальцію у сироватці крові до введення кальцію, ммоль/л	Вміст кальцію у сироватці крові після введення кальцію, ммоль/л
+ 60мг Са	2,46 ± 0,03	1,48 ± 0,04
+ 20мг Са	2,71 ± 0,06	2,40 ± 0,07
+ 10мг Са	2,60 ± 0,04	2,70 ± 0,08
+ 10мг Са + 20МО D ₃	2,40 ± 0,02	2,64 ± 0,03

Таблиця 2

Досліджувані показники	До введення кальцію	Після введення кальцію
250 HD ₃ , нг мл ⁻¹	8,1 ± 0,8	7,8 ± 0,9
24,25 (ОН) ₂ нг мл ⁻¹	4,6 ± 0,3	2,2 ± 0,1
1,25 (ОН) ₂ , нг мл ⁻¹	0,080 ± 0,003	0,040 ± 0,002

Таблиця 3

№ п/п	Діючі компоненти	Кількісні показники елементів			Назва речовини	Маса речовини, мг (оптим.)
		мінімум	оптим	максим		
1	Вітамін D3 (МО)	1000	1500	2000	Вітамінно-білковий комплекс	15,0
2	Казеїн (мг)	10	15	20		
3	Са (мг)	100	170	200		433,5
4	Р (мг)	40	70	90	NaH ₂ PO ₄ x 2H ₂ O (Na ₂ HPO ₄)	352,5 (320,6)
5	Zn (мг)	5	5	12	ZnSO ₄ x 7H ₂ O	21,9
6	Cu (мг)	1,1	1,1	2,2	CuSO ₄ x 5H ₂ O	4,32
7	Mn (мг)	0,6	1,2	1,2	MnSO ₄ x 5H ₂ O	2,63

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71