

Винахід відноситься до медицини і хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме до виробництва лікарських засобів, наприклад капсул "Кальція-Остеовіт" і їх використання для заповнення кальцію в організмі і нормалізації обміну в кістковій тканині. Відома група зарубіжних препаратів кальцію призначені для заповнення його дефіциту в організмі. У їх числі комбіновані препарати кальцію з вітаміном "D3", комплекси солей кальцію з вітамінами „C", „D" і групи „B" тих, що широко імпортується до України.

Відомий найближчий по складу до того, що заявляється, склад лікарського засобу "КАЛЬЦИНОВА" виробництва фірми "KRKA" (Словенія), до складу якого входять: кальцій - 100 міліграм; фосфор - 77 міліграм; кислота аскорбінова - 15,0 міліграм; піридоксин гідрохлорид - 0,4 міліграм, ретинол - 1000МЕ; холекальціферол - 100 МЕ; [Компедіум Лікарські препарати 2005г. Під редакцією член корр. АМН України, проф. В.Н. Коваленко і проф. А.П. Вікторова. МОПІОН Київ, 2005].

Лікарський засіб-прототип "КАЛЬЦИНОВА" має достатній рівень активності, проте недоліком його є сповільнена швидкість настання ефекту, що полягає в запобіганні виникненню гіпокальциємії за умов зниженого надходження в організм кальцію і вітаміну "D", оскільки до складу таблеток "КАЛЬЦИНОВА", кальцій входить у формі фосфату, який достатньо повільно розчиняється і всмоктується в шлунково-кишковому тракті.

У основу винаходу поставлена задача розробити склад ефективного вітчизняного лікарського засобу, що містить кальцій, який активно впливає на фосфорно-кальцієвий обмін, що забезпечує підвищення міцності і твердості кісткової тканини і призначений для поповнення дефіциту кальцію, фосфору і вітамінів в організмі.

Поставлена задача вирішується наступним: склад лікарського засобу, що містить кальцій, має в собі кислоту аскорбінову, піридоксин гідрохлорид, ретинол, кальцій, фосфор, холекальціферол, відповідно до винаходу, містить кальцій у формі кальція цитрата, кальція гідрофосфата, за рахунок чого, відрізняється швидким всмоктуванням в кров, доброю засвоюваністю тканинами і має наступне співвідношення інгредієнтів в мг:

Кальцію цитрат	363,0мг
Кальцію гідрофосфат	280,0мг
Кислота аскорбінова (вітамін С)	20,0мг
Піридоксин гідрохлорид (вітамін В6)	0,50мг
Ретинолу концентрату (вітаміну А)	500МЕ
Холекальціферола (вітамін D3)	100МЕ
Допоміжні речовини	Достатня кількість до отримання маси вмісту капсули 750 міліграм

Холекальціферол регулює обмін кальцію і фосфору в організмі, посилює всмоктування кальцію в кишечнику і реабсорбцію фосфору в нирках. Вітаміни А, Д і В6 беруть участь у формуванні кісткової тканини і стимулюють обмінні процеси в організмі людей літнього віку.

Таким чином, склад лікарського засобу «Кальцій-Остеовіт» у запропонованій кількості, що заявляється, активно впливає на фосфорно-кальцієвий обмін, покращує структуру кісткової тканини, і є якісним лікарським засобом для лікування захворювань пов'язаних з мінерального обміну і змінах механічної міцності кістки, зі зниженим надходженням в організм кальцію і вітаміну "D", з хронічною кальцієвою недостатністю. «Кальцій-Остеовіт» містить вимоги, які різко підвищують всмоктуваність кальцію споживаного організмом і ефективність препарату в цілому.

Технічний результат, який одержують при здійсненні винаходу, полягає в підвищенні рівня активності лікарського засобу, що виявляється в скороченні терміну лікування захворювань, а також забезпеченні якісної профілактики цих захворювань.

Склад, що заявляється, здійснюють таким чином.

Одержують кальцію цитрат шляхом синтезу при перемішуванні приготованого розчину кислоти лимонної і кальцію вуглекислого, фільтрування і промивання одержаного кальцію цитрата, потім вологої грануляції, сушки вологого продукту і подрібнення його. Одержують кальцію гідрофосфат шляхом синтезу, який включає приготування розчину кислоти ортофосфорної і перемішування одержаного розчину з кальцієм вуглекислим, фільтрації реакційної маси і промивання, сушки вологого продукту. Одержують масу для наповнення капсул змішуючи вітаміни з допоміжними речовинами. Перемішують кальцій гідрофосфат і кальцій цитрат і після закінчення перемішування, додають до одержаної маси суміш допоміжних речовин з вітамінами. Виготовлену масу речовини використовують для наповнення желатинових капсул. Середня маса вмісту капсул складе від 0.675 до 0,825г.

Приклад 1

Одержують кальцію цитрат при перемішуванні приготованого розчину кислоти лимонної і кальцію вуглекислого, фільтрування і промивання одержаного кальцію цитрата, потім вологої грануляції, сушки вологого продукту і подрібнення його.

Одержують кальцію гідрофосфат, шляхом приготування розчину кислоти ортофосфорної і перемішування одержаного розчину з кальцієм вуглекислим, фільтрації реакційної маси і промивання, сушки вологого продукту.

Одержують масу для наповнення капсул змішуючи вітаміни з допоміжними речовинами. Перемішують кальцію гідрофосфат і кальцію цитрат і після закінчення перемішування, додають до одержаної маси суміш вітамінів з допоміжними речовинами. Виготовлену масу речовини використовують для наповнення желатинових капсул. Склад лікарської речовини, що заявляється, має наступне співвідношення інгредієнтів:

Кальцію цитрат	363,0мг
Кальцію гидрофосфат	280,0мг
Кислота аскорбінова (вітамін С)	20,0мг
Піридоксин гидрохлорид (вітамін В6)	0,50мг
Ретинолу концентрату (вітаміну А)	500МЕ
Холекальціферола (вітамін D3)	100МЕ
Допоміжні речовини	Достатня кількість до отримання маси вмісту капсули 750 міліграм

#### Приклад 2

Одержують кальцію цитрат шляхом синтезу при перемішуванні приготованого розчину кислоти лимонної і кальцію вуглекислого, фільтрування і промивання одержаного кальцію цитрата, потім вологої грануляції, сушки вологого продукту і подрібнення його.

Одержують кальцію гидрофосфат шляхом синтезу, який включає приготування розчину кислоти ортофосфорної і перемішування одержаного розчину з кальцієм вуглекислим, фільтрації реакційної маси і промивки, сушки вологого продукту.

Одержують масу для наповнення капсул змішуючи вітаміни зі вспомогательними речовинами, потім перемішують кальцію гидрофосфат і кальцію цитрат і після закінчення перемішування, додають до одержаної маси суміш допоміжних речовин з вітамінами. Виготовлену масу речовини використовують для наповнення желатинових капсул. Склад лікарської речовини, що заявляється, має наступне співвідношення інгредієнтів:

Кальцію цитрат	350,0мг
Кальцію гидрофосфат	260,0мг
Кислота аскорбінова (вітамін С)	17,0мг
Піридоксин гидрохлорид (вітамін В6)	0,40мг
Ретинолу концентрату (вітаміну А)	500МЕ
Холекальціферола (вітамін D3)	100МЕ
Допоміжні речовини	Достатня кількість до отримання маси вмісту капсули 750 міліграм

#### Приклад 3

Одержують кальцію цитрат шляхом синтезу при перемішуванні приготованого розчину кислоти лимонної і кальцію вуглекислого, фільтрування і промивання одержаного кальцію цитрата, потім вологої грануляції, сушки вологого продукту і подрібнення його.

Одержують кальцію гидрофосфат шляхом синтезу, який включає приготування розчину кислоти ортофосфорної і перемішування одержаного розчину з кальцієм вуглекислим, фільтрації реакційної маси і промивання, сушки вологого продукту.

Одержують масу для наповнення капсул змішуючи вітаміни з допоміжними речовинами, потім перемішують кальцію гидрофосфат і кальцію цитрат і після закінчення перемішування, додають до одержаної маси суміш допоміжних речовин з вітамінами. Виготовлену масу речовини використовують для наповнення желатинових капсул. Склад лікарської речовини, що заявляється, має наступне співвідношення інгредієнтів

Кальцію цитрат	370,0мг
Кальцію гидрофосфат	290,0мг
Кислота аскорбінова (вітамін С)	22,0мг
Піридоксин гидрохлорид (вітамін В6)	0,50мг
Ретинолу концентрату (вітаміну А)	700МЕ
Холекальціферола (вітамін D3)	125МЕ
Допоміжні речовини	Достатня кількість

до отримання маси  
вмісту капсули 750  
міліграм

#### Приклад 4

Активність складу «Кальцій-Остеовіт» досліджували на моделі експериментальної недостатності кальцію і вітаміну D у щурів лінії Вістар, самців, масою 180-200г. Для отримання експериментальної недостатності кальцію і вітаміну D, щурів протягом 2-х місяців тримали на збалансованому по білках, жирах та вуглеводах штучному раціоні, що виключає кальцій і вітамін D.

У даному експерименті щурам вводили «Кальцій-Остеовіт» і як препарат порівняння «Кальцинова» виробництва фірми "KRKA" (Словенія) у однакових дозах по кальцію (36мг/кг атомарного кальцію), щодня, один раз на добу, протягом 2-х місяців. Ефективність препаратів оцінювали по показнику міцності гомілки і стегнової кістки щурів. Міцність кісток характеризує функціональний стан кісткової тканини. Визначали міцність кісток на вигин, т.е оцінювали мінімальне навантаження, яке приводить до вигину гомілки і стегнової кістки щурів.

При введенні «Кальцій-Остеовіт» визначалося певне збільшення міцності кісток по відношенню до групи щурів, що одержували препарат порівняння.

Таблиця 1

Вплив капсул «Кальцій-Остеовіт» на міцність кісток  
статевозрілих щурів, яких тримали на штучному раціоні (n=6)

Групи тварин	Механічна міцність, кг/мм2	
	Гомілка	Стегно
Інтактний контроль	3,89 ± 0,38	5,05 ± 0,40
Контроль патології	1,73 ± 0,30*	2,49 ± 0,37*
Патологія + «Кальцій-Остеовіт» в дозах: 200 міліграм/кг 300 міліграм/кг	**3,75 ± 0,41	*4,81 ± 0,25
	**3,85 ± 0,41	**4,98 ± 0,41
Патологія + «Кальцинова»	**3,63 ± 0,37	**4,80 ± 0,33

#### Приклад 5

Активність складу «Кальцій-Остеовіт» досліджували на моделі експериментальної недостатності кальцію і вітаміну D у щурів лінії Вістар, самців, масою 180 – 200г. Для отримання експериментальної недостатності кальцію і вітаміну D щурів, на протязі 2-х місяців, тримали на збалансованому по білках, жирах та вуглеводах, штучному раціоні, що виключає кальцій і вітамін D.

У даному експерименті щурам вводили «Кальцій-Остеовіт» і як препарат порівняння «Кальцинова» виробництва фірми "KRKA" (Словенія) у однакових дозах по кальцію (36мг/кг атомарного кальцію), щодня, один раз на добу, протягом 2-х місяців. Зниження вмісту кальцію не тільки в кістці, але і в крові, свідчить про глибокі порушення кальцієвого обміну. Ефективність препаратів оцінювали по показнику вмісту кальцію в сироватці крові, сечі і стегновій кістці щурів за допомогою стандартних наборів фірми "La Chema" (Чехія).

Таблиця 2

Вплив капсул «Кальцій-Остеовіт» на вміст кальцію в сироватці крові,  
сечі і кістці статевозрілих щурів, що тримались на штучному раціоні(n=6)

Групи тварин	Кальцій крові, ммоль/л	Кальцій сечі, ммоль/сут	Кальцій кістки, ммоль/г
Інтактний контроль	2,53 ± 0,06	0,068 ± 0,003	4,65 ± 0,24
Контроль патології	1,95 ± 0,19*	0,071 ± 0,005	2,86 ± 0,49*
Патологія + «Кальцій-Остеовіт» в дозах: 100 міліграм/кг 200 міліграм/кг 300 міліграм/кг	2,39 ± 0,14	0,065 ± 0,009	3,55 ± 0,13*
	**2,58 ± 0,10	0,062 ± 0,006	**4,48 ± 0,22
	**2,52 ± 0,21	0,066 ± 0,010	**4,57 ± 0,17
Патологія + «Кальцинова»	**2,42 ± 0,03	0,070 ± 0,006	**4,39 ± 0,20

#### Приклад 6

Активність складу «Кальцій-Остеовіт» в здатності компенсувати недостатність кальцію в крові досліджували у щурів лінії Вістар, самців, масою 180-200г, на моделі експериментальної гіпокальціємії, викликане тривалим фізичним навантаженням у щурів - біг в тредбане протягом 3-х годин зі швидкістю 20м/хв. Твариною натщесерце, безпосередньо перед приміщенням в тредбан, вводили разові дози препаратів - 67мг/кг (13,6 міліграм/кг атомарного кальцію) для «Кальцій-Остеовіт» і 75,3 міліграм/кг (13,6мг/кг атомарного кальцію) для препарату порівняння «Кальцинова» виробництва фірми "KRKA" (Словенія), тобто в однакових дозах по кальцію. Цю дозу вводять в 3 прийоми, що відповідає мінімальній ефективній дозі препарату – 200 міліграм/кг в

добу.Ефективність препаратів оцінювали в динаміці через кожні 30 хвилин, по показнику змісту кальцію в сироватці крові щурів за допомогою стандартних наборів фірми „La Chema" (Чехія).

У групі тварин, що не одержували препарати, відбувалося прогресуюче зменшення змісту кальцію в сироватці крові, оскільки при станах, пов'язаних з посиленими фізичними і розумовими навантаженнями відбувається підвищена витрата кальцію.

Введення щурам маси наповнювача капсул «Кальцій-Остеовіт» дозволило запобігти зниження рівня кальцію в сироватці крові, викликане тривалим навантаженням.

Впродовж всього терміну спостереження, цей показник не відрізнявся від початкових значень. Витрата кальцію при м'язовій роботі компенсувалася його всмоктуванням з препарату в шлунково-кишковому тракті.

Введення препарату порівняння, таблеток «Кальцинова», у меншій мірі запобігало виникненню гіпокальциємії. Запізнювання в наданні фармакологічного ефекту відбувається у зв'язку з відсутністю у складі таблеток «Кальцинова», цитрату кальція, який відрізняється швидким всмоктуванням в кров і доброю засвоюваністю тканинами.

Таблиця 3

Вплив капсул «Кальцій-Остеовіт» на рівень кальцію в сироватці крові щурів умовах тривалого фізичного навантаження (n=10)

Час бігу, мін	Вміст кальцію в крові, ммоль/л		
	Контроль	«Кальцій-Остеовіт»	«Кальцинова»
Вих.	2,27 ± 0,02	2,29 ± 0,03	2,30 ± 0,03
30	2,23 ± 0,04	2,35 ± 0,02	2,31 ± 0,03
60	2,26 ± 0,015	2,32 ± 0,03	2,28 ± 0,02
90	2,21 ± 0,03	2,28 ± 0,03	2,25 ± 0,02
120	2,13 ± 0,04*	2,30 ± 0,04	2,19 ± 0,01 *
150	2,09 ± 0,02 *	2,29 ± 0,03	** 2,20 ± 0,03*
180	2,02 ± 0,03 *	2,27 ± 0,02	** 2,22 ± 0,04

Примітка: \* - достовірність відмінності по відношенню початковим даним; \*\* - достовірність відмінності по відношенню до контролю навантаження

#### Приклад 7

«Кальцій-Остеовіт» досліджували на моделі патології вітамінної і кальцієвої недостатності, пов'язаної з віком у старіючих (піврічних) щурах, лінії Вістар, обох статей, масою 390-440г. Контролем була група молодих статевозрілих щурів віком 3 місяці, масою тіла 160-180г і старіючих тварин.

Препарати вводили щурам протягом 7-ми діб щодня, внутрь, у добових дозах 200 і 176 міліграм/кг маси тіла відповідно для складу препарату «Кальцій-Остеовіт», що заявляється, і для препарату порівняння «Кальцинова».

Ефективність препаратів оцінювали по тесту на переносимість фізичних навантажень, тобто по максимальному інтервалу часу, протягом якого тварини мали протриматися на воді. У старіючих тварин, по відношенню до контролю 3-х місячного віку, ослаблена інтенсивність обмінних процесів, знижена адаптація до фізичних і стресових навантажень. 7-денне введення капсул «Кальцій-Остеовіт» підвищує час вимушеного плавання старіючих щурів до значень, в 2,43 рази перевищуючих показники тварин, що не одержували препарат.

7-денне введення таблеток «Кальцинова», підвищує час вимушеного плавання старіючих щурів до значень, в 2,26 рази перевищуючих показники тварин, що не одержували препарат.

Вплив капсул «Кальцій-Остеовіт» на час вимушеного плавання старіючих щурів (n=6)

Групи тварин	Час вимушеного плавання, мін
Контроль 3-х місячного віку	2,08 ± 0,15*
Контроль старіючих тварин	**0,63 ± 0,19
Старіючі тварини + «Кальцій-Остеовіт»	** 1,43 ± 0,22*
Старіючі тварини + «Кальцинова»	**1,55 ± 0,14*

Примітка: \* - достовірність відмінності по відношенню до контролю старіючих тварин;

\*\* - достовірність відмінності по відношенню до контролю молодих тварин (P<0,05).

#### Приклад 8

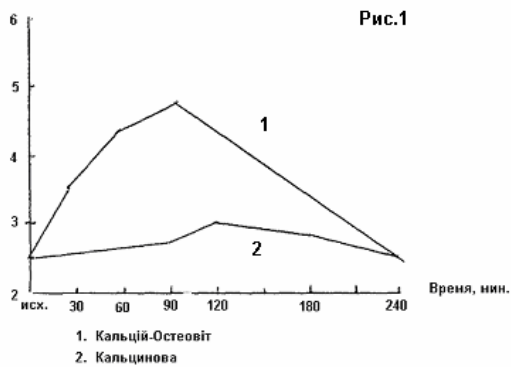
Біодоступність складу «Кальцій-Остеовіт» досліджували на 16 кроликах породи Шиншила масою тіла 2,8 - 3,4кг. Як препарат порівняння використовували таблетки «Кальцинова» виробництва фірми "KRKA" (Словенія) Препарат «Кальцій-Остеовіт» вводили тваринам внутрь, у вигляді капсульної маси, в дозі 45,6 міліграм/кг маси тіла (по атомарному кальцію). Препарат порівняння вводили у дозі, рівній дозі складу препарату, що заявляється, «Кальцій-Остеовіт» (по кальцію). Динаміку всмоктування і елімінації кальцію оцінювали по його вмісту в сироватці крові кроликів за допомогою стандартних наборів фірми "La Chema" (Чехія) в динаміці, через 30, 60, 90, 120, 180, і 240хв. після введення препаратів.

Введення препарату «Кальцій-Остеовіт» підвищує зміст кальцію в сироватці крові тварин на 30-й хвилині після введення на 37,6%. У цей же часовий інтервал таблетки «Кальцинова» ще не викликали гіперкальциємії.

На 90-й хвилині після введення препарату «Кальцій-Остеовіт» рівень кальцію підвищувався ще значніше - 87,5% . У групі тварин, яким вводили таблетки «Кальцинова», наголошувалося підвищення рівня кальцію в крові,

але істотно нижче. Зміст кальцію в сироватці крові кроликів при введенні капсул «Кальцій-Остеовіт» залишався підвищеним і через 2 і 3 години після введення. Повна нормалізація наставала до 4-ої години спостереження. Під впливом таблеток «Кальцинова» максимальне підвищення рівня кальцію в крові зазначається на 120-й хвилині - 29,1%.

Са, ммол/л



#### Приклад 9

Хвора А. 55 років ( амбулаторна карта №684/567), знаходилася на лікуванні в Інституті геронтології АМН України з діагнозом постменопаузальний остеопороз і вертебральним больовим синдромом.

Діагноз встановлений на підставі скарг пацієнтки, даних клінічного обстеження і денситометричного дослідження.

Пацієнтка приймала препарат «Кальцій-Остеовіт» по 1 капсуле 3 рази на день. Загальний курс лікування склав 90 днів. Ефективність призначення препарату оцінювалася на підставі ступеня зниження виявленості вертебрального больового синдрому, динаміки біохімічних маркерів, що характеризують кальцій-фосфорний обмін.

Відмічена тенденція до зниження больових відчуттів в грудному відділі хребта вже через 30 днів, а до кінця проведеного лікування різке зниження виявленості вертебрального больового синдрому.

Після проведеного лікування, на фоні нормалізації показників рівня кальцію і фосфору в сироватці крові спостерігалася збільшення активності лужної фосфатази (до лікування 2082,9 од., після терапії 2790,0 од.)

Таким чином, при введенні щурам, з експериментальною патологією, капсул «Кальцій-Остеовіт» у дозах 200 і 300 міліграм/кг спостерігався 100%-ний фармакологічний ефект - відсутність змін у вмісті кальцію в крові, сечі і кістковій тканині тварин по відношенню до інтактного контролю. Отже, препарат повністю компенсує кальцієву недостатність і запобігає розвитку патології.

В умовах тривалого фізичного навантаження капсули «Кальцій-Остеовіт» перешкоджають розвитку гіпокальциємії, повністю забезпечуючи кальцієм процес м'язового скорочення. Склад капсул «Кальцій-Остеовіт», володіє стимулюючою дією на обмінні процеси в умовах старіння, сприяє кращій переносимості фізичних навантажень. По швидкості всмоктування кальцію в кров'яне русло, склад лікарського препарату «Кальцій-Остеовіт» має істотну перевагу в порівнянні з таблетками «Кальцинова» на основі фосфату кальцію.

Аналізуючи таблиці відмічено певна відмінність у дії порівнюваних засобів, тобто перевага, складу лікарського засобу «Кальцій-Остеовіт», що заявляється, і високу його ефективність.

Якісний і кількісний склад складу, що заявляється, повністю вирішує поставлену задачу створення високоефективного комбінованого лікарського засобу на основі солей кальцію призначеного для лікування і профілактики захворювань при станах дефіциту кальцію і вітаміну «D» в організмі, які пов'язані з неповноцінним травленням, при підвищеному фізичному навантаженні; літнім віком; профілактиці остеопорозу (зокрема постменопаузального) і як доповнення до терапії остеопорозу; при переломах, особливе у випадках тривалої іммобілізації. Коливання кількості складу допустимо в межах, які достатні для досягнення технічної задачі.