



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76607** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61P 19/00
A61K 6/00
A61K 38/43 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 07548	(72) Винахідник(и): Левицький Анатолій Павлович (UA), Макаренко Ольга Анатоліївна (UA), Селіванська Ірина Олександрівна (UA), Хромагіна Лариса Миколаївна (UA), Карий Володимир Іванович (UA), Гончарук Сергій Володимирович (UA), Аншукова Ольга Ігорівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 20.06.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.01.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2013, Бюл.№ 1	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, 65026 (UA)

(54) ЗАСІБ ДЛЯ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ

(57) Реферат:

Засіб для репаративного остеогенезу містить гідроксиапатит та біологічно активні речовини. Як біологічно активні речовини містить безальбуміновий залишок яєчного білка (препарат "Лізомукоїд").

UA 76607 U

UA 76607 U

Корисна модель належить до медицини, конкретно до ортопедії і травматології, а також стоматології і стосується препаратів для заміщення кісткової тканини та стимулювання репаративного остеогенезу.

Відомо, що у ролі засобів для репаративного остеогенезу використовуються препарати гідроксиапатиту [Безруков В.М., Григорян А.С. Гидроксиапатит как субстрат для костной пластики: теоретические и практические аспекты проблемы / Стоматология, 1996. - С. 7-72], колагену [Ломницкий И.Я., Ли Л.Н., Зузук Б.М., Федин И.М. Остеогенная активность состава на основе измененной деминерализованной кости человека / Вісник стоматолога, 1995. - № 3. - С. 169-173] та їх комбінації [Бойматов МБ., 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 [Гільогер М. Клінічне порівняння колагенових мембран: природний 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 належать 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., Галицкая 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 А61К 31/715 - № 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 А61К 35/72. НПК 424/520], статинів [Gasper S.R., West R.R., Martinez T., Robbins K.G., McKernan P.A., Baindur N., Labroo V.M., Mundy G.R., Steoscreen Inc., ZymoGenetics Cap. - Пат.6080779 США, МПК⁷ А61К 31/335, А61К 31/33 - № 09/096907; Заявл. 12.06.98, 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 А61Р 19/00. 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 А61К 33/00, А61К 33/14 - № 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.

На жаль, існуючі остеопластичні матеріали мають наступні недоліки. По-перше, використання як мінерального компонента синтетичного гідроксиапатиту не дає можливості створювати нормальну структуру кістки, оскільки розміри кристалів синтетичного гідроксиапатиту значно більші за розміри кристалів гідроксиапатиту з кісток людини [Венц Б., Кох Я. Кісткові замітники: вплив площі та об'єму поверхні на клінічну ефективність застосування. - Новини стоматології, 2004. - № 4. - С. 34-36].

По-друге, за тієї ж причини недоцільно використовувати гідроксиапатит з кісток великої рогатої худоби, бо останній значно більший за розміри ніж кристали гідроксиапатиту кісток людини.

По-третє, існуючі як остеозамінюючі препарати колагену (колапан, остеопласт) не можуть заповнити дефект кістки, бо чужорідний колаген розщеплюється колагеназами.

По-четверте, для стимулювання процесу регенерації кістки необхідно вводити цілий комплекс біологічно активних речовин - БАР (вітаміни, мікроелементи, амінокислоти). Усі відомі препарати позбавлені БАР, що обмежує їх остеостимулюючу дію.

Найближчим аналогом до заявленої корисної моделі (прототип) є засіб для репаративного остеогенезу [Левицький А.П., Карий В.І. та інші. Деклараційний патент на винахід № UA 14155, А61Р 19/00, А61К 6/02, А61К 38/39 від 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006]. До його складу входять колаген та гідроксиапатит, які отримують з кісток свиней, а також наступні стимулятори остеогенезу: препарат соєвих ізофлавонів "ЕКСО", лецитин, вітаміни D₃ та С, сульфат цинку. Однак, враховуючи на те, що чужорідний колаген (як і інші чужорідні білки) є антигеном і тому обов'язково деградує до амінокислот, доцільність його використання як остеопластичний матеріал викликає сумнів.

Сьогодні відомий препарат "Лізоомукоїд" (безальбуміновий залишок яєчного білка), який містить повний комплекс речовин, що стимулюють регенерацію кістки Левицький А.П. Лизоцим

вместо антибиотиков. - Одесса: КП ОГТ, 2005. - 74 с.]. Використання лізомукоїду усуває необхідність застосування інших стимуляторів остеогенезу, вартість яких значно більша, ніж вартість лізомукоїду.

В основу запропонованої корисної моделі поставлено задачу удосконалення засобу для репаративного остеогенезу шляхом введення до його складу безальбумінового залишку яєчного білка, за рахунок чого усувається необхідність застосування інших стимуляторів остеогенезу, що дозволить значно знизити вартість запропонованого засобу із збереженням рівня ефективності його остеостимулюючої дії.

Поставлена задача вирішується тим, що засіб для репаративного остеогенезу, що містить гідроксиапатит та біологічно активні речовини, відповідно до корисної моделі, як біологічно активні речовини містить безальбуміновий залишок яєчного білка (препарат "Лізомукоїд"), у наступному співвідношенні компонентів, мас. ч.:

гідроксиапатит	1,0
безальбуміновий залишок яєчного білка (препарат "Лізомукоїд")	0,8-1,2.

Опис корисної моделі

Порошок гідроксиапатиту змішують з лізомукоїдом у співвідношенні, мас. ч.: гідроксиапатит - 1,0, безальбуміновий залишок яєчного білка (препарат "Лізомукоїд") - 0,8-1,2 і висушують під вакуумом при температурі не вище +60 °С до остаточної вологості 8 %.

Для визначення репаративних властивостей запропонованого засобу було проведено дослідження на 20 білих щурах лінії Вістар (самці 13-14 місяців), яких було поділено на 4 групи: 1 - інтактні щури (норма), 2, 3 і 4 групи з дефектом альвеолярної кістки нижньої щелепи. Останній відтворювали під тіопенталовим наркозом після оголення операційного поля та його обробки 3 %-вим розчином йоду. Розріз робили довжиною 2,5 см через шкіру, підшкірну клітковину, фасції на відстані 0,5 см від краю нижньої щелепи. Тіло і кут нижньої щелепи щурів локально звільняли від надкисниці. За допомогою диспенсера в найбільш товстому місці кута нижньої щелепи робили дефект круглим і зворотньококусним бором діаметром 5 мм, промиваючи струменем води, після чого просушували сухим тампоном.

Щурам 2-ої групи в порожнину кісткового дефекту вводили запропонований засіб в кількості 9 мг/щура у вигляді пасти на 0,9 %-вому розчині NaCl. Щурам 3-ої групи вводили в дефект кісткової тканини 10 мг препарату прототипу (також у вигляді пасти на 0,9 %-вому розчині NaCl). Щурам 4-ої групи в кістковий дефект вводили 2,5 мг препарату коллапан (ТУ 9393-003-26948713-2006, виробництва ТОВ "Інтермедапатит", Москва; рег. № ФСР 2011/10304).

Після зведення в порожнину кісткового дефекту остеопластичних матеріалів лоскут надкисниці укладали на отвір дефекту, а на шкіру накладали шви шовним матеріалом Вісарил.

Евтаназію щурів здійснювали на 30-й день експерименту під тіопенталовим наркозом, видаляли кісткову тканину в зоні дефекту, а також отримували сироватку крові. В гомогенаті кісткової тканини (50 мг/мл) визначали активність лужної (ЛФ) і кислої фосфатаз (КФ), а за їх співвідношенням - індекс мінералізації [Левицкий А.П., Макаренко О.А. и др. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод, рекомендации. - К.: ГФЦ, 2005. - 30 с.].

В сироватці крові визначали рівень маркерів запалення - активність еластази і вміст малонового діальдегіду (МДА) [Левицкий А.П., Деньга О.В. и др. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод, рекомендации. - Одесса, 2010. - 16 с.].

Результати визначення активності фосфатаз та індексу мінералізації представлено в таблиці 1, з якої видно, що лише запропонований засіб проявляє тенденцію до збільшення рівня ЛФ і достовірно відрізняється від прототипу за рівнем КФ та індексом мінералізації. Ще більша відміна спостерігається за цими показниками, якщо порівнювати з препаратом коллапан, який широко використовують не тільки в Росії, але й в Україні.

В таблиці 2 представлено результати визначення рівня в сироватці крон; маркерів запалення (МДА і еластази). З цих даних видно, що при застосуванні запропонованого засобу в сироватці крові спостерігається самий нижчий рівень біохімічних маркерів запалення.

Таким чином, запропонований засіб позитивно впливає на регенерацію кістки, збільшуючи рівень ЛФ та індексу мінералізації, а також покращує загальний стан організму, про що свідчить характер змін маркерів запалення в сироватці крові.

Розрахунки показують, що вартість запропонованого засобу майже в 10 разів нижча за вартість тих засобів, які в даний час використовують в медицині.

Таблиця 1

Вплив остеопластичних препаратів на активність фосфатаз та індекс мінералізації в кістковій тканині щурів

№ п/п	Групи	ЛФ, мк-кат/кг	КФ, мк-кат/кг	ІМ (ЛФ/КФ), од.
1	Норма	128,0±2,0	2,55±0,18	50,2±1,5
2	Дефект кістки + запропонований препарат	231,0±1,5 p>0,05 p ₁ >0,05	3,27±0,19 p<0,05 p ₁ <0,05	40,1±0,9 p<0,01 p ₁ <0,01
3	Дефект кістки + прототип	128,5±1,1 p>0,5	4,19±0,32 p<0,01	30,7±0,6 p<0,001
4	Дефект кістки + коллапан	127,9±1,0 p>0,9	4,37±0,38 p<0,001	29,3±0,4 p<0,001

Примітки: p - в порівнянні з нормою; p₁ - в порівнянні з прототипом

Таблиця 2

Вплив остеопластичних препаратів на рівень в сироватці крові щурів маркерів запалення

№ п/п	Групи	Еластаза, нкат/л	МДА, ммоль/л
1	Норма	198,8±9,7	0,56±0,01
2	Дефект кістки + запропонований препарат	223,1±8,9 p>0,05 p ₁ >0,05	0,62±0,02 p<0,05 p ₁ >0,05
3	Дефект кістки + прототип	237,8±11,4 p<0,05	0,66±0,02 p<0,01
4	Дефект кістки + коллапан	233,9±18,1 p>0,05	0,63±0,02 p<0,02

Примітки: p - в порівнянні з нормою; p₁ - в порівнянні з прототипом.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5

Засіб для репаративного остеогенезу, що містить гідроксиапатит та біологічно активні речовини, який **відрізняється** тим, що як біологічно активні речовини містить безальбуміновий залишок яєчного білка (препарат "Лізомукоїд"), у наступному співвідношенні компонентів, мас. ч.:

гідроксиапатит	1,0
безальбуміновий залишок яєчного білка (препарат "Лізомукоїд")	0,8-1,2.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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

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