



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **328734**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/663 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/662 (2006.01)

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20044195	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.05.02 PCT/EP03/004629
(22)	Inng.dag	2010.02.17	(85)	Videreføringsdag	2010.02.17
(24)	Løpedag	2003.05.02	(30)	Prioritet	2002.05.10, EP, 02010136
(41)	Alm.tilgj	2004.10.01			
(45)	Meddelt	2010.05.03			
(73)	Innehaver	F Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 BASEL, Sveits			
(72)	Oppfinner	Frieder Bauss, Rottstrasse 11, DE-67141 NEUHOFEN, Tyskland Bernhard Pichler, Boettgerstrasse 10A, DE-68775 KETSCH, Tyskland Stephen Turley, Haselrain 17, CH-4130 BOTTMINGEN, Sveits			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Anvendelse av ibandroninsyre for fremstilling av medikamenter til behandling og prevensjon av osteoprose			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 01/15703 A1, WO 01/82903 A1			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelsen av bisfosfoninsyrer eller farmasøytisk akseptable salter derav for fremstilling av medikamenter for forhindring eller behandling av forstyrrelser særpregede ved patologisk økning i benresorpsjon, spesielt for forhindring og behandling av osteoporose.

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelsen av (1-hydrokso-3-(N-metyl-N-pentyl)aminopropyliden-1,1,-bisfonfoninsyre (ibandroninsyre) eller farmasøytisk akseptable salter derav for fremstilling av medikamenter til forebygging eller behandling av forstyrrelser særpregget ved patologisk økning i benresorpsjon, spesielt for å forhindre og behandle osteoporose, og hvor medikamentet omfatter de trekk som er nevnt i krav 1.

Ben tjener primært som en støtte, og ben er følgelig ofte ansett å være et enkelt byggemateriale. Ben er imidlertid et komplisert biomateriale tilpasset til en bred variasjon av behov, stimulanser og skader som den blir utsatt for. Endoprotoser er tilgjengelige som erstatninger for ben og ledd. Endoprotoser, selv når biomekanisk svært forfinet, har ikke en aktiv effekt på miljø- og belastningsfaktorer.

Et mangfold av forstyrrelser hos mennesker og pattedyr innebærer eller er assosiert med unormal benresorpsjon. Slike forstyrrelser inkluderer, men er ikke begrenset til, osteoporose, Pagets sykdom, periprostetisk bentap eller osteolyse, og hyperkalsemi av ondartet og metastatisk bensykdom. Den meste vanlige av disse forstyrrelsene er osteoporose, som er den mest vanlige manifestering som forekommer postmenopausalt hos kvinner. På grunn av osteoporose, så vel som andre forstyrrelser assosiert med bentap, er kroniske lidelser, er det antatt at egnet terapi vil vanligvis kreve kronisk behandling.

Bisfosfonater, det vil si bisfosfoninsyrer eller farmasøytisk akseptable salter derav, er syntetiske analoger av naturlig forekommende pyrofosfat. På grunn av sin markerte affinitet for fastfasekalsiumfosfat, binder bisfosfonater kraftig til benmineral. Farmakologisk aktive bisfosfonater er godt kjent på fagområdet og er sterke hemmere av benresorpsjon og er derfor nyttige ved behandlingen og forhindring av sykdommer som innebærer unormal benresorpsjon, spe-

sielt osteoporose, Pagets sykdom, hyperkalsemi ved ondartethet, og metastatisk og metaboliske benforstyrrelser.

Bisfosfonater som farmasøytiske agenser er for eksempel beskrevet i EP-A-170,228, EP-A-197,478, EP-A-22,751; EP-A-252,504, EP-A-252,505, EP-A-258,618, EP-A-350,002, EP-A-273,190, WO-A-90/00798, etc..

Farmasøytiske former for bisfosfonater som er i dag på markedet er orale formuleringer (tabletter eller kapsler) eller løsninger for intravenøs injeksjon eller infusjon. De er godt tolerert systemisk når administrert ved terapeutiske doser. Bisfosfonater som en klasse er imidlertid irriterende for hud og slimhinne-membraner og bivirkninger i fordøyelsessystemet kan oppstå når de gis på en kontinuerlig basis oralt, som for eksempel uheldige tilstander i spiserøret eller forstyrrelser i den gastrointestinale kanalen. Følgelig, og på grunn av sin lave orale biotilgjengelighet, har den orale administrasjonsveien frem til i dag, måttet følge besværlige anbefalinger for bruk av pasienten.

Bisfosfonater kan klassifiseres i to grupper med forskjellige virkningsmoduser. Ibandronat tilhører den sterke nitrogeninnholdende bisfosfonatgruppen [Russell RGG, Rogers MJ. Bisphosphonates: From the laboratory to the clinic and back again. Bone 25(1):97-106 (1999); Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. Cellular Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Cancer 88(12) Suppl: 2961-2978 (2000)]. Ibandronat er en av de mest kraftfulle bisfosfonater som i dag er under klinisk utvikling i osteoporose og metastatiske bensykdommer. Ibandronat er 2, 10, 50 og 500 ganger mer kraftfull enn henholdsvis risedronat, alendronat, pamidronat, og kloridronat i dyremodeller av benresorpsjon [Mühlbauer R.C., F. Bauss, R. Schenk, M. Janner, E. Bosies, K. Strein, og H. Fleisch. BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. J. Bone Miner. Res. 6: 1003-1011 (1991)].

- Ibandronat hemmer benresorpsjon uten å hemme mineraliseringen (Mühlbauer R.C., F. Bauss, R. Schenk, M. Janner, E. Bosies, K. Strein, og H. Fleisch. BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. J. Bone Miner. Res. 6; 1003-1011 (1991)).
 5 Det har vært vist å senke osteoklastaktivitet, og således hemmer bendestruksjon. Ved høye doser reduserer den også antallet osteoklaster (Mühlbauer R.C., F. Bauss, R. Schenk, M. Janner, E. Bosies, K.
 10 Strein, og H. Fleisch. BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. J. Bone Miner. Res. 6; 1003-1011 (1991)).

Som beskrevet blir bisfosfonater akseptert å gi sterk effekt ved håndteringen av osteoporose. Gitte administrasjonsbegrensninger assosiert med lav oral biotilgjengelighet og faren for gastrointestinale effekter foreligger imidlertid en klar åpning for en kur som byr på forbedret
 15 beleilighet og fleksibilitet, som fører til et høyere anvendelighetsnivå og bedre pasient behandling/tilfredsstillehet. Intermitterende kurer slik som for eksempel en ukentlig administrasjon, har vært beskrevet på fagområdet, men slike intermitterende behandlinger fører ikke til de ønskede resultatene.
 20

Det har nå blitt funnet at forhindringen eller behandlingen av forstyrrelser særpregt ved patologisk økning i benresorpsjon slik som osteoporose, kan forbedres ved månedlig administrasjon av 150 mg av et bisfosfonat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, spesielt ved en månedlig administrasjon av ibandronat, det vil si ibandroninsyre eller
 25 et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
 30

Foreliggende oppfinnelse vedrører således anvendelsen av ibandroninsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstillingen av medikamenter for forebygging eller behandling av lidelser særpregt ved patologisk økning i benresorpsjon, hvori medikamentet
 35

- a) omfatter en effektiv dose på omkring 150 mg ibandroninsyre eller et akseptabelt salt derav og
- b) medikamentet er tilrettelagt for å bli administrert oralt en dag per måned.

5 Før det kliniske ibandronat utviklingsprogrammet ble stilt
ferdig, hadde ingen bisfosfonat vist mulig benbruddreduk-
sjonseffektivitet med et medikamentfritt interval lengre
enn den daglige administrasjon. I korthet kan det opplyses
at det er ganske uventet at fordelene ved redusert benbrudd
10 kan oppnås fra månedlig administrasjon av oral ibandronat
med en enkel tablett administrasjonsplan.

Ibandroninsyre eller farmasøytisk akseptable salter derav
kan således anvendes for fremstillingen av et medikament
for forhindring eller behandling av forstyrrelser særpreget
15 ved patologisk økning i benresorpsjon, for eksempel osteo-
porose.

Uttrykket "farmasøytisk akseptabel" som benyttet heri betyr
saltene eller chelaterende agenser som er akseptable med
hensyn til toksisitet.

20 Uttrykket "farmasøytisk akseptabelt salt" viser til ammoni-
akksalter, alkaliske metallsalter slik som kalium og natri-
um (inkludert mono-, di- og tri-natrium) salter (som er fo-
retrukket), jordalkalimetallsalter slik som kalsium og mag-
nesiumsalter, salter med organiske baser slik som dicyklo-
25 heksylaminsalter, N-metyl-D-glukamin, og salter med amino-
syrer slik som arginin, lysin og lignende.

Uttrykket "forstyrrelser særpreget ved patologisk økning i
benresorpsjon" viser til medisinsk beskrevne lidelser med
eller uten en identifiserbar årsak (slik som post-menopau-
30 sal osteoporose, idiopatisk juvenil osteoporose, osteopo-
rose assosiert med Klinefelter's syndrom, mannlig osteo-
porose, osteoporose grunnet ernæringsfaktorer, organtrans-

plantasjons relatert osteoporose, immobilitet assosiert osteoporose, betennelsestilstander og kortikosteroid induisert osteoporose).

Uttrykket "medikament" viser til en farmasøytisk sammensetning. Uttrykket omfatter enkelt- eller flerlags administrasjonsopplegg.

Medikamentet blir fortrinnsvis administrert på en dag per måned. Medikamentet blir fortrinnsvis administrert som en enkel dose.

Uttrykket "effektiv dose" viser til omtrent 50 til omtrent 250 mg, mest foretrukket til omtrent 100 til omtrent 150 mg, av ibandroninsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Som bemerket kan den effektive dosen være enkel dose.

"Bisfosfoninsyrer og farmasøytisk akseptable salter derav" som farmasøytiske agenser er beskrevet i for eksempel US patentnumrene 4,509,612, 4,666,895, 4,719,203, 4,777,163, 5,002,937, 4,971,958 og 4,958,839 og i europeisk patentsøknader nr. 252,504 og 252,505.

Fremgangsmåter for fremstilling av bisfosfoninsyrer og farmasøytisk akseptable salter derav kan finnes i, for eksempel US patentnumrene 3,962,432, 4,054,598, 4,267,108, 4,327,039, 4,407,761, 4,621,077, 4,624,947, 4,746,654, 4,922,077, 4,970,335, 5,019,651, 4,761,406, 4,876,248; i J. Org. Chem. 32, 4111 (1967) og europeisk patentsøknad 252,504. Eksempler på basesalter av bisfosfoninsyrer inkluderer ammoniakksalter, alkaliske metallsalter slik som kalium og natrium (inkludert mono-, di- og tri-natrium) salter (som er foretrukket), jordalkalimetallsalter slik som kalsium- og magnesiumsalter, salter med organiske baser slik som dicykloheksylaminsalter, N-metyl-D-glukamin, og salter med aminosalter slik som arginin, lysin og lignende. Ikke-toksiske, fysiologisk akseptable salter er foretruk-

ket. Saltene kan fremstilles ved fremgangsmåter kjent på fagområdet, slik som beskrevet i europeisk patentsøknad 252,504 eller i US patentnummer 4,922,077.

Medikamentet omfatter fortrinnsvis 150 mg ibandroninsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Medikamentet blir fortrinnsvis administrert som en enkel dose.

Ibandroninsyre(1-hydroksy-3-(N-metyl-N-pentyl)aminopropyliden-1,1-bisfosfoninsyre) eller fysiologisk kompatible salter derav er spesielt foretrukket, for eksempel ibandroninsyre, mononatriumsalt, monohydrat.

Ibandroninsyre og de farmasøytisk akseptable saltene kan administreres alene eller i kombinasjon med andre benaktive stoffer, enten i fastkombinasjoner eller separat både fysisk og i tid, inkludert hormoner, slik som et steroidhormon, for eksempel et østrogen; en partiell østrogenagonist, eller østrogen-gestagenkombinasjon; en kalsitonin eller analog eller derivat derav, for eksempel laks, ål eller human kalsitonin paratyroidhormon eller analoger derav, for eksempel PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31)NH₂ eller PPTS 893; en SERM (Selektiv østrogenreseptormodulator), for eksempel raloksifen, lasofoksifen, TSE-434, FC1271, tibolon, vitamin D eller en analog. Slike ytterligere benaktive stoffer kan administreres oftere enn bisfosfonatet.

Egnede farmasøytiske sammensetninger er kjent på fagområdet og har vært beskrevet for eksempel i US patent nr. 6,143,326 og 6,294,196.

For fremstillingen av tabletter, belagte tabletter, dragéer eller harde gelatinkapsler, kan ibandroninsyre blandes sammen med farmasøytisk inerte, uorganiske eller organiske eksipienser. Eksempler på egnede eksipienser for tabletter, dragéer eller harde gelatinkapsler inkluderer laktose,

maisstivelse eller derivater derav, talkum eller stearinsyre eller salter derav.

Farmasøytiske sammensetninger kan også inneholde konserveringsmidler, solubiliseringssmidler, stabiliseringsmidler, fuktemidler, emulgeringsmidler, søttestoffer, fargemidler, luktemidler, salter for variasjon av osmotisk trykk, buffere, belegningsagenser eller antioksidanter. De kan også inneholde andre terapeutisk nyttige agenser. Den farmasøytiske sammensetningen er fortrinnsvis en filmbelagt tablett hvori tablettkjernen omfatter 150 mg ibandroninsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som definert ovenfor og en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser valgt fra gruppen bestående av laktose, polyvinylpyrrolidon, mikrokrySTALLinsk cellulose, krosopovidon, stearinsyre, silikondioksid og tablettkjernen omfatter en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser valgt fra gruppen bestående av hydroksypropylmetylcellulose, titandioksid, talkum og polyetylglykol 6.000. Disse sammensetningene er kjent på fagområdet og beskrevet for eksempel i US patent nr. 6,143,326 og 6,294,196.

Oppfinnelsen vil nå bli forklart med henvisning til eksemplifiserte utførelser.

Eksempler

Eksempel 1: Farmasøytisk sammensetning

Eksemplet viser sammensetningen av en 50 mg tablett. Sammensetningen og fremstilling av disse tablettene er kjent på fagområdet og beskrevet i for eksempel i US patentnumrene 6,143,326 og 6,294,196.

Andre sammensetningene kan fremstilles ved å justere ingrediensene ifølge mengden bisfosfonat, for eksempel ibandroninsyre, mononatriumsalt, monohydrat.

50 mg filmbelagt tablett	
Bestanddeler:	mg per tablett
Tablettkjerne:	
Ibandroniinsyre, mono-natriumsalt, monohydrat	56,250
Laktosemonohydrat	92,750
Povidon K 25	5,000
Mikrokrystallinsk cellulose	30,000
Krospovidon	10,000
Renset stearinsyre	4,000
Kolloidal silikondioksid	2,000
Tablettbelegg:	
Hydroksypropylmetylcellulose	5,1425
Titandioksid	2,4650
Talkum	0,8925
Polyetylenglykol 6.000	1,5000
Endelig vekt:	210,000

P a t e n t k r a v

1. Anvendelse av en ibandroninsyre eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et medikament egnet for forebygging eller behandling av forstyrrelser særpreg⁵et ved patologisk økning i benresorpsjon hvori medikamentet
 - a) omfatter en effektiv dose på omkring 150 mg ibandroninsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og
 - b) medikamentet er tilrettelagt for å bli administrert¹⁰ oralt en dag per måned.
2. Anvendelse ifølge krav 1 hvor sykdommen er osteoporose.
3. Anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori ibandroninsyren foreligger i form av sitt mononatriumsalt, monohydrat.
- ¹⁵ 4. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori medikamentet er en filmbelagt tablett hvori tablettkjernen omfatter 150 mg ibandroninsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som definert i kravene 1 til 3, og en eller flere farmasøytisk akseptable eksipien²⁰ser valgt fra gruppen bestående av laktose, polyvinylpyrrolidon, mikrokrySTALLinsk cellulose, krospovidon, stearinsyre, silikondioksid og tablettkjernen omfatter en eller flere farmasøytisk akseptable eksipien²⁵ser valgt fra gruppen bestående av hydroksypropylmetylcellulose, titandioksid, talkum og polyetylglykol 6.000.
5. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kraven 1 til 4, hvori medikamentet blir administrert som en enkel dose.