



(19) **UA** (11) **81 973** (13) **C2**  
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200603750, 24.06.2004

(24) Дата начала действия патента: 25.02.2008

(30) Приоритет: 05.09.2003 US 10/657,019

(46) Дата публикации: 25.10.2008<sub>A61K</sub> 31/51

|                         |      |        |
|-------------------------|------|--------|
| 20070101AFI20071008ВНУА | A61K | 31/198 |
| 20070101ALI20071008ВНУА | A61K | 31/525 |
| 20070101ALI20071008ВНУА | A61K | 31/593 |
| 20070101ALI20071008ВНУА | A61K | 33/00  |
| 20070101CLI20071008ВНУА | A61P | 19/00  |
| 20070101CLI20071008ВНУА |      |        |

(86) Заявка РСТ:  
РСТ/EP2004/006841, 20040624

(72) Изобретатель:

Рат Маттиас, ZA,  
Нетке Шриранг, US,  
Руми Вахид М., US,  
Иванов Вадим, US,  
Недзвецьки Александра, US

(73) Патентовладелец:

Рат Маттиас, ZA

(54) КОМПОЗИЦИЯ, ПРИГОДНАЯ ДЛЯ УСКОРЕНИЯ СРАЩИВАНИЯ КОСТЕЙ, И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Представленное изобретение касается композиции, которая является эффективной для ускорения сращивания костей у человека, которая содержит лизин, пролин, аскорбиновую кислоту, медь, витамин В<sub>6</sub>, витамин А, витамин D<sub>3</sub>, витамин Е, витамин В<sub>1</sub>, витамин В<sub>2</sub>, ниацин, фолиевую кислоту, витамин В<sub>12</sub>, биотин, пантотеновую кислоту, кальций, фосфор, магний, цинк, селен, марганец, хром, молибден, калий,

биофлавоноиды из цедры цитрусовых фруктов, аргинин, цистеин, инозитол, карнитин, коэнзим Q<sub>10</sub> и пикногенол.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2008, N 4, 25.10.2008. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 8 1 9 7 3 C 2

U A 8 1 9 7 3 C 2



(19) **UA** (11) **81 973** (13) **C2**  
 (51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200603750, 24.06.2004

(24) Effective date for property rights: 25.02.2008

(30) Priority: 05.09.2003 US 10/657,019

(46) Publication date: 25.10.2008<sub>A61K</sub> 31/51

|                         |      |        |
|-------------------------|------|--------|
| 20070101AFI20071008BHUA | A61K | 31/198 |
| 20070101ALI20071008BHUA | A61K | 31/525 |
| 20070101ALI20071008BHUA | A61K | 31/593 |
| 20070101ALI20071008BHUA | A61K | 33/00  |
| 20070101CLI20071008BHUA | A61P | 19/00  |
| 20070101CLI20071008BHUA |      |        |

(86) PCT application:  
 PCT/EP2004/006841, 20040624

(72) Inventor:  
 Rath Matthias, ZA,  
 Netke Shrirang, US,  
 Rumi Vakhid M., US,  
 Ivanov Vadim, US,  
 Nedzvetski Aleksandra, US

(73) Proprietor:  
 Rath Matthias, ZA

(54) **COMPOSITION EFFECTIVE IN FACILITATING BONE HEALING AND USE THEREOF**

(57) Abstract:

The present invention provides a nutritional composition effective in facilitating bone healing in human, comprising lysine, proline, ascorbic acid, copper, vitamin B<sub>6</sub>. The nutritional composition contains 27-34% wt lysine, 14-16% wt proline, and 42-47% wt ascorbic acid. The nutritional composition further comprises vitamin A, vitamin D<sub>3</sub>, vitamin E, vitamin B<sub>1</sub>, vitamin B<sub>2</sub>, niacin, folic acid, vitamin B<sub>12</sub>, biotin, pantothenic acid, calcium, phosphorus, magnesium, zinc, selenium, manganese, chromium, molybdenum,

potassium, citrus fruit peel bioflavanoids, arginine, cysteine, inositol, carnitine, coenzyme Q<sub>10</sub>, and pycnogenol. The present invention also relates to uses of the nutritional composition in human for facilitating bone healing.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 4, 25.10.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 8 1 9 7 3 C 2

U A 8 1 9 7 3 C 2



(19) **UA** (11) **81 973** (13) **C2**  
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
а200603750, 24.06.2004

(24) Дата набуття чинності: 25.02.2008

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької  
конвенції : 05.09.2003 US 10/657,019

(46) Публікація відомостей про видачу патенту  
(деклараційного патенту): 25.10.2008<sub>A61K</sub> 31/51  
20070101AFI20071008ВНУА А61K 31/198  
20070101ALI20071008ВНУА А61K 31/525  
20070101ALI20071008ВНУА А61K 31/593  
20070101ALI20071008ВНУА А61K 33/00  
20070101CLI20071008ВНУА А61P 19/00  
20070101CLI20071008ВНУА

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки  
відповідно до договору РСТ:  
РСТ/ЕР2004/006841, 20040624

(72) Винахідник(и):  
Рат Маттіас, ZA,  
Нетке Шріранг, US,  
Румі Вахід М., US,  
Іванов Вадім, US,  
Недзвецькі Александра, US

(73) Власник(и):  
Рат Маттіас, ZA

(54) КОМПОЗИЦІЯ, ПРИДАТНА ДЛЯ ПРИСКОРЕННЯ ЗРОЩЕННЯ КІСТОК, ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Представлений винахід стосується композиції,  
що є ефективною для прискорення зрощення кісток  
у людини, яка містить лізин, пролін, аскорбінову  
кислоту, мідь, вітамін В<sub>6</sub>, вітамін А, вітамін D<sub>3</sub>,  
вітамін Е, вітамін В<sub>1</sub>, вітамін В<sub>2</sub>, ніацин, фолієву

кислоту, вітамін В<sub>12</sub>, біотин, пантотенову кислоту,  
кальцій, фосфор, магній, цинк, селен, марганець,  
хром, молібден, калій, біофлавоноїди з цедри  
цитрусових фруктів, аргінін, цистеїн, інозитол,  
карнітин, коензим Q<sub>10</sub> та пікногенол.

U A 8 1 9 7 3 C 2

U A 8 1 9 7 3 C 2

## Опис винаходу

Представлений винахід загалом стосується харчових композицій для прискорення зрощення кісток та їх застосування.

Кістка є динамічно існуючою тканиною, яка постійно оновлюється шляхом резорбції та відкладення кісткового матриксу. Стабільність кістки залежить від прилеглої сполучної тканини. Oxlund H. та ін. було показано, що оптимально структурований колаген є найбільш важливим для міцності кістки, ніж густина кісткової тканини та її насиченість кальцієм [Bone, 1996; 19: 479-84]. Було виявлено, що концентрація поперечних зшивань між колагеновими волокнами в кістці, ураженій остеопорозом, на 30% менша. Knot L. та ін. показали, що структура колагену та просторова побудова його волокон є критичним фактором для відкладення мінералів та щільності кістки, і що мікропобудова колагену визначає міцність кістки [Bone, 1998; 22: 181-7. Sawas M. та ін.] було показано, що втрата колагену, викликана недостатнім харчування є головною причиною втрати кісткової маси [J. Obstetr. Gynecol.. 1989; 96: 1392-4]. Жінки, що страждають на анорексію, в дослідженнях показали густину кісткової тканини нижчу на 18% в хребті та на 25% в стегні. Зменшення кісткової маси пов'язане з 22% зменшенням колагену в шкірі.

Процес зрощення після перелому кістки є впорядкованим процесом, що включає багато фаз, які складаються з: i) утворення гематоми; ii) утворення фібро-хрящового мозолу; iii) утворення кісткового мозолу; та iv) реконструкція кістки. Протягом процесу зрощення поліпотентні клітини, що знаходяться поблизу кісткового перелому, видозмінюються в остеобласти та хондроцити. Остеобласти спочатку утворюють остеοїдні тканини, і вони відкладаються на колагенових волокнах. Хондроцити приводять до утворення гіпертрофованих хондроцитів, що відкладаються на мінералізованому матриксі з утворенням кальцінованого хряща, який потім трансформується в компактну кістку.

Не зважаючи на успіхи в ортопедичній техніці, зрощення кісткових переломів є довготривалим процесом, який часто потребує тижнів, якщо не місяців. Пацієнт часто потерпає від значних обмежень рухів протягом декількох тижнів. Прискорення відновлення кісток та зрощення переломів (тобто, зменшення часу зрощення) повинно бути значним полегшенням для пацієнта. Це особливо бажано для підлітків, оскільки ця вікова група найменше підкорюється рекомендаціям лікарів. Якщо лікарі рекомендують підлітку використовувати милиці протягом певного періоду часу, вони часто самі позбавляються милиць значно раніше, ніж це рекомендовано.

В [патенті США №6,258,778] описується спосіб посилення репарації кісток та хрящів шляхом призначення хворому ангіотензину та його аналогів. В [патенті США №5,502,074] розкривається спосіб прискорення зрощення кісток з використанням бензотіофенів. Безпечність застосування цих лікарських засобів не встановлена. Наприклад, відомо, що ангіотензин має значний вплив на серцево-судинну систему та нирки, і його використання пацієнтами з серцевою та нирковою недостатністю має бути обмежено.

В [патенті США №6,061,597] описується застосування стимуляції резонансними частотами для прискорення зрощення переломів. В [патенті №6,290,714] описується низькорівнева лазерна терапія при лікуванні переломів кісток. Ефективність таких підходів не показана і потребує значних витрат, пов'язаних з візитами до лікаря, та/або комп'ютерного обладнання. Жоден з цих методів не був клінічно випробуваний.

В [патенті №5,232,709] описується харчова добавка, що має велику дозу кальцію, яку використовують для лікування втрати кісткової маси. Призначення пацієнтові з переломом кістки великої дози кальцію повинно приводити до мінералізації кісткової тканини швидше, ніж поповнення кісткового колагену. Збільшувана мінералізація кісток викликає подальше затвердіння кісткової тканини. Видозмінена внаслідок цих процесів кістка стає з часом більш ламкою, що робить її схильною до складних переломів та руйнування під навантаженням.

Існує постійна необхідність в забезпеченні безпечного, зручного, прийняттого за витратами та ефективного підходу до прискорення зрощення кісток (тобто, зменшення часу зрощення кісткових переломів) у людей.

Таким чином, технічна проблема, що лежить в основі представленого винаходу, повинна розглядатися як забезпечення засобів та способів для вирішення такої необхідності. Ця технічна проблема вирішується втіленнями, охарактеризованими у формулі винаходу.

Таким чином, представлений винахід стосується харчової композиції, яка містить лізин, пролін, аскорбінову кислоту, мідь та вітамін В<sub>6</sub>. Нутрицевтична композиція є придатною для використання людьми і є ефективною для прискорення зрощення кісток. Нутрицевтична композиція є також придатною для застосування в їжі тварин. Переважно, згаданю твариною є ссавець, найбільш переважно, собака, кіт або кінь.

Переважно, нутрицевтична композиція містить 27-34 у лізин, 14-15ваг.% проліну та 42-47ваг.% аскорбінової кислоти.

Переважно, нутрицевтична композиція призначається перорально. Переважно, рекомендована кількість складає 1,010мг-8г лізину, 560мг-4г проліну, 1,500мг-9г аскорбінової кислоти, 2г-6мг міді та 0,5мг-10мг вітаміну В<sub>6</sub>. Більш переважно, рекомендована кількість складає 230мг-10г лізину, 120мг-5г проліну, 360мг-15г аскорбінової кислоти, 1,5мкг-20мг міді та 0,2мг-20мг вітаміну В<sub>6</sub>. Найбільш переважно, рекомендована кількість складає 1,010мг лізину, 560мг проліну, 1,500мг аскорбінової кислоти, 330мкг міді та 10мг вітаміну В<sub>6</sub>.

Переважно, денна доза харчової композиції складає (в залежності від статі суб'єкту та середньої ваги тіла, визначеної в 72кг) 3,2-139мг/у лізин, 1,7-69,4мг/кг проліну, 5-208,3мг/кг аскорбінової кислоти, 0,02-278г/кг міді, 2,78-279г/кг вітаміну В<sub>6</sub>.

Більш переважно, денна доза харчової композиції складає 14-111мг/кг лізину, 7,8-55,6мг/кг проліну, 20,8-125мг/кг аскорбінової кислоти, 0,03-3,3г/кг міді та 6,94-139мкг/кг вітаміну В<sub>6</sub>.

Найбільш переважно, денна доза харчової композиції складає 14мг/кг лізину, 7,8мг/кг проліну, 20,8мг/кг аскорбінової кислоти, 4,6г/кг міді, 139г/кг вітаміну В<sub>6</sub>.

Переважно, нутрицевтична композиція додатково містить вітамін А, вітамін D<sub>3</sub>, вітамін Е, вітаміну В<sub>1</sub>, вітамін В<sub>2</sub>, ніацин, фолієву кислоту, вітамін В<sub>12</sub>, біотин, пантотенову кислоту, кальцій, фосфор, магній, цинк, селен, марганець, хром, молібден, калій, біофлавоноїди з цедри цитрусових фруктів, аргінін, цистеїн, інозитол, карнітин, коензим Q<sub>10</sub> та пікногенол.

Переважно, рекомендована кількість складає 67г-100мг вітаміну А, 0,7мкг-50мкг вітаміну D<sub>3</sub>, 0,7мкг-50мкг вітаміну Е, 1,4мг-8мг вітаміну В<sub>1</sub>, 1,4мг-8мг вітаміну В<sub>2</sub>, 9мг-250мг ніацину, 18мкг-500мкг фолієвої кислоти, 4мкг-100мкг вітаміну В<sub>12</sub>, 13г-400мкг біотину, 8мг-100мг пантотенової кислоти, 7мг-40мг кальцію, 3мг-300мг фосфору, 40мг-200мг магнію, 0,5мг-10мг цинку, 20г-300мг селену, 0,8мг-15мг марганцю, 2мкг-200мкг хрому, 0,8мкг-100мг молібдену, 4мг-300мг калію, 20мг-500мг біофлавоноїдів з цедри цитрусових фруктів, 10мг-500мг аргініну, 10мг-400мг цистеїну, 5мг-400мг інозитолу, 5мг-400мг карнітину, 1,6мг-70мг коензиму Q<sub>10</sub> та 1,6мг-70мг пікногенолу.

Більш переважно, рекомендована кількість складає 166мкг-50мг вітаміну А, 1,65мкг-20мкг вітаміну D<sub>3</sub>, 1,65мкг-20мкг вітаміну Е, 3,5мг-7мг вітаміну В<sub>1</sub>, 3,5мг-7мг вітаміну В<sub>2</sub>, 22,5мг-100мг ніацину, 45мкг-300мкг фолієвої кислоти, 10мкг-50мкг вітаміну В<sub>12</sub>, 32мкг-300мкг біотину, 20мг-60мг пантотенової кислоти, 17г-35мг кальцію, 7мг-100мг фосфору, 50мг-100мг магнію, 3мг-8мг цинку, 30мкг-250мг селену, 1мг-3,25мг марганцю, 2мкг-75мкг хрому, 2мкг-75мкг молібдену, 8мг-200мг калію, 50мг-250мг біофлавоноїдів з цедри цитрусових фруктів, 100мг-300мг аргініну, 80мг-200мг цистеїну, 80мг-200мг інозитолу, 80мг-200мг карнітину, 3мг-35мг коензиму Q<sub>10</sub> та 3мг-35мг пікногенолу.

Найбільш переважно, рекомендована кількість складає 333мкг вітаміну А, 3,3мкг вітаміну D<sub>3</sub>, 3,3мкг вітаміну Е, 7мг вітаміну В<sub>1</sub>, 7мг вітаміну В<sub>2</sub>, 45мг ніацину, 90мг фолієвої кислоти, 20мкг вітаміну В<sub>12</sub>, 65мкг біотину, 40мг пантотенової кислоти, 35мг кальцію, 15мг фосфору, 40мг магнію, 7мг цинку, 20мг селену, 1,3мг марганцю, 10мг хрому, 4мг молібдену, 20мг калію, 10мг біофлавоноїдів з цедри цитрусових фруктів, 40мг аргініну, 35мг цистеїну, 35мг інозитолу, 35мг карнітину, 7мг коензиму Q<sub>10</sub> та 7мг пікногенолу.

Переважно, денна доза харчової композиції (в залежності від статі суб'єкту та середньої ваги тіла, визначеної в 72кг) складає 0,9-1,390мкг/кг вітаміну А, 0,01-0,694мкг/кг вітаміну D<sub>3</sub>, 0,01-0,694мкг/кг вітаміну Е, 19,4-111мкг/кг вітаміну В<sub>1</sub>, 19,4-111мкг/кг вітаміну В<sub>2</sub>, 125-3,472мкг/кг ніацину, 0,25-6,94мкг/кг фолієвої кислоти, 0,05-1,39мкг/кг вітаміну В<sub>12</sub>, 0,181-5,56мкг/кг біотину, 111-1,390мкг/кг пантотенової кислоти, 97,2-555мкг/кг кальцію, 42-4,167мкг/кг фосфору, 555-2,778мкг/кг магнію, 6,9-139мкг/кг цинку, 0,28-4,17мкг/кг селену, 11,1-208,3мкг/кг марганцю, 0,03-2,78мкг/кг хрому, 0,01-1,39мкг/кг молібдену, 55,6-4,167мкг/кг калію, 278-6,944мкг/кг біофлавоноїдів з цедри цитрусових фруктів, 139-6,944мкг/кг аргініну, 135-5,555мкг/кг цистеїну, 69-5,555мкг/кг інозитолу, 69-5,555мкг/кг карнітину, 22,2-972мг коензиму Q<sub>10</sub> та 22,2-972мг пікногенолу.

Більш переважно, денна доза харчової композиції (в залежності від статі суб'єкту та середньої ваги тіла, визначеної в 72кг) складає 2,31-694мкг/кг вітаміну А, 0,023-0,278мкг/кг вітаміну D<sub>3</sub>, 0,023-0,278мкг/кг вітаміну Е, 48,6-97,2мкг/кг вітаміну В<sub>1</sub>, 48,6-97,2мкг/кг вітаміну В<sub>2</sub>, 312,5-3,190мкг/кг ніацину, 0,6-4,17мкг/кг фолієвої кислоти, 0,14-0,69мкг/кг вітаміну В<sub>12</sub>, 0,444-4,17мкг/кг біотину, 278-833мкг/кг пантотенової кислоти, 236-903мкг/кг кальцію, 97,2-1,390мкг/кг фосфору, 694-1,390мкг/кг магнію, 41,7-111мкг/кг цинку, 0,42-3,47мкг/кг селену, 13,9-45,1мкг/кг марганцю, 0,07-2,78мкг/кг хрому, 0,03-1,04мкг/кг молібдену, 111,1-2,778мкг/кг калію, 694-3,472мкг/кг біофлавоноїдів з цедри цитрусових фруктів, 1,389-4,167мкг/кг аргініну, 1,111-2,778мкг/кг цистеїну, 1,111-2,778мкг/кг інозитолу, 1,111-2,778мкг/кг карнітину, 41,7-486мкг/кг коензиму Q<sub>10</sub> та 41,7-486мкг/кг пікногенолу.

Найбільш переважно, нутрицевтична композиція містить денну дозу (в залежності від статі суб'єкту та середньої ваги тіла, визначеної в 72кг) 4,6мкг/кг вітаміну А, 0,046мкг/кг вітаміну D<sub>3</sub>, 0,046мкг/кг вітаміну Е, 97,2мкг/кг вітаміну В<sub>1</sub>, 97,2мкг/кг вітаміну В<sub>2</sub>, 625мкг/кг ніацину, 1,25мкг/кг фолієвої кислоти, 0,27мкг/кг вітаміну В<sub>12</sub>, 0,9мкг/кг біотину, 555мкг/кг пантотенової кислоти, 486мкг/кг кальцію, 208мкг/кг фосфору, 555мкг/кг магнію, 97,2мкг/кг цинку, 0,78мкг/кг селену, 18,1мкг/кг марганцю, 0,14мкг/кг хрому, 0,06мкг/кг молібдену, 277,8мкг/кг калію, 1,389мкг/кг біофлавоноїдів з цедри цитрусових фруктів, 555мкг/кг аргініну, 486мкг/кг цистеїну, 486мкг/кг інозитолу, 486мкг/кг карнітину, 97,2мкг/кг коензиму Q<sub>10</sub> та 97,2мкг/кг пікногенолу.

Представлений винахід стосується способу прискорення зрощення кісток у свавця, який полягає у введенні свавцю, який має в цьому потребу, ефективної кількості харчової композиції, яка містить лізин, пролін, аскорбінову кислоту, мідь та вітамін В<sub>6</sub>.

Представлений винахід в подальшому стосується способу прискорення зрощення кісток у свавця, який полягає у введенні свавцю, який має в цьому потребу, ефективної кількості харчової композиції, яка додатково містить вітамін А, вітамін D<sub>3</sub>, вітамін Е, вітамін В<sub>1</sub>, вітамін В<sub>2</sub>, ніацин, фолієву кислоту, вітамін В<sub>12</sub>, біотин, пантотенову кислоту, кальцій, фосфор, магній, цинк, селен, марганець, хром, молібден, калій, біофлавоноїди з цедри цитрусових фруктів, аргінін, цистеїн, інозитол, карнітин, коензим Q<sub>10</sub> та пікногенол.

Переважно, свавцем є людина.

Переважно, нутрицевтична композиція є ефективно для зменшення часу зрощення перелому кістки. Переважно, час зрощення зменшується > близько 5%. Більш переважно, час зрощення зменшується > близько 15%. Найбільш переважно, час зрощення зменшується > близько 50%.

Переважно, нутрицевтична композиція є ефективною для людей будь-якого віку. Переважно, нутрицевтична композиція є придатною для прискорення зрощення кісток у дорослих людей у віці 41-40 та 41-50 років.

Нутрицевтична композиція забезпечує 37% та 40% зменшення часу зрощення, відповідно. Більш переважно, нутрицевтична композиція є ефективною для людей у віці 10-20 років (тобто, молодих людей), яка забезпечує

49% зменшення часу зрощення.

Переважно, нутрицевтична композиція може вводиться перорально, внутрішньовенно або парентерально.

В даному контексті термін "зрощення кісток" стосується зрощення кісткових переломів. Зрощення кісток буде також охоплювати спосіб регенерації кісток і не буде обмежуватися зрощенням кісткових переломів, що винили внаслідок нещасного випадку. Зрощення кісток також стосується хірургічного втручання в кістки, такого як заміна (наприклад, заміна стегнового та колінного суглоба) та імплантація кісток (наприклад, імплантація зубів). Коли кістка зрослася, в місці перелому кістки зберігається нормальна рухомість і спостерігається відсутність болю при навантаженні перелому або під час ходи та загальне відновлення ефективного та безболісного функціонування враженої кінцівки в місці перелому.

Термін "час зрощення" стосується часу, який проходить від моменту, коли відбувся перелом кістки, до моменту, коли відбулося зрощення кісткового перелому. Стосовно експериментів, здійснюваних в процесі досліджень, описаних тут, час зрощення вимірюється для часу, який проходить від моменту відновлення зламаної кістки до моменту повного зрощення кістки. "Відновлення" стосується процесу суміщення кінців зламаної кістки (наприклад, великої берцової кістки) в місці перелому в положенні, яке дозволяє кінцям переламаної кістки з'єднатися разом. "Молода людина" є людиною у віці між приблизно 10 та приблизно 20 роками. "Ефективна кількість" стосується кількості представленої харчової композиції, що є ефективною для зменшення часу зрощення кісткового перелому. "Фармацевтично прийнятний" стосується носіїв, розбавників та ексціпієнтів, що є сумісними з іншими інгредієнтами композиції, і є нешкідливими для реципієнта. "Ваг.%" стосується % конкретного інгредієнта як відсоткової частини від загальної ваги харчової композиції, наприклад, 27ваг.% лізину стосується харчової композиції, в якій 27% від загальної ваги харчової композиції складає лізин.

Представлена нутрицевтична композиція є придатною для використання у ссавців. Переважно ссавцем є людина. Різні вікові групи людей можуть проявляти різні швидкості зрощення кісток. Наприклад, людина старшого віку може більше страждати від перелому кістки (внаслідок кальцинування кісток при остеопорозі) і ймовірно мати більш тривалий час зрощення. Було виявлено, що представлена нутрицевтична композиція в цілому є ефективною для прискорення зрощення переломів; і не обмежується конкретною віковою групою.

Представлений винахід передбачає спосіб прискорення зрощення кісток у людини, переважно у молодих людей, який включає стадію введення людині, що має потребу в лікуванні, ефективної кількості композиції, що містить лізин, пролін, аскорбінову кислоту, мідь та вітамін В<sub>6</sub>. Переважно, нутрицевтична композиція містить 27-34ваг.% лізину, 42-47ваг.% аскорбінової кислоти та 14-15ваг.% проліну.

Представлена нутрицевтична композиція також містить лізин та пролін. Лізин та пролін є складовими частинами колагену та білків кісток. Лізин та пролін можуть сприяти проліферації в остеобластах лужної фосфатази, оксиду азоту, інсуліноподібного фактору росту-1 та колагену типу I і можуть бути необхідними для належного утворення кістки.

Лізин може включати солі лізину, такі як гідроксилізин та гідроксилізинові солі. Рекомендується денна доза лізину в межах 3,2-139мг/кг. Переважно використовують від 14 до 111мг/кг; і найбільш переважно, використовують 14мг/кг. Для індивідууму середнього віку вагою 72кг рекомендована денна доза лізину складає від 230мг до 10г; переважно, від 1,010мг до 8г; і найбільш переважно 1,010мг.

Пролін є неесенціальною амінокислотою. Однак, його синтез в тілі людини при певних умовах може бути обмежений. Доповідалось, що навантаження перелому знижує рівні неесенціальних амінокислот в плазмі крові літніх людей. В цьому випадку дефіцит проліну, напівесенціальної амінокислоти, якщо він є, буде несприятливим чином впливати на зрощення перелому, оскільки ця амінокислота присутня в значній кількості в колагені.

Пролін може включати солі проліну, такі як гідроксипролін та гідроксипролінові солі. Рекомендується денна доза проліну в межах 1,7-69,4мг/кг. Переважно, використовують від 7,8 до 56мг/кг; і більш переважно, використовують 7,8мг/кг. Для індивідууму середнього віку вагою 72кг рекомендована денна доза проліну складає від 120мг до 5г; переважно, від 560мг до 4г; і більш переважно 560мг.

Представлена нутрицевтична композиція містить аскорбінову кислоту. Аскорбінова кислота може стимулювати прогресивний розвиток остеобластного фенотипу і сприяти зрощенню кісток і є також необхідною для диференціації та проліферації остеогенних та хондрогенних клітин.

Аскорбінова кислота і вітамін С використовуються поперемінно. Термін "аскорбінова кислота" охоплює аскорбінову кислоту та її солі. Переважно, аскорбіновою кислотою, що використовується відповідно до винаходу, є аскорбат кальцію, аскорбат магнію або аскорбілпальмітат. Рекомендована денна доза аскорбінової кислоти складає 5 - 208мг/кг. Переважно використовують 20,8-125мг/кг; і більш переважно, 20,8мг/кг. Для індивідууму середнього віку вагою 72кг рекомендована денна доза аскорбінової кислоти складає від 360мг до 15г; переважно, 1,500мг-9г; і більш переважно, 1,500мг.

Крім того, представлений винахід стосується харчової композиції, яка додатково містить мінерали та/або мікроелементи. Мікроелементи можуть допомагати каталізувати утворення таких макромолекул, що є необхідними для структури сполучної тканини та її функціонування. Переважними мікроелементами у відповідності з представленим винаходом є залізо, йод, мідь, цинк, марганець, кобальт, молібден, селен, хром, нікель, олово, фтор або ванадій.

Мідь, як кофактор лізілоксидази, є необхідною для інтра- та інтермолекулярних зшивок в колагені. Було показано, що дефіцит міді послаблює механічну міцність кісток. Було висловлено гіпотезу, що відносно велика кількість аскорбінової кислоти, вітаміну В<sub>6</sub>, L-лізину та L-проліну, разом з міддю будуть мати різко виражений вплив на стан кісткового колагену та його функціонування, внаслідок чого має місце значна різниця в часі зрощення переломів кісток між групою, що приймала харчову добавку, та групою, якій давали плацебо.

Сполуки міді можуть включати гліцинат міді. Рекомендована денна доза складає від 0,02 до 278мкг/кг міді. Переважно, застосовують від 0,03 до 83мкг/кг; і більш переважно, застосовують 4,6мкг/кг. Для індивідууму середнього віку вагою 72кг рекомендована денна доза складає від 1,5мкг до 20мг; переважно, від 2мкг до 6мг; і більш переважно, 330мкг.

Вітамін В<sub>6</sub> відіграє важливу роль в зрощенні кісток, оскільки він є ефективним в забезпеченні зменшення еквівалентної кількості, необхідної для мінералізації. Дефіцит вітаміну В<sub>6</sub> викликає помітне зменшення активності б-фосфатдегідрогенази в глюкозі в утворенні надкисниці та в утворенні періостального кісткового мозолу. Він також викликає зміни в кістці, які передбачають дисбаланс між остеобластами та остеокластами.

Сполуки вітаміну В<sub>6</sub> можуть включати піридозин НСІ. Рекомендована денна доза вітаміну В<sub>6</sub> складає від 2,8 до 279мкг/кг. Переважно, вітамін В<sub>6</sub> застосовують в кількості від 7 до 139мкг/кг; і більш переважно, застосовують 139мкг/кг. Для індивідууму середнього віку вагою 72кг рекомендована денна доза вітаміну В<sub>6</sub> складає від 0,2 до 20мг; переважно, від 0,5 до 10мг; і більш переважно, 10мг.

Деякі інгредієнти харчової композиції згідно винаходу є присутніми у великих кількостях. Конкретно, лізин присутній в кількості 27-34ваг.% (переважно, 28-33ваг.%); пролін присутній в кількості 14-16ваг.% (переважно, 15-16ваг.%); і аскорбінова кислота присутня в кількості 42-47ваг.% (переважно, 43-46ваг.%).

Несподівано було виявлено, що описана тут нутрицевтична композиція у відповідності з винаходом ефективно сприяє зрощенню кісток (тобто, зменшує час зрощення) після кісткового перелому у людей, особливо, у молодих людей. Переважно призначення харчової композиції представленого винаходу не просто ефективно прискорює зрощення кісток, а також покращує загальний стан здоров'я та ефективність витрат.

Рекомендована денна пероральна доза включає 3,2-139мг/кг лізину, 1,37-69мг/кг проліну, 5-208мг/кг аскорбінової кислоти, 2,78-279мг/кг вітаміну В<sub>6</sub> та 0,02-278мг/кг міді. Переважно, рекомендована денна пероральна доза складає: 14-111мг/кг лізину, 7,8-56мг/кг проліну, 20,8-125мг/кг аскорбінової кислоти, 6,9-139мг/кг вітаміну В<sub>6</sub> та 0,03-83мг/кг міді. Більш переважно, рекомендована денна пероральна доза складає: 14мг/кг лізину, 7,8мг/кг проліну, 20,8мг/кг аскорбінової кислоти, 139мг/кг вітаміну В<sub>6</sub>, 4,6мг/кг міді. Переважно, нутрицевтична композиція призначається у кількості 3 таблетки на день (тобто, одна таблетка вранці, одна таблетка в обід та одна таблетка на ніч).

Для нормального кісткового метаболізму потрібні деякі інші компоненти, такі як: білок, кальцій, магній, цинк, мідь, залізо, фтор та вітаміни D, A і K. Всі речовини сильно впливають та зрощення переломів, деякі значно сильніше, ніж інші. Було показано, що травма внаслідок кісткового перелому викликає зменшення рівнів міді, марганцю та цинку в печінці, що викликає підвищену потребу в цих мінералах після перелому.

Представлена нутрицевтична композиція може додатково містити вітамін D<sub>3</sub>, марганець, аргінін, ніацин, фолієву кислоту, біотин, пантотенову кислоту, кальцій, фосфор, магній, цинк, селен, хром, молібден, калій, біофлавоноїди з цедри цитрусових фруктів, інозитол, карнітин, коензим Q<sub>10</sub> та пікногенол.

Конкретні дози представленої харчової композиції, що необхідні для прискорення зрощення кісток (тобто, зменшення часу зрощення), будуть залежати від важкості стану, шляху введення композиції та особливостей організму пацієнта, якого лікують. Нутрицевтична композиція представленого винаходу може вводитися різними шляхами, включаючи пероральне, внутрішньовенне або парентеральне введення. Переважно, нутрицевтична композиція представлена в одиничній дозованій формі, наприклад, у вигляді таблеток або капсул. Таким чином, рекомендується приймати представлену харчову композицію перорально у вигляді таблеткової препаративної форми.

Денна рекомендована доза (розрахована на людину з середньою вагою тіла 72кг) може додатково містити 0,9-1,390мг/кг вітаміну А, 0,01-0,694мг/кг вітаміну D<sub>3</sub>, 0,01-0,694мг/кг вітаміну Е, 19,4-111мг/кг вітаміну В<sub>1</sub>, 19,4-111мг/кг вітаміну В<sub>2</sub>, 125-3,472мг/кг ніацину, 0,25-6,94мг/кг фолієвої кислоти, 0,05-1,39мг/кг вітаміну В<sub>12</sub>, 0,181-5,56мг/кг біотину, 111-1,390мг/кг пантотенової кислоти, 97,2-555мг/кг кальцію, 42-4,167мг/кг фосфору, 555-2,778мг/кг магнію, 6,9-139мг/кг цинку, 0,28-4,17мг/кг селену, 11,1-208,3мг/кг марганцю, 0,03-2,78мг/кг хрому, 0,01-1,39мг/кг молібдену, 55,6-4,167мг/кг калію, 278-6,944мг/кг біофлавоноїдів з цедри цитрусових фруктів, 139-6,944мг/кг аргініну, 135-5,555мг/кг цистеїну, 69-5,555мг/кг інозитолу, 69-5,555мг/кг карнітину, 22,2-972мг/кг коензиму Q<sub>10</sub> та 22,2-972мг/кг пікногенолу.

Переважно, денна рекомендована доза (розрахована на людину з середньою вагою тіла 72кг) може додатково містити 2,31-694мг/кг вітаміну А, 0,023-0,278мг/кг вітаміну D<sub>3</sub>, 0,023-0,278мг/кг вітаміну Е, 48,6-97,2мг/кг вітаміну В<sub>1</sub>, 48,6-97,2мг/кг вітаміну В<sub>2</sub>, 312,5-3,190мг/кг ніацину, 0,6-4,17мг/кг фолієвої кислоти, 0,14-0,69мг/кг вітаміну В<sub>12</sub>, 0,444-4,17мг/кг біотину, 278-833мг/кг пантотенової кислоти, 236-903мг/кг кальцію, 97,2-1,390мг/кг фосфору, 694-1,390мг/кг магнію, 41,7-111мг/кг цинку, 0,42-3,47мг/кг селену, 13,9-45,1мг/кг марганцю, 0,07-2,78мг/кг хрому, 0,03-1,04мг/кг молібдену, 111,1-2,778мг/кг калію, 694-3,472мг/кг біофлавоноїдів з цедри цитрусових фруктів, 1,389-4,167мг/кг аргініну, 1,111-2,778мг/кг цистеїну, 1,111-2,778мг/кг інозитолу, 1,111-2,778мг/кг карнітину, 41,7-486мг/кг коензиму Q<sub>10</sub> та 41,7-486мг/кг пікногенолу.

Найбільш переважно, нутрицевтична композиція може додатково включати денну дозу (розраховану на людину з середньою вагою тіла 72кг) 4,6мг/кг вітаміну А, 0,046мг/кг вітаміну D<sub>3</sub>, 0,046мг/кг вітаміну Е, 97,2мг/кг вітаміну В<sub>1</sub>, 97,2мг/кг вітаміну В<sub>2</sub>, 625мг/кг ніацину, 25мг/кг фолієвої кислоти, 0,27мг/кг вітаміну В<sub>12</sub>, 0,9мг/кг біотину, 555мг/кг пантотенової кислоти, 86мг/кг кальцію, 208мг/кг фосфору, 555мг/кг магнію, 97,2мг/кг цинку, 0,78мг/кг селену, 18,1мг/кг марганцю, 0,14мг/кг хрому, 0,06мг/кг молібдену, 277,8мг/кг калію, 1,389мг/кг біофлавоноїдів з цедри цитрусових фруктів, 555мг/кг аргініну, 486мг/кг цистеїну, 486мг/кг інозитолу, 486мг/кг карнітину, 97,2мг/кг коензиму Q<sub>10</sub> та 97,2мг/кг пікногенолу.

Представлена нутрицевтична композиція може містити фармацевтично прийнятний носій, розбавник або

ексціпієнт. Нутрицевтична композиція представленого винаходу може бути одержана за відомими методиками. Відповідні інгредієнти можуть бути змішані із загально прийнятними ексціпієнтами, розбавниками або носіями та сформовані у таблетки, капсули, суспензії, порошки і т.ін. Приклади ексціпієнтів, розбавників та носіїв включають: i) наповнювачі та модифікатори, такі як крохмаль, цукри, манітол та похідні кремнієвої кислоти; ii) зв'язувальні агенти, такі як карбоксиметилцелюлоза та інші похідні целюлози, альгінати, желатин та полівінілпіролідон; iii) зволожувальні агенти, такі як гліцерин; дезінтегранти, такі як карбонат кальцію та бікарбонат натрію; агенти, що уповільнюють розчинення, такі як парафін; iv) прискорювачі резорбції, такі як сполуки четвертинного амонію; N) поверхнево-активні агенти, такі як ацетиловий спирт та гліцеринмоностеарат; N) адсорбційні носії, такі як каолін та бентоніт; та vi) лубриканти, такі як тальк, стеарат кальцію та магнію і тверді поліетилгліколи.

Харчові композиції можуть також створюватися у вигляді еліксирів або розчинів для зручного перорального прийому або у вигляді розчинів, придатних для парентерального введення, наприклад, шляхом внутрішньом'язових, підшкірних або внутрішньовенних ін'єкцій. В ідеалі, композиція представлена у форму пігулки, таблетки, капсули, лозенге, рідкої або подібної дозованої форми. Харчові композиції можуть бути добре придатними виготовлення їх у вигляді дозованих форм уповільненого вивільнення і т.ін.

Виготовлення таблеток

Інгредієнти, наведені в Таблиці 1, змішували для формування таблеток. Таблетки містили ключові компоненти: лізин (1,010мг), пролін (560мг), аскорбінову кислоту (1,500мг), мідь (330мкг) та вітамін В<sub>6</sub> (10мг).

Таблетки в подальшому містили додаткові інгредієнти, включаючи вітамін D<sub>3</sub>, марганець, аргінін, цистеїн, вітаміни А, Е, В<sup>А</sup> В<sub>2</sub>, В<sub>12</sub>, ніацин, фолієву кислоту, біотин, пантотенову кислоту, кальцій, фосфор, магній, цинк, селен, хром, молібден, калій, біофлавоноїди з цедри цитрусових фруктів, інозитол, карнітин, коензим Q<sub>10</sub> та пікногенол.

| Таблиця 1  |                     |                          |
|--|---------------------|--------------------------|
| Величина дози - три таблетки на день                                       |                     |                          |
| Ключові інгредієнти  | Денна доза          | Денна доза на вагу тіла* |
| L-Лізин (з L-Лізину HCl)   | 1,010мг (28вар.%)   | 14,0мг/кг                |
| L-Пролін   | 560мг (16вар.%)     | 7,8мг/кг                 |
| Аскорбінова кислота (аскорбілпальмітат, аскорбат кальцію, аскорбат магнію) | 1,500мг (42,8вар.%) | 20,8мг/кг                |
| Мідь (гліцинат міді)   | 330мкг (<0,01вар.%) | 4,58мкг/кг               |
| Вітамін Ві (піридоксин HCl)  | 10мг (0,28вар.%)    | 139мкг/кг                |
| Додаткові інгредієнти  |                     |                          |
| Вітамін А (7,5% Бетатену (Henkel))   | 333мкг              | 4,6мкг/кг                |
| Вітамін D <sub>3</sub> (Холекальциферол)                                   | 3,3мкг              | 0,046мкг/кг              |
| Вітамін Е (змішаний Ковітол)   | 3,3мкг              | 0,046мкг/кг              |
| Вітамін В <sub>1</sub> (Тіаміну мононітрат)                                | 7мг                 | 97,2мкг/кг               |
| Вітамін В <sub>2</sub> (Рибофлавін)  | 7мг                 | 97,2мкг/кг               |
| Ніацин (Ніацинамід)  | 45мг                | 625мкг/кг                |
| Фолієва кислота  | 90мкг               | 1,25мкг/кг               |
| Вітамін В <sub>12</sub> (Ціанокобаламін)                                   | 20мкг               | 0,27мкг/кг               |
| Біотин   | 65мкг               | 0,90мкг/кг               |
| Пантотенова кислота (D-кальцію пантотенат)                                 | 40мг                | 555мкг/кг                |
| Кальцій (гліцинат, аскорбат)   | 35мг                | 486мкг/кг                |
| Фосфор (фосфат дикальцію)  | 15мг                | 208мкг/кг                |
| Магній (гліцинат магнію, аскорбат магнію)                                  | 40мг                | 555мкг/кг                |
| Цинк (гліцинат цинку)  | 7мг                 | 97,2мкг/кг               |
| Селен (L-селенометіонін)   | 20мкг               | 0,78мкг/кг               |
| Марганець (амінокислотний хелат)   | 1,3мг               | 18,1мкг/кг               |
| Хром (гліканат хрому)  | 10мкг               | 0,14мкг/кг               |
| Молібден (гліцинат молібдену)  | 4мкг                | 0,06мкг/кг               |
| Калій (протеїнат калію)  | 20мг                | 277,8мкг/кг              |
| Біофлавоноїди з цедри цитрусових фруктів                                   | 100мг               | 1,389мкг/кг              |
| L-Аргінін (L-Аргініну HCl)   | 40мг                | 555мкг/кг                |
| L-Цистеїн (L-цистеїну моногідрат HCl)                                      | 35мг                | 486мкг/кг                |
| Інозитом   | 35мг                | 486мкг/кг                |
| L-Карнітин (L-Карнітину тартрат)   | 35мг                | 486мкг/кг                |
| Коензим Ою   | 7мг                 | 97,2мкг/кг               |
| Пікногенол   | 7мг                 | 97,2мкг/кг               |
| Загалом  | 3,5г                | 48,6мг/кг                |

\* Вага тіла стосується людини із середньою вагою тіла 72кг.

Клінічні дослідження Вибір пацієнтів:

Здійснювали рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження. Клінічні дослідження

5 проводили згідно Гельсінської Декларації, змін до неї та AMG. Критеріями для участі пацієнтів в дослідженні були: (i) односторонні закриті або відкриті I ступеню переломи зі зміщенням великої гомілкової кістки; та (ii) вік більше 10 років. З участі в дослідженні були виключені: (i) пацієнти, які мали інші значні ушкодження, (ii) пацієнти з серцево-легеневими, ревматологічними, неврологічними захворюваннями або з порушенням обміну речовин, (iii) пацієнти з раніше перенесеними ушкодженнями, які впливали на їх загальний стан, (iv) пацієнти з переломами в межах 5 см від дистального кінця до горбика великої гомілкової кістки або в межах 5см від проксимального кінця до гомілковостопного суглобу.

10 Відібрані пацієнти або отримували стандартний догляд та плацебо, або стандартний догляд з додаванням харчової добавки, яка містила лізин, пролін, аскорбінову кислоту, мідь та вітамін В<sub>6</sub>. Пацієнти, допущені для дослідження, були клінічно досліджені, та були зроблені рентгенівські знімки уражених кінцівок, переломи зіставляли під анестезією і вище коліна накладали гіпсову пов'язку.

15 Пацієнти були рівномірно розподілені на дві групи за віковими параметрами та типами переломів. Пацієнти приймали участь у дослідженнях з лютого 2001 року до грудня 2002 року. Загалом було досліджено 113 пацієнтів з односторонніми закритими або відкритими I ступеню переломами зі зміщенням великої гомілкової кістки. Допущені до участі в дослідженнях пацієнти давали згоду на участь. Учасників повідомляли, що дані, отримані в процесі дослідження, мають бути представлені для опублікування. Виходячи з цього, 54 пацієнти були призначені в групу, яка отримувала харчову добавку, і 59 пацієнтів були призначені в групу, яка отримувала плацебо. В Таблиці 2 наведені дані про розподілення пацієнтів за віком, загальною кількістю 131 пацієнт.

25

| Таблиця 2                                  |             |             |             |             |           |           |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-----------|
| Розподілення пацієнтів за віковими групами |             |             |             |             |           |           |
| Вік  | 10-20 років | 21-30 років | 31-40 років | 41-50 років | >50 років | Загалом   |
| Група, яка отримувала харчову добавку      | 2 (9,5%)    | 7 (33,3%)   | 6 (28,6%)   | 3 (14,3%)   | 3 (14,3%) | 21 (100%) |
| Група, яка отримувала плацебо              | 8 (22,2%)   | 10 (27,8%)  | 10 (27,8%)  | 4 (11,1%)   | 4 (11,1%) | 36 (100%) |

Значення в дужках означають відсоток від загальної кількості пацієнтів в конкретній віковій групі.

Клінічний протокол:

30 Всі переломи зіставляли (закриті переломи) під анестезією і вище коліна накладали гіпсову пов'язку. В обов'язковому порядку робили рентгенівські знімки переламаних кінцівок до та після зіставлення. Групи пацієнтів, що отримувала добавку, давали харчову композицію, склад якої наведено в Таблиці 1, плацебо-групи пацієнтів давали пляшечку, яка містила таблетки плацебо. Харчову композицію, наведену в Таблиці 1, вивчали для оцінки того, чи будуть запропоновані добавки забезпечувати придатність поживних речовин для зрощення переломів. Таблетки плацебо містили речовини, що не мали медичного впливу, такі як целюлоза, фруктоза і т.п., але зовні вони не відрізнялись від таблеток харчової добавки. Всім пацієнтам пропонували приймати таблетки тричі на день - вранці, вдень та на ніч.

35 У пацієнтів брали зразки сечі для оцінки базових рівнів аскорбінової кислоти. Також брали зразки крові для оцінки базових рівнів кальцію (Figure 3). Потім пацієнтів виписували з лікарні і пропонували повернутися для перевірки кожні чотири тижні до того часу, поки лікуючий хірург-ортопед не вважатиме перелом таким, що зрісся. При кожному наступному огляді робили рентгенівські знімки переломів великої гомілкової кістки, і пацієнтів клінічно досліджували та визначали рівні вітаміну С в сечі та кальцію в крові. Рентгенологічні дослідження здійснювали для підтвердження того, що залишаються фрагменти перелому у зіставленому положенні і що формування мозолу відбувається задовільно. Вміст аскорбінової кислоти в сечі визначали за допомогою спектрофотометрії, а вміст кальцію визначали за допомогою наявних у продажу наборів. Зрощення клінічно визначали як відсутність аномальної рухливості у місці та відсутність болю, що викликається навантаженням перелому або ходом. Як підтверджувальний доказ зрощення використовували рентгенологічне підтвердження утворення мозолу. (Див. наведені рентгенівські знімки на Фігурах 1 та 2). Період зрощення, більший ніж 20 тижнів без будь-якого хірургічного втручання, вважався уповільненим зрощенням.

Статистичний аналіз

40 Результати виражали як середнє значення  $\pm$  стандартна похибка для груп. Тест Wilcoxon здійснювали для часу зрощення переломів серед різних груп. Статистична значимість складала  $P < 0,05$ .

Результати:

45 29 Пацієнтів з групи, що отримувала харчову добавку, та 42 пацієнта з плацебо-групи повертались до лікарні для регулярних оглядів до того часу, поки переломи не вважались такими, що зрослися

50 В усіх дослідженнях вміст аскорбінової кислоти в сечі в групі пацієнтів, що отримували харчову добавку, був вищим, ніж в плацебо-групі (Фігура 3). Низькі значення вмісту аскорбінової кислоти в сечі (нижче 5мг/100мл сечі) були визначені у восьми пацієнтів, що отримували харчову добавку, та високі значення вмісту аскорбінової кислоти в сечі (вище 5мг/100мл сечі) були визначені у шести пацієнтів з плацебо-групи в окремо взятих контрольних візитах. Цих пацієнтів було виключено з розрахунків. Таким чином, лише 21 пацієнт з групи, що отримувала харчову добавку, та 36 пацієнтів з плацебо-групи залишилися для завершення дослідження. Рівні кальцію в крові у всіх учасників дослідження були в звичайних межах.

55 Розподілення пацієнтів за віком детально наведено в Таблиці 2. Віковий інтервал пацієнтів в групі, що отримували харчову добавку, був між 15 та 65 роками, з середнім віком 35 років. Віковий інтервал пацієнтів в плацебо-групі був між 12 та 75 роками, з середнім віком 32 роки.

60 Час зрощення переломів у пацієнтів деталізовано в Таблиці 4. Середній час зрощення переломів у пацієнтів

з групи, що отримувала харчову добавку, був  $14,0 \pm 1,1$  тижнів. Середній час зрощення переломів у пацієнтів з плацебо-групи був  $16,9 \pm 1,2$  тижнів. Ці результати показують, що середній час повного зрощення перелому в групі пацієнтів, що отримували харчову добавку, був приблизно на три тижні коротшим, ніж у групі, що отримувала плацебо (тобто, 17,2%). Ця різниця досягає статистичної значимості при  $t=1,07$ ,  $p=0,288$ .

Процентильна класифікація результатів вказує, що в 75-му процентилі переломи в групі, що отримувала харчову добавку, зрощуються за 17 тижнів, в той час, як в групі, що отримувала плацебо, переломи зрощуються за 19 тижнів (Таблиця 3).

| Вплив харчової добавки на час зрощення переломів кісток |                                      |                              |
|---|--------------------------------------|------------------------------|
| Критерії  | Група, що отримувала харчову добавку | Група, що отримувала плацебо |
| Кількість пацієнтів                                     | 21                                   | 36                           |
| Віковий інтервал (роки)                                 | 15-65                                | 12-75                        |
| Середній вік (роки)                                     | 35                                   | 32                           |
| Час зрощення (тижні)                                    | $14,0 \pm 1,1$                       | $16,9 \pm 1,2$               |
| 75-ий процентиль періоду зрощення (тижні)               | 17                                   | 19                           |

Процент пацієнтів, що відчували більш раннє зрощення перелому (в межах 10 тижнів або менше) коливається в межах 33,3% в групі, що отримувала харчову добавку, та 11,1% в групі, що отримувала плацебо (Хі-квадратний аналіз  $=2,853$ ,  $p=0,091$ ). Процент пацієнтів, що мали уповільнене зрощення (більше, ніж 20 тижнів), був 9,5% в групі, що отримувала харчову добавку та 19,4% в групі, що отримувала плацебо (Таблиця 4).

| Розподілення (процентне) пацієнтів за часом зрощення переломів |                                      |                              |
|--|--------------------------------------|------------------------------|
| Час зрощення   | Група, що отримувала харчову добавку | Група, що отримувала плацебо |
| 10 тижнів або менше  | 33,3%                                | 11,1%                        |
| 11-15 тижнів   | 33,3%                                | 52,8%                        |
| 16-20 тижнів   | 23,3%                                | 16,7%                        |
| Більше 20 тижнів   | 9,5%                                 | 19,4%                        |

Час зрощення кісткових переломів у пацієнтів різного віку наведено в Таблиці 6. У пацієнтів 10-20 років час зрощення зменшується від 17,6 тижнів до 9 тижнів (зменшення на 49%). У пацієнтів 31-40 років час зрощення зменшується від 17,1 тижнів до 10,7 тижнів (зменшення на 37%). У пацієнтів 41-50 років час зрощення зменшується від 21,2 тижнів до 12,7 тижнів (зменшення на 40%). У пацієнтів > 50 років час зрощення зменшується від 16 тижнів до 15,7 тижнів (зменшення на 1,8%). Загалом, час зрощення в групі, що отримувала харчову добавку, за винятком вікової групи 21-30 років, зменшується. (Таблиця 5).

| Час зрощення (в тижнях) для різних вікових груп |             |             |             |             |            |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| Групи   | 10-20 років | 21-30 років | 31-40 років | 41-50 років | > 50 років |
| Група, що отримувала харчову добавку            |             |             |             |             |            |
| Час зрощення                                    |             |             |             |             |            |
| середній (в тижнях)                             | 9           | 18,3        | 10,7        | 12,7        | 15,7       |
| інтервал (в тижнях)                             | 9           | 9-26        | 6-16        | 11-14       | 14-19      |
| Група, що отримувала плацебо                    |             |             |             |             |            |
| Час зрощення                                    |             |             |             |             |            |
| середній (в тижнях)                             | 17,6        | 14,6        | 17,1        | 21,2        | 16         |
| інтервал (в тижнях)                             | 9-30        | 9-30        | 11-39       | 13-30       | 10-20      |

Результати підтверджують що призначення пацієнту, що страждає від перелому кістки, представленої харчової композиції в конкретних дозах ефективно зменшує час зрощення щонайменше на два тижні у 75% пацієнтів. Також доповідалось, що пацієнти з групи, яка отримувала харчову добавку, протягом дослідження значне покращення загального стану здоров'я. Найсильніший ефект можна було спостерігати у віковій групі молодих людей (тобто, від 10 до 20 років), в якій було 49% зменшення часу зрощення кісток. У пацієнтів, яким було 41-50 років та 31-40 років, також відмічалось значне зменшення часу зрощення (тобто, 40% та 37%, відповідно). Вважається, що пацієнти інших вікових груп ймовірно можуть отримати такі ж результати, якщо оптимізувати дозування харчової добавки.

Не було ніяких значних відмінностей в рівнях вмісту кальцію в крові в групі, яка отримувала харчову добавку, порівняно з групою, яка отримувала плацебо. Було виявлено, що всі пацієнти мали рівні вмісту кальцію в крові в межах звичайної норми.

Вважається, що зменшення часу зрощення відбувається завдяки додаванню ключових інгредієнтів, які містять лізин, пролін, аскорбінову кислоту, мідь та вітамін В<sub>6</sub>, а також додаткових інгредієнтів, використовуваних в представленому дослідженні. Наведені результати свідчать про те, що харчова добавка у пацієнтів, що страждають від перелому кісток, може сприяти зрощенню (тобто, зменшувати час зрощення).

Призначення представлених харчових композицій пацієнтам з переломами кісток повинно мати позитивний вплив на більш раннє відновлення функцій, покращення стану здоров'я, зменшення витрат на лікування та зменшення збитків роботодавців.

Повинно бути зрозумілим, що не можна обмежувати представлений винахід лише описаними переважними варіантами реалізації, а вони скоріше призначені охопити всі модифікації та альтернативні варіанти втілення, що відповідають духу та об'єму винаходу. Всі публікації та інші джерела інформації, згадані тут, включені в опис як посилання у всій їх повноті.

На фігурах представлено:

Фігура 1 відображає рентгенівський знімок перелому великої гомілкової кістки безпосередньо перед зіставленням.

Фігура 2 відображає рентгенівський знімок перелому великої гомілкової кістки через 12 тижнів зрощення.

Фігура 3 відображає рівні аскорбінової кислоти (за аналізом сечі) в групі, що приймала харчову добавку (пацієнти №1-29), та в групі, яка приймала плацебо (пацієнти №30-70).

Фігура 4 відображає розподілення пацієнтів (в процентах) за часом зрощення перелому великої гомілкової кістки.

## Формула винаходу

1. Композиція, придатна для прискорення зрощення кісток у свавця, яка містить лізин, пролін, аскорбінову кислоту, мідь, вітамін B<sub>6</sub>, вітамін A, вітамін D<sub>3</sub>, вітамін E, вітамін B<sub>1</sub>, вітамін B<sub>2</sub>, ніацин, фолієву кислоту, вітамін B<sub>12</sub>, біотин, пантотенову кислоту, кальцій, фосфор, магній, цинк, селен, марганець, хром, молібден, калій, біофлавоноїди з цедри цитрусових фруктів, аргінін, цистеїн, інозитол, карнітин, коензим Q<sub>10</sub> та пікногенол.

2. Композиція за п. 1, яка містить 27 - 34 ваг.% лізину, 14 - 15 ваг.% проліну та 42 - 47 ваг.% аскорбінової кислоти.

3. Композиція за п. 1, яка забезпечує денну дозу

а) 230 мг - 10 г лізину, 120 мг - 5 г проліну, 360 мг - 15 г аскорбінової кислоти, 1,5 мкг - 20 мг міді та 0,2 мг - 20 мг вітаміну B<sub>6</sub>;

б) 1,010 мг - 8 г лізину, 560 мг - 4 г проліну, 1,500 мг - 9 г аскорбінової кислоти, 2 мкг - 6 мг міді та 0,5 мг - 10 мг вітаміну B<sub>6</sub>; або

в) 1,010 мг лізину, 560 мг проліну, 1,500 мг аскорбінової кислоти, 330 мкг міді та 10 мг вітаміну B<sub>6</sub>.

4. Композиція за п. 1, яка забезпечує денну дозу на вагу тіла

а) 3,2 - 139 мг/кг лізину, 1,7 - 69,4 мг/кг проліну, 5 - 208,3 мг/кг аскорбінової кислоти, 0,02 - 278 мкг/кг міді, 2,78 - 279 мкг/кг вітаміну B<sub>6</sub>;

б) 14-111 мг/кг лізину, 7,8 - 55,6 мг/кг проліну, 20,8 - 125 мг/кг аскорбінової кислоти, 0,03 - 83,3 мкг/кг міді та 6,94 - 139 мкг/кг вітаміну B<sub>6</sub>; або

в) 14 мг/кг лізину, 7,8 мг/кг проліну, 20,8 мг/кг аскорбінової кислоти, 4,6 мкг/кг міді, 139 мкг/кг вітаміну B<sub>6</sub>.

5. Композиція за п. 4, яка забезпечує денну дозу

а) 67 мкг - 100 мг вітаміну A, 0,7 мкг - 50 мкг вітаміну D<sub>3</sub>, 0,7 мкг - 50 мкг вітаміну E, 1,4 мг - 8 мг вітаміну B<sub>1</sub>, 1,4 мг - 8 мг вітаміну B<sub>2</sub>, 9 мг - 250 мг ніацину, 18 мкг - 500 мкг фолієвої кислоти, 4 мкг - 100 мкг вітаміну B<sub>12</sub>, 13 мкг - 400 мкг біотину, 8 мг - 100 мг пантотенової кислоти, 7 мг - 40 мг кальцію, 3 мг - 300 мг фосфору, 40 мг - 200 мг магнію, 0,5 мг - 10 мг цинку, 20 мкг - 300 мкг селену, 0,8 мг - 15 мг марганцю, 2 мкг - 200 мкг хрому, 0,8 мкг - 100 мкг молібдену, 4 мг - 300 мг калію, 20 мг - 500 мг біофлавоноїдів з цедри цитрусових фруктів, 10 мг - 500 мг аргініну, 10 мг - 400 мг цистеїну, 5 мг - 400 мг інозитолу, 5 мг - 400 мг карнітину, 1,6 мг - 70 мг коензиму Q<sub>10</sub> та 1,6 мг - 70 мг пікногенолу;

б) 166 мкг - 50 мг вітаміну A, 1,65 мкг - 20 мкг вітаміну D<sub>3</sub>, 1,65 мкг - 20 мкг вітаміну E, 3,5 мг - 7 мг вітаміну B<sub>1</sub>, 3,5 мг - 7 мг вітаміну B<sub>2</sub>, 22,5 мг - 100 мг ніацину, 45 мкг - 300 мкг фолієвої кислоти, 10 мкг - 50 мкг вітаміну B<sub>12</sub>, 32 мкг - 300 мкг біотину, 20 мг - 60 мг пантотенової кислоти, 17 мг - 35 мг кальцію, 7 мг - 100 мг фосфору, 50 мг - 100 мг магнію, 3 мг - 8 мг цинку, 30 мкг - 250 мкг селену, 1 мг - 3,25 мг марганцю, 2 мкг - 75 мкг хрому, 2 мкг - 75 мкг молібдену, 8 мг - 200 мкг калію, 50 мг - 250 мг біофлавоноїдів з цедри цитрусових фруктів, 100 мг - 300 мг аргініну, 80 мг - 200 мг цистеїну, 80 мг - 200 мг інозитолу, 80 мг - 200 мг карнітину, 3 мг - 35 мг коензиму Q<sub>10</sub> та 3 мг - 35 мг пікногенолу; або

в) 333 мкг вітаміну A, 3,3 мкг вітаміну D<sub>3</sub>, 3,3 мкг вітаміну E, 7 мг вітаміну B<sub>1</sub>, 7 мг вітаміну B<sub>2</sub>, 45 мг ніацину, 90 мкг фолієвої кислоти, 20 мкг вітаміну B<sub>12</sub>, 65 мкг біотину, 40 мг пантотенової кислоти, 35 мг кальцію, 15 мг фосфору, 40 мг магнію, 7 мг цинку, 20 мкг селену, 1,3 мг марганцю, 10 мкг хрому, 4 мкг молібдену, 20 мг калію, 100 мг біофлавоноїдів з цедри цитрусових фруктів, 40 мг аргініну, 35 мг цистеїну, 35 мг інозитолу, 35 мг карнітину, 7 мг коензиму Q<sub>10</sub> та 7 мг пікногенолу.

6. Композиція за п. 4, яка додатково містить в денній дозі на вагу тіла

а) 0,9 - 1,390 мкг/кг вітаміну A, 0,01 - 0,694 мкг/кг вітаміну D<sub>3</sub>, 0,01 - 0,694 мкг/кг вітаміну E, 19,4 - 111 мкг/кг вітаміну B<sub>1</sub>, 19,4 - 111 мкг/кг вітаміну B<sub>2</sub>, 125 - 3,472 мкг/кг ніацину, 0,25 - 6,94 мкг/кг фолієвої кислоти, 0,05 - 1,39 мкг/кг вітаміну B<sub>12</sub>, 0,181 - 5,56 мкг/кг біотину, 111 - 1,390 мкг/кг пантотенової кислоти, 97,2 - 555 мкг/кг кальцію, 42 - 4,167 мкг/кг фосфору, 555 - 2,778 мкг/кг магнію, 6,9 - 139 мкг/кг цинку, 0,28 - 4,17 мкг/кг селену, 11,1 - 208,3 мкг/кг марганцю, 0,03 - 2,78 мкг/кг хрому, 0,01 - 1,39 мкг/кг молібдену, 55,6 - 4,167 мкг/кг калію, 278 - 6,944 мкг/кг біофлавоноїдів з цедри цитрусових фруктів, 139 - 6,944 мкг/кг аргініну, 135 - 5,555 мкг/кг цистеїну, 69 - 5,555 мкг/кг інозитолу, 69 - 5,555 мкг/кг карнітину, 22,2 - 972

мкг/кг коензиму Q<sub>10</sub> та 22,2 - 972 мкг/кг пікногену;

5 б) 2,31 - 694 мкг/кг вітаміну А, 0,023 - 0,278 мкг/кг вітаміну D<sub>3</sub>, 0,023 - 0,278 мкг/кг вітаміну Е, 48,6 - 97,2 мкг/кг вітаміну В<sub>1</sub>, 48,6 - 97,2 мкг/кг вітаміну В<sub>2</sub>, 312,5 - 3,190 мкг/кг ніацину, 0,6 - 4,17 мкг/кг фолієвої кислоти, 0,14 - 0,69 мкг/кг вітаміну В<sub>12</sub>, 0,444 - 4,17 мкг/кг біотину, 278 - 833 мкг/кг пантотенової кислоти, 236 - 903 мкг/кг кальцію, 97,2 - 1,390 мкг/кг фосфору, 694 - 1,390 мкг/кг магнію, 41,7 - 111 мкг/кг цинку, 0,42 - 3,47 мкг/кг селену, 13,9 - 45,1 мкг/кг марганцю, 0,07 - 2,78 мкг/кг хрому, 0,03 - 1,04 мкг/кг молібдену, 111,1 - 2,778 мкг/кг калію, 694 - 3,472 мкг/кг біофлавоноїдів з цедри цитрусових фруктів, 1,389 - 4,167 мкг/кг аргініну, 1,111 - 2,778 мкг/кг цистеїну, 1,111 - 2,778 мкг/кг інозитулу, 1,111 - 2,778 мкг/кг карнітину, 41,7 - 486 мкг/кг коензиму Q<sub>10</sub> та 41,7 - 486 мкг/кг пікногену; або

10 с) 4,6 мкг/кг вітаміну А, 0,046 мкг/кг вітаміну D<sub>3</sub>, 0,046 мкг/кг вітаміну Е, 97,2 мкг/кг вітаміну В<sub>1</sub>, 97,2 мкг/кг вітаміну В<sub>2</sub>, 625 мкг/кг ніацину, 1,25 мкг/кг фолієвої кислоти, 0,27 мкг/кг вітаміну В<sub>12</sub>, 0,9 мкг/кг біотину, 555 мкг/кг пантотенової кислоти, 486 мкг/кг кальцію, 208 мкг/кг фосфору, 555 мкг/кг магнію, 97,2 мкг/кг цинку, 0,78 мкг/кг селену, 18,1 мкг/кг марганцю, 0,14 мкг/кг хрому, 0,06 мкг/кг молібдену, 277,8 мкг/кг калію, 1,389 мкг/кг біофлавоноїдів з цедри цитрусових фруктів, 555 мкг/кг аргініну, 486 мкг/кг цистеїну, 486 мкг/кг інозитулу, 486 мкг/кг карнітину, 97,2 мкг/кг коензиму Q<sub>10</sub> та 97,2 мкг/кг пікногену.

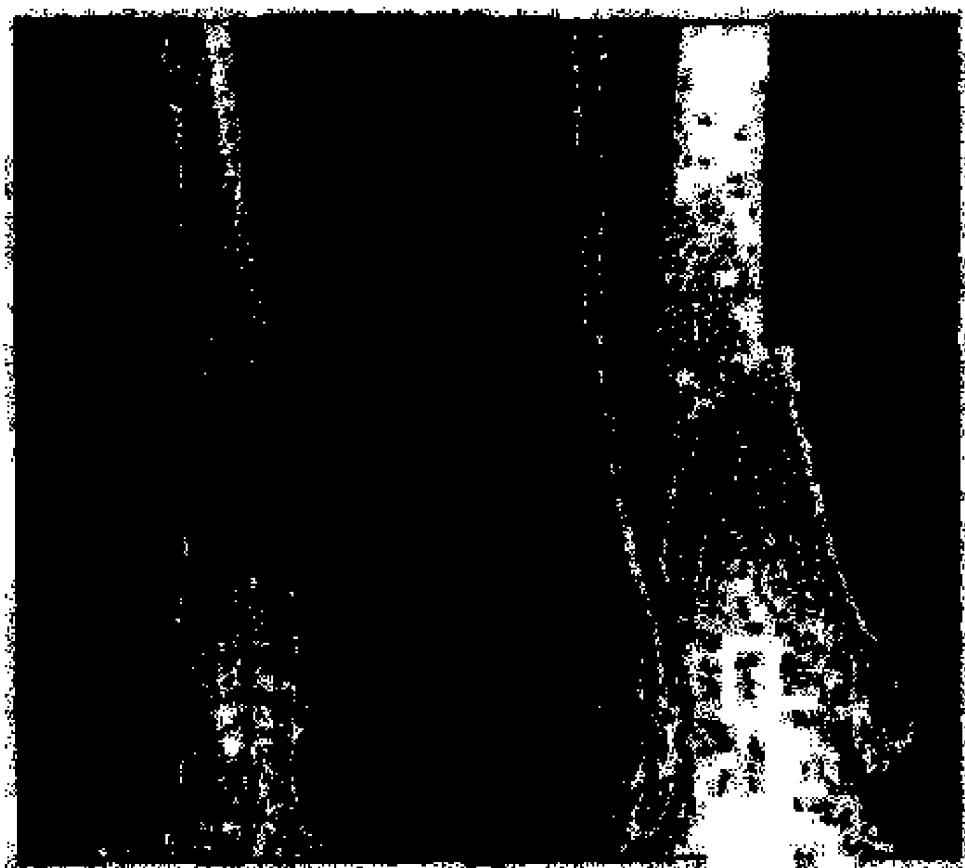
7. Композиція за будь-яким з пп. 1 - 6, де ссавцем є людина.

8. Застосування композиції за будь-яким з пп. 1 - 7 для одержання нутрицевтичної композиції для прискорення зрощення кісток у ссавця.

20 9. Застосування композиції за будь-яким з пп. 1 - 7 для одержання фармацевтичної композиції для прискорення зрощення кісток у ссавця.

10. Застосування за п. 9, де згадана композиція призначається перорально, внутрішньовенно або парентерально.

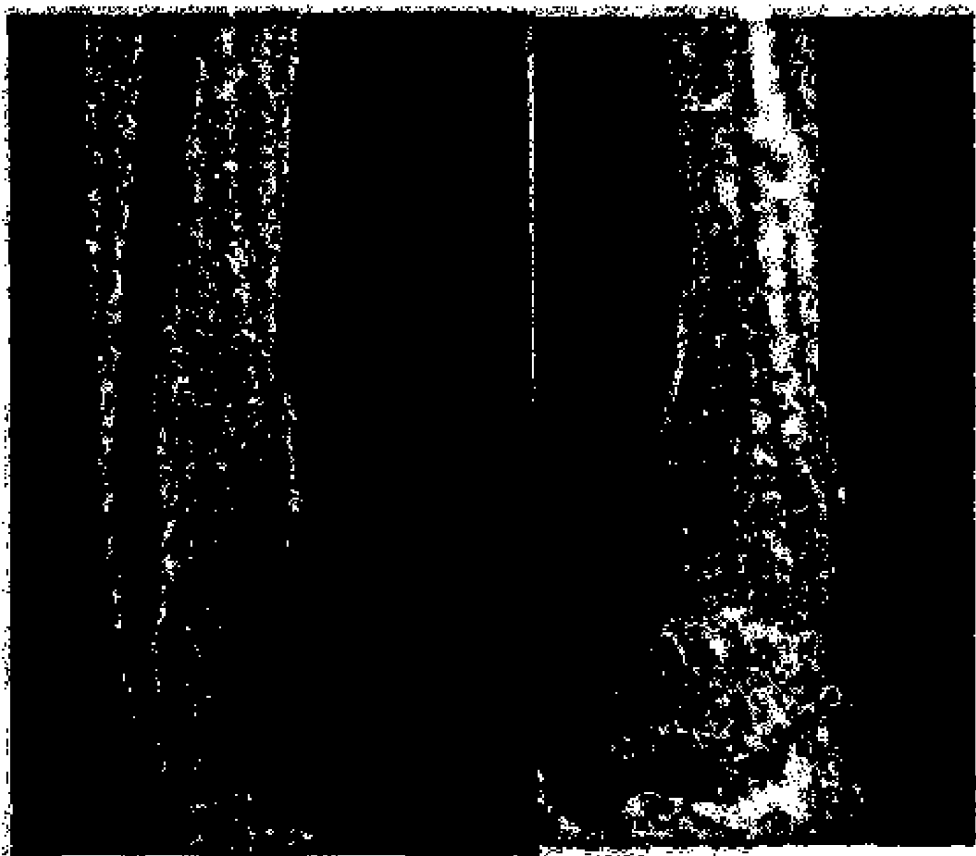
УА 81973 С2



ФИГУРА 1

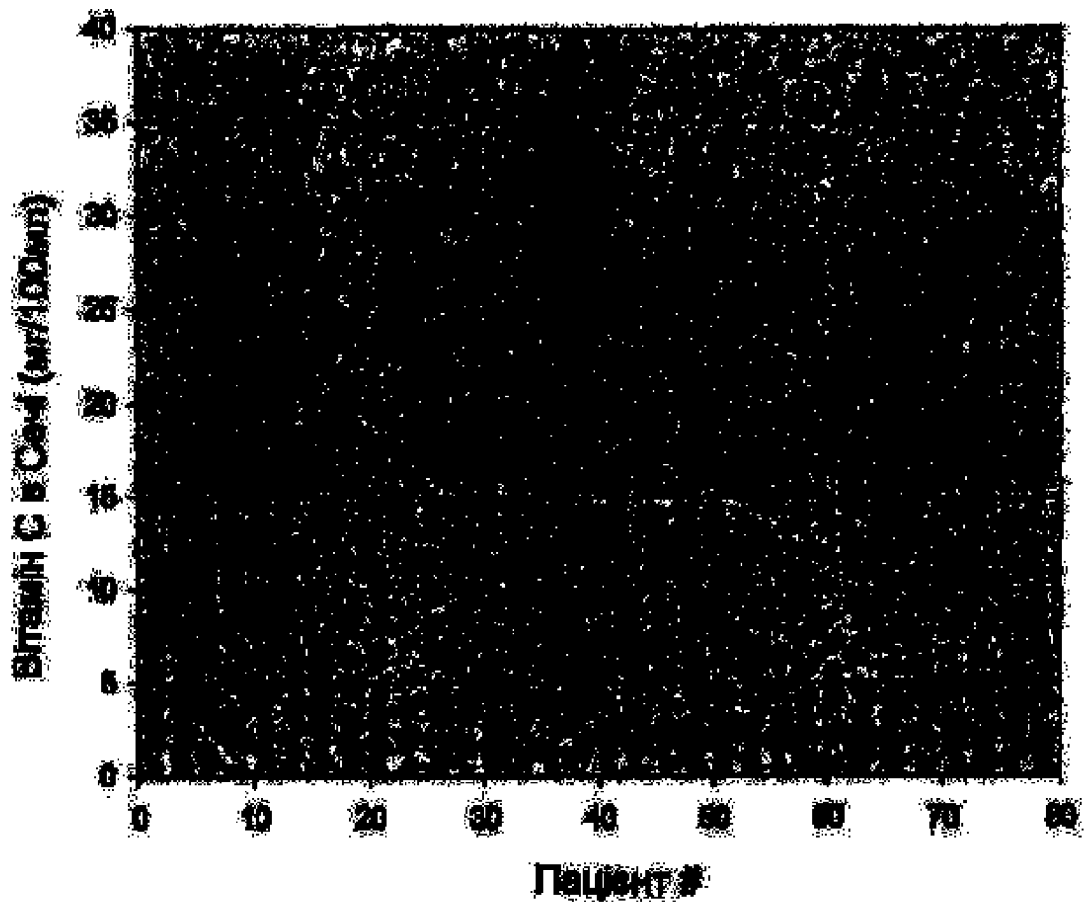
УА 81973 С2

U A 8 1 9 7 3 C 2

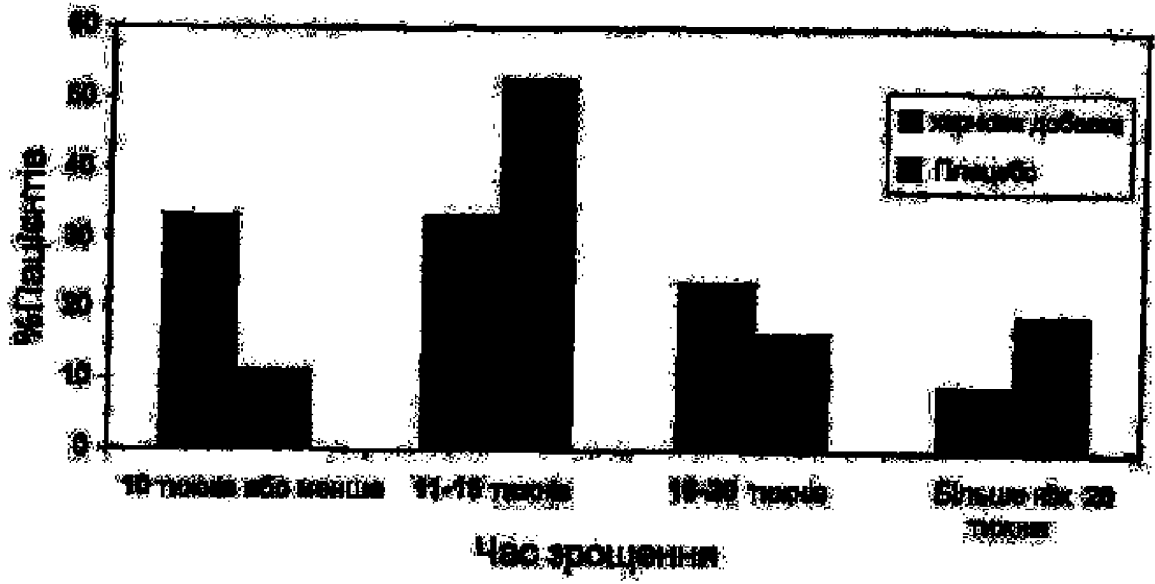


ΦΙΓΥΡΑ 2

U A 8 1 9 7 3 C 2



ФІГУРА 3



ФІГУРА 4

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2008, N 4, 25.10.2008. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 8 1 9 7 3 C 2

U A 8 1 9 7 3 C 2