



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85494 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/66

A61K 33/06

A61K 31/593 (2008.01)

A61P 19/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

1

(21) а200802015

(22) 18.02.2008

(24) 26.01.2009

(46) 26.01.2009, Бюл.№ 2, 2009 р.

(72) КОМІСАРЕНКО СЕРГІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, UA,
КОЛИБО ДЕНИС ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA, АПУ-
ХОВСЬКА ЛАРИСА ІВАНІВНА, UA, БЕЗУСЯК АН-
ТОНІНА ІВАНІВНА, UA, ВАСИЛЕВСЬКА ВАЛЕН-
ТИНА МИКОЛАЇВНА, UA(73) ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМ. О.В. ПАЛЛАДІНА НА-
ЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, UA

(56) EP 0335140 A1, 04.10.1989

WO 92/19251 A1, 12.11.1992

Ефективність нового препарату групи біфосфона-
тів мебіфону в лікуванні хворих з метастазами в
кістках / І.В. Касьяненко, В.М. Півнюк, Т.В. Дехтяр,
І.О. Клименко, Г.П. Олійніченко, В.Ф. Чехун // Он-
кологія: Прил. к журн. "Експерим. онкологія". -
2002. - 4, N 4. - С. 268-270(57) 1. Фармацевтична композиція для лікування
захворювань кісткової тканини, що містить бісфо-
сфонат у фізіологічно прийнятній дозі, яка **відрізн-
няється** тим, що містить також кальцій і вітамін D₃,
причому як бісфосфонат містить дигідрат динатріє-
вої солі метиленбісфосфонові кислоти.2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізн-
няється** тим, що вітамін D₃ присутній у формі біл-
кового комплексу, наприклад, з казеїном.3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізн-
няється** тим, що вітамін D₃ присутній у формі
CSW або CWS.

2

4. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-
3, яка **відрізняється** тим, що кальцій присутній у
формі біологічно прийнятної солі, наприклад, кар-
бонату кальцію.5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-
4, яка **відрізняється** тим, що додатково містить
наповнювач, наприклад, мікрокристалічну целюло-
зу та/або лактозу.6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-
5, яка **відрізняється** тим, що додатково містить
полівінілпіролідон.7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-
6, яка **відрізняється** тим, що компоненти містять-
ся у разовій дозі: дигідрат динатрієвої солі мети-
ленбісфосфонові кислоти - 0,0025 г, карбонат
кальцію - 0,25 г, вітамін D₃ - 1000 МО, мікрокрис-
талічна целюлоза - 0,02975 г, лактоза - 0,0015 г,
полівінілпіролідон - 0,00625 г.8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-
5, яка **відрізняється** тим, що містить вітамін Е.9. Фармацевтична композиція за будь-яким з п. 8,
яка **відрізняється** тим, що компоненти містяться у
разовій дозі: дигідрат динатрієвої солі метиленбі-
сфосфонові кислоти - 0,0025 г, карбонат кальцію
- 0,25 г, вітамін D₃ - 1000 МО, вітамін Е - 0,02 г,
мікрокристалічна целюлоза - 0,01125 г, полівінілпі-
ролідон - 0,00625 г.10. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп.
1-8, яка **відрізняється** тим, що виготовлена у ви-
гляді твердої форми для перорального введення,
наприклад, капсули.Винахід відноситься до медицини, до лікарсь-
ких препаратів, що містять неорганічні і органічні
активні інгредієнти, зокрема кальцій, вітамін D₃ та
фізіологічно припустимі солі метиленбісфосфоно-вої кислоти, і може бути використаний у фармако-
логії та медичній практиці при лікуванні остеопо-
розу, а також захворювань, пов'язаних з
розрідженням кісткової тканини.

(13) C2

(11) 85494

(19) UA

Порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини зустрічаються як у дитячому, так і дорослому віці і супроводжують практично всі ортопедо-травматологічні захворювання. Епідеміологічні дослідження стану кістково-м'язової системи свідчать про значну поширеність у світі порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини, зокрема і в Україні. Захворювання опорно-рухового апарату, як правило, супроводжуються остеопорозом. Ця патологія, на думку експертів ВООЗ, займає третє місце в рейтингу основних медико-соціальних проблем сучасності. Причинами розвитку остеопорозу можуть бути порушення структурно-функціональної активності кісткової тканини або клітинних елементів залежно від різних чинників, наслідком чого є зменшення кісткової маси, її щільності із підвищенням крихкості кісток та збільшення ризику їх переломів.

Механізм розрідження кістки ще не зовсім вивчений, але з практики відомо, що вказане порушення виникає внаслідок дисбалансу в утворенні нової здорової кістки та резорбції старої кістки, причому цей дисбаланс має тенденцію до втрати кісткової тканини. Вказане розрідження кістки полягає в зменшенні вмісту як мінеральних компонентів, так і компонентів білкової матриці в кістці, і приводить до збільшення частоти переломів, переважно, стегнових кісток, кісток передпліччя і хребта. А переломи, в свою чергу, приводять до підвищення загальної захворюваності, значного зниження зрощування та рухливості, а у деяких випадках і до збільшення смертності через подальші ускладнення.

До остеопорозу схильна широка категорія людей, включаючи жінок в постклімактеральному періоді, пацієнтів, які приймають або довгий час приймали кортикостероїди, пацієнтів, які страждають синдромом Кушинга, пацієнтів, які страждають на гонадну дисплазію тощо.

Є припущення, що розрідження кісток також може приводити до остеопорозу - значного ускладнення захворювання, в основі якого лежить втрата кісткової маси при збереженні загального об'єму кістки, збільшенню пористості та крихкості кістки.

В останні роки для лікування остеопорозу використовують бісфосфонати - синтетичні аналоги природного неорганічного пірофосфату, які характеризуються двома С-Р зв'язками. Але природний пірофосфат швидко гідролізується, тому його клінічне використання обмежене. Бісфосфонати мають таку ж саму активність, але вони значно стабільніші. Бісфосфонати селективно приєднуються до кісткової тканини, оскільки мають високий ступінь спорідненості до гідроксилапатиту, де вони зменшують резорбцію та ремоделювання кісткової тканини шляхом впливу на активність остеокластів, що послужило підставою для їх ефективного використання в лікуванні хвороб кісткової тканини.

Близько 50% бісфосфонатів унаслідок їх зв'язування з кальцій-фосфатами локалізуються в кістковій тканині і період їх напівжиття в цій тканині у людини коливається від місяців до року. Клінічні вивчення засвідчують, що бісфосфонати призводять до збільшення кісткової маси. Представлені

на Світовому конгресі з остеопорозу в Амстердамі дані свідчать, що бісфосфонат алендронат зменшує ризик перелому стегна на 50%, а ризик перелому хребців - на 80%. Механізм дії бісфосфонатів полягає в тому, що вони інгібують активність остеокластів, можливо, шляхом інгібування АТФ-залежних внутрішньоклітинних ферментів, або інгібування ферментів мевалонатного шляху та діють як інгібітори резорбції кісткової тканини.

З патентної літератури відомі засоби для лікування захворювань кісток, які використовують у якості бісфосфонатів: тетраетиловий ефір піридинил-амінометиліденбісфосфонової кислоти [1], клондрову (дихлорметилден-дифосфонову) кислоту або її фізіологічно прийнятні солі [2], 4-аміно-1-гідроксибутилен-1,1-бісфосфонову кислоту та її солі [3], алендронат моноклатрий тригідрат [4].

Відомі також і побічні ефекти, що виявляються при тривалому вживанні бісфосфонатів: здатність пригнічувати утворення кісткової тканини, а також резорбцію, недостатня біологічна доступність при пероральному прийомі, роздратування шлунково-кишкового тракту, надмірно тривалий період напіврозпаду в кістках, здатність викликати остеомаліцію.

Найближчим аналогом є фармацевтична композиція для лікування захворювань кісткової тканини [5], яка містить бісфосфонат у фізіологічно прийнятній дозі, причому бісфосфонат вибраний з ряду: алендронат, помідронат, ризедронат, циклогептіламінометилденбісфосфонат або 3-піролідоніл-1-гідроксипропіліденбісфосфонат. До складу композиції також входить протирезорбційна компонента, вибрана з 2-феніл-3-ароїлбензотіофенів, яка підвищує ефективність препарату та зменшує шкідливий побічний вплив бісфосфонатів.

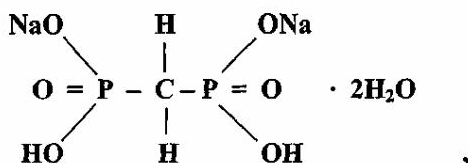
До недоліків відомої композиції слід віднести, наявність в усіх використаних у даному винаході варіантах первинних або вторинних аміно груп, що призводить до додаткового навантаження на печінку та нирки у процесі дезамінування, а також фенільних груп, які входять до складу другої компоненти, що при довготривалому використанні може призводити до негативних наслідків: гастриту, езофагеальної ерозії, дисфагії, регургітації шлункового вмісту.

Задачею, покладеною в основу запропонованого винаходу є підвищення ефективності лікувального засобу за рахунок застосовування компонентів синергетичної дії з мінімізацією шкідливого впливу на організм людини.

Ця задача вирішується тим, що у фармацевтичній композиції для лікування захворювань кісткової тканини, яка містить бісфосфонат у фізіологічно прийнятній дозі, вона також містить кальцій та вітамін D₃, причому в якості бісфосфонату містить дигідрат динатрієвої солі метилденбісфосфонової кислоти. Задача вирішується також і тим, що вітамін D₃ присутній у формі білкового комплексу, наприклад, із казеїном, або у формі CSW чи CWS, кальцій присутній у формі біологічно прийнятної солі, наприклад, карбонату кальцію, а також і тим, що композиція додатково містить вітамін E, а також наповнювач, наприклад, мікрокристалічну це-

люлозу та/або лактозу та полівінілпіролідон. В найбільш прийнятних варіантах здійснення компоненти містяться у разовій дозі 0,3г: дигідрат дина-трієвої солі метиленбісфосфонової кислоти - 0,0025г, карбонат кальцію - 0,25г, вітамін D₃ - 1000 МО, мікрокристалічна целюлоза - 0,02975г, лактоза - 0,0015г, полівінілпіролідон - 0,00625г, а у випадку використання з вітаміном Е (50%-й α-токоферолу ацетат) - 0,02г, вміст наповнювачів змінюється: целюлоза - 0,01125г, полівінілпіролідон - 0,00625г. Композиція може бути виготовлена у вигляді твердої форми для перорального введення, наприклад, капсули.

Дигідрат дина-трієвої солі метиленбісфосфонової кислоти, формула якого:



описаний у патенті України №12053, кл. МКТП: C07F9/38, A61K31/66, публ. 25.12.96р.

З'ясовано, що терапевтичне використання бісфосфонату у формі дигідрату дина-трієвої солі метиленбісфосфонової кислоти має позитивний ефект у лікуванні патологій кісткової тканини внаслідок його здібності утворювати зв'язок із кристалічною поверхнею гідроксиапатиту та перешкоджати резорбції кісткової тканини шляхом впливу на активність остеокластів, особливо в їх поєднанні з регуляторами структурно-функціонального стану кісткової тканини - кальцієм і вітаміном D₃.

За даними остеометричних та гістологічних досліджень, проведених авторами, встановлено, що введення при захворюваннях кісткової тканини вітаміну D₃, кальцію у комбінації з бісфосфонатом - дигідратом дина-трієвої солі метиленбісфосфонової кислоти, підвищує рівень мінеральних компонентів у сироватці крові та кісткової тканини, нормалізує активність загальної лужної фосфатази за рахунок зниження активності його кісткового ізофермента та позитивно впливає на структурно-функціональний стан кісткової тканини.

Одним із важливих факторів, що сприяє розвитку остеопорозу, є недостатність кальцію в організмі внаслідок хронічного D-гіповітамінозу, особливо у людей похилого віку, єстрогенів в організмі значно знижується, довготривалому призначенні кортикостероїдів, при онкологічних захворюваннях кісткової тканини тощо. Макроелемент кальцій є необхідним компонентом для нормального росту, розвитку і підтримки життєдіяльності кісткової тканини, процесів її осифікації. Роль солей кальцію не обмежується їх участю в побудові скелету. Іони кальцію приймають участь у скорочуванні м'язів, у тому числі міокарду, регулюють проникність мембран та здатність колюду тканин зв'язувати воду, приймають участь в усіх стадіях згортання крові. Участь кальцію в таких різнобічних процесах пояснюється його універсальною клітинною функцією в якості вторинного месенджера, що виконує передачу і реалізацію біологічних сигналів в клітинах. У сироватці крові

вміст кальцію вважається однією із самих стабільних констант організму і є об'єктом контролю. Головну роль у гомеостазі кальцію в організмі відіграє вітамін D₃, який є регулятором синтезу кальційзв'язуючого білка, що забезпечує всмоктування і внутрішньоклітинний транспорт кальцію. Вітамін D₃ також регулює структурні та метаболічні процеси клітин кісткової тканини: проліферацію та диференціацію кісткових клітин, їх активність, підвищує синтез факторів росту (TGF-β, IGF-1 і -2), білків (колаген, остеокальцин тощо) та ліпідів кісткової тканини. Тобто вітамін D₃ є одним із найважливіших регуляторів розвитку кісткової маси. Хронічний дефіцит вітаміну D₃ приводить до тяжких захворювань кістково-м'язової системи.

В якості джерела кальцію використовується карбонат кальцію. Усі джерела кальцію рівноцінні за біологічною засвоюваністю та абсорбцією. Але кращим джерелом кальцію є карбонат кальцію, який містить найбільш високий відсоток елементарного кальцію (40%). Крім того, карбонат кальцію - це дешевий легкодоступний препарат. Внаслідок високого вмісту кальцію готова форма препарату має менший розмір і містить найбільш високу концентрацію кальцію. Іншим джерелом кальцію, який може використовуватись у препараті, може бути глюконат кальцію, лактат кальцію, фосфат кальцію, цитрат кальцію та інші фармакологічні джерела. Елементарний кальцій представлено в межах 80-200мг. При цьому перевага надається діапазону 80-120мг у разовій дозі препарату.

Вітамін D₃, який відіграє важливу роль у структурно-функціональній активності кісткової тканини та мінерального обміну в організмі, додають у кількості 800-2000 МО. При цьому перевага надається діапазону 800-1200 МО. Вітамін D₃ може додаватися у вигляді різних форм: CSW, CWS (100000МО/г), або білкового комплексу з казеїном [див. патент України на винахід №828, кл. A61K31/593, публ. 30.04.1993] чи іншим білком, або у кристалічній формі чи у вигляді розчинів. Не виключено введення в якості вітаміну D₃ його активних форм (1,25(OH)₂D₃, 1αOHD₃, 24,24(OH)₂D₃) або суміші їх композицій.

В якості бісфосфонату використовується дигідрат дина-трієвої солі метиленбісфосфонової кислоти у межах 2-300мг. Переважний діапазон 2-3мг бісфосфонату.

Введення до складу композиції вітаміну Е підвищує ефективність препарату: при недостатності токоферолів (вітаміну Е) розвивається кальциноз м'язової системи на тлі гіпокальціємії та зниження активного транспорту кальцію.

Композиція даного винаходу може включати фармацевтично допустимі наповнювачі, які придатні для введення людині та не мають побічних ефектів, таких, як токсичність, алергічна реакція тощо.

Дана композиція може включати консерванти, харчові емульгатори, такі як фосфатидилхолін, моно-дигліцериди жирних кислот, складні ефіри пропіленгліколю тощо. Повна маса разової форми складає близько 0,3г. Переважна кількість діючих компонентів у разовій формі складає:

Кальцій: 80-120мг

Вітамін D₃ (білков. комплекс, CSW, CWS): 800-1200 МО

Бісфосфонат: 2-3мг

У Таблиці 1 наведено склад композиції, яка містить добавки кальцію, вітаміну D₃, та бісфосфо-

нату з зазначенням переважних кількостей інгредієнтів, у Таблиці 2 - склад, який додатково містить вітамін Е.

Таблиця 1

№ п/п	Вихідні компоненти	Склад діючих компонентів у разовій формі	Склад вихідних компонентів у разовій формі, г
1.	Карбонат кальцію	100мг Ca ⁺⁺	0,25
2.	Бісфосфонат	2,5мг	0,0025
3.	Вітамін D ₃ , 100000 МО/г	1000 МО	0,010
4.	Мікрокристалічна целюлоза		0,02975
5.	Лактоза		0,0015
6.	Полівінілпіролідон (низькомолекулярний, медичний)		0,00625
	Повна маса компонентів у разовій дозі		0,3

Таблиця 2

№ п/п	Вихідні компоненти	Склад діючих компонентів у разовій формі	Склад вихідних компонентів у разовій формі, г
1.	Карбонат кальцію	100мг Ca ⁺⁺	0,25
2.	Бісфосфонат	2,5мг	0,0025
3.	Вітамін D ₃ , 100000 МО/г	1000 МО	0,010
4.	α-токоферолацетат (50%)	10,0мг	0,020
5.	Мікрокристалічна целюлоза		0,01125
6.	Лактоза		-
7.	Полівінілпіролідон (низькомолекулярний, медичний)		0,00625
	Повна маса компонентів у разовій дозі		0,3

Композиція даного винаходу може бути виготовлена у вигляді твердої разової форми для перорального введення, наприклад таблеток, капсул, пастилок, жувальної таблетки, пастилки, сипучого порошку. Таблетки, капсули, пастилки можуть містити зв'язуючі компоненти, розріджувачі, дезинтегруючі агенти, добавки, які підвищують текучість тощо.

Композиція даного винаходу може бути виготовлена також у вигляді рідинної форми, що представляє собою емульсію, або суспензію, або ліофілізовану суху форму. Рідинна форма може містити відповідні розчинники, консерванти, емульгатори, суспендіючі агенти, розріджувачі, барвники та ароматизуючі речовини. При цьому переважною формою композиції даного винаходу є капсули, але може бути використана інша форма для перорального введення, наприклад, таблетки.

Представлений нижче приклад виготовлення композиції наводиться з ілюстративною метою і не повинен розглядатися як деяке обмеження.

До суміші карбонату кальцію (продукт для фармацевтичного призначення), дигідрату динатрієвої солі метилбісфосфонової кислоти (бісфосфонат), мікрокристалічної целюлози, лактози, отриманої гранулюванням полівінілпіролідом низькомолекулярним, додають вітамін D₃ CSW (розчинний у холодній воді, або у вигляді білкового комплексу, 100 000МО/г), розмішують протягом 10-20хв. і розфасовують у тверді желатинові капсули.

Список літератури, взятої до уваги при підготовці заявки:

1. Патент України на винахід №43918, кл. А61К31/663, публ. 15.01.2002р.
2. Патент України на винахід №39884, кл. А61К9/20, публ. 16.07.2001р.
3. Патент України на винахід №46701, кл. А61К31/66, публ. 17.06.2002р.
4. Патент України на винахід №67748, кл. А61К31/66, публ. 15.07.2004р.
5. Патент України на винахід №41909, кл. А61К31/66, публ. 15.10.2001р. (прототип).