(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (PCT)

(19) Всемирная Организация Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
21 июня 2012 (21.06.2012)

WIPO | PCT

(10) Номер международной публикации
WO 2012/082014 A2

(51) Международная патентная классификация:
A61K 33/10 (2006.01) *A61P 19/00* (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2011/000914

(22) Дата международной подачи:
22 ноября 2011 (22.11.2011)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2010151157 15 декабря 2010 (15.12.2010) RU

(71) Заявитель *(для всех указанных государств, кроме US)*: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "СОЗИДАТЕЛЬ" (LIMITED LIABILITY COMPANY "SOZIDATEL")** [RU/RU]; ул. Приорова, 2а, Москва, 127299, Moscow (RU).

(72) Изобретатели; и

(75) Изобретатели/Заявители *(только для US)*: **БОЛЬШАКОВА, Анастасия Евгеньевна (BOLSHAKOVA, Anastasiya Yevgenyevna)** [RU/RU]; ул. Театральная, 9-11, Кстово, Нижегородской обл., 607651, Kstovo (RU). **БОРИШПОЛЬСКИЙ, Андрей Леонидович (BORISHPOLSKIY, Andrey Leonidovich)** [RU/RU]; ул. Маршала Тухачевского, 29-41, Москва, 123154, Moscow (RU). **КНЯЗЬКИН, Геннадий Юрьевич (KNYAZKIN, Gennadi Jrevich)** [RU/RU]; ул. Бамбуковая, 13, Сочи, 354008, Sochi (RU). **МЕЛЬНИКОВА, Нина Борисовна (MELNIKOVA, Nina Borisovna)** [RU/RU]; ул. Куйбышева, 17-25, Нижний Новгород, 603074, Nizhny Novgorod (RU). **ПОЛУХИН, Игорь Валентинович (POLUKHIN, Igor Valentinovich)** [RU/RU]; ул. Вешняковская, 37-354, Москва, 111538, Moscow (RU). **ПОЛУХИН, Олег Валентинович (POLUKHIN, Oleg Valentinovich)** [RU/RU]; Волоколамское шоссе, 15/22-123, Москва, 125080, Moscow (RU). **ПЬЯНЗИНА, Ирина Петровна (PYANZINA, Irina Petrovna)** [RU/RU]; ул. Яхромская, 1/2-24, Москва, 127411, Moscow (RU).

(74) Агент: **ЛАНЦОВА, Любовь Ивановна (LANTSOVA, Lyubov Ivanovna)**; ул. Люсиновская, 4-50, Москва, 115093, Moscow (RU).

(81) Указанные государства *(если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства *(если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны)*: ARIPO (BW, GH,

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: "MITSEPHOSPHON" PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR STIMULATING THE REGENERATION OF SUPPORTING TISSUES

(54) Название изобретения : ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ «МИЦЕФОСФОН», СТИМУЛИРУЮЩАЯ РЕГЕНЕРАЦИЮ ОПОРНЫХ ТКАНЕЙ

(57) Abstract: The invention relates to the field of medicine and pharmaceutics and, more specifically, to the creation of a pharmaceutical composition in the form of a suspension for the prevention and treatment of problems in the physiological and reparative regeneration of tissues of the musculoskeletal system, namely bone tissue and articular cartilage, and, in particular, for the treatment of osteoporosis. The pharmaceutical composition for the prevention and treatment of problems in the physiological and reparative regeneration of tissues of the musculoskeletal system, namely bone tissue and articular cartilage, comprises dimephosphon (dimethyl oxobutyl phosphonyl dimethylate), calcium carbonate in the form of the substance "Mitsellat of calcium carbonate and magnesium", a sodium salt of a polysaccharide, namely sodium hyaluronate, and water in the following component ratio (wt%): dimephosphon - 1.0-20.0; "Mitsellat of calcium carbonate and magnesium" - 1.0-30.0; sodium hyaluronate - 0.3-1.0; excipients - 6.0-18.0; water – the remainder. The pharmaceutical composition contains alcohol, nipagin and fructose as excipients. Research shows that the proposed pharmaceutical composition has a marked specific pharmacological effect, exhibiting a reparative and regenerative effect with respect to bone tissue in animals, and does not have a marked general toxic effect in different doses and routes of administration to laboratory animals. The composition does not exhibit an irritant effect, and no sensitizing effect has been observed. The proposed pharmaceutical composition is effective and safe and can be used to prevent and treat problems in the physiological and reparative regeneration of tissues of the musculoskeletal system, *inter alia* in diabetes mellitus patients.

(57) Реферат: Изобретение относится к области медицины и фармации, а именно к созданию фармацевтической композиции в виде суспензии для профилактики и лечения нарушений физиологической и репаративной регенерации тканей опорно-двигательной системы - костной ткани и суставного хряща, в частности для лечения остеопороза. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения

[продолжение на следующей странице]

WO 2012/082014 A2

GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— *без отчёта о международном поиске и с повторной публикацией по получении отчёта (правило 48.2(g))*

нарушений физиологической и репаративной регенерации тканей опорнодвигательной системы - костной ткани и суставного хряща, включает димефосфон (диметилоксобутилфосфонилдиметилат), кальция карбонат в виде субстанции «Мицеллат углекислого кальция и магния», натриевую соль полисахарида - гиалуронат натрия и воду при следующем соотношении компонентов, мас. %: Димефосфон 1,0-20,0 Субстанция «Мицеллат углекислого 1,0-30,0 кальция и магния» Натрия гиалуронат 0,3-1,0 Вспомогательные вещества 6,0 - 18,0 Вода остальное Фармацевтическая композиция в качестве вспомогательных ве- ществ содержит спирт, нипагин, фруктозу. Проведенные исследования доказали, что предлагаемые фармацевтические композиции обладают выраженным специфическим фармакологическим действием, проявляя репаративно-регенерационное действие по отношению к костной ткани животных, и не оказывают выраженного общетоксического действия при различных дозах и путях поступления в организм экспериментальных животных. Композиции не обладают раздражающим действием, сенсибилизирующего действия не выявлено. Предложенные фармацевтиче- ские композиции являются эффективным и безопасным средством и могут использоваться для профилактики и лечения нарушений физиологической и репаративной регенерации тканей опорно-двигательной системы, включая и больных сахарным диабетом.

Фармацевтическая композиция «Мицефосфон», стимулирующая регенерацию опорных тканей

Изобретение относится к области медицины и фармации, а именно к созданию фармацевтической композиции в виде суспензии для профилактики и лечения нарушений физиологической и репаративной регенерации тканей опорно-двигательной системы – костной ткани и суставного хряща, в частности для лечения остеопороза.

Остеопороз – метаболическое заболевание костей, определяющееся как генерализованная потеря костной массы, превосходящая возрастную и половую нормы, что приводит к снижению физической прочности кости и развитию переломов. [Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни – М. : Медицина, 1997 – с. 257-295, 439-446]

Потеря костной массы, а, следовательно, и заболевание остеопорозом обусловлены следующими причинами. Во-первых, это возникновение ацидоза при метаболических нарушениях (например, при неправильном питании), увеличивающих выведение кальция с мочой. [Lindsay D.W., Dempster R. Osteoporosis // Lancet, 1993, vol. 341, H3, p.341-386] Во-вторых, нарушение обмена веществ, связанное с возрастными изменениями. Так, изменение обмена веществ при атеросклерозе и уменьшение в кости содержания альбумина является ведущим фактором в нарушении кальциевого обмена, поскольку альбумин необходим для транспорта кальция в кость и обратно. [Суслов Е.И. Роль возрастных изменений сосудов и атеросклероза в генезе остеопороза // Морфология. – Киев, 1975. – Вып. 2. – с. 154-157] В-третьих, это снижение уровня необходимых гормонов, микроэлементов (например, марганца, магния, меди, железа и др.), витаминов группы D, нарушающих гомеостаз кальция. В-четвертых, усиление перекисного окисления липидов, играющего важную роль в реализации хрящевой и костной деструкции. [Чернов Ю.Н. и

др. Остеопороз: критические звенья патогенеза и пути фармакологической коррекции // В мире лекарств. Серия «Пожилой пациент». – № 2. – 2000.] Кроме того, необходимо учитывать сочетание определенных факторов риска (гиподинамия, курение и др.).

В образовании и сохранении костной ткани существенное значение имеет кальций и фосфор. В костях кальций представлен фосфатами — $Ca_3(PO_4)_2$ (85%), карбонатами — $CaCO_3$ (10%), солями органических кислот — лимонной и молочной (около 5%). Вне скелета кальций содержится во внеклеточной жидкости и практически отсутствует в клетках. В состав плотного матрикса кости, наряду с коллагеном, входит фосфат кальция — кристаллическое минеральное соединение, близкое к гидроксиапатиту $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Часть ионов Ca^{2+} замещена ионами Mg^{2+}, незначительная часть ионов OH^- — ионами фтора, которые повышают прочность кости. Минеральные компоненты костной ткани находятся в состоянии химического равновесия с ионами кальция и фосфата сыворотки крови. Клетки костной ткани могут ускорять отложение или, наоборот, растворение минеральных компонентов при локальных изменениях pH, концентрации ионов Ca^{2+}, HPO_4^{2-}, хелатообразующих соединений (Д. Мецлер, 1980).

В плазме крови содержатся фракции связанного с белком (недиффундирующего) кальция (0,9 ммоль/л) и диффундирующего: ионизированного (1,1-1,4 ммоль/л) и неионизированного (0,35 ммоль/л). [Клаттер У. Нарушения минерального обмена и костного метаболизма // Терапевтический справочник Вашингтонского университета. Под ред. М. Вудли и А. Уэлан. М., Практика, 1995. – с. 502-601; Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия / Пер. с англ. – М., СПб. : Бином, Невский диалект, 2002. – 348 с.]

Биологически активным является ионизированный кальций, он проникает в клетки через мембраны, неионизированная форма связана с

белками (альбумином), углеводами и другими соединениями. В зависимости от значения pH уровень связывания изменяется. Диапазон колебаний концентрации ионизированного кальция при pH 7,4 составляет от 4,75 до 5,20 мг/100 мл, а процент несвязанного кальция увеличивается при ацидозе и снижается при алкалозе. [Цыганенко А.Я. Клиническая биохимия (Учебное пособие для студентов медицинских вузов) / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, И.В. Завгородний. – М. : Триада-Х, 2002. – с. 197-199]

Наиболее эффективными лекарственными препаратами для фармакотерапии и профилактики остеопороза в настоящее время считаются фосфорорганические соединения такие как бисфосфонаты, более эффективно ингибирующие костную резорбцию. Это приводит к сокращению потери костной массы, нормализации показателей костного обмена с уменьшением болей в костях, снижением риска возникновения переломов и улучшением качества жизни больных.

Недостатками использования этого класса препаратов являются возможные расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (запоры или диарея, метеоризм, боли в области желудка, эзофагит), аллергические реакции (кожная сыпь, эритема), головная боль, возможность возникновения ацидоза, необходимость дополнительного введения больших доз препаратов кальция, которые вызывают задержку всасывания препаратов этого класса. [Машковский М.Д. Лекарственные средства, 15-изд. – М. : РИА «Новая волна» : Издатель Умеренков, 2008. – с. 689-692]

Известна фармацевтическая композиция – остеогенон (таблетки, покрытые оболочкой по 830 мг) фирмы Pierre Fabre Medicament Production (Франция), представленная в виде оссеин-гидроксиапатитного комплекса, который включает неколлагеновые пептиды/белки 75 мг, коллагеновые белки 216 мг, (что соответствует при-

мерно 291 мг оссеина), кальций 178 мг и фосфор 82 мг (что соответствует примерно 444 мг гидроксиапатита). [Машковский М.Д. Лекарственные средства, 15-изд. – М. : РИА «Новая волна» : Издатель Умеренков, 2008. – 692 с.]

Остеогенон оказывает двойное действие: стимулирует костеобразование (остеобласты за счет оссеинового компонента) и тормозит резорбцию костной ткани (остеокласты благодаря входящему в гидроксиапатит неорганическому кальцию). Препарат применяют для профилактики и лечения остеопороза различной этиологии.

Недостатком остеогенона является высокая подверженность микробной контаминации коллагенов и уроновых кислот, плохая усвояемость гидроксиапатитного комплекса, содержащего кальций в гидроксиапатите в неионизованном состоянии, а также необходимость введения в состав большого количества стабилизаторов и консервантов.

Наиболее близким аналогом к предлагаемому изобретению является фармацевтическая композиция (патент РФ №2327478, опубл. 2008 г.), выбранная нами за прототип. Данная композиция применяется для профилактики и лечения нарушений физиологической и репаративной регенерации тканей опорно-двигательной системы – костной ткани и суставного хряща. Композиция включает набор основных ингредиентов минеральной фазы и внеклеточного матрикса опорных тканей: кальция, фосфора, аминокислот, гексозаминов, уроновых кислот.

Недостатками данного состава являются следующие. Во-первых, в препарате «Хондропорон», получаемом в соответствии с прототипом, отмечается неопределенность состава по уроновым кислотам и фосфорсодержащего компонента. В соответствие с прототипом уроновые кислоты получают смешением гидролизатов деминерализованного костного матрикса и гиалинового хряща аорты баранов в соотношении 1:2 (многокомпонентная смесь биологически активных веществ), что не

обеспечивает постоянства концен- трации и чистоту уроновых кислот. Во-вторых, кальций в препарате содержится в смеси минералов в неионизованном виде, что резко снижает его биоусвояемость. В-третьих, не устраняется одна из основных причин возникновения остеоропоза – ацидоз. [Lindsay D.W., Dempster R. Osteoporosis // Lancet. – 1993. – vol. 341. – H3. – p. 341-386] В-четвертых, терапия данными препаратами должна сопровождаться применением микроэлементов, таких как магний, марганец и медь. И, наконец, данное лекарственное средство не уменьшает перекисное окисление липидов, играющее важную роль при возникновении остеопороза.

Задачей настоящего изобретения является разработка фармацевтической композиции для профилактики и лечения нарушений физиологической и репаративной регенерации тканей опорно-двигательной системы (костной ткани и суставного хряща), в частности, остеопороза, позволяющей повысить биоусвояемость кальция и фосфора, снизить ацидоз, усилить антиоксидантный индекс препарата, повысить эффективность фармацевтической композиции за счет присутствия магния и микроэлементов (меди и марганца) в составе «Мицеллата углекислого кальция и магния», а также улучшить чистоту компонентов.

Техническим результатом, достигаемым при реализации настоящего изобретения, является уменьшение потери костной массы, превосходящей возрастную и половую нормы, увеличение физической прочности кости, более раннее восстановление мягких тканей в случае переломов, сокращение сроков сращивания переломов типа A3 (поперечный), типа B2 (клиновидный), типа C2 (сегментарный), сложных переломов тела и ветви седалищной кости, челюстно-лицевых переломов, а также коррекция уровня кальция, магния и фосфора в сыворотке крови за счет уменьшения ацидоза, улучшения антиоксидантного статуса.

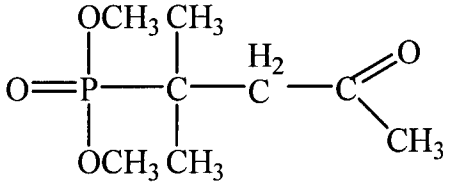
Поставленная задача достига- ется созданием фармацевтической композиции, способной регулировать кальций-фосфорный обмен в костной ткани за счет ингибирования резорбции костной ткани, повысить биодоступность за счет использования соединения фосфора в виде димефосфона (диметилоксобутилфосфонилдиметилата), ультратонкой водной суспензии отрицательно заряженного карбоната кальция в виде субстанции "Мицеллат углекислого кальция и магния", биологически активного вещества из класса уроновых кислот – натрия гиалуроната и воды. Композиционный состав включает, мас. %:

Димефосфон	1,0 – 20,0
Субстанция «Мицеллат углекислого кальция и магния»	1,0 – 30,0
Натрия гиалуронат	0,3 – 1,0
Вспомогательные вещества	6,0 – 18,0
Вода	остальное

В качестве вспомогательных веществ используют спирт, нипагин, фруктозу.

Композиция условно названа «Мицефосфон».

В фармацевтическую композицию для снижения резорбции костной ткани вводится соединение фосфора в виде димефосфона, содержащего в качестве примесей нетоксичные продукты гидролиза:



Молекула димефосфона, ввиду сходства по химической структуре, вероятнее всего будет воспроизводить механизм действия бисфосфонатов, которые прочно связываются с кристаллами гидроксиапатита кости

и благодаря химической и биологи- ческой стабильности сохраняются в костной ткани многие месяцы и годы. При резорбции кости, вероятно, происходит локальное высвобождение димефосфона, его проникновение в костный матрикс остеокластов в результате фагоцитоза, ингибирование пренилирования G-белков и повреждение остеокластов, вызывая их апоптоз. Соответственно, уменьшается интенсивность резорбции кости и снижается опасность переломов.

Кроме того, димефосфон является эффективным регулятором метаболических процессов, в т.ч. ацидоза [А.С. №1291152, опубл. 1987 г.], и проявляет антиоксидантные свойства. [В.Г.Малышев, И.В. Федосейкин. Влияние димефосфона на гомеостаз организма. – М.: Наука, 2007. – 215 с.]

Карбонаты кальция и магния используются в виде субстанции "Мицеллат углекислого кальция и магния ", при массовом соотношении карбонатов кальция и магния в отрицательно заряженной суспензии от 99:1 до 95:5.

«Мицеллат углекислого кальция и магния» представляет собой сложную отрицательно заряженную суспензию, содержащую карбонаты кальция и магния в мицеллярной форме, причем мицеллы имеют переменный состав:

$$\{(CaCO_3)_n \cdot nCO_3^{2-} (n-x)\ Ca^{2+}\}\ xCa^{2+}$$

$$\{(CaCO_3)_n \cdot nHCO_3^{-} (n-x)\ Ca^{2+}\}\ xCa^{2+}$$

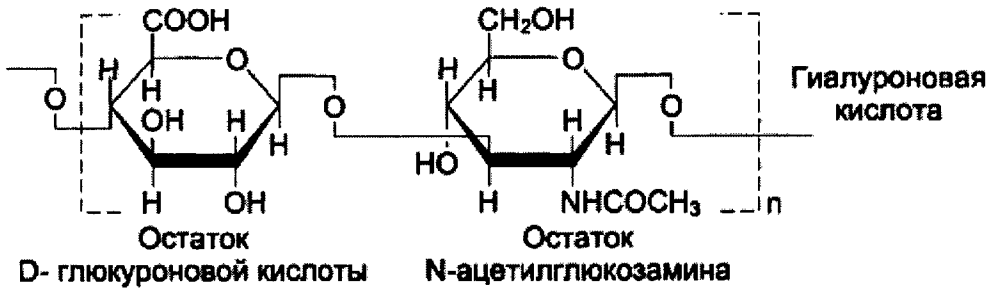
$$\{(MgCO_3)_n \cdot nCO_3^{2-} (n-x)\ Mg^{2+}\}\ xMg^{2+}$$

Кроме того, суспензия содержит микроэлементы марганца, меди и железа (ТУ 5743-001-43646913-2006).

Уникальная способность кальция усваиваться организмом из «Мицеллата углекислого кальция и магния» обусловлена отрицательным зарядом частицы мицеллы, создаваемым ионами HCO_3^- и CO_3^{2-}. Такие час-

тицы обладают высокой биодос- тупностью, повышая биоусвояемость кальция.

Для длительного сохранения названного состава «Мицеллата углекислого кальция и магния», действие которого основано на отрицательном заряде частицы мицелл, в состав фармацевтической композиции введен полисахарид из класса гликозаминогликанов – соль эндогенной гиалуроновой кислоты.



Нами предлагается использовать гиалуронат натрия, способный адсорбироваться на частице мицеллы без изменения ее заряда. В целом, мицелла всегда электронейтральна, заряд частицы определяется адсорбированными ионами, прочно связанными с частицей мицеллы. На рисунке прочно связанные ионы, в данном случае отрицательные HCO_3^- и CO_3^{2-}, изображены в виде знака минус внутри частицы, а противоионы – Ca^{2+} и Mg^{2+} – в виде знака плюс.

Краткое описание чертежей.

В исходной суспензии «Мицеллат углекислого кальция и магния» суммарный заряд и дзетта-потенциал мицеллы равен нулю (рисунок 1А). В фармацевтической композиции в отсутствии полисахаридной «защиты» возможно изменение заряда частицы, поскольку другие компоненты способны либо адсорбироваться на поверхности частицы, либо реагировать с противоионами (рисунок 1 Б).

Предполагается, что гиалуроновая кислота имеет двухспиральную сетчатую структуру, внутрь ячеек которой могут попадать отрицательно заряженные ионы и коллоидные частицы. [Мецлер Д. Биохимия. Хими-

ческие реакции в живой клетке / Д. Мецлер ; Пер. с англ. под ред. А.Е. Брауштейна, Л.М. Гинодмана, Е.С. Северина. – Том 1. – М. : Мир, 1980. – 121 с.] Звено глюкуроновой кислоты, существующей в виде натриевой соли, и N-ацетилглюкозаминовое звено в гиалуроновой кислоте в целом электронейтральны и способствуют захвату отрицательно заряженных частиц суспензии «Мицеллат углекислого кальция и магния», препятствуя взаимодействию с другими компонентами композиции (рисунок 1 В).

С другой стороны, гиалуроновая кислота структурирует суспензию и проявляет обволакивающее и регенерирующее действие, тем самым, защищая систему желудочно-кишечного тракта. [Goa K.L., Benfield P. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophtalmology and its therapeutic potential in joint disease and wound healing // Drugs. – 1994. – V. 47. – N 3. – P. 536-566]

Фруктоза в качестве вспомогательного вещества выполняет функцию подсластителя, в связи с чем фармацевтическая композиция может быть рекомендована для больных сахарным диабетом.

В качестве консерванта выбран спиртовой раствор нипагина. Известно, что нипагин, представляющий собой метиловый эфир парагидроксибензойной кислоты (парабен), за счет малой токсичности рекомендуется для консервирования лекарственных препаратов, предназначенных для внутреннего применения, в частности гормональных средств. Кроме этого, именно этот представитель парабенов лучше всего сочетается с гликозаминогликанами (гиалуроновой кислотой).

Пример получения композиции:

В реактор с мешалкой к 30 мл воды внести от 0,3 до 1,0 г натрия гиалуроната, добавить при перемешивании от 1 до 30 г субстанции «Мицеллата углекислого кальция и магния», затем от 5 до 15 г фруктозы. После этого добавить от 1 до 20 г димефосфона, от 1,5 до 2,5 г спир-

та, от 0,15 до 0,24 г нипагина. По- лученную смесь довести водой до 100 г.

Состав композиции следующий, мас. %:

Димефосфон	1,0 – 20,0
Субстанция «Мицеллат углекислого кальция и магния»	1,0 – 30,0
Натрия гиалуронат	0,3 – 1,0
Спирт	1,5 – 2,5
Нипагин	0,15 – 0,24
Фруктоза	5,0 – 15,0
Вода	до 100

Композиция представляет собой суспензию.

Использование комплексной терапии, включающей индивидуальное использование «Мицеллата углекислого кальция и магния», димефосфона и гиалуроната натрия, не приводит к достигаемому результату. Результат, достигаемый при реализации настоящего изобретения, обусловлен химической и биологической стабильностью кальциевого комплекса димефосфона на поверхности отрицательно заряженной частицы мицеллы, стабилизированного гиалуронатом натрия, и его способностью проникать в костный матрикс остеокластов, ингибировать пренилирование G-белков и повреждать остеокласты, и, соответственно, уменьшать интенсивность резорбции кости.

Составы предлагаемых композиций приведены в таблице 1.

Таблица 1

Составы предлагаемой фармацевтической композиции

№ примера / Состав водной	1	2	3	4	5	6	7	8	Прототип*, %

суспензии, %									
Димефосфон	1	5	8	10	14	16	18	20	Соединение фосфора 20-50
Субстанция «Мицеллата углекислого кальция и магния»	1	5	7	10	15	20	25	30	Соединение кальция 30-70
Натрия гиалуронат	1,0	0,3	0,7	0,6	0,4	1,0	0,3	0,6	Уроновая кислота 2-10
Спирт	1,5	1,7	1,8	2,0	2,3	2,4	2,5	2,5	-
Нипагин	0,15	0,17	0,18	0,20	0,22	0,23	0,24	0,24	-
Фруктоза	5	7	9	10	13	14	15	15	

* Патент РФ 2327478

Состав № 4 является предпочтительным.

Доклиническое изучение эффективности фармакологического действия и безопасности предлагаемой композиции проводилось в Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ ВПО «Нижегородской государственной медицинской академии Росздрава» (ЦНИЛ ГОУ ВПО «НижГМА Росздрава») в соответствии с требованиями Приказа Минздрава России от 19.06.03 № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации», а также согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М. : Медицина, 2005. – 832 с. Содержание и уход за животными соответствовали международным правилам содержания и использования лабораторных животных – Guide for care

and use of laboratory animals. ILAR publication, 1996, NationalAcademy Press.

Специфическое фармакологическое действие изучено при моделировании глюкокортикоидного остеопороза у крыс, полученных из питомника «Столбовая» ГУ НЦ БМТ РАМН, путем ежедневного внутрибрюшинного введения животным гидрокортизона ацетата.

Проведенные исследования доказали, что предлагаемые фармацевтические композиции обладают выраженным специфическим фармакологическим действием, проявляя репаративно-регенерационное действие по отношению к костной ткани животных, и не оказывают выраженного общетоксического действия при различных дозах и путях поступления в организм экспериментальных животных. Композиции не обладают раздражающим действием, сенсибилизирующего действия не выявлено.

Предложенные фармацевтические композиции являются эффективным и безопасным средством и могут использоваться для профилактики и лечения нарушений физиологической и репаративной регенерации тканей опорно-двигательной системы, включая и больных сахарным диабетом.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения нарушений физиологической и репаративной регенерации тканей опорно-двигательной системы – костной ткани и суставного хряща, включающая соединение фосфора, кальция карбонат, натриевую соль полисахарида и вспомогательные вещества, отличающаяся тем, что соединение фосфора представлено димефосфоном (диметилоксобутилфосфонилдиметилат), кальция карбонат в виде субстанции «Мицеллат углекислого кальция и магния», натриевая соль полисахарида – гиалуронат натрия и вода при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Димефосфон	1,0 – 20,0
Субстанция «Мицеллат углекислого кальция и магния»	1,0 – 30,0
Натрия гиалуронат	0,3 – 1,0
Вспомогательные вещества	6,0 – 18,0
Вода	остальное

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве вспомогательных веществ используют спирт, нипагин, фруктозу.

Рисунок 1 (А-Б-В)

