NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO (11) **310057** (13) B1

(51) Int Cl[7] A 61 K 31/66, A 61 P 19/00

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19964486	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1995.04.24. PCT/IB95/00288
(22) Inng. dag	1996.10.22	(85) Videreføringsdag	1996.10.22
(24) Løpedag	1995.04.24	(30) Prioritet	1994.05.04. GB. 9408775
(41) Alm. tilgj.	1996.10.22		
(45) Meddelt dato	2001.05.14		

(71) Patenthaver Novartis AG, CH-4002 Basel, CH
(72) Oppfinner Allen E. Goodship, Stoke Gifford, Bristol, England, GB
John Kenwright, Cumnor, Oxford, England, GB
Jonathan Green, Arlesheim, CH
(74) Fullmektig Bryns Zacco AS, 0106 Oslo

(54) Benevnelse **Anvendelse av visse metanbisfosfonsyrederivater for å forhindre løsning av protese og protesemigrering**

(56) Anførte publikasjoner NO 19964441

(57) Sammendrag Det er beskrevet anvendelse av visse metanbisfosfonsyrederivater (for fremstilling av et farmsøytisk preparat) for forebyggelse og behandling av proteseløsning og protese-migrering i pattedyr innbefattende mennesker.

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av 1-hydroksy-2-(imidazol-1-yl)etan-1,1-difosfonsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller hydrat derav for forebyggelse og behandling av proteseløsning og protesemigrering.

Artroplasti, spesielt av hofteleddet, er nå en vanlig fremgangsmåte for behandling av pasienter med osteoartritt, rheumatoid artritt og osteoporotisk fraktur. Ca. 800.000 hofteerstatninger utføres verden over hvert år. Dette antallet er stadig økende, yngere pasienter behandles og pasienter lever langt lengere og venter alle å føre et mobilt, uavhengig liv. På tross av den uomtvistelige suksessen ved denne teknikken oppstår ofte komplikasjoner og kan eventuelt kreve kostbare kirurgiske korrekturer (3 til 4 korrekturer er ikke uvanlig for en enkelt pasient).

De vanligst komplikasjonene er aseptisk proteseløsning [se f.eks. H. Malchau et al., Acta Orthop. Scand. 64 (1993) 497-506; R.D. Mulrpy Jr. og W.H. Harris, J. Bone Joint Surg. (Br) 72-B (1990) 757-760; M. Winter et al., Clin. Orthop. Rel. Research 282 (1992) 73-80] og migrering av protesen gjennom ben uten åpenbar løsning [se f.eks. B.B. Wroblewski og P.D. Siney, Clin. Orthop. Rel. Research 285 (1992) 45-47; M. Winter et al. loc. cit.]. Disse komplikasjonene resulterer i betydelig sykelighet, så som smerte og redusert mobilitet. De opptrer ved både sementerte og usementerte proteser, uavhengig av utførelse, materiale eller belegg.

Tidligere tilnærmelser for å forhindre disse komplikasjonene har vært konsentrert om endringer ved utførelsen av protesen og valget av forskjellige materiale for dens konstruksjon [se f.eks. H. Malchau et al., loc. cit.; R.D. Mulroy Jr. og W.H. Harris, loc.cit.; M. Winter et al., loc. cit.; B.B. Wroblewski og P.D. Siney, loc.cit.; J. Wilson-MacDonald et al., J. Bone Joint Surg. (Br) 72-B (1990) 423-430]. Bortsett fra noe innledende forskning med ikke-steroidale anti-inflammatoriske legemidler [A. Ohlin og U.H. Lerner, Bone and Mineral 20 (1993) 67-78; J.H. Herman et al., J. Rheumatol. 21 (1994) 338-343], har en farmakologisk tilnærmelse for å forebygge eller behandle komplikasjonene ved artroplasti, spesielt hofte-artroplasti, ikke vært vellykkede.

Metanbisfosfonsyrederivater, spesielt bisfosfonatforbindelser (= bisfosfonater) anvendes klinisk for å inhibere overdreven benresorpsjon i en rekke sykdommer, så som tumorindusert osteolyse, Paget's sykdom og osteoporose [H. Fleisch, Handbook of Expl. Pharmacol. 83 (1988) 441-465]. Radiomerkede bisfosfonater anvendes også diagnostisk for å identifisere seter av høy benomsetning [B.D. Collier et al., J. Nucl. Med. 34 (1993) 2241-2246; I. Fogelman et al., J. Nucl. Med. 34 (1993) 2247-2252].

Innen spesielt det ortopediske feltet er det en sterk fordom mot anvendelse av bisfosfonater. For det første viste forsøk på å anvende det kommersielt tilgjengelige bisfosfonatet etidronat ved forebyggelse av heterotropisk osifikasjon - som er en annen komplikasjon etter artroplasti, men som er svært forskjellig fra proteseløsning og protesemigrering - seg enten ineffektivt eller sågar nedbrytende på grunn av en "rebound" effekt [se f.eks. D.E. Garland, Clin. Orthop. Rel. Research 263 (1991) 13-29; B.J. Thomas og H.C. amstutz, The Hip 1987, 59-69; B.J. Thomas, Orthop. Clin. North America 23 (1992) 347-358].

Videre er det en økende indikasjon på at visse bisfosfonater kan inhibere bendannelse og mineralisering. Kanis lærer, f.eks. i Lancet 1984, 27-33, at bisfosfonater, som inhibitorer for benresorpsjon kan forsinke reparasjonen av mikrofrakturer ved å redusere hastigheten for remodellering. Som et annet eksempel fant Reid et al. i Lancet 1988, 143-146, at bisfosfonatbehandling, i dette spesielle tilfellet utført med et dinatrium-pamidronat, forårsaket en reduksjon i bendannelse og en meget lav hastighet for benomsetning. hvilket øket sannsynligheten for svekket mikrofraktur-reparasjon. Adamson et al. [Lancet 342 (1993) 1459-1460] rapporterer at pamidronat kan inhibere benmineralisering i Paget's sykdom.

Overraskende er det nå funnet av visse metanbisfosfonsyrederivater er nyttige for kostnadseffektiv forebyggelse eller behandling av disse komplikasjonene ved ledderstatning, spesielt hofteerstatning, i pattedyr, innbefattende mennesker.

Dette kan demonstreres ved egnede in vitro- og in vivo-tester. Spesielt in vivo-forsøk viser at bisfosfonatene ifølge oppfinnelsen er effektive ved forebyggelse av proteseløsning i de behandlede dyrene, f.eks. sauer. Dette demonstreres f.eks. ved følgende forsøksfremgangsmåter:
12 voksne hunnsauer, med kroppsvekt ca. 50 kg, inndeles tilfeldig i 2 grupper på 6 dyr og de undergår alle en unilateral total hofteerstatningsoperasjon med implantering av en titanprotese. Umiddelbart etter kirurgi mottar en gruppe av dyr en i.v. infusjon av bisfosfonat og den andre gruppen får saltvann. Denne behandlingen kan senere gjentas, f.eks. ved 4 og 8 uker. Ved regulære månedlige intervaller utsettes hofte- og femoralområdet av hvert dyr for både standard og kvantitativ digital radiografi for å vurdere endringer i bendensitet rundt protesen som en tidlig indikator for proteseløsning. I tillegg bringes dyrene til å gå over en Kistler kraftplate for å måle vertikal grunnreaksjonskraft fra begge bakben for å bestemme benfunksjonalitet og, indirekte, smerte.

Ved 12 måneder etter operasjonen, og 2 uker før avlivelse, får dyrene en dobbelt injeksjon, 10 dager fra hverandre, av fluorescerende benmerke-oksytetracyklin for å lette histomorfometrisk analyse. Ved avslutningen av merkeperioden avlives dyrene og femurene med implantatene fjernes for post mortem analyse. Presisjonssnitt, kuttet og polert fra femurene underkastes radiografi for å bestemme bentap rundt implantatet. Tilsvarende seksjoner analyseres også ved histomorfometri for å vurdere benresorpsjon og dannelse ved vevsnivået. Endelig underkastes seksjoner av ben inneholdende implantatet en mekanisk "push-out" test på en materialtestemaskin for å måle styrken av binding mellom metallimplantatet og det omgivende benet.

En sammenligning av forsøksdyrene behandlet med et bisfosfonat ifølge foreliggende oppfinnelse og kontrolldyrene demonstrerer klart at bisfosfonatbehandlingen er fordelaktig for å forebygge og behandle proteseløsning.

Oppfinnelsen vedrører derfor anvendelsen av et metanbisfosfonsyrederivat valgt fra 1-hydroksy-2-(imidazol-1-yl)etan-1,1-difosfonsyre; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et hvilket som helst hydrat derav, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for forebyggelse og behandling av proteseløsning og protesemigrering i pattedyr innbefattende mennesker.

Som allerede nevnt opptrer proteseløsning og protesemigrering ofte som en komplikasjon etter artroplasti. Artroplasti betyr en partiell, f.eks. hemi, eller total artroplasti av et hvilket som helst ledd, spesielt hofte og kne, og spesielt hofte.

Farmasøytisk akseptable salter er fortrinnsvis salter med baser, hensiktsmessig metallsalter avledet fra grupper Ia, Ib, IIa og IIb fra den periodiske tabellen over elementene, innbefattende alkalimetallsalter, f.eks. kalium- og spesielt natriumsalter, eller jordalkalimetallsalter, fortrinnsvis kalsium- eller magnesiumsalter, og også ammoniumsalter med ammoniakk eller organiske aminer.

Spesielt foretrukne farmasøytisk akseptable salter er de hvor ett, to, tre eller fire, spesielt ett eller to, av de sure hydrogenatomene av bisfosfonsyren er erstattet med et farmasøytisk akseptabelt kation, spesielt natrium, kalium eller ammonium, først og fremst natrium.

En meget foretrukket gruppe av farmasøytisk akseptable salter er kjennetegnet ved at den har ett surt hydrogen og ett farmasøytisk akseptabelt kation, spesielt natrium, i hver av fosfonsyregruppene.

Alle metanbisfosfonsyrederivatene nevnt ovenfor er velkjente fra litteraturen. Dette innbefatter deres fremstilling (se f.eks. EP-A-513760, s. 13-48). For eksempel fremstilles 3-amino-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre som beskrevet f.eks. i US-patent 3962432 såvel som i US-patenter 4639338 og 4711880, og 1-hydroksy-2-(imidazol-1-yl)etan-1,1-difosfonsyre fremstilles som beskrevet f.eks. i US-patent 4939130.

De farmasøytisk nyttige metanbisfosfonsyrederivatene kan anvendes i form av en mulig isomer eller av en blanding av isomerer, typisk som optiske isomerer, så som enantiomerer eller diastereoisomerer eller geometriske isomerer, typisk cis-transisomerer. De optiske isomerene oppnås i form av de rene antipodene og/eller som racemater.

De farmasøytisk nyttige metanbisfosfonsyrederivatene kan også anvendes i form av deres hydrater, eller innbefatte andre oppløsningsmidler anvendt for deres krystallisasjon.

Metanbisfosfonsyrederivatet anvendes fortrinnsvis i form av et farmasøytisk preparat som inneholder en terapeutisk effektiv mengde av den aktive bestanddelen, eventuelt sammen med eller i blanding med uorganiske eller organiske, faste eller flytende, farmasøytisk akseptable bærere som er egnede for administrering.

De farmasøytiske preparatene kan f.eks. være preparater for enteral, så som oral, rektal, aerosolinhalerings- eller neseadministrering, preparater for parenteral, så som intravenøs eller subkutan administrering, eller preparater for transdermal administrering (f.eks. passive eller iontoforetiske). Videre kommer direkte lokaladministrering ved tidspunktet for operasjon i betraktning. Det som menes ved den sistnevnte type administrering er belegging av den eksponerte benoverflaten hvortil implantatet festes, med et bisfosfonat ifølge oppfinnelsen, f.eks. ved å vaske benoverflaten med en bisfosfonatoppløsning. Med denne typen administrering menes ikke belegging av protesen med bisfosfonater.

Fortrinnsvis blir de farmasøytiske preparatene tilpasset for oral eller parenteral (spesielt intravenøs eller transdermal) administrering før, under eller etter proteseimplantering,

eller for lokal administrering under proteseimplantering. Intravenøs og oral, først og fremst intravenøs, administrering anses å være av spesiell betydning.

Den spesielle administreringsmåten og doseringen velges av den behandlende legen som tar i betraktning spesielle forhold ved pasienten, spesielt alder, vekt, livsstil, aktivitetsnivå, hormonell status (f.eks. post-menopausal), benmineraldensitet og type protese som skal implanteres.

Doseringen av den aktive bestanddelen kan avhenge av forskjellige faktorer, så som effektivitets- og aksjonsvarighet for den aktive bestanddelen, administreringsmåte, varmblodig species og/eller kjønn, alder, vekt og individuell tilstand for det varmblodige dyret.

Normalt er doseringen slik at en enkelt dose på fra 0,002-3,40 mg/kg, spesielt 0,01-2,40 mg/kg, administreres til et varmblodig dyr med vekt ca. 75 kg. Om ønsket kan denne dosen også tas i flere, eventuelt like, deldoser.

"mg/kg" betyr mg legemiddel pr. kg kroppsvekt for pattedyret - innbefattende menneske - som skal behandles.

Dosen nevnt ovenfor - enten administrert som en enkeltdose (som er foretrukket) eller i flere deldoser - kan gjentas, f.eks. én gang daglig, én gang ukentlig, én gang månedlig, én gang hver tredje måned, én gang hver sjette måned eller én gang årlig. Med andre ord, kan de farmasøytiske preparatene administreres ved fremgangsmåter varierende fra kontinuerlig daglig behandling til intermetterende cyklisk terapi.

Fortrinnsvis administres metanbisfosfonsyrederivatene i doser som er av samme størrelsesorden som de som anvendes ved behandlingen av sykdommer som klassisk behandles med metanbisfosfonsyrederivater, så som Paget's sykdom, tumorindusert hyperkalcemi eller osteoporose. Med andre ord administreres metanbisfosfonsyrederivatene fortrinnsvis i doser som likeledes ville være effektive ved behandlingen av Paget's sykdom, tumorindusert hyperkalcemi eller osteoporose, det vil si at de administreres i doser som likeledes ville være effetkive for å inhibere benresorpsjon.

Formuleringer i enkeltdoseform inneholder fortrinnsvis fra ca. 1 % til ca. 90 %, og formuleringer som ikke er i enkeltdoseform inneholder fortrinnsvis fra ca. 0,1 % til ca.

20 % av den aktive bestanddelen. Enkeltdose-enhetsformer, så som kapsler, tabletter eller dragéer inneholder f.eks. fra ca. 1 mg til ca. 500 mg av den aktive bestanddelen.

Farmasøytiske preparater for enteral og parenteral administrering er f.eks. de i doseringsenhetsformer, så som dragéer, tabletter eller kapsler og også ampuller. De fremstilles ved i og for seg kjent måte, f.eks. ved hjelp av konvensjonelle blande-, granulerings-, konfeksjonerings-, oppløsnings- eller lyofiliseringsprosesser. For eksempel kan farmasøytiske preparater for oral administrering oppnås ved å kombinere den aktive bestanddelen med faste bærere, hvor det er egnet ved granulering av en resuleterende blanding, og bearbeidelse av blandingen eller granulatet, om ønsket eller nødvendig etter tilsetning av egnede hjelpestoffer, til tabletter eller gragékjerner.

Egnede bærere er spesielt fyllstoffer, så som sukkertyper, f.eks. laktose, sakkarose, mannitol eller sorbitol, cellulosepreparater og/eller kalsiumfosfater, f.eks. trikalsiumfosfat eller kalsiumhydrogenfosfat, og også bindemidler, så som stivelsespastaer, ved anvendelse av f.eks. mais, hvete, ris eller potetstivelse, gelatin, tragant, metylcellulose og/eller polyvinylpyrrolidon og, om ønsket, sprengmidler, så som de ovenfor nevnte stivelsene, videre karboksymetylstivelse, tverrbundet polyvinylpyrrolidon, agar aller alginsyre eller et salt derav, så som natriumalginat. Hjelpestoffer er spesielt flytregulerende midler og smøremidler, f.eks. kiselsyre, talk, stearinsyre eller salter derav, så som magnesium- eller kalsiumstearat, og/eller polyetylenglykol. Dragékjerner utstyres med egnede belegg som kan være resistente overfor magesafter, det anvendes blant annet konsentrerte sukkeroppløsninger som eventuelt inneholder gummi arabicum, talk, polyvinylpyrrolidon, polyetylenglykol og/eller titandioksyd, eller lakkoppløsninger i egnede organiske oppløsningsmidler eller oppløsningsmiddelblandinger, eller for å fremstille belegg som er resistente mot magesafter, oppløsninger av egnede cellulosepreparater, så som acetylcelluloseftalat eller hydroksypropylmetylcelluloseftalat. Fargende stoffer eller pigmenter kan tilsettes til tablettene eller dragébeleggene, f.eks. for det formål å identifisere eller indikere forskjellige doser av aktiv bestandddel.

Andre oralt administrerbare farmasøytiske preparater er tørr-fylte kapsler fremstilt av gelatin, og også myke, forseglede kapsler fremstilt av gelatin og en mykner, så som glyserol eller sorbitol. De tørr-fylte kapslene kan inneholde den aktive bestanddelen i for av et granulat, f.eks. i blanding med fyllstoffer, så som laktose, bindemidler, så som stivelser og/eller glidemidler, så som talk eller magnesiumstearat, og, når det er egnet, stabiliseringsmidler. I myke kapsler er den aktive bestanddelen fortrinnsvis oppløst eller

suspendert i egnede væsker, så som fettholdige oljer, paraffinolje eller flytende polyetylenglykoler, det er også mulig å tilsette stabiliseringsmidler.

Parenterale preparater er spesielt injiserbare fluider som er effektive på forskjellige måter, så som intravenøse, intramuskulært, intraperitonealt, intranasalt, intradermalt eller subkutant. Slike fluider er fortrinnsvis isotoniske, vandige oppløsninger eller suspensjoner som kan fremstilles før anvendelse, f.eks. fra lyofiliserte preparater, som inneholder den aktive bestanddelen alene eller sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer. De farmasøytiske preparatene kan være steriliserte og/eller inneholde hjelpestoffer, f.eks. konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, fuktemidler og/eller emulgeringsmidler, oppløseliggjørende midler, salter for regulering av det osmotiske trykket og/eller buffere.

Egnede preparater for transdermal tilførsel innbefatter en effektiv mengde av den aktive bestanddelen med bærer. Fordelaktige bærere innbefatter absorberbare farmakologisk akseptable oppløsningsmidler for å assistere passasje gjennom vertens hud. Karakteristisk er transdermale innretninger i form av en bandasje bestående av et bakside-element er reservoar inneholdende forbindelsen eventuelt med bærere, eventuelt en hastighetskontrollerende barriere, for å avlevere den aktive bestanddelen ver bærerens hud ved en kontrollert og på forhånd bestemt hastighet over et forlenget tidsrom, og innretninger for å sikre anordningen til huden.

De følgende eksemplene illustrerer oppfinnelsen beskrevet ovenfor. Betegnelsen "aktiv bestanddel" er å forstå som et hvilket som helst av metanbisfosfonsyrederivatene nevnt ovenfor som anvendelig ifølge foreliggende oppfinnelse.

Biologisk eksempel

Benforandringer forårsaket av bifosfonatbehandling i en modell for aseptisk proteseløsning

Formålet ved dette arbeidet var å studere benforandringene som induseres ved 1-hydroksy-2-(imidazol-1-yl)etan-1,1-difosfonsyre i en hundemodell for aseptisk løsning av hofteimplantat. Mellom 10 og 20 % av hofteerstatninger er gjentagelser av mislykkede førsteimplanteringer. Årsaken er aseptisk løsning forårsaket av polyetylen og andre nedslitte rester som fører til inflammasjon og benresorpsjon. Bisfosfonater skulle forebygge benresorpsjonen som fører til implantatløsning. I dette studiet ble 30 voksne hannhunder gitt en usementert titan-lårprotese og en sementert hofteskål. Lår-

komponentene inneholdt flere horisontale fordypninger som var fylt med polyetylen-partikler av micronstørrelse i levret blod. Hver gruppe på 10 hunder mottok ukentlig s.c. injeksjoner av: bindemiddel i gruppe 1 (kontroll), 2 µg/kg 1-hydroksy-2-(imidazol-1-yl)etan-1,1-difosfonsyre (lav dose) i gruppe 2 og 10 µg/kg (høy dose) i gruppe 3. Hundene fikk vandre fritt rundt etter operasjonen og ble avlivet etter 26 uker. De opererte bena ble undersøkt ved røntgen før operasjonen og ved dag 1 og ved 2, 4 og 6 måneder etter operasjonen. Membranene som omga implantatet ble tatt ut og undersøkt histologisk. De besto av hyalinisert fibervev med polyetylenfragmenter og infiltrering av histiocytter og noen lymfocytter. Det var ingen histologiske forskjeller mellom de 3 gruppene. Det ble radiografisk observert spredt og lokalisert periosteal ny bendannelse hovedsakelig i høydosegruppen og i en mindre utstrekning i lavdosegruppen og kun sporadisk i kontrollgruppen. Mekanisk testing ble utført på 4 langsgående rektangulære striper på hvert lårben. Disse 4-punkts bøyetestene viste at elastisk modul og bøye-belastning økte betraktelig med økende dose av 1-hydroksy-2-(imidazol-1-yl)etan-1,1-difosfonsyre. Disse resultatene indikerer at 1-hydroksy-2-(imidazol-1-yl)etan-1,1-difosfonsyre-behandling øker de mekaniske egenskapene av ben og øker periosteal ny bendannelse i denne modellen for antiseptisk løsning.

Eksempel 1: Kapsler inneholdende belagte pellets av, f.eks., dinatriumparmidronat-pentahydrat, som aktiv bestanddel.

Kjernepellet:

aktiv bestandeel (nedmalt)	197,3 mg
mikrokrystallinsk cellulose ("Avicel PH 105")	52,7 mg
	250,0 mg

+ indre belegg:

cellulose "HP-M 603"	10,0 mg
polyetylenglykol	2,0 mg
talk	8,0 mg
	270,0 mg

+ magesyre-resistent ytre belegg:

"Eudragit L 30 D" (fast)	90,0 mg
trietylcitrat	21,0 mg
"Antifoam AF"	2,0 mg
vann	
talk	7,0 mg
	390,0 mg

En blanding av dinatriumparmidronat med "Avicel PH 105" fuktes med vann og knas, ekstruderes og formes til sfærer. De tørkede pelletene ble deretter trinnvis belagt i det fluidiserte sjiktet med et indre belegg, bestående av cellulose "HP-M 603", polyetylenglykol (PEG) 8000 og talk, og det vandige magesyreresistente belegget, bestående av "Eudragit L 30 D", trietylcitrat og "Antifoam AF". De belagte pelletene pudres med talk og fylles i kapsler (kapselstørrelse 0) ved hjelp av en kommersiell kapselfyllemaskin, f.eks. Höflinger og Karg.

Eksempel 2: Monolitt-adhesiv transdermalt system, inneholdende som aktiv bestanddel, f.eks., 1-hydroksy-2-imidazol-1-yl)-etan-1,1-difosfonsyre:

Sammensetning:

polyisobutylen (PIB) 300 ("Oppanol B1", BASF)	5,0 g
PIB 35000 ("Oppanol B10", BASF)	3,0 g
PIB 1200000 ("Oppanol B100", BASF)	9,0 g
hydrogenert hydrokarbonharpiks ("Escorez 5320" Exxon)	43,0 g
1-dodecylazacykloheptan-2-on ("Azone"m Nelson Res., Irvine/CA)	20,0 g
aktiv bestanddel	20,0 g
totalt	100,0 g

Fremstilling:

Komponentene ovenfor oppløses sammen i 150 g av petroleumsfraksjon 100-125 med spesielt kokepunkt ved rulling på et rullelagersjikt. Oppløsningen påføres på en polyesterfilm ("Hostaphan", Kalle) ved hjelp av en spredningsinnretning ved anvendelse av et 300 µm sjaberblad, hvilket gir belegg på ca. 75 g/m². Etter tørking (15 minutter ved 60°C) påføres en silikonbehandlet polyesterfilm (tykkelse 75 µm, Laufenberg) som den avtrekkbare filmen. De ferdige systemene stanses ut i størrelser i den ønskede formen på fra 5 til 30 cm² ved å anvende et stanseverktøy. De fullstendige systemene forsegles individuelt i poser av aluminiumbelagt papir.

Eksempel 3: Flaske inneholdende 1,0 mg tørr, lyofilisert 1-hydroksy-2-(imidazol-1-yl)-etan-1,1-difosfonsyre (blandede natriumsalter derav). Etter fortynning med 1 ml vann oppnås en oppløsning (konsentrasjon 1 mg/ml) for i.v. infusjon.

Sammensetning.

aktiv bestanddel (fri difosfonsyre)		1,0 mg
mannitol		46,0 mg
trinatriumcitrat x 2 H_2O	ca.	3,0 mg
vann		1 ml
vann for injeksjon		1 ml.

I 1 ml vann titreres den aktive bestanddelen med trinatriumcitrat x 2 H_2O til pH 6,0. Deretter tilsettes mannitolen og oppløsningen lyofiliseres og lyofilisatet fylles i en flaske.

Eksempel 4: Ampulle inneholdende dinatriumpamidronat-pentahydrat oppløst i vann. Oppløsningen (konsentrasjon 3 mg/ml) er for i.v. infusjon etter fortynning.

Sammensetning:

aktiv bestanddel	19,73 mg
(= 15,0 mg vannfri aktiv bestanddel)	
mannitol	250 mg
vann for injeksjon	5 ml.

Eksempel 5: Tabletter hver inneholdende 50 mg 3-[N(2-fenyltioetyl)-N-metylamino]-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre kan fremstilles som følger:

Sammensetning (10.000 tabletter):

aktiv bestanddel	500,0 g
laktose	500,0 g
potetstivelse	325,0 g
gelatin	8,0 g
talk	60,0 g
magnesiumstearat	10,0 g
silisiumdioksyd (findelt)	20,0 g
etanol	q.s.

Den aktive bestanddelen blandes med laktosen og 292 g potetstivelse og blandingen fuktes med en etanolisk oppløsning av gelatinen og granuleres gjennom en sikt. Etter at kornene er tørket innblandes resten av potetstivelsen, magnesiumstearatet og silisiumdioksydet og blandingen komprimeres for å gi tabletter, hver med vekt 145,0 mg og inneholdende 50,0 mg aktiv bestanddel, som om ønsket kan utstyres med bruddfordypninger for å muliggjøre finere innstilling av doseringen.

P a t e n t k r a v

1.

Anvendelse av metanbisfosfonsyrederivat valgt fra 1-hydroksy-2-(imidazol-1-yl)etan-1,1-difosfonsyre; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et hvilket som helst hydrat derav, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for forebyggelse og behandling av proteseløsning og protesemigrering i pattedyr innbefattende mennesker.

2.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor protesen er en hofteprotese.

3.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor det farmasøytiske preparatet er tilpasset for intravenøs administrering.

4.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor det farmasøytiske preparatet er tilpasset for transdermal administrering.

5.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor det farmasøytiske preparatet er tilpasset for oral administrering.