

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

212 932 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 93 02230

(22) A bejelentés napja: 1993. 08. 02.

(51) Int. Cl.⁶

A 61 L 27/00

A 61 K 31/35

A 61 K 33/42

(40) A közzététel napja: 1995. 11. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1996. 12. 30.

(72) Feltalálók:

dr. Prezmecky, László 50%, Bázél (CH)
Englovsky Erzsébet 12%, Vác (HU)
dr. Klenk Gusztáv 12%, Budapest (HU)
dr. Horváth Tibor 7%, Budapest (HU)
dr. Miszkiewicz László 7%, Budapest (HU)
dr. Lévai Ferenc 4%, Budapest (HU)
dr. Székács Gábor 4%, Budapest (HU)
Vitányiné dr. Morvai Magdolna 4%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti
Termékek Gyára Rt., Budapest (HU)

(54) Ipriflavont, hidroxilapatitot és/vagy trikálciumfoszfátot tartalmazó gyógyászati készítmény csontiány pótlására, és eljárás a készítmény előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya patológiásan keletkező vagy művi úton kialakított csontiány pótlására szolgáló gyógyászati készítmény, mely 0,1–99,9 t% porózus hidroxilapatitot, és/vagy trikálcium-foszfátot, és 0,1–99,9 t%

7-izopropoxi-izoflavont tartalmaz, adott esetben különálló hatóanyag granulák formájában. A találmány tárgyát képezi az eljárás is a gyógyászati készítmények előállítására.

Az utolsó évtizedben egyre erősödött az igény, hogy a fogak vagy fogcsoportok elvesztését megakadályozzák és lehetőleg ne kivehető protézisekkel pótolják.

A fogágy megbetegedés miatt történő fog, illetve egy- más mellett álló fogak mozgatasakor vagy elvesztésekor az alveorális falak és ezáltal az állkapocs sorvadnak.

Patológiásan keletkezett csonthiányos sorvadt állkapocsba a fém-implantátum szilárd rögzítése problémás.

Bizonyos betegségek, például csonttumor esetén a metasztázis eltávolításakor, illetve csonttöréskor a csonthiány művi úton jön létre.

Ismert, hogy a fogászatban, illetve állkapocssebészetben a porózus hidroxilapatit (pl. CEROS[®] 80), illetve trikálciumfoszfát (pl. CEROS[®] 82) csontpótló anyagként alkalmazható.

A módszer hátránya, hogy megfelelő technikával a csonthiányos területet porózus hidroxilapatittal [apatit: $\text{Ca}_5(\text{F,OH,Cl})(\text{PO}_4)_3$] vagy trikálciumfoszfáttal feltöltve csak körülbelül 20 hónap után alakul ki olyan új csontmennyiség, amely biztonságos implantációt tesz lehetővé.

Célul tűztük ki olyan kombináció kidolgozását, mely alkalmas művi úton (pl. szájsebészeti beavatkozás, csonttumor metasztázis eltávolítása, csonttörés stb.) kialakított csonthiány pótlására, az ismert hidroxilapatittal vagy trikálciumfoszfáttal végzett csonthiány-pótló eljárás regeneratív folyamatának felgyorsítására, illetve a helyileg megfelelő csont keménységének kívánalma szerinti új csont elérésére.

Ismert, hogy a 7-izopropoxi-izoflavon (IPRIFLAVON) per. os. adagolva osteoporózis kezelésére alkalmas.

A találmány tárgya patológiásan keletkező vagy művi úton kialakított csonthiány pótlására szolgáló kombináció, amely 0,1–99,9 t% porózus hidroxilapatitot, és/vagy trikálciumfoszfátot, és 0,1–99,9 t% 7-izopropoxi-izoflavont tartalmaz, adott esetben különálló granulák formájában.

A találmány szerinti kombináció előnyösen a hidroxilapatitot vagy trikálciumfoszfátot és a 7-izopropoxi-izoflavont 1:9–9:1 tömegarányban tartalmazza.

A találmány szerinti kombináció a hatóanyagokat adott esetben különálló granulátumok formájában tartalmazza, amikor is a megfelelő tömegarányt az egyes granulátumok mennyiségének változtatásával alakítjuk ki.

Amennyiben a készítmény a találmány szerinti hatóanyagokat együttesen tartalmazza, a készítmény előnyösen oly módon állítható elő, hogy a 7-izopropoxi-izoflavon kívánt mennyiségét a porózus hidroxilapatit vagy trikálciumfoszfát felületére ismert módon felvisszük (pl. nedves granulálással).

Amennyiben a 7-izopropoxi-izoflavont önálló granulák formájában alkalmazzuk, a granulák kívánt esetben segédanyagokat is tartalmazhatnak. Segédanyagként poli-vinil-pirrolidont, avicel-t, aerosil-t, metilcellulózt, hidroxipropil-cellulózt, hidroximetilpropil-cellulózt, keményítőt, mannitot stb. alkalmazhatunk.

A csonthiány pótlásakor a csonthiányos területet

megfelelő műtéti technikával porózus hidroxilapatitot és/vagy trikálciumfoszfátot és 7-izopropoxi-izoflavont, adott esetben különálló granulák formájában tartalmazó vérrel, szérummal vagy vérpótló szerrel átnedvesített kombinációval tömítjük.

A helyileg megfelelő csont keménység oly módon érhető el, hogy az alkalmazott hidroxilapatit és/vagy trikálciumfoszfát és 7-izopropoxi-izoflavon tömegarányát, illetve szemcseméretét változtatjuk.

A fogászatban, illetve állkapocssebészetben előnyösen olyan kombinációt alkalmazunk, melyben a hidroxilapatit és/vagy trikálciumfoszfát és a 7-izopropoxi-izoflavon tömegaránya 1:1, és a hidroxilapatit és/vagy a trikálciumfoszfát szemcsemérete 0,5–0,8 mm.

A találmány szerinti kombináció következő csonthiányok esetén alkalmazható stomatológiában:

- fogak eltávolításakor a visszamaradt fogmeder feltöltésére, ezzel is a fogmeder sorvadásának a megakadályozására,
- a már súlyosan sorvadt, fogatlan fogmedrek felépítésére, a fogazat rehabilitációja céljából protézissel vagy implantációval
- állkapocs ízületek csontatrópiás betegségeinek sebészeti gyógyítására,

egyéb csonthiányos betegségeknél:

- csontdefektusok pótlására, melyek patológiás, gyulladásos, tumoros, töréses stb. betegségek következményeként jönnek létre.

A találmány szerinti kombináció alkalmazásakor előnyösen p. o. ipriflavont is adagolunk.

A találmány szerinti kombinációt illetve az alkalmazásával elérhető eredményt az alábbi példával illusztráljuk.

1. példa

Hydroxilapatit (HA) és Ipriflavon (IP) anyagok közvetlenül csontra történő hatásmechanizmusának vizsgálata

A vizsgálat nőtény Beagle kutyán történt az alábbi csoportbeosztásban.

A kutyák súlya 9–15 kg volt.

	HA:IP arány
I. kutya csoport	1:1
II. kutya csoport	6:4
III. kutya csoport	9:1
IV. kutya csoport	8:2
V. kutya csoport	IP tisztán
VI. kutya csoport	HA tisztán
VII. kutya csoport	üres csontüregek

Minden csoportban négy kutya volt, így összesen 28 kutya került operálásra és majdani értékelésre.

Műtéti leírás

Először a megfelelő méretű fogak nyak-alatti nyálkahártyáján metszést ejtettünk. A csontüregeket a kutyák alsó állcsontjának jobb oldalán alakítottuk ki a

csont vestibularis felületének irányából, a 4. számú kisőrlő fog gyökerei helyén úgy, hogy ennek a fognak mindkét gyökerét amputáltuk, és az amputációs gyökércsonk gyökércsatornáját a szájsebészeti kautélák alapján a humán orvoslásban jól bevált retrográd gyökértöméssel zártuk le.

(Cofferdam operáció dr. Prezmezky-dr. Takács által módosított változata.)

Csontüreg méretei minden kutyánál:

kb. 20 mm hosszú

kb. 8 mm széles

kb. 5 mm mély

A csontüreg bemeneti nyílását ovális, illetve félpiskóta alakúra formáltuk. A csontüregbe a hidroxilapatitot és az ipriflavont a csoportbeosztásnak megfelelő arányban összekeverve helyeztük be különálló granulák formájában úgy, hogy az anyag mennyiség helyileg nyert vérrel átitatva elérte a csontfelszín nivóját. A nyálkahártya sebet átlagban 11 csomós varrattal szorosan zártuk.

A 25. napon végeztük el 28 kutyán a csontszövet kiemelést, néhol a felette levő lágyrészt képletekkel együtt szövettani vizsgálat céljára a biopszia vételének általánosan alkalmazott módszere szerint. Az alábbi eredményeket kaptuk:

- 1:1 arányig minél nagyobb volt a két anyag arányában a „IP” mennyiség annál szignifikánsabb volt az újonnan keletkezett csont minősége és mennyisége. A csont tömörebb volt, színe egyre jobban hasonlított a környezetében levő érintetlen természetes csont színéhez (mindinkább világossárga lett) és a csont szerkezetében egyre kevesebb volt a puha, vascularizált kötőszövetes elem (színe barnás-vöröses). A legjobb eredményt csontosodási szempontból az 1:1-es arányú anyagok adták.
- A biopsziás csonthenger palástján nagyon jól láthatóak voltak a különböző érési stádiumban lévő szövetek régiói és azok határvonalai.
- A feltárt csontfelületeken, illetve a mélyben és a biopsziás csonthenger felületén „HA” vagy „IP” granulátumokat nem lehetett látni.
- A tisztán „IP”-t tartalmazó csontüregek gyógyulásánál az újonnan képződött csont relatíve kemény és egységes volt, de nem annyira, mint a „HA”+„IP” kombinációknál. Az egyes csontosodó szigetek között több volt a laza szövetszerű területe.
- A csontüregben keletkezett szövetek állagát, illetve a környező csonthoz való kapcsolatát az alkalmazott arány függvényében az alábbiakkal jellemezhetjük:

szövet állag	környező csonthoz való kapcsolódás	HA:IP
sűrű új csont	lekerekedő szögletek, nincs éles átmenetű határ a régi és új csont között	1:1
laza új csont	éles szögletek, határozott határ	9:1
laza új csont, sok vascularis puha szövet	éles szögletek	1:0
lágyszövet betüremkedés	csontszél letompulás	–

Fenti adatok egyértelműen igazolják, hogy a találmány szerinti kombináció a csont kialakulást a kontrollhoz képest gyorsítja.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Patológiásan keletkező vagy művi úton kialakított csonthiány pótlására szolgáló gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve*, hogy 0,1–99,9 t% porózus hidroxilapatitot, és/vagy trikálciumfoszfátot, és 0,1–99,9 t% 7-izopropoxi-izoflavont tartalmaz, adott esetben különálló hatóanyag granulák formájában.

(Elsőbbség: 1994. XI. 14.)

2. Az 1. igénypont szerinti kombináció, *azzal jellemezve*, hogy a hidroxilapatitot és/vagy trikálciumfoszfátot és a 7-izopropoxi-izoflavont 1:9–9:1 tömegarányban tartalmazza.

(Elsőbbség: 1994. XI. 14.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti kombináció, *azzal jellemezve*, hogy a hidroxilapatitot vagy trikálciumfoszfátot és a 7-izopropoxi-izoflavont 1:1 tömegarányban tartalmazza.

(Elsőbbség: 1994. XI. 14.)

4. Eljárás patológiásan keletkező vagy művi úton kialakított csonthiány pótlására szolgáló gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 0,1–99,9 t% porózus hidroxilapatit és/vagy trikálciumfoszfát felületére 0,1–99,9 t% 7-izopropoxi-izoflavont viszünk fel.

(Elsőbbség: 1993. VIII. 02.)

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidroxilapatitot és/vagy trikálciumfoszfátot és a 7-izopropoxi-izoflavont 1:9–9:1 tömegarányban alkalmazzuk.

(Elsőbbség: 1993. VIII. 02.)

6. A 4. vagy 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidroxilapatitot és/vagy trikálciumfoszfátot és a 7-izopropoxi-izoflavont 1:1 tömegarányban alkalmazzuk.

(Elsőbbség: 1993. VIII. 02.)